

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Cellulaire et Moléculaire

Filière : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : MICROBIOLOGIE

Présenté par

Sidaoui Abouamama

Intitulé du Thème

**Contribution à d'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au
niveau de la wilaya de Naâma et la recherche du papillomavirus
humain par la réaction de polymérisation en chaine (PCR)**

Présenté le 26/06/2014

Devant le membre du jury composé de :

Devant le membre du jury composé de :

D^r BOUANANE S.	Maître de conférences A	Présidente
D^r MALEK F.	Maître conférences B	Examinatrice
D^r CHABNI N.	Maître conférences A	Examinatrice
D^r BOUBLENZA L.	Maître de conférences B	Promoteur

Année Universitaire : 2013-2014

Remerciements

R
e
m
e
r
c
i
e
m
e
n
t
s

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant pour la force et la volonté qu'il m'a donné pour mener à bien ce modeste travail.

*Mes remerciements s'adressent à mon encadreur **M^{me} Ghembaza Boublenza L.**, pour ses conseils, son aide précieuse, son soutien et son enthousiasme tout au long de l'élaboration de ce travail.*

Mes travaux ne pourraient avoir de valeur sans la contribution des membres du jury qui ont accepté de juger cette mémoire. Je suis reconnaissant envers :

***M^{me} BOUANANE S.**, qui m'a fait l'honneur d'être la présidente de jury.*

***M^{me} MALEK F.**, et **M^{me} Chabni N.**, pour m'avoir offert le privilège d'examiner ce travail.*

*Je remercie **Mr Meguenni K.**, Professeur à l'université Abou-Bekr Belkaid-Tlemcen de nous avoir autorisé d'accéder au laboratoire de recherche-cancer Lab-.*

*J'exprime mes vifs remerciements à tous les membres du laboratoire de recherche **LAMAABE** sous la direction de Professeur **B. MOUSSA BOUDJEMAA**.*

Enfin je remercie tous ceux que j'ai pu côtoyer durant les cinq années d'études, et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

D
é
d
i
c
a
c
e
s

Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mon Père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

À ma très chère mère pour son soutien tout au long de ces années et à qui je dois ma réussite. Ma pauvre plume n'arrive pas à exprimer le trémolo sentimental Que je subis à ce moment. Le journal de mes souvenirs proches et lointains passe devant mes yeux me rappelant les efforts énormes que tu fais tous les jours pour ma personne. Que Allah te protège et t'accorde une longue vie ma chère.

À mes frères, mes sœurs et à toute ma famille.

À mes très chers amis, et aux camarades de ma promotion.

À toutes les femmes qui souffrent du cancer du col de l'utérus.

Enfin, à tous les Musulmans du monde

Abouamama

تلعب فيروسات الورم الحليمي البشري (HPV) دوراً رئيسياً في تطور سرطان عنق الرحم الذي يحتل المرتبة الثانية في الجائز بعد سرطان الثدي ولذلك يعتبر مشكلة حقيقية بالنسبة للصحة العمومية.

الهدف من هذا التقرير هو إجراء دراسة استعدادية لتقييم أنشطة الكشف وكذلك دراسة وصفية نوعية لمستوى الكشف عن سرطان عنق الرحم بولاية النعامة. بالإضافة إلى عملية البحث عن فيروس (HPV) تسع عينات جمعت عن طريق مسحة مهبلية بحيث تحوي خلايا من عنق الرحم وذلك باستخدام تقنية PCR.

تم إجراء ما مجموعه 8118 مسحة مهبلية بمختلف مناطق ولاية النعامة ما بين عام 2007 و 2013 بحيث 86% من المسحات كانت سليمة مع تسجيل أغلب الحالات في سن متقدمة حيث الفحوصات كانت بعد سن الأربعين. التغيرات التفاعلية البسيطة مثلت 46.31% في حين التحولات في الخلايا الظهارية بلغت 3.21%.

رغم الزيادة المسجلة في نسبة المشاركة في عملية الفرز بين 2012 و 2013 إلا أن نسبة التغطية المسجلة سنة 2013 (1.9%) لا يزال بعيداً عن تحقيق الطموحات المسطرة من قبل البرنامج الوطني وهذا ما تفسره نسبة التغطية المسجلة سنة 2013 (1.9%).

أما فيما يخص الدراسة الوصفية النوعية فقد تمت بواسطة الاستبيان الموجه إلى النساء اللواتي يقطن في المناطق الريفية والحضرية فقد شاركت فيها مئة امرأة 65% منهن متزوجات 36% أميات لديهن معلومات عن مصدرها الأول هو الإعلام السمعي البصري (31%) متبوعاً بالمهنيين الصحيين (20%) وهذه النسب في كلا الوسطين. 49% صرحن بمعرفتهن بوجود الفحص المبكر عن هذا السرطان إلا أن خلال هذه الدراسة هو الغياب الشبه كلي للفحص المبكر (90%) للنساء اللواتي تم استجوابهم. حيث الإهمال والجهل بوجود الفحص يشكلان الحاجز الأكبر بالنسبة لتوجه النساء للفحص المبكر.

عن فيروس HPV داخل العينات قد أظهرت خمس عينات ايجابية بالنسبة للفيروس مع العلم أنها تعود لخلايا مصابة أو التهابية وذلك بعد فحصها مجهرياً وهو ما يستوجب توجيه المريضات إلى العلاج الفوري الدقيق (الذي يهدف إلى متابعة بعناية). أما العينات المتبقية فكانت سلبية وخالية من الفيروس وهي تحتوي على فحص مجهري متنوع مما يبعث على الارتياح بالنسبة لمن قمن بالفحص خلال السنوات المقبلة وهو ما يترجم أهمية الكشف عن فيروس HPV.

من أجل خفض نسبة الإصابة بسرطان عنق الرحم وعدد الوفيات التي يسببها فإن تعزيز سياسة الكشف المبكر والمنظم بالإضافة إلى العلاج الدقيق لكل مرحلة من المرض. استعمال الكشف عن فيروس HPV أصبح ضرورياً في عمليات الكشف المبكر لتدقيق نتائج الكشف.

الكلمات الرئيسية: مسحة مهبلية (HPV) PCR.

Les Papillomavirus humains (HPV) jouent un rôle étiologique dans le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. En Algérie, le cancer du col utérin est à l'heure actuelle le 2^{ème} cancer féminin. C'est un véritable problème de santé publique.

L'objectif de ce travail est d'effectuer une étude rétrospective de l'évaluation des activités de dépistage et une étude descriptive qualitative de l'état de connaissance du dépistage du cancer du col utérin au niveau de la wilaya de Naâma, ainsi qu'une recherche d'HPV par PCR sur 9 échantillons contenant des cellules cervicales.

Un total de 8118 frottis a été effectué à Naâma entre 2007 et 2013, avec 86% des femmes qui se sont présentées au dépistage pour la première fois, et plus de 64% l'ont réalisé après 40 ans. Les changements réactionnels bénins représentent 46.31%, alors que les anomalies des cellules épithéliales représentent 3.21%. Les résultats enregistrés ont montré une augmentation du taux de participation au dépistage (19.5%) durant les deux dernières années, mais il reste en deçà des objectifs visés par le programme national, puisque le taux de couverture était de 1.9% seulement en 2013.

L'étude descriptive qualitative basée sur un questionnaire anonyme a montré qu'elles étaient mariées dans 65% des cas, analphabètes à (36%). Un taux de 79% des femmes ont déclaré connaître le cancer du col utérin principalement par les médias audiovisuels (31%), suivie par le professionnel de santé (20%) et ce dans les deux milieux. 49% des femmes enquêtées avaient entendu parler de l'existence d'un test de dépistage, et 90% n'avaient jamais bénéficiés un test de dépistage où la négligence et la méconnaissance du test sont les principaux freins à l'adhésion des femmes au dépistage.

Par ailleurs, l'étude réalisée pour la détection d'HPV par PCR a révélé 5 échantillons positifs appartenant à des patientes dont l'examen cytologique a révélé soit une anomalie soit une inflammation. Pour une meilleure prise en charge de ces patientes doivent être suivies d'une manière stricte. Les 4 échantillons restants sont négatifs en HPV, ce qui est rassurant pour ces patientes car le risque de développer un cancer dans les années avenir est quasi nul.

La réduction de la mortalité liée à cette pathologie devra passer par la lutte contre les facteurs favorisants, par la détection précoce et par un traitement adapté au stade. L'introduction du test HPV permet une évaluation précise des lésions de risque.

Mots clés : cancer du col, dépistage, frottis, HPV, PCR.

Human Papillomavirus (HPV) play an etiologic role in the development of precancerous and cancerous lesions of the cervix. In Algeria, cervical cancer is currently the second female cancer. It is a real public health problem.

The objective of this work is to perform a retrospective study to evaluate screening activities and a qualitative descriptive study of the state of knowledge of screening for cervical cancer at the wilaya of Naâma, in addition of a HPV search by PCR on 9 samples containing cervical cells.

A total of 8118 smears were realized in Naâma between 2007 and 2013, with 86% of women who attended screening for the first time, at an advanced age, where more than 64% were performed after 40 years. Benign reactive changes represent 46.31%, while abnormalities of epithelial cells represent 3.21%. The results recorded showed that, despite the increase of participation screening rate (19.5%) during the two years past, it remains below national program objectives, since the coverage rate was 1.9% only in 2013.

The qualitative descriptive study based on an anonymous questionnaire showed that they were married in 65% of cases, illiterate (36%). A rate of 79% of women reported knowing the cervical cancer mainly by audiovisual media (31%), followed by the health professional (20%) in both environments. 49% of interviewed women had heard of the existence of a screening test, and 90% had never benefited a cervical screening where negligence and ignorance of the test are the main obstacles to the accession of women in screening.

Furthermore, the study for the detection of HPV by PCR revealed 5 positive samples belonging to patients with cytological examination revealed an abnormality or inflammation. For better management, these patients must be followed strictly. The remaining four samples were negative for HPV, which is reassuring for these patients because the risk of developing cancer in the future years is almost nul.

Reducing mortality from this disease must pass through the struggle against the predisposing factors, early detection and appropriate treatment to the stage. The introduction of HPV testing allows improved screening strategies.

Keywords: cervical cancer, screening, smear, HPV, PCR.

GLOSSAIRE

Cancer : maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive.

Cancer microinvasif du col : cancer strictement limité au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

Carcinome in situ (CIS) : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre le col de l'utérus, mais sans infiltrer la membrane basale.

Clairance virale : élimination du virus par le système immunitaire. Cette élimination est associée à la régression des lésions éventuellement présentes (en dehors des lésions cancéreuses invasives).

Condylome : lésion ayant l'aspect d'une verrue, provoquée par les types de HPV à faible risque ; s'observe aussi dans les cas de syphilis chronique.

Incidence : pourcentage de personnes nouvellement atteintes d'une maladie dans une population donnée, pendant une période donnée.

Koïlocyte : état de certaines cellules caractérisé par la présence de grandes vacuoles autour d'un noyau augmenté de volume, avec une chromatine irrégulière et un cytoplasme dense.

Néoplasie : processus de croissance anormale ou formation d'une tumeur parfois maligne.

Prévalence : pourcentage de personnes présentant un résultat ou une maladie dans une population donnée, à un moment donné.

Valeur prédictive négative (d'un test) : probabilité de ne pas avoir la maladie quand le test est négatif.

Valeur prédictive positive (d'un test) : probabilité d'avoir la maladie quand le test est positif.

Virus oncogène : virus ayant la propriété de rendre cancéreuse la cellule qu'il infecte.

Zone de transformation : ou zone de jonction. C'est une zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical.

LISTE DES ABREVIATIONS ET D'ACRONYMES

ACS: American Cancer Society

ACCP : Alliance for Cervical Cancer Prévention (l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col de l'utérus)

ADN: Acide désoxyribonucléique

AGC : Atypies des cellules glandulaires

AIS: Adénocarcinome in situ

ARN: Acide Ribonucléique

ASC- H : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Signification (Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée)

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale

CIN 1 : Néoplasie cervical intra-épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère

CIN 2 : Néoplasie cervical intra-épithéliale de grade 2

CIN 3 : Néoplasie cervical intra-épithéliale sévère incluant le carcinome in situ

CIS : Carcinome in situ

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CLCC : Centre de lutte Contre le cancer

CSHPF : Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France

DGS : Direction générale de la santé

dNTP : désoxyNucléotide TriPhosphate

E : Early (Gène précoce).

EUROGIN : European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (Organisation Européenne de la Recherche contre les Infections Génitales et Néoplasiques)

FCU : Frottis cervico-utérin

FCV : Frottis cervico-vaginal

HAS : Haute autorité de santé

HC: Hybrid Capture

HCSP: Haut Conseil de la Santé Publique

HIS: Hybridation in situ

HPV : Humain Papillomavirus (Papillomavirus Humain)

HPV-HR : Papillomavirus humain à haut risque

HPV-BR : Papillomavirus humain à bas risque

HSIL : High Squamous Intra-epithelial lesion (Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade)

IARC : International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche sur le Cancer)

ICTV: International Committee on the Taxonomy of Viruses

INCa : Institut National du Cancer

Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

IST : Infections sexuellement transmissibles

IVS : Institut de Veille Sanitaire

JPC : Jonction pavimento –cylindrique

Kb : Kilobase

L : Late (région tardif)

LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade

LLAP : Laboratoire Luxembourgeois d'Anatomopathologie

MSP : Ministère de la Santé et de la Population

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ONS : Office National des Statistiques

ORF : Open reading frame (Phases ouvertes de lecture)

ORSR : Observatoire Régional de la Santé de la Réunion

P53 : Protéine gardien du génome, protéine cellulaire de 53.000 Dalton

PCR : Polymerase-Chain Reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne)

POL : Phase ouvert de lecture

pRB : Protéine Rétinoblastome

PRB-ACCP : Population Reference Bureau-Alliance for Cervical Cancer Prevention

SDS : Sodium dodecyl sulphate

SIL : Squamous Intra-epithelial Lesion (Lésion malpighienne intra-épithéliale)

TAE : Tris Acétate EDTA

Taq : *Thermus aquaticus*

VLP : Virus-Like- Particules (pseudo-particules virales)

LISTE DES FIGURES

Partie I : Revue bibliographique

Fig. I.1 : Classification phylogénétique des Papillomavirus.....	04
Fig. I.2 : structure génique de l'HPV 31.....	06
Fig. I.3 : Cycle productif du HPV	09
Fig. I.4 : Schéma d'intégration de l'ADN d'HPV à l'intérieur de l'ADN de l'hôte.....	09
Fig. I.5 : Schéma simplifié de la carcinogénèse induite par les HPV HR.....	10
Fig. I.6 : Utérus d'une femme en âge de procréer.....	12
Fig. I.7 : Les deux types d'épithélium du col et la JPC.....	12
Fig. I.8 : Développement histologique du cancer du col de l'utérus.....	15
Fig. I.9 : Stratégies vaccinales.....	25

Partie II : Partie pratique

Fig. II.1 : Prélèvement des cellules du col sur milieu liquide Thin-Prep.....	34
Fig. II.2 : Thermocycleur Master cycle®	36
Fig. II.3 : Dépôt de l'ADN dans les puits et migration par électrophorèse.....	38
Fig. II.4 : Répartition selon le taux de participation au dépistage entre 2007-2013.....	39
Fig. II.5 : Répartition des FCU selon leur fréquence de réalisation entre 2007-2013...	40
Fig. II.6 : Répartition selon l'âge des femmes au premier FCU entre 2010-2013.....	41
Fig. II.7 : Répartition des FCU selon leurs qualités entre 2007-2013.....	42
Fig. II.8 : Répartition des femmes enquêtées par milieu selon des tranches d'âges.....	46
Fig. II.9 : Etat matrimonial des femmes enquêtées dans les deux milieux.....	47
Fig. II.10 : Niveau d'instruction des femmes enquêtées dans les deux milieux.....	47
Fig. II.11 : Situation professionnelle des femmes enquêtées dans les deux milieux....	48
Fig. II.12 : Nombre d'enfants chez les femmes enquêtées dans les deux milieux.....	48
Fig. II.13 : Les sources d'information des femmes sur le dépistage du cancer du col dans les deux milieux.....	51
Fig. II.14 : Révélation du gel par UV.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Partie II : Partie pratique

Tableau II.1 :	Répartition des résultats des FCU selon la classification de Bethesda..	43
Tableau II.2 :	Répartition des résultats des FCU en fonction des changements réactionnels bénins et des anomalies des cellules épithéliales.....	44
Tableau II.3 :	Etat de connaissance des femmes sue le cancer du col utérin et son dépistage par milieu.....	49
Tableau II.4 :	Distribution des femmes bénéficiaires ou non d'un FCU par milieu....	51
Tableau II.5 :	Les raisons invoquées par les femmes n'ayant jamais effectué de FCU.	52
Tableau II.6 :	Distribution selon le lieu de réalisation du FCU dans les 2 milieux.....	53
Tableau II.7 :	Répartition selon l'intention de réaliser un FCU prochainement.....	53
Tableau II.8 :	Résultat du test HPV en relation avec la cytologie.....	57

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	01
-------------------	----

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

1. Présentation générale.....	03
2. Classification des papillomavirus.....	03
3. Tropisme tissulaire des HPV.....	04
4. Potentiel pathogène des HPV.....	04
5. Structure des papillomavirus.....	05
5.1. Particule virale.....	05
5.2. Génome du HPV.....	05
5.2.1. La région codante.....	05
5.2.2. Région non codante.....	06
6. Mode de transmission.....	07
7. Cycle de multiplication.....	07
7.1. Entrée et décapsidation du virus.....	07
7.2. Maintien du génome viral.....	08
7.3. Prolifération cellulaire.....	08
7.4. Amplification du génome viral.....	08
7.5. Synthèse de la particule virale.....	08
8. Intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire et carcinogenèse.....	09
9. Immunité naturelle face aux HPV.....	10

CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

1. Epidémiologie du cancer du col.....	11
2. Anatomie générale du col utérin.....	11
2.1. L'exocol.....	12
2.2. L'endocol.....	12
2.3. Jonction exo-endocervicale.....	12
3. Définition du cancer du col de l'utérus.....	13
4. Types du cancer du col.....	13
5. Histoire naturelle du cancer du col utérin.....	13
5.1. Relation entre cancer du col et infection a HPV.....	13
5.2. Lésions cervicales précancéreuses.....	13
5.3. Progression vers le cancer invasif.....	14
6. Facteurs de la carcinogenèse.....	15
6.1. Les facteurs viraux.....	15
6.2. Les facteurs exogènes.....	15
6.3. Les facteurs endogènes.....	16

CHAPITRE III : PREVENTION DU CANCER DU COL

1. Le dépistage.....	17
1.1. Définition.....	17
1.2. Méthodes utilisées dans le dépistage.....	17
1.2.1. Le frottis cervico-utérin (FCU).....	17
1.2.2. Etude histologique.....	19
1.2.3. Méthode de détection des HPV.....	19

1.3. Apport du test HPV.....	22
1.3.1. En triage des examens cytologiques de signification indéterminée.....	22
1.3.2. Test Combiné (HPV/FCU).....	22
1.3.3. Surveillance post-thérapeutique.....	23
1.4. Le dépistage du cancer du col en Algérie.....	23
2. La vaccination contre le HPV.....	24

CHAPITRE IV : MOYENS THERAPEUTIQUES

1. Traitement des lésions précancéreuses.....	26
1.1. Les méthodes destructrices.....	26
1.2. Méthodes chirurgicales.....	26
2. Traitement du cancer invasif.....	27
2.1. La chirurgie.....	27
2.2. Radiothérapie.....	27
2.3. Chimiothérapie.....	28
2.4. Radio-chimiothérapie concomitante.....	28
3. Nouvelles modalités thérapeutique.....	28

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

METHODOLOGIE DE RECHERCHE

Partie 1 : Evaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013.....

1. Objectifs.....	30
1.1. Objectif principal.....	30
1.2. Objectifs spécifiques.....	30
2. Méthodologie.....	30
2.1. Type de l'étude.....	30
2.2. Population cible.....	30
2.3. Source d'information.....	31
2.4. Analyse des données.....	31
2.5. Limite de l'étude.....	31

Partie 2 : Etat de connaissance sur le cancer du col utérin et son dépistage au niveau de la wilaya de Naâma.....

1. Objectifs.....	31
1.1. Objectif principal.....	31
1.2. Objectifs spécifiques.....	31
2. Méthodologie.....	31
2.1. Type de l'étude.....	31
2.2. Echantillonnage.....	32
2.3. Questionnaire	32
2.4. Analyse des données.....	32

Partie 3 : Recherche d'HPV par PCR sur des cellules cervicales des femmes ayant un col suspect.....

1. Objectif.....	33
2. Lieu de l'étude.....	33
3. Matériel et consommable utilisés.....	33
4. Méthodologie.....	33
4.1. Prélèvements.....	33

4.2. Extraction de l'ADN.....	34
4.3. Dosage d'ADN.....	35
4.4. L'amplification de l'AND cible par PCR.....	36
4.5. Détection de l'AND cible d'HPV par électrophorèse sur gel d'agarose.....	37

RESULTATS ET DISCUSSION

Partie 1 : Evaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013.....

1. Taux de participation au dépistage par année.....	38
2. Répartition des frottis selon leur fréquence de réalisation.....	39
3. Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis.....	40
4. Répartition des frottis selon leur qualité.....	41
5. Répartition des FCU selon leurs interprétations.....	41

Partie 2 : Etat de connaissance sur le cancer du col utérin et son dépistage au niveau de la wilaya de Naâma.....

1. Enquête chez les femmes.....	45
1.1. Données sociodémographiques et éducationnelles des femmes.....	45
1.1.1. Age.....	45
1.1.2. Etat matrimonial.....	45
1.1.3. Niveau d'instruction.....	46
1.1.4. Situation professionnelle.....	46
1.1.5. La parité.....	47
1.2. Etat de connaissances des femmes.....	48
1.2.1. Connaissance du cancer du col.....	48
1.2.2. Connaissances du test de dépistage.....	48
1.2.3. Connaissance que le CCU peut être guérit.....	49
1.2.4. Les sources de l'information.....	49
1.3. Recours des femmes au dépistage du cancer du col.....	50

Partie 3 : Recherche d'HPV par PCR sur des cellules cervicales des femmes ayant un col suspect.....

1. Extraction de l'ADN.....	55
2. L'amplification de l'ADN cible par PCR.....	55
3. Electrophorèse sur gel d'agarose.....	56
4. Interprétation par rapport à la cytologie.....	56

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....

INTRODUCTION

Le cancer est un lourd fardeau socio sanitaire dans le monde. Il a été estimé que le cancer est à l'origine de 13% de mortalité mondiale soit 7,6 millions de décès **(OMS, 2005)**. Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde avec près de 500 000 nouveaux cas estimés en 2005 **(Yeni, 2010)** et plus de 528 000 en 2012. Il a provoqué en 2005 près de 260 000 décès et plus de 266 000 en 2012 dont près de 95% dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine **[(IVS, 2008) ; (OMS, 2013)]**. En Algérie, cette maladie occupe la 2^{ème} place des cancers qui touchent la gent féminine, après le cancer du sein **(Fritih et al., 2010)**.

Ce cancer qui est un véritable problème de santé publique **(Duport, 2008)**, est une pathologie d'origine infectieuse par le Papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR). Il se transmet par voie sexuelle. La plupart des nouvelles infections s'éliminent spontanément, mais quand elles persistent, elles peuvent entraîner le développement des lésions précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, sont susceptibles d'évoluer en cancer **[(Baldauf et al., 2007) ; (Duport, 2008)]**.

Le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal pour le dépistage du fait de son évolution lente et de l'existence de ses nombreuses lésions précancéreuses curables. Dans les pays développés, un dépistage régulier de la population cible devrait permettre de réduire l'incidence de plus de 90 % **(HAS, 2010)**. Tandis que dans les pays en développement, le dépistage est inexistant ou bien ne touche qu'un faible pourcentage des femmes **(Monsonogo, 2006)**. En Algérie, un programme national du dépistage organisé a été lancé depuis 2001.

L'efficacité du frottis cervico-utérin dans le dépistage des lésions cervicales n'est plus à prouver et cette technique a permis une forte diminution de l'incidence relative du cancer du col utérin depuis les années 1950. Mais les limites de cette technique restent importantes, notamment de par une sensibilité clinique et une reproductibilité intra-laboratoire insuffisantes **(Stoler et Schiffman, 2001)**. Ainsi, la possibilité de détecter les HPV dans les cellules cervicales par des méthodes de biologie moléculaire, dont certaines sont aujourd'hui standardisées, a permis une approche supplémentaire dans le dépistage **(Monnier-Benoit, 2007)**, dont la finalité est d'empêcher l'apparition des lésions précancéreuses dans 70% des cas **(Diouri, 2008)**.

Ce mémoire, est composé en premier lieu d'une revue de la littérature relative au cancer du col de l'utérus et le Papillomavirus humain.

Dans un deuxième lieu, nous allons décrire l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013, un état de connaissance du dépistage du cancer du col dans la même wilaya à travers un questionnaire anonyme administré en milieu rural et urbain durant une période de 20 jours a fin de comprendre la raison de la réticence des femmes vis-à-vis du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Par ailleurs, une recherche d'HPV a été réalisée par la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) sur des cellules cervicales des femmes ayant un col suspect.

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

المجلة العلمية
للدراسات والبحوث
الاجتماعية
والاقتصادية
والثقافية
والفنية
والفكرية
والادبية
والفلسفية
والسياسية
والعسكرية
والدينية
والفنية
والفكرية
والادبية
والفلسفية
والسياسية
والعسكرية
والدينية

LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

1. Présentation générale des *Papillomavirus*

Les papillomavirus du latin papilla, signifiant bouton et du suffixe grec-ome désignant le caractère tumoral (**Baseman et Koutsky, 2005**), sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et chez l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 par SHOPE chez le lapin (**Monsonogo, 1988**).

Les papillomavirus humains ont été découverts, à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes : les papillomes cutanés (verrues) et muqueux (condylomes acuminés) durant les années 1960 à 1970 (**Monsonogo, 1988**).

En 1983 et 1984, Zur Hausen et ses collègues ont isolé pour la première fois un Papillomavirus (HPV-16 et HPV- 18) directement à partir d'une biopsie du cancer du col de l'utérus, démontrant ainsi l'association entre les HPV et le cancer du col de l'utérus (**Zur Hausen, 2009**).

Les *Papillomavirus* sont spécifiques de leur hôte et constituent une classe de virus ubiquitaires, résistants, très anciens, stables sur le plan génétique, et qui ont réussi à évoluer avec leurs hôtes respectifs. (**De Villiers et al., 2004**).

2. Classification des *Papillomavirus*

Les *Papillomavirus* ont été classés en 1962 par Melnick sous la famille des Papovaviridae qui englobait outre les Papillomavirus, les Polyomavirus et le virus vacuolisant du singe (SV40) sur la base de caractéristiques communes comme l'absence d'enveloppe et la présentation de la matière génomique en ADN double brin (**Clerfant et Seif, 1984**).

En 2002, l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) a annoncé dans son 7^{ème} rapport, la scission de la famille des *Papovaviridae* en deux familles distinctes sur la base des différences de taille du virion, de la longueur d'ADN et du faible score de similitude entre les deux génomes. Les deux nouvelles familles sont : les *Polyomaviridae* et les *Papillomaviridae* (**De Villiers et al., 2004**).

La classification de cette famille repose sur des identités de séquences nucléotidiques codant la protéine de capsid L1. Ce classement consiste à subdiviser la famille des *Papillomaviridae* en nombre de genres qui partagent moins de 60% de leurs

séquences de L1 et qui sont désignés par une lettre grecque (alpha, bêta, gamma...etc) (De Villiers *et al.*, 2004) (Fig. I.1).

Actuellement, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés, 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV 1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Alain *et al.* 2010).

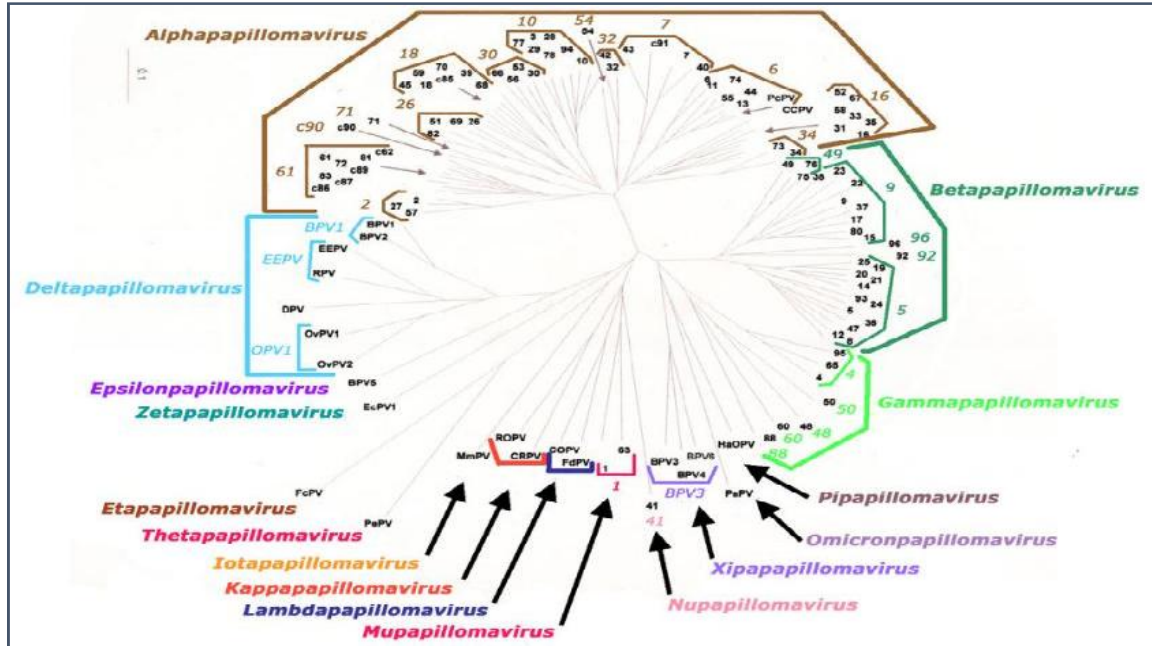


Fig. I.1 : Classification phylogénétique des Papillomavirus (ICTV, 2005).

3. Tropisme tissulaire des HPV

Les HPV sont classiquement distingués en deux catégories selon leurs tropismes tissulaires : les muqueux dont la majorité appartiennent aux genres alpha, responsables de lésions anogénitales et les cutanés qui appartiennent aux genres bêta, mu et nu, responsables d'affections de la peau. Cependant, il ya des HPV qui ont un tropisme mixte comme les types 3, 7 et 10 (Bernard *et al.*, 2010) (Annexe 1).

4. Potentiel pathogène des HPV

Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon leur risque à développer un cancer en deux grands groupes (Annexe 1).

- **HPV à Haut risque muqueux (HPV à HRM) :** Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère anogénitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus dont 12 de façon clairement établie (16, 18, 31, 33,

35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), qui sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus [(Muñoz *et al.*, 2003) ; (Muñoz *et al.*, 2006)].

- **HPV à Bas risque muqueux (HPV à BRM) :** Il s'agit des types 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 81 et 89 sont responsables de lésions bénignes, telles que les condylomes acuminés [(Muñoz *et al.*, 2006) ; (Monsonogo, 2006)].

5. Structure des papillomavirus

5.1. Particule virale

Les papillomavirus sont des petits virus à ADN non enveloppés de 52 à 55 nm de diamètre. La capside à une symétrie icosaédrique et elle est constituée de 72 capsomères composée d'une protéine majeure (54kDa) et d'une protéine mineure (43-50kDa) [(Denis, 1999) ; (Monsonogo, 2007)].

5.2. Génome du HPV

Tous les HPV contiennent un ADN génomique circulaire, bicaténaire avec un seul brin codant, d'environ 8 kb de taille, avec 8 à 10 phases ouvertes de lectures (POL) ou Open Reading Fragment (ORF). La transcription des POL se fait d'une manière bi, tri ou même polycistronique sous le contrôle de deux promoteurs principaux (Zheng et Baker, 2006). Il existe deux régions l'une est codante et l'autre non codante (Fig. I.2).

a. La région codante

Les séquences codant les protéines virales sont regroupées en POL dont le nombre varie en fonction des génotypes. Des POL codant pour des protéines précoces ou E (pour *Early*) et des protéines tardives ou L (pour *Late*) (Prétet *et al.*, 2007).

✓ La région précoce E (Early)

Elle comporte six POL exprimées en protéines non structurales E1, E2, E4, E5, E6 et E7 (Danos *et al.*, 1982).

- **La protéine E1 :** est une hélicase ATP-dépendante dont l'activité est essentielle à la réplication du génome viral (Boulade-Ladame, 2009).
- **La protéine E2 :** joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire (Prétet *et al.*, 2007).
- **La protéine E4 :** interviendrait dans la maturation de la particule virale.
- **La protéine E5 :** interviendrait dans le processus de transformation cellulaire (Alain *et al.*, 2010).

- **La protéine E6** : protéine oncogène, favorise la dégradation de P53 par le protéasome.
- **La protéine E7** : protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb [(Muñoz, 2006) ; (Prétet, 2007)].

✓ **La région tardive L (Late)**

Elle comporte les POL des protéines de structure L1 et L2.

- **La protéine L1** est la protéine majeure de la capside (80% de la capside) hautement conservée entre les papillomavirus (Monsonogo, 2006), nécessaire et suffisante à elle seule pour construire une capside synthétique identique à la capside naturelle (Bishop et al., 2007), par la formation des pseudo-particules virales (*Virus Like- Particles* VLP). Ces dernières présentent une morphologie et des propriétés antigéniques similaires à celles des virions natifs. Cette protéine a la propriété de se lier aux récepteurs cellulaires et porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction des anticorps neutralisants spécifiques de type [(Muñoz, 2006) ; (Alain et al., 2010)].
- **La protéine L2** (protéine mineure de la capside) capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capside. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside (Monsonogo, 2006).

b. La Région non codante

Encore appelée LCR (Long Control Region), elle comprend 400 à 1000 nucléotides selon les géotypes d'HPV et abrite les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation et de la transcription de l'ADN viral [(Denis, 1999) ; (Monsonogo, 2006)].

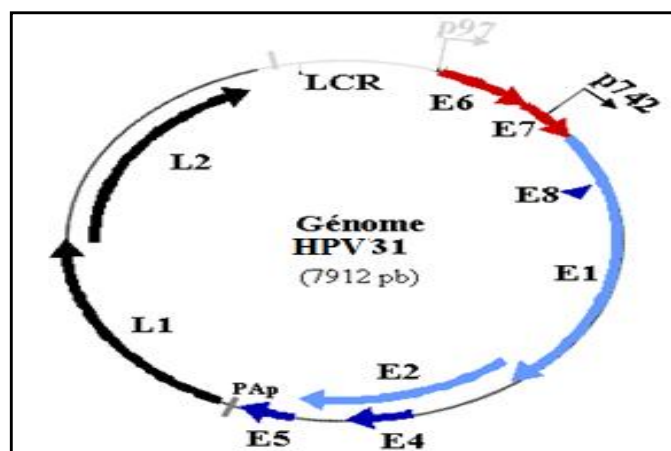


Fig. I.2 : structure génique de l'HPV 31 (Fradet-Turcotte, 2011).

6. Mode de transmission

La transmission des HPV se fait souvent par contact direct à travers les excoirations de l'épiderme ou des muqueuses d'une personne à une autre (hétéro-inoculation) ou du sujet à lui-même favorisée par le grattage des verrues (auto-inoculation) (**Mougin et al., 2006**). L'infection génitale à HPV est transmise par contact sexuel. Les microlésions de l'épithélium de surface, qui se produisent le plus souvent lors des rapports sexuels, permettent aux virions de traverser sans difficulté son épaisseur pour atteindre les cellules de la couche basale (**Monsonogo, 2006**).

La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets et surfaces contaminés (piscines et douche favorisent la propagation des verrues plantaires) (**Delloye et Gautier, 2006**).

Il existe au moment de l'accouchement des possibilités de transmission du HPV de la mère au nouveau-né. Toutefois, le risque de développement de lésions cliniques de type papillomatose laryngée de l'enfant est faible. Ce risque justifie un traitement des condylomes acuminés chez la femme enceinte mais ne constitue pas une indication pour une césarienne prophylactique systématique (**Monsonogo, 1996**).

7. Cycle de multiplication

Les cellules souches ou cellules basales de l'épithélium malpighien qui constituent le siège du renouvellement permanent de l'épithélium, sont les cibles des HPV. En effet, pour se répliquer, le virus a besoin de détourner la machinerie cellulaire de réplication de son hôte, afin de synthétiser son propre ADN viral. La réplication complète du virus ne peut donc se faire que dans les cellules épithéliales différenciées (**CSHPF, 2007**).

7.1. Entrée et décapsidation du virus

Après adsorption du virus à la membrane cellulaire grâce à des interactions entre les protéines de la capsid et des récepteurs cellulaires (**Selinka et al., 2002**). Le virus est alors internalisé par endocytose puis décapsidé et l'ADN viral est transloqué au niveau du noyau de la cellule qui serait facilité par la protéine mineure de capsid L2 (**Doorbar, 2006**) et par la rupture des ponts intra-capsomériques sous la pression de l'environnement cytoplasmique réducteur. En cas d'une infection productive, l'éventuel processus qui suit l'entrée du virus est constitué de quatre étapes (**Doorbar, 2005**).

7.2. Maintien du génome viral

Après l'entrée du virus dans le noyau des cellules de la couche basale de l'épithélium, le génome viral se maintient à l'état épisomal en petit nombre de copies, sans intégration dans le génome de la cellule hôte, sous le contrôle des protéines virales précoces E1 et E2. Le génome viral se réplique avec l'ADN cellulaire au cours de la phase S, sans production de virions [(Doorbar, 2006) ; (Monsonogo, 2007)].

7.3. Prolifération cellulaire

A l'état normal, les cellules épithéliales arrêtent leur cycle cellulaire et commencent le processus de différenciation terminale dès la fin de leur migration aux couches suprabasales (Madison, 2003).

En cas d'infection par HPV les cellules infectées subissent une phase de prolifération intense, induite par les protéines virales E6 et E7, lors de leur migration vers les couches suprabasales de l'épithélium, et le processus de différenciation est ainsi retardé (Doorbar, 2005), état cellulaire propice à la réplication de l'ADN viral (Fradet-Turcotte, 2011).

7.4. Amplification du génome viral

Les événements qui vont déclencher l'amplification du génome viral sont peu connus mais ils semblent dépendre de changements dans l'environnement cellulaire lors de la migration des cellules vers la surface de l'épithélium (Boulade-Ladame, 2009). Cette amplification est sous la dépendance du promoteur tardif P670 de l'HPV (Doorbar, 2005). La régulation positive de P670 conduit à une augmentation de l'expression de protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral (E1, E2, E4 et E5) (Boulade-Ladame, 2009).

7.5. Synthèse de la particule virale

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 et dans des tissus où la phase d'amplification virale est terminée (Doorbar et al., 1997). Ces deux protéines permettent l'encapsidation du génome viral. Le cycle des HPV étant non lytique, Les cellules chargées de virions desquamant et se lysent à la surface de l'épithélium, permettant la diffusion du virus (Fig. I.3).

L'infection productive aboutit à la production d'un très grand nombre de particules virales, favorisant la dissémination de l'infection [(Prétet et *al.*, 2007) ; (Alain et *al.*, 2010)].

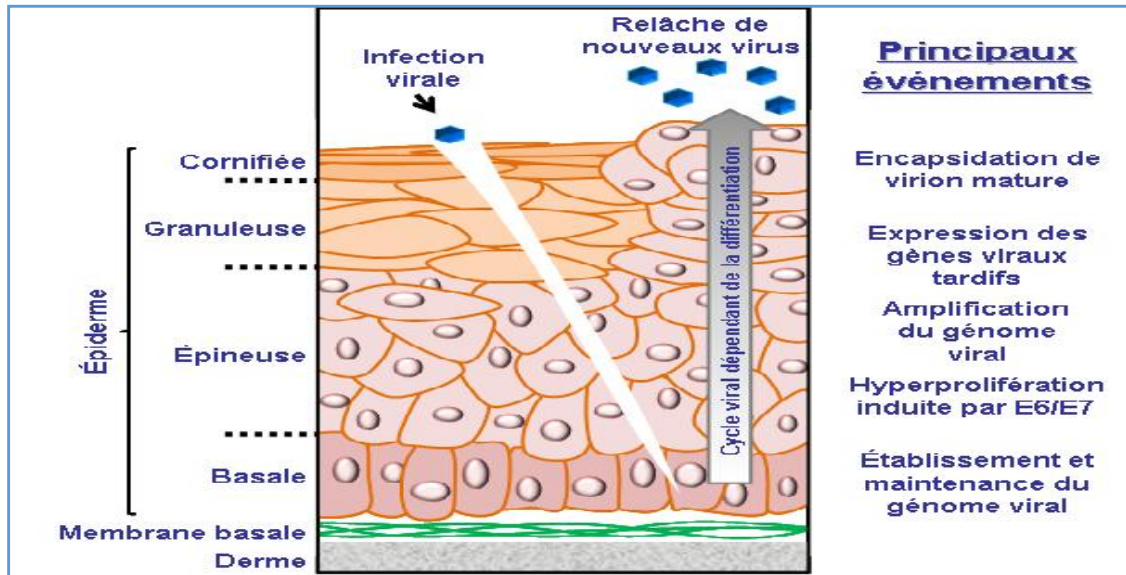


Fig. I.3 : Cycle productif du HPV (Fradet-Turcotte, 2011).

8. Intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire et carcinogénèse

Dans les infections produites par les HPV HR, il arrive parfois que le génome viral s'intègre au sein du génome de la cellule hôte. Cet événement semble être très important pour le processus de cancérogenèse (Hebner et Laimins, 2006). L'intégration et la rupture du gène E2 sont suivies par une augmentation du taux des oncoprotéines E6 et E7, une diminution des protéines structurales (L1 et L2) et des protéines précoces (E4 et E5). L'abondance des protéines transformatrices (E6 et E7) provoquée par cet événement favorise la prolifération tumorale et le développement des tumeurs cancéreuses (Muñoz et *al.*, 2006) (Fig. I.4).

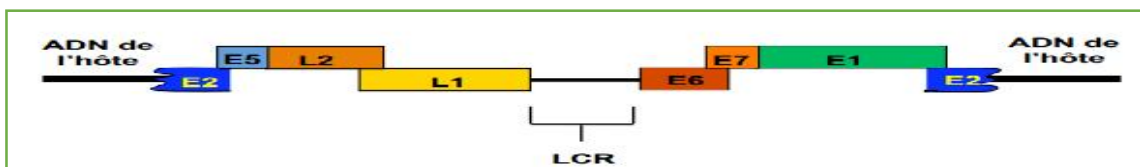


Fig. I.4 : Intégration de l'ADN de l'HPV dans le génome hôte (Isautier, 2012).

E6 se lie à p53 l'empêchant ainsi de bloquer le cycle cellulaire en phase G1 et d'induire l'apoptose cellulaire en réponse à l'infection. La protéine E7, en interagissant avec la protéine suppresseur de tumeur pRB favorise la transcription de nombreux gènes cellulaires impliqués dans la réplication de l'ADN et la progression de la cellule

vers la phase S (**Fig. I.5**) (**Alain et al., 2010**). Les oncoprotéines E6 et E7 sont capables d'interférer également avec le système immunitaire en diminuant la réponse cytotoxique et la réponse interféron (**Yeni, 2010**).

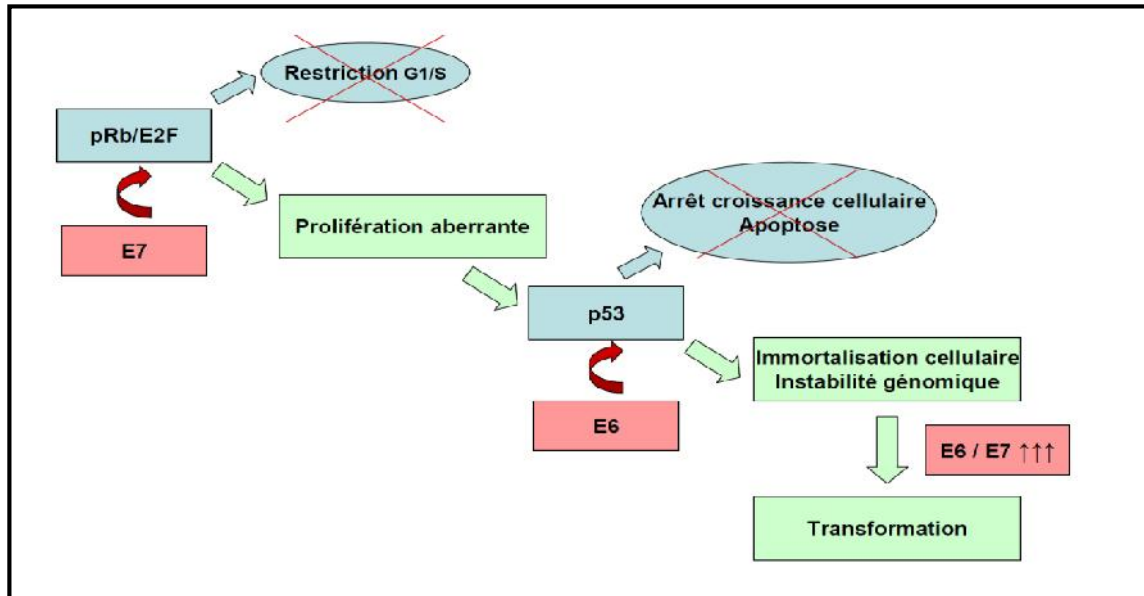


Fig. I.5 : Schéma simplifié de la carcinogénèse induite par les papillomavirus de haut risque (**Munger et al., 2004**).

9. Immunité naturelle face aux HPV

L'hôte développe une réponse immunitaire naturelle spécifique face à une infection par un HPV. La réponse humorale, impliquant les lymphocytes B (**Annexe 2**), entraîne la synthèse d'anticorps spécifiques du type de papillomavirus, dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 (**Alain et al., 2010**). On retrouve ces anticorps entre 4 mois et 5 ans après la première infection dans environ 50 à 80 % des cas (**Hantz et al., 2008**).

La réponse immunitaire à médiation cellulaire, impliquant les lymphocytes T, cellules mémoires et cytotoxiques (**Annexe 2**) (**Hantz et al., 2008**). La régression des lésions étant associée à une réponse cytotoxique et T helper intense, dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (**Riethmuller et Seilles, 2000**).

Le cancer du col de l'utérus

1. Epidémiologie du cancer du col

Le cancer du col de l'utérus fait encore près d'un quart de million de victimes par an à l'échelle mondiale **(OMS, 2013)**. C'est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde avec près de 500 000 nouveaux cas estimés en 2005 **(Yeni, 2010)** et plus de 528 000 en 2012. Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès et plus de 266 000 décès en 2012 dont près de 95% dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine **[(IVS, 2008) ; (OMS, 2013)]**.

Le cancer du col touche donc les femmes dans le monde entier, mais les incidences les plus élevées s'observent en Afrique. La mortalité liée à ce cancer est en moyenne de 23,1% en Afrique, 8,1% en Amérique, 8,4% en Asie et 5% en Europe **(Diouri, 2008)**.

La grande différence en termes d'incidence et de mortalité entre les pays développés et sous développés pourrait avoir plusieurs raisons dont :

- Méconnaissance du cancer du col,
- Absence ou inefficacité des programmes de dépistage,
- Accès limité aux soins **(OMS, 2007)**.

En Algérie, son incidence est de 10.4 pour 100 000 femmes par an **(Globacan, 2008)**, noter qu'il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques pour les adénocarcinomes et les carcinomes squameux en Algérie **(Bosch, 2009)**. Cette maladie occupe ainsi la 2^{ème} place des cancers qui touchent la gent féminine, après le cancer du sein **(Fritih et al., 2010)**. À Oran par exemple, il représente 20% des cancers féminins **(Fouatih et al., 2008)** et à Sétif, 19% **(Hamdi et al., 2010)**.

2. Anatomie générale du col utérin

Le col utérin correspond à la portion basse de l'utérus. De forme cylindrique ou conique, il mesure de 3 à 4 cm de longueur et 2,5 à 3,5 cm de diamètre. Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal **(Sankaranarayanan et al., 2004)**. Il constitue une barrière de protection de l'utérus contre les infections **(INCa, 2011)**.

Le col utérin comporte deux parties l'exocol et l'endocol ainsi qu'une zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC).

- 2.1. **L'exocol** : C'est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malpighien ou pavimenteux stratifié non kératinisé (John et al., 2004).
- 2.2. **L'endocol** : ou épithélium cylindrique endocervical est constitué d'une assise de cellules de forme cylindrique (OMS, 2007) (Fig. I.6).

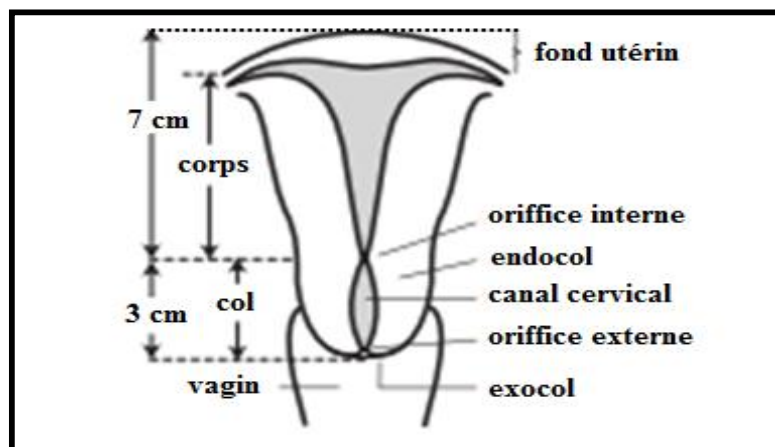


Fig. I.6 : Utérus d'une femme en âge de procréer (OMS, 2007).

- 2.3. **Jonction exo-endocervicale (squamo-cylindrique) ou zone de transformation** : C'est le lieu de rencontre de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique (Fig. I.7). Cette zone de transformation a été décrite comme une zone de fragilité immunitaire (Mougin et al., 2006). C'est en général dans cette zone que la plupart des cancers du col de l'utérus se déclenchent (OMS, 2007).

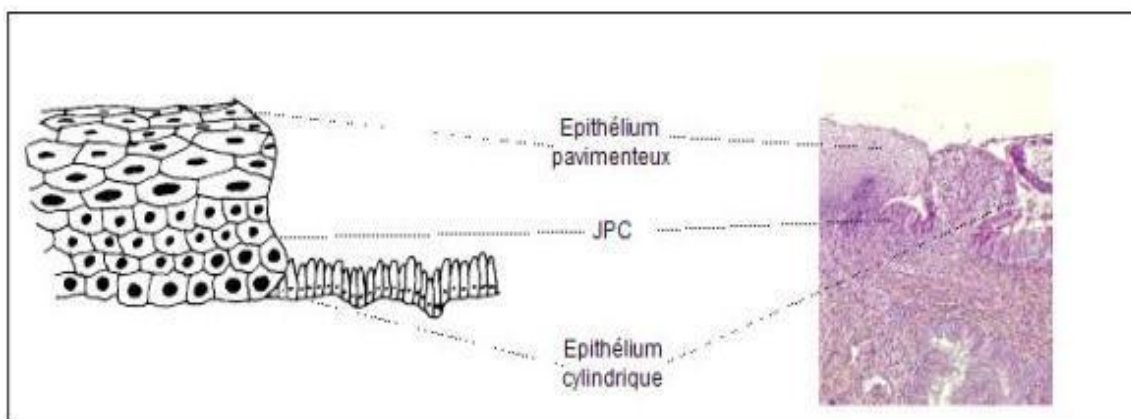


Fig. I.7: Les deux types d'épithélium du col et la Jonction exo-endocervicale (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

3. Définition du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col utérin est, dans la majorité des cas, une affection tumorale d'origine infectieuse à évolution lente. Il met en moyenne entre 10 et 15 ans à se développer après une infection génitale par certains Papillomavirus humains oncogènes (HAS, 2010).

4. Types du cancer du col

On distingue deux types de cancer

- ✚ 80 à 90% sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol.
- ✚ 10 à 20% sont des adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol (Duport, 2008).

5. Histoire naturelle du cancer du col utérin

5.1. Relation entre cancer du col et infection à papillomavirus humain

Il a été démontré que l'infection persistante ou chronique avec un ou plusieurs types d'HPV, dits à "haut risque" ou oncogènes, est la principale cause de développement d'un carcinome cellulaire épidermoïde (OMS, 2006).

Au cours de leur vie, 80 % des femmes rencontrent un HPV. Plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les cinq premières années suivant les premiers rapports sexuels. Après une primo-infection, le portage du virus évolue dans plus de 80% des cas vers la clairance virale (C'est-à-dire l'ADN viral est éliminé par les défenses immunitaires de l'hôte et n'est plus détecté dans les prélèvements) (DGS, 2012).

Chez certaines femmes, le virus persiste sous forme intégrée entraînant l'apparition puis l'aggravation de lésions intra-épithéliales et finalement le risque d'apparition d'un cancer (Monsonogo, 2007). La prévalence de l'infection à HPV oncogène est très dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge avec parfois un pic vers 45-49 ans (Duport, 2008).

5.2. Lésions cervicales précancéreuses

L'apparition d'un cancer du col nécessite le passage par des lésions précancéreuses, laissant donc une fenêtre d'opportunité importante pour la prévention

de ce cancer (**Monsonogo, 2006**).

Les lésions histologiques précancéreuses sont appelées soit dysplasies (légères, moyennes ou sévères) selon l'OMS, soit néoplasies cervicales intra-épithéliales selon la classification de Richart (CIN1, 2, 3). La classification cytologique de Bethesda sépare les lésions en deux groupes: lésions intra-épithéliale malpighienne de Bas Grade (LIBG ou LSIL « Low grad Squamous Intra-epithelial Lesion »), comprenant les dysplasies légères ou CIN 1, et de Haut Grade (LIHG ou HSIL « High grade Squamous Intra-épithéliale Lesion »), comprenant les dysplasies modérées et sévères (CIN 2 et 3) (**Annexe 3**), dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [(**Solomon, 2002**) ; (**Muñoz et al., 2004**) ; (**IARC, 2005**) ; (**Hantz et al., 2006**)].

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57% en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale (**Duport, 2008**) et 2/3 des CIN3 évoluent vers un cancer invasif dans un délai de 3 à 20 ans si elles restent non traitées (**Fig. I.8**) (**Rampal, 2000**).

5.3. Progression vers le cancer invasif

La forme la plus précoce du cancer invasif est histologiquement identifiée comme un carcinome micro invasif : cancer dont la pénétration dans le stroma cervical sous-jacent ne dépasse pas 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur (**OMS, 2006**). Ce stade évolue ensuite vers des lésions plus importantes qui peuvent s'étendre au vagin, aux parois pelviennes, à la vessie, au rectum et aux organes distants. S'il n'est pas traité, le cancer du col évolue de façon tout à fait prévisible et l'issue en sera presque toujours fatale (**John et al., 2004**).

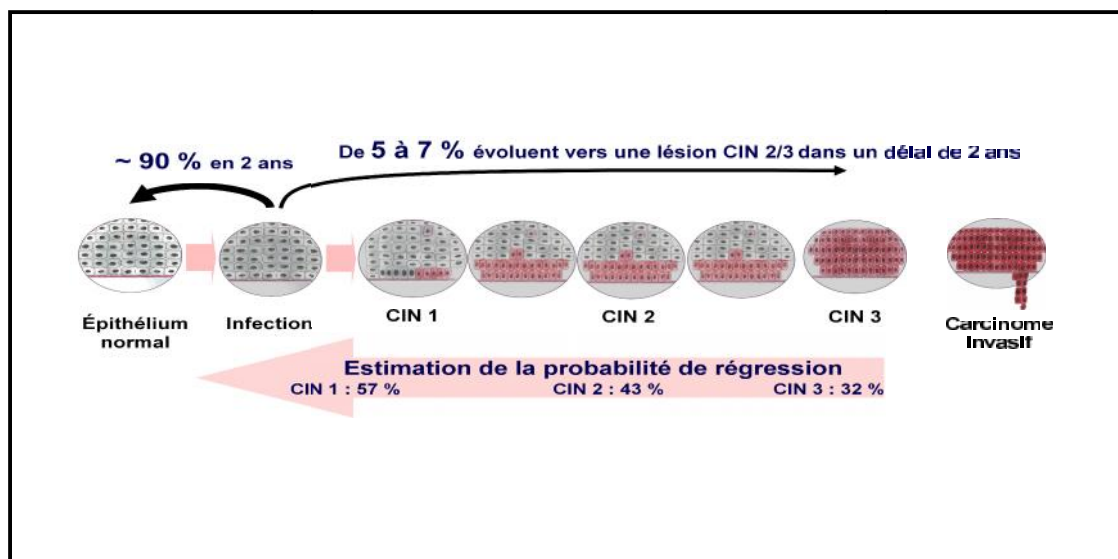


Fig. I.8 : Développement histologique du cancer du col (Moscicki et al., 1998).

6. Facteurs de la carcinogenèse

Le principal facteur de risque d'un cancer mortel du col utérin est le manque d'examens gynécologiques et de frottis fréquents (ESMO, 2012). Par ailleurs, des facteurs sont importants dans le développement du cancer du col de l'utérus.

6.1. Les facteurs viraux

- ❖ Un faisceau d'arguments virologique démontre que des types de HPV HR étaient impliqués dans 95% des cancers du col, dont les plus retrouvés sont les HPV 16 et 18 (70%). (Walker et al., 2001).
- ❖ La persistance de l'infection à HPV HR est le principal facteur de risque de développement des lésions préinvasives et invasives (Monsonogo, 2006).
- ❖ La qualité importante de virus (forte charge virale) (OMS, 2007). Une corrélation entre HPV16 et 18, la charge virale et la sévérité des lésions a été établie (Carcopino et al., 2006).
- ❖ La coinfection avec plusieurs types d'HPV qui est devenue une conclusion commune de nombreuses études d'épidémiologie moléculaire. Certains types d'HPV pourraient interagir ou agir en synergie pour induire le développement des lésions [(Van der Graff et al., 2002) ; (Trottier et al., 2006)].

Cependant, si l'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire, elle est non suffisante à l'apparition d'un cancer du col de l'utérus (Monsonogo, 2007). D'autres facteurs ont tendance à favoriser l'infection ou sont des cofacteurs de la

carcinogénèse, même s'ils ont un rôle modéré dans le processus de cancérisation en comparaison avec l'infection persistante à HPV HR (**Isautier, 2012**).

6.2. Les facteurs exogènes (environnementaux)

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés, comme

- L'utilisation au long court (> 5 ans) de contraceptifs oraux,
- Le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif,
- L'existence d'autres IST, en particulier à *Herpes simplex virus* de type 2 ou à *Chlamydia Trachomatis* (**Orth, 2005**).
- Les facteurs nutritionnels : dont le plus probablement impliqué semble être une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates en l'absence de tout déficit enzymatique), au contraire, une alimentation riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col de l'utérus (**Muñoz et al., 2006**).

6.3. Les facteurs endogènes (propres à l'individu)

- Les rapports sexuels non protégés avec des partenaires multiples ou des rapports sexuels avec un homme qui a plusieurs partenaires sexuels (**ESMO, 2012**) où le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celle ayant un seul partenaire (**Monsonogo, 2006**).
- Le début de la vie sexuelle à un âge précoce (**ESMO, 2012**) où les femmes ayant eu leur premier rapport avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après l'âge de 20 ans (**Monsonogo, 2006**).
- Certains facteurs génétiques favorisent la carcinogénèse. Ils sont en rapport avec les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code les protéines présentatrices d'antigène de surface.
- Il semble que le statut hormonal lié aux grossesses ou à la ménopause soit impliqué dans le risque carcinogène, tout comme les défenses immunitaires propres à chaque individu (déficits immunitaires constitutionnels) [(**IARC, 2005**) ; (**Orth, 2005**) ; (**Muñoz et al., 2006**)].

PREVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

1. Le dépistage

1.1. Définition

Le dépistage est une action de santé publique conduite sur une population à risque, appelée population cible (**Brown et Garber, 1990**). Il a été défini en 1957 par l'USCCI (United States Commission on Chronic Illnes), comme « l'identification présomptive d'une lésion ou d'un trouble non connu par le sujet, en appliquant des tests ou des examens ou autres procédures qui peuvent être appliquées rapidement » (**IARC, 2005**).

Le cancer du col utérin est le modèle le plus adapté à un dépistage de masse puisqu'on connaît son histoire naturelle (**Mignotte, 1998**).

1.2. Méthodes utilisées pour le dépistage

1.2.1. Le frottis cervico-utérin (FCU)

Le FCU est un examen cytologique réalisé sur le col utérin par des professionnels spécifiquement formés pour ce geste : les gynécologues-obstétriciens, les médecins généralistes, et les sages-femmes (**HCSP, 2010**).

Il doit être effectué tous les trois à cinq ans chez les femmes de 25 à 65 ans, ce qui laisse peu de temps à un cancer potentiel d'atteindre une taille dangereuse. (**ESMO, 2012**).

Le FCU devra être effectué en respectant certaines conditions : à distance d'un rapport sexuel (48 h), en dehors des périodes menstruelles, en l'absence de tout traitement local ou d'infection et si nécessaire après traitement estrogénique chez la femme ménopausée. Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le FCU et d'utiliser un lubrifiant (**HAS, 2013**).

Il existe deux techniques pour la réalisation du frottis :

a. Frottis conventionnel

Cette procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le prélèvement doit intéresser la jonction exocol-endocol. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, colorée et examinée sous microscope [(**Duport, 2007**) ; (**HAS, 2010**)].

b. Frottis sur couche mince : Techniques en milieu liquide

C'est une technologie qui a été introduite, pour la première fois en Suisse, en 1995 par Vassilakos et *al.*, (**Schwartz, 2002**). Le principe consiste à prélever les cellules à la surface du col et à les transférer directement de la brosse dans un milieu liquide adéquat. Le procédé consiste à randomiser l'échantillon, puis à éliminer de ce liquide le mucus, le sang et les globules blancs qui peuvent gêner l'interprétation (**Blanc, 2005**). Les cellules sont ensuite transférées sur une couche mince permettant ainsi une interprétation plus aisée des anomalies cytologiques (**Monsonogo, 2006**). Un autre avantage de la technique est la possibilité de retourner sur les cellules résiduelles du liquide pour faire la recherche des papillomavirus évitant ainsi une nouvelle consultation pour réaliser un nouveau prélèvement (**Monsonogo, 2007**).

c. Interprétation des frottis

L'interprétation du FCU par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le Système de Bethesda 2001 (**Annexe 4**). Selon ce système, un compte-rendu de frottis doit comporter trois parties :

- ✓ **La première partie** témoigne du caractère interprétable du frottis ;
- ✓ **La deuxième partie** rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires ;
- ✓ **La troisième partie** comporte des recommandations et des précisions (**HAS, 2013**).

Les frottis peuvent être donc soit :

- **Ininterprétable** : la qualité de l'échantillon n'est pas satisfaisante pour l'évaluation (trop inflammatoire, trop hémorragique, peu cellulaire, mal fixé) (**Ronsin et al., 2009**).
- **Normal ou négatif** : Un frottis normal est un frottis correctement prélevé, bien fixé, suffisamment cellulaire et dont le fond ne gêne pas l'interprétation (**HAS, 2013**). Sans atypie suspecte de dysplasie (**Ronsin et al., 2009**).
- **Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL)** (High grade Squamous Intra-épithéliale Lesion), regroupant les dysplasies modérée, sévère et carcinome in situ. Le cas échéant, présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) (**ANAES, 2004**).
- **Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)** (Low grade Squamous Intra-epithelial Lesion) : regroupant Koilocyte/dysplasie légère/CIN1 (**HAS, 2013**).

➤ **Frottis équivoque** : frottis avec atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) **(Boulanger et Napels, 2001)**.

Le dépistage basé sur frottis, malgré son efficacité, est imparfait, il est source de faux positifs et, plus gênants encore, de faux négatifs. On a pu estimer que la sensibilité globale du FCU pour détecter les lésions précancéreuses au moins aussi sévères que les LSIL est de 47 %, et que sa spécificité est de 98 % **(Saslow, 2002)**.

1.2.2. Etude histologique

a. La colposcopie

Cette technique a été mise au point en 1925 par Hinselmann. Elle consiste en l'examen macroscopique du col de l'utérus à l'aide d'une loupe et permet d'évaluer l'aspect de l'épithélium du col de l'utérus **(Holcomb et Runowicz, 2005)**. La colposcopie est le seul examen capable d'objectiver la zone de développement de lésions intra-épithéliales, de préciser leur topographie, de localiser et contrôler la zone de jonction et de noter les signes colposcopiques de gravité avant de permettre la réalisation de biopsie dirigées sur les zones les plus suspectes **((Douvier et Dalac, 2004)**.

La sensibilité de la colposcopie est bonne, de l'ordre de 95 %. En revanche, sa spécificité est inférieure à 50 %. Elle permet donc de différencier un col normal d'un col anormal, mais ne permet pas un diagnostic lésionnel précis **(Quéreux et al., 2005)**.

b. La biopsie cervicale

La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma **(ANAES, 2002)**. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou au mieux, sous repérage colposcopique (biopsie colposcopique) **(OMS, 2007)**.

c. Le curetage endocervical (CEC)

Le curetage endocervical consiste à examiner l'endocol au moyen d'un spéculum endocervical et à gratter délicatement la surface du canal endocervical pour récupérer des cellules **(OMS, 2007)**. Leur objectif est d'évaluer toute lésion de l'exocol s'étendant vers le canal endocervical ; détecter un adénocarcinome endocervical et de ses lésions

précancéreuses (Arbyn et al., 2008).

1.2.3. Méthode de détection des Papillomavirus

Il est aujourd'hui unanimement reconnu que les HPV HR représentent le seul facteur de risque indépendant de cancer du col et que, sans ce virus, il n'y a pas de développement de la maladie (Mougin, 2008). C'est bien cette force d'association entre un agent viral et le cancer du col qui a ouvert la porte à l'intégration de la recherche des HPV HR dans le dépistage des lésions préinvasives (Mergui et al., 2005). Ce qui permettra d'améliorer les performances du dépistage.

Il existe de nombreuses techniques de détection des HPV dans des FCU ou dans des biopsies tissulaires, ces tests sont basés sur la détection de l'ADN viral.

a. Southern Blot

Développé en 1975, est à l'origine de toutes les autres méthodes de détection spécifique du HPV. Elle est basée sur l'extraction de l'ADN et sa digestion enzymatique suivie par électrophorèse pour fractionner les fragments selon leur taille. Les fragments sont dénaturés et identifiés à l'aide de sondes complémentaires étiquetées avec des molécules radioactives ou colorimétriques. Cette méthode nécessite des quantités relativement larges d'ADN, est fastidieuse et impossible à automatiser [(Edith, 2002) ; (Monsonogo, 2006)].

b. Dot blot

Un simple dépôt d'ADN est effectué sur une membrane synthétique, suivi d'une hybridation moléculaire avec une sonde marquée (ANAES, 2004). Cette technique est maintenant utilisée après PCR, ce qui augmente sa sensibilité (Monsonogo, 2006).

c. Hybridation *in situ*

Il s'agit d'une hybridation de l'ADN d'un HPV avec une sonde spécifique et marquée, sur une coupe histologique, un frottis ou des cellules déposées sur une lame (ANAES, 2004). Cette méthode est intéressante pour comprendre la pathogénie du cancer du col, mais n'est pas utilisée pour le dépistage ou le diagnostic (Bergeron, 2006).

d. Technique de capture d'hybrides en phase liquide

C'est la technique utilisée pour le kit ADN Hybrid Capture® 2 HPV (Qiagen). Les hybrides ADN/ARN sont capturés sur des microplaques recouvertes d'anticorps spécifiques des hybrides. Une amplification du signal est ensuite réalisée à l'aide

d'anticorps couplés à la phosphatase alcaline. La détection de la réaction est effectuée par chimioluminescence **(HAS, 2012)**. Deux types de “lots” de sondes sont commercialisés qui permettent de différencier les principaux génotypes associés à un risque élevé d'évolution cancéreuse (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) de ceux associés à un faible risque (6, 11, 42, 43, 44) **(QIAGEN, 2008)**.

e. La Réaction de Polymérisation en Chaîne (PCR)

La PCR pour « Polymerase Chain Reaction » a été mise au point vers les années 1980 par Kary Mullis **(Watson et al., 1994)**. Elle permet l'amplification d'une séquence d'ADN spécifique délimitée par deux amorces grâce à une polymérase bactérienne par une technique répétitive de dénaturation, hybridation et synthèse d'ADN. La méthode nécessite des quantités minimales d'ADN **[(Bergeron, 2001) ; (Edith, 2002)]**. Leur sensibilité et spécificité sont respectivement de 93% et 95% **(Boulanger, 2005)**. C'est donc la technique de référence pour la recherche d'HPV. La PCR peut permettre deux types de diagnostics :

- Un diagnostic d'infection à HPV sans précision du type ou du groupe. Dans ce cas, les amorces (“primers”) utilisées portent un matériel génétique commun aux différents HPV. Les primers les plus utilisés sont : MY09/MY11 ; GP5+/GP6+ et SPF.
- Un diagnostic de type ou génotypage. Des primers spécifiques sont utilisés ou différentes techniques d'identification comme l'hybridation sur blot **(Dalstein et al., 2007)**.

• PCR en Temps réel

C'est une technique permettant de suivre, en temps réel, cycle par cycle, la formation des produits amplifiés grâce à des sondes fluorescentes, hybridées et activées simultanément à l'amplification. C'est une technique de quantification de sensibilité excellente, plus rapide avec une probabilité de contamination plus faible **(Dalstein, 2003)**.

f. Détection des ARNm des protéines E6 et E7

Le kit NucliSENS Easy Q® HPV utilise la technologie NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) dont le principe repose sur une amplification isotherme utilisant l'action simultanée de trois enzymes (transcriptase inverse, ARN polymérase et RNase) **(Riethmuller et al., 2004)**. L'amplification des ARNm est alors détectée en temps réel grâce à des sondes fluorescentes spécifiques. Ce kit permet la détection

qualitative des ARNm E6/E7 de 5 papillomavirus de haut risque séparément : HPV 16, 18, 31, 33 et 45. L'avantage de cette technique est que toutes les étapes sont réalisées dans un même tube ce qui limite le risque de contamination [(Burger et al., 2010) ; (Dessaigue, 2011)].

g. Marquage immunochimique de la P16

Le marquage de la p16 est présent au niveau des couches basales de l'épithélium malpighien des CIN1 et des couches intermédiaires et superficielles des CIN2 et CIN3 ainsi que les cancers invasifs, ce qui a fait de la p16 le marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV.

Des études ont permis dévaluent l'intérêt de la détection de cette protéine par immunocytochimie sur des frottis étant diagnostiqués ASCUS ou lésion intra épithéliale de bas grade. Ce test a la même sensibilité que le test de recherche du HPV avec une spécificité meilleure pour poser le diagnostic de CIN2 et CIN3 [(Morisson, 1991) ; (Schneider, 1993)].

1.3. Apport du test HPV

Il existe plusieurs possibilités pour l'utilisation des testes HPV :

1.3.1. En triage des examens cytologiques de signification indéterminée

Le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (les patientes avec un résultat cytologique suspect ASC-US) (Monsonogo, 2007). Trois stratégies ont été proposées : la répétition du frottis, la biopsie sous colposcopie et la recherche de l'ADN d'un HPV oncogène (ANAES, 2002).

🚦 **en cas de test négatif**, le rythme du dépistage pourra être trisannuel, ce qui génèrera des économies en matière de santé.

🚦 **en cas de test positif**, il faudra réaliser une colposcopie pour optimiser la surveillance (Annexe 5) (Blanc, 2005).

1.3.2. Test Combiné (HPV/FCU)

L'utilisation du test HPV associé au frottis cervico-utérin a une valeur prédictive négative élevée, proche de 100%, ce qui permettrait d'élargir l'intervalle entre les tests. Il est réservé aux femmes de plus de 30 ans et ne doit pas être répété à un intervalle inférieur à 3 ans en cas de résultats négatifs de la cytologie et du test HPV (ANAES, 2004). Dans ce cas on peut obtenir différents résultats :

- ☒ Cytologie normale et HPV négatif : en cas de négativité des deux tests, l'excellente valeur prédictive négative (> 99 %) permettrait d'espacer les dépistages entre 3 et 5 ans.
- ☒ Cytologie normale et HPV positif : répétition de la cytologie à la recherche d'anomalies et contrôle de la persistance virale après un an. Une colposcopie doit être pratiquée en cas d'infection persistante [(Monsonogo, 2006) ; (HASF, 2007)].
- ☒ Cytologie ASCUS et HPV négatif : répétition de la cytologie à un an.
- ☒ Cytologie ASCUS et HPV positif : colposcopie immédiate.
- ☒ Cytologie L-SIL ou H-SIL et HPV + ou - : colposcopie immédiate (HASF, 2007).

1.3.3. Surveillance post-thérapeutique

Traditionnellement, le suivi comporte le frottis et la colposcopie et récemment le test HPV. Comparé au frottis de contrôle, le test HPV est de 28 à 42% supérieur à détecter les CIN2-3 récurrentes.

En l'absence d'un HPV à haut risque en postopératoire, il serait inutile d'effectuer un 2^{ème} geste chirurgical (Benchimol, 2005). Il vaudrait mieux effectuer un deuxième contrôle à six mois. La succession de deux tests négatifs permettrait d'alléger la surveillance. À l'inverse, un test viral positif imposerait une surveillance plus stricte et permettrait de mieux dépister les vraies lésions résiduelles en concentrant son effort de surveillance et l'investissement des ressources économiques sur une population plus exposée au risque (Mergui et al., 2005).

1.4. Le dépistage du cancer du col en Algérie

La mise au point relativement récente de tests de détection des HPV HR faciles d'exécution et leur utilisation dans de grands centres de santé algériens devrait permettre une meilleure prévention du cancer du col. Ce test s'avérera indispensable en cas de mise en place d'une vaccination contre les papillomavirus. Ce test est malheureusement utilisé dans un seul laboratoire en Algérie (Institut Pasteur d'Algérie) (Sadouki et al., 2010).

Actuellement, en Algérie, au niveau des structures étatiques, les techniques de dépistage du cancer du col de l'utérus sont limitées. Il ne s'agit, nullement, des performances humaines qui sont remises en causes, mais c'est le facteur temps, ainsi que le matériel dont nous disposons, qui ne permettent pas d'avoir des résultats, précis à 100%. Aussi, la durée de traitement et de recherche du virus, qui s'étale jusqu'à plus

d'un mois, est trop longue et constitue un véritable enfer, psychologique, pour les patientes. (Hamane, 2012).

2. La vaccination contre le HPV

Jusqu'à ce jour, seul le dépistage chez les femmes a permis d'éviter l'évolution vers le cancer du col de l'utérus. Aujourd'hui, une nouvelle stratégie peut être associée: la vaccination anti-HPV (La Ligue, 2009). Le vaccin anti-HPV est le premier vaccin présenté comme une immunisation anti-cancer (Monsonogo, 2010). Deux approches sont possibles : le vaccin prophylactique et le vaccin thérapeutique.

Le vaccin prophylactique consiste en l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines de la capsid L1 et L2 de différents types de HPV par l'administration de particules virales vides (sans ADN) appelées « Virus Like Particules » (VLP), reproduisant exactement les épitopes de capsid [(Fig. I.9) ; (Annexe 6)] (Riethmuller et Seilles, 2000).

Deux vaccins prophylactiques anti-HPV existent et sont recommandés pour la prévention du cancer du col de l'utérus chez les jeunes filles âgées de 14 ans et en rattrapage jusqu'à 23 ans : **Gardasil®** (Sanofi Pasteur, Lyon, France) est un vaccin quadrivalent contre les génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18, produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) et **Cervarix®** (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV 16 et 18, produit dans des cellules d'insecte (*Trichoplusia ni*) [(CSHP, 2007) ; (Monsonogo et al., 2013)].

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90 % avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistantes (Riethmuller et Brun, 2010). Cependant l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col ne sera visible que dans 15 à 20 ans (HCSP, 2010).

Quant aux vaccins thérapeutiques, ils reposent sur l'induction d'une immunité cellulaire (cellules cytotoxiques) (Fig. I.9) dirigée contre les cellules exprimant les oncoprotéines virales, en particulier. Le vaccin thérapeutique vise à faire régresser les infections persistantes et leur évolution en cancer invasif (Riethmuller et Seilles, 2000). Pour être efficace, ces lymphocytes T cytotoxiques doivent identifier des peptides viraux présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I des cellules infectées. Ces peptides seront issus des protéines virales précoces E6 ou E7 (Prétet et al., 2006).

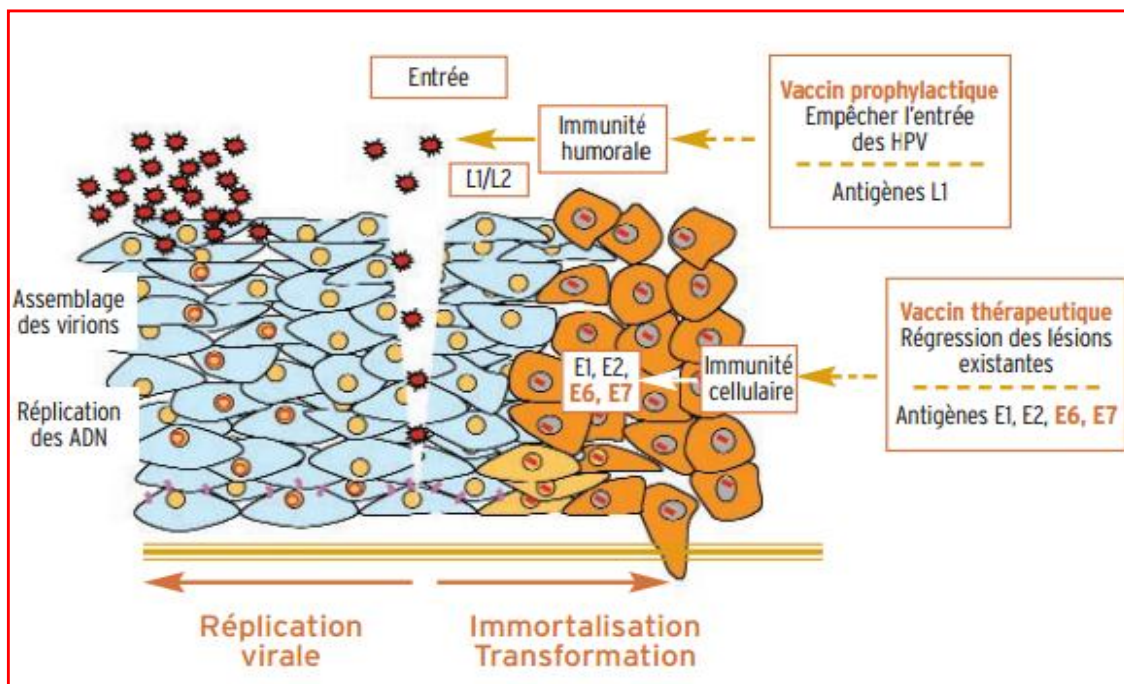


Figure. I.9 : Stratégies vaccinales (Prétet et al., 2006).

Les vaccins contre les HPV malgré leurs importances ne protègent pas de tous les cancers du col ni de toutes les lésions précancéreuses. Il est donc indispensable que les femmes vaccinées se fassent dépister régulièrement par frottis du col pour rechercher des lésions précancéreuses (Inpes, 2013). La vaccination vient donc renforcer les mesures de dépistage (DGS, 2012).

MOYENS THERAPEUTIQUES DU CANCER DU COL D'UTERUS

Lorsque les examens montrent avec certitude la présence de lésions précancéreuses ou permettent de diagnostiquer un cancer du col, il est impératif de planifier soigneusement les traitements nécessaires (LSC, 2010).

1. Traitement des lésions précancéreuses

L'objectif des traitements des dysplasies du col utérin est d'éviter l'apparition d'un cancer, ils reposent sur l'ablation ou la destruction des lésions.

1.1. Les méthodes destructrices

Leur réalisation nécessite plusieurs conditions, la lésion doit être de petite taille, totalement visible à la colposcopie et limitée uniquement à l'exocol. Cette méthode sera proposée à une femme jeune, désirant une grossesse et acceptant un suivi régulier (ANAES, 2002).

a. la cryothérapie

La cryothérapie, ou la congélation de tissu cervical susceptible d'évoluer vers un cancer, utilisée pour traiter les lésions précancéreuses. Elle est à la fois moins coûteuse et techniquement plus simple que d'autres options thérapeutiques (CCA, 2007). Elle consiste à appliquer un disque de métal glacé sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou d'azote liquide (N₂O) (OMS, 2007).

b. la vaporisation laser

Les lésions précancéreuses de degré faible ou intermédiaire dont les bords sont facilement visibles peuvent être détruites au moyen du laser. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'analyse puisque le tissu est détruit (LSC, 2010).

1.2. Méthodes chirurgicales

a. La conisation

La conisation tient une place majeure dans la prise en charge des dysplasies cervicales en amont du cancer du col (Courtay et al., 2012), elle consiste à retirer un cône de tissu du col utérin, Cette intervention est effectuée au moyen d'un bistouri, d'un laser ou d'une anse électrique (ESMO, 2012).

b. Résection a l'anse diathermique

Procédure chirurgicale au cours de laquelle un fil mince est inséré au travers des tissus et fournit un courant électrique de basse tension afin de retirer des zones anormales du col utérin. Cette intervention nécessite une anesthésie locale (ESMO, 2012).

2. Traitement du cancer invasif

La nature et l'étendue du traitement dépendront du stade du cancer du col utérin, des caractéristiques de la tumeur et des risques encourus par la patiente (ESMO, 2012).

2.1. La chirurgie

Elle consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et de limiter le risque de récurrence. (INCa, 2011).

a. Chirurgie conservatrice (Trachélectomie)

La trachélectomie consiste à retirer uniquement le col de l'utérus et aussi, parfois, la partie supérieure du vagin, les paramètres et les ganglions lymphatiques (trachélectomie élargie) (Morice et al., 2007). Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col de l'utérus dont la taille ne dépasse pas 2 centimètres, tout en préservant l'utérus. Cette chirurgie proposée aux femmes jeunes qui souhaitent conserver leur fertilité et envisagent une grossesse future (INCa, 2011).

b. Chirurgie radicale

L'intervention la plus fréquemment réalisée est la colpo-hystérectomie élargie. Il s'agit d'une intervention étendue aux paramètres et au tiers supérieur du vagin. Le plus souvent, les ovaires doivent également être retirés. La colpo-hystérectomie élargie est proposée pour traiter les tumeurs limitées au col de l'utérus et de taille inférieure à 4 centimètres [(Baldauf, 2006) ; (INCa, 2011)]. L'hystérectomie élargie a pour objectif d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale (INCa, 2009).

2.2. Radiothérapie

La radiothérapie joue un rôle central dans le traitement de la plupart des cancers invasifs du col, utilisée principalement pour traiter les tumeurs bourgeonnantes et dans

les cas où on constate une atteinte importante des ganglions lymphatiques. Elle consiste à irradier la tumeur à très haute énergie. Elle repose sur deux techniques : la curiethérapie et la téléthérapie [(Maingon et *al.*, 2005) ; (OMS, 2007)].

a. La Curiethérapie

C'est une radiothérapie interne, elle consiste à l'insertion des sources radioactives dans une cavité naturelle du corps (le vagin ou le col de l'utérus) au contact de la lésion à traiter (INCa, 2009). La curiethérapie préopératoire permet de réduire la taille de la tumeur pour favoriser son retrait en totalité lors de la chirurgie (INCa, 2011).

b. La téléthérapie ou radiothérapie externe

Utilise un appareil appelé accélérateur linéaire de particules. Celui-ci permet de produire des rayons et de les diriger, à travers la peau, vers la tumeur et certains tissus voisins. La plus souvent utilisée pour traiter les cancers du col de l'utérus (INCa, 2011).

2.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne du cancer du col. Elle est généralement combinée avec la chirurgie ou la radiothérapie pour traiter les tumeurs bourgeonnantes (OMS, 2007).

2.4. Radio-chimiothérapie concomitante

Elle associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie et une curiethérapie. Avant ce traitement, une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lombo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses, pour déterminer précisément la région à irradier (INCa, 2011). C'est le traitement de référence pour les stades dits localement avancés, consiste en une radio-chimiothérapie concomitante (Marchand, 2013). Pour traiter des tumeurs limitées au col de l'utérus dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus et ont atteint les structures et les organes voisins situés dans le pelvis (INCa, 2011).

3. Nouvelles modalités thérapeutique

Deux études intéressantes mais d'approches très distinctes ont été présentées. Un essai clinique à grande échelle, très attendu a évalué l'intérêt de l'intensification de la chimiothérapie par une combinaison avec le bevacizumab (Avastin®), une molécule anti-angiogénique dans le traitement des formes avancées. C'est le premier essai aux

résultats positifs dans cette situation depuis de nombreuses années. Il montre une réduction de 29% du risque de décès grâce à l'ajout de cet anti-angiogénique (**ASCO, 2013**).

Une protéine virale provoquant le cancer peut être rendue anti-cancer par une simple mutation, c'est une modification extrêmement minime. Elle a cependant suffi à transformer E6, un facteur viral létal favorisant le cancer en son contraire c'est-à-dire un facteur potentiellement bénéfique capable d'arrêter la multiplication des cellules cancéreuses (**Bénédicti et al., 2009**).

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

www.les-lyceens.com

METHODOLOGIE DE RECHERCHE

Ce travail est composé de trois parties :

Partie 1 : Evaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013.

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

Evaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013 par une analyse statistique des rapports des activités de dépistage de ce cancer.

1.2. Objectifs secondaire

Evaluer certaines indicateurs déterminants les activités de dépistage dont :

- ❖ Le taux de participation au dépistage par année
- ❖ La fréquence de réalisation des frottis
- ❖ La qualité du frottis
- ❖ Le taux de répartition selon l'âge des femmes au premier frottis
- ❖ L'interprétation des frottis

2. Méthodologie

2.1. Type de l'étude

Cette partie de travail se focalise sur une étude rétrospective à visée descriptive des cas de dépistage de cancer du col de l'utérus entre 2007 et 2013 dans la wilaya de Naâma qui se compose de sept daïras regroupant douze communes. Elle s'étend sur une superficie de 29.514,14 Km² pour une population estimée au 31/12/2012 à 239 522 habitants **(ONS, 2012)**. Composé d'un réseau d'infrastructures diversifiées : 3 Hôpitaux, 16 polycliniques (11 pratiquant des frottis), 53 Sales de sois **(DSP, 2013)**.

2.2. Population cible

La population cible est définie par les femmes ayant effectué un examen cytologique par frottis cervico-utérin au niveau des différents Etablissements Publique de Santé Proximité (EPSP) de la wilaya de Naâma au fin de dépistage entre le 1Janvier 2007 et le 31 Décembre 2013.

2.3. Source d'information

L'ensemble des données a été fournis par la Direction de la Santé et de la Population (DSP) de la wilaya de Naâma à partir des rapports de la synthèse trimestrielle des états d'évaluation des activités de dépistage élaborés par les différents EPSP (annexe 7).

2.4. Analyse des données

Les tableaux et les graphiques ont été configurés sur Microsoft Excel[®] 2007.

2.5. Limite de l'étude

Cette étude étant rétrospective, ce qui explique le manque parfois important de certaines informations.

Partie 2 : Etat de connaissance sur le cancer du col utérin et son dépistage au niveau de la wilaya de Naâma.

1. Objectifs

1.1. Objectif principal

L'objectif de cette étude porte sur une description de l'état de connaissance et le dépistage du cancer du col utérin au niveau de la wilaya de Naâma à travers un questionnaire.

1.2. Objectifs secondaire

- ❖ Définir les caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes ;
- ❖ Apprécier l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col chez les femmes ;
- ❖ Identifier les déterminants du recours au dépistage du cancer du col ;
- ❖ Explorer la place du dépistage du cancer du col à travers les expériences des intervenants.

2. Méthodologie

2.1. Type de l'étude

Nous avons opté pour une étude descriptive qualitatif, basée sur un questionnaire anonyme (**Annexe 8**) administré à un échantillon des femmes en milieu urbain et rural pendant une période de 20 jours (N=100).

2.2. Echantillonnage

La taille de l'échantillon n'a pas été déterminée au préalable. Nous avons procédé durant une période de 20 jours à un échantillonnage selon les critères suivants :

- ❖ Etre âgée de 25 à 74 ans.
- ❖ Une représentation structurale par milieu urbain et rural.

Pour faire des comparaisons des proportions relatives à l'état de connaissance et aux déterminants du recours au dépistage, nous avons tenu à avoir la même taille des deux sous échantillons urbain et rural.

2.3. Questionnaire

Le questionnaire comporte des données ayant trait :

- ✚ Aux caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes.
- ✚ Aux connaissances sur le cancer du col et son dépistage.
- ✚ Au recours des femmes à la pratique du test de dépistage.

Les aspects testés étaient :

- ✚ La compréhension des termes utilisés traduits en dialecte arabe : dépistage, cancer, col de l'utérus et test.
- ✚ La formulation des questions.

2.4. Analyse des données

L'analyse était de type descriptif en passant par les étapes suivantes :

- La mise en ordre des données est la première étape du traitement. Elle vient immédiatement après la collecte et le recueil des informations et consiste à ordonner les modalités recueillies de la variable étudiée, par ordre croissant ou décroissant pour les variables quantitatives, dans le but de rendre leur manipulation plus aisée au cours des étapes suivantes.
- Présentation tabulaire : consiste à présenter les informations recueillies sous forme de tableaux permettant ainsi de donner une vision globale des résultats.
- Présentation graphique à pour but de donner au lecteur un aperçu généralisé du phénomène étudié et de laisser ainsi dans la mémoire une impression plus durable que celle des chiffres.
- les tableaux et les graphiques ont été configurés sur Excel.

Partie 3 : Recherche d'HPV par PCR sur des cellules cervicales des femmes ayant un col suspect.

1. Objectif

Rechercher dans 9 prélèvements contenant des cellules cervicales, obtenus à partir des femmes ayant un col suspect, la présence d'HPV par PCR (Polymerase Chain Reaction).

2. Lieu de l'étude

Cette partie a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de biologie moléculaire de la faculté des SNV STU et le laboratoire de recherche "Cancer Lab" de la faculté de Médecine.

3. Matériel et consommable utilisés

- o **Appareils** : Thermocycleur PCR ; Spectrophotomètre à UV ; PH mètre ; Agitateur Électrophorèse Mupi^{®-ex} ; Centrifugeuse ; balance à précision ; Vortex ; Micro-onde ; lampe ultra violet (UV) ;
- o **Consommables** : Micropipettes ; Tips de micropipette ; Tubes eppendorf ; Gants ; Flacons ; Tubes Falcon ;
- o **Réactifs et Tampons** : BET (Bromure d'éthidium) ; L'éthanol absolu ; Agarose ; Ethanol 70% ; Tampon de lyse ; Na Cl ; Taq Polymérase ; Amorces (MY09 ; MY11) ; Eau ultrapure ; Bleu de bromophénol ; Le G752 A Bench Top DNA Marker (Marqueur de poids moléculaire) ; Mix de Qiagen ; TAE (10×) [Tris+ Acétate+ EDTA] ; Protéinase K ;

4. Méthodologie

La recherche d'HPV passe par 4 étapes :

4.1. Prélèvement

Le prélèvement a été réalisé par une cytobrosse (Cervex-Brush[®]) qui reste la méthode la plus efficace pour avoir un échantillon qui comprend des cellules de la zone de transformation, où presque toutes les manifestations de cancer du col débutent. La cytobrosse est ensuite placée dans un flacon rempli d'un liquide de conservation cellulaire (**Fig. 1**). Ce milieu contient du méthanol, alcool qui améliore la conservation de la morphologie des cellules (**LLAP, 2006**). Les prélèvements sont réalisés par une sage femme et conservés à -20°C.



Brosse endocervicale.



Flacons contenant un conservateur.



Fig. II.1 : Prélèvement des cellules du col sur milieu liquide Thin-Prep.

4.2. Extraction de l'ADN

Il existe différentes techniques d'extraction utilisées à ce jour, soit des techniques traditionnelles (dite maison), ou encore des méthodes se présentant sous forme de kits, commerciaux permettant de réaliser rapidement l'extraction et la purification à l'aide de réactifs prêts à l'emploi (**Favre et al., 2009**). Elles suivent en principe toujours un schéma identique : lyse cellulaire, dégradation des protéines, puis extraction des acides nucléiques (**HAS, 2012**). La technique utilisée dans ce travail était celle du Salting-out (**Howe et al., 1997**) qui suit les étapes suivantes :

a. Lyse cellulaire

Les cellules de la jonction cervicale contenues dans le tube eppendorf ont été soumises à une lyse, dans un tampon qui contient un détergent, qui a pour effet de dissocier les parois cellulaires, les membranes intracellulaires, une enzyme : la protéinase k, activée à 56°C qui hydrolyse les protéines contenues dans la cellule, et notamment celles qui sont liées à l'ADN (**HAS, 2012**). Pour réaliser cette étape il faut mélanger dans un tube eppendorf :

- ✓ 200 µl de l'échantillon à partir du quel l'ADN cible sera extrait ;
- ✓ 200 µl du tampon de lyse ;
- ✓ 20 µl de la protéinase K.
- Vortexer ; ensuite mettre les tubes contenant le mélange dans le bain marie à 56°C pendant 2 heures.

b. Déprotéinisation (l'élimination des protéines)

Pour séparer l'ADN, différents agents chimiques sont utilisés :

- Rajouter 200 µl de NaCl dans chaque tube d'échantillon précédant
- Mélanger les tubes manuellement pendant 5 min (pour garder l'intégrité de l'ADN).

- Centrifuger 10 min à 4000 tours /min. On obtient cependant deux phases (le surnageant contenant les acides nucléiques « AN » et le culot contenant les protéines).

- Récupérer 500 µl de surnageant « AN »;

c. Précipitation à l'éthanol (Ethanol absolu froid)

- Mélanger dans un tube : 500 µl du AN et 1000 µl d'éthanol (éthanol absolu froid-gardé à -20°C).
- Centrifuger à 14000 tours / min pendant 10 min
- Jeter le surnageant et garder le culot.

d. Lavage à éthanol 70%

- Ajouter 500 µl de l'éthanol 70% dans les tubes.
- Effectuer un deuxième lavage comme le précédent.
- Les culots d'ADN sont séchés puis solubilisés dans 20µl du tampon TE et stockés à -20°C).

4.3. Dosage d'ADN

La concentration d'acide nucléique est généralement déterminée par une mesure effectuée à 260 nm contre un échantillon appelé « blanc », et les protéines absorbent à 280 nm. L'interférence par des contaminants se reconnaît par un calcul d'un ratio (A_{260nm}/A_{280nm}), ce ratio est utilisé pour estimer la pureté de l'acide nucléique. L'ADN pur devrait avoir un ratio égal à 1.8.

Calculer le rapport DO_{260nm}/DO_{280nm} : $R < 1.8$ = contamination par des protéines, $R > 1.8$ = contamination par les ARN (Sambrook et al., 1989).

➤ **Réglage**

Afin de calibrer le spectrophotomètre, il est essentiel de :

- ✚ Allumer le spectrophotomètre au moins 20min avant l'utilisation.
- ✚ sélectionner les longueurs d'onde.
- ✚ Faire une dilution au 1/100.
- ✚ mesurer une solution vierge (référence) constituée de l'eau ($A = 0$).
- ✚ veiller à ce que la référence réglée soit renouvelée périodiquement.

➤ **Mesure de l'absorbance**

- Préparer les dilutions.
- Bouchonner la cuvette

- Mesurer l'absorbance (au moins deux fois).

4.4. L'amplification de l'ADN cible par PCR

Après extraction d'ADN, une amplification in vitro par PCR à été réalisée.

⊗ Préparation du mélange réactionnel

Pour une réaction de PCR, il faut un mélange de 45µl contenant :

- 10 µl de MQ (le Mix de Qiagen) : qui contient le tampon de polymerase (1×) ;
MgCl₂ à 1.5 mmol et des désoxynucléotides (dNTP) à 0,2 mmol ;
- 1 µl des amorces MY09 et 1 µl de MY11 ;
- 0,2 µl de la HS (Hot Star Taq polymérase) ;
- Compléter avec 32,8 µl d'eau distillée.
- Ajouter 5 µl d'ADN cible dans chaque tube ;
- Placer les tubes dans le Thermocycleur déjà programmé.



Fig. II.2 : Thermocycleur Master cycle®

- Le programme de la PCR est comme suit :

LID : Température du couvercle =105°			
1°	* Dénaturation initiale	T=95.0°0 :15 :00	} 40 cycles
2°	* Dénaturation	T=95.0°0 :00 :30	
	* L'hybridation des amorces	T=53.0°0 :00 :45	
	* L'élongation	T=72.0°0 :01 :00	
3°	* Elongation finale	T=72.0°0 :05 :00	
4°	* Fin du programme	T=4.0°à l'infini	

Le temps requis est de 2 h 30 min.

4.5. Détection de l'ADN cible d'HPV par électrophorèse sur gel d'agarose

Les produits amplifiés par PCR peuvent être facilement détectés par la technique standard d'électrophorèse sur gel d'agarose.

❖ Préparation du tampon et du gel d'électrophorèse

⊗ 50 ml du TAE (10 ×) contenant du Tris [trihydroxyméthylaminométhane], Acétate et de l'EDTA (éthylène diamine tétraacétate), compléter jusqu'à 1l d'eau distillée pour obtenir du TAE (0.5×).

⊗ Pour la préparation de 1.5% du gel, 1.5g de l'agarose seront additionnés à 100 ml du tampon TAE (0.5×) ; faire dissoudre dans un micro-onde jusqu'à ce que le gel devient translucide.

⊗ Ajouter à 50 ml du gel, 10µl de BET, mélanger délicatement et faire couler dans un plateau de moulage, disposer bien à plat et équipé de peignes (pour formé les puits de dépôt de l'ADN).

⊗ Laisser le gel se solidifier à température ambiante. Retirer alors délicatement et bien verticalement les peignes.

Remarque : le BET est un agent cancérigène, qui doit se manipuler avec précaution.

⊗ Placer le gel dans la cuve à électrophorèse, les puits disposés côté cathode. Remplir la cuve avec le tampon TAE (0.5×) jusqu'à ce que le gel soit recouvert de quelques millimètres de tampon.

❖ Préparation et dépôt de l'ADN

▪ Densification de l'ADN en vue des dépôts

Mélanger 5µl d'ADN amplifié avec la solution de charge (Bleu de bromophénol).

▪ Dépôt de l'ADN

Déposer délicatement et bien verticalement 5 ou 6µl d'ADN densifié avec la solution de charge à la micropipette dans chaque puits immergé sous le tampon.



Fig. II.3 : Dépôt de l'ADN dans les puits et migration par électrophorèse

❖ **Migration par électrophorèse**

⊗ Fermer la cuve et appliquer une tension de 135V pendant toute la durée de l'électrophorèse.

⊗ Laisser migrer pendant 20 minutes.

❖ **Révélation du profil électrophorétique**

⊗ Le BET fluorescent aux UV, se fixe sur l'ADN et va permettre de visualiser les bandes (fragments) de l'ADN amplifiés dans le gel placé sous lampe ultra violet (UV).

RESULTATS ET DISCUSSION

20-0000-02

Partie 1 : Evaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013.

Au total, un effectif de huit milles cent dix-huit (8118) frottis effectués au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 et 2013 (**Annexe 7**) ont fait l'objet de cette étude rétrospective dont le but est de contribuer à l'évaluation de certains indicateurs déterminants les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus.

1. Taux de participation au dépistage par année

Cette analyse statistique nous a permis de constater une augmentation progressive de la participation au dépistage avec un pourcentage enregistré consécutivement de 20% et 19% pour 2012 et 2013 par rapport au 5% en 2007 et 10% en 2008 [(**Fig. II.4**) ; (**Annexe 7**)]. Cette progression est probablement liée à la médiatisation du dépistage du cancer du col de l'utérus ces dernières années et aussi à cause de la sensibilisation par les sages femmes surtout au niveau des centres de santé. En Algérie, 139615 frottis seulement ont été réalisés entre 2002 et 2007 (**Abid, 2007**). Au Maroc, Les taux de participation étaient de 15% en 2010, 25% en 2011 et 40% en 2012 (**Mahdaoui, 2012**).

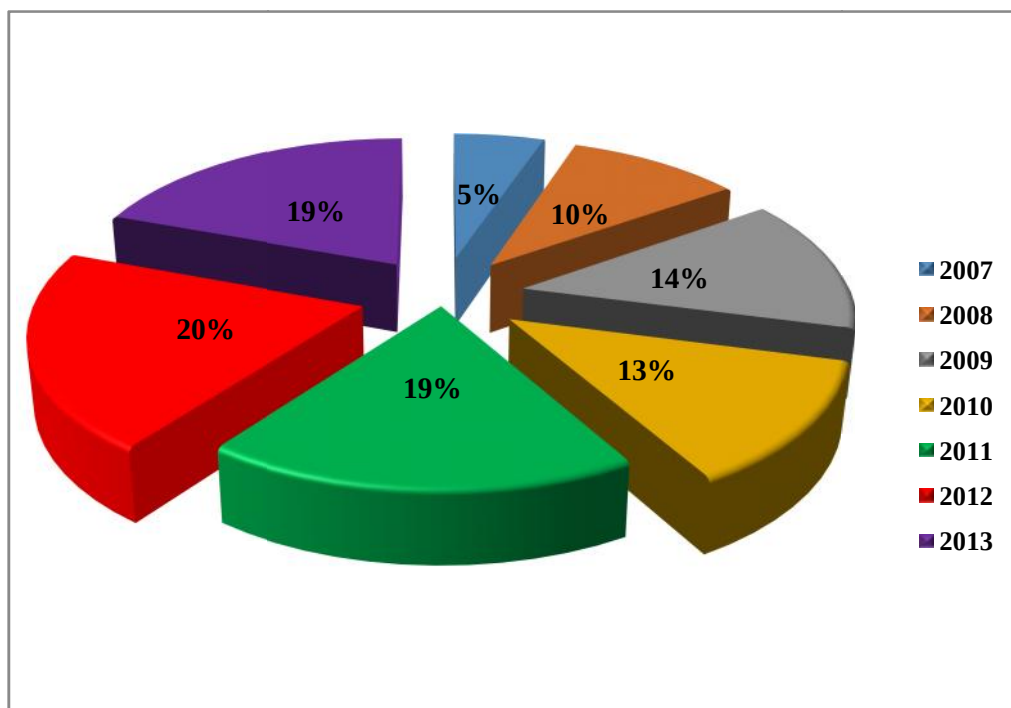


Fig. II.4: Répartition selon le taux de participation au dépistage par année entre 2007 – 2013.

Le taux de couverture des femmes ayant effectué au mois un frottis en 2013 par rapport à la population cible (70304 femmes entre 19 et 75 ans) de la wilaya de Naâma est de 1.90%. Il est inférieur à celui enregistré à Tlemcen 3.2% (**Boublenza et al., 2013**) et à celui enregistré à Rabat 6% en 2011(**Mahdaoui, 2012**). Dans les pays en voie de développement, le cancer du col touche en particulier les femmes les plus pauvres et les plus vulnérables, on estime que seules 5% des femmes ont passé un test de dépistage (**PRB-ACCP, 2004**). Alors qu'une bonne campagne de dépistage recommande un taux de couverture supérieur à 60% (**ORSR, 2002**). Au Brésil, les cancers du col sont encore diagnostiqués au stade d'invasion (**Ankaranarayanan et Budukh, 2001**). Depuis 1992 le Cameroun a un programme de dépistage opérationnel mais il ne couvre que deux grandes villes (Douala et Yaoundé), le coût est élevé donc la plupart des femmes n'ont pas des moyens pour en bénéficier (**Bezad, 2006**).

La mise en place de dépistage organisé a permis une diminution importante de 80% de l'incidence et de la mortalité de ce cancer dans certains pays nordiques (Finlande, Islande, Suède), et de 60% à 80% dans les autres pays européens (**INCa, 2007**).

2. Répartition des frottis selon leur fréquence de réalisation

Dans notre population cible, 86% des femmes se sont présentées au dépistage pour la première fois et seulement 14% ont effectué plus d'un frottis [(**Fig. II.5**) ; (**Annexe 7**)]. Les femmes n'ayant pas assuré un frottis de contrôle sont considérées comme perdues de vue ; cela peut être dû au motif du résultat normal du 1^{er} frottis, aussi l'absence de suivi des femmes après le 1^{er} frottis même en cas des résultats anormaux ou encore la négligence de récupérer leur compte-rendu.

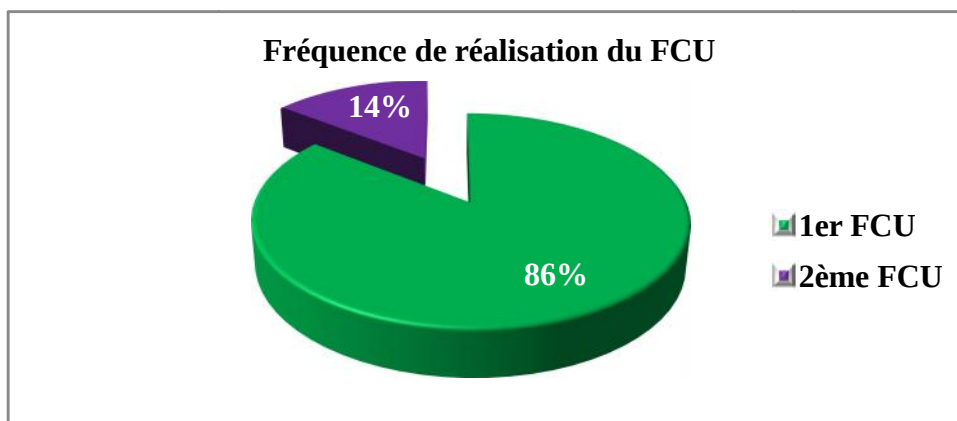


Fig. II.5 : Répartition des FCU selon leur fréquence de réalisation entre 2007-2013.

3. Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis entre 2010 et 2013

Plus de 64% des femmes ont effectué leur premier frottis tardivement (après 40 ans) [(Fig. II.6) ; (Annexe 7)] et dont le motif principal de réalisation de frottis était en général les signes fonctionnels qui ne sont pas liés directement à la néoplasie. Cependant, la proportion des femmes jeunes, âgées de moins de 30 ans, demeure comparativement faible, elle est de l'ordre de 5.77%. Alors que l'objectif principal du dépistage est de détecter les lésions précurseurs chez des patientes asymptomatiques pour réaliser une véritable prévention (Blanc, 2005).

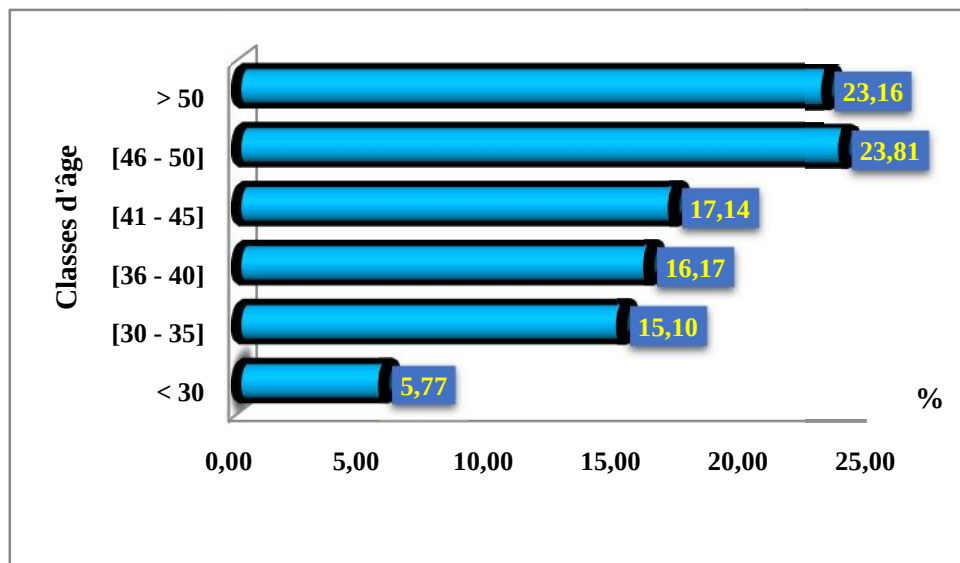


Fig. II.6 : Répartition selon l'âge des femmes au premier FCU entre 2010 – 2013.

Dans les pays industrialisés où les moyens de dépistage sont suffisants, on conseille aux femmes que le premier frottis doit être pratiqué dans les mois qui suivent les premiers rapports sexuels et elles arrêtent à 65 ans en l'absence d'anomalies cytologiques. [(Boulanger et al., 1995) ; (Mignotte et al., 1998)].

Les décisions concernant le choix du groupe d'âge cible et la fréquence du dépistage du cancer du col sont prises au niveau national en fonction des chiffres de la prévalence et de l'incidence locales de la maladie (OMS, 2007).

En Algérie, les recommandations essentielles du programme national est de faire bénéficier toutes les femmes d'un dépistage par frottis cervical tous les 5 ans après deux frottis négatifs, dès l'âge de 30 ans, ce programme n'exclut pas le dépistage individuel à la demande (MSP, 2001).

4. Répartition des frottis selon leur qualité

Un taux de frottis satisfaisants permettant une évaluation de 70.32% a été enregistrée dans cette étude, [(Fig. II.7) ; (Annexe 7)]. Pour qu'un frottis soit considéré satisfaisant et représentatif, il faut qu'un nombre suffisant de cellules épithéliales pavimenteuses intactes ait été prélevé et couvrant plus de 10% de la surface des lames (ANAES, 1998). Le prélèvement doit intéresser la zone de transformation afin de contenir des cellules endo- et exo-cervicales (HAS, 2010). Lorsque l'examen est réalisé dans d'excellentes conditions, la cytologie conventionnelle permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses et donc de déterminer les femmes qui nécessitent un suivi particulier (Bergeron, 2005). Un taux de 7.67% des frottis insatisfaisants a été observé dans cette étude, cette valeur est plus élevée que celle enregistré en France (0.2%), où les frottis sont de très bonne qualité (Duport et al., 2007). Alors que les frottis à la limite de la normale ont représenté 22.01%. Cette valeur est plus élevée que celle de Benis et al. (2007) (2,5%) et de Benhmidoune (2007) (5.3%).

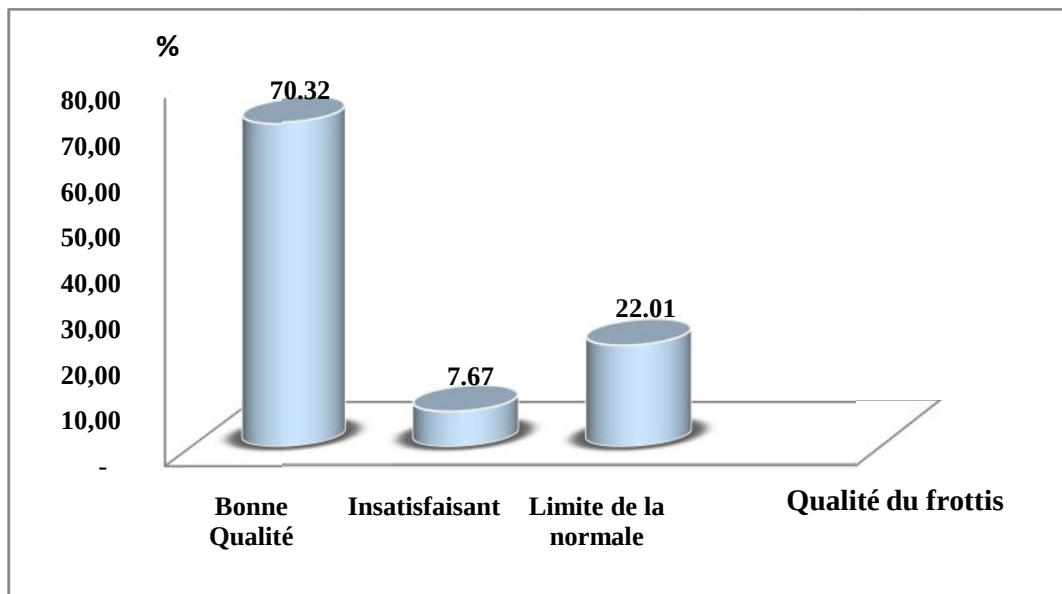


Fig. II.7 : Répartition des FCU selon leurs qualités entre 2007- 2013.

5. Répartition des FCU selon leurs interprétations

Les résultats cytologiques observés sont rapportés dans le **Tableau II.1**. Sur l'ensemble des FCU examinés entre 2010 et 2013, 37.95% sont normaux, ce qui se rapproche du résultat enregistré à Tlemcen (36.3%) (Boublenza et al., 2013), mais moins élevé que celui de Marrakech 50% (Benhmidoune, 2007). Un frottis normal est

un frottis correctement prélevé, bien fixé, présentant suffisamment de cellules et dont le fond ne gêne pas l'interprétation **(HAS, 2013)**, et sans atypie suspecte de dysplasie **(Ronsin et al., 2009)**. Un contrôle est recommandé après un an puis 3ans ou 5 ans si les deux premiers sont normaux **[(OMS, 2007) ; (MSP, 2001)]**.

Un pourcentage aussi important pour les changements réactionnels bénins (46.31%) à été enregistré dans cette étude. Ce taux se rapproche de celui de Boublenza et al., (2013) (43%), et beaucoup moins élevé que celui d'El Gnaoui et al., (2010) où les CRB représentaient 87%. le frottis doit être refait 2 mois après désinfection gynécologique pour les inflammations ou 10 jours après traitement estrogénique pour les atrophies en cas de carence hormonale chez la femme ménopausée **(ANNES, 1998)**.

Le taux de frottis ininterprétables était de 12.51%, ce taux est deux fois supérieurs de celui observé à Tlemcen (6.6%) **(Boublenza et al., 2013)** et en Bretagne (6,9 %) pour la période 2007-2008 **(HAS, 2010)**. Cela est dû à la qualité de l'échantillon qui n'est pas satisfaisante pour l'évaluation (trop inflammatoire, trop hémorragique, peu cellulaire, mal fixé, ...) **(Ronsin et al., 2009)**.

Les anomalies des cellules intra-épithéliales ont représenté un pourcentage de (3.21%) ce qui est inférieur à celui observé en Ontario (6.7%) **(Sellors et al., 2000)** et presque égale à celui de Île-de-France 3% **(HAS, 2010)**.

Tableau II.1 : Répartition des résultats des FCU selon la classification de Bethesda entre 2010 et 2013.

Résultats	Effectif	Pourcentage
Frottis normaux	2186	37,95
Changements réactionnels bénins	2667	46,31
Anomalies des cellules épithéliales	185	3,21
Ininterprétables	721	12,51
Total	5759	100,00

L'analyse descriptive des CRB et des anomalies des cellules épithéliales est rapportée dans le **Tableau II.2**.

Les lésions inflammatoires ont représenté plus de 81% des CRB. Ces inflammations du col utérin sont dû à des infections microbiennes qu'elles soient bactériennes, mycosiques ou parasitaires.

Concernant les anomalies des cellules épithéliales ; les cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) ont représenté 70.81%. Taux plus élevé que celui observé à Tlemcen (40.6%) (**Boublenza et al., 2013**).

Les lésions intra-épithéliales de bas grade (LIEBG ou L-SIL) ont été de 23.24%, ce qui est inférieur à celui observé dans la série du Cameroun (30%) (**Nkeggoum et al., 2001**) et beaucoup moins élevé que celui de Marrakech (93%) (**Benhmidoune, 2007**). Alors que les lésions intra-épithéliales de haut grade (LIEHG ou H-SIL) enregistrées dans cette étude étaient de 3.24%, ce résultat est plus faible par rapport à celui enregistrée par la série du Cameroun 70% (**Benhmidoune, 2007**) et de Benis et al. (2007) (29%).

Les patientes ayant des anomalies épithéliales sont orientées vers la biopsie/colposcopie (**ANAES, 1999**). Elles doivent être suivies avec rigueur pour une bonne prise en charge afin de définir si une régression spontanée des lésions précancéreuses pourrait survenir sans traitement. La plupart des néoplasies intra-épithéliales de bas grade (LSIL ou CIN1) régressent. Cette régression est de 50% à 8 mois, 61% à 12 mois, et 91% à 36 mois (**Blanc, 2005**). Alors qu'il est indispensable de traiter toutes les lésions CIN 2 et 3 confirmées par biopsie, car 2/3 des CIN3 évoluent vers un cancer invasif dans un délai de 3 à 20 ans (**Rampal, 2000**).

Tableau II.2 : Répartition des résultats des FCU en fonction des CRB et des anomalies des cellules épithéliales.

Résultats	Effectif	Pourcentage
Changement réactionnel bénins		
Inflammation	2161	81,03
Atrophie	506	18,97
Total	2667	100,00
Anomalies des cellules épithéliales		
ASC-US	131	70,81
ASG-US	2	1,08
LIEBG	43	23,24
LIEHG	6	3,24
Carcinome épidermoïde	3	1,62
Total	185	100,00

Tout programme de dépistage doit être accompagné de choix de traitement adéquats. Il ne faut pas avoir recours à l'hystérectomie pour traiter des lésions précancéreuses du col, sauf s'il existe d'autres raisons justifiant l'ablation de l'utérus **(OMS, 2007)**. Malheureusement, le traitement des lésions précancéreuses de manière agressive comme la conisation ou l'hystérectomie est souvent appliqué dans les pays où les choix de traitement sont limités **(Sherrie et Burns, 1998)**.

Et enfin pour les Carcinomes épidermoïdes, un taux de 1.62% a été enregistré dans cette étude, ce qui a été observé à Tlemcen (1.5%) **(Boublenza et al., 2013)** et d'autres pays **(Jamal et Al-Maghrabi, 2003)**.

Le choix de traitements dépend des caractéristiques du cancer, l'endroit où il est situé, son type histologique et son stade **(INCa, 2011)**, l'état global de santé de la patiente, l'âge, son désir de conserver la fertilité, des antécédents médicaux et chirurgicaux **(OMS, 2007)**.

Au niveau de la wilaya de Naâma, il existe un seul service d'oncologie qui a ouvert depuis 3 ans, et pendant toute cette durée, l'établissement témoigne de 3 cas de cancer du col de l'utérus (1 à Asla, 2 à Aïn sefra) enregistrés à des stades très avancés dont l'un de ces derniers est déjà décédé.

On a appris qu'il y a d'autres cas qui sont pris en charge dans d'autres wilayas (Tlemcen, Oran, Sidi Bel Abbes...) du à l'absence de compétences spécialisées au niveau de la wilaya de Naâma.

Partie 2 : Etat de connaissance sur le cancer du col utérin et son dépistage au niveau de la wilaya de Naâma.

1. Enquête chez les femmes

Notre échantillon est constitué de 100 femmes, dont l'âge moyen était de 41 ans qui appartenant à la classe [35 – 44], où la majorité des femmes enquêtées étaient mariées (65 %) et sans emploi dont plus que 36% analphabète.

1.1. Données sociodémographiques et éducationnelles des femmes

Les principales caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes sont représentées en **Annexe 9** :

1.1.1. Age

Toutes les tranches d'âges sont représentées dans l'échantillon. Un taux de 43% des femmes enquêtées appartenaient à la classe d'âge [25 – 34]. La fréquence cumulative des femmes de moins de 45 ans était de 67%, avec 70% en milieu urbain et 64% en milieu rural [(Fig. II.8) ; (Annexe 9)].

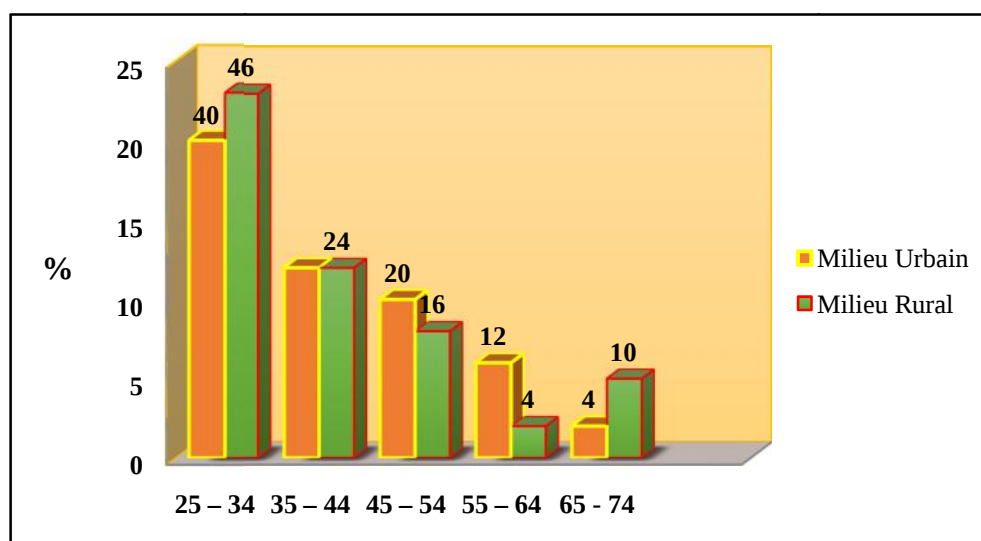


Fig. II.8 : Répartition des femmes enquêtées par milieu selon des tranches d'âges.

1.1.2. Etat matrimonial

Au moment de l'enquête, 78% des femmes étaient mariées, ceci était remarqué dans le milieu rural et plus de 50% dans le milieu urbain [(Fig. II.9) ; (Annexe 9)].

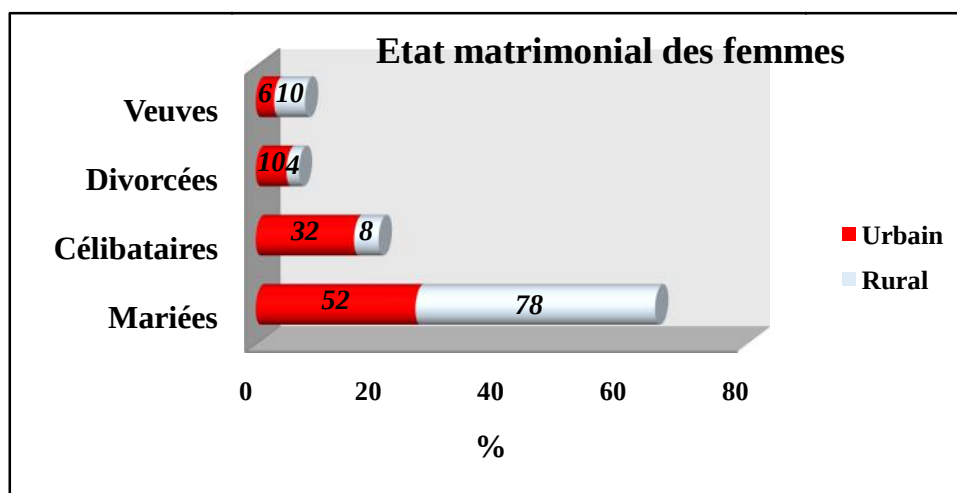


Fig. II.9 : Etat matrimonial des femmes enquêtées dans les deux milieux.

1.1.3. Niveau d'instruction

Parmi les femmes interrogées, les analphabètes correspondaient à 36% avec de grandes variations entre les deux milieux (50% en milieu rural et à 22% en milieu urbain) [(Fig. II.10) ; (Annexe 9)].

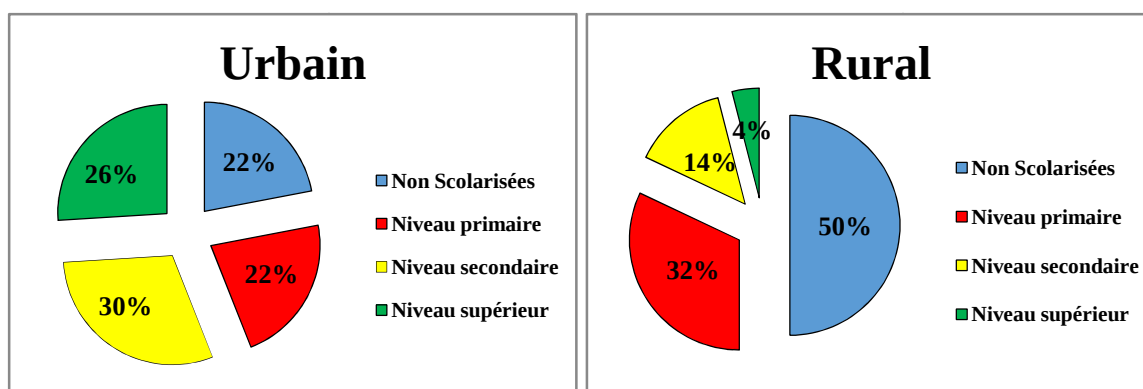


Fig.10 : Niveau d'instruction des femmes enquêtées dans les deux milieux.

1.1.4. Situation professionnelle

La majorité des femmes enquêtées en milieu rural, 92% étaient sans emploi, contre 50% en milieu urbain [(Fig. II.11) ; (Annexe 9)].

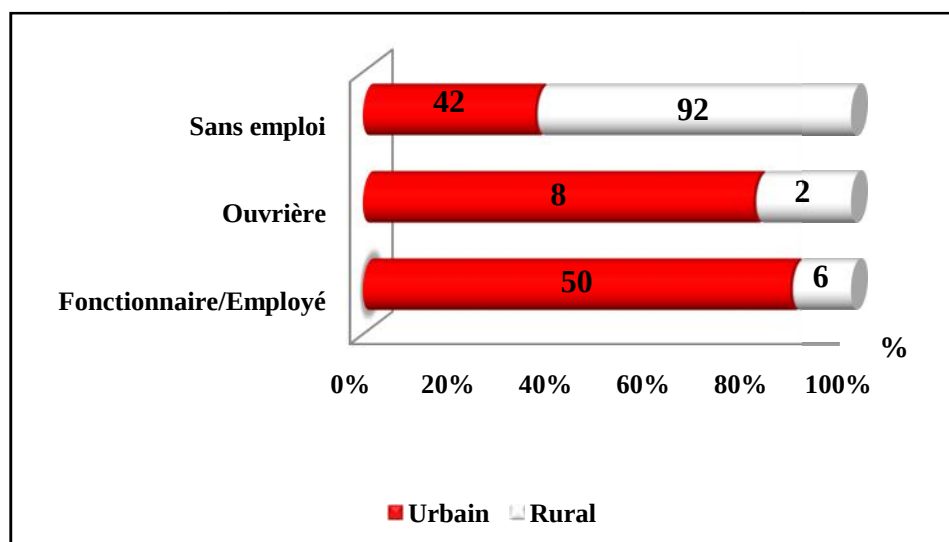


Fig. II.11 : Situation professionnelle des femmes enquêtées dans les deux milieux.

1.1.5. La parité

Parmi les 100 femmes enquêtées, 32% ayant plus de trois (3) naissances, dont 26% en milieu urbain et 38% en milieu rural [(Fig. 12) ; (Annexe 9)].

Les femmes qui ont des enfants sont significativement susceptibles de recevoir un test de dépistage surtout lors de suivie de grossesses, car les femmes enceintes sont également concernées ; c'est parfois la seule période où elles peuvent bénéficier facilement d'un frottis (DGS, 2006).

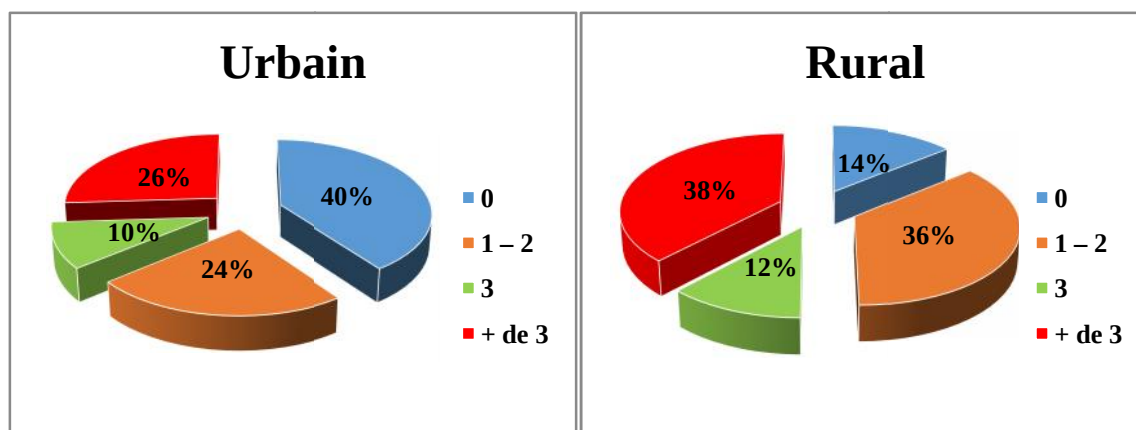


Fig. II.12 : La parité chez les femmes enquêtées dans les deux milieux.

D'une manière générale, le niveau d'instruction des personnes concernées, le statut socio-économique, l'âge, l'accessibilité à un emploi, le lieu d'habitation, le statut matrimonial sont des facteurs fréquemment cités ayant une influence dans l'adhésion ou non à un comportement de dépistage (HAS, 2010).

1.2. Etat de connaissance des femmes

L'état de connaissance des femmes sur le cancer de col de l'utérus et du dépistage de ce cancer est représenté dans le tableau suivant.

Tableau II.3 : État de connaissance des femmes sur le cancer du col utérin (CCU) et du dépistage de ce cancer par milieu.

	Urbain		Rural		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Connaissance du CCU	41	82	38	76	79	79
Connaissance de dépistage du CCU	28	56	21	42	49	49
Connaissance que CCU peut être guérit	43	86	30	60	73	73

1.2.1. Connaissance du cancer du col

Dans les deux milieux, la proportion des femmes qui avaient entendu parler du cancer du col utérin était de 79% (79/100 femmes), avec 82% dans le milieu urbain, dont 78% étaient scolarisées, 50% étaient sans emploi et 64% ont été âgées de moins de 45ans contre 76% dans le milieu rural, dont 50% étaient scolarisées, 92% étaient sans emploi et 70% ont été âgées moins de 45ans. Cependant, il y a une confusion entre cancer du col utérin et cancer de l'utérus.

Si on compare ces résultats à d'autres pays similaires tels que la Tunisie, en 2000, une étude a montré que le niveau de connaissances dans les régions d'Arianna et de Zaghouan, était respectivement de 23,6% et 42,8%. Les auteurs ont montré par cette étude que le niveau de connaissance était modeste en Tunisie (**Hsairi et al., 2003**). Au Maroc, Les femmes déclarent avoir des informations sur le cancer du col de l'utérus dans 54% dans les régions de Rabat et Skhirat Témara (**Mahdaoui, 2012**).

1.2.2. Connaissances du test de dépistage

49% des femmes enquêtées avaient entendu parler de l'existence d'un test pour la détection précoce du cancer du col, dont 42% dans le milieu rural et 56% dans le milieu urbain, ce pourcentage est plus faible par rapport à celui observé à Tlemcen 72.2% (**Boublenza et al., 2013**) et s'approche à celui enregistré à Owerri (Nigeria) 52.8% (**Ezem, 2007**). Au Maroc les femmes méconnaissent l'existence du dépistage du cancer du col utérin à 82% dans les régions de Rabat et Skhirat Témara (**Mahdaoui, 2012**).

Une femme nous a dit que le dépistage du cancer du col utérin est moins médiatisé par rapport aux autres cancers « Je trouve qu'on parle beaucoup du cancer du sein, du cancer du côlon mais qu'on ne parle pas assez du cancer du col ».

D'ailleurs juste après nos entretiens avec plusieurs femmes, elles ont insisté pour avoir plus d'informations sur le lieu et les modalités du dépistage et cette idée était installée aussi bien chez les femmes rurales que les femmes urbaines.

1.2.3. Connaissance que le CCU peut être guérit

La majorité des femmes questionnées pensent que le cancer du col a des chances importantes de guérison si le diagnostic est fait précocement avec respectivement 86% et 60% dans les deux milieux (urbain, rural).

1.2.4. Les sources de l'information des femmes sur le dépistage du cancer du col

La source d'information la plus importante était les médias audiovisuels (télévision et radio) avec 31%, dont 36% étaient originaires du milieu rural et 26% du milieu urbain (**Fig. II.13**). Suivie par les professionnels de santé (sage femme, Médecin public et Médecin privé) avec un pourcentage de 20% dans les deux milieux.

Les campagnes publicitaires aux médias audiovisuels sur le cancer du col seraient un facteur important dans l'amélioration du niveau de connaissances parce que la télévision et la Radio sont des supports très utilisés dans les deux milieux.

Nous avons pu discuter avec certains professionnels de santé qui sont conscients de l'importance de leurs rôles dans la sensibilisation pour le dépistage de cancer du col de l'utérus. En effet certains d'entre eux proposent de responsabiliser une seule personne par centre de santé pour ne faire que du dépistage, puisque les sages femmes au niveau des centres de santé ont un autre rôle qui est la vaccination des enfants. En plus de ça, il y a des médecins qui proposent un programme national de dépistage obligatoire pour les femmes mariées.

Plusieurs femmes utilisaient l'internet pour leurs informations et parfois des collègues au niveau de leur travail ce qui a représenté 4% (Autres). À Skhirat-Témara, 34% des femmes ont déclaré que les voisins représentent leurs sources d'information (**Mahdaoui, 2012**).

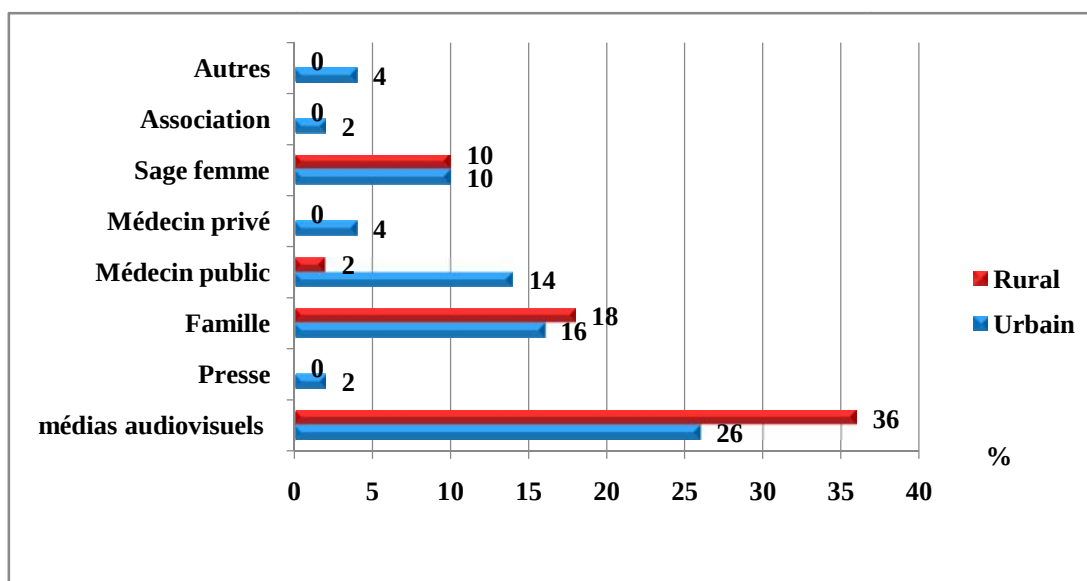


Fig. II.13 : Les sources d'information des femmes sur le dépistage du cancer du col dans les deux milieux.

1.3. Recours des femmes au dépistage du cancer du col

Le tableau ci-dessous illustre les proportions des femmes interrogées par milieu qui avaient bénéficié au moins une fois dans leur vie d'un test de dépistage (FCU).

Tableau II.4 : Distribution des femmes bénéficiaires ou non d'un FCU par milieu.

Milieu	Celles n'ayant jamais fait de d'FCU		Les femmes qui ont bénéficiés d'FCU			
			Il ya moins d'un an		Il ya plus d'un an	
Urbain (n=50)	43	86%	06	12%	01	2%
Rural (n=50)	47	94%	01	2%	02	4%
Total (n=100)	90	90%	07	7%	03	3%
					10	10%

10% des femmes seulement ayant bénéficié d'un test de dépistage dont 14% dans le milieu urbain contre 6% en milieu rural. Alors que, la plupart des femmes questionnées 90% (90/100 femmes) dans les deux milieux n'avaient jamais bénéficié d'un examen de dépistage, les raisons invoquées sont nombreuses. Parmi les causes les plus fréquemment citées par ces femmes est la méconnaissance du test de dépistage suivie par la négligence (**Tableau II.5**).

La méconnaissance de l'existence d'un test pour la détection précoce du cancer du col représente un taux de 51.11% dont 55.31% en milieu rural et 46.51% en milieu urbain. Elle représente la première barrière au dépistage, due à sa faible médiatisation. La connaissance de l'existence du dépistage est un facteur psychologique qui augmenterait la participation au dépistage (**HAS, 2011**).

La négligence représentait 21.11% dont 25.58% en milieu urbain et 17.02% en milieu rural. Pour certaines femmes, c'est par manque du temps à cause de la vie quotidienne. D'autres femmes ont cité le sentiment d'être ou de se croire en bonne santé.

La peur d'être connue atteinte par le cancer est aussi une des raisons évoquées par les femmes (21%) dont 23.25% en milieu urbain et 19.14% en milieu rural. Cette sensation de peur, s'explique d'une part par la perception de conséquences psychologique c'est-à-dire : l'installation de sentiments d'anxiété et de peur de l'examen qui peut déceler un cancer et d'autre part par les prédispositions aux idées fausses comme quoi un test positif est synonyme de cancer (OMS, 2007).

Tableau II.5 : Les raisons invoquées par les femmes n'ayant jamais effectué de FCU.

	Urbain		Rural		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Méconnaissance	20	46.51	26	55.31	46	51.11
Négligence	11	25.58	8	17.02	19	21.11
La peur d'être connu atteint par le cancer	10	23.25	9	19.14	19	21.11
Honte	2	4.65	4	8.51	6	6.66
Total	43	100	47	100	90	100

Parmi les 03/50 femmes ayant fait un frottis cervicovaginal dans le milieu rural :

- 02/03 femmes avaient fait leurs FCU par une sage femme, l'une dans un centre de santé et l'autre dans un hôpital public.
- 01/03 femmes avaient fait leurs FCU par un médecin gynécologue dans un cabinet privé.

En milieu urbain parmi les 07/50 femmes qui ont bénéficiés un test FCU :

- 04/07 femmes avaient fait leurs FCU par une sage femme dans un centre de santé.
- 02/07 femmes avaient fait leurs FCU par un médecin gynécologue dans un cabinet privé.
- Et une femme ayant fait son test chez un anatomopathologiste.

Tableau II.6 : Distribution selon le lieu de réalisation du FCU dans les 2 milieux

	Urbain		Rural	
	Moins d'un an	Plus d'un an	Moins d'un an	Plus d'un an
Réalisée par				
Gynécologue	02			01
Généraliste				
Anatomopathologiste	01			
Sage femme	03	01	01	01
Total	06	01	01	02
Réalisée dans				
Cabinet Privé	01			01
Laboratoire anatomopathologie	01			
Centre de santé	04	01	01	
Hôpital Public				01
Total	06	01	01	02

A la fin du questionnaire, nous avons demandé aux femmes n'ayant jamais bénéficié d'un test de dépistage si elles ont l'intention de l'effectuer prochainement et les résultats sont comme suit (**Tableau II.7**) :

En milieu rural, sur les 47 femmes n'ayant jamais fait un test de dépistage, 60% (30/47) femmes nous ont déclaré qu'elles vont le faire prochainement et 34% (17/47) femmes nous ont dit qu'elles n'avaient pas l'intention de le faire pour le moment, surtout s'il y a pas des signes dû à cette maladie et aussi la peur d'être contaminées par les moyens non stériles.

En milieu urbain, parmi les 43 femmes n'ayant jamais bénéficié d'un FCU, 44.18% (19/43) femmes nous ont déclaré qu'elles vont le faire prochainement, 55.81% (24/43) femmes nous ont dit qu'elles n'avaient pas l'intention de le faire pour le moment (par conviction d'être en bonne santé l'FCU n'ait pas intéressant pour elle).

Tableau II.7 : Répartition selon l'intention de réaliser un FCU prochainement

	Urbain		Rural		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Les femmes qui ont l'intention de le faire	19	44.18	30	60	49	54.44
Les femmes qui n'ont pas l'intention de le faire	24	55.81	17	34	41	45.55
Total	43	100	47	100	90	100

Bien que cette étude soit intéressante en raison de l'importance de dépistage du cancer du col et de ses conséquences sur la santé de la femme, la taille de l'échantillon et le type d'échantillonnage ne permettent pas de généraliser les résultats à la population féminine au niveau national ou même régional. Par ailleurs, l'étude reste entachée par un biais d'information, c'est le biais de mensonge ; les femmes questionnés pouvaient nous induire en erreur en fournissant des fausses réponses à certaines questions.

Partie 3 : Recherche d'HPV par PCR sur des cellules cervicales des femmes ayant un col suspect.

1. Extraction d'ADN

La mesure de l'absorbance (**Annexe 10**), nous a permis de vérifier la pureté de l'ADN. Ce dernier était impur à cause de problèmes techniques. Des extraits de collection au niveau du Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à l'Environnement (LAMAABE) ont été utilisés pour les étapes suivantes :

2. L'amplification de l'ADN cible par PCR

Une amplification in vitro par PCR des ADN extraits de neufs (9) échantillons à été réalisée. Cette technique permet d'obtenir un très grand nombre de copies d'une séquence d'ADN cible. Il s'agit d'une technique d'amplification d'une séquence cible d'ADN. Divers éléments sont nécessaires, afin de mener à bien sa réalisation :

⊗ Deux amorces MY09 et MY11 : des amorces dites consensus amplifiant une région très conservée (région L) du génome et pouvant détecter en théorie tous les génotypes d'HPV (**Hantz et al., 2010**), cette technique à permet de détecté 77 HPV de HR et BR.

⊗ L'ADN polymérase (Hot star Taq polymerase), une forme modifiée de QIAGEN Taq ADN polymerase, utilisée pour la duplication de l'ADN ; a la propriété de résister à de très hautes températures, comme celle utilisées lors de la PCR, et donc de rester active pendant la réaction.

⊗ Les désoxynucléotides : il s'agit d'un mélange des quatre nucléotides (A, T, G, C) employés par la polymérase, dans le but de synthétiser les brins complémentaires.

La réaction de la PCR passe par trois étapes :

✓ **La dénaturation** : consiste en un chauffage à 95°C entraînant la séparation des deux brins d'ADN. Les simples brins obtenus servent de matrice à l'ADN polymérase.

✓ **L'hybridation** : entre 45 et 65°C, permet aux amorces de s'associer à leurs séquences complémentaires qui encadrent la région à amplifier.

✓ **L'élongation** : dans cette étape, la température est élevée jusqu'à 72°C, qui est la température optimale pour le fonctionnement de la Taq polymérase. Il s'agit d'une enzyme issue de la bactérie *Thermus aquaticus*. Celle-ci synthétise de nouveaux brins d'ADN complémentaires à la matrice à partir de l'amorce. (**ANAES, 2004**).

3. Electrophorèse sur gel d'agarose

L'ADN est une molécule acide chargée négativement. Nous avons fait migrer l'ADN dans un gel d'agarose immergé dans un tampon soumis à un courant électrique. Dans ces conditions, les molécules d'ADN se dirigent vers le pôle positif (anode) plus ou moins vite en fonction de la taille des fragments. Plus les fragments sont petits, plus ils se déplacent rapidement dans le gel.

L'électrophorèse sur gel d'agarose nous a permis de révéler la présence de bandes (Fig. II.14) mesurant 450 Pb en 2, 4, 5, 7 et 8 sous une lampe ultra violet (UV).

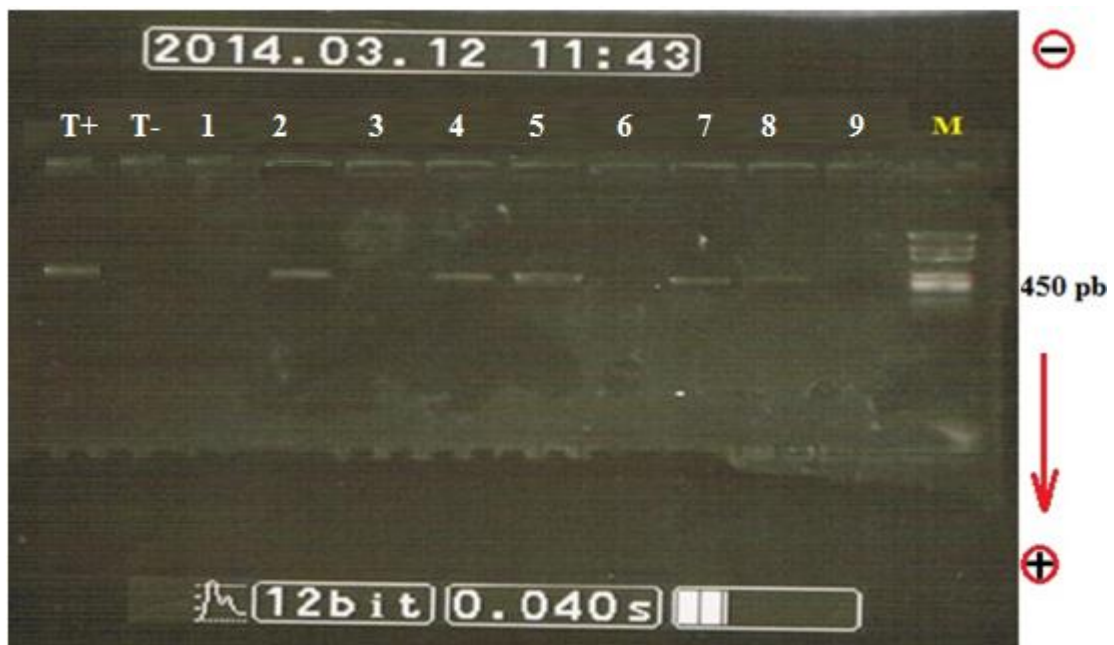


Fig. II.14 : Révélation du gel par l'UV.

T+ : Témoin positif, T- : Témoin négatif, M : Marqueur de poids moléculaire.

4. Interprétation par rapport à la cytologie

La cytologie des patientes correspondant à l'échantillon N°4 et 7 qui ont présenté des lésions de haut grade, le test HPV s'est révélé positif (HPV⁺). Le test HPV, a une forte sensibilité à identifier les lésions de haut grade (>95 %) et a une valeur prédictive négative optimale (>99 %) (Monsonogo, 2007). Le test permet de repérer la majorité des CIN de haut grade (Blanc, 2005). Dans ce cas, une colposcopie immédiate est recommandée (HASF, 2007). Les deux lésions de bas grade observées dans l'échantillon N°2 et 8 se sont révélés HPV positif. La colposcopie immédiate est actuellement considérée comme la méthode à privilégier pour le diagnostic de ses lésions (HASF, 2007). Pour les lésions de haut grade et bas grade qui se sont révélées

HPV négatifs (l'échantillon 3 et 1), les anomalies détectées par examen cytologique ne sont probablement pas dues à une infection par l'un des 77 types d'HPV recherchés par cette technique, ou encore sont dues à une mauvaise interprétation du frottis. Tout dépistage comporte des faux positifs en plus des faux négatifs (**Monsonogo, 2007_a**). Un test HPV négatif suggère qu'il s'agit d'un faux positif de la cytologie et permet de tranquilliser la patiente (**Quéreux et al., 2007**).

Le test HPV est révélé positif pour la cytologie ASC-US (l'échantillon N°5), dans ce cas la patiente doit pratiquer une colposcopie, car le test HPV vient de recevoir l'agrément de la sécurité sociale pour son introduction dans le cadre des frottis ASC-US. Ce test est sensible et efficace pour identifier les ASC-US, et réduire les surdiagnostics [(**Blanc, 2005**) ; (**Monsonogo, 2006**)]. Alors que la cytologie ASC-US de l'échantillon N°9 était négative en HPV. En l'absence de papillomavirus à risque, on peut considérer ces anomalies cytologiques comme non spécifiques et proposer à la patiente, après un frottis normal de contrôle à un an, un rythme de dépistage habituel (**Monsonogo, 2003**). Le rôle du test HPV dans le triage des ASC-US est de n'orienter que les femmes à HPV positif en colposcopie et biopsie (**Mandran, 2005**).

Un HPV négatif avec un col inflammatoire a été observé dans l'échantillon N°6, l'inflammation est due à des infections microbiennes qu'elles soient bactériennes, mycosiques ou parasitaires. Le frottis doit être refait 2 mois après désinfection gynécologique (**ANAES, 1998**).

Tableau II.8 : Résultat du test HPV en relation avec la cytologie

N° échantillons	Diagnostic cytologique	Test HPV
1	Lésion de bas grade	Négatif (-)
2	Lésion de bas grade	Positif (+)
3	Lésion de haut grade	Négatif (-)
4	Lésion de haut grade	Positif (+)
5	ASC-US	Positif (+)
6	Inflammation	Négatif (-)
7	Lésion de haut grade	Positif (+)
8	Lésion de bas grade	Positif (+)
9	ASC-US	Négatif (-)

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Selon les estimations, approximativement 2.3 millions de femmes dans le monde seraient atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus. Dans les pays en développement, il est le cancer le plus répandu chez les femmes après celui du sein. Le diagnostic se fait encore le plus souvent à des stades évolués, ce qu'il rend les résultats thérapeutiques modestes et le coût de la prise en charge élevé.

Les programmes bien organisés de dépistage des cancers du col de l'utérus permettent d'obtenir une réduction importante de l'incidence et de la mortalité liées à ce cancer. Le dépistage est une démarche de prévention secondaire universellement jugée comme efficace et recommandée dans la plupart des pays développés. Tandis que dans de nombreux pays en développement où l'accès aux services de santé est limité, ce cancer est la cause principale de mortalité dans la population féminine.

L'évaluation des activités de dépistage à Naâma, a montré une augmentation du taux de participation durant les deux dernières années (19.5%). Il reste en deçà des objectifs visés par le programme national, puisque le taux de couverture était de 1.90% en 2013 seulement, et que le dépistage est réalisé à un âge tardif où plus de 64% des femmes l'ont réalisé après 40 ans.

Concernant l'enquête qu'on a effectuée chez les femmes, la proportion des femmes qui ont déclaré connaître le cancer du col était de 79%, principalement par les médias audiovisuels (31%), suivie par le professionnel de santé (20%) dans les deux milieux. 49% des femmes enquêtées avaient entendu parler de l'existence d'un test de dépistage du cancer du col, et 90% n'avaient jamais bénéficiés à un examen de dépistage où la négligence et la méconnaissance du test sont les principaux freins à l'adhésion des femmes au dépistage. Le taux important de non adhésion de dépistage est expliqué par l'absence d'une bonne sensibilisation à l'idée préventive par le dépistage.

Par ailleurs, l'étude que nous avons réalisée pour la détection d'HPV par PCR a révélé positifs en HPV (5/9) échantillons. Pour une meilleure prise en charge, ces patientes doivent être suivies par des traitements adaptés au stade. Les patientes dont le test HPV est révélé négatifs sur les 4 échantillons restants, ce qui est rassurant pour ces patientes car le risque de développer un cancer dans les années avenir est quasi nul.

Le cancer du col de l'utérus est vraisemblablement le cancer dont le dépistage serait le plus contributif s'il était réalisé dans des conditions favorables. Si tout le monde reconnaît bien la légitimité de ce dépistage et son efficacité, les modalités de son organisation pour un dépistage de masse créent encore des divergences.

En Algérie, une politique de prévention consistant à réduire son incidence doit être instaurée, et cela par :

- ✓ La généralisation du FCU de dépistage et l'amélioration de la qualité de prélèvement et de la lecture de ces frottis.
- ✓ La surveillance et le suivi des femmes présentant un FCV anormal.
- ✓ Assurer un renforcement de formation continue pour combler les lacunes qu'ils accusent (système d'information, Communication, respect des bonnes pratiques professionnelles).
- ✓ La communication en matière de prévention du cancer du col doit comporter des messages positifs à propos de la prévention.
- ✓ Associer les médecins des centres de santé et les gynécologues dans la sensibilisation pour améliorer la fréquence de recours au dépistage du cancer du col utérin.
- ✓ L'introduction de tests de détection des HPV HR dans de grands centres de santé algériens devrait permettre une meilleure prévention du cancer du col.
- ✓ Préparer le terrain pour la réussite de l'introduction du vaccin antipapillomavirus en menant des campagnes de sensibilisation et de mobilisation sociale.

Finalement, le dépistage, la vaccination et les facteurs prédictifs seront sans aucun doute complémentaires dans le but de prévenir, surveiller, comprendre et ainsi traiter la quasi-totalité des cas du second cancer le plus fréquent chez la femme en Algérie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Alger**, 2010, **Le** **monde** **de** **la** **librairie** **et** **de** **la** **lecture** **en** **Algérie**, **Paris**, **La** **Librairie** **de** **la** **Plume**, **100** **pages**, **10** **€**.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abid L. (2007). De la vaccination en général et de la vaccination antiHPV en particulier. Santé Maghreb.com. Le guide de la médecine et la santé en Algérie.

Alain S., Hantz S., & Denis F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 13 (1) : p 5-19.

ANAES (1998). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Cedex, France.

ANAES (1999). Conduite à tenir devant un frottis anormal de l'utérus. Ann. Pathol.19, N°1 p: 57-75.

ANAES (2002). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Recommandation pour la pratique Clinique. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Cedex, France.

ANAES (2004). Service évaluation des technologies – service évaluation économique.

Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

Ankaranarayanan R., & Budukh A. (2001). Effective screenings programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. Bull. World health Org. 79, 954-962.

Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H. G., Herbert A., Daniel J., & Von Karsa L. (2008). "European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening" 2^{ed} Edition. International Agency for Research on cancer.

ASCO (2013). American Society of Clinical Oncology, communiqué de presse. Institut Curie. Vers une rationalisation des traitements.

B

Baldauf (2006). Cancérologie clinique onco-hématologie.

Baldauf J., Baulon E., & Fender. M. (2007). Département de Gynécologie et d'obstétrique. Hôpital Hautepierre Strasbourg Cedex, France.

Baseman J.G., & Koutsky L. A. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology 2005, vol. 32, Suppl 1, p: S16-24.

Benchimol Y., Mergui J. L., & Uzan S. (2005). Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales in Blanc B. le dépistage du cancer du col d'utérus. Springer France, Paris. P 151-163.

Bénédicti H., Bromet N., Chénieux J-C., Gauthier F., Locker D., & Schwartz B. (2009). Brèves scientifiques de la lettre d'information, les Biosciences en Région Centre N° 52.

- Benhmidoune A. (2007).** Le dépistage de cancer du col utérin au Maroc à travers une compagne de dépistage réalisée dans la région de RHAMANAS (Marrakech) Thèse médecine N° 215/2007 Casablanca.
- Benis S., Amarti A., Bijou A., & Meniar S. (2007).** La place des frottis cervico-vaginaux dans le dépistage du cancer du col utérin au Maroc, région Fès-Boulemane. *Estern mediterranean health journal*, vol. 13, N° 5, 1153-1159.
- Bergeron C. (2001).** Place de la détection des papillomavirus humains dans le dépistage et le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin. *Virologie*. Vol 5, N°6, 431-8.
- Bergeron C. (2005).** Frottis conventionnel ou milieu liquide : In Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. P103-116.
- Bergeron C., Fauvet R., Bermudez-Humaran L., & Langella P. (2006).** Des bactéries pour prévenir et traiter le cancer du col de l'utérus induit par le papillomavirus humain de type 16. *Nouvelles magazine*, vol 22.
- Bernard H. U., Burk R. D., Chen Z., Van Doorslaer K., Zur Hausen H., & De Villiers E-M. (2010).** Classification of papillomavirus (pvs) based on 189 pv types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1):70-79.
- Bezad R. (2006).** Prévention et dépistage du col utérin dans le monde; symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : dépistage, vaccination et perspectives pour les pays en développement. Skhirat, Maroc.
- Blanc B. (2005).** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. P 103-115.
- Boublenza L., Moulessehol S., Beldjillali H., Hadeff K., Boulenouar N., Chabni N & Meguenni K. (2013).** Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. *J. Afr. Cancer*. DOI 10.1007/s12558-012-0244-7. Springer-Verlag France.
- Boulade-Ladame C. (2009).** Cancer du col de l'utérus : Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux. Thèse de doctorat, Université de Strasbourg. P 11.
- Bosch F.X. (2009).** The relevance of the HPV type distribution in cervical cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 107(suppl. 2): S11 [résumé I44].
- Bishop B., Dasgupta J., Klein M., Garcea R. L., Christensen N. D., Zhao R., & Chen X. S. (2007).** Crystal structures of four types of human papillomavirus L1 capsid proteins: understanding the specificity of neutralizing monoclonal antibodies. *J Biol Chem*, 282(43): 31803-31811.
- Boulanger J., Gondry J., & Naepels PH. (1995).** Consensus sur le dépistage du cancer du col utérin pour ou contre ? Société Française de gynécologie, gynécologie, de la prévention au dépistage, Ed Eska, p : 157-170.
- Boulanger C. H., & Napels PH. (2001).** Dépistage et diagnostic des cancers du col. *Rev. Prat*.51: 1426-1430.
- Burger E. A., Kornor H., Klemp M., Lauvrak V., & Kristiansen I. S. (2010).** HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 120:430-8.

Brown A. D., & Garber A. M. (1990). Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitizing of Papanicolaou testing. *Journal of the American medical association*. 281, 4, 347-353.

C

.....

Carcopino X., Henry M., Benmoura D., Fallabregues A. S., Richet H., Boubli L., & Tamalet C. (2006). Determination of HPV Type 16 and 18 Viral Load in Cervical Smears of Women Referred to Colposcopy. *Journal of Medical Virology* 78: 1131 – 1140.

CCA (2007). Cervical Cancer Action Coalition. Nouvelles options de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus dans les milieux à faibles ressources.

Courtay V., Marchetta J., & Descamps P. (2012). Livret de communication CHU Angers.

Clertant P., & Seif I. (1984). A common function for polyoma virus large-t and papillomavirus e1 proteins. *Nature*, 311 (5983):276-279.

CSHPF (2007). Conseil Supérieur d'hygiène Publique de France. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.

D

.....

Dalstein V. (2003). Prévention du cancer du col utérin. Intérêt de la recherche qualitative et quantitative de l'ADN des papillomavirus humains en pratique clinique. Thèse. Besançon : Université de Franche-Comté.

Dalstein V., Briolat J., Birembaut P., & Clavel C. (2007). Méthodes de PCR. Apport de l'Amplicor et du génotypage. In : Monsonogo J. *Traité des infections et pathologie génitales à Papillomavirus*. Paris: Springer-Verlag France. 47- 52.

Danos O., Katinka M., & Yaniv M. (1982). Human Papillomavirus la complete dna sequence : a novel type of genome organization among Papovaviridae. *EMBO J*, 1(2): 231-236.

De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., & Zur Hausen H. (2004). Classification of Papillomavirus, *Virology* 324. 17-27.

Delloye C., & Gautier E. (2006). Oncogenèse médiée par les Papillomavirus.

Denis F. (1999). Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext, Paris. 461 pages. ISBN : 2-7420-0195-6.

Dessaigne B. (2011). Détection moléculaire des papillomavirus humains dans les tissus sains et tumoraux des cancers de l'oropharynx. Thèse de doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier.

Diouri M. (2008). Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de Rabat et Skhirat Témara : états des lieux et perspectives Institut National d'Administration Sanitaire Centre Collaborateur de l'OMS INAS.

DGS (2006). Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Direction générale de la santé. Groupe technique national du dépistage du cancer du col.

DGS (2012). Direction générale de la santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations.

DSP (2013). Rapports trimestrielle des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus. Direction de la Santé et de la Population. 2007- 2013.

Doorbar J., Foo C., Coleman N., Medcalf L., Hartley O., Prospero T., Napthine S., Sterling J., Winter G., & Griffin H. (1997). Characterization of events during the late stages of HPV16 infection in vivo using highaffinity synthetic Fabs to E4. *Virology* 238, 40-52.

Doorbar J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of Clinical Virology*. vol. 32, P: 7-15.

Doorbar J. (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 110:525-41.

Douvrier S., & Dalac S. (2004). Infection à papillomavirus. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, N 8-054-A-10 : P 3-12, P19.

Duport N. (2008). Institut National de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. INVS.

E

.....

Edith Akom., & Sylvie Venne. (2002). L'infection au virus du papillome humain (VPH). Institut national de santé publique du Québec.

El Gnaoui N., Saile R., & Benomar H. (2010). Le Frottis cervicovaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus *J. Afr. Cancer* 2 : 9 :13.

ESMO (2012). European Society for Medical Oncology.

Ezem B. (2007). Awareness and uptake of cervical cancer screening in Owerri South-Eastern Nigeria. *Annals of Medecine*, vol. 6, N° 3. P 94-98.

F

.....

Favre M., Herad I., & Fihman V. (2009). Les pratiques de détection et de génotypage des HPV dans les laboratoires en France.

Fouatih Z.A., Midoun N., Ammour F., Lahouel O., & Mokhtari L. (2008). Registry of Oran, Ten years of registration: 1996-2005.

Fradet-Turcotte A. (2011). Identification du rôle et des modifications post traductionnelles modulant l'export nucléaire de l'hélicase virale E1 au cours du cycle de réplication du virus du papillome humain. Thèse de doctorat en Biochimie. Faculté médecine. Université de Montréal.

Fritih R., Yousfia Y., Malouma N., Hadj Hammoua F., Benseraï F., Amir-Tidadini Z.C., Benamiroucheb A., Oukrifb S., Khiatti N., Bendib A., & Asselaha F. (2010). Cancer du col de l'utérus en Algérie. *Annales de pathologie* 30S, S123 – S125.

G

.....

Globocan. (2008). Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. IARC <http://globocan.iarc.fr/>.

H

.....

Hamane D. (2012). Dépistage du cancer du col de l'utérus. Santé-Mag, N° 03.

Hamdi M. C., Zaidi Z., Abdellouche D., Hamdi S., Lakhdari N., Djema Bendjazia A., Laouamri S., Mahnane A., Moussaoui H., Kadri L., & Guerra D. (2010). Registre du cancer de Sétif (Algérie): incidence, tendance et survie, 1986–2005, J. Afr. Cancer 2010, 2: 245-258.

Hantz S., Alain S., & Denis F. (2008). Antipapillomavirus vaccination. Revue gastroentérologie clinique et biologique, vol 32, N° 5 Pt 2: S221-230.

Hantz S., Alain S., & Denis F. (2010). Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives, mt pédiatrie, vol. 13, N° 1.

HAS (2010). Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus.

<http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/cctp.pdf>.

HAS (2011). Haute autorité de santé. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution.

HAS (2012). Conditions de réalisation de la détection des papillomavirus humains (HPV).

HAS (2013). Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico utérins.

HASF (2007). Haute Autorité de Santé Française, le cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Laboratoire d'analyse médicale Ketterthill.

HCSP (2010). Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique, Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004.

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_Objectifs_de_sante_publique.pdf.

Hebner C. M., & Laimins L. A. (2006). Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol, 16(2):83- 97.

Holcomb K., & Runowicz C.D. (2005). Cervical cancer screening. Surg Oncol Clin N° 14, 77-97.

Howe J.R., Klimstra D.S., & Cordon-Cardo C. (1997). DNA extraction from paraffin-embedded tissues using a salting-out procedure: a reliable method for PCR amplification of archival material. Histol Histopathol (1997) 12: 595-601.

Hsairi M., Fakhfakh R., Bellaaj R., & Achour N. (2003). "Recours au dépistage du cancer du col utérin chez les femmes résident dans deux régions du Nord de la Tunisie", Tunisie médicale, vol.81, N° 9, p :721-730. ISSN : 0041-4131.

I

.....

IARC (2005). Handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon, France, IARC Press 2005. vol 10 ; ISBN-13: 9789283230106; ISBN-10: 9283230108.

ICTV (2005). Family Papillomaviridae *In*: International Committee on the Taxonomy of Viruses "Virus Taxonomy. Classification and nomenclature of viruses" 8 th report, Elsevier, Paris: 293-253.

INCa (2007). Institut National du Cancer. Etat des lieux du dépistage du cancer du col utérin en France. Version VI.

INCa (2009). Institut National du Cancer. Comprendre la radiothérapie.

INCa (2011). Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. Institut National du Cancer.

Inpes (2013). Prévention des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. 135-85713-DE.

Isautier S. (2012). Place de la vaccination antipapillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus situation à l'Ile de la Réunion. Thèse de doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

IVS (2008). Institut de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances - Actualisation 2008.

J

.....

Jamal A., & Al-Maghrabi J.A. (2003). Profile of Pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. Saudi Med J 24 (11): 1225-1229.

John W., Sellors M., & Sankaranarayanan R. (2004). Colposcopie et traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants.

L

.....

La Ligue (2009). Les cancers de l'appareil génital féminin (col et corps de l'utérus, ovaires). Ligue nationale contre le cancer.

LLAP (2006). Laboratoire Luxembourgeois d'Anatomopathologie.

LSC (2010). Une information de la Ligue contre le cancer pour les personnes concernées et leurs proches, LSCC: Ligue Suisse contre le cancer, Berne P 21-31.

M

.....

Madison K.C. (2003). Barrier function of the skin: "la raison d'être" of epidermis. J Invest Dermatol, 121 (2): 231-241.

Mahdaoui E. (2012). Facteurs d'adhésion au dépistage du cancer du sein et du col utérin aux préfectures médicales de Rabat et Skhirat Témara.

Maingon P., Barillot I., & Houvenaeghel G. (2005). Cancer du col utérin. Polycopié national de cancérologie. Université Médicale Virtuelle Francophone.

- Mandran V. (2005).** Le cancer du col de l'utérus : nouvelles approche avec le test PCR « HPV AMPLICOR ». Journal d'information biomédicale. 73 : 30 - 36.
- Marchand E. (2013).** Hystérectomie de clôture dans les cancers du col localement avancés: morbidité, pertinence de l'IRM pour le diagnostic du résidu tumoral et survie. Thèse de doctorat en médecine. Paris VII – Bichat.
- Mergui J.L., Benchimol Y., & Uzan S. (2005).** Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales In : Blanc B. le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris 151 – 162.
- Mignotte H., Perol D., Fontaniere B., Nachury L.B., & Lasset C. (1998).** La participation du corps médical à une expérience de dépistage de masse du cancer du col utérin. J. gynécologie obstétrique biologie de reproduction, 27 : 501-507.
- Monsonogo J. (1988).** Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains. Maloine, ISBN: 2-224-01805-1, 978-2-224-01805-4. 181pages.
- Monsonogo J. (2003).** Récents progrès et perspectives dans le dépistage du cancer du col. Gynovations. Paris.
- Monsonogo J. (2006).** Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer, 2006, 236 p.
- Monsonogo J. (2007).** Traité des infections et pathologie génitales à Papillomavirus. Paris: Springer-Verlag France.
- Monsonogo J. (2007_a).** Prévention du cancer du col utérin : apport du dépistage. Récents progrès et perspectives presse médicale tom 36 (1) 105.
- Monsonogo J. (2010).** Cancer anal et papillomavirus humains : une pathologie en miroir de celle du cancer du col utérin. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 38 : 250–254.
- Monsonogo J., Zerat L., Syrjanen K., Zerat J.C., Smith J.S., & Halfon P. (2013).** Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implications pour le dépistage et la vaccination. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 41:305-313.
- Monnier-Benoit S. (2007).** Statut viral et Immunité muqueuse des marqueurs prédictifs de l'histoire naturelle des lésions cervicales associées aux HPV. Thèse de doctorat en Science de la vie et de la Santé. Université de Franche-Comté.
- Mougin C., Lingzhao M., & Dalstein V. (2006).** Histoire naturelle des infections à Papillomavirus. 56. 15 : 1883-1889.
- Mougin C., Nicolier M., & Decrion-Barthod A.Z. (2008).** HPV et cancer: mécanismes de l'oncogenèse. Revue francophone des laboratoires. 405 (35-42).
- Morice P., Zafrani Y., Uzan C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Castaigne D., & Haie-Meder C. (2007).** Prise en charge actuelle du carcinome invasif du col utérin (hors récidence) In Monsonogo J. Traité des infections et pathologie génitales à Papillomavirus. Paris: Springer-Verlag France. P 276-288.
- Morisson E. (1991).** Natural history of cervical infection with human papillomas virus. Clin, Infect, Dis, 18; 172-80.

Moscicki A.B., Shiboski S., Broering J., Powell K., Clayton L., Jay N., Darragh TM., Brescia R., Kanowitz S., Miller SB., Stone J., Hanson E., & Palefsky J. (1998). The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr.*132 (2):277-284.

Munger K., Baldwin A., Edwards K. M., Hayakawa H., Nguyen C. L., Owens M., Grace M., & Huh K. (2004). Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 78:11451-60.

Muñoz N., & Bosch F.X. (2003). Epidemiologic classification of human papillomas virus type associated with cervical cancer. *Eng. J. Med.* 2003, 348, 518-27.

Muñoz N., Castellsagué X., de Gonzalez AB., & Gissmann L. (2006). Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 Suppl 3: S3/1-10.

MSP (2001). Dépistage des cancers du col de l'utérus stratégie nationale.

N

Nkeggoum B., Belleyey E., Mbakop A., & Gwet B. (2001). Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise. Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas. *Gynécol Obstét Fertil.* 29 : 15-20.

O

OMS (2005). Le cancer dans le monde, Edition 2005.

OMS (2006). Organisation Mondiale de la Santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus – guide des pratiques essentielles. Département Santé et Recherches génésiques et Département des Maladies chroniques et promotion de la santé. p. 29-35. ISBN : 9789242547009.

OMS (2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de la Santé. Suisse, Genève.

OMS (2010). WHO-EM/ARD/017/F. Stratégie de coopération, OMS – Tunisie. 2010–2014.

OMS (2013). Centre international de Recherche sur le cancer. Organisation mondiale de la Santé. Communiqué de Presse, N°223. P 2-3.

ONS (2012). Office National des Statistique Naâma.

Orth G. (2005). Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. *In* : Blanc B, ed. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. p.15-33.

ORSR (2002). Le cancer du col de l'utérus à la Réunion : Evaluation de la campagne d'incitation au dépistage menée par le département en 2000. Observatoire Régional de la Santé de la Réunion.

P

.....

PRB-ACCP (2004). Prévenir le cancer du col de l'utérus de par le monde. Population Reference Bureau-Alliance for Cervical Cancer Prevention. Edition Eriksen Translations, Inc.

Q

.....

QIAGEN (2008). The Digene HPV test dépistage du cancer du col de l'utérus quel test choisir. WWW.TheHPVtest.com.

Quéreux C., Boulanger J-C., Bory J-P., & Gondry J. (2005). Dépistage du cancer du col, place de la colposcopie. In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris 139-150.

P

.....

Prétet J-L., Saunier M., Mo L-Z., & Mougin C. (2007). Biologie, l'essentiel pour le clinicien In Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à Papillomavirus. Springer-Verlag, Paris p 3-10.

R

.....

Rampal A. (2000). Tumeurs du col utérin. Polycopié d'anatomie-pathologie. Faculté de Médecine de Nice.

Riethmuller D., & Brun J. (2010). Le point sur le vaccin HPV. mt pédiatrie, vol. 13, N° 1.

Riethmuller D., Mougin C., & Schaal J.P. (2004). Place du typage viral dans le dépistage du cancer du col. XVIII^{ème} Journées Pyrénéennes de Gynécologie. CHU Saint-Jacques Besançon.

Riethmuller D., & Seilles E. (2000). Immune response of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteractions. Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 29(8): 729-740 Doi : JGYN-12-2000-29-80368-2315-101019-ART1. Masson, Paris.

Ronsin C., & Denoyel G.A. (2009). Human Papillomavirus et dépistage du cancer du col biomnis 2009 biologie médicale spécialisée.

S

.....

Sadouki N., Boudriche A., Sadi Z., Bandoui D., Harrouz F., Bahoura N., Keddad N., & Bouguermouh A. (2010). Intérêt de la recherche des Papillomavirus humain(HPV) dans le dépistage et le suivi des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Institut Pasteur d'Algérie. Société Algérienne de Biologie Clinique.

Sambrook J., Fritsch E. F., & Maniatis T. (1989). Molecular cloning. Cold spring harbor university press.

Sankaranarayanan R., Ramani S., & Wesley. (2004). Organisation mondiale de la santé, Guide Pratique pour le Dépistage Visuel des Néoplasies Cervicales. IARC Press Lyon.

Saslow D., Runowicz C. D., Solomon D., Moscicki A.B., Smith R. A., Eyre H. J & Cohen C. (2002). American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin, 2002. 52(6): p. 342-62.

Schneider A. (1993). Pathogenesis of genital HPV infection. Genitourin Med, 69. 165-173.

Schneider V., Henry M., Jimenez-Ayala M., Turnbull L., & Carr Wright T. (2000), Cervical cancer screening, screening errors and reporting. Acta Cytol, volume 45 P: 493-498.

Schwartz D. (2002). Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu liquide, Thèse n° Méd. 10250 Genève.

Selinka H.C., Giroglou T., & Sapp M. (2002). Analysis of the infection entry pathway of human papillomavirus type 33 pseudovirions. Virology, 299(2): 279-287.

Sellers JW., Mahony JB., Kaczorowski J., Lytwyn A., Bangura H., & Chong S. (2000). Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. CMAJ 2000; 163(5):503-8.

Sherris J., & Burns M. (1998). Prévention du cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées. Outlook/Vol 18, N° 1.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M., Wilbur D., Wright T., Jr., & Young N. (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Jama 287(16): 2114-9.

Stoler M.H., & Schiffman M. (2001). Interobserver reproducibility of cervical cytologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. Jama 285, 1500-5.

T

.....

Trottier H., Mahmud S., Costa M.C., Sobrinho J.P., Duarte-Franco E., Rohan T.E., Ferenczy A., Villa L.L., & Franco E.L. (2006). Human Papillomavirus Infections with Multiple Type and Risk of Cervical Neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 1274-1280.

V

.....

Van der Graff Y., Molijn A., Doornewaard H., Quint W., Van Doorn L.J., & Van den Tweel J. (2002). Human Papillomavirus and the Long-term Risk of Cervical Neoplasia. Am J Epidemiol 156(2): 158 – 164.

W

.....

Walker F., Borne H., & Darai E. (2001). HPV et lésions cervicales, vaginales et vulvaires. Dossier thématique.

Watson J. D., Gilman M., Revelant O., Witkowski J., & Zoller M. (1994). ADN recombinant. Edition 2. De Boeck, Bruxelles. 642pp. ISBN 2804115976.

Y

.....

Yeni P. (2010). Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ; recommandations du groupe d'experts. La documentation française, Paris. 417 pages.
ISBN : 978-2-11-008038-7.

Z

.....

Zheng Z.M., & Baker C.C. (2006). Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Front Biosci, 11: 2286-2302.

ZUR Hausen H. (2009). Human papillomavirus in cervical cancer. Indian J Med Res. 130, 209 pp.

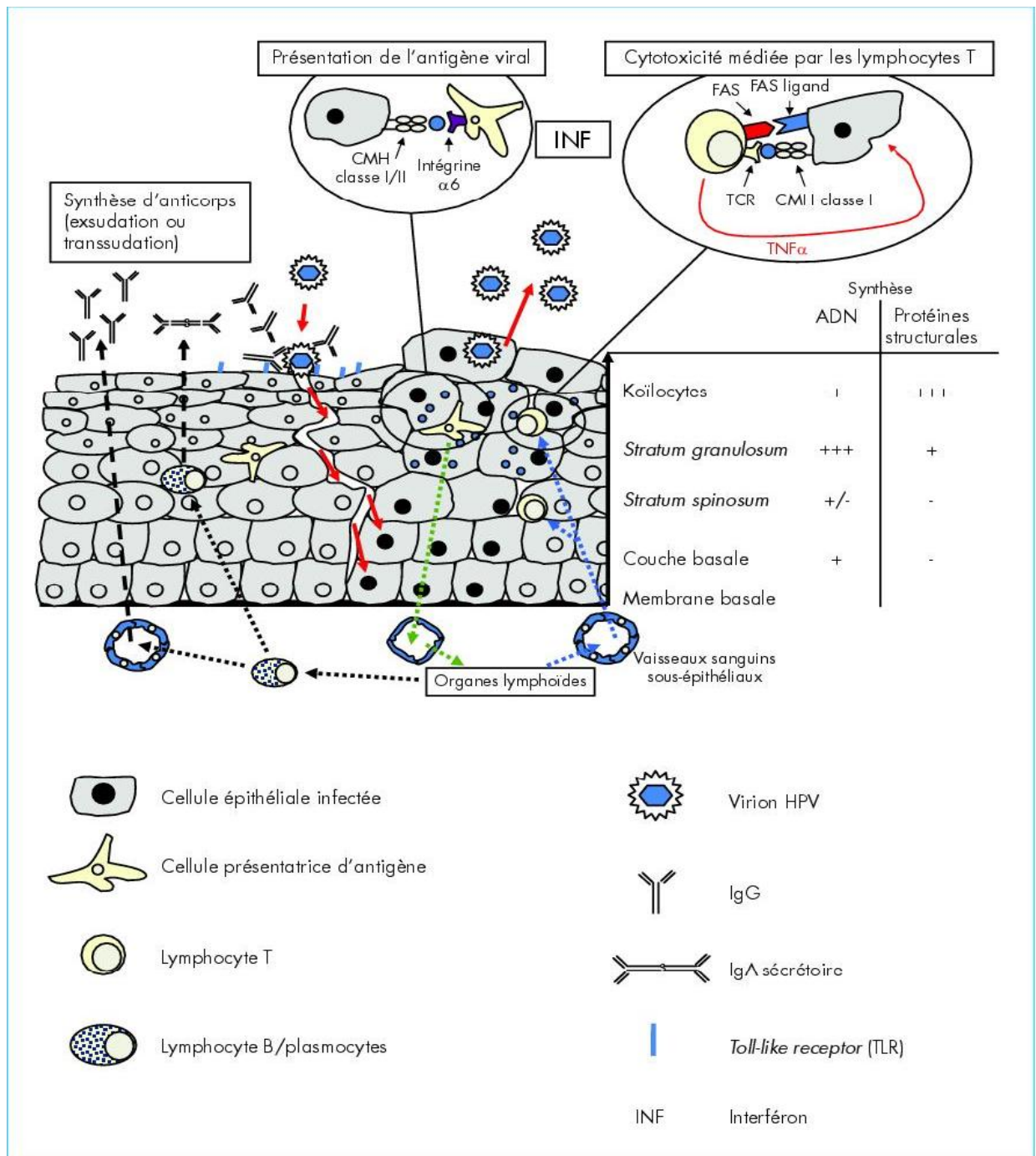
ANNEXES

**A
N
N
E
X
E
S**

Annexe 1 : Classification et pathologies des HPV (Bernard et al., 2010).

Genre	Espèce	Type	Risque/Pathologie
Alpha-Papillomavirus	01	HPV 32, 42	BRM, lésions orales ou génitales
	02	HPV 3, 10, 28, 29, 77, 78, 94, 117	BRM, lésions cutanées, muqueuses
	03	HPV 61, 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 102, 114	BRM, lésions muqueuses
	04	HPV 2, 27, 57	Verrues vulgaires
	05	HPV 26, 51, 69, 82	HRM, lésions muqueuses
	06	HPV 30, 53, 56, 66	HRM, lésions muqueuses
	07	HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, 85, 97	HRM, lésions muqueuses
	08	HPV 7, 40, 43, 91	BRM, lésions cutanées, muqueuses
	09	HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	HRM, lésions muqueuses
	10	HPV 6, 11, 13, 44, 74	BRM, condylomes acuminés
	11	HPV 34, 73	HRM, lésions muqueuses
	12	HPV 54	BRM, lésions muqueuses
	13	HPV 71, 90, 106	BRM, lésions muqueuses
Bêta-Papillomavirus	01	HPV 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93, 98, 99, 105, 118, 124	lésions cutanées bénignes, parfois malignes
	02	HPV 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80, 100, 104, 107, 110, 111, 113, 120, 122	lésions cutanées bénignes, parfois malignes
	03	HPV 49, 75, 76, 115	lésions cutanées bénignes
	04	HPV 92	lésions cutanées bénignes
	05	HPV 96	lésions cutanées bénignes
Gamma-Papillomavirus	01	HPV 4, 65, 95	lésions cutanées
	02	HPV 50	lésions cutanées
	03	HPV 48	lésions cutanées
	04	HPV 60	lésions cutanées
	05	HPV 88	lésions cutanées
	06	HPV 101, 103, 108	lésions cutanées
	07	HPV 109, 123	lésions cutanées
	08	HPV 112, 119	lésions cutanées
	09	HPV 116	lésions cutanées
	10	HPV 121	lésions cutanées
Mu-Papillomavirus	01	HPV 1	Verrues vulgaires, plantaires
	02	HPV 63	Verrues vulgaires, plantaires
Nu-Papillomavirus	01	HPV 41	Cancer et lésions cutanées

Annexe 2: Infection à HPV et réponse immunitaire spécifique de l'hôte (Alain et al., 2010).



Annexe 3 : Terminologie des anomalies cervicales (Monsonogo, 2007).

OMS	RICHART	BETHESDA
Dysplasie légère.	Condylome. CIN1 avec Koilocyte.	Lésion épidermoïde intraépithéliale De bas grade (L-SIL).
Dysplasie modérée ou moyenne.	CIN2 avec ou sans Koilocytose.	Lésion épidermoïde intraépithéliale De haut grade (H-SIL).
Dysplasie sévère. Carcinome in situ.	CIN3 CIS avec ou sans koïcytose.	
Carcinome épidermoïde invasif.	Carcinome épidermoïde invasif.	Carcinome épidermoïde invasif.

Annexe. 4 : SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)**Qualité du prélèvement**

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

Interprétation/ résultat**1- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).**

S'il y a lieu, préciser :

- ❖ présence de micro-organismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type Actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un Herpès simplex.
- ❖ autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, Irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires Bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

2- Anomalies des cellules malpighiennes :

- ❖ Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut Grade (ASC-H).
- ❖ Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant Koilocyte/dysplasie légère/CIN 1 ;
- ❖ Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies Modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant Suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- ❖ carcinome malpighien.

3-Anomalies des cellules glandulaires :

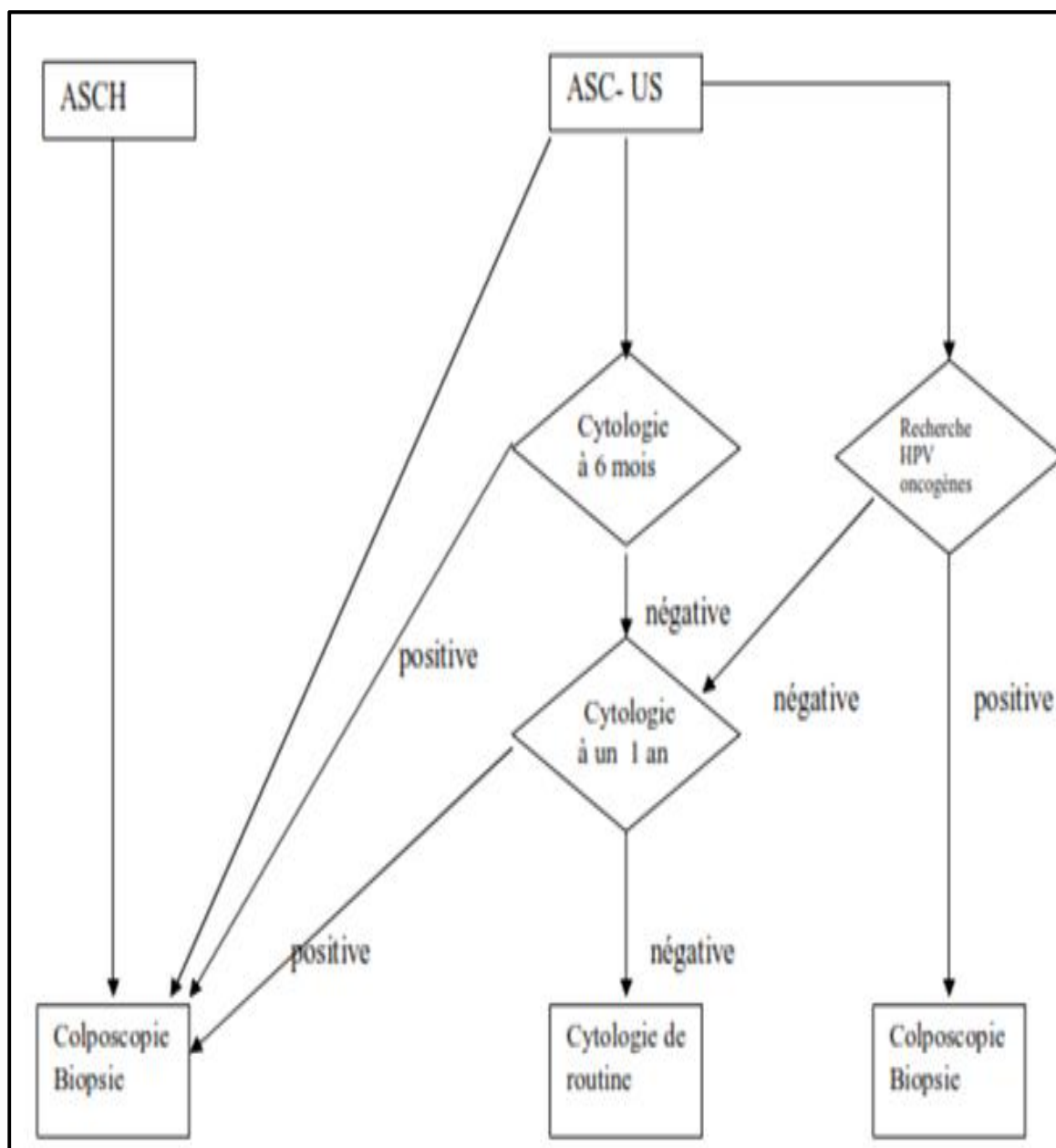
- ❖ Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre Précision (NOS).
- ❖ Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS).
- ❖ adénocarcinome endocervical in situ (AIS).
- ❖ adénocarcinome.

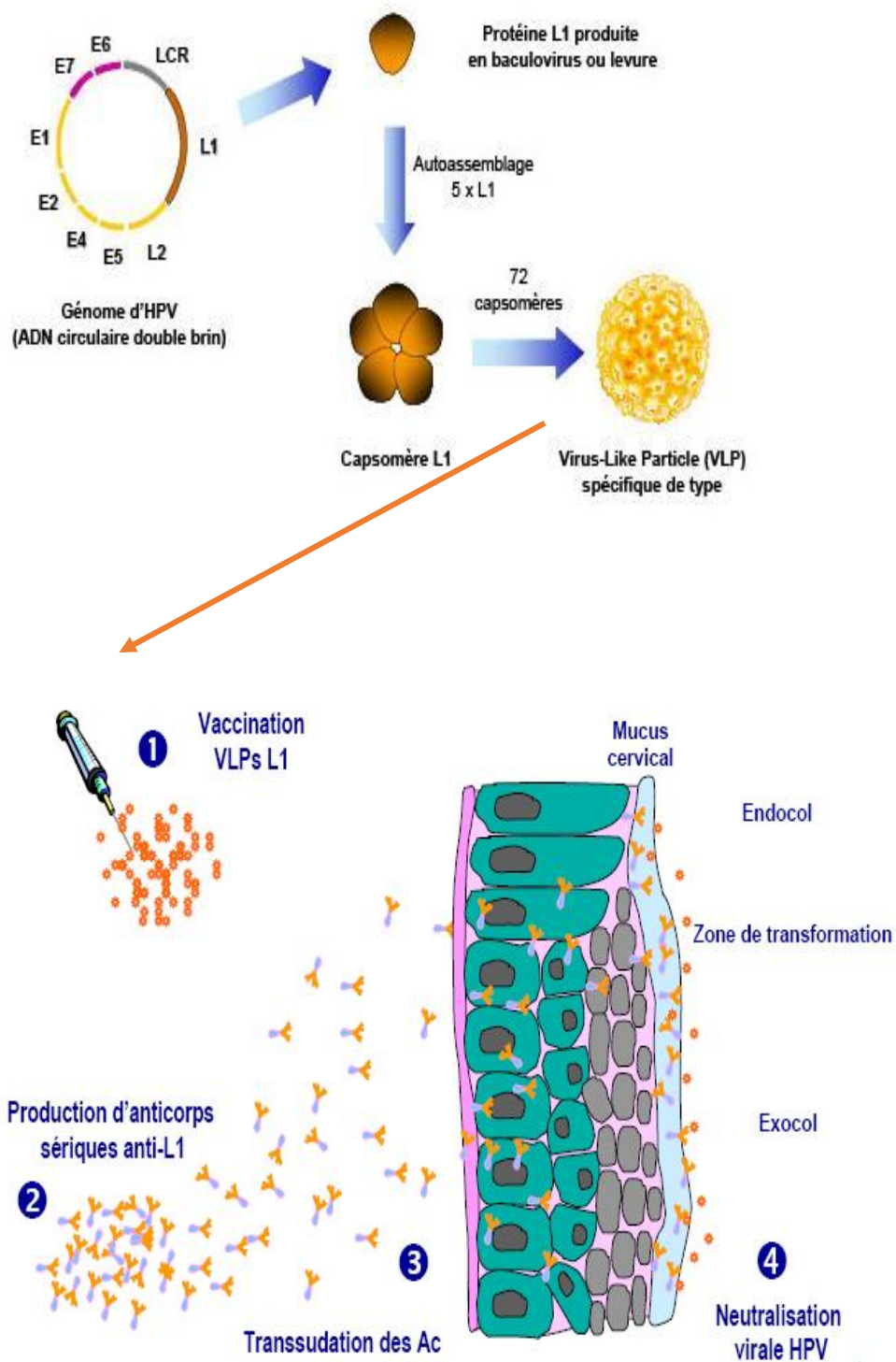
4-Autres (liste non limitative) :

- ❖ cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée. (ANAES 2002).

Annexe 5 : illustre les différentes étapes de la prise en charge des atypies des cellules malpighiennes (ANAES., 2002).



Annexe 6 : Principes et mécanismes de la vaccination anti-HPV (Isautier S. (2012)).

Annexe 7 : Préparation des solutions

TE 10/10 :

- ❖ Tris-HCl 10 mM
 - ❖ EDTA 10mM
- pH=8

TE 10/1 :

- ❖ Tris-HCl 10 mM
 - ❖ EDTA 1mM
- pH=8

Solution de Lyse :

- ❖ Tris-HCl 10 mM
 - ❖ EDTA 1mM
 - ❖ SDS 0.5%
- pH=8

Préparation de TAE 10X

- ❖ Tris
 - ❖ Acétate
 - ❖ EDTA
- pH=8

Préparation de TBE 1X

- ❖ TAE 10X
- pH=8.3

Annexe 8 :

- Le nombre des frottis effectués au niveau de la wilaya de Naâma entre 2007 – 2013.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
FCU	425	816	1118	1027	1502	1654	1576	8118
1 FCU	383	780	864	865	1300	1419	1339	6950
2 FCU	42	36	254	162	202	235	237	1168

- Répartition des résultats des FCU en fonction des anomalies des cellules épithéliales.

	ASCUS	ASGUS	LIEBG	LIEHG	Adénocarcinome	Autres	Total
2010	12	00	06	00	00	02	14
2011	26	00	08	04	02	10	50
2012	23	02	09	00	01	02	37
2013	70	00	26	02	00	47	145
Total	131	02	43	06	03	61	246
Effectif	53,25	0,81	17,48	2,44	1,22	24,80	100,00

- Qualité des frottis

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Bonne qualité	305	653	804	669	1112	1267	701
Insatisfaisant	100	131	92	75	71	86	46
Limite de la normale	20	32	240	283	319	223	308

- Nombre des frottis selon l'âge

	2010	2011	2012	2013	Total
< 30 ans	40	62	82	97	281
30-35 ans	170	197	170	198	735
36-40 ans	212	170	180	225	787
41-45 ans	135	210	211	278	834
46-50 ans	144	315	388	312	1159
+ 50 ans	146	336	295	350	1127
Total	847	1290	1326	1460	4923

Annexe 9 : Le questionnaire

1. Caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles :

1.1. Age (en année):

☐ 25 – 34 ☐ 35 – 44 ☐ 45 – 54 ☐ 55 – 64 ☐ 65 - 74

1.2. Lieu de résidence :

☐ Urbain ☐ Rural

1.3. Situation professionnelle :

☐ Fonctionnaire / Employée ☐ Ouvrières ☐ Sans emploi

1.4. Situation matrimoniale :

☐ Mariée ☐ Célibataire ☐ Divorcée ☐ Veuve

1.5. Education :

☐ Non scolarisée ☐ Niveau primaire
☐ Niveau secondaire (1^{er} / 2^{ème} cycle) ☐ Niveau supérieur

1.6. Nombre d'enfants :

2. Niveau de connaissances:

2.1. Savez vous qu'une femme peut être atteinte par le cancer du col : (après Explication du mot cancer)

☐ Oui : ☐ Non :

2.2. Connaissez vous qu'il existe un test de dépistage du cancer du col : (après Explication du mot dépistage)

☐ Oui : ☐ Non :

2.3. Si oui, par quel moyen l'avez-vous connu :

☐ Télévision/Radio ☐ presse ☐ Famille ☐ Une association ☐ Autre
☐ Une sage-femme ☐ Médecin du secteur public ☐ Médecin du secteur privé

2.4. Savez vous que lorsqu'il est diagnostiqué précocement, le cancer du col peut être guéri :

☐ Oui : ☐ Non :

3. Recours des femmes au dépistage du cancer du col:

3.1. Avez-vous bénéficié d'un examen de dépistage:

☐ Jamais ☐ Oui, il y a moins d'un an : ☐ Oui, il y a plus d'un an :

3.2. Si oui, l'examen de dépistage était il réalisé par :

☐ Un médecin gynécologue ☐ un médecin généraliste
☐ Un anatomopathologiste ☐ une sage femme

3.3. Si oui, l'examen de dépistage était il réalisé dans un :

☐ Cabinet privé ☐ Laboratoire d'anatomie pathologie
☐ Centre de santé : ☐ Hôpital public

3.4. Si un examen de dépistage a eu lieu, étiez vous informé du résultat :

☐ Oui : ☐ Non :

3.5. Si l'examen de dépistage est révélé positif, étiez vous orienté vers une structure spécialisée pour une prise en charge :

☐ Oui : ☐ Non :

3.6. Si vous n'avez jamais pu bénéficier d'un test de dépistage, est ce que c'est par :

☐ Méconnaissance ☐ La honte ☐ Manque de moyen financier ☐ Négligence
☐ La peur d'être connu atteint par le cancer du col

Merci pour votre collaboration

Annexe 10 : Distribution des caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes enquêtées par milieu.

Les caractéristiques	Milieu Urbain		Milieu Rural		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Tranche d'âge						
25 – 34	20	40	23	46	43	43
35 – 44	12	24	12	24	24	24
45 – 54	10	20	08	16	18	18
55 – 64	06	12	02	4	08	08
65 - 74	02	4	05	10	07	07
Total	50	100%	50	100%	100	100%
Situation Professionnelle						
Fonctionnaire/Employé	21	42	03	06	24	24
Ouvrière	04	8	01	02	05	05
Sans emploi	25	50	46	92	71	71
Total	50	100%	50	100%	100	100%
Situation matrimoniale						
Mariées	26	52	39	78	65	65
Célibataires	16	32	04	8	20	20
Divorcées	05	10	02	4	07	07
Veuves	03	6	05	10	08	08
Total	50	100%	50	100%	100	100%
Niveau d'instruction						
Non Scolarisées	11	22	25	50	36	36
Niveau primaire	11	22	16	32	27	27
Niveau secondaire	15	30	07	14	22	22
Niveau supérieur	13	26	02	04	15	15
Total	50	100%	50	100%	100	100%
Nombre d'enfants						
0	20	40	07	14	27	27
1 – 2	12	24	18	36	30	30
3	05	10	06	12	11	11
+ de 3	13	26	19	38	32	32
Total	50	100%	50	100%	100	100%

Annexe 11 : Résultat de L'absorbance

DO260nm/DO280nm = 0.26 /0.18 = 1.44.

Tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A _{260nm}	0.26	0.20	0.02	0.16	0.23	0.16	0.19	0.19	0.18
A _{280nm}	0.18	0.17	0.06	0.39	0.19	0.32	0.19	0.27	0.17
ratio	1.44	1.17	0.33	0.41	1.21	0.5	1	0.70	1.05

Annexe 12 : Affichettes et dépliants.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER A 14 ans **vaccine-toi contre les HPV.** **Protège toi DU CANCER DU COL DE l'UTÉRUS**

c'est où le col de l'utérus ?
Le cancer du col de l'utérus, c'est quoi ?
Pourquoi se protéger contre les HPV ?
Pourquoi se protéger dès 14 ans ?
Et le préservatif, ça protège ?

LE VACCIN EN BREF

- A 14 ans ou en rattrapage jusqu'à 29 ans dans l'année suivant le début de ta vie sexuelle
- 3 injections indispensables pour une protection efficace.
- Doit être réalisé avant le premier rapport sexuel.

Recommande ce site à une amie ! [clique ici](#)

Planification Médicale - Contacts [Télécharge l'application Facebook](#)

CANCERINFO 0810 810 821

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

DE 25 À 65 ANS, VACCINÉE OU NON, LE FROTTIS DE DÉPISTAGE, C'EST TOUS LES 3 ANS

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

"De 25 à 65 ans, vaccinée ou non, le frottis de dépistage, c'est tous les 3 ans."	"Des 25 aos 65 anos, vacunada ou não, a citologia cervical é efectuada de 3 em 3 anos."	对于25岁至65岁的人，无论是否接种过疫苗，涂片检查是每三年一次。
"من 25 إلى 65 عاماً، مع أو دون تطعيم، ينبغي أخذ مسحة من عنق الرحم للكشف كل 3 سنوات."	"Between 25 and 65 years of age, whether vaccinated or not, have a Pap smear every 3 years."	"25 yaşından 65 yaşına kadar aşı yapılmış veya yapılmamış tarama testi her 3 yılda bir yapılmalıdır."

PARLEZ-EN AVEC VOTRE MÉDECIN

CANCERINFO 0810 810 821



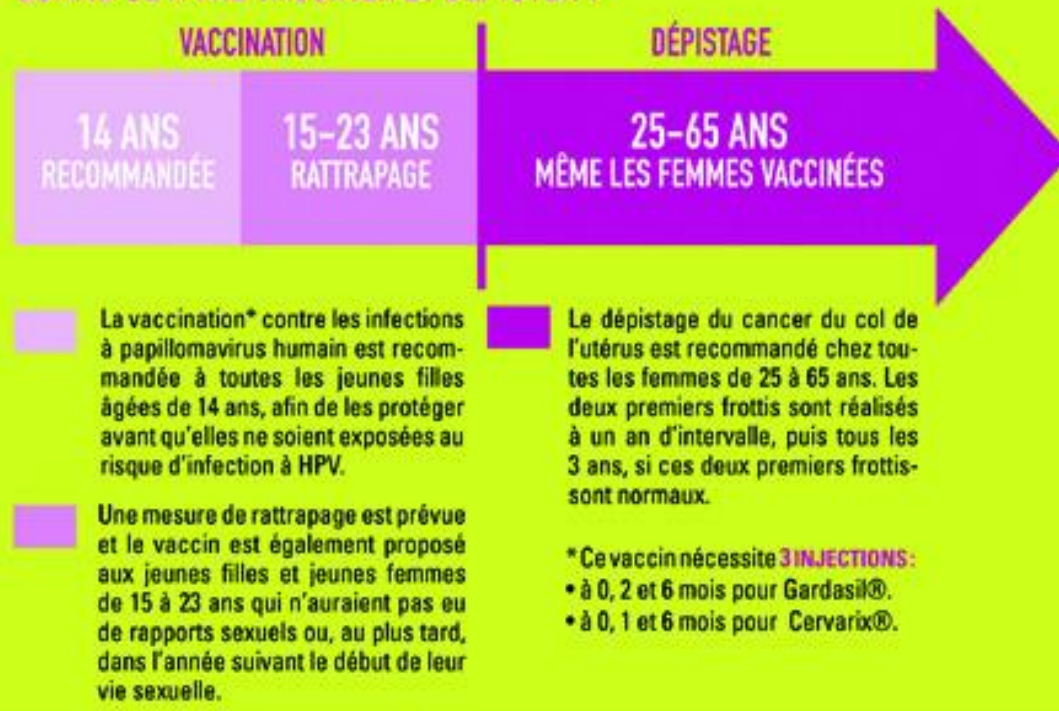
DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

CONSEILLER - ORIENTER

Les conseils de prévention du médecin du travail.

Pour toutes les femmes concernées (Cf. schéma ci-dessous), et notamment à l'occasion d'une visite systématique, d'une visite d'embauche ou de reprise, il est important de délivrer les messages suivants :

QUAND SE FAIRE VACCINER ET DÉPISTER ?



La vaccination est efficace contre les lésions précancéreuses du col de l'utérus dues aux virus HPV 16 et 18 si elle est complète et effectuée avant l'infection par ces HPV. Or, ces génotypes 16 et 18 sont responsables de la moitié des lésions précancéreuses et de 70% des cancers. **Les femmes vaccinées conservent donc un risque de cancer du col de l'utérus.**

IL EST DONC INDISPENSABLE D'INCITER LES FEMMES, VACCINÉES OU NON, À SE FAIRE DÉPISTER RÉGULIÈREMENT PAR FROTTIS À LA RECHERCHE DE LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES ET CANCÉREUSES DU COL UTÉRIN.

VOTRE MESSAGE :

« Le vaccin **NE PROTÈGE PAS À 100%** contre le cancer du col de l'utérus. **IL NE REMPLACE DONC PAS LE DÉPISTAGE** par frottis. À partir de **25 ANS**, vaccinées ou non, il est indispensable de se faire dépister par **FROTTIS TOUS LES 3 ANS** (voir au verso). »