



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABBES LAGHROUR - KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER ACADEMIQUE

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**
Filière : **Biologie**
Option : **Microbiologie appliquée**

Thème:

**Le cancer du col de l'utérus et les infections
génitales chez la femme : cas de**

Human Papillomavirus (HPV)

Présenté par :

M^{elle} GUENIS RAHIMA

Président :	M^{me} BOUAKKEZ A.	MCB	Univ. Abbès Laghrour-Khenchela
Encadreur :	M^{me} HALASSI I.	MCB	Univ. Abbès Laghrour-Khenchela
Examineur :	M^{me} YAKHLEF W	MCB	Univ. Abbès Laghrour-Khenchela

Année universitaire : 2019-2020

DédiCaces

Ce travail est dédié à mes parents qui sont partis trop tôt

A toutes personnes qui m'ont soutenu tout le long de mon cursus
de près ou de loin ...

Rahma .G

Remerciements

Avant tout je rends grâce à Dieu le tout puissant et le très miséricordieux pour sa bienveillance, pour me avoir donné la patience, le courage et la force de mener à terme mon modeste travail.

Nous remercions Mme BOAKKEZ A, Maître de conférences à l'Université Abbès Laghrour Khenchela, d'avoir acceptée de présider le jury de ce mémoire.

Nous exprimons également notre gratitude à Mme YAKHLEF W, Maître de conférences à l'Université Abbès Laghrour Khenchela, d'avoir acceptée d'examiner ce travail.

Nos profondes gratitudes à ma promotrice Mme HALASSI. I. pour l'assistance qu'elle m'a témoignée, pour son disponibilité et son orientation, pour sa compréhension, pour ses efforts qu'elle avait consentie avec beaucoup de patience, pour sa gentillesse, ainsi que ses précieux conseils tout le long de mon mémoire sans laquelle ce travail n'aurait pas vu le jour.

Mes remerciements s'adresse également à tout le personnel du laboratoire D'ANAPATH d'ELHAMMA de m'avoir aidé et d'être à mon côté jusqu'au bout de mon pratique (malgré les conditions de travail et l'pandémie de (Covid19).

Je tiens à remercier aussi tous les enseignants du département de biologie moléculaire et cellulaire (Spécialité microbiologie appliquée) qui nous ont suivis au cours de cette année universitaire.

Je tiens à remercier également toute la promotion microbiologie appliquée 2019/2020.

Enfin, je voudrais dresser nos sincères reconnaissances et nos plus profondes gratitudes à tous ceux qui ont contribués à l'accomplissement de ce travail.

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique.

CIN: Cervical Intra épithélial Neoplasia ou Néoplasie Intra épithélial Cervicale.

CIN 1:Néoplasie Intra épithélial Cervicale de grade I ou dysplasie légère.

CIN 2:Néoplasie Intra épithélial Cervicale de grade II.

CIN 3:Néoplasie Intra épithélial Cervicale de grade

III. CIS: Carcinome in Situ.

FCV: frottis cervico-vaginal.

FSH: L'hormone folliculo-stimulante.

FUC: Frottis cervicaux utérin.

GnRH: Hormone gonadotrophines hypophysaires.

HPV: Humain papillomavirus.

HPV-HR: Humain Papillomavirus à Haut Risque.

HPV-BR: Virus du Papillome humain à Bas Risque.

IST: Infection sexuellement transmissible.

LH: Hormone lutéinisante (luteinizing hormone.)

PAP: Papanicolaou.

VHS 2: Virus de l'Herpès Simplex de type 2.

VHS1: Virus de l'Herpès Simplex de type 1.

VHS: Virus de l'Herpès.

Glossaire

Anatomo-pathologie: étude des modifications de structure des organes, des tissus ou des cellules, avec différent appareil pour repérer ou analyser des anomalies.

Biopsie: prélèvement d'un petit fragment d'organe destiné à être analysé au microscope.

Cancer: maladie des cellules d'un organe qui se développe à partir d'une cellule initialement normale et qui se transforme et se multiplie de façon anarchique.

CIN: néoplasie cervicale intra épithéliale épidermoïde de bas ou haut grade

(CIN1, 2 ou 3): ce sont des lésions d'une infection ou précancéreuses qui nécessite soit une surveillance soit d'être retirées lors d'une conisation.

Co-infection: (ou infection multiple) est l'infection simultanée d'un hôte par plusieurs agents pathogènes.

Colposcopie : examen du col de l'utérus et du vagin par l'intermédiaire d'un colposcope (appareil optique grossissant) pour rechercher des lésions inflammatoires, précancéreuses ou cancéreuses. Des biopsies peuvent être faites.

Cytologie : étude avec un microscope de l'aspect de cellules isolées.

Dépistage: recherche d'une maladie chez une personne en bonne santé avant l'apparition de symptôme.

Diagnostic : démarche par laquelle le médecin identifie une maladie à partir de ses causes et des effets (appelés symptômes).

Dysplasie: anomalies cellulaires, nucléaires, cytoplasmiques et architecturales qui précèdent la survenue du cancer.

Exo col : partie extérieure du col de l'utérus recouverte de tissu malpighien.

Facteur de risqué : élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou une récurrence.

Frottis cervico-utérin: en position gynécologique, après la pose d'un speculum, prélèvement par « frottement » de cellules superficielles du col de l'utérus à l'aide d'une petite brosse ou spatule. Le prélèvement est étalé sur des lames ou dans un flacon rempli de liquide et adressé au centre d'anatomopathologie pour lecture et interprétation par un médecin pathologiste.

Génome: ensemble de l'information génétique d'un organisme, portée par l'ADN. Il contient notamment la totalité des gènes.

Histologie : examen anatomopathologique des prélèvements de tissus (biopsies, conisation, hystérectomie) qui permettent de déterminer l'envahissement en profondeur de la propagation aux vaisseaux.

In situ: se dit d'un cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif).

Inflammation: réaction du système immunitaire à une agression extérieure.

Lésion : terme générique utilisé en médecine pour désigner tout tissu biologique se trouvant dans un état anormal. La cause d'une lésion peut être multiple: traumatisme mécanique (choc, coupure), thermique (brûlure), électrique (électrocution), chimique... La lésion peut aussi être le résultat d'un état pathologique lié à un agent pathogène (infection, parasite) ou à un désordre physiologique (tumeur cancéreuse), métabolique (nécrose par hypoxie), immunitaire (maladie auto immune). Suivant la gravité et l'origine, un traitement médicaux nécessaire ou non.

L'hormone lutéinisante ou LH (*luteizinghormone*):est sécrétée par l'antéhypophyse. Elle fait partie des gonadotrophines : elle contrôle, avec d'autres hormones, les glandes sexuelles (gonades), en l'occurrence les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme.

L'hormone folliculo-stimulante (ou hormone FSH) : est une **hormone** gonadotrophine, c'est-à-dire qu'elle agit sur les ovaires et les testicules. Synthétisée par l'antéhypophyse sous l'influence d'une **hormone** stimulante hypothalamique (LH-RH), elle intervient : Chez la femme : dans la maturation des follicules ovariens.

L'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires :appelée aussi parfois *gonadolibérine* (et fréquemment abrégée en **GnRH**, sigle de l'anglais *Gonadotropin Releasing Hormone*), est une hormone peptidique synthétisée par des neurones de l'hypothalamus (neurohormone) responsable de la synthèse et de la sécrétion de l'hormonelutéinisante(LH):et,àundegrémoindre,del'hormonefolliculo-stimulante(FSH).

Papanicolaou :Un frottis vaginal, souvent appelé test de Papanicolaou, d'après le nom du médecin George Papanicolaou qui l'a mis au point, est un test qui sert à détecter des modifications anormales des cellules du col de l'utérus et qui permet ainsi de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus.

Vaccin: thérapie visant à stimuler le système immunitaire afin d'aider l'organisme à lutter contre un antigène.

Virus de l'herpès: L'herpès génital est une infection transmissible sexuellement (ITS) caractérisée par l'apparition de petites vésicules douloureuses sur les organes sexuels. Ces vésicules sont transparentes et remplies de liquide

1-liste des figures partie théorique

Titre	Figure	Page
Coupe sagittale de l'appareil génital féminin	01	6
Coupe frontale de l'appareil génital féminin	02	7
L'endocol est un véritable verrou microbiologique	03	8
L'ectropion	04	10
Anatomie générale de col utérin.	05	11
Histologie de col utérin Endocol, Exocol et Zone de Jonction	06	11
Arbre phylogénétique de la famille des Papillomaviridae	07	25
Représentation schématique du génome de HPV	08	26
Le cycle viral de papillomavirus humain HPV	09	27
Autres voies de transmission du HPV	10	28
Le cycle de réplication virale en phase latente et productive.	11	28
Le diagnostic du cancer du col de l'utérus	12	32
Progression et développement du cancer du col de l'utérus	13	33
Le développement de cancer du col de l'utérus.	14	35
Evolution histologique de l'infection par HPV vers un cancer invasif du col de l'utérus	15	36

2- liste des figures partie pratique

Fixation de la biopsie dans le formol	1	49
L'inclusion manuelle des fragments	2	51
Les moules d'enrobage	3	52
Blocs pour microtomie	4	52
Un microtome	5	53
Obtention des coupes	6	54
Etalement des coupes sur les lames	7	54
Déparaffinage	8	55
Protocole de coloration	9	56
Montage des échantillons entre lame et lamelle	10	57
Observation et interprétation des lames	11	57

3- liste des Tableaux

Titre	Tableau	Page
Classification des HPV ano-génitaux selon leurs potentiel oncogène	I	24
Schéma vaccinal	II	42
Matériel et utilisé	IV	47

Résumé

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes.

Les résultats de cette étude confirme le rôle de plusieurs facteurs de risque tels que l'âge la multiparité, l'âge de première grossesse et la prise des contraceptions dans le développement de cette pathologie.

Le cancer du col utérin est une pathologie d'origine infectieuse. L'amélioration des conditions d'hygiène et de vie et l'organisation du dépistage par le frottis cervico-vaginal FCV, pourraient faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer.

Mots Clés :

Le cancer du col, HPV, FCV, Infection génitale, Hygiène.

ملخص :

تعد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري HPV من بين اكثر انواع العدوى المنقولة جنسيا شيوعا في حين أن معظم حالات عدوى فيروس الورم الحليمي البشري غير مرئية و عابرة و يمكن أن تؤدي العدوى التناسلية المستمرة مع بعض الأنماط الجينية الفيروسية إلى تطور سرطان عنق الرحم . يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة عالمية حيث انه يسبب وفيات كبيرة. تؤكد نتائج هذه الدراسة دور العديد من عوامل الخطر مثل العمر و التعدد و عمر الحمل الأول و استخدام وسائل منع الحمل في تطوير هذه الحالة المرضية. سرطان عنق الرحم أصله عدوى انه ثاني اكبر سرطان بين النساء في العالم بالتالي يمكن إن يؤدي تحسين النظافة و الظروف المعيشية و تنظيم فحص FCV مسحة عنق الرحم البسيط إلى تقليل حدوث هذا السرطان و الوفيات منه .

الكلمات المفتاحية: عنق الرحم، سرطان، عدوى، فيروس الورم الحليمي البشري، آفات، عدوى الأعضاء التناسلية ، فحص مسحة عنق الرحم، النظافة.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized among the most common sexually transmitted infections. While most HPV infections are invisible and transient, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer.

Cancer of the cervix is a global public health problem. It is the second largest female cancer in the world, It causes significant morbidity and mortality.

The results of this study confirm the role of several risk factors such as age, multiparity, age of first pregnancy and the use of contraception in the development of this pathology.

Cervical cancer is an infectious disease. Improved hygiene and living conditions and the organization of FCV screening could reduce the incidence and mortality of this cancer.

Key words: cervical, cancer, infection, human papillomavirus, lesions, genital infection, Pap test, hygiene.

Sommaire

Liste des abréviations	
Glossaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Résumés	
Introduction	1
Partie théorique	
Chapitre 1 : Généralité Sur L'appareil Génitale de La Femme	
1. L'appareil génital féminin	5
2. Le verrou microbiologique	7
3. Rappel anatomique et Histologie de col utérin	9
3.1. L'exocol	9
3.2. L'endocol	9
3.3. La zone de jonction	9
4. Physiologie et endocrinologie de l'utérus	12
5. Pathologie de col de l'utérus	13
5.1. Inflammation	13
5.2. Pathologies tumorales bénignes du col utérin	14
5.3. La dystrophie	15
5.4. La métaplasie	15
5.5. Le col dysplasique	15
Chapitre 2 : Infections Génitales Chez La Femme	
1 .Les infections génitales féminines	18
1.1. Les causes des infections génitales	18
1.2. Les agents responsables	19
1.2.1. Les bactéries	19
1.2.2. Les parasites	19
1.2.3. Les mycoses	22
1.2.4. Les virus	23
1.2.4.1. L'herpès	23
1.2.4.2. Les infections génitales à papillomavirus	24
Chapitre 3 : Le HPV et le Cancer Du Col	
1. Cancer de col utérin	31
1.1. Les types de cancers de l'utérus	31
1.2 L'incidence de la maladie	31
1.2.1 En termes de mortalité mondiale	31
1.2.2 En Algérie	32
1.3 Classification histologique du cancer du col de l'utérus	32
2. le cancer du col utérin et le HPV	33
2.1. Le cancer in situ	35
2.2. Le cancer invasif	35
3. Histologie du cancer	37

4. Dépistage et diagnostic	37
4.1. Dépistage et prévention du cancer du col utérin	37
4.2. Diagnostic	38
4.2.1 Examens cytologiques : le frottis cervico utérin (FCU)	39
4.2.2. Coloscopie	39
4.2.3 La Biopsie	39
4.2.4 Le test HPV	39
5. Cofacteurs de risque du cancer du col de l'utérus	40
5.1. Tabac	40
5.2. Activité sexuelle	40
5.3. Multiparité	40
5.4. Infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	40
5.5. Infections sexuellement transmissibles (IST)	41
5.6. Contraceptifs oraux	41
5.7. Immunosuppresseurs	41
6. Symptômes du cancer du col de l'utérus	41
7. vaccination	42
7.1 Schéma vaccinal	42
8. Prévention	43
9. Traitement	43
Partie Pratique	
Matériel et Méthodes	
1. Matériel	47
2. Méthodes	48
2.1.. Histopathologie	48
2.1.1 Réalisation des biopsies	48
2.1.2. Fixation (préparation du formol à 10%)	48
2.1.3. Examen macroscopique	50
2.1.4. L'inclusion : Examen macroscopique	50
2.1.5. Enrobage :	52
2.1.6. Microtomie	53
2.1.7. Etalement	53
2.1.8. Coloration	54
2.1.9. Montage	56
2.1.10. Interprétation des lames	56
3. Résultats et discussion	58
Conclusion	60
Bibliographie	62
Webographie	65

Introduction

Introduction

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus dont la prévalence à la fois chez les femmes et les hommes en fait la première infection sexuellement transmissible (IST) dans le monde **(Degoue, 2019)**.

Il existe plus de 200 types de HPV qui infectent la peau ou les muqueuses. Ils peuvent toucher les organes génitaux internes et externes, Les risques liés varient selon le papillomavirus. Certains HPV n'entraînent aucune maladie ni symptôme. Ils peuvent rester dans l'organisme de manière dormante, ou disparaître spontanément. D'autres génèrent des symptômes bénins, comme des verrues sur la peau ou des condylomes (verrues génitales). Une quinzaine de ces virus comporte davantage de risques. On parle des HPV oncogènes car ils peuvent entraîner des lésions précancéreuses, voire des cancers dont le plus fréquent est le cancer du col de l'utérus**(1)**.

Le cancer du col de l'utérus fait plus d'un quart de million de victimes par an à l'échelle mondiale et ce majoritairement dans les pays en développement où les ressources sont faibles **(Tawil, 2015)**.

L'association du virus du papillome humain avec le cancer du col est reconnue depuis plusieurs années et plus récemment, son association avec d'autres types de cancers est aussi observée, surtout au niveau de la sphère génitale. L'avancement des connaissances sur le VPH s'est accéléré au cours de la dernière décennie **(Akoum et Venne, 2002)**.

Il est important de rappeler que le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune, puisqu'il touche essentiellement des femmes âgées de 20 à 50 ans avec un pic d'incidence à 40 ans. Ainsi, il semble possible de réduire la mortalité liée à ce cancer en associant au dépistage la prévention des infections à HPV par la vaccination.

Actuellement, deux vaccins sont commercialisés et remboursés en France dans la prévention du cancer du col de l'utérus, Gardasil® et Cervarix® dans le monde. Ces vaccins ont pour but de prévenir l'apparition de nouveaux cas de cancer du col liés aux papillomavirus humains 16 et 18. Ils protègent donc uniquement contre une partie des HPV responsables de cancer et ne peuvent, pour cette raison, être dissociés du dépistage par FCU. Seule l'association de ces deux modes de prévention permettra de faire diminuer la prévalence de ce cancer dans notre pays **(Isautier, 2012)**.

Ce travail a donc pour but, dans un premier temps de montrer quelle place occupe le cancer du col de l'utérus et également la place du dépistage et ses limites en termes de prévention au niveau de la wilaya de Khenchela.

Afin de traiter ce sujet, un plan de recherche a été établi. Il consiste tout d'abord en deux parties ; partie théorique dans laquelle Nous allons, faire quelques rappels théoriques sur l'anatomie et l'histologie du col de l'utérus, les infections et l'infection par le virus HPV et les dysplasies cervicales. Nous parlerons aussi brièvement du cancer du col de l'utérus le rôle de le HPV dans ce type de cancer et les différents traitements possibles.

Dans une seconde partie nous réaliserons une étude pratique sur le cancer du col utérin lié au papillomavirus HPV, les méthodes de diagnostic et le dépistage de ce type de cancer.

Partie
THEORIQUE

Chapitre 01 :

**Généralité Sur
L'appareil Génitale de
La Femme**

1. L'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin comprend des organes génitaux internes (deux ovaires, deux trompes de Fallope, l'utérus et le vagin) et externes (la vulve = les grandes lèvres, les petites lèvres et le clitoris **Fig 1, 2 et 3 (2)**).

- **Le vagin** est un organe en forme de tube, de 10 à 15 cm de long, très extensible, dans lequel sont déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel. Il est également la voie naturelle de passage du fœtus lors de l'accouchement. Il est tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé (**KHEROUA, 2015**).
- **L'utérus** est un organe musculaire lisse d'environ 7 cm, de forme triangulaire, dans lequel se développe l'embryon puis le fœtus. Il est creusé d'une mince cavité : la cavité utérine. Celle-ci est tapissée par une muqueuse particulière, l'endomètre, qui desquame tous les mois (s'il n'y a pas eu fécondation) au moment des règles. Cette muqueuse repose sur une couche externe épaisse de fibres musculaires : le myomètre.
- **Le col utérin** assure la communication entre la cavité utérine et le vagin, il comprend deux parties:
 - l'exocol, partie inférieure du col au contact du vagin, est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé **Fig4**.
 - l'endocol, partie supérieure du col au contact de l'utérus, est tapissé par un épithélium simple qui s'invagine dans le chorion sous-jacent formant les glandes endocervicales produisant la **glaière cervicale**.

La glaière cervicale humidifie la muqueuse vaginale, elle-même dépourvue de glandes. Elle est légèrement alcaline (contrairement au milieu vaginal qui est acide) et forme un bouchon visqueux obturant le col utérin (sauf au moment de l'ovulation où elle devient liquide, « filante », et perd sa fonction d'obturation afin de laisser passer les spermatozoïdes).
- **Les ovaires** sont attachés à l'utérus par un ligament. Un des ovaires produit chaque mois, de la puberté à la ménopause, un ovocyte (**KHEROUA, 2015**).
- **Les trompes utérines** (ou trompes de Fallope) sont des conduits qui s'étendent de l'utérus jusqu'à l'ovaire. A ce niveau, leurs extrémités en forme d'entonnoir frangé, appelées pavillon, s'ouvrent dans la cavité péritonéale face à l'ovaire. L'ovocyte produit chaque mois est aspiré par le pavillon, progresse dans la trompe utérine puis y

rencontre les spermatozoïdes. Un d'entre eux fusionne avec l'ovocyte pour donner un œuf. C'est la fécondation.

Au cours de sa migration dans la trompe de Fallope et l'utérus, l'œuf se divise en 2, 4, 8... formant un amas cellulaire appelé morula qui évolue ensuite en blastocyste, puis embryon capable de s'implanter dans la muqueuse utérine.

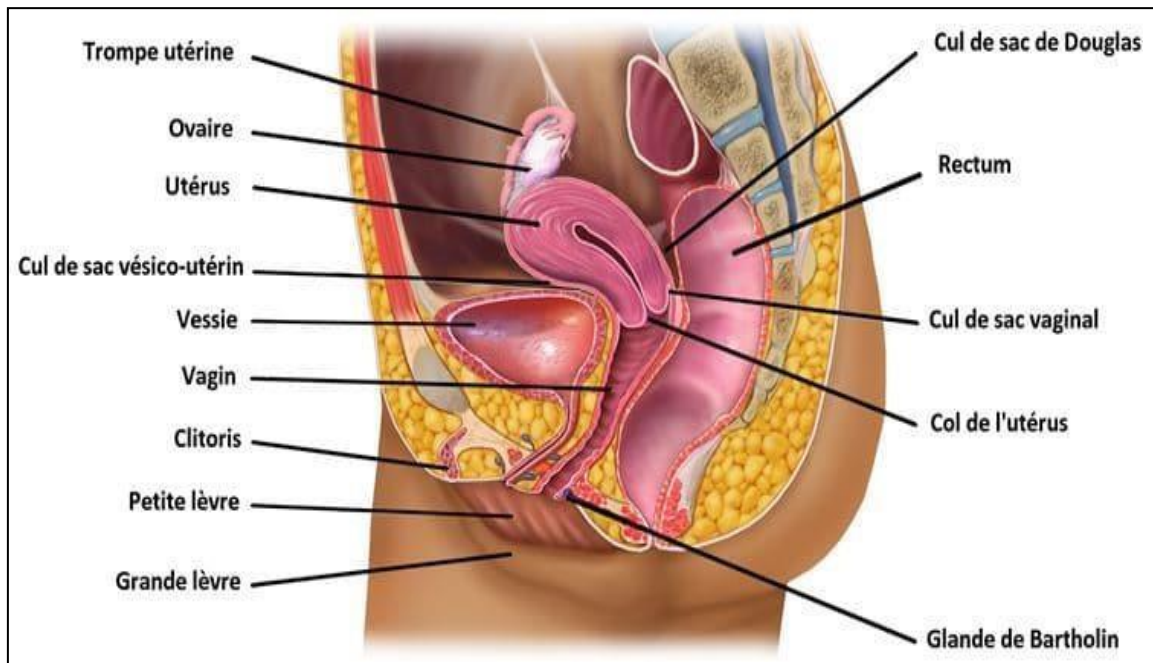


Figure 1. Coupe sagittale de l'appareil génital féminin (3)

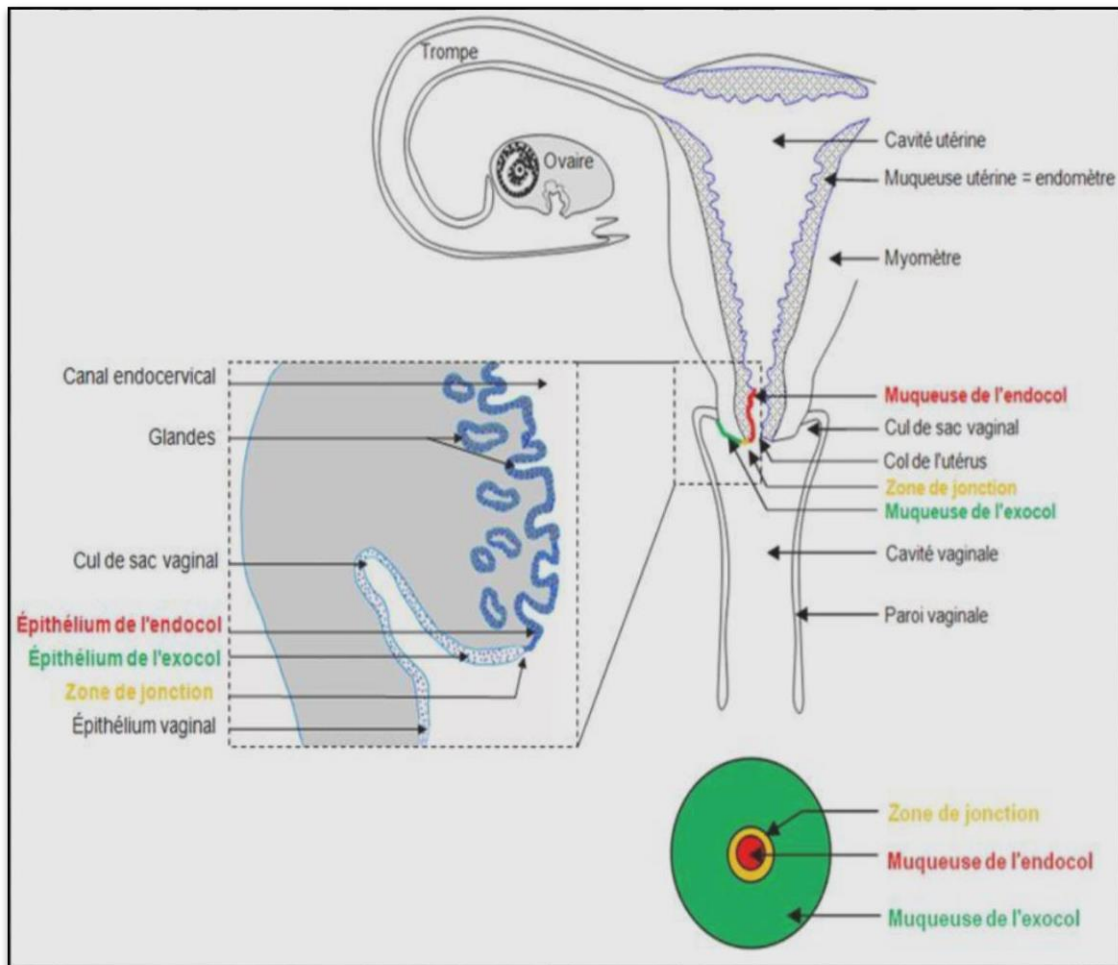


Figure 2. Coupe frontale de l'appareil génital féminin (Aslune et Bouakaz, 2017).

2. Le verrou microbiologique

L'endocol utérin sépare deux secteurs microbiologiquement différents **Fig 3** :

- **Le premier secteur** qui comprend la vulve, le vagin et l'exocol (**l'appareil génital bas**) est colonisé par de nombreuses espèces commensales : c'est la flore vaginale. Le pH vaginal acide (entre 3,9 et 4,5) inhibe la multiplication des principaux pathogènes sauf des levures. Le vagin est un écosystème dynamique où chaque femme possède 8 à 10 germes en équilibre. La flore dominante est le bacille de Döderlein: lactobacille tapissant la muqueuse vaginale. Il transforme le glycogène abondamment contenu dans les cellules vaginales et cervicales grâce à l'imprégnation oestrogénique en acide lactique. Cet acide lactique explique le potentiel Hydrogène acide du vagin qui est un facteur protecteur de la pullulation microbienne. Cette flore vaginale évolue selon :

- L'âge : moins de bacille de Döderlein avant la puberté et après la ménopause
- Le cycle : les aérobies diminuent avant et après les règles a contraception : en cas de stérilet, on constate une augmentation des anaérobies et du bacteroides Cette flore aéro-anaérobie équilibrée s'oppose à l'adhérence et à la colonisation des germes pathogènes dans le vagin.

De plus on y trouve des glandes sécrétrices de mucus riche en protéases qui digèrent bon nombre de bactéries et de virus exogènes (3).

- **Le deuxième secteur** est naturellement stérile. Il comporte l'endocol, ainsi que les cavités utérine et tubaire (appareil génital haut) (CNGOF, 2011).

La glaire cervicale sécrétée par l'endocol utérin joue le rôle d'un verrou microbiologique en empêchant efficacement la remontée des bactéries vaginales. Son action antimicrobienne est la résultante de trois effets :

- un effet mécanique : « l'effet chasse d'eau » lié à l'écoulement de la glaire de l'utérus vers le vagin constitue une barrière à l'ascension des bactéries (CNGOF, 2011).
- un effet chimique : elle contient de nombreuses enzymes antibactériennes (lactoferrine, peroxydase, lysozyme);
- enfin un effet immunologique : les immunoglobulines produites localement (IgA) ou provenant du sang (IgG) se concentrent dans la glaire et diminuent l'adhérence bactérienne(3).

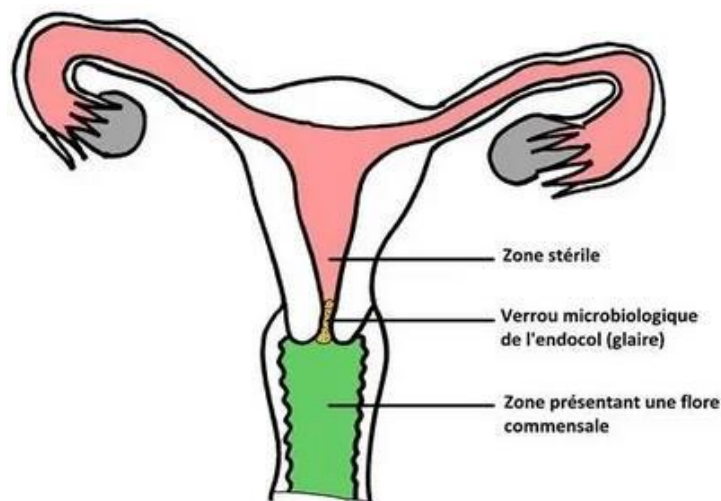


Figure 3 : L'endocol est un véritable verrou microbiologique (3)

3. Rappel anatomique et Histologie de col utérin

Le col, portion fibromusculaire basse de l'utérus, mesure 3 à 4 cm de longueur et 2.5 cm de diamètre sa forme et ses dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel de la femme. L'exocol est la portion la plus facilement visible du col ; l'endocol, situé près de l'orifice cervical externe, est en grande partie invisible.

3.1. L'exocol

Est tapissé par un épithélium **épidermoïde** pavimenteux stratifié de couleur rose constitué de plusieurs couches de cellules, peu différent de l'épithélium vaginal ; comme lui, il répond aux variations cycliques du taux des hormones ovariennes. Le **chorion** de la muqueuse exocervicale est dense et de type papillaire (4).

3.2. L'endocol ou Le canalcervical

Présente un relief en « **plis palmés** » sur ses faces antérieures et postérieure est tapissé par un épithélium cylindrique de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules **mucipares** et rares cellules ciliées. Les couches cellulaires intermédiaires et superficielles de l'épithélium pavimenteux contiennent du glycogène. Cet épithélium s'invagine en **glandes muqueuses** à lumière irrégulière, formant des tubes simples ou ramifiés, des cryptes de configurations diverses et parfois des cavités fermées remplies de mucus (kystes de Naboth). Le chorion entourant ces glandes est dense, riche en fibres conjonctives. Cette muqueuse ne subit pas de modifications cycliques autres que l'augmentation de la sécrétion de mucus en phase oestrogénique (**Sellors et Sankarana rayanan, 2004**).

3.3. La zone de jonction

La zone de jonction sépare ces deux épithéliums, elle est constituée d'un épithélium pavimento-cylindrique. En fait, sa position réelle varie au cours de la vie génitale, en fonction de l'âge, du statut menstruel, et d'autres facteurs tels que la grossesse et l'emploi d'une contraception orale sous l'influence des œstrogènes. Elle se situe habituellement à moins de cinq centimètres de l'orifice du col mais elle pourra être positionnée sur l'exocol (ectopie) à chaque fois qu'il y aura une sécrétion importante d'œstrogènes (naissance, puberté, grossesse) ou un apport exogène (contraception) Elle forme alors un ectropion. Inversement la zone de jonction peut être ascensionnée dans l'endocol en cas de carence hormonale, notamment après la ménopause (**Pisaneschi, 2009**).

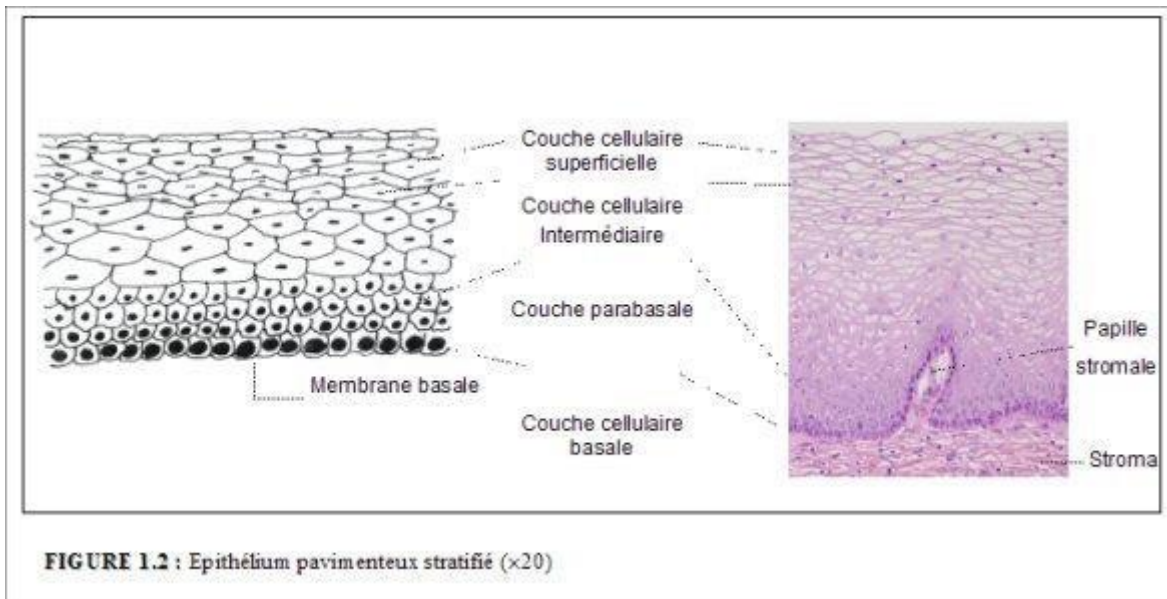


Figure 5. Anatomie générale de col utérin (Asloune et bouakaz, 2017).

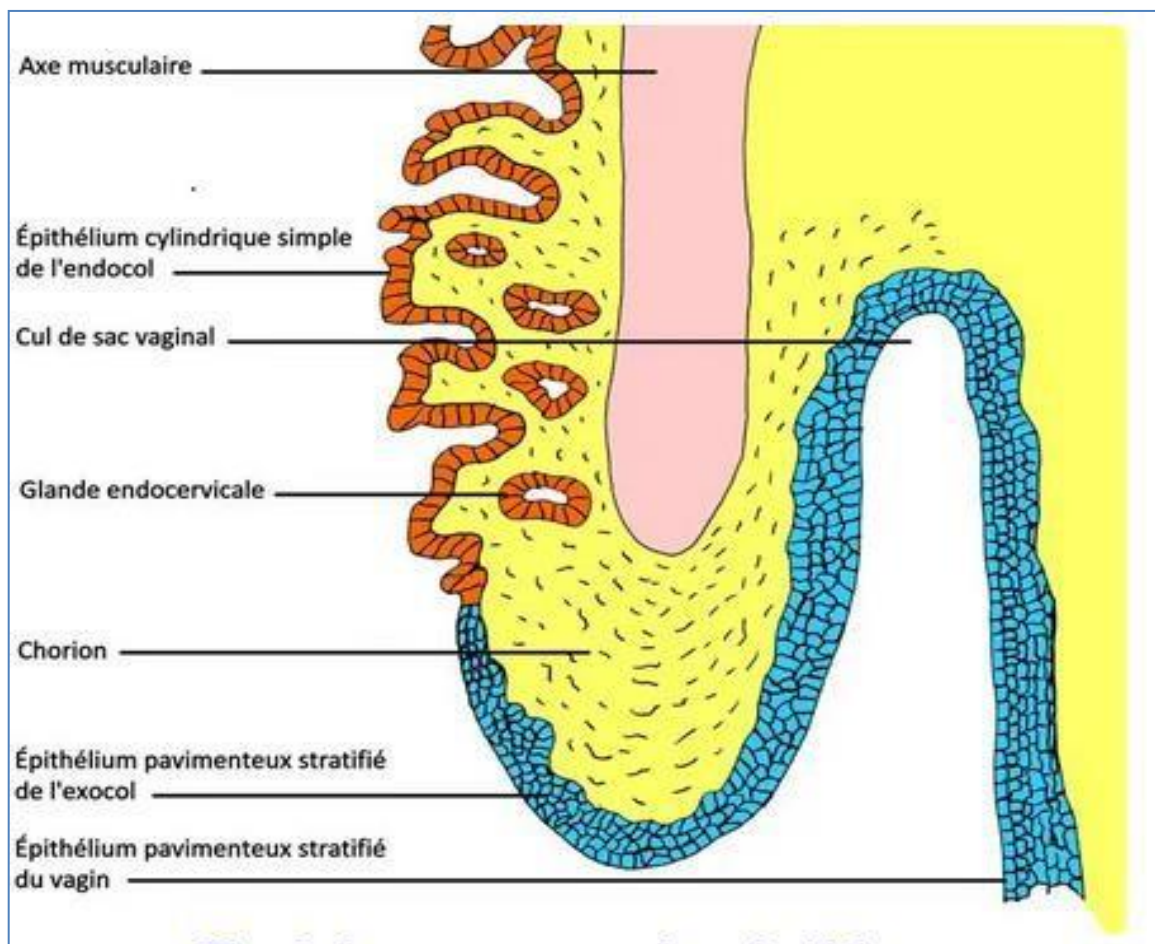


Figure 6. Histologie de col utérin (3)

4. Physiologie et endocrinologie de l'utérus :

L'activité génitale chez la femme est réglée par un système hormonal dont la production doit être harmonieuse et bien coordonnée pour assurer la périodicité caractéristique de l'ovulation ainsi que l'efficacité et la régularité du cycle menstruel. Donc de l'appareil génital féminin est contrôlé par l'interaction entre l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure et les ovaires.

L'hypothalamus sécrète un peptide de petite taille, la gonadotropin-releasing hormone (gonadolibérine) (GnRH), également connue sous le nom de luteinizing hormone releasing hormone (LHRH). La GnRH régule la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par des cellules spécialisées (gonadotropes) de la glande antéhypophysaire. Ces hormones sont sécrétées de façon pulsatile à des intervalles de 1 à 4 h. La LH et la FSH favorisent l'ovulation et stimulent la sécrétion des hormones sexuelles, l'œstradiol (un œstrogène) et la progestérone, les androgènes par les ovaires.

Dans le sang circulant, les œstrogènes et la progestérone sont pratiquement toujours liés à des protéines plasmatiques. Seules les formes non liées d'œstrogènes et de progestérone semblent être biologiquement actives. Elles stimulent les organes cibles de l'appareil reproducteur (p. ex., glandes mammaires, utérus, vagin). Généralement, elles inhibent la sécrétion des gonadotrophines, mais dans certaines situations (p. ex., au moment de l'ovulation), elles peuvent la stimuler (4). Elles exercent de nombreuses actions:

- Au niveau du vagin et des trompes : Effets sur la vascularisation, la croissance de leur muqueuse et Leur architecture cytologique
- Au niveau de la muqueuse utérine : préparation à recevoir un éventuel ovocyte fécondé puis atrophie qui détermine les règles
- Au niveau des seins : effets sur la vascularisation à l'origine des tensions et douleurs mammaires.
- Au niveau du col de l'utérus : La fonction sécrétoire : Elle se traduit par La sécrétion de mucus ou glaire cervicale, dont elle est réglée par les œstrogènes et la progestérone. Vers le milieu du cycle, juste avant l'ovulation, les concentrations élevées d'œstrogènes stimulent les

cellules sécrétrices du col à sécréter de grandes quantités de mucus cervical. À l'approche de l'ovulation, le mucus devient clair et très élastique (glaise). Prélevée à ce moment à l'aide de pinces, la glaise peut s'étirer sur une longueur allant de 12 à 15 cm. Elle est composée d'eau, de glycoprotéine, de protéines de type sérique, de lipides, d'enzymes et de sels inorganiques.

La production de mucus par les femmes à l'âge de la reproduction est d'environ 20 à 60 ml par jour. Autour de la période de l'ovulation, le mucus cervical offre un milieu plus hospitalier à la survie des spermatozoïdes parce qu'il devient alors moins visqueux et plus alcalin (pH 8,5). Pendant les autres phases du cycle, le mucus visqueux forme un bouchon (bouchon cervical) qui empêche la pénétration des spermatozoïdes dans le col. Le mucus fournit également des substances énergétiques aux spermatozoïdes. Le cycle menstruel induit également un certain degré d'ouverture de l'orifice cervical externe qui ne se voit nettement que sur les cols de nullipare et dure 2 à 3 jours en moyenne (**ben mansour et bouhssina, 2017**).

5. Pathologie de col de l'utérus

On parlera les anomalies observées en clinique (infections tumeurs bénignes pathologies responsables de dystrophies) mais aussi notées par le pathologiste qui lira le FCV effectué par le clinicien (infections tumeurs bénignes pathologies responsables de dystrophies métaplasie et dysplasie) (5).

5.1. Inflammation

1. Inflammation = présence de cellules inflammatoires : => on distingue:

1.1. Inflammations quasi-physiologiques:

- Lors réparation des ectropions,
- Avec dystrophie hormonale (grossesse) ou mécanique (présence de stérilet, prolapsus utérin...).

1.2. Inflammations lors d'INFECTIONS:

- Non spécifiques : cervicite,
- Spécifiques (**Asloune et Bouakaz.2017**).

2. Infections non spécifiques : Exp: Cervicites.

- Muqueuse exocervicale rouge inflammatoire,
- Gglaire cervicale louche,
- Douleur à la mobilisation utérine.
- Ectropion infecté : saigne au contact

3. Infections spécifiques:

3.1. Chancre syphilitique : ulcération indurée qui saigne au contact (prélèvement),

3.2. Tuberculose du col : (à biopsier)

3.2.1. Bourgeon qui saigne au contact,

3.2.2. Ulcération surinfectée (CNGOF. 2011)(5).

5. 2. **Pathologies tumorales bénignes du col utérin**

1. Polypes du col : (polype sentinelle)

- Muqueux : rouge avec pédicule venant de endocol,
- Fibreux : lie de vin.

2. Fibromes utérins accouchés par le col

3. Endométriose : tâches de goudron

4. Séquelles de cicatrisation:

- Kystes de Naboth,
- hyper vascularisation régulière.

5.3. **La dystrophie**

- La dystrophie est un déséquilibre des constituants de l'épithélium:
 - Aucune évolution vers le cancer
- Causes fréquentes:
 - hormonales : ménopause, post-partum, pilule,
 - mécaniques : prolapsus, traumatismes (**CNGOF.2011**).

5.4. La métaplasie

- La métaplasie est une transformation de l'épithélium cylindrique ectopique en épithélium malpighien. C'est un phénomène physiologique de réparation, se fait par:
 - Prolifération des cellules de réserve indifférenciées,
 - Disparition des cellules cylindriques,
 - Différenciation malpighiennes des cellules de réserve.
- La réépithélialisation peut être typique régulière à son début sur le FCV on notera une "hyperplasie des cellules de réserve", pour aboutir à un épithélium malpighien. Elle peut être une réépithélialisation atypique : la **dysplasie**
- La réépithélialisation peut être influencée par le milieu ambiant:
 - Milieu hormonal,
 - pH vaginal acide,
 - infections:+++HPV(5).

5.5. Le col dysplasique

La dysplasie : c'est une déviation de la métaplasie avec trouble de la maturation cellulaire, pouvant conduire au cancer. Le principal facteur étiologique est l'infection par Humain Papillomavirus (HPV). En pratique clinique la dysplasie est dépistée par le FCV et localisée par la colposcopie (examen avec une loupe binoculaire du col sans préparation puis après application locale d'acide acétique et de Lugol) (**CNGOF. 2011**).

Chapitre 02:
Infections Génitales
ChEZ La Femme

1 .Les infections génitales féminin

Les infections génitales sont représentées par :

- les infections génitales basses : cérusites, vaginites, bartholimites et vulvites,
- Et les infections génitales hautes : salpingites, annescites, et pelvi-péritonites..

Les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés dans les infections génitales basses (c'est-à-dire limitées à la vulve, au vagin et au col utérin) sont les levures, le trichomonas et les germes banaux. Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique avec le spéculum et éventuellement des prélèvements bactériologiques (**CNGOF, 2011**).

1.1. Les causes des infections génitales

Les infections du tractus génital se rapportent à trois différents types d'infections :

- Les infections endogènes sont probablement les plus courantes à travers le monde. Elles sont le résultat de la prolifération demicro-organismes endogènes normalement présents dans le vagin (candidose, vaginose bactérienne).

- Les infections iatrogènes se présentent quand des micro-organismes endogènes présents dans le vagin ou des micro-organismes sexuellement transmis localisés au col utérin peuvent, lors d'actes transe cervicaux, être poussés dans les voies génitales hautes et provoquer une grave infection de l'utérus, des trompes de Fallope et d'autres organes pelviens. Des microorganismes exogènes peuvent également être introduits dans les voies génitales hautes lors d'un examen ou d'un acte médical si les mesures de stérilisation ne sont pas bien respectées.

- Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont causées par des virus, des bactéries ou des parasites qui sont transmis lors des rapports sexuels avec un(e) partenaire infecté(e). Il existe plus de trente bactéries, virus et parasites sexuellement transmissibles (**Elmoghazli, 2018**).

S'il s'agit d'une **IST** (infections sexuellement transmissibles), l'infection vaginale a été transmise lors de rapports sexuels non protégés, le plus souvent ces infections venant des bactéries.S'il s'agit d'une mycose, elle peut être liée à :

- La prise d'antibiotiques,
- Une transpiration excessive : en effet, les champignons se prolifèrent dans les milieux chauds et humides.
- Un contact prolongé avec le sable des plages, l'eau des piscines ou le matériel des salles de sport.
- Des rapports sexuels (plus rare). Il est cependant conseillé de les éviter tant que la mycose n'est pas(6).

1.2. Les agents responsables

Les germes en cause peuvent être sexuellement transmis: maladies sexuellement transmissibles ou banaux. Ils comprennent des agents microbiens, mycosiques, parasitaires ou viraux.

1.2.1. Les bactéries

La cavité vaginale est colonisée à l'état normal par des Lactobacilles. La disparition des Lactobacilles au profit d'une flore pluri microbienne, essentiellement des Anaérobies, mais aussi d'autres micro-organismes comme (*Gardnerellavaginalis*, *Mobiluncusmulieris*, *Megasphaeraspp*, *Leptotrichias pp*, *Sneathiaspp*, *Eggerthellahongkongensis*, *Prevotella spp.*) et des bactéries nouvellement identifiées comme l'*Atopobiumvaginae* et BVAB (BacterialVaginosis-AssociateBacteria). Parmi ces bactéries, ce sont *Gardnerellavaginalis* et l'*Atopobiumvaginae* qui ont les concentrations les plus élevées (Elmoghazli, 2018).

1.2.2. Les parasites

1.2.2.1. - Le Trichomonas Vaginalis

C'est un parasite anaérobie mobile, piriforme de la taille d'un gros lymphocyte, muni de trois à quatre flagelles à sa grosse extrémité, et entouré d'une membrane ondulante. Son cytoplasme est granuleux. Son noyau, de faible dimension, se trouve près de l'origine des flagelles. Les kystes ressemblent à des lymphocytes et n'en sont aisément distingués que par coloration au bleu de Crésyl qui ne les imprègne pas, alors qu'elle imprègne les leucocytes et les cellules vaginales.

C'est un parasite cosmopolite et sa prévalence touche les groupes sexuellement actifs des deux sexes entre 15 ans et 35 ans: 40% des femmes 15% des hommes. 25 à 85% des hommes

sont infectés par T.V. si leur partenaire l'est. En revanche, 100% des femmes le sont lorsque le partenaire présente un Trichomonas.

La transmission est sexuelle dans la majorité des cas, mais une transmission non sexuelle est possible car le parasite peut rester vivant 24 heures sur le linge, les sièges de toilette, dans l'eau du bain, et cela explique la découverte exceptionnelle chez le jeune enfant et les vierges.

Dans sa forme typique, la vaginite à Trichomonas se manifeste essentiellement par trois symptômes : la leucorrhée, les brûlures, et les prurits vulvaires.

Il faut garder dans l'esprit la possibilité de son association avec d'autres germes : Chlamydiae, Mycoplasme, Gonocoque et le dernier arrivé l'H.I.V (**Bernard ,2002**).

1.2.2.2. - Les parasites intestinaux

○ L'amibiase

L'amibiase est une parasitose digestive, transmise essentiellement par l'ingestion des aliments souillés (légumes, fruits et de l'eau), les mains souillées jouent un rôle très important dans la transmission, et par les rapports oro-anaux.

L'Entamoebahistolytica, est un protozoaire qui se déplace grâce aux déformations de son corps et à l'émission de pseudopodes. Elle se présente sous trois formes : deux formes végétatives mobiles, et une forme kystique immobile, ayant chacune un rôle différent :

- La forme minuta est responsable de l'infestation.
- La forme histolytica est responsable de la maladie.
- La forme kystique est responsable de la transmission.

Le kyste est assez résistant dans la nature : 15 jours à 180°C, 10 jours dans les selles, 3 jours à l'air et à la lumière, et résiste bien au chlore.

L'homme est le seul réservoir de parasites, et peut éliminer jusqu'à 6 000 000 de kystes par 100 gr de selles.

Suites à la contamination par la forme kystique, dans l'intestin, le kyste libère une petite amibe méta kystique qui, après une nouvelle division nucléaire, se scinde en 8 amœbules de type minuta qui s'installent sur la muqueuse du côlon. Le passage à la forme pathogène « Histolytica » peut se faire à tout moment sous l'effet de plusieurs facteurs : irradiation locale, perturbation de la flore intestinale par une antibiothérapie, germes associés, déficit en

IgA sécrétoires, la perturbation de pH, asthénie physique ou psychique, malnutrition, la grossesse, âge (jeune ou âge avancé), l'immunodépression. Le période d'incubation est de 3 jours jusqu'à plusieurs mois (**Guechi. 2017**).

○Giardiase ou Lamblia

C'est une parasitose intestinale cosmopolite et très répandue transmise par voie orale (par les mains sales) ou par voie sexuelle (rapport oro-anaux). L'agent responsable « *Giardia intestinalis* » est un protozoaire flagellé spécifique de l'homme, chez qui il est déterminé, par sa présence sur la muqueuse du duodénum, la giardiase ou lamblia.

- Elle touche 10 à 20% des populations vivants en climats tempérés et chauds (**Guechi, 2017**).

○L'oxyurose

Parasitose cosmopolite habituellement bénigne, l'Oxyurose atteint plus particulièrement les enfants, les adultes irresponsables (malades psychiatriques) ou manquant d'hygiène. L'Oxyurose est surtout importante en Russie, en Europe, et en Amérique du Nord où la population d'âge scolaire est souvent infectée à 80%.

La contamination est faite par transport manuel direct chez les enfants, par contre chez les homosexuels et bisexuels, elle s'effectue par rapport anaux, oro-anaux ou en général tritorifice (bouche, anus vagin). L'agent responsable de l'oxyurose est un vers blanc, rond, de petite taille (1 cm pour la femelle et 3 mm pour le mâle), qui vit accroché sur la muqueuse de l'iléon. Les femelles gravides gagnent l'ampoule rectale, franchissent activement le soir le sphincter, se fixent aux plis radiers de la marge anale, pour y déposer des œufs embryonnés qui sont immédiatement infectieux (**Bernard, 2002**).

- Les ectoparasites vénériens

Cette famille comporte le *Sarcoptes Scabiei* : responsable de la gale, et le *Phtirus Pubis* (pou pubien) responsable de la phtiriose ou la pédiculose pubienne (morpion).

○ La gale

Dermatose cutanée, très prurigineuse et contagieuse par simple contact. Elle touche en général les jeunes entre 15 et 25 ans, d'hygiène douteuse. L'agent responsable le *sarcoptes scabiei* est un acarien, parasite strict de l'homme, qui vit dans l'épiderme où la femelle y creuse un sillon où elle dépose ses 2-3 œufs. Le cycle évolutif du sarcopte, dure en moyenne trois semaines, et s'effectue entièrement sur l'homme. Les déchets parasitaires entraînent un prurit intense, exacerbé la nuit.

Le diagnostic de gale est essentiellement clinique : basé sur le prurit, les perles, et surtout les sillons (**Bernard, 2002**).

○ **La Phtiriase ou pédiculose pubienne**

Parasitose pubienne due à *Phtirius Pubis* ou le Pou de Pubis (morpion), qui est un petit insecte gris, trapu, de 1-1,5mm de long, avec thorax très large portant des pattes puissantes à pseudo pinces énormes, et abdomen court et étroit. La pédiculose pubienne se transmet lors des préjudes ou des rapports sexuels par contact direct avec des poils infectés, d'où son appellation le « papillon d'amour ».

Cette dermatose se voit chez les jeunes de 15 à 25 ans d'hygiène plus que limitée et sa transmission est exclusivement sexuelle. Le parasite peut rester jusqu'à 24 heures loin de l'hôte à température ambiante. La période d'incubation est de 30 jours, et ce parasite préfère les poils de la région pubo-périnéale, mais peut toucher toutes les régions pileuses même les cils (**Bernard ,2002**).

1.2.3. Les mycoses

La mycose vulvo-vaginale est provoquée par le genre *Candida* apparaît actuellement comme un groupe complexe, hétérogène, rassemblant selon les auteurs un nombre variable de **champignons lévuriformes**.

Les champignons lévuriformes sont des espèces «opportunistes» c'est-à-dire normalement saprophytes et inoffensives mais qui peuvent devenir pathogènes lorsque l'organisme hôte présente des conditions favorables (intrinsèques ou extrinsèques).*Candida albicans* n'est pas un germe cutané saprophyte de la peau saine. Il n'existe à l'état endo saprophyte que sur les muqueuses génitales et digestives qui en constituent le réservoir principal dès les heures qui suivent la naissance.

Candida albicans est un saprophyte exclusif des muqueuses. Dans près de 95%, *Glabrata*, *Tropicalis*, *Torulopsis*, *Krusei*, *Stellatoides* sont fréquemment rencontrés chez les porteuses de stérilet en cas de récurrence et en plus ils sont plus résistants aux traitements locaux). Pour de nombreux auteurs, environ 20 % des femmes hébergent *Candida albicans* au niveau vaginal sans symptôme. L'infection mycosique génitale peut être épisodique ou récurrente (**Cardinale, 2001**).

✓ *C. albicans*, qui représente 80 à 90% des souches isolées, est une levure saprophyte du tube digestif de l'homme, qu'il colonise après la naissance. On en trouve chez les sujets sains, dans la bouche (6 à 30% des sujets), dans les selles (15%) et au niveau du vagin (saprophyte) avec

une augmentation pendant la grossesse. Sur la peau, *C. albicans* est pathogène. On le trouve dans la nature sur les fruits (citron).

✓ *C. dubliniensis*, décrit en 1995, est une nouvelle espèce isolée sur des patients VIH (+), qui résiste au Triflucan, dont les caractéristiques sont proches de *C. albicans*.

✓ *C. glabrata* est un saprophyte qui apparaît chez des patientes ayant eu des CVVR (Candidose vulvo-vaginale récidivante) à *C. albicans*. Il résiste aux traitements actuels.

✓ *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. guillier-mondii* sont des espèces rarement retrouvées et leur rôle pathogène est difficile à affirmer (**Viguié-Vallane, 2005**).

1.2.4. Les virus

1.2.4.1. L'herpès

Tous les virus Herpès sont des virus à ADN qui possèdent des caractéristiques évolutives communes. La première infection ; latence, récurrence symptomatique ou non. L'immunité cellulaire conditionne en grande partie l'évolution de la maladie herpétique (greffes, corticothérapie, VIH, immunosuppresseurs). Le réservoir est exclusivement humain. La transmission se fait par contact direct.

La diffusion ou l'invasion se fait par voie hématogène chez le nouveau-né, par voie nerveuse sur les nerfs ou sur les ganglions nerveux sensitifs spinaux (gîte du virus) (**Massip, 2002**).

On définit généralement l'herpès génital comme une infection au VHS de l'aîne, de la région pubienne, de l'urètre (tube par lequel l'urine et le sperme sortent du corps), du vagin, de la vulve, du col de l'utérus, du clitoris, des lèvres vaginales, du pénis, du périnée (région entre l'anus et le scrotum ou le vagin), de l'anus, du rectum ou des fesses. Il existe deux types:

Le VHS-1 infecte habituellement la bouche ou les lèvres mais peut également infecter la région génitale.

Le VHS-2 infecte habituellement la région génitale. Une personne peut être infectée à la fois par le VHS-1 et le VHS-2 (on parle de coïnfection). Le VHS infecte les cellules épithéliales (couches supérieures) de la peau et des muqueuses (revêtements « humides » de l'organisme). Le virus se dirige ensuite vers une racine nerveuse appelée ganglion située à la base de la colonne vertébrale. Le VHS demeure dans le ganglion pour le reste de la vie de la personne touchée. Périodiquement, le virus retourne à la peau ou aux muqueuses, ce qui peut entraîner ou non l'apparition de symptômes (lésions). Le diagnostic virologique propose:

- Sur l'isolement viral une technique de référence, indispensable pour les études in vitro de pathogénie et de sensibilité aux anti-viraux;
- Sur la visualisation de particules virales en microscopie électronique;
- Sur la détection de composants viraux, antigènes par immunohistochimie ou acide nucléique par hybridation moléculaire et PCR (OMS,2020).

1.2.4.2. Les infections génitales à papillomavirus

Les papillomavirus (HPV) sont des virus à ADN circulaire, non cultivables. Ils ont un tropisme cutané (verruques) et muqueux (génital, laryngé, etc.). Plus de 100 génotypes d'HPV sont actuellement connus dont une quinzaine sont potentiellement à haut risque oncogène (HR). Ils sont très contagieux, habituellement transmis dès les premiers rapports sexuels, mais l'infection est le plus souvent transitoire, les virus étant éliminés en 6 à 18 mois. Seules les infections persistantes, chroniques, à virus HR pourront conduire à des anomalies du cycle cellulaire susceptibles, à long terme, d'évoluer vers un cancer du col (Beaudin, 2015).

○ Papillomavirus humain HPV

Les HPV sont des virus de petite taille (45-55 nm), à ADN non enveloppé, composés de 72 capsomères, appartenant à la famille des Papovaviridae. Le génome est une molécule d'ADN double brin super-enroulé qui compte environ 7 900 paires de bases ; il peut être sous forme linéaire ou circulaire. Au cours de ces 20 dernières années, plus de 120 génotypes d'HPV ont été identifiés. Ils sont classés en fonction de leur tropisme et de leur potentiel oncogène (Boulanger *et al*, 2001).

Les papillomavirus humains (HPV) sont un groupe de virus qui entraînent des proliférations cutanéomuqueuses le plus souvent bénignes, mais parfois malignes. Plus de 70 types viraux ont été identifiés ce jour dans l'espèce humaine. Une vingtaine de génotypes sont à tropisme ano-génital. Parmi eux, certains types sont détectés dans les dysplasies et les cancers épidermoïdes, ils sont considérés comme des virus à risque (HPV 16 et 18). Les HPV6-11 sont retrouvés dans les lésions bénignes (condylomes acuminés) et presque jamais dans les cancers; ces virus sont dits « à bas risque ». D'autres types viraux dits « à risque intermédiaire » sont détectés dans les lésions dysplasiques mais exceptionnellement dans les cancers (Monsongo, 1996).

Tableau I. Classification des HPV ano-génitaux selon leurs potentiel oncogène

Classification	Types
Haut risque	16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable (intermédiaire)	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

(Asloune et Bouakaz, 2017)

○ **Classification et propriétés**

Les Polyomavirus et les Papillomavirus étaient regroupés en une famille unique nommée *Papovaviridae* (nom qui regroupe le début du nom de chaque membre). Ces deux groupes ont été séparés

deux familles distinctes: les *Polyomaviridae* (ou "Polyomavirus") et les *Papillomaviridae* (ou "papillomavirus").

Ces deux familles de virus ont en commun d'être des petits virus à ADN double brin non-enveloppés. Vu leur faible capacité codante, les petits virus à ADN dépendent des enzymes cellulaires pour assurer la réplication de leur génome. Pour exploiter au mieux les enzymes cellulaires, les petits virus à ADN incitent la cellule hôte à être elle-même en voie de division active. Ces virus sont donc susceptibles de causer l'immortalisation ou la transformation cellulaire.

- La famille des **Papillomaviridae** représente un exemple typique de famille virale composée de petits virus à ADN pouvant entraîner la formation de tumeurs. Ils peuvent, chez l'homme ou l'animal, causer des lésions liées à la prolifération cellulaire, qui vont de la verrue au cancer (notamment le fréquent cancer du col de l'utérus).

Actuellement, plus de 100 types de Papillomavirus humains (HPV = human papillomavirus) ont été identifiés. Ils sont classés en genres, espèces et types, en fonction de la séquence de leur génome **Fig 7**. Les différents types sont partagés entre des types affectant les muqueuses et d'autres touchant la peau. Ensuite les types peuvent être divisés en types donnant des lésions bénignes (non cancéreuses) et celle pouvant donner lieu à des cancers (**Beaudin, 2015**). Les virus de types HPV-16 et HPV-18 causent à eux seuls plus de 70% des cancers du col de

○ Organisation génomique

Le génome des HPV est divisé en trois sections **Fig 7**:

La région précoce contenant les gènes E1, E2, E4, E5, E6, E7 ; La région tardive contenant les gènes L1 et L2 ; La région régulatrice LCR. Dans la majorité des cellules infectées, le virus est sous forme épisomale, c'est-à-dire un ADN circulaire capable de se répliquer de manière autonome mais non intégré au génome de la cellule hôte. Dans des cas minoritaires on le retrouve intégré au génome de l'hôte qu'il infecte, ce qui participe au processus oncogène (Asloune et Bouakaz, 2017).

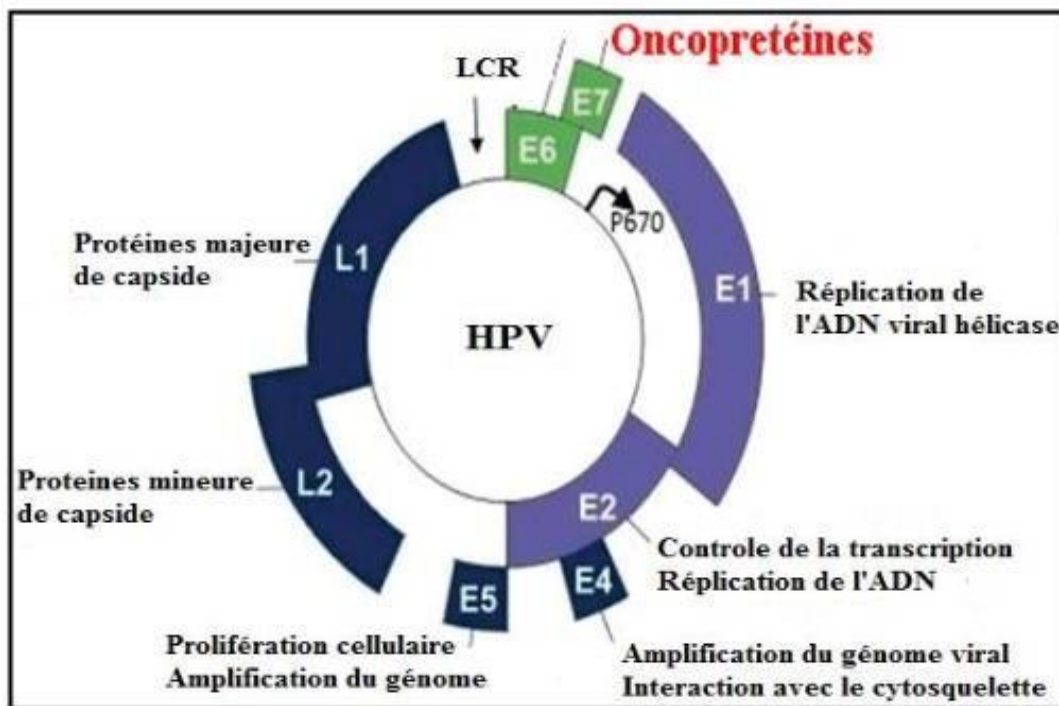


Figure 8 : Représentation schématique du génome de HPV (TAWIL. 2015).

○ Le cycle viral

Il est schématisé par la figure ci-dessous. Elle indique les différentes étapes du cycle viral : l'attachement du virus à la membrane cellulaire (liaison au récepteur) par sa capsid suivi de l'entrée du virus dans la cellule ; la décapsidation dans la cellule libérant le génome viral dans le noyau ; l'expression en premier des gènes viraux E1, E2,... E6, E7 et plus tardivement l'expression des gènes L1 et L2 ; la réplication à plusieurs reprises du génome viral ; l'assemblage des protéines L1 et L2 autour de chaque génome aboutissant à la formation de nouveaux virions et à la libération de ceux-ci (Beaudin, 2015)

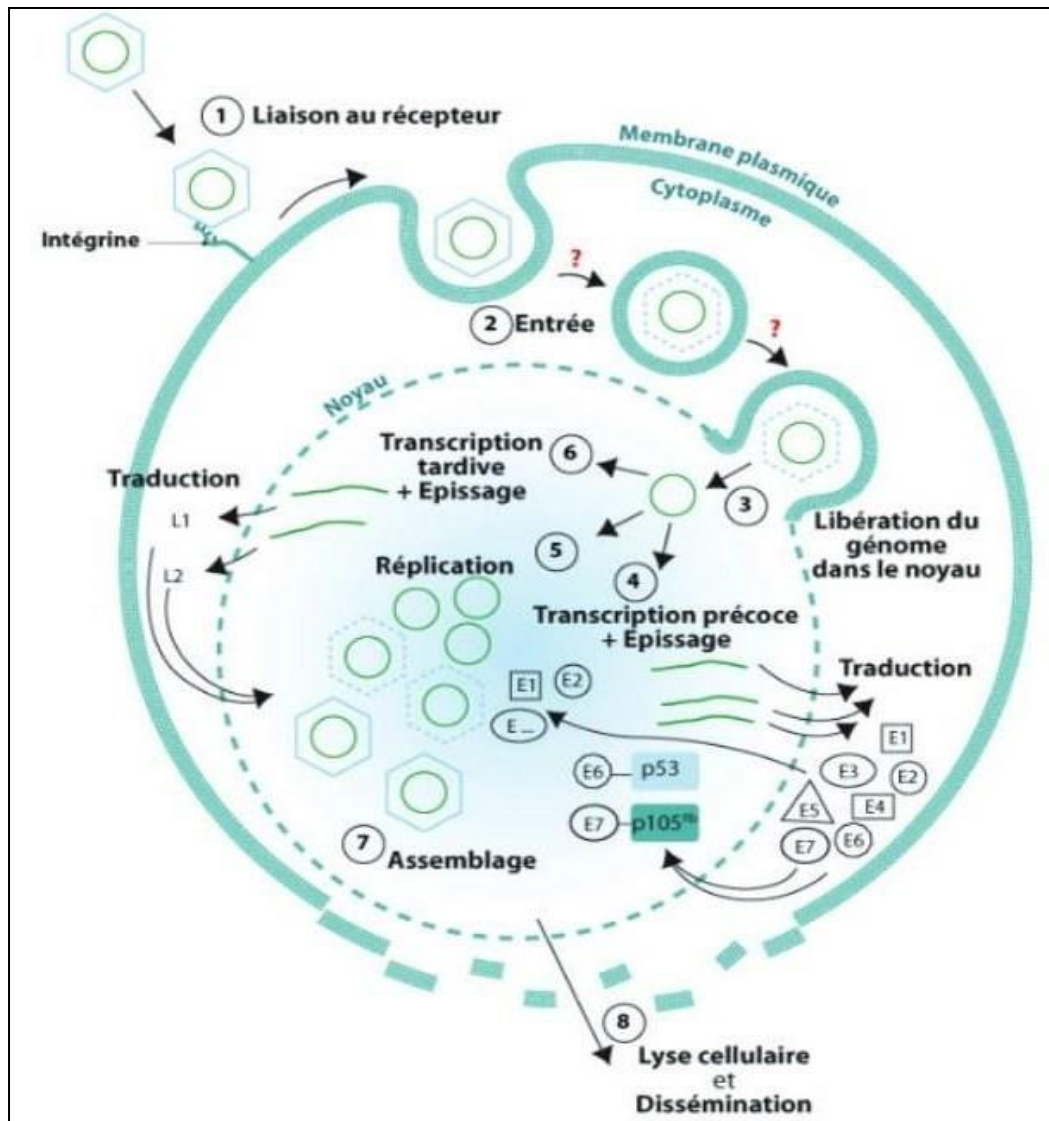


Figure 9 : Le cycle viral de papillomavirus humain HPV (Beaudin, 2015).

○ **Transmission des VPH**

La transmission des VPH se produit par contact direct avec friction de la peau ou des muqueuses. Les VPH de types cutanés peuvent aussi être transmis par contact avec une surface contaminée et par auto inoculation. Pour tout groupe d'âge la prévalence d'infection aux VPH est beaucoup plus élevée chez les travailleuses du sexe comparativement à la population générale (Beaudin, 2015).

Bien que le mode de transmission du HPV soit essentiellement sexuel, d'autres voies de contamination ont été avancées **Fig 10**.

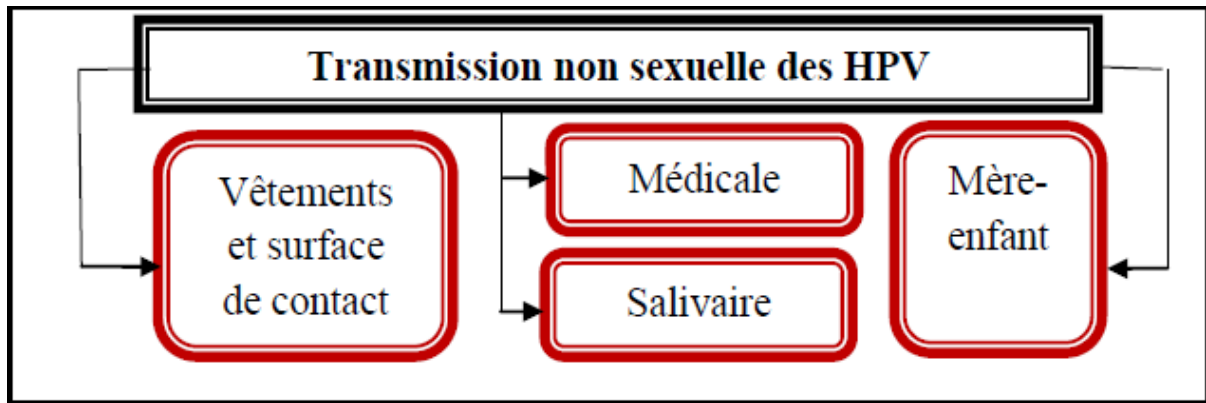


Figure 10 : Autres voies de transmission du HPV (Asloune et Bouakaz,2017).

○ **Pathogénicité et Oncogénicité**

Les HPV ont un tropisme dirigé essentiellement vers les épithéliums malpighien. Au niveau du col utérin la cellule cible est représentée par la cellule germinale de la couche basale de la jonction exocol-endocol. Trois principaux types d'infections peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

- □ **Infection latente** : le virus pénètre au niveau des cellules basales sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium ce qui fait que ce dernier apparaît sain.
- □ **Infection productive** : sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. C'est la phase de multiplication virale caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs L1 et L2 permettant la production de particules virales complètes dans les cellules de l'épithélium et la propagation du virus. Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour **Fig11**.

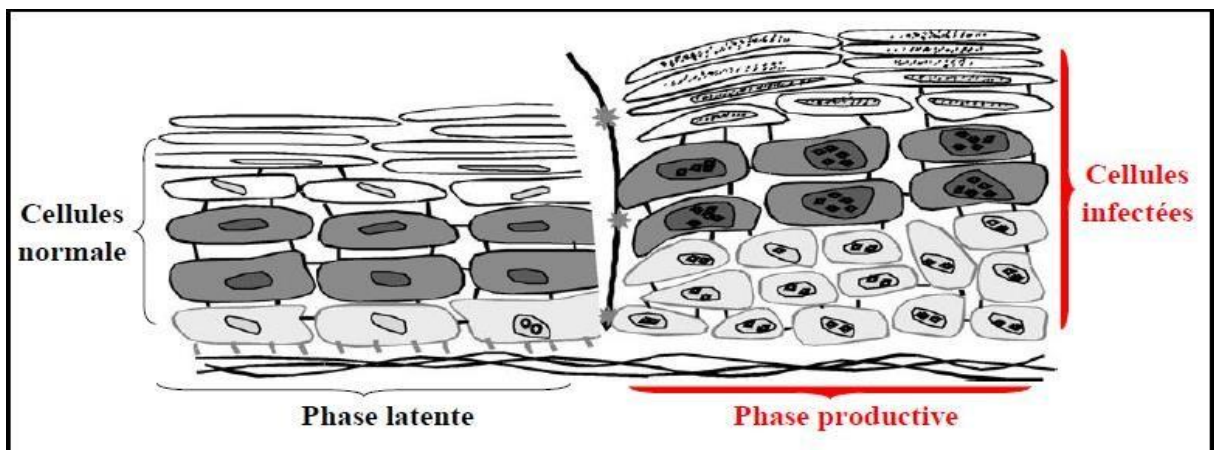


Figure 11. Le cycle de répllication virale en phase latente et productive (Debbah et Djaid, 2019).

Chapitre 3 Le
HPV Et Le
Cancer Du Col
d l'utérus

1. Cancer de col utérin

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur localisée au niveau de la muqueuse utérine. Cette pathologie survient après une exposition prolongée au papillomavirus humain (HPV). Le cancer du col de l'utérus compte parmi les cancers les plus fréquents. Un cancer du col de l'utérus prend son origine dans les cellules du col de l'utérus. Ce dernier est constitué de deux parties: l'endocol (en direction de l'utérus) et l'exocol en direction du vagin).

La grande majorité des cancers naissent au niveau de l'épithélium de la muqueuse du col. On parle alors de carcinomes. On distingue deux types de carcinomes :

- Les carcinomes épidermoïdes qui représentent plus de 85% des cas. Ils se développent au niveau de l'exocol;
- Les adénocarcinomes dans 15% des cas. Ils se développent dans l'endocol(8).

1.1. Les type de cancers de l'utérus

Deux types de cancers affectent l'utérus : le cancer de l'endomètre, ou cancer du corps utérin, qui se développe à partir de la muqueuse interne de l'utérus, et le cancer du col de l'utérus, qui est situé au fond du vagin. Dans les deux cas, la tumeur se développe le plus souvent à partir des cellules de la couche supérieure de la muqueuse, appelée épithélium.

Le cancer du col de l'utérus a la particularité d'être, dans la très grande majorité des cas, dû à une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV), un virus qui se transmet par voie sexuelle. Lorsque le HPV s'installe au niveau du col de l'utérus, il provoque des lésions précancéreuses qui, dans de rares cas après dix à quinze ans d'évolution, peuvent de venir cancéreuses.

Le cancer du col de l'utérus se manifeste le plus souvent par des pertes de sang (9).

1.2 L'incidence de la maladie

1.2.1. En termes de mortalité mondiale

Il existe un réel contraste entre les pays développés et ceux en voie de développement qui s'explique par l'évolution des stratégies de dépistage du cancer du col utérin et de prises en charge thérapeutiques efficaces dans les pays industrialisés (Asloune et Bouakaz ,2017).

En termes de mortalité mondiale, le cancer du col de l'utérus arrive au cinquième rang des cancers de la femme et, en termes d'incidence, il arrive en troisième place. Alors que les taux d'incidence (normalisés par rapport à la pyramide des âges de la population mondiale) varient entre un minimum de 2,6 nouveaux cas pour 100 000 femmes-années en Chine et un maximum de 67,2 chez les femmes africaines de Harare, au Zimbabwe, les taux européens varient de 3,4 à 20,6, avec une majorité comprise entre 7 et 12 (**Sasco, 2002**).

1.2.2 En Algérie

Selon l'institut national de la santé publique (INSP) en 2010, l'Algérie a recensé 12,5% des cancers féminins et une incidence brute de 8,7 pour 100 000 femmes. La majorité des femmes algériennes élucident leurs cancers à un stade très avancé de la maladie ce qui diminue le taux de survie de 80%.

Le dépistage des anomalies cytologiques par les frottis cervico-utérin a permis, au cours des 30 dernières années, une réduction de l'incidence de ce cancer de près de 3 % par An (**Asloune et Bouaka ,2017**).

1.3. Classification histologique du cancer du col de l'utérus

Pour établir le grade du cancer du col de l'utérus, le pathologiste examine au microscope un échantillon de tissu prélevé dans le col utérin. Puis vérifie jusqu'à quel point les cellules cancéreuses diffèrent des cellules normales (différenciation) et d'autres caractéristiques de la tumeur comme la taille et la forme des cellules et leur disposition. Il est habituellement en mesure de dire à quelle vitesse la tumeur se développe en observant le nombre de cellules qui se divisent.

Le pathologiste assigne un grade de 1 à 3 au cancer du col de l'utérus. Plus ce nombre est bas, plus le grade l'est aussi.

- Les cancers de **bas grade** sont formés de cellules cancéreuses bien différenciées. Ces cellules sont anormales, mais elles ressemblent beaucoup aux cellules normales et sont disposées de façon très semblable aux cellules normales. Les cancers de bas grade ont tendance à se développer lentement et risquent moins de se propager.
- Les cancers de **haut grade** sont formés de cellules cancéreuses peu différenciées ou indifférenciées. Ces cellules ne ressemblent pas aux cellules normales et sont disposées de façon très différente. Les cancers de haut grade ont tendance à se

développer rapidement et sont plus susceptibles de se propager que les cancers de bas grade (**Brierley, 2017**).

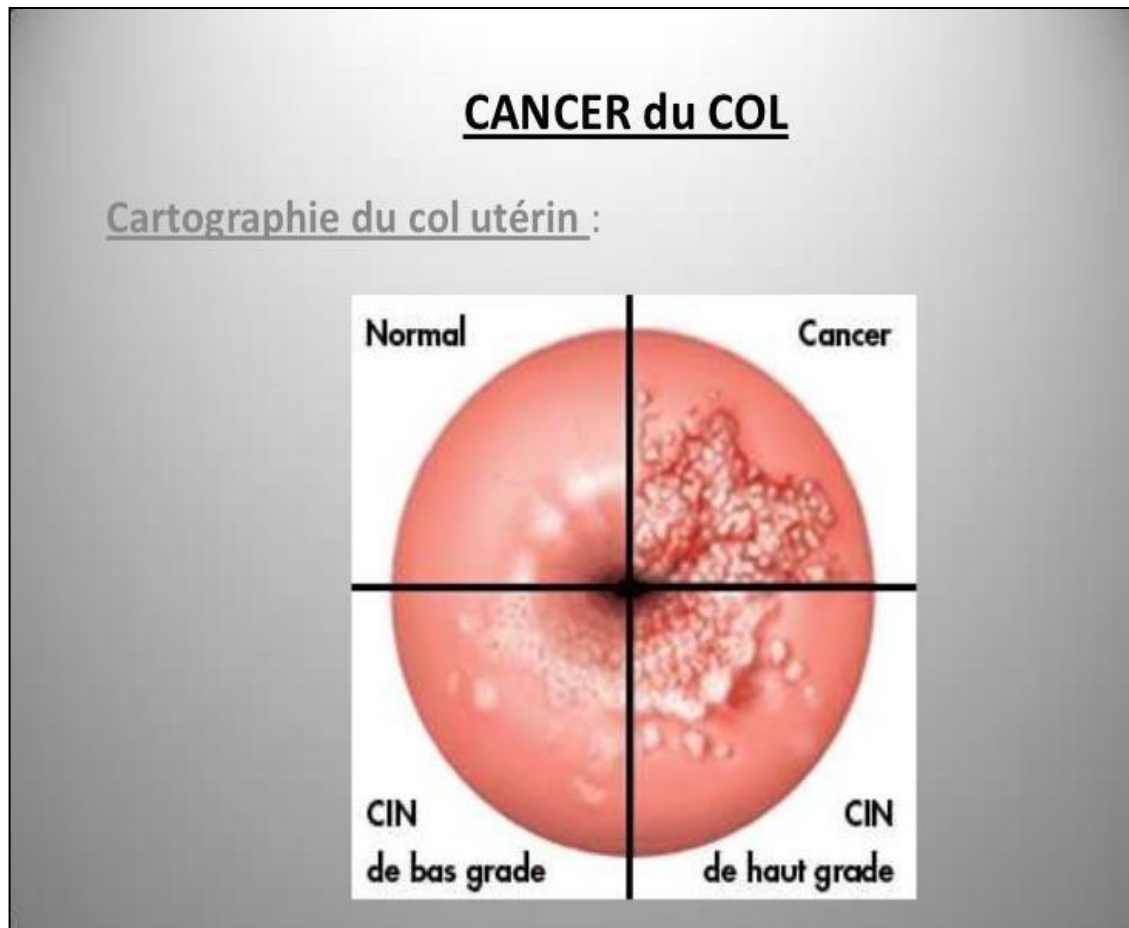


Figure 12. Le diagnostic du cancer du col de l'utérus (10).

2 . Le cancer du col utérin et le HPV

Le cancer du col de l'utérus résulte de la croissance incontrôlée de cellules anormales dans le col, causé principalement par le HPV sexuel le plus communément transmis de par le monde. Certains types de HPV peuvent causer des changements cellulaires anormaux, appelés dysplasie. La plupart des cas mineurs régressent ou ne progressent pas, surtout chez les femmes de moins de 35 ans. Quand les anomalies persistent avec le temps et s'aggravent, les cellules deviennent cancéreuses. La dysplasie sévère peut progresser vers un cancer du col de l'utérus sur plusieurs années (**Asloune et Bouakaz ,2017**).

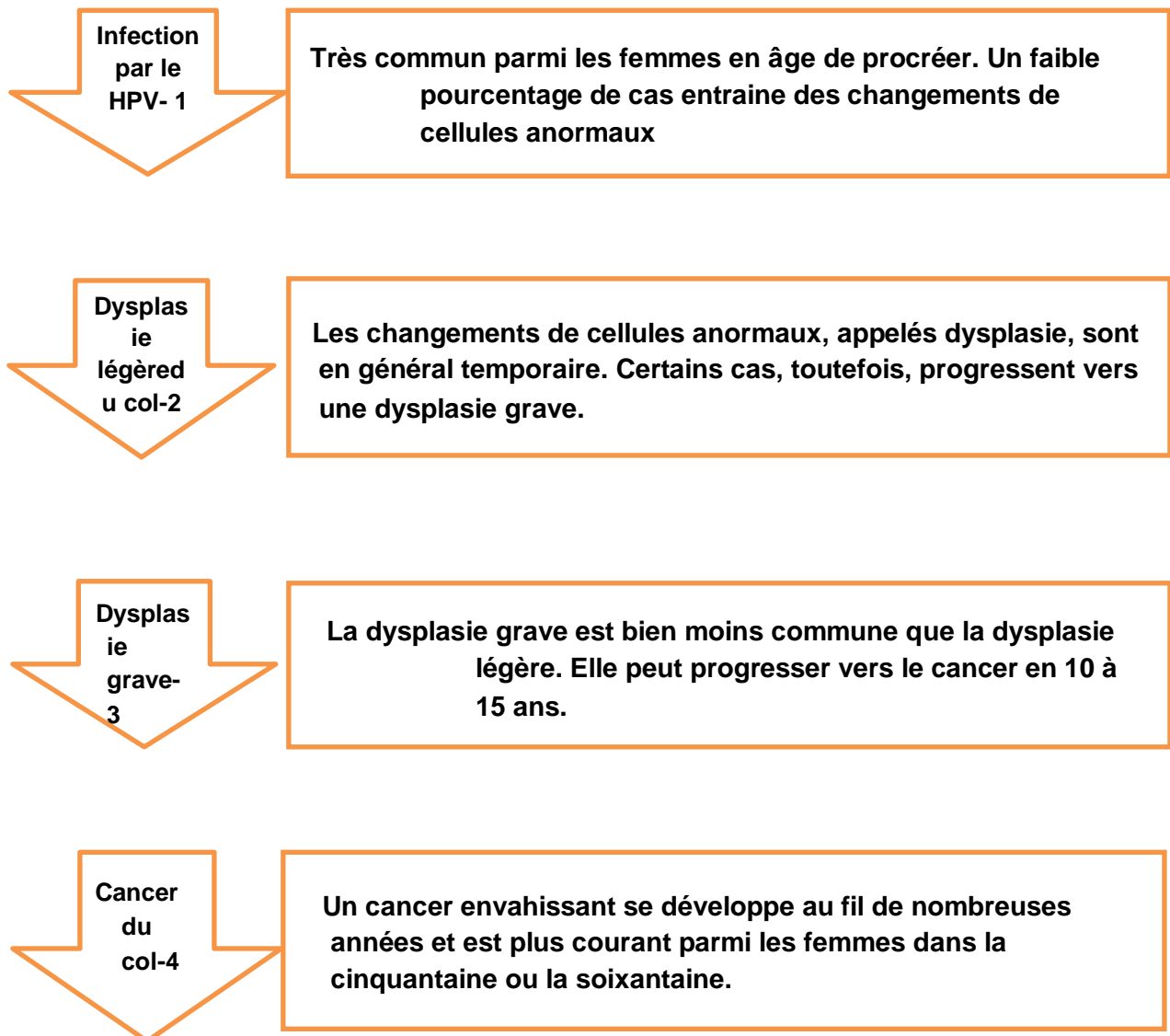


Figure13:Progression et développement du cancer du col de l’utérus (Asloune et Bouakaz, 2017)

Le virus HPV s’installe sur la muqueuse du col de l’utérus peut alors provoquer Des lésions précancéreuses qui se traduisent par des modifications des cellules de l’épithélium, la première couche de la muqueuse. Ces lésions peuvent évoluer de différentes manières : elles peuvent disparaître spontanément, persister ou se transformer en cancer.

Le passage d’une lésion précancéreuse au cancer s’opère lorsque les cellules anormales affectent toute l’épaisseur de l’épithélium **Fig 13 (Asloune et Bouakaz,2017).**

2.1. Le cancer in situ

Si ces cellules n'ont pas franchi la membrane basale, c'est-à-dire la limite de l'épithélium, on parle de **cancer in situ**. Ce cancer très précoce ainsi que les lésions précancéreuses sont généralement détectés grâce à un suivi gynécologique et des **frottis cervico-utérins** réguliers. Cette détection précoce permet de traiter ces lésions en supprimant les cellules anormales avant qu'elles ne franchissent la membrane basale.

2.2. Le cancer invasif

En revanche, si les cellules anormales ont franchi la membrane basale, la tumeur s'étend plus profondément dans la muqueuse du col de l'utérus, on parle alors de cancer invasif. Le cancer peut s'étendre au-delà du col de l'utérus et envahir les organes voisins : le vagin, les paramètres (tissus qui soutiennent l'utérus), la vessie, le rectum.

Des cellules cancéreuses peuvent également se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour aller envahir d'autres parties du corps comme les ganglions lymphatiques proches ou encore les poumons ou, plus rarement, le foie ou le péritoine, où elles forment des métastases **Fig 14 (INCa. 2011)**.

Le développement du cancer du col de l'utérus

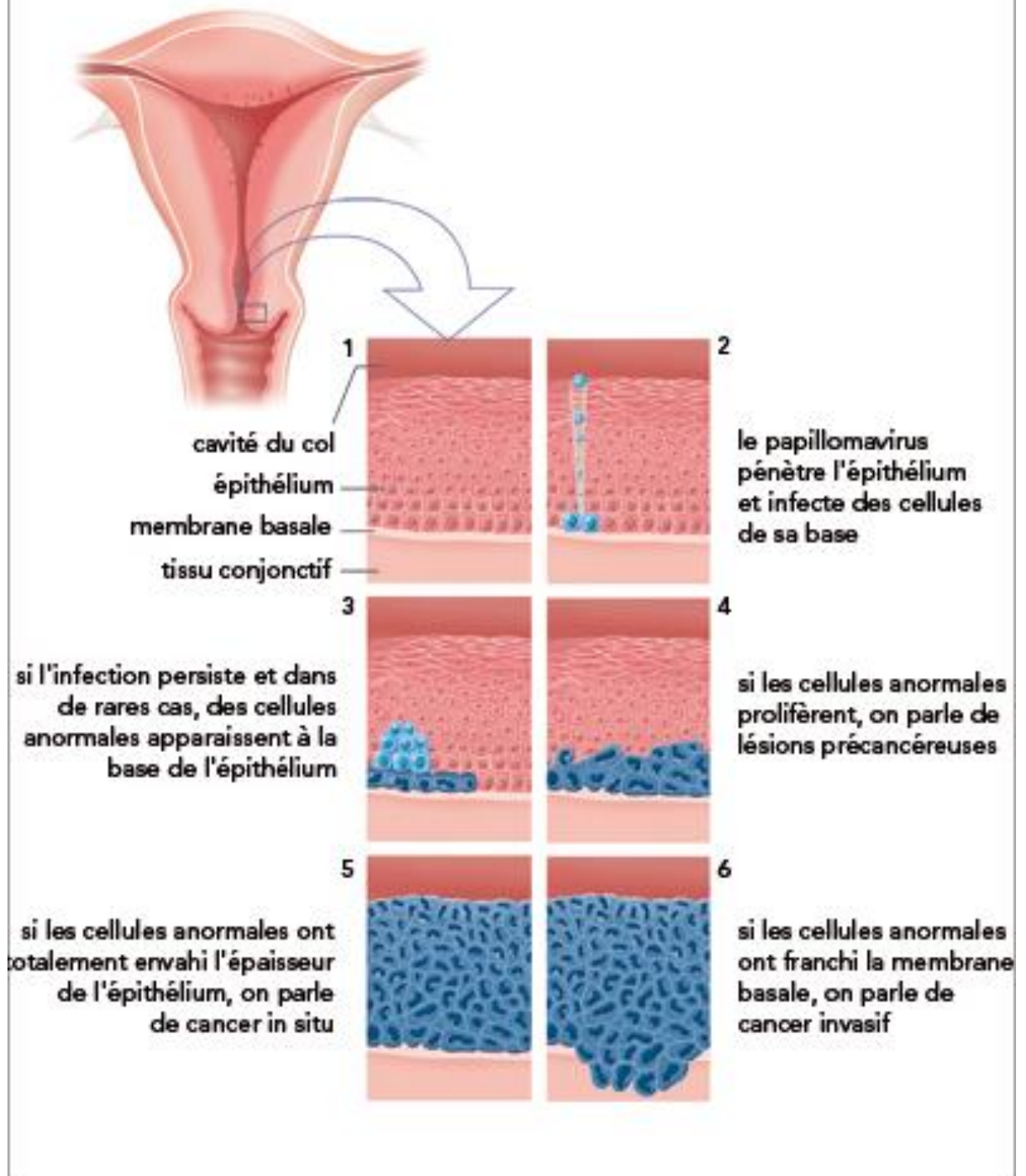


Figure 14. Le développement de cancer du col de l'uterus (11).

3. Histologie du cancer

Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'un néoplasie cervical intraépithélial (CIN). Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN1 non traitées passeront à un stade CIN2-3, tandis que les autres régressent spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans **fig15 (Debbah et Djaid, 2019).**

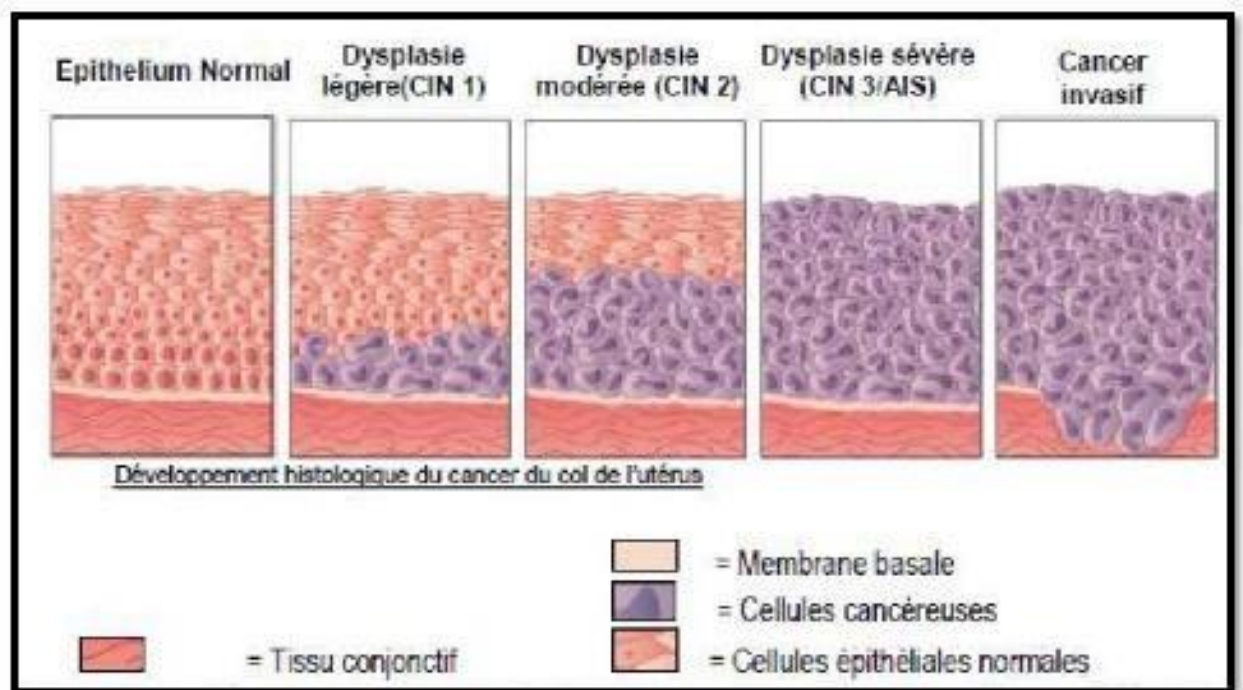


Figure 15. Evolution histologique de l'infection par HPV vers un cancer invasif du col de l'utérus (Debbah et Djaid,2019)

4. Dépistage et diagnostic

4.1. Dépistage et prévention du cancer du col utérin

- **Prévention primaire**

Pour lutter contre l'infection HPV et ses conséquences, deux approches vaccinales différentes ont été développées : la vaccination prophylactique, qui cherche à éviter l'infection virale en protégeant la femme par la production d'anticorps neutralisants protecteurs, et la vaccination thérapeutique qui a pour objectif d'entraîner la guérison des lésions histologiques viro-induites par sensibilisation de cellules immunocompétentes.

- **Prévention secondaire**

la prévention du cancer du col est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer, elle se fait par la pratique de frottis cervicaux utérin qui consiste à prélever les cellules du col à l'aide d'une petite brosse ou d'une spatule, l'analyse morphologique des modifications des cellules est suivie de la réalisation d'un examen plus précis, la colposcopie, qui consiste en l'examen direct des voies génitales basses et du col permettant de déterminer la taille, la forme, le pourtour et l'emplacement de toute les lésions néoplasiques localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervicale. Le frottis conventionnel est basé sur le test de Papanicolaou (Pap) introduit dans les années 1950 permettant depuis son apparition une chute de 70% des cas de cancers invasifs du col .Ce test est défini comme étant une coloration pentachrome de référence en cytologie gynécologique et dans les examens de cellules épithéliales où elle a pour avantage de dessiner très finement le détail des structures nucléaires et de bien mettre en évidence la différenciation cytoplasmique.

- **Autre prévention**

La recherche d'HPV peut avoir un intérêt en dépistage d'où la nécessité de l'utiliser. Le test du HPV peut être effectué sur le même échantillon de cellules prélevé pour le test Pap ou sur un échantillon prélevé séparément. Il peut aussi servir d'examen de suivi après que les résultats d'un test Pap se soient révélés anormaux (Asloun et Bouakaz, 2017).

4.2. Diagnostic:

Aujourd'hui, le diagnostic du cancer du col utérin nécessite souvent la réalisation d'examens complémentaires coûteux et pénibles. Les tests de dépistage actuels comportent la réalisation **d'un frottis cervical** pour analyser les cellules du col utérin. Ce frottis, s'il est associé à un dépistage moléculaire des HPV à haut risque, est tout de même suivi de colposcopies (10).

4.2.1 Examens cytologiques : le frottis cervico utérin (FCU)

Le frottis (ou frottis cervico-vaginal) est un examen banal, effectué dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. Cet examen consiste à prélever des cellules superficielles au niveau du col de l'utérus. Il est pratiqué au cours d'un examen gynécologique. Le prélèvement est ensuite examiné au microscope dans un laboratoire de cytologie. Selon l'aspect des cellules, on peut supposer que le col utérin est normal, ou bien qu'il présente une infection, une lésion pré-cancéreuse ou un cancer (12).

4.2.2. Coloscopie :

La coloscopie est un examen médical gynécologique. Cet examen consiste à l'observation visuelle du col de l'utérus (scopie) et du vagin (colpos), à l'aide d'une loupe binoculaire grossissante, appelée **colposcope**. Elle est effectuée par un gynécologue lors d'une consultation gynécologique. Son but est de repérer des lésions du col utérin suspectées initialement par le frottis cervico-vaginal ou par l'examen clinique. Lorsque l'on repère une lésion, la coloscopie permet d'orienter le gynécologue afin d'effectuer une biopsie à l'endroit le plus suspect.

Bien qu'étant opérateur dépendant, la coloscopie s'intègre dans la stratégie du dépistage du cancer et des lésions pré-cancéreuses du col utérin (12).

4.2.3 La Biopsie:

La biopsie cervicale c'est le prélèvement d'un fragment de tissu cervical à l'aide d'une Pince à biopsie sous contrôle d'un examen colposcopique sur les zones paraissant les plus pathologiques. Celle-ci est orientée par la coloscopie qui a été réalisée à la suite d'un frottis anormal (Debbah et Djaid, .2019).

4.2.4 Le test HPV:

C'est l'essor de la biologie moléculaire qui a révolutionné le diagnostic virologique des infections à HPV car l'isolement viral en culture cellulaire est très difficile et il n'existe pas de tests sérologiques commercialisés. La biologie moléculaire a en effet permis de comprendre l'implication des différents génotypes de HPV dans leurs diverses manifestations cliniques ce qui a permis de les classer en HPV cutanés ou muqueux, à haut risque ou à bas risque oncogène (Debbah et Djaid ,2019).

5. Cofacteurs de risque du cancer du col de l'utérus

La seule présence du HPV présente un haut risque de développement du cancer du col de l'utérus, mais n'est pas suffisante. D'autres facteurs associés semblent augmenter le risque : on parle alors de cofacteurs.

5.1. Tabac

Le tabagisme actif favorise la persistance de l'infection au VPH au sein du col utérus et augmente le risque de développer des lésions précancéreuses du col.

5.2. Activité sexuelle

Le cancer du col utérin apparaît généralement chez les femmes qui sont actives sexuellement. Le risque d'infection au HPV est multiplié par les contacts sexuels. Par ailleurs, il semblerait que l'âge à partir duquel les femmes sont sexuellement actives peut avoir une influence sur la survenue du cancer du col utérin. Cette augmentation du risque serait liée, selon les chercheurs, aux modifications qui surviennent à la puberté dans la région du col, rendant cette partie plus vulnérable aux lésions.

Le risque d'exposition au HPV augmente par ailleurs avec l'augmentation du nombre de partenaires sexuels. Le risque est également plus présent pour les femmes dont les partenaires masculins multiplient les partenaires sexuels féminins, ou ayant eu des rapports avec des patientes atteintes de cancer du col utérin.

5.3. Multiparité

L'infection au HPV serait plus fréquente chez les femmes ayant accouché par voie basse plusieurs fois. Ces résultats nécessitent des investigations complémentaires afin

d'évaluer si les changements hormonaux ou les traumatismes causés par de multiples accouchements sont en cause.

5.4. Infection au virus de l'immunodéficience humaine(VIH)

Le VIH affaiblit le système immunitaire et accroît le risque de contracter une infection au HPV. Chez les patientes atteintes du VIH, les cellules précancéreuses sont plus propices à évoluer en cancer du col de l'utérus.

5.5. Infections sexuellement transmissibles(IST)

Certaines IST représentent un facteur de risque supplémentaire qui associé à une infection par HPV, augmente les chances de développer un cancer du col de l'utérus. C'est le cas de la *chlamydia trachomatis*, et de l'herpès-virus humain 2 (HHV-2).

5.6. Contraceptifs oraux

La pilule contraceptive peut, si elle est prise durant plusieurs années, présenter un risque augmenté d'apparition d'un cancer du col utérin. Ce risque semble diminuer avec l'arrêt des contraceptifs oraux.

5.7. Immunosuppresseurs

Un lien a été établi entre la prise d'immunosuppresseurs et le cancer du col de l'utérus. Cependant, ces résultats sont encore incomplets et semblent révélateurs seulement chez les femmes ayant reçu une greffe d'organe(10).

6. Symptômes du cancer du col de l'utérus

Il est possible que le cancer du col de l'utérus ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades de la maladie. Les symptômes apparaissent souvent une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes voisins. D'autres affections médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le cancer du col de l'utérus.

Les signes et symptômes du cancer du col de l'utérus comprennent ceux-ci :

- saignements vaginaux anormaux, entre autres entre les menstruations, après la ménopause et à la suite de relations sexuelles
- pertes vaginales anormales ou plus abondantes
- pertes vaginales malodorantes
- menstruations inhabituellement longues ou abondantes

- saignement après un examen pelvien ou une douche vaginale
- douleur lors des relations sexuelles
- difficulté à uriner
- difficulté à aller à la selle
- fuite d'urine ou de selles par le vagin
- douleur dans la région pelvienne ou le bas du dos, qui peut descendre le long d'une ou des deux jambes
- enflure des jambes, souvent d'une seule jambe
- perte d'appétit
- perte de poids
- essoufflement
- expectorations sanguinolentes
- douleur au thorax ou aux os
- fatigue(13)

7. Vaccination

Les deux nouveaux vaccins contre les papillomavirus (HPV) s'adressent en priorité au cancer du col utérin. Ils sont efficaces à 100 % sur les lésions cervicales de haut grade s'ils sont pratiqués avant tout contact avec les HPV 16,18. Le dépistage du cancer du col doit donc être poursuivi et amélioré, puisque les deux vaccins couvrant les HPV 16,18 ne protègent que contre 70 % des 15 HPV à haut risque. Le meilleur âge pour vacciner, onze ans ou quatorze ans, est discuté en fonction de l'âge des premiers rapports sexuels et de la durée de protection (Bégué, 2007).

7.1 .Schéma vaccinal

Gardasil est un vaccin indiqué dans la prévention des maladies provoquées par les Papillomavirus Humains (HPV) de type 6, 11, 16 et 18, telles que les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (col de l'utérus, vulve et vagin), le cancer du col de l'utérus, et les verrues génitales.

Le vaccin Gardasil est disponible en France depuis novembre 2006. Le schéma vaccinal est de 3 injections administrées par voie intramusculaire (muscle deltoïde ou région antéro-latérale supérieure de la cuisse) sur une période de 6 mois (à 0, 2 et 6 mois).

Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants :

- Vaccin quadrivalent (**Gardasil®**) : Le schéma vaccinal comprend trois injections respectant un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection (schéma 0, 2, et 6 mois).
- Vaccin bivalent (**Cervarix®**) : Le schéma vaccinal comprend trois injections respectant un intervalle de un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de cinq mois entre la deuxième et la troisième injection (schéma 0, 1, et 6 mois).

Cette vaccination ne se substitue pas au dépistage des lésions pré cancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-vaginal. A partir de l'âge de 25 ans, toutes les jeunes femmes, qu'elles soient vaccinées ou pas, doivent bénéficier du dépistage selon les recommandations en vigueur (12).

**Tableau II. Schéma vaccinal
Entre 11 et 14 ans.**

	Gardasil®	Cervarix®
1re injection	entre 11 et 13 ans	entre 11 et 14 ans
2e injection	6 mois plus tard	6 mois plus tard

(TAWIL. 2015).

Entre 14 et 19 ans.

	Gardasil®	Cervarix®
1reinjection	entre 14 et 19 ans	entre 15 et 19 ans
2einjection	2 mois après la 1re injection	1 mois après la 1re injection
3e injection	4 mois après la 2de injection	5 mois après la 2de injection

(TAWIL. 2015).

8. Prévention

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90% avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistants. Le vaccin protège contre 4 souches de papillomavirus, la 16 et la 18, responsables de plus de 7 cancers du col de l'utérus sur 10, et la 6 et la 11, responsables des verrues génitales.

L'objectif est une vaccination de 70% à 80 % des jeunes filles âgées de 14 ans avant leurs premiers rapports sexuels pour réduire de 70% le risque de cancer du col de l'utérus. Le vaccin peut être proposé entre 15 et 23 ans, sous réserve que les jeunes femmes n'aient pas eu plus d'un partenaire sexuel. Sachant que trois injections sont nécessaires. Les deux rappels doivent être réalisés dans les 12 mois suivant la première injection. Ils sont généralement recommandés le second mois et le sixième mois (**Debbah et Djaid, 2019**).

9. Le traitement

Le type de traitement dépend du stade du cancer au moment du diagnostic.

9.1. Chirurgie et cancer du col de l'utérus

La chirurgie est utilisée dans différents contextes pour traiter un cancer du col de l'utérus.

- Les **lésions précancéreuses** sont traitées par:
 - une ablation chirurgicale partielle du col de l'utérus (conisation)
 - des moyens thérapeutiques moins agressifs (cryothérapie ou traitement par le froid, laser, électrochirurgie)
- Les **petits cancers** passent généralement par une ablation de l'utérus (hystérectomie).
- Les **tumeurs plus larges** demandent l'ablation supplémentaire de tissus voisins et des ganglions lymphatiques (colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie). Si cette opération lourde se révèle impossible, il faut irradier la tumeur (**15**).

9.2. Radiothérapie et cancer du col de l'utérus

L'irradiation de la tumeur - ou radiothérapie - peut être faite soit par :

- application directe d'une source radioactive au contact de la tumeur (curiethérapie)

- radiothérapie externe (rayons produits par une machine à l'extérieur du corps puis dirigés vers la zone à traiter)
- une combinaison des deux.

9.3. Chimiothérapie et cancer du col de l'utérus

La chimiothérapie appliquée à titre "adjuvant", c'est-à-dire après le traitement local, donne une sécurité supplémentaire dans certaines formes où l'on peut craindre des récurrences.

9.4. Chances de guérison et cancer du col de l'utérus

Les taux de guérison sont élevés mais dépendent du stade. Lorsque le cancer du col de l'utérus est :

- microscopique (micro-invasif), il est proche de 100%
- limité au seul col utérin, 80 à 85 % des malades peuvent être guéries
- plus avancé, les chances de guérison sont moins élevées(**15**).

Partie Pratique

Matériel
Et
Méthodes

Dans le but d'étudier l'infection cervicale par le HPV chez les femmes, et de rechercher de lésions et particularités cancéreuses et précancéreuses du cancer du col de l'utérus et les différents aspects cytologiques et histologiques de ces lésions ainsi que la détermination des options d'utilisation des tests cytologique à HPV au niveau de la wilaya de Khenchela.

Les méthodes expérimentales que nous avons utilisées étaient l'examen cytologique et les examens anatomopathologiques. Les photographies ont été prises par un microscope optique au grossissement X 40 et X100.

Notre étude est divisée donc en deux parties :

- ✓ **La première partie qui est une étude Histopathologique:** réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique D'ANAPATH (la commune d'ELHAMMA, la wilaya de Khenchela.-
- ✓ **La deuxième partie est une étude cytopathologique:** n'a pas été réalisé vue les circonstances de confinement due au **COVID19**.

1. Matériels :

Le matériel utilisé durant mon expérimentation au sein du laboratoire, est illustré dans le tableau suivant soit Histologique et Cytologique.

Tableau IV. Matériel utilisé en Histopathologie et en Cytologie

	Histologie		Cytologie
Prélèvements	pièce chirurgicale	Biopsies	FCU étalés sur lame (Méthode conventionnelle)
Matériels divers	Colposcopie, Spéculum	Planche, Cassette, couteau, règle, pince, bistouri, lame, lamelles, étiquettes	Lame et lamelle, spatule d'Ayre, brosse
Produits et colorants	Acide acétique, lugole	Eau, formol, masse collante, paraffine, xylène, Ethanol, éosine, Eukit, hématoxyline, eau ammoniacale, eau acidifiée,	Eau, alcool a différentes concentration, xylène, hématoxyline, Eukit EA50, OG6
Appareils	Microscope Binucléé	Microtome, distributeur de paraffine, plaque chauffante, microscope optique Zeiss et Leica	microscope optique Zeiss et Leica

Original.

2. Méthodes :

2.1. Histopathologie:

Elle permet d'analyser les prélèvements tissulaires tels que les pièces opératoires et les biopsies utérines. Pour être analysables et interprétables au microscope optique, les prélèvements tissulaires doivent être fixés pour être conservés et garder leurs propriétés très proche de leurs milieu naturel dans l'organisme. Cette technique a été modifiée d'après les conditions du chaque laboratoire.

2.1.1. Réalisation des biopsies

La biopsie est réalisée lorsque le frottis a montré des anomalies cytologiques. Elle se fait sous contrôle de la vue ou sous colposcopie, à l'aide d'une pince qui ramène des petits fragments. Ces derniers sont fixés dans le formol selon les techniques classiques de routine en anatomopathologie (inclusion en paraffine, coupe à 4 microns, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine).

Dans les cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés est également pour objectif de

- _ Préciser le type de cancer dont il s'agit,
- _ Déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer. La biopsie comporte les étapes décrites ci-dessous.

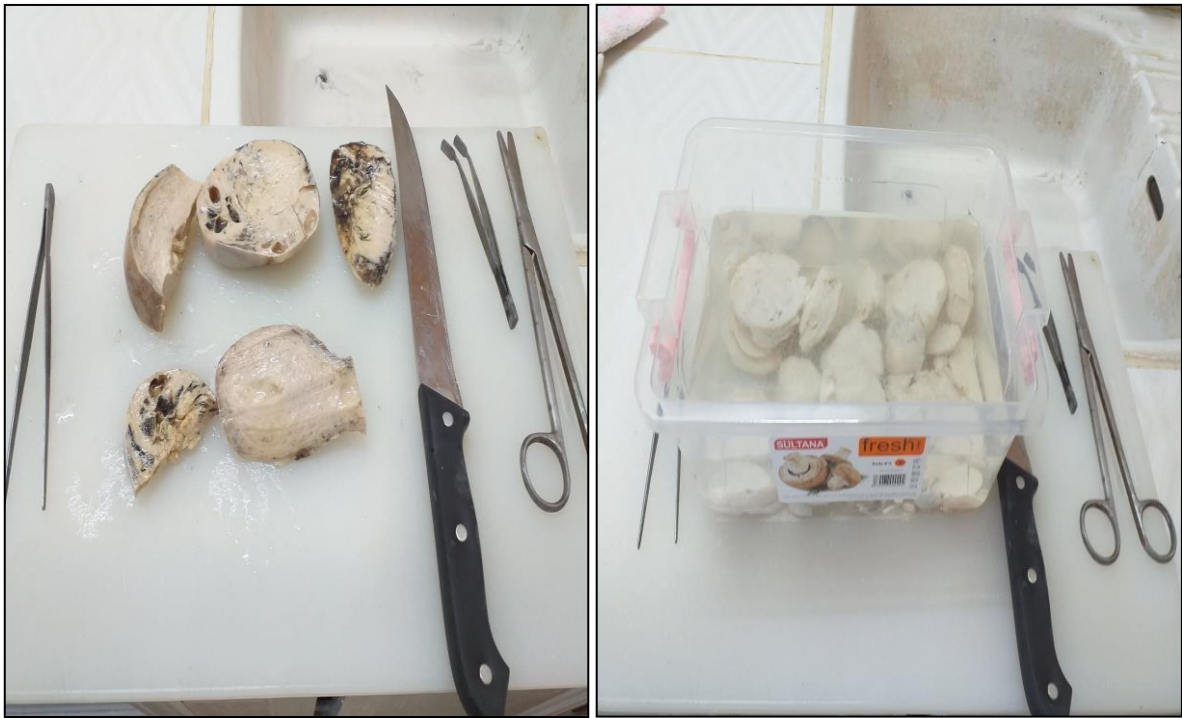
2.1.2. Fixation (préparation du formol à 10%)

La fixation juste après le prélèvement a pour but de tuer les cellules et de les conserver dans un état aussi proche que possible de l'état vivant. et limiter autolyse et pour faciliter la pénétration du colorant. La fixation peut-être: une fixation physique (congélation fixation à la chaleur) ou une fixation chimique : les préparations de microscopie photonique : le formol, et le microscope électronique sont fixées au tétr oxyde d'osmium ou glutaraldéhyde ou le formal déhyde à basse température. On peut également accentuer, voire créer des contrastes.

Cette étape est considérée comme le stade essentiel qui déterminera la qualité de tout le processus, La fiabilité du diagnostic et la rapidité du résultat. Le volume du fixateur utilisé doit théoriquement être au moins 10 à 15 fois plus grand que celui de la pièce. La durée de fixation

est variable selon la qualité du fixateur et le tissu à fixer, elle peut aller de quelques heures pour les biopsies à quelques jours pour les pièces opératoires.

Les pièces ont été mises dans du formol à 10% pendant 24h, une fois fixé, le médecin réalise des coupes au niveau des différentes parties des pièces ; c'est l'étape de l'examen macroscopie **fig 1**.



(A)

(B)



Figure 1. Fixation de la biopsie dans le formol (Originale).

2.1.3. Examen macroscopique

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (taille, localisation du cancer), et permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique. Le reste du tissu est conservé pendant quelques semaines afin de faire des analyses complémentaires.

Pour l'analyse microscopique, le prélèvement est coupé en des fragments de petite taille 2cmx0.5cm, ensuite il est mis dans des cassettes en plastique et conservé dans le formol diluée 1/10 avant de le mettre dans l'automate pour la déshydratation **Fig 2**.

2.1.4. L'inclusion

A pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation (par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis dans des bains de toluène) avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue par chauffage et devenue liquide, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse. Dans certains cas, on utilise d'autres milieux d'inclusion (celloïdine, résines plastiques, etc.). Dans notre étude cette étape a été réalisée dans un l'automate d'inclusion (lacirculation).

C'est un grand appareil qui contient 12 récipients, 7 pour l'éthanol, 3 pour l'xylène, et les deux derniers contiennent de la paraffine. Les cassettes sont introduites dans la machine à inclusion où elles sont traitées durant la nuit. Ensuite, elles passent pendant 1h30min pour la déshydratation dans 7 alcools à degrés croissants de 70° jusqu'à 100°. Cette étape est suivie par l'utilisation des 3 xylènes pendant 1h30min pour éliminer l'alcool.

L'étape avant la dernière permet d'inclure les fragments dans la paraffine granulée à 56° pendant 1h dans chacun pour obtenir des fragments rigides L'opération se termine par l'inclusion manuelle des fragments filtrés avec un coulage en bloc d'une paraffine liquide **Fig 3**.

Les blocs peuvent être conservés pendant 24h ou plusieurs mois au réfrigérateur.



Figure 2. L'inclusion manuelle des fragments (Originale).

2.1.5. Enrobage

Après les différentes étapes de la circulation, les prélèvements passent à l'enrobage dit aussi (inclusion). Elle consiste à imprégner le tissu dans un bloc de paraffine où il sera plus facile à manipuler que le tissu seul ; en plus elle permet de fournir au tissu un support externe pendant et après la microtomie.

Dans des moules spécialisés **Fig 3**, la paraffine liquide a été versé puis les prélèvements déjà déshydratés y ont été ajoutés; les cassettes sont mise au-dessus et ont été laissées refroidi afin d'obtenir des blocs **Fig 4**, qui sont prêt à passer au microtome.



Figure 3. Les moules d'enrobage (Originale).



Fig. 4. Blocs pour microtomie (Originale).

2.1.6. Microtomie

Des blocs de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 2 à 5 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre. Dans notre cas une fois que le tissu a été inclus dans un bloc homogène, des coupes minces et régulières de **3 μm** ont été faites à l'aide d'un appareil spécialisé dit microtome **Fig 4.**



Figure 5. Un microtome (Originale).

2.1.7. Etalement

Comme son nom l'indique, cette étape consiste à étaler les fines coupes sur les lames en utilisant une masse collante **Fig 6.**

- Les coupes ont été mises au-dessus de lames **Fig7.**
- puis chauffées *dans un bain* pour bien les collées et faire fondre la paraffine.



Figure 6. Obtention des coupes.



Figure 7. Etalement des coupes sur les lames.

2.1.8. Coloration

Réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée.

Les colorations les plus fréquemment utilisées associent deux ou trois colorants différents : l'Hématoxyline- Eosine (H.E.) associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose ; les colorations trichromiques usuelles sont l'Hématéine-Eosine-Safran (H.E.S.) par ajout de safran colorant en jaune les fibres de collagène, et le trichrome de Masson qui associe un colorant nucléaire (hématoxyline), un colorant cytoplasmique et un colorant bleu ou vert colorant les fibres de collagène. De nombreuses colorations spéciales (dites signalétiques) permettent de visualiser différentes structures ou composants des tissus (par exemple, les fibres de réticuline par des colorations argentiques ou les fibres élastiques par l'orcéine).

Au cours de notre pratique et avant de passer à la coloration, on a passé par quelques étapes qui servent à préparer la coupe aux différents colorants :

- **Déparaffinage**

Il sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent le pénétrer. Le réactif le plus utilisé dans cette étape est le xylène où il doit impérativement être chaud; ce dernier est considéré comme étant l'agent éclaircissant qui dissout mieux la paraffine, dans une étuve **Fig8**.

Les lames étalées ont été plongées dans deux bains de xylène pendant **10 min** puis dans un bain d'éthanol pour éliminer le xylène.



Figure 8. Déparaffinage (Originale).

- **Hydratation:**

La pénétration des colorants ne peut être assurée que si les coupes sont imprégnées d'eau étant donné qu'ils ont été utilisés en solution aqueuse. Cette étape a pour objet de remplacer le xylène du tissu par l'eau. Et puis

- **Coloration**

Elle permet de mettre en évidence le noyau, le cytoplasme et les fibres de collagènes. Elle permet ainsi de distinguer les constituants du tissu. La méthode utilisée est dite coloration standard à l'hématoxyline et éosine **Fig9**. Ce qui permet de colorer le cytoplasme des cellules en rose, le noyau en bleu violet.

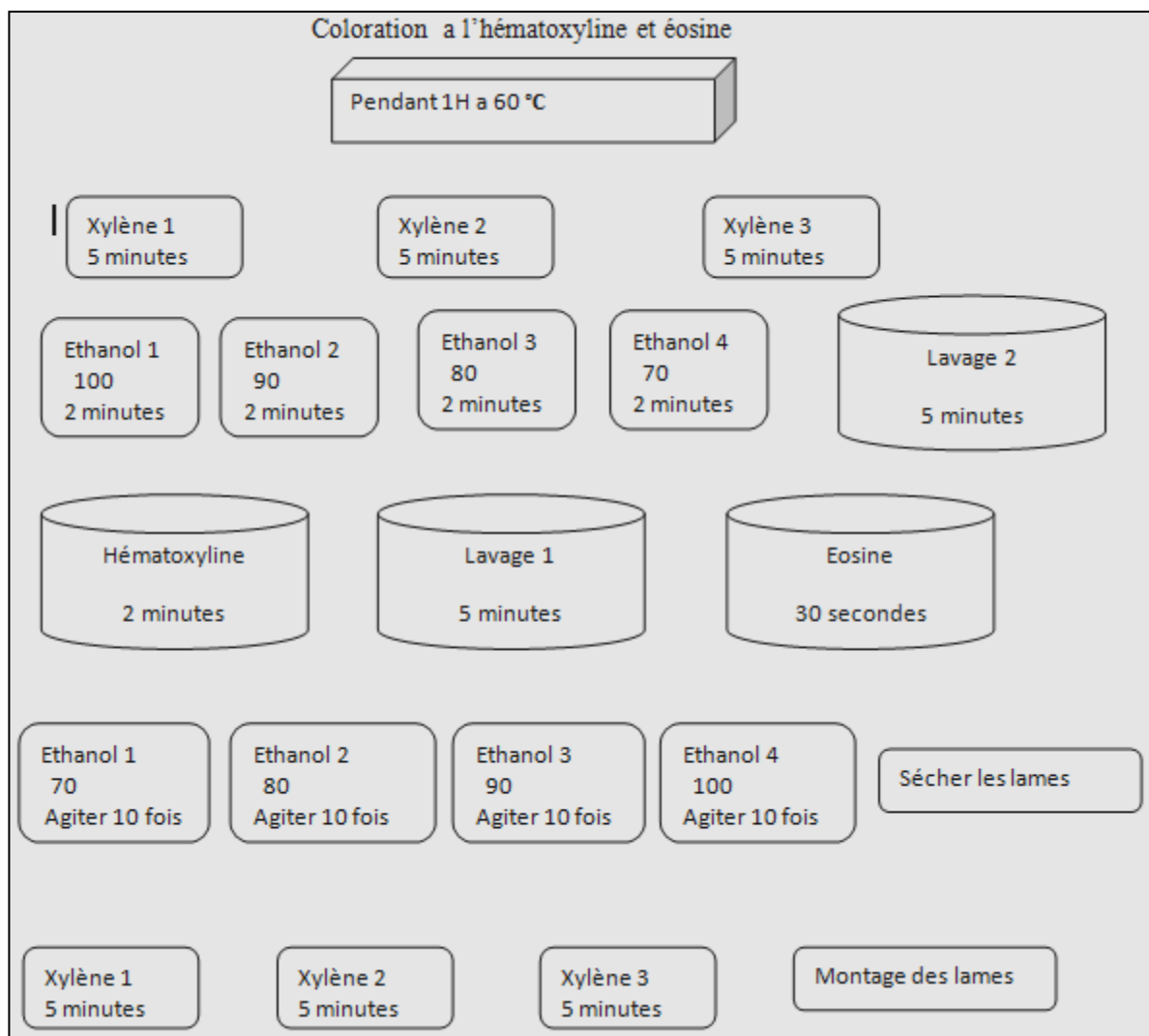


Figure 9. Protocole de coloration (Originale).

2.1.9. Montage

Après avoir subi une déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis bains de xylène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une « préparation microscopique » (simplement appelée « lame » dans le langage courant) prête à être observée au MO. Cette méthode se fait de la même manière que ce soit pour la cytologie que l'histologie.

2.1.10. Interprétation des lames

L'observation des lames a été réalisée en utilisant un microscope optique relié à un ordinateur afin de photographier les images obtenues **fig10**. Cette étape permet d'observer les lames ayant des structures colorées et de déterminer les différentes anomalies cellulaires, dans les 6 lames étudiées au sein du même laboratoire d'ANAPATH d' ELHAMMA – khenchela, **fig11**.

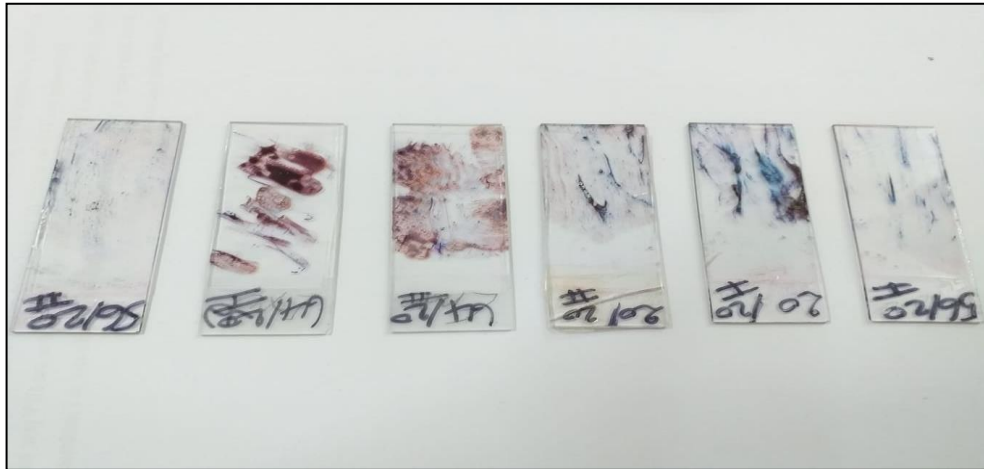


Figure 10. Montage des échantillons entre lame et lamelle (Originale).



Figure 11. Observation et interprétation des lames (Originale).

3. Résultats et discussion

Suite à l'atteinte du médecin spécialiste chargé du service d'ANAPATH au niveau du laboratoire d'El- Hamma par le Covid 19, le labo a été clôturé donc on n'a pas pu faire l'interprétation de nos résultats.

Conclusion

Conclusion

Le premier volet de cette thèse visait à définir les types des infections génitales notamment celle du papillomavirus humains, ainsi le rôle des papillomavirus humains et le mécanisme majeur par le quel ces virus contribuent à la progression et à l'initiation du néoplasie, ce pendant l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation, nous avons cité d'autres cofacteurs, tels que des facteurs endogènes ou des facteurs environnementaux, contribuent au processus (**Chiah,2014**).

Les carcinomes du col utérin est la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme, Ce qui constitue un problème de santé publique majeur. Ce cancer est associé dans 99 %descasàuneinfectionparlespapillomavirushumains.Actuellement,dans le cas du cancer du col de l'utérus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées. Cependant, elles s'avèrent agressives et d'une efficacité réduite (**Mahcen et Nouri, 2016**)

Il y a deux vaccins de type prophylactiques ont été récemment développés. Toutefois, leur caractère non curatif, ne permet pas le traitement des patientes infectées par des HPV ou ayant développé un cancer (**Chiah, 2014**)

En Algérie, l'élaboration d'un consensus national en matière de vaccination anti-HPV, est devenu indispensable, de ce fait, on recommande pour cette vaccination :

- Enregistrement du vaccin contre le cancer du col de l'utérus;
- Introduction du vaccin dans le programme national de vaccination;
- Mise à disposition du vaccin dans les EPSP pour les personnes démunies;
- Mise à disposition du vaccin en pharmacie sur prescription médicale avec remboursement par la sécurité sociale;
- Mise en place de programmes pérennes d'information et de sensibilisation et d'encouragement à la vaccination contre le cancer du col de l'utérus.

La Bibliographie Et le webographie

La bibliographie

AKOME, VENNE S. 2002. L'infection au virus du papillome humain (VPH). PDF. Institut national de santé publique. Québec. 159p. Disponible sur : <http://www.inspq.qc.ca>

ASLOUNE et BOUAKAZ. 2017. Etude anatomopathologique du cancer du col de l'utérus lié à l'infection par le HPV. Mémoire de master. Université de Bejaia. 61p.

BEAUDIN S, NASPETTI M, MONTIXI C, JOURNO C. 2015. Actualisation Des connaissances. PDF. 77P

Disponible sur :

http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf/at_download/file

BÉGUÉ P, HENRION R, BLANC B, GIRARD M, SANCHO-GARNIER H. 2007. Les Vaccins des papillomavirus humains Leur place dans la prévention du cancer du col utérin. *Bull. Acad. Natle Méd*, no 9, 1805-1817

BENMANSOURA et BOUHASSINA S. 2017. Le cancer de col du l'utérus. Thèse de doctorat en médecine, Université de Tlemcen., 71p.

BERNARD P. 2002. Les infections génitales. Cours. Faculté de médecine. Grenoble.

Disponible sur :

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/gyneco/gyneco/88/lecon88.htm>

BOULANGER, J. C., SEVESTRE, H., BAUVILLE, E., GHIGHI, C., HARLICOT, J. P., et GONDROY, J. 2001. Intérêt et indications du typage viral HPV. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – TOME XXV: collège national Des gynécologues et obstétriciens français. Paris, 26p. Disponible sur :

http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/livres/2001_go_235_boulangier.pdf

BRIERLEY JD, GOSPODAROWICZ MK, WITTEKIND C. 2017. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition. PDF, Disponible sur:

<https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>

CARDINALE V. 2001. Les candidoses vaginales Recidivantes à *candida albicans* .Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nancy1. 155P.

CHIAH B. 2014. Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaine. Mémoire de master en Biochimie. Université de Telemcen, 108p.

CNGOF. 2011. Item 147 : Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin :

Lésions bénignes du col utérin. PDF. Université Médicale Virtuelle Francophone. 32p

CNGOF. 2011. Item 88 : Infections génitales de la femme : Leucorrhées. PDF. Université Médicale Virtuelle Francophone. 27P

DEBBAH KH, DJAID R O.2019.Dépistage du cancer du col de l'utérus. Mémoire de master en Microbiologie appliquée. Université de Bouira.96p

DEGOUE. 2019. Place de la vaccination anti-HPV dans la pratique des médecins généralistes. Thèse de doctorat en médecine. Université Grenoble Alpes, 71p.

ELMOGHAZLI R. 2018. Profil microbiologique des infections vaginales. Thèse de doctorat en médecine. Université de Marakkech. 102p.

GUECHI N. 2017.*Giardia*intestinalis. Cours. CHU Mustapaha. Alger. Disponible sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an16-03flagelles_guechi.pdf

INCa. 2011. Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. Collection Guides patients Cancer info,.PDF. Disponible sur: <file:///C:/Users/pc/Downloads/GUICOLUTERUS11.pdf>

ISAUTIER S. 2012. Place de la vaccination anti papillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus situation a l'ile de la réunion. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine, 218p

KHEROUA G. 2015. Appareil génital féminin.PDF. Cours. Faculté de médecine d'Oran.74p

MAHCENE A, NOURI I. 2016.Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'Est algérien. Mémoire de master en Génétique Moléculaire. Université de Constantine.67p

MASSIP P. 2002. INFECTIONS A HERPES VIRUS. Pdf. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/item84/pdf/infectionsHerpesvirus.pdf>

PISANESCHIM. 2009. Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. Mémoire. Ecole sages- femmes. Universitaire de Nancy, 92 p. Disponible sur : <https://www.google.com/search?q=PISANESCHI,+M.+2009.+D%C3%A9marche+d%27am%C3%A9lioration+du+d%C3%A9pistage+du+cancer+du+col>

SASCO A J. 2002. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus. *EMC Gynécologie*, 5 p. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/11710/epidemiologie-du-cancer-du-col-de-l-uterus/>

SELLORSJohnWetSANKARANARAYANANR.(2004).ColposcopieetTraitementdes Néoplasies Cervicales Intraépithéliales. Manuel à l'usage des débutants. Centre international de recherche sur le cancer. Lyon. PDF, disponible sur : <https://screening.iarc.fr/doc/colpofrmanual.pdf>

TAWIL S. 2015. Les freins à la vaccination contre les papillomavirus : enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans. Thèse de doctorat en médecine. Université paris paris 7, 83p.

VIGUIE-VALLANET C.2005. Les mycoses génitales Vulvo-vaginal candidiasis.PDF.
Service parasitologie-mycologie, GHU Ouest, Paris.8P.

Le Webographie

- GAUTIER V. 2016.** Focus sur les papillomavirus (virus HPV). Disponible sur : <https://www.gynandco.be/fr/focus-sur-les-papillomavirus/>
Consulté le 31/7/2020 (1)
- GAUTIER V. 2016.** Les organes génitaux féminins.. Disponible sur : <https://www.gynandco.be/fr/les-organes-genitaux-feminins/>
Consulté le 31/7/2020 (2)
- Microbiologie médicale. 2016.** Généralités sur l'appareil génital féminin. Disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/appareil-genital-feminin/>
Consulté le 8/7/2020 (3)
- NUDTSONJ, Mc LAUGHLIN J E. 2019.** Endocrinologie de la reproduction féminine. Le manuel MSD. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
Consulté le : 6/8/2020 (4)
- Université de médecine Sorbonne.** Pathologie bénigne du col utérin. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY_Chp.21.html
Consulté le : 6/6/2020 (5)
- Infections vaginales ou génitales : symptômes et traitements.** Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2458940-infections-vaginales-genitales-symptomes-traitements/>
Consulté le : 6/6/2020 (6)
- Papillomavirus.** Disponible sur : <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus>
Consulté le : 18/5/2020 (7)
- Charline D. 2020.** Cancer du col de l'utérus. Santé sur net. Disponible sur : <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/cancers-feminins/cancer-col-uterus/>
Consulté le 1/8/2020 (8)
- Gillet E. 2016.** Cancer de l'utérus : définition, dépistage, traitement. science et avenir : Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/cancer-de-l-uterus-definition-depistage-traitements_102130
Consulté le : 13/8/2020 (9)
- Sebban E.** diagnostic cancer col de l'utérus. 2018. Disponible sur : <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-col-uterin/diagnostic-cancer-col-uterin/le-diagnostic-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
Consulté le 4/7/2020 (10)
- Développement du cancer du col - Cancers du col de l'utérus.** Disponible sur :

https://www.google.com/search?q=le+developpement+de+cancer+du+col+de+l%E2%80%99uterus&client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk002k1L_q8DOBaylDUYmyejnsuNIwg:1597971551639&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjh9sji6vrAhVZDWMBHduaAqQQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=654#imgrc=tKZVKMQpxcfhYM&imgdii=w784U4ce0Qqs-M
Consulté le 4/5/2020 (11)

BENCHIMOL. 2015. Colposcopie. Endoscopie. Disponible sur :
<https://www.docteur-benchimol.com/endoscopie/37-colposcopie.html>
Consulté le 20/5/2020 (12)

Société canadienne du cancer. Cancer du col de l'utérus. Disponible sur :
<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/cervical/signs-and-symptoms/?region=on>
Consulté le 20/5/2020 (13)

OMS. 2020. Herpès (virus de l'herpès). Disponible sur :
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
Consulté le 20/6/2020 (14)

Fondation contre le cancer. 2016. Cancer du col de l'utérus – Traitements. Disponible sur :
<https://www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-du-col-de-lut-rus/traitements>
Consulté le 02/7/2020 (15)