

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE  
**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES**

Présenté par

**Slimani Zohra**

et

**El Yazid Chahinez**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOCHIMIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

**THÈME**

**Etude de quelques cas de cancer du col de  
l'utérus chez des femmes de la région de  
Mostaganem.**

DEVANT LE JURY

Présidente : Mme RACHED W.

Examinatrice : Mme DIB W.

Encadreur : Mme GRAR H.

Maître de Conférences B Université de Mostaganem

Maître de Conférences A Université d'USTO

Maître de Conférences B Université de Mostaganem

*Thème réalisé au*

**Année Universitaire 2019/2020**

# *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour continuer et éclater le chemin de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier vivement **Mme GRAR Hadria**, **Maitre assistante B** à l'université de Mostaganem, qui nous a permis de suivre les étapes de notre travail et de faire notre stage.*

*Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire.*

*Un merci à **Mme RACHED W.** Qui nous fait l'honneur de la présidente de jury.*

*Ainsi que **Mme DIB W.** Pour nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.*

*Un grand merci à **Dr NEBBACHE Salim** pour ses conseils précieux et son encouragement pendant toute l'année.*

*Nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre formation et tous qui ont participé de près ou de loin à ce modeste travail.*

# *Dédicace*

*A l'aide d'Allah, le tout puissant j'ai pu réaliser ce  
travail que je dédie à :*

*A mes chers parents Ahmed et Fatima pour leur soutien,*

*Leur sacrifice, leur patience et leur encouragement*

*Durant toute ma vie et qui sans*

*Eux rien n'aurait été possible.*

*A mes chers frères Bendhiba et Lakhder*

*A mon mari Larbi Achour*

*A mes chères sœurs Chahinez, Samira, Saliha, Aicha ,Leila et Kheira*

*A mon oncle Salah*

*A mes chers amis*

*A toute ma famille et mes proches*

***Zohra***

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail ;*

*A ma mère,*

*Tes sacrifices et tes Prières m'ont permis de vivre ce jour. Rien ne saurait exprimer la fierté, la reconnaissance et l'Amour que je te porte. Que Dieu le Tout Puissant te procure, santé et longue Vie.*

*A mon mari,*

*Je te remercie pour ton soutien inconditionnel durant toutes ces longues années d'études.*

*A mon oncle Miloud,*

*Avec tout mon amour pour ton soutien et tes encouragements. J'espère rester à la hauteur de tes espoirs. Ta bonté n'a d'égal que ta sagesse. Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue Vie.*

*A Mes sœurs Wiam, Zahira, Bahidja, Maghnia, Soumia et mes frères Bendehiba, Redwane, Mohamed Younes.*

*A toute ma famille EL YAZID et MORALENT.*

*A tout ceux et celles qui m'ont encouragés, entourés de leur soutien durant les moments difficiles avec tant d'amour et de compréhension.*

## *Chahinez*

## Résumé

La prévention des cancers constitue une priorité de santé publique puisqu'ils représentent la première cause de mortalité prématurée en Algérie, ainsi le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme de moins 50 ans. Le frottis cervico-utérin (FCU) permet de diagnostiquer des lésions précancéreuses, d'instaurer un traitement précoce et d'éviter la survenue d'un cancer invasif.

**Le but** de ce travail de mémoire est d'étudier quelques cas de cancer du col de l'utérus chez des femmes de la wilaya de Mostaganem.

Pour cela, 80 patientes atteintes de cancer du col de l'utérus âgées de 20 à 80 ans ont été suivies sur une période de un mois au niveau du service de Cytologie de la Polyclinique de Benyeza Belfassi (**Mazagran, Mostaganem**). Nous avons réalisé des frottis vaginaux afin de détecter des lésions précancéreuses et le cancer dans notre population. Cette population a été répartie en trois tranches d'âge.

### **Nos résultats montrent que :**

- La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 40 à 60 ans suivie par celle entre 40 à 60 ans et enfin de 60 à 80 ans. Les pourcentages sont respectivement : 25 %, 62,5 % et 12,5 %.
- L'évaluation des lésions intra-épithéliales montre des pourcentages de 2 %, 3 % et 5 % pour le FCV 1, FCV 2 et FCV 3 respectivement.
- Sur les 4% de nos patientes ayant un FCV3 (lésion bas grade), seulement 1% représentaient un FCV1.

**L'ensemble de nos résultats** montrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 40 à 60 ans ainsi qu'une prédominance de la FCV 3.

---

**Mots clés :** Papilloma Virus (HPV) – Cancer du col – frottis cervico-utérin (FCU) – Haute autorité de santé (HAS)

## Summary

The prevention of cancers is a public health priority since they represent the leading cause of premature death in Algeria, thus cervical cancer is the second cancer in women under 50. A cervico-uterine smear (FCU) can diagnose precancerous lesions, start treatment early and prevent the development of invasive cancer.

**The purpose** of this memory work is to study a few cases of cervical cancer in women in the wilaya of Mostaganem.

For this, 80 patients with cervical cancer aged 20 to 80 years were followed over a period of one month at the cytology department of the Polyclinic of Benyeza Belfassi (Mazagran, Mostaganem). We performed Pap smears to detect precancerous lesions and cancer in our population. This population has been divided into three age groups.

### **Our results show that:**

- The most affected age group is between 40 to 60 years old, followed by 40 to 60 years old and finally 60 to 80 years old. The percentages are respectively: 25%, 62.5% and 12.5%.
- The evaluation of intraepithelial lesions shows percentages of 2%, 3% and 5% for FCV 1, FCV 2 and FCV 3 respectively.
- Of the 4% of our patients with FCV3 (low grade lesion), only 1% represented FCV1.

All of our results show that the age group most affected is between 40 and 60 years of age as well as a predominance of FCV 3.

---

**Keywords:** Papilloma Virus (HPV) - Cervical cancer - cervical smear screening (FCU) - High Health Authority (HAS)

## المخلص

الوقاية من السرطان هي أولوية الصحة العامة لأنها السبب الرئيسي للوفاة المبكرة في الجزائر، وبالتالي فإن سرطان تشخيص (FCU) عنق الرحم هو ثاني أكثر أنواع السرطان شيوعاً بين النساء دون سن الخمسين. يمكن لطاخة عنق الرحم الآفات السابقة للسرطان ، وبدء العلاج المبكر ومنع السرطان الغازي.

الغرض من عمل هذه المذكرة هو دراسة بعض حالات سرطان عنق الرحم في النساء في ولاية مستغانم.

ولهذا، تمت متابعة 80 مريضة بسرطان عنق الرحم تتراوح أعمارهم بين 20 و 80 سنة على مدى شهر واحد في قسم علم الخلايا في مستوصف بن يزة بلفاسي (مزغان، مستغانم). قمنا بإجراء مسحات مهبلية للكشف عن الآفات السرطانية والسرطان في سكاننا. وقد قسمت هذه الفئة السكانية إلى ثلاث فئات عمرية.

و تُظهر نتائجنا ان:

- الفئة العمرية الأكثر تضرراً، تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 سنة، يليهم من تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 عاماً و 60 إلى 80 عاماً. النسب المئوية هي 25% و 62.5% و 12.5%، على التوالي.
- وبيّن تقييم الآفات نسب مئوية من 2%، 3% و 5% لـ FCV 1، FCV 2 و FCV 3 على التوالي.
- 4% من مرضانا من لديهم FCV3 (إصابة منخفضة الدرجة)، و فقط 1% تمثل FCV1.

تظهر جميع نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر تضرراً تتراوح بين 40 و 60 سنة، فضلاً عن أغلبية FCV3.

---

### الكلمات الرئيسية:

فيروس الورم الحليمي HPV

FCU سرطان عنق الرحم - فحص مسحة عنق الرحم

HAS هيئة الصحة العليا

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Utérus d'une femme en âge de procréer (OMS,2007).....	3
<b>Figure 2.</b> Col rouge tuméfié, leucorrhées abondantes purulentes (Netter : CIBA).....	7
<b>Figure 3.</b> Cellules malpighiennes, nombreux polynucléaires. (Dr N. Chaoui INSP).....	7
<b>Figure 4.</b> Copite productive à HPV, présence de koilocytes (Dr Boudriche).....	7
<b>Figure 5.</b> Koilocytes (Dr N.Chaoui).....	7
<b>Figure 6.</b> Ectropion vu au colposcope.....	9
<b>Figure 7.</b> Débris cellulaires, hémorragie sur un ectropion érodé (Pr Bouhadeuf).....	9
<b>Figure 8.</b> Cytologie : Métaplasie immature (Pr Bouhadeuf).....	9
<b>Figure 9.</b> Histoire naturelle de l'infection HPV et développement du cancer du col de l'utérus (Moscicki et al., 2012).....	11
<b>Figure 10.</b> CIN 1 histologie avec signes d'HPV (Pr Bouhadeuf).....	11
<b>Figure 11.</b> Histologie CIN 2 : Atypies importantes-mitoses.....	11
<b>Figure 12.</b> CIN 3 (Pr Bouhadeuf).....	11
<b>Figure 13.</b> Les étapes de la réalisation d'un frottis vaginal.....	18
<b>Figure 14.</b> LIM de bas grade.....	23
<b>Figure 15.</b> LIM haut grade.....	23

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Terminologie des lésions cervicales (Roberts et Ekman, 2012).....	12
<b>Tableau 2.</b> Matériel et produits utilisés lors de la réalisation d'un frottis vaginal.....	15
<b>Tableau 3.</b> Les solutions de coloration.....	17
<b>Tableau 4.</b> Répartition des patientes selon l'âge des patientes.....	20
<b>Tableau 5.</b> Evaluation des lésions intra-épithéliales.....	22
<b>Tableau 6.</b> Anomalités des cellules épithéliales.....	22

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AGC** : Atypical Glandular Cells

**AIC** : Adénocarcinome In situ

**ASCH** : Atypical Squamous Cells, can not exclude a High grade squamous intraepithelial lesion

**CIC** : Carcinome Invasif du Col utérin

**CIN** : Cervical Intra épithélial Néoplasie

**CIS** : Cancer In Situ

**FCU** : Frottis Cervico-Utérin

**FCV** : Frottis Cervico-Vaginal

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HPV** : Human Papilloma Virus (PapillomaVirus Humain)

**HPV-HR** : HPV Haut Risque

**LSIL**: Low grade Squamous intra-epithelial Lesion

**OMS**: Organisation Mondiale de la Santé

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Etude Bibliographique</b>	
1. Néoplasie du col de l'utérus.....	2
1.1 . Etude épidémiologique de cancer de col de l'utérus.....	2
1.2 . Anatomie du col de l'utérus.....	2
1.3 Facteurs influençant la progression des lésions dysplasiques du col utérin.....	4
2 . Pathologie du col utérin.....	6
2.1 . Infections cervicovaginales.....	6
2.3. Cancer du col utérin.....	8
2.3.1. Histoire du cancer du col.....	8
2.3.2. Les lésions dysplasiques.....	8
2.3.3. Classification et traitements des dysplasies.....	10
1 Le frottis cervical de dépistage.....	10
3.1. Définition.....	10
3.2. Les conditions de prélèvement.....	10
<b>Patientes et Méthodes</b>	
Population étudiée.....	14
2. La technique de réalisation de FCV .....	14
2.1. Le prélèvement.....	14
2.2. L'étalement sur lame.....	14
2.3. La fixation.....	14
2.4. Identification des frottis et renseignements cliniques .....	16

2.5. La coloration.....	16
2.6. Le montage.....	16
2.7. Lecture microscopique.....	16

## **Résultats et discussions**

1. L'objectif de ce travail.....	19
2. Répartition des patientes selon l'âge.....	19
3. Prévalence du FCV chez la population étudiée.....	19

<b>Conclusion.....</b>	<b>24</b>
------------------------	-----------

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>25</b>
---	-----------

# Introduction

## **INTRODUCTION**

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2012, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie et 32,6 millions de personnes vivant avec le cancer (dans les cinq ans suivant le diagnostic) dans le monde entier (**IRAC, 2014**).

Chez les femmes, les cinq types de cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du sein, du colon et du rectum, de l'estomac et du foie (**OMS, 2015**).

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables (**Mononego, 2006**), s'il est dépisté aux premiers stades asymptomatiques. Il est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes chimiques dont le signe majeur est l'hémorragie génitale (**HAS, 2013**).

Le cancer du col de l'utérus est toujours à l'heure actuelle un des cancers les plus fréquents dans le monde où il occupe le deuxième rang des cancers chez la femme en terme d'incidence et le premier rang en terme de mortalité, devant le cancer du sein. Ils touchent principalement les pays en voie de développement.

Le dépistage par pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce (**HAS, 2013**).

Le frottis cervico-vaginal est un examen très spécifique. Selon les recommandations de la haute autorité de santé (HAS), il s'effectue tous les trois ans après deux frottis annuels normaux chez les femmes vaccinées ou non, contre le papilloma virus (HPV).

Sur une période de un mois, nous avons étudié quelques cas de cancer du col utérin chez des femmes de la région Mostaganem, et ce par la réalisation d'un frottis cervico-vaginal. Nous avons effectué notre stage au niveau du service de FCU-cytologie de Benyeza Belfassi (Etablissement hospitalière spécialisé de la Wilaya de Mostaganem).

# Etude bibliographique

## **1. Néoplasie du col de l'utérus**

### **1.1 . Etude épidémiologique de cancer de col de l'utérus**

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005. Il a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine **(Ferlay, 2013)**.

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés.

L'incidence est très variable d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque et surtout de l'existence de programmes efficaces de dépistage.

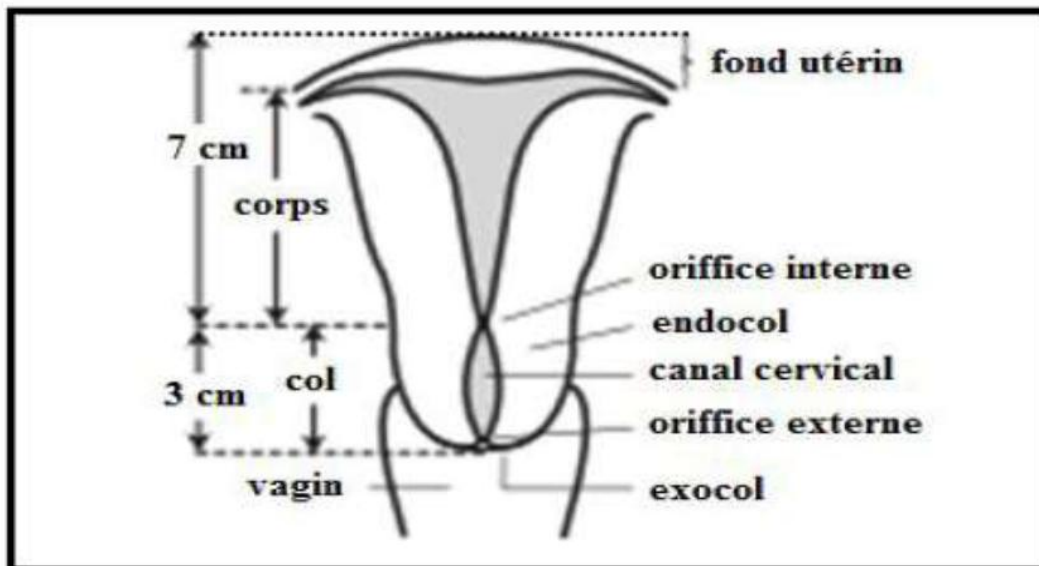
Le cancer du col utérin est responsable de plus de 231.000 décès par an dont plus de 80 % dans les pays en développement, où on retrouve les taux de mortalité les plus élevés dans le monde (16). Cette mortalité est d'environ 4,6 pour 100.000 femmes par an **(El aarji, 2006)**.

### **1.2 . Anatomie du col de l'utérus**

L'utérus, un muscle lisse creux ayant une forme de poire, possède des parois épaisses. Le col utérin est la portion fibro-musculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre **(kenchouche, 2014)**.

La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol". C'est la partie aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum **(Chard et Grudzinskas, 1994)**.

La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol". Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe **(Sellors, 2004)**. La cavité utérine est tapissée d'un tissu appelé endomètre. Il s'agit d'un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Celui-ci subit d'importants changements au cours du cycle menstruel **(Singer et Jordan, 2006) (Figure 1)**.



**Figure 1.** Utérus d'une femme en âge de procréer (OMS, 2007).

### **1.3 Facteurs influençant la progression des lésions dysplasiques du col utérin**

Les facteurs qui influencent la progression des lésions dysplasiques du col utérin peuvent être classés en trois catégories :

#### **a. Facteurs liés au virus**

Dans 10 à 20% des cas, l'infection virale persiste, la persistance étant définie par certains auteurs par la présence d'un même type d'HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins. C'est la persistance de l'infection à HPV-HR qui est le principal facteur de risque de développement des lésions pré-invasives du col de l'utérus, de leur progression vers un cancer invasif et du maintien du phénotype malin (**Dalstein et al., 2003; Schiffman et al., 2007**).

- **Type viral**

Le risque de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses prévalentes est deux fois supérieur chez les patientes infectées par HPV16 et/ou 18 (10%) comparativement aux patientes infectées par un autre HPV-HR (4%) (**Wright et al., 2012**). Une étude a montré une progression plus rapide des lésions HPV16 positives comparativement aux lésions associées aux autres types d'HPVHR (**Wentzensen et al., 2013**).

- **Charge virale HPV**

De nombreuses études ont démontré que la charge virale d'HPV augmentait avec le grade de la lésion (**Hernández-Hernández et al., 2003 ; Tsai et al., 2005; Gravitt et al., 2007; Lowe et al., 2011**).

- **Infections multiples**

Certaines études ont montré que les multi-infections étaient le plus souvent associées à une persistance accrue (**Perrons et al., 2005**), et qu'un HPV16 présent avec un autre type d'HPV persiste plus longtemps que lorsqu'il est seul (**Woodman et al., 2001**). Plusieurs études ont montré une association entre l'infection par plusieurs types d'HPV et le développement des néoplasies intraépithéliales voire le cancer du col de l'utérus (**Baldez da Silva et al., 2009; Soto-De Leon et al., 2011**).

**b. Facteurs liés à l'hôte**

- **Age** La majorité des infections à HPV, et en particulier les HPV-HR, sont transitoires avant 35 ans. La majorité des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée. Un âge plus élevé entraîne un taux de clairance plus faible (**Kim et al., 2012**).

- **Activité sexuelle**

Il a été démontré que le comportement sexuel de l'individu et/ou de son partenaire influence largement le risque d'infection par un HPV et donc le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (**Schiffman et al., 1993 ; Franco, 1995**). En effet, plus le nombre de partenaires sexuels est important, plus le premier rapport sexuel est précoce, plus le risque de développer des lésions de haut grade voire de CIC est élevé (**Collins et al., 2005 ; Herrero et al., 2005 ; Flores et al., 2008 ; Castellsagué et al., 2014 ; Liu et al., 2015**).

- **Etat immunitaire**

La perturbation des défenses immunitaires locales et systémiques est considérée comme un facteur endogène majeur impliqué dans la carcinogenèse du col de l'utérus. Ceci est illustré par le fait que les patientes immunodéprimées par le VIH en particulier ont un risque plus important de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses par rapport à la population générale (**Keller et al., 2012 ; Denslow et al., 2014 ; Thorsteinsson et al., 2015 ; Massad et al., 2015**).

Le cancer du col de l'utérus est par ailleurs considéré depuis 1993 comme l'une des maladies du stade SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) (**FCDCP, 1993**).

- **Multiparité et grossesse**

Il a été démontré qu'une parité élevée était associée à une augmentation du risque de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses (**Muñoz et al., 2002 ; Franceschi et al., 2003 ; Srivastava et al., 2014 ; Thakur et al., 2015**). En effet, la grossesse va induire chez la future mère un état d'immunotolérance et des changements hormonaux qui peuvent favoriser la persistance de l'infection virale.

### **C. Facteurs liés à l'environnement Contraceptifs oraux**

En 2007, la collaboration internationale des études épidémiologiques en rapport avec le cancer du col a procédé à une analyse groupée de 24 études, elle a démontré que le risque de cancer du col de l'utérus augmente d'un facteur de 1,07 pour chaque année d'utilisation de la contraception hormonale (ou 1,38 (1,30 à 1,46) pour 5 ans d'utilisation) (ICESCC, 2007).

- **Tabac**

Le tabagisme a été considéré également comme un cofacteur pouvant influencer le risque de développement de cancer du col, à cause de son effet cancérigène qui induit une réduction de réponse immunitaire (Trimble *et al.*, 2005 ; Ma *et al.*, 2011).

- **Niveau socioéconomique**

L'appartenance à une classe sociale défavorisée pourrait contribuer au risque de développer un cancer du col utérin (Eggleston *et al.*, 2006 ; Adewuyi *et al.*, 2008 ; Cheng *et al.*, 2011). Ceci peut être dû à une mauvaise hygiène génitale, un niveau d'éducation faible, un manque de sensibilisation, une stigmatisation sociale et un accès limité au dépistage et aux soins médicaux.

## **2 . Pathologie du col utérin**

### **2.1 . Infections cervicovaginales**

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions tissulaires à toute agression bactérienne virale, mycosique parasitaire, chimique, physique....etc (Bouhadaf *et al.*, 2016).

➤ **Infections bactériennes**

Ces infections sont fréquentes et se rencontrent à tout âge. Elles entraînent une modification de la flore bactérienne saprophyte qui devient pathogène, ces lésions s'accompagnent de leucorrhées, d'altérations cellulaires (Bouhadaf *et al.*, 2016) (Figure 3 et 4).

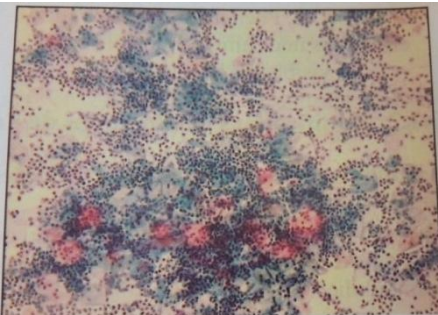
➤ **Infections virales**

#### **-Infections Papilloma Virus Humain (HPV)**

L'HPV est un Virus à ADN, il infecte les muqueuses ano-génitales. Il en existe plus de 70 types (Bouhadaf *et al.*, 2016) (Figure 4 et 5).



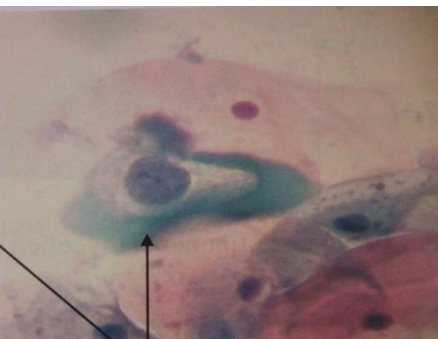
**Figure 2.** Col rouge tuméfié, leucorrhées abondantes purulentes (Netter : CIBA)



**Figure 3.** Cellules malpighiennes, nombreux polynucléaires. (Dr N. Chaoui INSP)



**Figure 4.** Copite productive à HPV, présence de koilocytes (Dr Boudriche)



**Figure 5.** Koilocytes (Dr N. Chaoui)

- **Ectropion**

- **Ectropion** : c'est une portion de muqueuse endocervicale recouvrant l'exocol. Souvent chez la femme jeune, la jonction siège sur l'exocol. L'aspect macroscopique est bien observé en colposcopie (**Figure 6**).
- **Métaplasie** : c'est le changement réversible dans lequel un type cellulaire est remplacé par un autre type cellulaire (**Bouhadeh et al., 2016**) (**Figure 7**).

## **2.3. Cancer du col utérin**

### **2.3.1. Histoire du cancer du col**

La notion de lésion précancéreuse du col utérin trouve son origine des deux constatations :

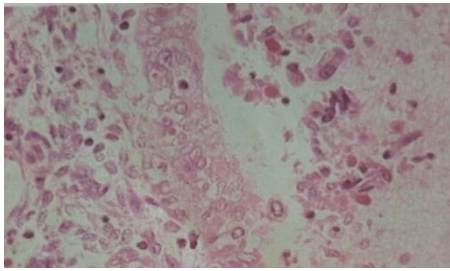
- 1 . Les DYSPLASIES ou CIN évoluent généralement en s'aggravant vers le cancer in situ (CIS), puis vers le cancer invasif.
- 2 . Le rôle de certains types de Papilloma virus humain (HPV) dans la genèse des états précancéreux et du cancer du col utérin (hypothèse émise par ZUR-HAUSEN en 1974) est admis et confirmé successivement par de nombreuses équipes. En effet :
  - L'ADN de HPV est retrouvé dans 80% à 90% des cancers du col (BODY et col).
  - L'ADN des HPV 16 et 18 est retrouvé dans 90% des lésions précancéreuses du col (WOLF).
  - Les experts de l'OMS (1996) déclarent que l'HPV est responsable de 90% des cancers du col.
  - Tous les types d'HPV ne sont pas considérés comme associés à un risque élevé de cancer du col.

Les HPV à risque élevé de cancer du col sont principalement les HPV 16 et 18.

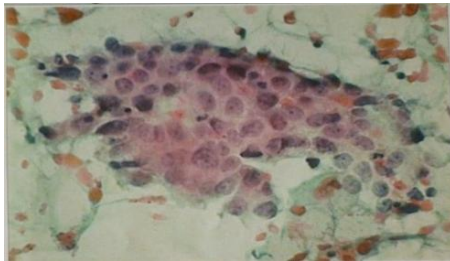
### **2.3.2. Les lésions dysplasiques**

Les CIN correspondent aux dysplasies (terme introduit par Regan, repris par l'OMS). Selon Richart, CIN et CIS (Cancer In Situ) sont une seule et même maladie ne variant que par le degré de sévérité ; le carcinome in situ est inclus dans le CIN-3 (**Bouhadeh et al., 2016**).

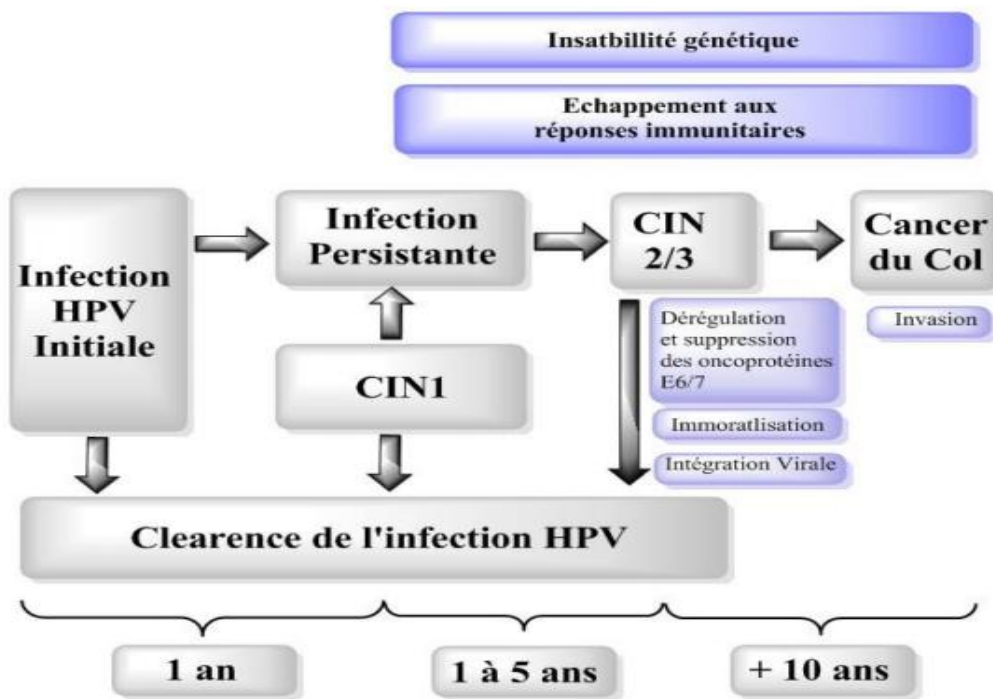
Il est admis que toute dysplasie peut, à plus ou moins long terme, progresser vers un CIS, puis vers le cancer invasif (**Figures 8,9 et 10**).



**Figure 6.** Débris cellulaires, hémorragie sur un ectropion érodé (Bouhadeb, 2016).



**Figure 7.** Cytologie : Métaplasie immature (Bouhadeb, 2016).



**Figure 8.** Histoire naturelle de l'infection HPV et développement du cancer du col de l'utérus (Moscicki et al., 2012).

- CIN 1 → 5 à 7 ans → CIS →
- CIN 2 → 3 ans → CIS →
- CIN 3 → 1 an → CIS →
- 60 à 70% des CIN 3 → Cancer Invasif (Figures 9-11)

### **2.3.3. Classification et traitements des dysplasies**

Bien que la classification OMS de 2005 ait harmonisé l'ensemble des dénominations pour aboutir au concept de CIN, ce terme est actuellement très peu employé, tant en clinique que dans la littérature (IARC, 2005). Actuellement en histologie, c'est la terminologie de Bethesda (Roberts et Ekman, 2012) (Tableau 1) qui est utilisée pour classer les frottis anormaux en fonction des atypies cellulaires identifiées : La concordance du système de Bethesda et celui de l'OMS est montrée dans la figure 12.

Les aspects (normaux ou lésés) de la zone de transformation sont visualisés par colposcopie. Cette technique permet de distinguer les modifications non significatives (inflammation, polypes...), les lésions significatives (lésions à HPV et CIN) et les modifications h0ment significatives évoquant un cancer invasif (Mergui et al., 2008).

## **3 Le frottis cervical de dépistage**

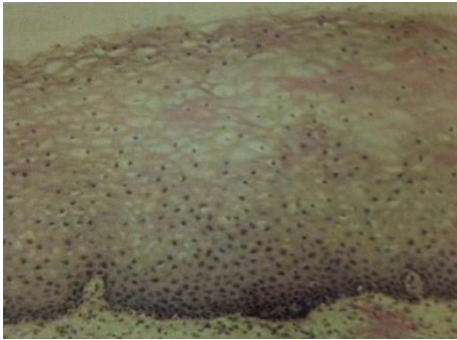
### **3.1. Définition**

Le frottis est l'étalement sur une lame de verre du produit d'un grattage abrasif ou exfoliateur, d'une surface muqueuse ou cutanéomuqueuse. Ce produit, fixé, coloré, est destiné à une lecture au microscope optique qui reconnaîtra le nombre, ou du moins les proportions, des différentes cellules, leur origine, leur structure et leurs anomalies éventuelles (Bouhadaf et al., 2016).

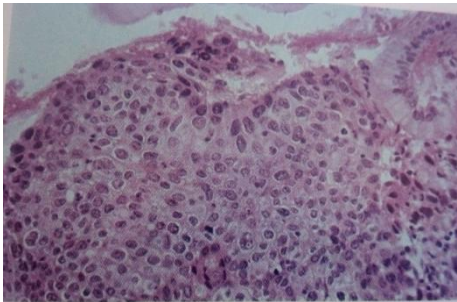
### **3.2. Les conditions de prélèvement**

Ces conditions sont très simples et devraient favoriser sa pratique et sa diffusion.

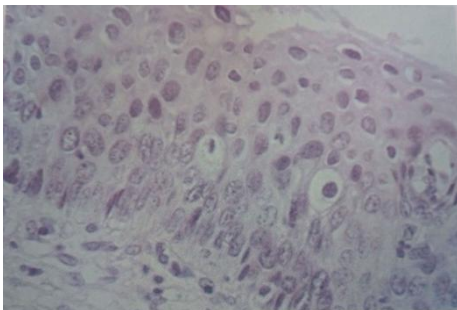
Le FCV peut être exécuté par tout médecin ou sage femme formés à cet effet, il est réalisable dans tout cabinet ou centre de santé équipé à cet effet : c'est-à-dire disposant d'une table d'examen gynécologique, d'une source de lumière, de spéculums et de matériel de prélèvement.



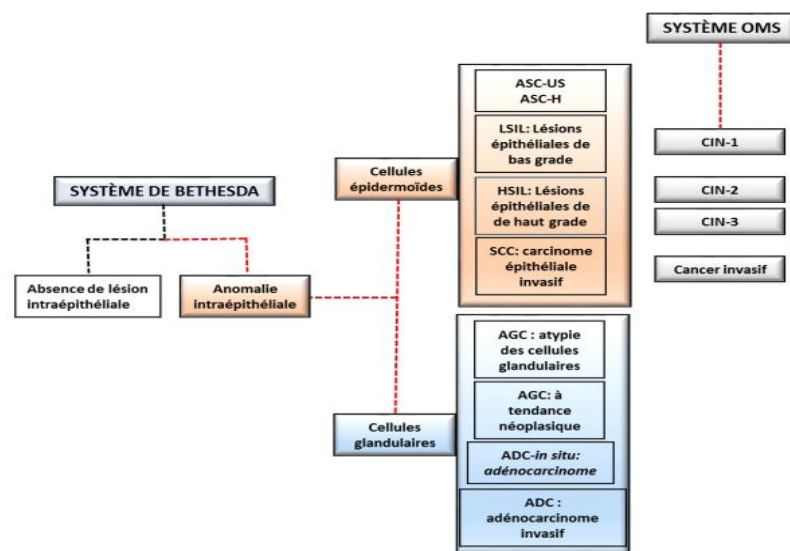
**Figure 9.** CIN 1 histologie avec signes d'HPV  
(Bouhadeb, 2016).



**Figure 10.** Histologie CIN 2 : Atypies importantes-mitoses.



**Figure 11.** CIN 3 (Bouhadeb, 2016).



**Figure 12.** Nomenclature de Bethesda et celle de l'OMS (Roberts et Ekman, 2012).

**Tableau 1. Terminologie des lésions cervicales (Roberts et Ekman, 2012).**

Terminologie de Bethesda	Type de lésion
ASC : - ASC-US - ASC-H	Atypie des cellules pavimenteuses : - atypies mal définies - atypies ne permettant pas d'exclure un néoplasie intraépithélial de haut grade
LSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
HSIL	Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
AGC	Atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale
Carcinome	Carcinome épidermoïde invasif
AIS	Adénocarcinome In Situ
ADC invasif	Adénocarcinome Invasif

La technique de prélèvement est simple, rapide, non douloureuse pour la patiente, mais impose cependant un certain nombre d'impératifs.

- **Les impératifs liés à la patiente**

Pas toujours faciles à respecter, ils font l'objet de recommandation du médecin pour réunir les circonstances les plus favorables à l'obtention d'un bon matériel cellulaire ; ce sont la présentation en milieu de cycle, l'abstention des rapports sexuels et de thérapeutique locale ou de toilette vaginale depuis plus de 48 heures.

- **Les impératifs liés au médecin**

Ils sont plus faciles à satisfaire et conditionnent directement la qualité et la représentativité du matériel à examiner. Réalisé sous le contrôle de la vue, le frottis nécessite un bon éclairage et une bonne exposition par un spéculum introduit avec douceur sans lubrifiant et avant toute manœuvre intravaginale ou toucher.

# Patientes et Méthodes

## **1. Population étudiée**

Notre travail porte sur l'étude de quelques cas de cancer du col de l'utérus chez 80 patientes âgées de 28 à 60 ans de la région de Mostaganem au niveau du service de Cytologie de la Polyclinique de **Benyeza Belfassi (Mazagran, Mostaganem)** sous la direction de **Dr Belgoul. Z.**

## **2. La technique de réalisation de FCV**

La réalisation d'un frottis passe par plusieurs étapes qui sont :

1. Le prélèvement
2. L'étalement
3. La fixation
4. L'identification des frottis et renseignements cliniques
5. La coloration
6. Le montage
7. La lecture microscopique

Ces différentes étapes sont tributaires d'un support matériel (**Tableau 2**).

### **2.1. Le prélèvement**

La technique comprend généralement deux temps

- a-** Le prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale par grattement de l'exocol à l'aide d'une spatule d'Ayre.
- b-** Le prélèvement de l'endocol à l'aide d'une cyto-brosse (prélèvement des cellules de l'endocol).

### **2.2. L'étalement sur lame**

Il doit être régulier, de bonne épaisseur et rapide pour prévenir de le dessèchement de l'échantillon.

### **2.3. La fixation**

Le but de la fixation du frottis est de préserver la morphologie des cellules, en utilisant un fixateur spray (Laque à cheveux).

**Tableau 2.** Matériel et produits utilisés lors de la réalisation d'un frottis vaginal.

Matériel utilisé	Produits divers	Colorants
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Spatule d'Ayre- La cytobrosse</li> <li>➤ Un spéculum.</li> <li>➤ Lames de verre – Lamelles porte lame- Un crayon.</li> <li>➤ Compresse- Plateaux inox.</li> <li>➤ Microscope optique</li> <li>➤ Un imprimé de demande d'examen</li> <li>➤ Une table d'examen avec support</li> <li>➤ Une source lumineuse dirigée vers le col.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Eau distillée</li> <li>➤ Alcool (éthanol).</li> <li>➤ Eukitt</li> <li>➤ Les bombes de fixateur spray</li> <li>➤ Laque à cheveux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ HEMATOXYLINE de Harris</li> <li>➤ Solution orange G6</li> <li>➤ EA 50</li> <li>➤ Oxygène</li> </ul>

#### **2.4. Identification des frottis et renseignements cliniques**

L'identification doit être réalisée au moment de la prise de frottis, elle doit être correctement complétée et jointe aux lames. L'identification d'une lame ayant une extrémité dépolie se fait au crayon.

#### **2.5. La coloration**

Il est nécessaire de plonger et déplacer les lames portes objets dans les solutions de coloration citées ci-dessous (**Tableau 3**) (**Annexe**).

#### **2.6. Le montage**

Cette opération a pour but à fixer à l'aide d'une substance appropriée une lamelle de verre sur les échantillons histologique après la coloration. En utilisant un EUKITT.

#### **2.7. Lecture microscopique**

La lecture des lames se fait à l'aide d'un microscope photonique lié à un ordinateur qui permet de visualiser et d'enregistrer l'image observée. Elle permet d'affirmer l'anomalie des phases épithéliales « Frottis atypiques » ou bien l'absence des lésions intra-épithéliales ou malignes.

Toutes ces étapes sont démontrées dans la **figure 13**

**Tableau 3.** Les solutions de coloration.

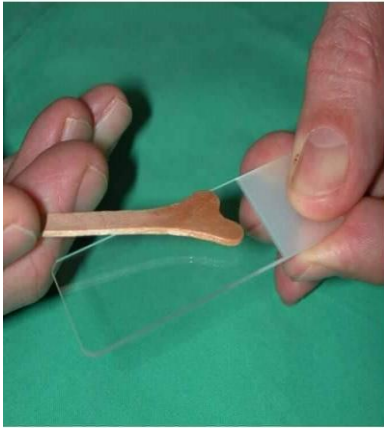
	<b>Ethanol à 80 °</b>	<b>10 fois</b>
<b>Coloration</b>	Ethanol à 70 °	10 fois
	Ethanol à 50 °	10 fois
	Rinçage à l'eau distillée	/
	Héματοxyline HARRIS	3 minutes
	Rinçage à l'eau distillée	3 à 4 minutes
	Ethanol à 95 °	10 fois
	Ethanol à 80 °	10 fois
	Ethanol à 70 °	10 fois
	Ethanol à 50 °	10 fois
	Rinçage à l'eau distillée	3 minutes
	Solution Orange G6	10 fois (2 minutes)
	Ethanol à 90 °	10 fois
	Ethanol à 50 °	5 minutes
	Ethanol à 95 °	10 fois
	Ethanol absolue	2 minutes
	Alcool + Xylène	1 minute
Xylène	5 minutes	
<b>Montage</b>	Lamelle montrée sur lame avec l'EUKITT	



Prélèvement de l'exocol



Prélèvement de l'endocol



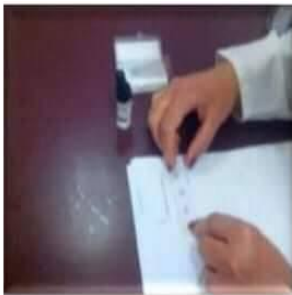
Etalement sur lame



Fixation du frottis



Différents réactifs de la coloration de papanico



Montage des lames

**Figure 13.** Les étapes de la réalisation d'un frottis vaginal.

# Résultats et discussions

### 1. L'objectif de ce travail

L'objectif de ce travail est d'étudier quelques cas de cancer du col de l'utérus chez des femmes de la wilaya de Mostaganem, un dépistage a été mené chez 80 patientes.

Sur une période de un mois, nous avons réalisé des frottis vaginaux pour des femmes atteintes de cancer du col de l'utérus au niveau du service de Cytologie (Mazagran, Mostaganem).

### 2. Répartition des patientes selon l'âge

L'âge de nos patientes varie entre 20 et 80 ans avec un moyen d'âge de 49 ans 43 ans. Les différents cas étudiés sont répartis en trois différentes tranches d'âge : 20 à 40 ans, 40 à 60 ans et 60 à 80 ans. Nos résultats montrent clairement que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 40 à 60 ans avec un pourcentage de 62, 5 %. Les pourcentages sont respectivement : 25%, 62.5% et 12.5% (**Tableau 5**).

L'âge est un facteur clinique important car il est lié au statut hormonal de la femme, moins de 50 ans étant de la ménopause admis statistiquement (**Guedouar et al., 2014**)

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont tenté d'expliquer cette relation. Une étude publiée en 2013 par l'Association du Planning Familial d'Oxford réalisée sur 17 032 femmes de 25 à 39 ans a conclu que le risque de développement de cancer du col augmente avec la durée d'utilisation de la contraception orale (**Vessey et Yeates, 2013**). L'association entre la prise de contraceptif hormonal et le cancer du col de l'utérus a été démontrée aussi par (**Ghanem et al., 2007**).

### 3. Prévalence du FCV chez la population étudiée

Nous avons pris en considération deux critères :

- 1- Absence de lésion intra-épithéliale ou le signe de malignité.
- 2- Anomalité des cellules épithéliales.

**Tableau 4.** Répartition des patientes selon l'âge des patientes.

<b>Age</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
[20-40]	<b>20</b>	<b>25%</b>
[40-60]	<b>50</b>	<b>62.5%</b>
[60-80]	<b>10</b>	<b>12.5%</b>
Total	<b>80</b>	<b>100 %</b>

- **Evaluation des lésions intra-épithéliales**

Dans notre étude, 40 % de nos patientes représentent un FCV 1 normal, dont seulement 2 % des patientes présentent un FCV 1 inflammatoire.

- Sur les 20 % des patientes représentant un FCV2 normal, seulement 3 % présentent un FCV2 inflammatoire.

- Sur 10% des patientes représentant un FCV3 normal, seulement 5% des patientes présentent FCV3 inflammatoire (**Tableau 5**).

Le frottis cervical a un rôle important dans le dépistage cytologique des cervicites, et la détermination de l'agent causal permettant l'institution d'un traitement adapté (**Bouhafed et al., 2016**).

- **Anomalie des cellules épithéliales**

Dans notre série ; sur les 4% de nos patientes ayant un FCV3 (lésion bas grade), seulement 1% représentent un FCV1 (**Tableau 6**).

Schmitt et al., (**2013**) ont décrit une charge virale HPV-HR globale significativement plus élevée dans des frottis anormaux (ASC-US, LSIL et HSIL) comparativement aux frottis normaux. De nombreux auteurs ont confirmé l'augmentation de la charge virale HPV16 avec la sévérité des lésions (**Saunier et al., 2008 ; Boulet et al., 2009 ; Carcopino et al., 2012 ; Broccolo et al., 2013 ; Jacquin et al., 2014**).

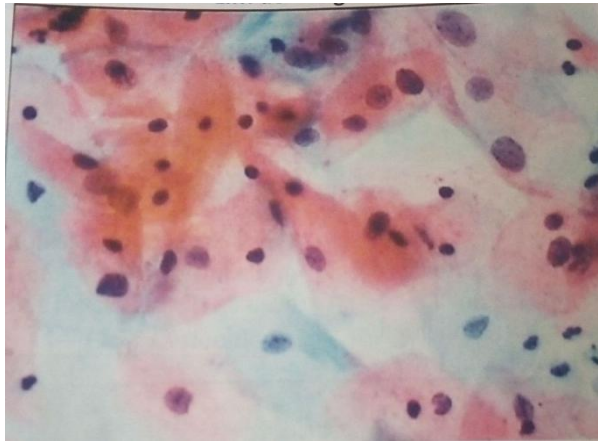
Les **figures 14 et 15** montrent une comparaison entre un LIM de bas grade et de haut grade.

**Tableau 5.** Evaluation des lésions intra-épithéliales.

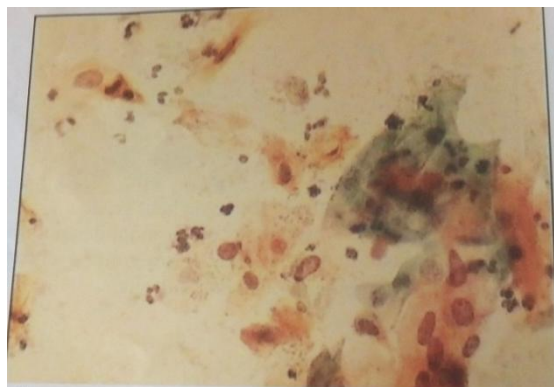
	Absence de lésion intra-épithéliale	
	Normal	Inflammation non spécifique
<b>FCV 1</b>	40	2
<b>FCV 2</b>	20	3
<b>FCV 3</b>	10	5
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>10</b>

**Tableau 6.** Anomalités des cellules épithéliales

Frottis	Anomalité des cellules épithéliales					
	ASCVS	ASCH	Bas grade	Haut grade	carcinome	AGC
<b>FCV 1</b>	/	/	<b>1</b>	/	/	/
<b>FCV 2</b>	/	/	<b>2</b>	/	/	/
<b>FCV 3</b>	/	/	<b>4</b>	/	/	/



**Figure 14.** LIM de bas grade. Fond propre, cellules intermédiaires ou superficielles avec anomalies discrètes des noyaux, hyperchromasie, distribution homogène de la chromatine, nucléoles inconstants, membrane nucléaire discrètement irrégulière.



**Figure 15.** LIM haut grade. Cellules immatures de grande taille, anomalies cytonucléaires marquées, N/P augmenté, chromatine inhomogène, membrane nucléaire irrégulière épaisse, Nucléole visible.

# Conclusion

**CONCLUSION**

Le travail présenté dans ce mémoire a pour but d'étudier quelques cas de cancer du col de l'utérus chez des femmes de la wilaya de Mostaganem.

Notre étude, menée sur une période de un mois, évalue ce type de cancer par réalisation de frottis vaginal.

Dans notre population, la prévalence du cancer du col de l'utérus a été étudiée sur trois tranches d'âge. Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 40 à 60 suivie par celle entre 40 à 60 ans et enfin de 60 à 80. Les pourcentages sont respectivement : 25 %, 62,5 % et 12.5 %.

L'évaluation des lésions intra-épithéliales montre des pourcentages de 2 %, 3 % et 5 % pour le FCV 1, FCV 2 et FCV 3 respectivement.

Sur les 4% de nos patientes ayant un FCV3 (lésion bas grade), seulement 1% représentaient un FCV1.

La réalisation de ce travail renforce notre conviction sur l'intérêt de la prévention en médecine générale pour éviter lésion précancéreuse.

# Références Bibliographiques

- **Adewuyi, S.A., S.O. Shittu, and A.H. Rafindadi.** 2008. Sociodemographic and clinicopathologic characterization of cervical cancers in northern Nigeria. *European Journal of Gynaecological Oncology.* 29 (1): 61-4.
  
- **Baldez da Silva, M.F.P.T., B. S. Chagas, V. Guimarães, L.M.C. Katz, P.M. Felix, P.M. Miranda, A.A. Lima, et al.**2009. HPV31 and HPV33 incidence in cervical samples from women in Recife, Brazil. *Genetics and Molecular Research.* 8 (4): 1437–43.
  
- **Boulet, G.A.V., I.H. Benoy, C.E. Depuydt, C.A.J. Horvath, M. Aerts, N. Hens, A.J. Vereecken, and J.J. Bogers.** 2009. Human Papillomavirus 16 load and E2/E6 ratio in HPV16-positive women: Biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia  $\geq 2$  in a liquid-based cytology setting? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 18 (11): 2992-99.
  
- **Broccolo, F., L. Fusetti, S. Rosini, D. Caraceni, R. Zappacosta, L. Ciccocioppo, B. Matteoli, P. Halfon, M.S. Malnati, and L. Ceccherini-Nelli.** 2013. Comparison of oncogenic HPV type-specific viral DNA load and E6/E7 mRNA detection in cervical samples: Results from a multicenter study. *Journal of Medical Virology.* 85 (3): 472-82.
  
- **Carcopino, X., M. Henry, J. Mancini, S. Giusiano, L. Boubli, D. Olive, and C. Tamalet.** 2012. Significance of HPV 16 and 18 viral load quantitation in women referred for colposcopy. *Journal of Medical Virology.* 84 (2): 30613.
  
- **Carrillo-García, A., S. Ponce-de-León-Rosales, D. Cantú-de-León, V. Fragoso-Ontiveros, I. Martínez-Ramírez, A. Orozco-Colín, A. Mohar, and M. Lizano.** 2014. Impact of Human Papillomavirus coinfections on the risk of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* 134 (3): 534-9.
  
- **Castellsagué, X., J. Paavonen, U. Jaisamrarn, C.M. Wheeler, S. R. Skinner, M. Lehtinen, P. Naud, et al.** 2014. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: Analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infectious Diseases.* 14: 551.
  
- **CDC.** 1998. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR.* 47:1-111.
  
- **Chard, T., and Grudzinskas, J. (1994) :** The Uterus. Cambridge University Press .  
**Sellors, J.W. et Sankaranarayanan, R. (2004)** Colposcopie et Traitement des néoplasies

Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Lyon, France, IARC Press.

- **Cheng, E.M.Y., P.M. Atkinson, and A.K. Shahani.** 2011. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *International Journal of Health Geographics*.10:51.
- **Collins, S.I., S. Mazloomzadeh, H. Winter, T.P. Rollason, P. Blomfield, L.S. Young, and C.B.J. Woodman.** 2005. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of Human Papillomavirus infection: A longitudinal study. *International Journal of Cancer*. 114 (3): 498-500.
- **Dalstein, V., D. Riethmuller, J.-L. Prétet, K. Le Bail Carval, J.-L. Sautière, J.-P. Carbillet, B. Kantelip, J.-P. Schaal, and C. Mougin.** 2003. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: A longitudinal French cohort study. *International Journal of Cancer*. 106 (3): 396–403.
- **Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J., Le Bail Carval, K., Sautière, J., Carbillet, J-P, Kantelip, B., Schaal, J., and C, M.** (2003): Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions : a longitudinal french cohort study. *Int J Cancer* 106 396–403.
- **Denslow, S.A., A.F. Rositch, C. Firnhaber, J. Ting, and J.S. Smith.** 2014. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: A systematic global review. *International Journal of STD & AIDS*. 25 (3): 163-77.
- **Eggleston, K. S., A.L. Coker, M. Williams, G. Tortolero-Luna, J.B. Martin, and S.R. Tortolero.** 2006. Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001. *Journal of Women's Health* .15 (8): 941-51.
- **El aarji N.(2006) :** LES CANCERS DU COL UTERIN .A propos de 172 cas. FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CASABLANCA
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D ,Bray F (2013) :** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.OMS, 2015, Cancer aide-mémoire n°29, Repéré à [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/) .HAS, Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Juin 2013 .

- **Flores, Y. N., D.M. Bishai, K.V. Shah, E. Lazcano-Ponce, A. Lorincz, M. Hernández, D. Ferris, and J. Salmerón.**2008. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Pública De México.* 50 (1): 49–58.
- **Flori, M., C. Dupraz, S. Erpeldinger, and M.-F. Le Goaziou.** 2009. Cervical smears among women after 65 years.One-year retrospective descriptive study. *La Revue Du Praticien .*59 (10 Suppl): 29–32.
- **Franceschi, S., T. Rajkumar, S. Vaccarella, V. Gajalakshmi, A. Sharmila, P.J.F. Snijders, N. Muñoz, C. J. L. M.Meijer, and R. Herrero.** 2003. Human Papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: A case-control study. *International Journal of Cancer.* 107 (1): 127-33.
- **Franco, E. L.** 1995. Cancer causes revisited: Human Papillomavirus and cervical neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute.* 87 (11): 779–80.
- **Franks, P., and C. M. Clancy.** 1993. Physician gender bias in clinical decision making: Screening for cancer in *primary care.* *Medical Care.* 31 (3): 213-8.
- **From the Centers for Disease Control and Prevention.** 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1993. *JAMA* 269 (6): 729–30.
- **Gage, J.C., C. Ferreccio, M. Gonzales, R. Arroyo, M. Huivín, and S.C. Robles.** 2003. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detection and Prevention* 27 (6): 466-71.
- **Graham, J.E., and A. Mishra.** 2011. Global challenges of implementing Human Papillomavirus vaccines.*International Journal for Equity in Health.* 10:27. doi:10.1186/1475-9276-10-27. Gravitt, P.E. 2012. Evidence and impact of Human Papillomavirus latency. *The Open Virology Journal.*6: 198–203.
- **GUEDOUAR. Y, BEKKOUCHE. Z, Ben Ali. F, El Kebir. F. Z,** 2014 . Évaluation phénotypique des sous-types moléculaires en carcinologie mammaire dans une population de l’Ouest algérien, *J. Afr. Cancer* 6 :150 -158, DOI 10.1007/s12558-014-0318-1.
- **Hernández-Hernández, D.M., L. Ornelas-Bernal, M. Guido Jiménez, T. Apresa-Garcia, I. Alvarado-Cabrero, M.Salcedo-Vargas, A. Mohar-Betancourt, and A. Garcia-Carranca.** 2003. Association between High-Risk Human Papillomavirus

DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women. *Gynecologic Oncology*. 90 (2): 310-7.

- **International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, P. Appleby, V. Beral, A. Berrington de González, D. Colin, S. Franceschi, A. Goodhill, et al.** 2007. Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 370 (9599): 1609-21.
- **J. Alberg.** 2005. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstetrics and Gynecology* 105 (1): 174–81.
- **J. Kurman, and S. Wacholder.** 1993. Epidemiologic evidence showing that Human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 85 (12): 958-64.
- **Jacquin, E., D. Guenat, D. Riethmuller, C. Mougin, J.-L. Prétet.** 2014. Nouveaux biomarqueurs viraux des lésions du col de l'utérus associées aux papillomavirus humains. *Virologie*. 18(4):211-28.
- **Jacquin, E., M. Saunier, F. Mauny, E. Schwarz, C. Mougin, and J.-L. Prétet.** 2013. Real-Time duplex PCR for simultaneous HPV 16 and HPV 18 DNA quantitation. *Journal of Virological Methods*. 193 (2): 498-502.
- **Keller, M.J., R.D. Burk, X. Xie, K. Anastos, L. Stewart Massad, H. Minkoff, X. Xue, et al.** 2012. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 308 (4): 362-69.
- **Kencouche Abdhalim** (2014) Le cancer du col du l'utérus : coinfection par papillomavirus hmain et par l'epstein-barr virus. P05.
- **Kim, J. W., S. H. Song, C. H. Jin, J. K. Lee, N. W. Lee, and K. W. Lee.** 2012. Factors affecting the clearance of High Risk Human Papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *The Journal of International Medical Research*. 40 (2): 486–96.
- **Liu, Z.-C., W.-D. Liu, Y.-H. Liu, X.-H. Ye, and S.-D. Chen.** 2015. Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: A meta-analysis of

epidemiological studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 16 (9): 3893-900.

- **Loi de financement de la sécurité sociale 2010**. 2010. Rapport Chiffré. 86-9.
- **Massad, L.S., X. Xie, G. D'Souza, T. M. Darragh, H. Minkoff, R. Wright, C. Colie, L. Sanchez-Keeland, and H.D.Strickler**. 2015. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.212 (5): 606.1-8.
- **Monsonogo, J.**, 2006, prévention du cancer de col de l'utérus : enjeux et perspective de la vaccination antipapillomavirus, gynécologie obstétrique et fertilité 34,189-201. *IARC*, 2014, World Cancer Report, Repéré à Globacon.IARC.fr.
- **Muñoz, N., S. Franceschi, C. Bosetti, V. Moreno, R. Herrero, J.S. Smith, K.V. Shah, C.J.L.M. Meijer, F.X. Bosch, and International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group**. 2002. Role of parity and Human Papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet*.359 (9312): 1093-1101.
- **Perrons, C., R. Jelley, B. Kleter, W. Quint, and N. Brink**. 2005. Detection of persistent High Risk Human *Papillomavirus infections with Hybrid Capture II and SPF10/LiPA*. *Journal of Clinical Virology*.32 (4): 278–85.
- **Prétet, J.-L., A.-C. Jacquard, X. Carcopino, J.-F. Charlot, D. Bouhour, B. Kantelip, B. Soubeyrand, et al**. 2008a. *Human Papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH Study*. *International Journal of Cancer*. 122 (2): 428-32.
- **Saunier, M., S. Monnier-Benoit, F. Mauny, V. Dalstein, J. Briolat, D. Riethmuller, B. Kantelip, E. Schwarz, C.Mougin, and J.-L. Prétet**. 2008. Analysis of Human Papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. *Journal of Clinical Microbiology*. 46 (11): 3678–85.
- **Schiffman, M. H., H. M. Bauer, R. N. Hoover, A. G. Glass, D. M. Cadell, B. B. Rush, D. R. Scott, M. E. Sherman, R. J. Kurman, and S. Wacholder**. 1993. Epidemiologic evidence showing that Human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 85 (12): 958-64.

- **Schiffman, M., P.E. Castle, J. Jeronimo, A.C. Rodriguez, and S. Wacholder.** 2007. Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 370 (9590): 890–907. Schiffman, M. H., H. M. Bauer, R. N. Hoover, A. G. Glass, D. M. Cadell, B. B. Rush, D. R. Scott, M. E. Sherman, R.
- **Schiller, J.T., X. Castellsagué, and S.M. Garland.** 2012. A review of clinical trials of Human Papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 30 Suppl 5: F123-38.
- **Singer, A., and Jordan, J.**(2006) : The functional anatomy of the cervix, the cervical epithelium and the stroma. In *The cervix*, second edition ed. Blackwell Publishing Ltd. OMS (2007). *La lutte contre le cancer du col de l’utérus. Guide des pratiques essentielles.* Organisation Mondiale de santé. Suisse. Genève .
- **Soto-De Leon, S., M. Camargo, R. Sanchez, M. Munoz, A. Perez-Prados, A. Purroy, M. Elkin Patarroyo, and M.Alfonso Patarroyo.** 2011. Distribution patterns of infection with multiple types of Human Papillomaviruses and their association with risk factors. *PloS One*. 6 (2): e14705. Spayne, J., I. Ackerman, M. Milosevic, A. Seidenfeld, A. Covens, and L. Paszat. 2008. Invasive cervical cancer: A failure of screening. *European Journal of Public Health*. 18 (2): 162–65.
- **Srivastava, S., U.P. Shahi, A. Dibya, S. Gupta, and J.K. Roy.** 2014. Distribution of HPV genotypes and involvement of risk factors in cervical lesions and invasive cervical cancer: A study in an Indian population. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. 3 (2): 61-73.
- **Stanley, M.** 2010. HPV - Immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer*. 5: 19.
- **Thakur, A., B. Gupta, A. Gupta, and R. Chauhan.** 2015. Risk factors for cancer cervix among rural women of a hilly state: A case-control study. *Indian Journal of Public Health*. 59 (1): 45-8.
- **Thorsteinsson, K., S. Ladelund, S. Jensen-Fangel, T.I. Katzenstein, I. Somuncu Johansen, G. Pedersen, J. Junge, et al.** 2015. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: Comparison with the general population. *HIV Medicine*. July. doi:10.1111/hiv.12271.
- **Tsai, H.-T., C.-H. Wu, H.-L. Lai, R.-N. Li, Y.-C. Tung, H.-Y. Chuang, T.-N. Wu, et al.** 2005. Association between quantitative High-Risk Human Papillomavirus DNA load and cervical intraepithelial neoplasm risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 14 (11 Pt 1): 2544-9.

- **Vessey, M., and D. Yeates.** 2013. Oral contraceptive use and cancer: Final report from the Oxford-Family Planning Association Contraceptive study. *Contraception*. 88 (6): 678–83.
- **Vlachtsis, K., A. Nikolaou, K. Markou, G. Fountzilias, and I. Daniilidis.** 2005. Clinical and molecular prognostic factors in operable laryngeal cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 262 (11): 890–8.
- **Wentzensen, N., J. Walker, M. Schiffman, H.P. Yang, R.E. Zuna, S.T. Dunn, R. A. Allen, et al.** 2013. Heterogeneity of high-grade cervical intraepithelial neoplasia related to HPV16: Implications for natural history and management. *International Journal of Cancer*. 132 (1): 148–54.
- **WHO/ICO.** 2014a. Human Papillomavirus and related diseases report in France. Information Centre On HPV and Cancer (HPV Information Centre); Summary Report 2014.
- **Woodward, C. A., B. G. Hutchison, J. Abelson, and G. Norman.** 1996. Do female primary care physicians practice preventive care differently from their male colleagues? *Canadian Family Physician*. 42: 2370–9.
- **Woodman, C.B., S. Collins, H. Winter, A. Bailey, J. Ellis, P. Prior, M. Yates, T. P. Rollason, and L. S. Young.** 2001. Natural history of cervical Human Papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. *Lancet*. 357 (9271): 1831-6.
- **Wright, T.C., M.H. Stoler, C.M. Behrens, R. Apple, T. Derion, and T.L. Wright.** 2012. The ATHENA Human Papillomavirus study: Design, methods, and baseline results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* .206 (1): 46.e1-46.e11.

# Annexes

## Annexe 01

### La coloration de Papanicolaou

#### Hématoxyline de Harris

Constituants du colorant

Cristaux d'hématoxyline	5g	
Alcool éthylique absolu		50ml
Alun de potasse		100g
Oxyde de mercure		2.5g
Eau distillée		1000ml
Acide acétique glacial		2 à 4ml par 100ml

#### Préparation du colorant

- 1-Dissoudre l'hématoxyline dans l'alcool absolu.
- 2-Dissoudre l'alun de potasse dans l'eau distillée et faire bouillir
- 3-Ajouter la solution d'hématoxyline à la solution d'alun de potasse et faire bouillir.
- 4-Enlever le flacon de la chaleur et ajouter immédiatement l'oxyde de mercure
- 5-Agiter la solution jusqu'à l'apparition d'une coloration violet foncé
- 6-Refroidir dans un bain d'eau
- 7-Filtrer et placer dans une bouteille de verre foncé

#### EA 36 (préconisé pour la cytologie cervico-vaginale)

Constituants du colorant

Vert lumière solution à 0.1% dans l'alcool éthylique à 95%		180ml
Brun Bismark solution à 0.5% dans l'alcool éthylique à 95%	40ml	
Eosine jaunâtre solution à 0.5% dans l'alcool éthylique à 95%	0.8g	
Solution saturée de carbonate de lithium dans l'eau distillée	1 goutte	

#### EA 65 (préconisé pour d'autres cytologies)

Constituants du colorant

Vert lumière solution à 0.05% dans l'alcool éthylique à 95%	180ml	
Brun Bismark solution à 0.5% dans l'alcool éthylique à 95%	40ml	
Eosine jaunâtre solution à 0.5% dans l'alcool éthylique à 95%	180ml	
Acide phosphotungstique		2.4g

#### Préparation des colorants EA 36 et EA 65

Les colorants sont dissous chacun dans 9 parties d'eau distillée pour obtenir une meilleure solubilité. Pour le brun Bismark et l'éosine, on ajoute 5 ml de ces solutions aqueuses à 995 ml d'alcool absolu pour obtenir une solution à 0.5% dans l'alcool. Pour le vert lumière, on ajoute 1 ml de solution aqueuse à 999 ml d'alcool absolu pour obtenir une solution à 0.1%. Ces trois solutions sont filtrées et conservées dans des récipients bien fermés pour éviter l'évaporation de l'alcool. Elles sont mélangées au moment de l'emploi.

Le colorant EA65 contient deux fois moins de vert lumière et trois fois plus d'acide phosphotungstique. Certains le préfèrent parce qu'il donne une teinte plus douce. Il permettrait également de distinguer l'épithélioma glandulaire du col coloré en rose, de l'épithélioma glandulaire de l'endomètre coloré en bleu.

Les colorations de Papanicolaou sont disponibles prêtes à l'emploi, ce qui permet un gain de temps considérable.

### **Orange G**

Constituants du colorant

Orange G en solution à 0.5% dans l'alcool à 95%	100ml
Acide phosphotungstique	0.015g

### **Préparation du colorant**

Dissoudre l'orange G dans la solution alcoolique puis ajouter l'acide phosphotungstique. Conserver la solution à l'abri de la lumière et filtrer avant l'emploi.

## Annexe 02

### Le système Bethesda 2011 (102)

#### • Type du prélèvement (conventionnel, phase liquide, ou autre) • Qualité du prélèvement:

-Satisfaisant pour l'évaluation (indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales/de cellules de la zone de jonction et signaler tout autre indicateur de qualité, par exemple: masquage partiel par du sang, une inflammation, etc.)

**-Non satisfaisant pour l'évaluation (préciser la raison). Document rejeté et non lu (en donner la raison).**

Document lu et interprété mais non satisfaisant pour l'interprétation des anomalies épithéliales (en donner la raison).

#### • Catégorie globale (optionnel):

-Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne.

-Autre (concerne exclusivement « la présence de cellules endométriales chez une femme de 40 ans ou plus »).

-Anomalies des cellules épithéliales : voir le chapitre Interprétation/Résultats (préciser les termes de malpighien ou glandulaire).

#### • Interprétation - résultats:

- 1- Négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne (quand il n'y a pas de signes cytologiques évidents de néoplasie, le mentionner dans le chapitre Catégorie globale ci-dessus et/ou dans le chapitre Interprétation/Résultats qu'il y ait ou non des micro-organismes ou d'autres éléments non néoplasiques).

#### • Micro-organismes :

- Trichomonas vaginalis.

- Éléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec Candida spp.

- Modifications de la flore suggérant une vaginose bactérienne.

- Bactéries dont la morphologie est compatible avec Actinomyces spp.

- Modifications cellulaires compatibles avec le virus Herpes simplex. Autres éléments non néoplasiques:

- Modifications cellulaires réactionnelles associées à : une inflammation (comprenant la réparation simple)/ une radiation/ une DIU.

- Cellules glandulaires après hystérectomie totale

- Atrophie.

- 2- Autre : cellules endométriales chez une femme de 40 ans. (préciser si « négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne).

- 3- Anomalies des cellules épithéliales Des cellules malpighiennes : - Cellules malpighiennes atypiques : . De signification indéterminée (ASC-US).

Sans pouvoir exclure une LMIEHG (ASC-H).

- Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (LMIEBG): incluant HPV/dysplasie légère/CINI.
- Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (LMIEHG) : incluant dysplasie modérée et sévère, CIN2 et CIN3, CIS.

Avec des éléments faisant suspecter une invasion.

- Carcinome épidermoïde. Des cellules glandulaires
- Atypiques SAP\*\* : . cellules endocervicales SAP. cellules endométriales SAP. . cellules glandulaires SAP.
- Atypiques en faveur d'une néoplasie : . cellules endocervicales en faveur d'une néoplasie. . cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie. - Adenocarcinome endocervical in situ.
- Adenocarcinome: endocervical/endométrial/extra-utérin/SAP.

#### **4- Autres néoplasies malignes (préciser) • Notes informatives et suggestions (optionnel)**

Des suggestions concises et conformes aux recommandations concernant le suivi des patientes, publiées par des organisations professionnelles compétentes, peuvent être proposées (les références peuvent être mentionnées). • Contrôle par une technique de lecture automatisée (si oui, indiquer laquelle et

ses résultats). Tests complémentaires : (donner une brève description de la méthode et expliciter les résultats en les corrélant au résultat du frottis cervico-utérin de telle sorte qu'ils soient facilement compréhensibles pour le clinicien).

#### **• Quelques explications:**

Le chapitre interprétation/résultats qui comporte les micro-organismes et les autres éléments non néoplasiques se rapporte intégralement à la catégorie « négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne ».

La rubrique « cellules endométriales chez une femme > 40 ans » se rapporte exclusivement à la catégorie « autre »

Tout le chapitre des « anomalies des cellules épithéliales » se rapporte à la catégorie du même intitulé.

Un frottis est non satisfaisant si le prélèvement n'a pu être examiné (ex : lames cassées) ou s'il comporte moins de 8000 à 12000 cellules malpighiennes pour le frottis conventionnel et moins de 5000 cellules malpighiennes pour le LBC. Il n'y a plus de catégorie « satisfaisant mais limité par... >> dans le TBS 2001.