

**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

**ANNEE: 2009**

**THESE N°: 83**

DEPISTAGE ET PREVENTION  
DU CANCER DU COL UTERIN

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle Lalla Wassima BENRISSOUL**

*Née le 04 Mai 1983 à Rabat*

Pour l'Obtention du Doctorat en  
Médecine

**MOTS CLES:** Cancer du col – Dépistage – Frottis cervico-vaginal – HPV – Prévention

Vaccination anti HPV.

JURY

**Mme. S. EL AMRANI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**PRESIDENTE**

**Mr. S. BARGACH**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**RAPPORTEUR**

**Mme. M. YOUSFI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

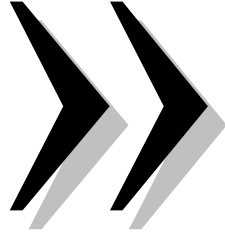
**Mr. A. RAGALA**

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique

**Mr. A. ANSARI**

Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique

**JUGES**



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdemalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdemalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said\*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid\*

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali\*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek \*
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain \*
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie

54. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor\*

Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

58. Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

59. Pr. FAIK Mohamed

Urologie

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

62. Pr. TOULOUNE Farida\*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed\*

Chirurgicale

65. Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

66. Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*

Oto-Rhino-Laryngologie

68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*

Radiologie

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

70. Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

71. Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

73. Pr. HACHIM Mohammed\*

Médecine-Interne

74. Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

75. Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

76. Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

78. Pr. SEDRATI Omar\*

Dermatologie

79. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

80. Pr. TERHZAZ Abdellah\*

Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

82. Pr. ATMANI Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

Néphrologie

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

Chirurgie Générale

88. Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

89. Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

90. Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine\*

Ophtalmologie

93. Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

94. Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

95. Pr. FAJRI Ahmed\*

Psychiatrie

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*

Chirurgie Générale

97. Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

98. Pr. NEJMI Maati

Anesthésie-Réanimation

99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida  
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed  
103. Pr. BENOUDA Amina  
104. Pr. BENSOUA Adil  
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
107. Pr. CHAKIR Nouredine  
108. Pr. CHRAIBI Chafiq  
109. Pr. DAOUDI Rajae  
110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
113. Pr. FELLAT Rokaya  
114. Pr. GHAFIR Driss\*  
115. Pr. JIDDANE Mohamed  
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
117. Pr. TAGHY Ahmed  
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen  
120. Pr. AL BAROUDI Saad  
121. Pr. ARJI Moha\*  
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
124. Pr. BENJELLOUN Samir  
125. Pr. BENRAIS Nozha  
126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*  
127. Pr. CAOUI Malika  
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah  
130. Pr. EL AOUDAD Rajae  
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
132. Pr. EL HASSANI My Rachid  
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
136. Pr. ESSAKALI Malika  
137. Pr. ETTAYEBI Fouad  
138. Pr. HADRI Larbi\*  
139. Pr. HDA Ali\*  
140. Pr. HASSAM Badredine  
141. Pr. IFRINE Lahssan  
142. Pr. JELTHI Ahmed  
143. Pr. MAHFOUD Mustapha  
144. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid\*  
146. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumatologie Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale

147. Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

**Mars 1994**

150. Pr. ABBAR Mohamed\*

Urologie

151. Pr. ABDELHAK M'barek

Chirurgie - Pédiatrique

152. Pr. BELAIDI Halima

Neurologie

153. Pr. BARHMI Rida Slimane

Gynécologie Obstétrique

154. Pr. BENTAHILA Abdelali

Pédiatrie

155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Gynécologie - Obstétrique

156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Traumatologie - Orthopédie

157. Pr. CHAMI Ilham

Radiologie

158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Ophtalmologie

159. Pr. EL ABBADI Najia

Neurochirurgie

160. Pr. HANINE Ahmed\*

Radiologie

161. Pr. JALIL Abdelouahed

Chirurgie Générale

162. Pr. LAKHDAR Amina

Gynécologie Obstétrique

163. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

**Mars 1995**

164. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

165. Pr. AMRAOUI Mohamed

Chirurgie Générale

166. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gynécologie Obstétrique

167. Pr. BARGACH Samir

Gynécologie Obstétrique

168. Pr. BELLAHNECH Zakaria

Urologie

169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*

Urologie

170. Pr. BENZAOUZ Mustapha

Gastro-Entérologie

171. Pr. CHAARI Jilali\*

Médecine Interne

172. Pr. DIMOU M'barek\*

Anesthésie Réanimation

173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*

Anesthésie Réanimation

174. Pr. EL MESNAOUI Abbes

Chirurgie Générale

175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Oto-Rhino-Laryngologie

176. Pr. FERHATI Driss

Gynécologie Obstétrique

177. Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

178. Pr. HDA Abdelhamid\*

Cardiologie

179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Urologie

180. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Ophtalmologie

182. Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

183. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

184. Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

185. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

186. Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

187. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

Gynécologie Obstétrique

**Décembre 1996**

189. Pr. AMIL Touriya\*

Radiologie

190. Pr. BELKACEM Rachid

Chirurgie Pédiatrie

191. Pr. BELMAHI Amin

Chirurgie réparatrice et plastique

192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Ophtalmologie

193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
195. Pr. GAMRA Lamiae  
196. Pr. GAOUZI Ahmed  
197. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
200. Pr. MOULINE Soumaya  
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
202. Pr. OUZEDDOUN Naima  
203. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
207. Pr. BIROUK Nazha  
208. Pr. BOULAICH Mohamed  
209. Pr. CHAOUIR Souad\*  
210. Pr. DERRAZ Said  
211. Pr. ERREIMI Naima  
212. Pr. FELLAT Nadia  
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
214. Pr. HAIMEUR Charki\*  
215. Pr. KADDOURI Nouredine  
216. Pr. KANOUNI NAWAL  
217. Pr. KOUTANI Abdellatif  
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
220. Pr. NAZZI M'barek\*  
221. Pr. OUAHABI Hamid\*  
222. Pr. SAFI Lahcen\*  
223. Pr. TAOUFIQ Jallal  
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid\*  
226. Pr. KHATOURI Ali\*  
227. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

#### Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA  
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
230. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
231. Pr. LACHKAR Azouz  
232. Pr. LAHLOU Abdou  
233. Pr. MAFTAH Mohamed\*  
234. Pr. MAHASSINI Najat  
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*  
237. Pr. NASSIH Mohamed\*  
238. Pr. RIMANI Mouna

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique



239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed\*  
241. Pr. AIT OUMAR Hassan  
242. Pr. BENCHERIF My Zahid  
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
245. Pr. CHAOUI Zineb  
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
248. Pr. EL FTOUH Mustapha  
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
250. Pr. EL OTMANYAzzedine  
251. Pr. GHANNAM Rachid  
252. Pr. HAMMANI Lahcen  
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
254. Pr. ISMAILI Hassane\*  
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
257. Pr. TACHINANTE Rajae  
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia  
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
261. Pr. AJANA Fatima Zohra  
262. Pr. BENAMR Said  
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
265. Pr. BOUTALEB Najib\*  
266. Pr. CHERTI Mohammed  
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
268. Pr. EL HASSANI Amine  
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
270. Pr. EL KHADER Khalid  
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
273. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
274. Pr. MANSOURI Aziz  
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
276. Pr. RZIN Abdelkader\*  
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil  
280. Pr. AOUAD Aicha  
281. Pr. BALKHI Hicham\*  
282. Pr. BELMEKKI Mohammed  
283. Pr. BENABDELJLIL Maria  
284. Pr. BENAMAR Loubna

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie

285. Pr. BENAMOR Jouda  
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 287. Pr. BENNANI Rajae  
 288. Pr. BENOACHANE Thami  
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 290. Pr. BERRADA Rachida  
 291. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 295. Pr. CHAT Latifa  
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 297. Pr. DAALI Mustapha\*  
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 300. Pr. EL HJRI Ahmed  
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 302. Pr. EL MADHI Tarik  
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 306. Pr. ETTAIR Said  
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 308. Pr. GOURINDA Hassan  
 309. Pr. HRORA Abdelmalek  
 310. Pr. KABBAJ Saad  
 311. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 313. Pr. LEKEHAL Brahim  
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 315. Pr. MEDARHRI Jalil  
 316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 317. Pr. MOHSINE Raouf  
 318. Pr. NABIL Samira  
 319. Pr. NOUINI Yassine  
 320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 321. Pr. SABBAH Farid  
 322. Pr. SEFIANI Yasser  
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
 327. Pr. AMRI Rachida  
 328. Pr. AOURARH Aziz\*  
 329. Pr. BAMOU Youssef \*  
 330. Pr. BELGHITI Laila  
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 333. Pr. BENZEKRI Laila  
 334. Pr. BENZOUBEIR Nadia\*  
 335. Pr. BERADY Samy\*  
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro – Enterologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie Pathologique

337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya  
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 344. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 347. Pr. HADDOUR Leila  
 348. Pr. HAJJI Zakia  
 349. Pr. IKEN Ali  
 350. Pr. ISMAEL Farid  
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 352. Pr. KRIOULE Yamina  
 353. Pr. LAGHMARI Mina  
 354. Pr. MABROUK Hfid\*  
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 360. Pr. RACHID Khalid \*  
 361. Pr. RAISS Mohamed  
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 363. Pr. RHOU Hakima  
 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*  
 365. Pr. SIAH Samir \*  
 366. Pr. THIMOU Amal  
 367. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**Janvier 2004**

369. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 370. Pr. AMRANI Mariam  
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 375. Pr. BOULAADAS Malik  
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 377. Pr. CHERRADI Nadia  
 378. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 379. Pr. EL HANCHI Zaki  
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 382. Pr. HACHI Hafid  
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 385. Pr. KHABOUZE Samira  
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 387. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 388. Pr. MOUGHIL Said

- Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-physiologie  
 Néphrologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

389. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 390. Pr. SAADI Nozha  
 391. Pr. SASSENOU Ismail\*  
 392. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 393. Pr. TIJAMI Fouad  
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

**Janvier 2005**

395. Pr. ABBASSI Abdelah  
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 398. Pr. ALLALI fadoua  
 399. Pr. AMAR Yamama  
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 401. Pr. AZIZ Nouredine\*  
 402. Pr. BAHIRI Rachid  
 403. Pr. BARAKAT Amina  
 404. Pr. BENHALIMA Hanane  
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 406. Pr. BENYASS Aatif  
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 408. Pr. BOUKALATA Salwa  
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 412. Pr. HAJJI Leila  
 413. Pr. HESSISSEN Leila  
 414. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 415. Pr. KARIM Abdelouahed  
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed  
 419. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 420. Pr. RAGALA Abdelhak  
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa  
 422. Pr. SBIHI Souad  
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio Vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anatomie Pathologique  
 Histo Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

**Avril 2006**

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 426. Pr. AFIFI Yasser  
 427. Pr. AKJOUJ Said\*  
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 430. Pr. BENCHEIKH Razika  
 431. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 436. Pr. DOGHMI Nawal  
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie

- 438. Pr. FELLAT Ibteissam
- 439. Pr. FAROUDY Mamoun
- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed\*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya\*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo-Phtisiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie – Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Microbiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Pharmacognosie  
 Chimie Organique

\* Enseignants Militaires

# Remerciements

**A mon maître et président de thèse**  
**Mme. S. EL AMRANI**  
**Professeur de gynécologie obstétrique**

Je vous remercie Madame de m'avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour moi un exemple à suivre.

Veillez trouver, Madame la présidente dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**A mon professeur et rapporteur de thèse**  
**Mr. S. BARGACH**  
**Professeur de gynécologie obstétrique**

Je ne saurais vous remercier pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accordé votre confiance et votre support pour la réalisation de ce travail.

Vos conseils m'ont été d'une aide précieuse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma profonde reconnaissance.



**A notre maitre et juge de thèse**  
**Mme. M. YOUSFI**  
**Professeur de Gynécologie-Obstétrique**

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à notre travail en acceptant de siéger dans notre jury de thèse

Nous vous exprimons notre respectueuse reconnaissance et notre éternelle admiration.

**A notre maître et juge de thèse**  
**Mr. A. RAGALA**  
**Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique**

Qui nous a fait l'honneur d'accepter spontanément de siéger à notre jury

Nous lui témoignons notre profonde gratitude pour ces conseils avisés, son aide précieuse et de son soutien tout le long de ce travail.

Veillez accepter ce travail en gage de notre estime et de notre profond respect.

**A notre maître et juge de thèse**  
**Mr. A. ANSARI**  
**Professeur Agrégé de Gynécologie-Obstétrique**

Je vous remercie Monsieur de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre vive reconnaissance pour l'intérêt sincère que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver Monsieur, l'expression de mon profond respect et de mes sentiments les plus distingués.

# Dédicaces

Je saisis cette chance pour offrir un moment de reconnaissance à des êtres si chers, qui, sans leur appui, leur amour et aisance je ne serai même pas là pour saisir cette chance.

Ce travail est pour eux le témoignage de mon affection.

A ceux, qui par habitude on oublie la valeur de leurs encouragements et amour précieux comme deux diamants éblouissants.

Ils brillent chaque jour et resteront à jamais dans mon cœur ... mes parents.

### **A toi Mère**

Je te remercie pour ta tendresse, ton amour et ton affection.

Je tiens particulièrement aujourd'hui à te dire combien ton rôle a été primordial tout au long de mes études et combien je suis fière d'être ta fille.

## **A toi Père**

Aucun témoignage ne saurait t'exprimer ma gratitude pour tous les sacrifices que tu as consentis pour faire de moi ce que je suis, Je te remercie pour ton soutien et tes précieux conseils, Ta passion pour tout ce que tu fais est ma source d'inspiration.

Ton amour m'est éternel.

**A mon frère Wajih** qui a embelli ma vie de moments si jolis

Que dieu nous garde toujours réunis.

**A la mémoire de mes grands parents maternels et paternels,** qu'ils reposent en paix.

**A la grande famille Benrissoul et jellal,** je vous aime tendrement.

**A mon Professeur et rapporteur de thèse, monsieur Bargach Samir** professeur de gynécologie obstétrique. je vous remercie de m'avoir aidé et soutenu. Vous m'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout au long de ce travail.

Mes remerciements et ma profonde gratitude vont spécialement au **Professeur Baite Abdelwahed** pour

son soutien, sa disponibilité et ses judicieux conseils.

**Au docteur Friqui Siham,** j'ai eu la chance de côtoyer une personne dévouée et passionnée dont l'apport a été déterminant quant à la réussite de ce travail.

**A tous mes amies et amis :** Houda , Ghizlane, Aziza , Hanane , Raja, Amal , Meriem, Zoubida,

Abdellah, Soufiane, Houssame, Abdellatif, Yassir, Yousef.

Je vous remercie autant de fois qu'on a passé de moments ensemble découvrant le sens de la vie.

**A la famille El Mourabit , le grand omar hilal,  
Mme Alami, Mme Zebdi, Mme Halabi, Mme  
Soulaimani,  
et Mr Lhourri** qu'il me soit permis de vous  
témoigner à travers ces quelques lignes mon  
admiration à la valeur de votre amour ,soutien,  
prières et invocations ainsi que ma haute  
considération et mes sentiments les plus  
distingués.

**A toute l'équipe des professeurs d'enseignement  
musical au conservatoire de Rabat et de Salé,** je  
vous exprime mes vifs remerciements et ma profonde  
estime pour votre soutien, votre disponibilité et  
votre sympathie.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de  
loin à la réalisation de ce travail.

A tous ceux que je n'ai pu citer... soyez sûrs  
que vous êtes toujours présents dans mon cœur et  
mon esprit.



## LISTE DES ABREVIATIONS :

A	: adénosine
ADN	: acide dsoxyribonucléique
Anapath	: anatomopathologie
ARN	: acide ribonucléique
AGS	:atypical glandular cells: atypie des cellules glandulaires
AGUS	: atypical glanduar cells of undetermined scinifance : atypie des cellules glandulaires de signification indéterminée
ASC	: atypical squamous cell : atypie des cellules malpighiennes
ASCUS	: atypical squamous celles of undetermined significance:atypies des cellules malpighiennes de signification indeterminée
C	: cytosine
C1	: cancer stade 1( il en est de même pour 2,3 ,4 )
CIN	: néoplasie intraépithéliale cervicale
CIS	: carcinome in situ
CMH	:complexe majeur d'histocompatibilité
CNESTEN	:centre national de l'energie , des sciences et des techniques nucléaires.
CO	:contraception orale
CPA	:cellules présentatrices d'antigènes
DIU	: dispositif intra-utérin
FCV	: frottis cervico-vaginal
FIGO	:fédération internationale de gynécologie obstétrique
G	:guanine
HC2	:hybrid capture 2
HIS	: hybridation in situ
HLA	: human leucocyte antigen
HPV	: papillomavirus humain

HPV ADN	: AND du papillomavirus humain
HSIL	: high grade squamous intraepithelial lesion
IARC	: international biological study on cervical cancer
Ig	:immunoglobuline
INO	: institut national d'oncologie
IST	: infections sexuellement transmissible
LSIL	:low grade squamous intraepithelial lesion
ML	: milieu liquide
MST	: maladie sexuellement transmissible
PCR	: polymerase chain reaction
pRb	: protéine du rétinoblastome
RLU	: unité de luminescence relative
Se	: sensibilité
Sp	:spécificité
TAG	: transformation atypique ( de grade ), exemple TAG1
Test HPV	: test de dépistage de papillomavirus
Tm	: « melting temperature », température de fusions
VIH	:virus d'immunodéficience humaine
VPN	: valeur prédictive négative
VPP	: valeur prédictive positive



# *Sommaire*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPEL</b> .....	5
1-Anatomie du col utérin .....	6
2-Aperçu sur l’histologie du col utérin .....	7
2-1 l’épithélium pavimenteux stratifié.....	7
2-2 l’épithélium cylindrique glandulaire et la jonction endocol-exocol .....	8
<b>EPIDEMIOLOGIE</b> .....	9
<b>HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN</b> .....	19
<b>ETIOLOGIES DU CANCER DU COL UTERIN</b> .....	22
<b>DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN</b> .....	25
A/Examen clinique .....	27
B/Frottis cervico-vaginal .....	28
1-technique.....	28
a- Mise en place du spéculum non lubrifié.....	29
b- Prélèvement conventionnel .....	29
c- Frottis en couche mince.....	35
d- Immunohistochimie sur cytologie, prélèvement biopsique et pièce opératoire ....	39
e- Renseignements cliniques .....	39
2- Résultats .....	40
a- Frottis normal .....	40
b- Frottis pathologique .....	40
c- Classification .....	47
3- Indications .....	51
4- Limites de la cytologie et technique d’amélioration .....	52
5- Problèmes de faux négatifs .....	55
6- Modalités du dépistage : intervalle et rythme du frottis.....	56
7- Effets et intérêt du dépistage organisé.....	61
8- Suivi des patientes.....	67



C/Typage HPV .....	69
1-HPV agents infectieux et oncogènes .....	69
a-Définition .....	69
b-Epidémiologie de l'infection génitale à HPV .....	70
c-Les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse induite par HPV .....	71
d-La fonction P53 et le cancer du col utérin.....	73
2- Typage HPV .....	74
a-Apport du test HPV .....	74
b-Principales méthodes de détection de l'HPV .....	74
b.1-Les techniques de microscopie .....	75
b.2-Les techniques sérologiques .....	75
b.3-Les techniques d'hybridation .....	75
c- Résultats .....	76
d-indications du typage HPV.....	77
D/Colposcopie et cervicographie .....	79
<b>La colposcopie</b> .....	79
1- Généralités et principes .....	79
2- Place de la colposcopie dans le dépistage .....	80
3- Technique de la colposcopie .....	80
4- Intérêt .....	81
5- Indications.....	81
6- Limites .....	82
<b>La microcolposcopie</b> .....	83
<b>La cervicographie</b> .....	84
E/La conisation .....	84
F/L'examen histologique.....	85

Diagnostic histologique.....	85
a- Classification histologique.....	85
b- Lésions non tumorales.....	87
c- Lésions condylomateuses cervicales.....	88
d- Néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN).....	88
e- Cancer microinvasif.....	88
f- Cancer invasif.....	88
G/L'ASPECT PSYCHOLOGIQUE.....	90
<b>VACCINATION.....</b>	<b>91</b>
I/ Historique.....	93
II/ Les types des vaccins anti-HPV.....	95
III/ Principes de la vaccination.....	96
A- Thérapeutique.....	96
B- Prophylactique.....	97
IV/ Tolérance et immunogénéicité.....	98
A- Immunogénéicité.....	98
B- Tolérance.....	103
V/ Impact et efficacité.....	106
A).Impact du vaccin anti-HPV.....	106
B) Efficacité vaccinale.....	107
VI/ Mise en application des vaccins.....	111
A- Age de vaccination.....	111
B- Vaccination des hommes.....	113
C- Protection vaccinale.....	114
D- Groupes à risque élevé.....	115
E- Coût et acceptabilité.....	116
F- Formation et information.....	117

**CONCLUSION**119

**RESUMES** .....122

**BIBLIOGRAPHIE**.....129





# *Introduction*



Le cancer du col est un des problèmes majeurs de santé publique. Près de 4 millions de femmes au monde sont atteintes de cette maladie. 200000 femmes en décèdent chaque année. L'incidence mondiale est évaluée à environ 500000 nouveaux cas de cancer dont 90% dans les pays en voie de développement.

Au Maroc, ce cancer vient au second rang chez la femme après le cancer du sein, ainsi au niveau du registre de l'institut national d'oncologie, le cancer du sein représente 15,4% contre 14,9% du cancer du col. Plus de 500 cas sont enregistrés annuellement dont la plupart sont des carcinomes invasifs avancés. <sup>[1]</sup>

C'est un cancer facile à diagnostiquer, cliniquement accessible et hautement curable, il est retenu comme l'un des cancers prioritaires en santé publique en raison de sa fréquence, sa létalité et sa vulnérabilité.

Le premier souci reste la prévention par l'identification et le contrôle des facteurs prédisposants et/ou favorisants et par le dépistage systématique qui repose essentiellement sur le frottis cervico-vaginal, moyen de dépistage simple et fiable. Le dépistage a d'autant d'intérêt qu'il permet de déceler les lésions précancéreuses et les cancers débutants faciles à traiter et à guérir chez la jeune femme en pleine activité génitale. <sup>[2]</sup>

Des efforts sont toujours déployés à travers le monde ayant pour stratégie la réduction de l'incidence des maladies cancéreuses par des mesures préventives consistant à organiser un dépistage précoce, développer des traitements efficaces et offrir un traitement adapté. Les objectifs de cette stratégie dépendent principalement de la politique de santé publique.

La politique de dépistage par le frottis cervico-vaginal réalisé à intervalle régulier a permis une considérable diminution de l'incidence et de la mortalité des

cancers invasifs depuis les années 50, mais caractère décroissant des courbes d'incidence s'est arrêté dans les années 70 pour aboutir à un pseudo plateau. Les principales explications en sont l'imperfection du FCV en tant que test de dépistage en regard de son taux élevé de faux négatifs et le taux insuffisant de couverture de la population.

Avec la connaissance récente de la relation causale entre certains types de papillomavirus et le cancer du col, de nouvelles orientations ont émergé dans la détection et la prévention des néoplasies intra-épithéliales cervicales et du cancer du col.

En prévention secondaire (le dépistage), il est admis que le test HPV associé au frottis améliore la performance du dépistage précoce. En prévention primaire, la recherche avancée porte actuellement sur la vaccination prophylactique pour prévenir l'infection à HPV et par voie de conséquence le cancer du col.

Le but de notre travail est d'inscrire la lutte contre le cancer du col utérin dans les priorités de la politique nationale sanitaire, de souligner la nécessité de mettre en place des stratégies et des programmes de prévention des cancers du col fondés sur une approche globale et structurée de détection précoce et de traitements appropriés et de mettre l'accent sur l'importance d'une volonté politique afin d'assurer une adhésion adéquate des professionnels de la santé et des populations concernées à des stratégies nationales validées. Les contraintes budgétaires dans le domaine de la santé nécessitent que soient mis en adéquation des objectifs économiques et une santé publique efficace. Le dépistage et la prévention du cancer du col constituent l'un des domaines où ces objectifs peuvent être atteints.

On doit donc se poser des questions quant à l'utilisation de nouvelles techniques et stratégies afin d'améliorer encore le dépistage des lésions précancéreuses du col utérin .

Quelle est la place du frottis cervicovaginal et ses limites en matière de dépistage du cancer du col ?

Quelles sont les caractéristiques de l'association HPV –cancer du col utérin ?

Quelles sont les bénéfices d'une politique de dépistage associant cytologie – typage HPV ?

Quelle est la place de la vaccination prophylactique anti HPV ?

Quelle est la stratégie idéale de lutte contre le cancer du col utérin au Maroc ?

Pour répondre à ces questions, nous aurons recours à l'ensemble des données de la littérature de l'avancement des connaissances sur les techniques récentes de dépistage et leurs limites, sur le papillomavirus humain comme agent d'infection génitale et faisant le lit du cancer du col utérin, ainsi que sur l'impact de la prévention secondaire et les implications de la prévention primaire du cancer du col utérin fondée sur l'immunisation contre l'infection à HPV.



*Rappel*<sup>[3 ;4]</sup>



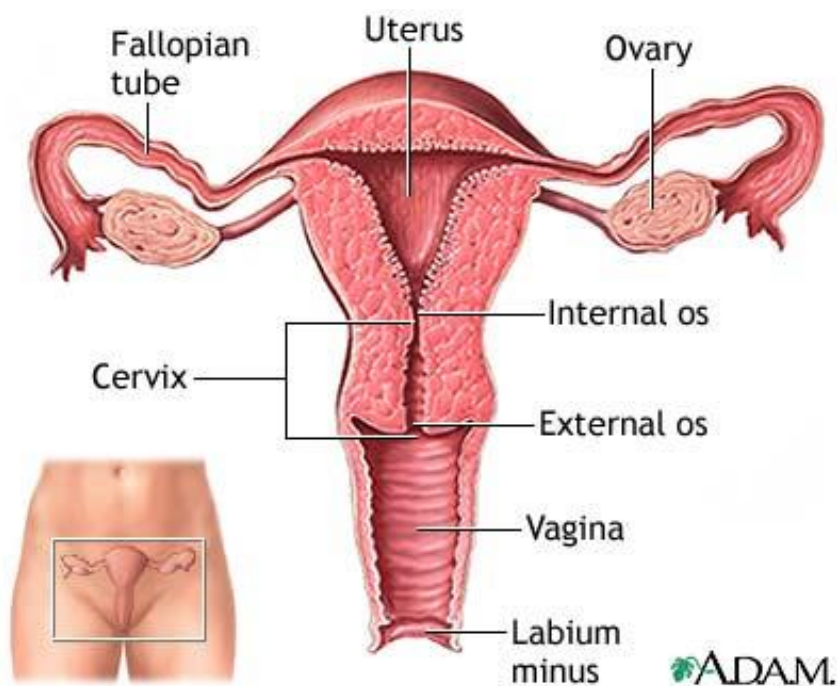


## 1- ANATOMIE DU COL UTERIN :

Le col de l'utérus correspond à la partie inférieure de l'utérus .il est grossièrement cylindrique, un peu renflé .le vagin s'y insère à sa partie moyenne.il présente :

- Deux faces, antérieure et postérieure, convexes ;
- Deux bords latéraux et arrondis ;
- Une extrémité supérieure répondant à l'isthme utérin par l'orifice interne ;
- Une extrémité inférieure intra-vaginale, le museau de tanche, qui s'ouvre dans

le vagin par l'orifice externe. Cette portion du col et son orifice sont palpables et visibles par le toucher vaginal et l'examen au spéculum.la figure 1. <sup>[5]</sup>

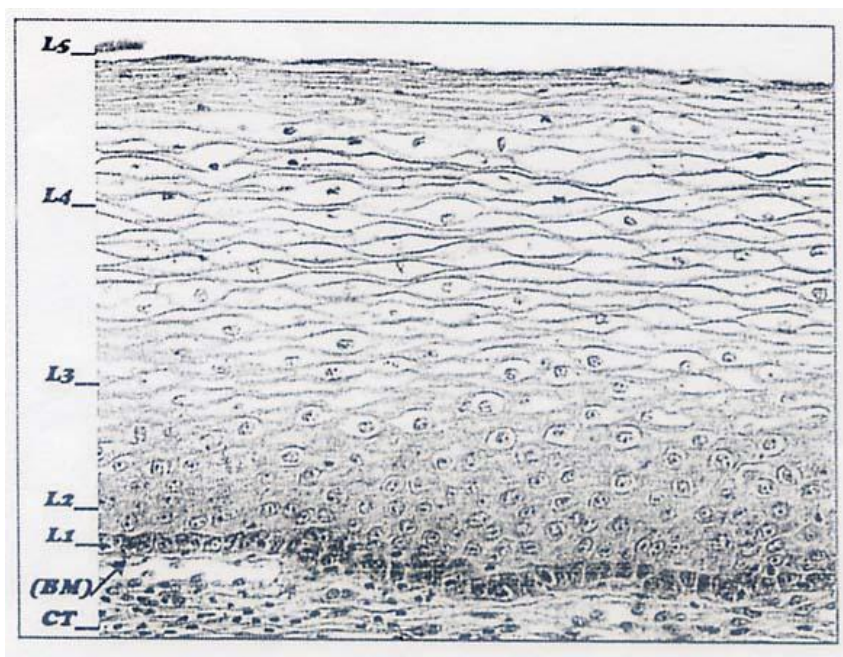


**Figure 1 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin**

## 2- APERÇU SUR L'HISTOLOGIE DU COL UTERIN :

### 2-1 L'épithélium pavimenteux stratifié :

C'est un épithélium recouvrant l'exocol. Il est constitué d'environ vingt rangs cellulaires répartis en cinq couches comme le montre la figure ci-dessous (figure 2). Notons la régularité de la stratification des cellules sur toute la hauteur de l'épithélium et la diminution de la taille des noyaux en allant de la couche basale vers la couche superficielle. L'épaisseur de l'épithélium est réduite en périodes ménopausiques : le frottis est réduit à des cellules basales et parabasales avec de gros noyaux et cytoplasme basophile pouvant évoquer des cellules dysplasiques si l'âge de la patiente n'est pas connu.



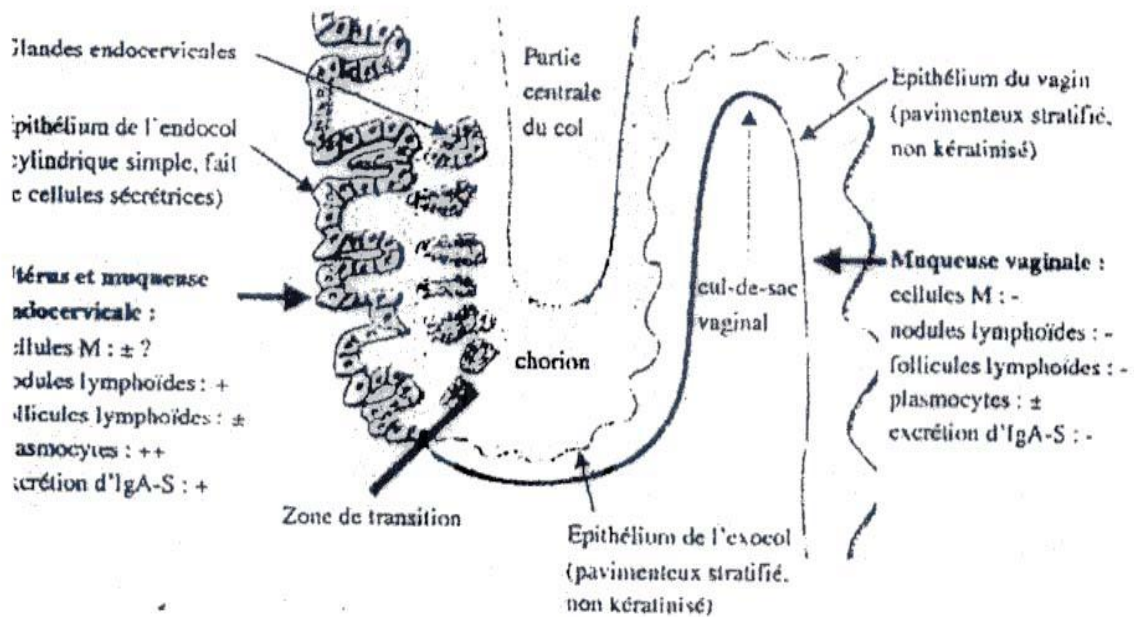
**Figure 2 : Structure de l'exocol normal** [6]



## 2-2 L'épithélium cylindrique glandulaire et la jonction endocol-exocol :

L'endocol est tapissé par une seule assise cellulaire de cellules mucipares, ciliées ou de réserve. Ces cellules couvrent la surface des invaginations des récessus glandulaires.

La jonction squamo –cylindrique est une limite nette qui sépare brutalement l'épithélium pavimenteux de l'épithélium cylindrique. Cette zone a souvent été considérée importante dans la genèse de dysplasies et de carcinomes. Cette notion est actuellement contestée du fait de la découverte très fréquente de foyers de dysplasie et de néoplasies cervicales dans les récessus glandulaires de l'endocol ou dans l'épithélium malpighien exocervical. (Figure 3)



**Figure 3 : organisation histologie et formations lymphoïdes du col utérin <sup>[7]</sup>**



*Epidémiologie* <sup>[7;8]</sup>

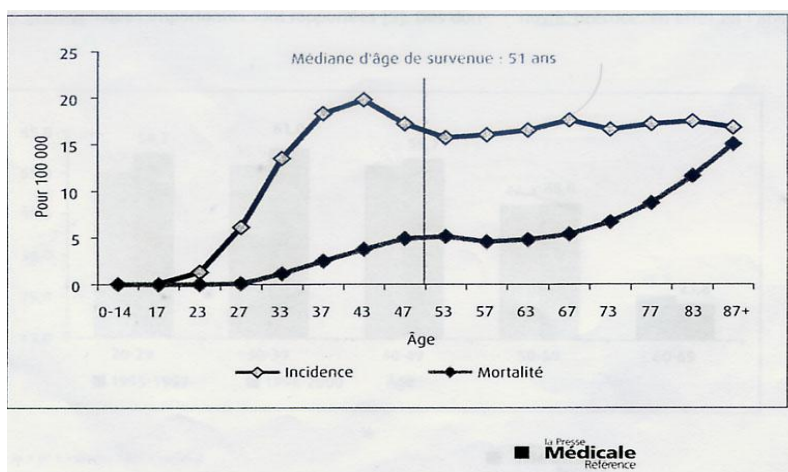




Le cancer du col occupe le deuxième rang des cancers de la femme dans le monde, son incidence varie beaucoup d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque mais aussi de l'accès au dépistage.

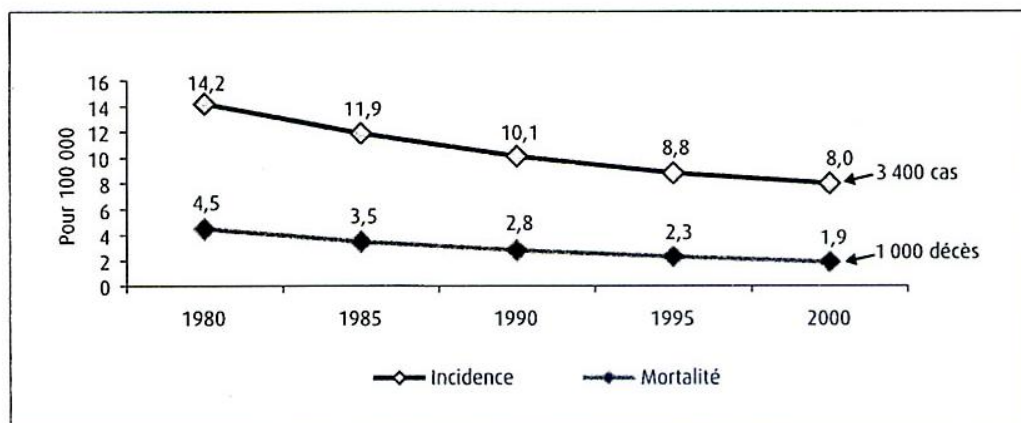
L'incidence du cancer du col a diminué au cours des 20 dernières années. Le nombre de nouveaux cas est passé de 4879 en 1980 à 3387 en 2000.

Concernant l'âge, on observe une fréquence croissante de ce cancer à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans.



**Figure 4 : incidence par âge en France en 2000.**

La mortalité est faible avant 70 ans ( 5 pour 100 000 ) elle augmente ensuite chez les femmes de plus de 85 ans. L'incidence augmente jusqu'à 40 ans et la mortalité jusqu'à 50 ans.



**Figure 5 : incidence et mortalité du cancer invasif du col utérin en France.**

➤ **Dans le monde :**

\*Les zones à risque pour le cancer du col sont situées en Afrique du Sud et de l'Est, les Caraïbes et l'Amérique centrale( où l'incidence moyenne est supérieure à 30 pour 100 000 femmes par an).

\*En 2002, il se situe à la 7<sup>e</sup> place des cancers dans les pays développés où l'on recense 83 000 cas alors que dans les pays en voie de développement, ce cancer se situe à la 2<sup>e</sup> place avec 410 000 nouveaux cas .

➤ **En Europe :** <sup>[9]</sup>

- ❖ L'incidence du cancer du col a diminué ces 30 dernières années. Cette diminution s'est traduite par une baisse de la mortalité de 30 à 60%.
- ❖ Pour l'ensemble de l'Europe on recense, en 2002, 64 895 cas annuels et 28 548 décès, soit environ 80 femmes qui décèdent chaque jour de ce cancer.

- ❖ La fréquence annuelle des frottis anormaux est évaluée à 5 à 6 %. Les ASCUS représentent 2 à 3% . Les LSIL représentent 1,5 à 1,8 .Les HSIL représentent 1 % de la population dépistée. La fréquence de cancer invasif est estimée à 0,06%.

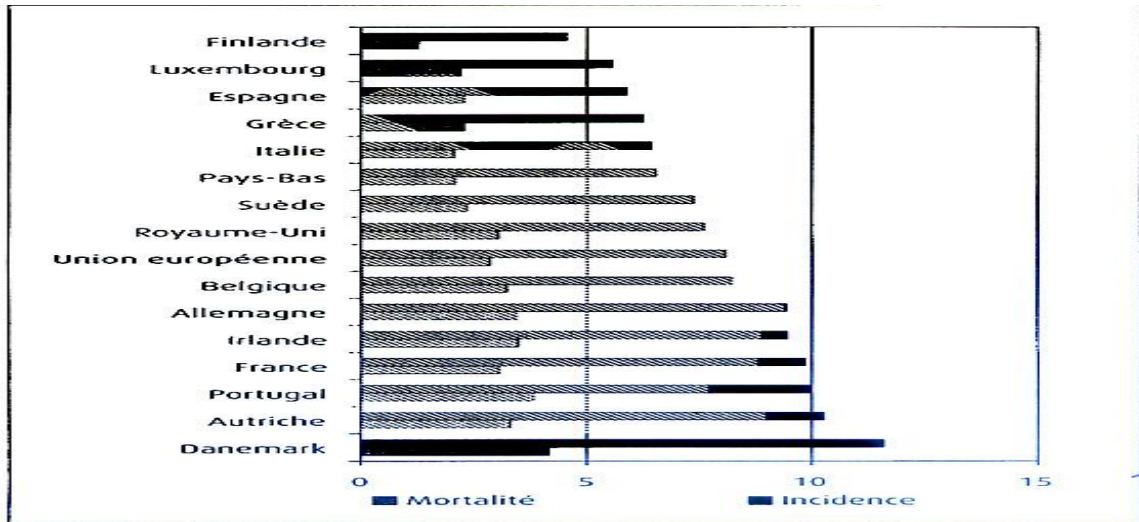
**En France** : en 2000, l'incidence du cancer du col estimée à 3387 nouveaux cas , il se situe au 8<sup>e</sup> rang des cancers féminins. Le taux d'incidence standardisé est de 8 pour 100 000, il est au 5<sup>e</sup> rang des décès féminins. Concernant l'âge, on observe une fréquence croissante de ce cancer à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans

**Finlande** :L'incidence en 2002 est de 6,2/100 000 et la mortalité de **3,1/** 100 000.

**Italie** :En 2002 l'incidence est estimée à 11,6 /100 000 et la mortalité à **4/** 100 000.

**Allemagne** :L'incidence est en 2002 de 14,7/100 000 et la mortalité de **7,1/100 000**.

**Pologne** :L'incidence en 2002 est estimée à 24,8/100 000 et la mortalité à **11,5/100 000**.



**Figure 6 : incidence et mortalité du cancer du col utérin en 1999.**

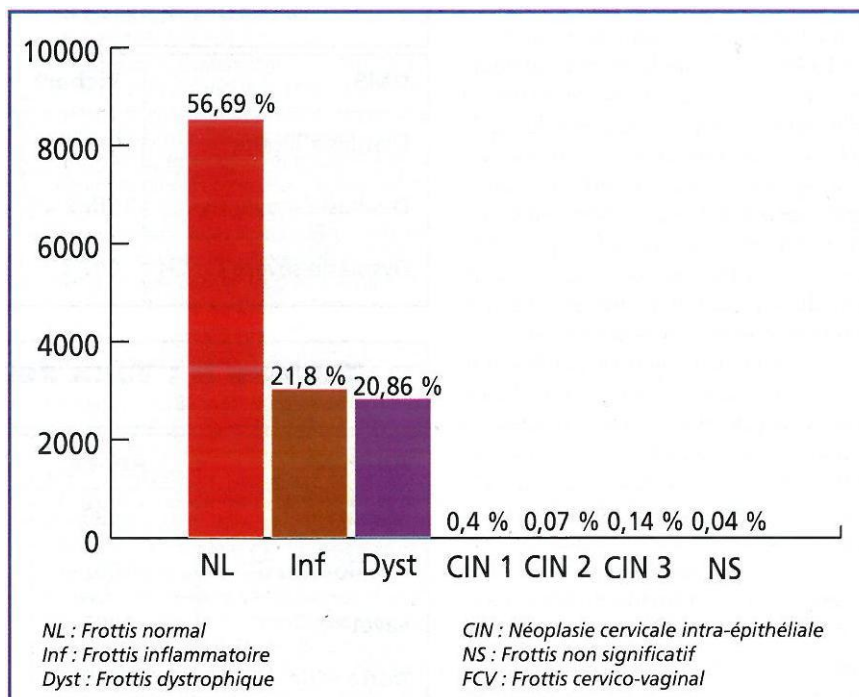
➤ **Au Maroc :**

Une étude rétrospective a porté sur l'analyse de 14599 FCV, lus dans le laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca entre février 1997 et septembre 1999. <sup>[10]</sup>

Le but de cette étude est de faire une mise au point sur la technique de prélèvement et la lecture anatomopathologique de ce dernier et de montrer l'intérêt du FCV dans le dépistage du cancer du col utérin dans le contexte marocain.

Sur les 14599 FCV étudiés, nous avons trouvé une prédominance de frottis normaux (56,69% des cas), suivis de loin par les frottis inflammatoires (21,80%) et les frottis dystrophiques (20,86%), les lésions préneoplasiques n'ont représenté que 0,61% de l'ensemble des frottis analysés (voir Graphique)

**Diagnostic cytologique de l'ensemble des FCV**





On distingue également dans notre série les lésions viro-induites et préneoplasiques, avec des « ASCUS » et « AGUS ».

Les résultats de cette série se rapproche ceux des séries françaises comme le montre le tableau suivant :

AUTEURS	ANNEE	TAUX DES LSIONS DYSPLASIQUES (%)
MARSAN [11]	1990	0,5 à 5,2
AUTILLO TOUATI[12]	1992	4,02
SAVET[13]	1996	2,03
NOTRE SERIE	2000	0,61

Une autre démarche statistique biopsique a été réalisée sur 147 biopsies au service d'anatomopathologie de l'Institut National d'Oncologie entre juin 1999 et juin 2000 (tableau 1) .

**Tableau1 : Distribution des lésions histopathologiques des 147 biopsies**

	Nombre de cas	%
Lésions inflammatoires non spécifiques(INS)	33	22,45
Polypes	5	3,4
codylomes	3	2,04
Néoplasies intra-épithéliales cervicales	5	3,4
CIN II	1	
CIN III/ CIS	3	
Carcinomes invasifs	97	65,99
Carcinomes épidermoïdes	92	
Adénocarcinomes	5	

## Dépistage et prévention du cancer du col utérin

---

Sarcomes	2	1,36
cols irradiés	2	1,36
<b>Total</b>	147	100

Ce tableau montre la prédominance de deux types de lésions :

- Lésions inflammatoires non spécifiques 22,45 % ( 33/147 ) : cervicites sans agents pathogènes identifiés.
- Lésions malignes 69,39% ( 102 /147) : CIS ; carcinomes invasifs ; sarcomes.

L'étude du matériel cytologique (tableaux 2, 3 et 4) a été réalisée sur 4 séries :<sup>[14]</sup>

1) Une première série a porté sur 447 frottis recueillis à l'INO de 1999 à 2000 et dans plusieurs cabinets de gynécologie et laboratoires du secteur privé sur lesquels a été réalisée une étude morphologique complétée par le typage du HPV.

2) Une deuxième série a porté sur 524 frottis cervicaux (colligés à la maternité de Rabat en 2006) , en vue d'un typage HPV et d'une analyse cytologique.

3) Une troisième série recueillie à l'INO en 2006 et ayant porté sur 136 frottis cervicaux réalisés dans le cadre d'une campagne de dépistage au Guiche –oudayas en collaboration avec de lion's club . ces cas ont fait l'objet d'un typage HPV 16, 18, 31, 33 , 35, 45 et 51.

4) Une quatrième série de 87 frottis a été colligée à l'INO en 2005 et a bénéficié du typage HPV 16 et 18.

Les séries de l'INO ont été colligées par le Pr AMRANI sous la direction de Pr BELABBAS

**Tableau 2 : résultats des tests HPV 16 et 18 en fonction des profils cytologiques sur l'ensemble des 1194 cytologies.**

	Nb de cas	HPVc	HPV16	HPV18	HPV16+18	Autres types
CN	397	53	23	5		23
Infections spécifiques	44	13	3	0		10
INS	481	87	14	4		69
ASC						
US	50	11	1	0	1	8
H	1	0	0	0		0
LSIL						
HPV	38	10	2	2		6
CIN I	3	1	0	0		1
HSIL,CIN II	5	2	1	0	1	1
Carcinomes malpighiens	4	1	0	1		0
AGC	10	0	0	0		0
Cytologie indéterminée	161	19	4	1		13
<b>TOTAL</b>	<b>1194</b>	<b>197</b>	<b>48</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>131</b>

**Tableau 3 : résultats des tests HPV 31, 33, 35, 45 et 51 en fonction des profils cytologiques sur l'ensemble des 660 cytologies( maternité et centre de santé)**

	Nb de cas	HPVc	HPV31	HPV33	HPV35	HPV45	HPV51	Autres types
CN	189	41	1	2	1	1	0	17
Infection spécifique	29	8	0	1	0	1	0	6
Altération réactionnelle								
INS	288	64	4	1	0	3	1	44
Atrophie	1	1	0	0	0	0	0	1
ASC								
US	42	8	0	0	1	0	0	7
H	1	0	0	0	0	0	0	0
LSIL								
HPV	27	7	1	0	0	0	0	4
CIN I	2	1	0	0	0	0	0	1
HSIL,CIN II	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinome malpighien	1	1	0	0	0	0	0	1
AGC	5	0	0	0	0	0	0	0
Cytologie indéterminée	75	14	1	0	0	0	0	9

Total	660	145	7	4	2	5	1	90
-------	-----	-----	---	---	---	---	---	----

L'étude des 4 séries cytologiques montre que :

- Les lésions bénignes ( CN ; infections spécifiques et INS ) représentent 77,21% ( 922/1194). 153 /922 cas soit 16,59% étaient HPV positifs.
- 197/1194 soit 16,49 % sur l'ensemble des cas étaient HPV positifs.
- 24 ,36% ( 48/197) des cas HPV positifs sont des HPV 16 .
- 2 cas de coinfections HPV 16+18.

La tranche d'âge la plus infectée s'étale entre 18 et 49 ans, soit 83,67% (82/98 cas HPV positifs ) dont HPV 16 et 18 représentent 36,58% ( 30/82) comme a été détaillée dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : distribution des HPV 16 et 18 par tranche d'âge dans les 670 cas de cytologies des séries 1 , 3 et 4**

Tranches d'âges	HPVc	HPV16	HPV18	HPV16+18	Autres types
18-29	29	10	1	0	18
30-39	25	7	4	0	14
40-49	28	7	1	0	20
50-59	6	3	1	0	2
60-69	3	1	0	0	2
Plus de 70 ans	1	0	0	1	0
Age inconnu	6	3	0	1	2
Total	98	31	7	2	58

Sur l'ensemble des 174 biopsies colligées à L'INO, le pourcentage des carcinomes invasifs aux stades II à IV est de 81 ,45% ( soit 101 cas sur 124 carcinomes épidermoïdes ). Ces chiffres corroborent les résultats d'une série de 4268 cas de

carcinomes invasifs du col de l'utérus traités à l'INO sur une période de 9 ans de Janvier 1985 à Décembre 1994 : 5% seulement étaient aux stades I et II opérables.

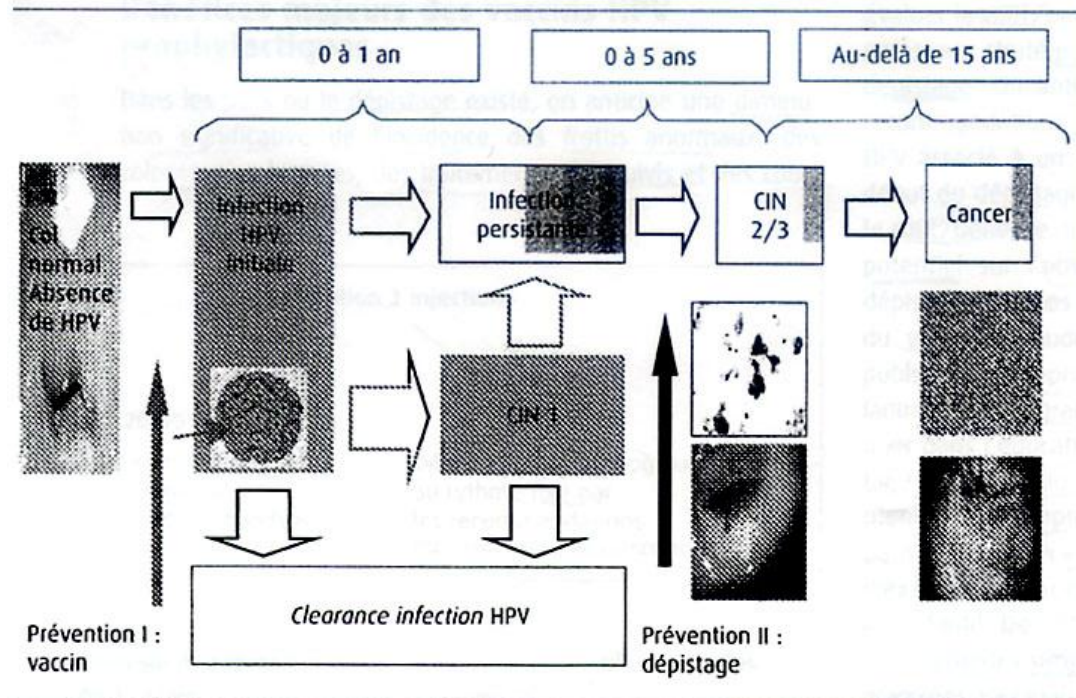
En conclusion , le cancer du col utérin pose un problème majeur de santé publique. Le nombre de cancer du col utérin survenant annuellement sur l'ensemble des 5 centres d'oncologie publiques et privés ( Rabat et Casablanca ) est estimé à 6000 dont 2250 sont traités.

Dans l'immédiat donc, la préoccupation majeure serait la lutte contre les cancers invasifs et la mise en place d'une structure et d'une organisation pour mettre en application le dépistage des lésions précancéreuses ( cytologie, typage HPV, colposcopie et biopsie ).



*Histoire naturelle du  
cancer du col<sup>[8;15]</sup>*





**Figure 7 : histoire naturelle de l'infection à HPV : impact de la vaccination**

Lors de l'examen histologique des cancers infiltrants du col utérin, les pathologistes du début du siècle dernier ont constaté la présence de lésions tumorales non infiltrantes, sans rupture de la lame basale, à proximité des lésions cancéreuses invasives. Elles ont été appelées « cancer in situ » et la théorie retenue à l'époque, et toujours admise actuellement, étaient que ces lésions précédaient l'invasion tumorale. De plus, dans de nombreux cas, on observe des CIN1 et CIN2 au voisinage des CIS ou CIN3. De ce fait, la séquence longtemps proposée dans l'histoire naturelle des carcinomes épidermoïdes du col utérin est la suivante :

Métaplasie malpighienne → CIN1 → CIN2 → CIN3 ou CIS → cancer infiltrant.



L'idée que le CIS précède le cancer invasif est devenue un paradigme qui justifie le traitement systématique de ces lésions et il est devenu maintenant contraire à toute éthique de laisser évoluer ce type de carcinome in situ afin de tester une hypothèse inverse. Cependant, nous n'avons pas actuellement d'idée très précise sur le risque réel de progression des CIS vers le cancer infiltrant.

De petites séries de patientes négligées ont montré que le CIS pouvait régresser spontanément dans 10 à 30% des cas et qu'il progressait réellement vers l'invasion tumorale dans 12 à 70% des cas.

La progression du CIN1 vers CIN3 puis vers le cancer invasif est largement admise, cependant il y a des discordances importantes entre les études évaluant l'évolutivité des lésions dues principalement à des modes d'évaluation du suivi différents.

Les CIN 1 sont considérés comme lésions bénignes mais avec un potentiel d'évolution vers une lésion de haut grade ou un cancer in situ limite.

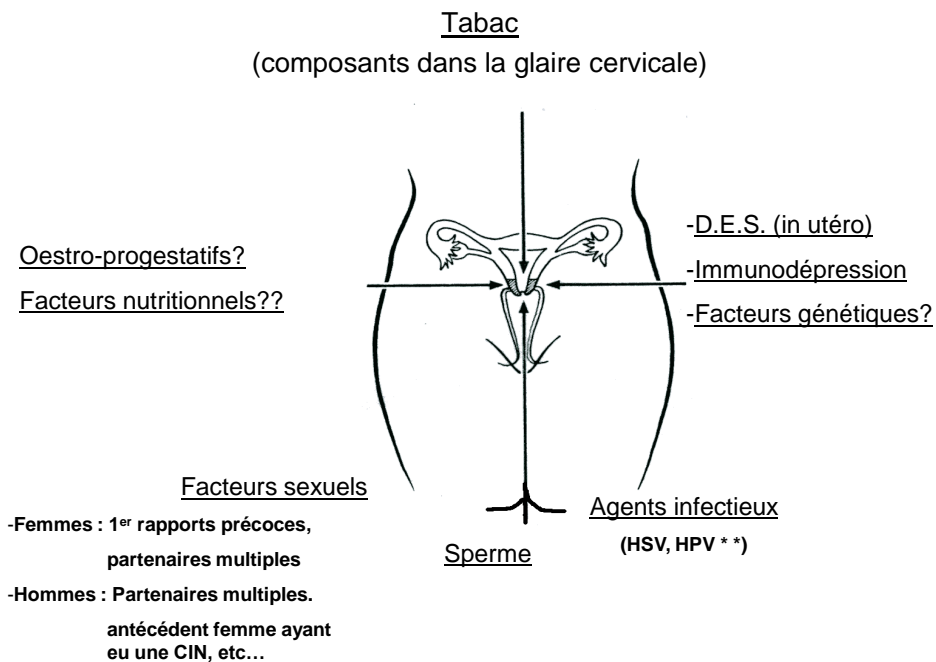
L'histoire naturelle des CIN1 est en général parallèle à l'histoire naturelle des infections à HPV. Il n'est pas justifier de traiter systématiquement ces lésions qui peuvent régresser parfois spontanément.



*Etiologie du cancer  
du col* <sup>[7;16;17]</sup>







**Figure 8 : Etiologies du cancer du col**

L'incidence du cancer du col reflète l'exposition à des facteurs de risque et le niveau des programmes de dépistage.

Concernant les facteurs de risque, on peut les résumer en disant qu'ils sont souvent en rapport avec l'activité sexuelle. Les facteurs épidémiologiques du cancer du col sont connus depuis très longtemps : l'âge précoce des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels, les grossesses multiples, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, les conditions socio-économiques, la consommation tabagique, la prise au long cours de la contraception orale et des facteurs immunologiques en rapport avec l'immunosuppression sont autant de paramètres de risque. Depuis la connaissance du rôle des papillomavirus dans la genèse des cancers du col et les récents travaux qui ont permis de corriger les

facteurs de risque anciennement connus par rapport au facteur papillomavirus, le profil épidémiologique a été quelque peu bouleversé. En effet, lorsqu'on effectue la recherche de l'ADN viral des HPV et qu'on corrige le risque par rapport aux autres facteurs de cancer du col, il apparaît que le risque relatif prioritaire de développer la maladie est l'infection à papillomavirus.

Les autres facteurs ne représentent qu'un risque relativement atténué. Il est donc très probable que l'agent épidémiologique et étiologique nécessaire au développement du cancer du col soit le papillomavirus. Toutefois, si ce facteur est un élément important, il n'est pas suffisant à lui seul pour déclencher le processus de transformation, et un certain nombre de cofacteurs qu'on retrouve d'ailleurs comme facteurs épidémiologiques, coopèrent avec lui. C'est le cas des maladies sexuellement transmissibles, des facteurs hormonaux, du tabac, des facteurs nutritionnels et immunologiques, en particulier la prise d'immunosuppresseurs chez les transplantées et l'immunodépression des séropositives pour le HIV. Aussi, on distingue des facteurs de risque de développer l'infection à papillomavirus et les facteurs de risque de développer un cancer du col. Le dénominateur commun de ces facteurs reste bien entendu les papillomavirus mais les autres facteurs ne se retrouvent pas toujours dans les deux groupes. Sont reconnus comme agents majorants le risque d'infection à papillomavirus et le risque de développer un cancer du col, les facteurs hormonaux et immunitaires.

Le niveau du programme de dépistage est le deuxième élément qui influence l'incidence du cancer du col utérin. Des arguments aujourd'hui bien établis indiquent que le dépistage de masse organisé est effectif sur l'incidence et la mortalité de ces cancers. Ainsi, lorsque le rythme des frottis est supérieur à 5 à 10 ans, la rentabilité du dépistage diminue considérablement. Depuis que certains programmes de

dépistage ont été institués, en particulier dans les pays nordiques, on assiste à une très nette diminution de la mortalité et de la morbidité.



*Dépistage du cancer  
du col utérin*

Le cancer du col utérin a généralement une évolution lente avec un très long intervalle asymptomatique puisqu'il y a en moyenne 13 ans entre la 1<sup>e</sup> transformation cellulaire et le stade de cancer invasif <sup>[18]</sup> .

Le cancer du col utérin est particulièrement accessible à l'examen clinique et à des tests de dépistage aisés à réaliser par le praticien, non invasifs donc relativement acceptables par les patientes, peu coûteux pour la collectivité. La lésion dépistée à un stade précoce est curable à 100% par les techniques non mutilantes. Il s'agit donc là d'une pathologie qui rentre parfaitement dans les cinq critères de prévention de Frame et dont la recherche doit faire partie sans aucun doute des programmes de dépistage systématique <sup>[19;20]</sup> .

En fait, le dépistage a pour but de diagnostiquer soit les lésions précancéreuses, soit un cancer à un stade in situ : il s'agit donc d'une méthode de prévention secondaire. Il est actuellement basé sur le trépied cytologie-colposcopie-biopsie <sup>[21]</sup> auquel s'ajoutent parfois la détection et le typage d'ADN viral. <sup>[22]</sup>

Le FROTTIS dépiste mais il y a des faux négatifs et des faux positifs.

La COLPOSCOPIE localise mais les lésions cervicales sont parfois invisibles.

La BIOPSIE affirme si elle a été réalisée à un site correct.

La CONISATION précise au maximum au prix d'une agression chirurgicale.

Le but du dépistage étant d'arriver à un diagnostic fiable sans imposer la conisation diagnostique. <sup>[23]</sup>

## A/ EXAMEN CLINIQUE :

L'examen en position gynécologique commence d'abord par l'inspection du périnée et de la vulve à la recherche notamment des condylomes qui peuvent être mis en évidence par l'application de l'acide acétique à 3% (blanchiment des lésions après 4 minutes).

Après avoir écarté les petites lèvres, le spéculum sera introduit sans lubrifiant (qui va altérer le matériel ramené), mais avec doigté et douceur. Un spéculum de taille adéquate et tiédi (par exemple en mettant la boîte à instrument sur un radiateur) diminue l'inconfort de l'examen pour la patiente. Le col doit être parfaitement mis en évidence et l'orifice du canal endocervical, bien visible. <sup>[17]</sup>

Dans les dysplasies et le carcinome in situ, l'examen clinique du col peut montrer des lésions d'aspect banal : ectropion, exocervicite, kystes de Naboth.

Le test de Schiller au Lugol n'est malheureusement pas spécifique. En effet, les lésions bénignes avec lesquelles le cancer pré-invasif peut être confondu (cervicite, leucoplasie, ectropion) apparaissent aussi comme iodo-négatives.

Dans le cancer invasif infra-clinique, le diagnostic est affaire de dépistage. Ce cancer nécessite un dépistage réalisé en premier lieu par un examen gynécologique bien mené dans des conditions adéquates. Les modalités et les techniques de l'examen gynécologique devraient être maîtrisées afin de réaliser un examen génital complet mais on tiendra compte aussi de l'importance de la recherche d'autres localisations ; en fait, chez une femme porteuse d'une lésion du col quel que soit son grade, un examen des parois vaginales et de la vulve doit être réalisé systématiquement et minutieusement. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.



Un examen de la vulve est indiqué devant une plainte fonctionnelle de la patiente ou chez une immunodéprimée ou devant une lésion macroscopique de la vulve.

La région périnéale doit être explorée de façon systématique en cas de lésion vulvaire ou chez l'immunodéprimée. En cas de condylome ou de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) chez la femme, l'examen du partenaire peut se justifier à cause de la transmission sexuelle du virus HPV. [24]

## **B) FROTTIS CERVICOVAGINAL :**

### **1-Technique :** [25 ;26]

Il est toujours réalisé avant le toucher vaginal. C'est en dehors des règles, pendant la période para ovulatoire, quand la glaire cervicale translucide produit un effet de loupe au niveau d'un orifice externe au maximum de son ouverture, que le prélèvement est conseillé.

La présence d'une leucorrhée accompagnée d'irritation et d'une muqueuse rouge vernissée, signe cliniquement une infection et doit faire reporter le prélèvement du frottis.

De même, des muqueuses atrophiques saignant au moindre contact, en raison d'un réseau vasculaire affleurant l'épithélium chez une femme ménopausée, non traitée, doivent faire l'objet préalable d'un traitement trophique local. Ce sont la qualité du prélèvement, la quantité suffisante et la bonne conservation du matériel cellulaire qui permettront au pathologiste d'améliorer la performance de cette méthode de dépistage.

Le prélèvement du frottis est un geste médical simple qui peut être pratiqué par tout médecin généraliste ou gynécologue.

Le clinicien s'efforcera de respecter un maximum de rigueur et de minutie au cours des différentes étapes de sa réalisation.

### **a- Mise en place du spéculum non lubrifié :**

Elle doit être douce et progressive pour le confort de la patiente et pour éviter un saignement iatrogène des muqueuses.

Introduit dans l'axe longitudinal de la vulve, le spéculum en prenant appui sur la fourchette entrouvre les petites lèvres, récline les vestiges hyménaux et progresse dans le tiers externe du conduit vaginal : à ce niveau une rotation d'un quart de tour replace les valves du spéculum à l'horizontale et permet de glisser sur les parois postérieure et antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal. C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités.

### **b- Prélèvement conventionnel :**

L'essuyage doux du col à l'aide d'un coton monté à l'extrémité d'une pince languette le débarrasse de ses sécrétions. Ainsi exposé, le col va permettre de réaliser des frottis sur trois niveaux. Quelle que soit la forme du col, on commencera toujours par l'exocol, car l'endocol est susceptible de saigner gênant ainsi le frottis de l'exocol.



Figure 9 : Matériel nécessaire à la réalisation du frottis

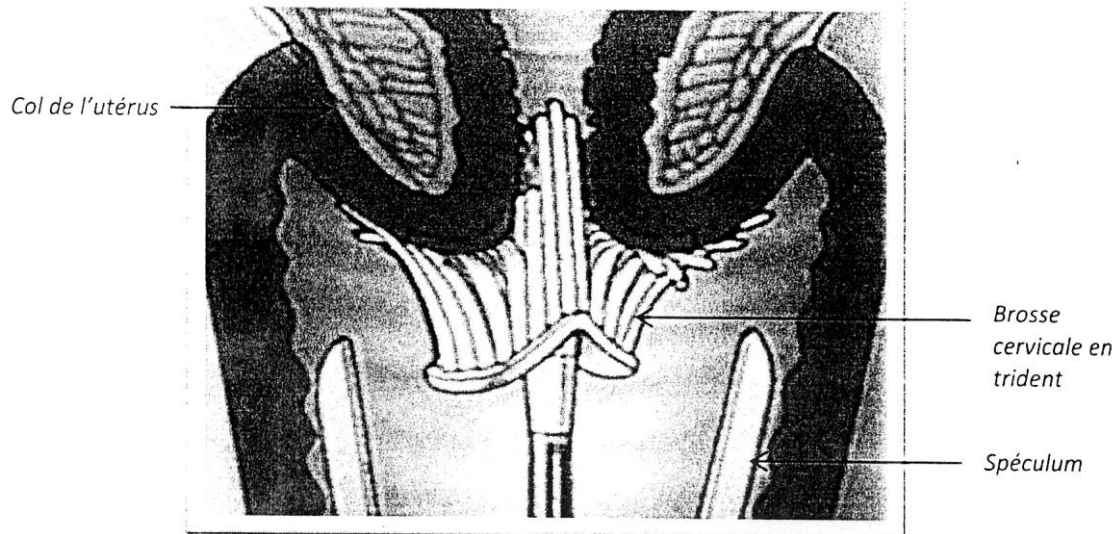
- **Exocol :**

L'idéal est de recueillir les cellules intéressant la jonction entre l'épithélium malpighien et glandulaire, lieu de naissance des dysplasies du col. Théoriquement cette zone se situe à la frontière circulaire entre la surface lisse et rosée exo cervicale et la zone rouge périvoricelle plus granitée ( ce repère est approximatif , il se définit bien sûr de façon plus précise à la colposcopie après application d'acide acétique ).

A l'aide de la spatule d'Ayre, petite spatule en bois à extrémité bifide bien adaptée à la zone jonctionnelle, un mouvement circulaire de 360° permet de racler les cellules de l'exocol , de la jonction et même de la partie profonde du vagin ( cul de sac vaginal postérieur ). Elle peut être remplacée par un trident (cytologie monocouche) dont l'embout sera introduit dans l'endocol , les parties latérales frotteront la jonction et l'exocol. C'est plus fréquemment utilisé pour les suspensions cellulaires.



**Figure 10 :Spatule d'Ayre raclant l'exocol et la jonction**



**Figure 11 : Prélèvement cervico-vaginal.**

Le matériel cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule est étalé sur une lame de verre, en évitant de repasser au même endroit, pour obtenir un étalement régulier des cellules. Il est inutile d'effectuer plusieurs lames au même niveau, car les lames en surnombre sont moins cellulaires et n'améliorent pas le diagnostic. Ils aboutissent tout simplement à des frottis hypocellulaires.

Les prélèvements réalisés au niveau de l'endocol et de la jonction endo-exocol sont étalés chacun sur une lame répertoriée et fixés à l'alcool-éther ou après pulvérisation d'une laque (respecter une distance de 15 à 20 cm) pour éviter le décollement des cellules.

Les lames seront rincées à l'eau courante pendant 3 minutes pour les frottis fixés à l'alcool-éther pendant 15 minutes pour les frottis fixés à la laque.

- **Endocol :**

Un écouvillon ou tampon est introduit dans le premier centimètre du canal endocervical, et par mouvement de va et vient à l'intérieur de l'endocol, on recueille des cellules glandulaires et du mucus endocervical. On déroule sur plusieurs lignes parallèles le suc recueilli sur le coton, sur toute la surface de la lame de verre : les cellules sont ainsi retrouvées en traînées ou en file indienne, ce qui permet une meilleure interprétation lors de la lecture.

Une cytobrosse ( cytobrush ) sera introduite dans le canal cervical en effectuant simultanément des mouvements de rotation de 90° à 180°. Elle doit ramener les cellules glandulaires des récessus profonds.

L'étalement se fait sur 3 lames répertoriées (gravées au crayon diamanté). Il est effectué de manière uniforme pour éviter la superposition cellulaire.

Spatule, trident et cytobrosse sont ensuite plongés dans un liquide tampon pour les examens moléculaires (extraction d' ADN )

En fait la cytobrosse endocervicale est réservée aux orifices externes peu perméables (nulliparité, ménopause, cols traités ). Elle n'est pas conseillée systématiquement en raison de la trop grande fréquence de prélèvements hémorragiques. Selon une étude anglaise <sup>[26]</sup>, l'utilisation de la brosse n'offre pas d'avantages par rapport à celle de la spatule d'Ayre en bois. En effet, on trouve la même proportion de frottis ininterprétables au cours de l'utilisation de chacun de ces deux instruments.



**Figure 12 : Cytobrosse introduite dans l'endocol.**



**Figure13: Matériel cellulaire de la cytobrosse plongé dans le tampon après étalement sur lame.**



**Figure14 : fixation de l'étalement par pulvérisation de la laque sur lame.**



**Figure15 : trident introduite dans l'endocol.**

Comme pour le prélèvement de l'exocol , la fixation est immédiate.

- **Vagin :**

A l'aide de l'extrémité arrondie de la spatule, on balaye les culs de sac latéraux. Les cellules ainsi recueillies sont étalées sur une lame de verre et immédiatement



fixées comme pour l'exocol. Lors du retrait du spéculum, on prendra soin de refermer les valves une fois le col désengagé.

**c- Frottis en couche mince :**

C'est une innovation technologique qui permet des performances diagnostiques au moins équivalentes à celles du frottis conventionnel, voire supérieures.

Son principal avantage sera la possibilité de faire des techniques complémentaires, en particulier la recherche de l'HPV.

La raison principale qui empêche l'interprétation des frottis conventionnels est la paucicellularité. Les autres raisons sont la présence du sang, d'inflammation, ou de défaut de fixation. Les industriels ont travaillé dans ce contexte pour améliorer la qualité du prélèvement en proposant de mettre les cellules en suspension dans un liquide de conservation. Pour le clinicien, le prélèvement se fait de la même manière que celui du frottis conventionnel en utilisant une brosse qui peut prélever la JSC et l'endocol ou en combinant l'usage d'une spatule et d'une brosse endocervicale. Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut aussi être laissée dans le flacon. Le clinicien n'a plus à prendre en charge l'étalement qui se fait au laboratoire. Actuellement deux modalités techniques qui utilisent des automates ont été validées : il s'agit du procédé ThinPrep de la société Cytyc et du procédé AutocytePrep ( tripath ), tous les deux approuvés par la FDA ( food and drug administration ) comme alternative au frottis conventionnel.

L'étalement en couche mince qui résulte de ces techniques élimine une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies, artefacts de superposition du frottis conventionnel mais la dispersion du matériel cellulaire

supprime aussi les repères visuels habituels. Les cellules ne sont pas aplaties sur le support mais déposées ; et la taille des éléments et les aspects tinctoriaux s'en trouvent modifiés. Les noyaux ne sont plus hyperchromatiques mais prennent un aspect vésiculaire et les cytoplasmes sont importants pour différencier l'origine cellulaire.

Le principe de base consiste en une première étape d'homogénéisation de la solution afin de séparer des groupes de cellules, de liquéfier le mucus tout en préservant les cellules. Ensuite, la solution est soumise soit à une pression négative qui l'entraîne à travers un filtre soit à un procédé de sédimentation <sup>[27]</sup>.

Un étalement cellulaire en monocouche sur une lame sera réalisé <sup>[28]</sup> de façon homogène et dans un cercle limité au centre de la lame, et les débris sont en bonne partie éliminés <sup>[27]</sup>.

- **La méthode AutocytePrep :**

Elle procède par centrifugation et enrichissement cellulaire à travers un gradient de densité, puis sédimentation sur une lame de microscope. Le liquide de conservation utilisé contient, en partie, de l'éthanol 24%. AutocytePrep recommande de détacher le dispositif de prélèvement ( brosse, spatule) et de le laisser dans le flacon durant tout le processus de préparation des lames, ce qui permet d'éviter toute perte de matériel <sup>[29]</sup>.

- **La méthode ThinPrep :**

Elle procède par filtration ; la collection des cellules est pratiquée sous vide sur la membrane du filtre qui est mise en contact avec une lame de microscope. Le liquide de conservation utilisé contient en partie du méthanol 50% . ThinPrep recommande seulement un rinçage vigoureux du dispositif.

La différence des deux procédés concernant le liquide de conservation, la technique de préparation et le mode de collection du matériel dans le milieu liquide de conservation se traduit par une présentation morphologique cellulaire presque similaire au microscope <sup>[30]</sup> .

**- Apport du frottis en milieu liquide par rapport au frottis conventionnel :**

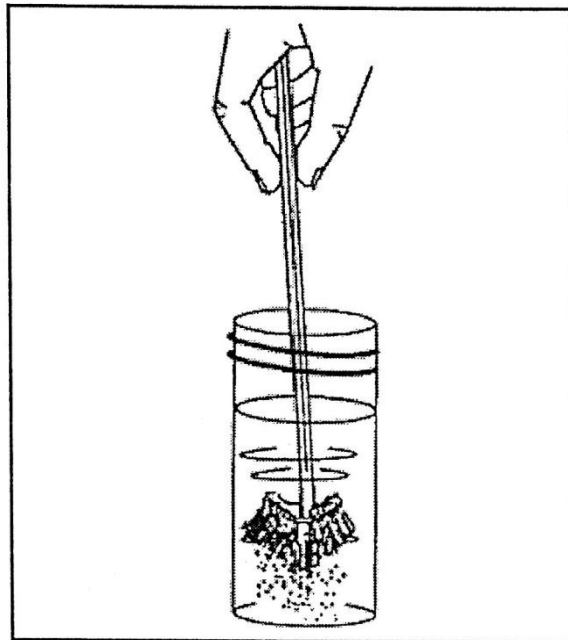
Les études publiées évaluent ses performances diagnostiques et comparent le plus souvent la méthode en couche mince et la méthode conventionnelle par études statistiques des anomalies cytologiques constatées. Le diagnostic de lésion de bas grade est augmenté de manière significative dans toutes les études. Le diagnostic de lésion de haut grade est le plus souvent augmenté, mais ne l'est pas toujours de manière significatives. Le diagnostic d'atypie mal définie varie d'une étude à l'autre. Certains auteurs trouvent une augmentation et d'autres une diminution. Ceci semble essentiellement dû à l'apprentissage de lecture en couche mince.

Au total, par rapport au frottis conventionnel réalisé selon la technique de Papanicolaou, les avantages reconnus du FCV en milieu liquide sont essentiellement d'ordre technique plus que diagnostique <sup>[31]</sup> :

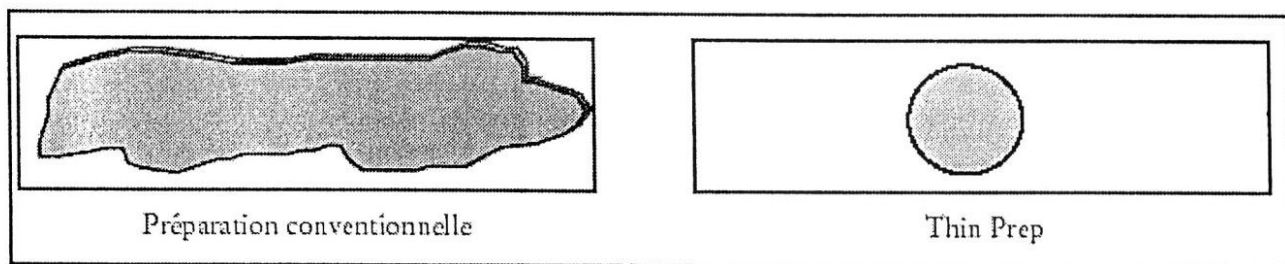
- absence de défaut d'étalement et fixation et donc réduction du nombre de frottis ininterprétables.
- meilleure adaptation à la lecture automatisée par ordinateur.
- possibilité d'utilisation des cellules en réserve pour la recherche d'HPV, chlamydia... Cette possibilité est source d'économie puisqu'il n'est pas nécessaire de convoquer la patiente de refaire un prélèvement.
- diminution de temps de lecture.



**Figure 16 : technique d'étalement sur lame**



**Figure 17 : Rincage du prélèvement dans le liquide fixatif**



**Figure 18 : Etalement sur la lame ,la préparation en couche mince permet une analyse plus aisée grâce a la localisation limitée**

**d-Immunohistochimie sur cytologie, prélèvement biopsique et pièce opératoire :**

Cette technique est basée sur l'application d'anticorps spécifiques dirigés contre une protéine nucléaire, l'oncoprotéine p53, qui exprime l'activité du gène p53 ( gène suppresseur qui régule la division cellulaire )

Les lames sont préalablement traitées par le silane (SiH<sub>4</sub> ). Cette substance liquidienne transparente permet de fixer le tissu sur le verre afin d'éviter son décollement au moment du traitement thermique destiné à réactiver les épitopes nucléaires et faciliter la fixation de l'anticorps anti-p53( anticorps primaire ).

Un anticorps secondaire lié à un colorant révélateur se fixe sur l'anticorps primaire ce qui permet de visualiser en lumière ordinaire le site de fixation de l'anticorps ( noyau ). Seuls les noyaux contenant la protéine p53 anormale seront marqués. L'expression peut être faible, moyenne ou forte ( surexpression ).

**e-Renseignements cliniques :**

La fiche de renseignements cliniques est le moyen de dialoguer avec le pathologiste à qui seront adressés les lames ou le flacon ( pour le frottis en couche mince) , elle comprendra :

- le nom du prescripteur ;
- le nom et le prénom de la patiente, son âge ;
- la date des dernières règles , le contexte hormonal, ménopause, grossesse....
- les traitement actuels ou antérieurs ( contraception orale, dispositif intra utérin ( DIU ), laser, radiothérapie ) ;

- la référence des antécédents cytologiques et histologiques.

Les renseignements cliniques sont trop souvent négligés. Ils facilitent pourtant l'interprétation du cytologiste :

- la découverte de placards de cellules endométriales au 3<sup>E</sup> jour du cycle chez une femme de 24 ans est banale, elle nécessite une exploration utérine chez une femme de 70 ans.
- la grossesse en cas de déciduose cervicale , donne des aspects cytologiques faussement inquiétants.
- les DIU entraînent souvent des anomalies épithéliales glandulaires « réactionnelles » ; la radiothérapie donne des atypies épithéliales permanentes des cellules non tumorales, parfois impressionnantes.
- il est fréquent d'observer des cellules dyskératosiques après traitement au laser.
- indiquer la référence des antécédents permet facilement au cytologiste s'il le souhaite, de comparer les lames actuelles et antérieures.

## **2) Résultats :**

### **a- Frottis normal :**

Un frottis dit normal ne comportant pas de cellules atypiques et dont l'aspect cytologique est en concordance avec le contexte clinique ( âge de la patiente et contexte hormonal).

### **b-Frottis pathologique** <sup>[3 ;25 ;32]</sup>

On peut discuter trois groupes principaux : les inflammations, les dystrophies, les états précurseurs du cancer du col et le cancer infiltrant.





- **Frottis inflammatoire :**

Sa définition est loin d'être aisée. Des germes et des polynucléaires sont fréquemment observés sur les frottis sans qu'il témoigne pour autant d'une cervicite et la définition d'un frottis inflammatoire est très variable d'un pathologiste à un autre. Les critères sont en principe l'abondance des cellules inflammatoires (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes ) et la présence de polynucléaires altérés. On peut parfois caractériser l'inflammation en identifiant les agents pathogènes :

- Trichomonases : parasite ovalaire, associé à des modifications épithéliales avec pseudo éosinophilie cytoplasmique et halo périnucléaire étroit.
- mycose : spores et filaments segmentés.
- Infection herpétique : cellules multi nucléés avec noyau en verre dépoli et inclusions nucléaires.
- Actinomyose : amas de germes basophiles à limites irrégulières et filamenteuses, (femmes porteuses d'un DIU)
- Infection à Gardenella : amas granuleux recouvrant les cellules épithéliales (« clue cells »)
- Surtout, les inflammations lorsqu'elles sont très intenses, peuvent gêner l'analyse des éléments épithéliaux et s'accompagner de modifications nucléaires réactionnelles, pouvant simuler des états précancéreux, voire cancéreux. Elles justifient un frottis de contrôle après traitement. Devant une cervicite, le gynécologue doit d'abord traiter l'infection avant de réaliser un frottis.

- **dystrophies :**

Ce sont des états très variés posant parfois des problèmes de diagnostics différentiels.



- **ectropion** :

Il répond à une éversion physiologique de la muqueuse endocervicale supérieure à 5 mm par rapport à l'axe du col. Sa définition est donc coloscopique. Il se traduit sur le frottis par de nombreux placards d'éléments glandulaires, volontiers associés à des cellules parabasales de remaniement (métaplasiques). Ce processus de « réparation » est parfois difficile à différencier d'une lésion néoplasique.

- **atrophie** :

Lors de la ménopause, l'atrophie profonde de la muqueuse se traduit cytologiquement par des cellules basales, à noyau souvent irrégulier, faussement hyperchromatique, avec un cytoplasme parfois orangéophile.

Devant cette dystrophie, on peut être amené à demander un frottis de contrôle après oestrogénothérapie locale qui aura pour effet de faire croître la muqueuse et de régulariser les anomalies cytologiques.

- **troubles de la maturation** :

Ils sont variés en pathologie cervicale, parmi les kératoses :

- ◆ l'orthokératose répond à une kératinisation de la surface du revêtement qui s'épidermise et donne cliniquement un aspect spontanément blanchâtre de la muqueuse (leucoplasie). En cytologie, on observe des squames cornées ou anucléées, éléments acidophiles sans noyaux. (Figure 15) Quelques squames isolées ne sont pas pathologiques.



**Figure 19 : squames anuclees dans l'orthokeratose.**

- ◆ la parakératose correspond à une kératinisation moins intense de l'épithélium avec persistance des noyaux. Elle se manifeste sur les frottis par des placards de cellules à noyaux pycnotiques et à cytoplasme orangéophile.
- ◆ la dyskératose répond à une kératinisation d'éléments cellulaires isolés, au sein de l'épithélium et correspond en réalité à une forme de mort cellulaire. Elle se traduit sur le frottis par des éléments cellulaires de petite taille à cytoplasme orangéophile.

Ces troubles de la maturation sont des lésions élémentaires de nature dystrophique mais pouvant accompagner des processus inflammatoires ou des lésions précancéreuses, voire cancéreuses.

- **lors de la grossesse :**

La déciduose, qui correspond à une transformation des éléments cellulaires du chorion, se traduit parfois en cytologie par des éléments cellulaires de grande taille ,

à noyau légèrement irrégulier, pouvant en imposer pour une lésion dysplasique, mais le diagnostic histologique en est facile.

- **radiothérapie** :

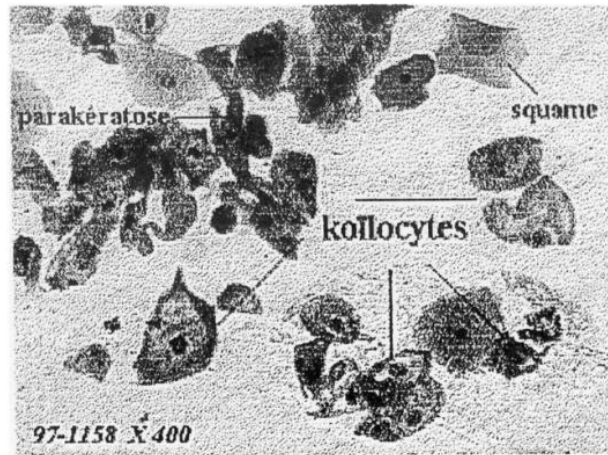
Elle donne des lésions non régressives sur les cellules non tumorales avec une augmentation de volume de la cellule et de son noyau.

• **Lésions précurseurs du cancer de col et cancer infiltrant** :

On peut distinguer les lésions malpighiennes et glandulaires. Les anomalies épithéliales malpighiennes selon la classification de Bethesda sont les suivantes :

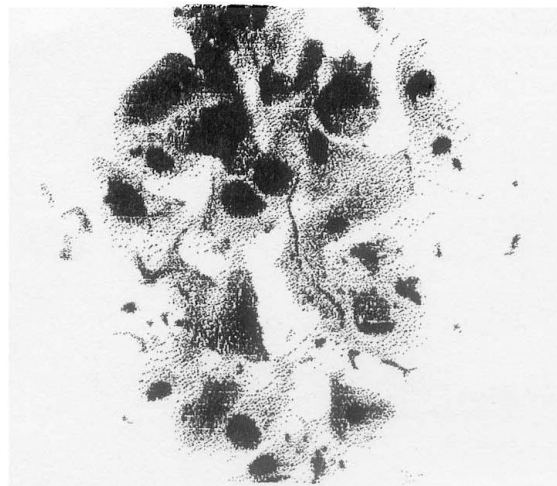
- lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade :infection à HPV/ dysplasie légère –CIN I.
- lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade : dysplasie modérée -CIN II / sévère- CIN III- carcinome in situ.
- carcinome épidermoïde infiltrant.

L'infection à HPV se traduit cytologiquement par la présence de koïlocytes ( Figure19 ) , cellules intermédiaires ou superficielles à cytoplasme clarifié, dont le noyau ( où siègent les virions ) est irrégulier . Ces modifications nucléaires sont importantes pour éviter les faux positifs car les clarifications cytoplasmiques peuvent s'observer dans des états dystrophiques ou des inflammations diverses, spécifiques (mycose) ou non. L'infection à HPV s'accompagne souvent de troubles de maturation à type de parakératose et de dyskétarose( Figure18)



**Figure 20 : cytologie d'une infection à HPV.**

Les néoplasies malpighiennes intraépithéliales cervicales ou dysplasies répondent à des anomalies dont la croissance et la différenciation épithéliale caractérisées par des modifications architecturales et cytologiques. Sur le frottis, on observe des cellules dyscaryotiques ( Figure 20) , au noyau augmenté de volume ( augmentation de rapport nucléo-cytoplasmique ) et à contours irréguliers. Ils sont hyperchromatiques , leur chromatine est dense disposée en mottes irrégulières ,les noyaux sont de taille diverse ( anisocaryose).



**Figure 21 : Aspect cytologique d'une néoplasie intra épithéliale cervicale II : CIN II.**

C'est l'histologie qui apprécie le degré de la CIN en fonction de la proportion des éléments atypiques se substituant à l'épithélium normal. La cytologie ne donne qu'une approche diagnostique car le frottis ne recueille que les cellules des couches superficielles et intermédiaires du revêtement et ne peut apprécier des modifications des couches basales.

- les néoplasies de bas grade correspondent à la présence d'atypies nucléaires au niveau des couches profondes. On ne peut donc distinguer cytologiquement l'infection à HPV de la dysplasie légère ce qui justifie le regroupement de ces lésions sous le terme de bas grade.

- dans la dysplasie moyenne, la moitié à deux tiers de l'épithélium sont remplacés par des cellules basales et anormales et la totalité de l'épithélium dans la dysplasie sévère. La koïlocytose de surface encore présente dans la CIN II, disparaît dans la CIN III. Ces deux entités constituant les lésions de haut grade se traduisent cytologiquement par de nombreux placards de cellules basales anormales.

- Le carcinome infiltrant peut être suspecté par le fond de diathèse tumorale du frottis, associant nécrose, hémorragie et inflammation. Les cellules épithéliales, isolées ou regroupées en placards plus ou moins cohésifs, présentent des signes de malignité souvent manifestes. Leur noyau est très irrégulier, hyperchromatique, doté d'un nucléole proéminent. En cas de forme mature on observe des cellules fusiformes kératinisées. Le fond de diathèse tumorale pouvant gêner l'analyse des éléments malpighiens explique les faux négatifs de la cytologie, paradoxalement plus fréquents que pour les néoplasies intraépithéliales.

- les lésions glandulaires sont plus difficiles à dépister par la cytologie car elles desquament peu et les anomalies sont souvent peu marquées. Ce sont le mode de

groupement des éléments cellulaires constituant les papilles et le caractère excentré des noyaux qui orientent vers une origine glandulaire.

- des anomalies épithéliales dont la signification est incertaine sont parfois observées. Elles correspondent aux ASCUS ( Atypical Squamous cells of undetermined significance ) ; et aux AGCUS (Atypical Glandular cells of undetermined significance). Leur pourcentage est variable d'un cytologiste à un autre. La relecture des lames, et en particulier la confrontation des aspects cyto-histologiques doivent diminuer le nombre des cytologies incertaines.

L'espaceur du rythme des frottis pourrait aboutir à un nombre élevé des ASCUS et AGCUS, le pathologiste cherchant à se couvrir au maximum par crainte des faux négatifs.

**c-classification :**

Traditionnellement, on se servait de la classification de Papanicolaou , qui est exclusivement cytologique, sans corrélation avec les données histologiques :

- classe 1 : frottis normaux
- classe 2 : frottis inflammatoires
- classe 3 : frottis dysplasiques et suspects.
- classe 4 et 5 : frottis cancéreux

Depuis plusieurs années, les cytologistes sont invités à abandonner cette classification. On leur reproche de ne pas tenir compte de la qualité technique des prélèvements et de leur caractère significatif ou non. De plus cette classification est imprécise. La classe 2 est faussement rassurante, et tous les cytologistes ne donnent



pas la même signification aux classes, notamment pour la classe 3 et de nombreux sous groupes ( classe 2+, 2-3 ) sont venus compliquer la terminologie [25 ;33] .

En 1988, un groupe de travail, réuni à Bethesda, ( USA) proposent la suppression de la classification de Papanicolaou en la remplaçant par la terminologie de Bethesda. Cette dernière révisée en 1991 et en 2001, est la seule recommandée par la cytologie.

### **Terminologie et classification cytologique :**

Nous avons adopté les terminologies et les classifications les plus récentes adoptées par l'ensemble des pathologistes :

#### **Terminologie de Ralph Richard :**

En 1973, Richard introduit une nouvelle terminologie : la dysplasie devient Néoplasie Cervicale Intraépithéliale ou CIN ( CIN pour Cervical Intraepithelial Neoplasia ). Plusieurs degrés étaient affectés à cette terminologie I,II et III. Chaque étape n'étant qu'une étape d'un processus continu.

CIN I : équivalent à la dysplasie légère.

CIN II : équivalent à la dysplasie moyenne.

CIN III : équivalent à la dysplasie sévère ou cancer in situ.

#### **Système de Bethesda 2001 révisé en 2003 : (Barbara S APGAR et al 2003) :**

Les pathologistes américains ont eu le souci de proposer une interprétation au frottis cervico vaginal utilisable par tous les cliniciens. La nouvelle catégorie ASC ( atypical squamous cell) remplace la catégorie ASCUS( Atypical Squamous Cell of undetermined significance).Elle est divisée en deux sous catégories ASC-US et ASC-H.

La catégorie AGUS ( Atypical Glandular Cells of undetermined significance ) est éliminée pour éviter la confusion avec la catégorie ASC-US et est remplacée par le terme de « cellules glandulaires atypiques » (AGC), dans le but d'identifier si les cellules sont d'origine endométriale , endocervicale ou indéterminée.

La présence des cellules endométriales normales ou anormales chez les femmes de 40 ans constitue une catégorie à part.

Dans le compte rendu du cytopathologique du FCV doivent figurer les éléments suivants ( tableau 5).

**Tableau 5 : Système de Bethesda 2001 révisé en 2003.**

<b>Nature du prélèvement</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytologie conventionnelle sur lames (exocol, endocol, jonction)</li> <li>• Cellules en suspension liquide (cytologie monocouche) (exocol, endocol, jonction)</li> </ul>	
<b>Qualité du prélèvement</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Satisfaisant pour l'évaluation</li> <li>• Satisfaisant pour l'évaluation mais limitée par (expliquer)</li> <li>• Non satisfaisant pour l'évaluation (expliquer)</li> </ul>	
<b>Interprétation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de lésion intra-épithéliale ou maligne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organismes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trichomonas vaginalis</li> <li>○ Filaments mycéliens évoquant du Candida</li> <li>○ Flore évoquant une cervico-vaginose bactérienne (gardnerella ou autre)</li> <li>○ Actinomycose</li> <li>○ Altérations cellulaires en rapport avec l'Herpes virus</li> </ul> </li> <li>• Altérations réactionnelles                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inflammation (incluant les réparations)</li> <li>○ radiation</li> <li>○ DIU</li> <li>○ Cellules glandulaires après hystérectomie</li> <li>○ atrophie</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellules endométriales chez une patiente de plus de 40 ans</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies des cellules épithéliales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cellules malpighiennes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atypie malpighienne (Atypical squamous cells) ASC                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ de signification indéterminée (Undetermined Significance) ASC-US</li> <li>▪ ne pouvant exclure une HSIL ASC-H</li> </ul> </li> <li>○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de <b>bas grade</b> (LSIL) :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HPV / dysplasie légère</li> <li>▪ CIN I</li> </ul> </li> <li>○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de <b>haut grade</b> (HSIL) :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysplasie moyenne</li> <li>▪ Dysplasie sévère</li> <li>▪ CIN II</li> <li>▪ CIN III</li> <li>▪ Carcinome in situ</li> </ul> </li> <li>○ Carcinome Malpighien</li> </ul> </li> <li>• Cellules glandulaires                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atypiques(AGC) : (indiquer le site d'origine probable)                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocervical</li> <li>▪ Endométrial</li> <li>▪ Non spécifié</li> </ul> </li> <li>○ Atypiques, en faveur d'une néoplasie :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocervical</li> <li>▪ Endométrial</li> <li>▪ Glandulaire</li> </ul> </li> <li>○ Adénocarcinome in situ endocervical</li> <li>○ Adénocarcinome :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocervical</li> <li>▪ Endométrial</li> <li>▪ Extra-utérin</li> <li>▪ Non spécifié</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AUTRES</li> </ul>	

**Le tableau 6 : Les équivalences entre les différents systèmes de classification :**

Classification Papanicolaou	Système des dysplasies	Système des CIN	Système Bethesda 2001
0	Insatisfaisant	Insatisfaisant	Insatisfaisant
1 (ou I )	Négatif	Négatif	Dans les limites de la normale
2 (ou II )	Négatif	Négatif	Changements cellulaires bénins associés à une infection, atrophie, métaplasie.
2 (ou II )	Pas de terme	Pas de terme	ASCUS ou AGCUS ou en faveur de bénignité
3 (ou III )	Pas de terme	Pas de terme	ASCUS ou AGCUS ou en faveur de dysplasie
3 (ou III )	Légère	I	LGSIL ( low grade squamous intraepithelial lesion)
Pas de terme	Modérée	II	HGSIL ( high grade squamous intraepithelial lesion)
4 (ou IV )	Sévère	III	
4 (ou IV )	Carcinome in situ	III	
5 (ou V )	Carcinome	Carcinome	Carcinome

**Classification OMS 2003 :**

Lésions bénignes : condylome acuminé

HPV bas risque

Condylome plan

CIN

HPV bas ou haut risque

CIN1 : dysplasie légère

CIN bas grade

CIN2 : dysplasie modérée

CIN3 : dysplasie sévère/CIS

CIN haut grade

Carcinome épidermoïde micro-invasif

HPV haut risque

Carcinome épidermoïde invasif

### **3) Indications :**

Le dépistage systématique du cancer du col doit être proposé à l'ensemble des femmes jusqu'à l'âge de 65 ans au moins. Ce dépistage commencera vers l'âge de 25 ans : en commençant le dépistage aux premiers rapports sexuels au lieu de 25 ans l'efficacité passerait de 91 à 91,5% seulement <sup>[34, 35]</sup> .

Les frottis doivent être de bonne qualité, tant au niveau de prélèvement que de la fixation et de la lecture des lames.

#### **Les frottis doivent être réalisés :**

- idéalement en début de cycle
- en dehors des règles ou de métrorragies
- en l'absence d'infection génitale basse
- en préconisant l'absence de rapports sexuels dans les 24h précédentes, ainsi que tout traitement par ovules ou douches vaginales
- avant le toucher vaginal
- en respectant un délai de 6 semaines si il est indiqué de refaire ou de contrôler le frottis précédant.

Depuis le consensus de Lille 1991, le rythme proposé est celui d'un frottis tous les 3 ans. Ceci concerne les femmes sans antécédents d'affection gynécologique ; sans anomalie constatée à l'examen clinique, et sans facteurs de risque, ces derniers (précocité des rapports sexuels, multiplicité des partenaires, tabagisme, immunodéficience...) ayant été récemment introduits <sup>[25 ;34]</sup> . Les femmes

antérieurement infectées par l'HPV, ou traitées pour dysplasie ou cancer du col, doivent bénéficier d'une surveillance tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

#### 4-Limites de la cytologie et techniques d'amélioration :

##### 4-1 Limites de la cytologie :

###### a- causes d'erreurs :

La cytologie est suffisante pour établir un diagnostic de certitude.

En effet, elle peut être source d'erreurs par **défaut**, suite à un prélèvement mal fait, à un recueil insuffisant, à un prélèvement qui n'a pas intéressé une zone dysplasique ou du fait d'une JSC excentrée (lésion associée à un ectropion). Le fond du frottis gêne parfois l'interprétation. Les anomalies cellulaires sont plus difficiles à déceler en cas d'importances cytolyses à Doderlein. Un fond très inflammatoire et des nappes d'hématies d'un frottis hémorragique peuvent masquer les cellules épithéliales. Parfois ce sont des frottis trop rapprochés qui ne laissent pas apparaître de cellules pathologiques desquamées. Les altérations carentielles de l'atrophie ménopausiques peuvent gêner l'interprétation cytologique. Il est donc toujours nécessaire de corriger ces anomalies avant de parler de lésions virales.

Elles peuvent être source d'erreurs par **excès** :

- les infections à trichomonas ou chlamydia pour des cytologistes non avertis, donnent des cellules à halos clairs pouvant évoquer des koïlocytes.
- les cellules dyskératosiques peuvent se voir dans les atrophies et les prolapsus.

###### b- problème de diagnostic différentiel : <sup>[3 ;25 ;34]</sup>

- les néoplasies intra épithéliales sont parfois difficiles à différencier d'une métaplasie malpighienne car dans les deux cas, les cellules concernées sont des éléments jeunes de type basal ou parabasal, dont le rapport nucléo cytoplasmique

est physiologiquement élevé. Ce sont les anomalies chromatinienne qui permettent, mais pas toujours de trancher.

- les cancers peu différenciés, immatures, posent un problème de diagnostic différentiel avec certaines métaplasies actives survenant dans un contexte particulièrement suppuré qui modifie les cellules : la totalité du frottis doit être examinée à fort grossissement, l'attention ne doit pas se porter sur les noyaux altérés, en rétraction, mais sur les noyaux florissants à la recherche de la structure « muriforme » pathognomonique du carcinome invasif. Il faut aussi tenir compte en faveur de la malignité de la disposition anarchique des noyaux au sein des placards, et de l'anisonucléose.

- les cancers différenciés peu matures, aux anomalies nucléaires atténuées, peuvent se confondre avec un ectropion remanié, dont l'inflammation et l'érosion créent un contexte trompeur. Sur un fond sale, hémorragique et suppuré, vont se disperser dans les deux cas des groupements épidermoïdes de petites cellules rondes, aux noyaux réguliers, denses, plus au moins ponctués.

L'inversion du rapport nucléo cytoplasmique, l'anisonucléose, l'épaississement de la membrane et la dilatation des nucléoles de l'ensemble des noyaux, la chromophilie intense et le relief des grains de chromatine plaident en faveur de la malignité. Il faut donc être très méfiant vis-à-vis d'un frottis pauci cellulaire comportant des troubles de la maturation.

- les cancers hautement différenciés et matures, parakératinisants, pour peu que la desquamation ait surtout intéressé les couches superficielles aux noyaux rétractés, peuvent à tort évoquer une dysplasie à cellules dyscaryotiques.

**4-2 Techniques d'amélioration :** <sup>[25]</sup>



Les patientes, les cliniciens et les anatomopathologistes sont tous trois impliqués.

La condition indispensable à l'amélioration du dépistage du cancer du col est l'élargissement de la population ciblée. Il est donc indispensable de développer des campagnes d'information et de sensibilisation des femmes au dépistage.

Tous les médecins traitants, les gynécologues mais également les médecins généralistes doivent donc participer au prélèvement. Les anatomopathologistes sont concernés au premier chef dans la qualité de dépistage : ils doivent être exigeants vis-à-vis du clinicien et faire refaire les frottis hémorragiques, inflammatoires, paucicellulaires et mal fixés. La conclusion du compte rendu délivrera un message clair et sans ambiguïté, parfois assorti de conseils. Ils doivent instaurer un contrôle de **qualité interne** portant sur l'ensemble de la chaîne, de l'arrivée du prélèvement au laboratoire ; jusqu'au départ du compte-rendu. Ce contrôle concerne :

- L'enregistrement des examens.

- La coloration et le montage des lames : il faut veiller au renouvellement régulier des colorants, les lamelles recouvrant les préparations seront de grande taille afin de disposer d'une surface importante de cellules à screener.

- La lecture des lames : elle est assurée par les anatomopathologistes et/ou par les cytotechniciens sous contrôle direct d'un pathologiste ; du fait du nombre réduit de cas pathologiques, un laboratoire, pour être crédible, doit lire au minimum 5000 à 10000 frottis par an.

Le nombre de frottis lus par les cytotechniciens ne doit pas être excessif et adapté aux aptitudes de chacun. Une moyenne de 60 frottis par jour semble raisonnable. Les frottis anormaux feront l'objet d'une discussion avec le pathologiste et des frottis pris au hasard seront systématiquement relus. Pour améliorer le

rendement du dépistage, il est essentiel de relire les antériorités cytologiques. Cela permet :

- ◆ D'évaluer le nombre de faux positifs lorsqu'à la suite d'un frottis ayant montré des anomalies, les biopsies pratiquées ne révèlent qu'un état dystrophique.
- ◆ De déceler les faux négatifs en relisant systématiquement les frottis antérieurs considérés comme négatifs quand apparaissent une biopsie ou frottis positif.

Il faut assurer des contrôles de **qualité externe** par l'utilisation et le développement de moyens simples, qui commencent à se mettre en place :

- système d'évaluation de qualité en cytologie gynécologique par un groupe d'experts permettant de définir et d'établir les normes de bonne qualité.
- formation continue obligatoire par l'intermédiaire de séminaires avec participation des pathologistes et des cytotechniciens.
- regroupement des données statistiques sur la cytologie gynécologique (nombre de cas pathologiques, répartition selon le type de lésions...) à l'échelon régional et national, ceci imposant aux laboratoires un codage systématique des lésions.

### **5-Problème des faux négatifs : [9 ;13]**

Il s'agit de femmes atteintes d'un cancer invasif ou de lésion précancéreuse malgré un résultat récent de frottis négatif. Le dépistage par frottis conventionnel n'est pas un outil parfait.

Le taux de faux négatifs des frottis est variable selon les études. Il a été estimé inférieur à 10 – 40 %. Ceci a pour causes :

- mauvaise qualité des prélèvements et/ou préparation des échantillons (mauvaise exposition du col, prélèvement hémorragique, peu de cellules de la jonction)

- Les cancers endocervicaux précoces disséminent peu de cellules (cellules non décelées).

L'utilisation combinée : Spatule d'Ayre et brosses endocervicales permet une réduction de la proportion de frottis pauvres en cellules endocervicales.

-Erreur de laboratoire : 5 – 20 %

Intérêt des mesures de contrôles de qualité :

- nouvel examen des frottis de femmes ayant un cancer invasif.
- Test diagnostic et examen de compétence (personnel).
- Contrôles de qualités internes
- Nouvelles technologies :

Cytologie en milieu liquide et/ou préparation en couche mince peuvent prendre un dépistage moins dépendant des performances du préleveur du frottis.

Dans une étude de plus de 7000 femmes, la technique en couche mince a permis une amélioration de 65 % de détection des lésions précancéreuses, comparée au frottis classique de Papanicolaou.

Autres avantages des lames en couche mince :

- Utilité lors d'un test HPV
- Sensibilité : supérieure
- Spécificité : meilleure

- Inconvénients : coût de formation, prélèvement, transport et préparation.

### **6-Modalités du dépistage : intervalle et rythme du frottis.** <sup>[12;16 ;36 ;37]</sup>

Le dépistage du cancer du col utérin est de loin le plus efficace des dépistages des cancers. Dès 1986, un groupe d'experts du CIRC et de l'UICC avait montré, à partir des données de nombreux programmes de dépistage dans le monde, que si le dépistage réunissait certaines conditions d'organisation et de qualité, on pouvait réduire l'incidence cumulative de près de 93,5%, grâce à un frottis annuel chez les femmes de 25 à 65 ans qui participent régulièrement. Un frottis réalisé tous les 3 ans, dans les mêmes conditions, pouvait réduire l'incidence cumulative de 90,8%, tous les 5 ans de 83,6%.

Moyennant donc une bonne gestion et une politique judicieuse, le dépistage du cancer du col utérin peut contribuer de manière considérable à réduire l'incidence et la mortalité associées à cette tumeur.

Malgré ce constat, le dépistage du cancer du col de l'utérus fait en permanence l'objet de multiples controverses, surtout en France. Elles ne portent pas tellement sur l'intérêt ou sur l'efficacité de ce dépistage, mais sur ces modalités. En effet , probablement par manque de culture dans le domaine de la santé publique, les recommandations de la Conférence de Consensus de Lille de 1991 et les recommandations du comité d'experts de l'ANDEM qui préconisent jusqu'à 65 ans un dépistage tous les 3 ans à partir de 25 ans pour la première, à partir de 20 ans pour la seconde , après deux premiers frottis normaux à 1 an d'intervalle, sont violemment critiquées, les recommandations insistaient également sur la nécessité d'organiser le dépistage, d'évaluer le programme et de le doter d'un contrôle de qualité.

En attendant la mise en place du dépistage organisé :

Il est fondamental d'insister sur la recommandation actuelle : nécessité de réaliser un frottis à toutes les femmes de 20 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle, au rythme triennal après 2 frottis normaux réalisés à un an d'intervalle en début du dépistage (chez les femmes symptomatiques ou dont le frottis est ou a été anormal, le calendrier des frottis systématiques de dépistage ne s'applique plus). Tous les termes de cette recommandation sont importants :

- ayant ou ayant eu une activité sexuelle : car on voit trop souvent des cancers chez les femmes qui n'ayant plus de rapports ont arrêté le dépistage ;

- à partir de 20 ans : et non dès le début de l'activité sexuelle, car avant 20 ans il n'y a pas de cancer invasif. On va le plus souvent trouver des lésions à bas grade qui régressent à cet âge spontanément dans le plus de 90% des cas ;

- jusqu'à 65 ans : ne s'applique qu'aux femmes qui ont été jusque là régulièrement dépistées ;

- au rythme triennal : car parmi les femmes qui font des frottis, 50% en ont encore dans un délai de <de 2 ans, or avec les 5 400 000 de frottis réalisés chaque année en France, on pourrait couvrir toute la population.

Il est impératif de mettre tout en œuvre pour augmenter la couverture du dépistage spontané, il n'est pas suffisant d'en assurer la totale gratuité puisque le taux parmi les bénéficiaires de la CMU n'est que de 15,5%. Il faut sensibiliser tous les partenaires :

- Les femmes d'abord par des actions d'information ;
- Les partenaires de santé : la particularité française est de 85 % des frottis sont réalisés par les gynécologues. Il faut amener les médecins généralistes à participer au dépistage par des actions d'information, voire de formation pour cet acte médical.

S'opposer aux recommandations de la conférence de consensus de Lille et aux recommandations du groupe d'experts de l'ANDEM n'est pas acceptable, ni pour des raisons économiques, ni surtout pour des raisons éthiques ; certes un dépistage tous les ans plutôt que tous les 3 ans améliore l'efficacité, mais de moins de 2% (91,8% au lieu de 93,5%). En revanche, par définition, il multiplie considérablement les faux positifs, augmente le dépistage de nombreuses lésions qui régressent spontanément. Il est de ce fait source de nombreuses inquiétudes, d'examens diagnostiques et traitements inutiles.

Augmenter la participation permettrait d'éviter des centaines de nouveaux cas ou de décès alors que, maintenir un frottis tous les ans, permet seulement d'en éviter une vingtaine.

Un des grands enjeux de la médecine des prochaines années c'est d'être, non seulement efficace, mais efficiente et de grande qualité.

Il est donc urgent que le dépistage, à l'image d'autres pays, soit organisé efficacement et rapidement, c'est le seul moyen de faire baisser l'incidence de ce cancer comme en Finlande ou en Islande par exemple.

En effet, les conclusions de jury de la conférence de Lille rejoignent celles du comité d'experts de la communauté européenne pour indiquer qu'un frottis effectué tous les 3 ans, après deux premiers frottis annuels normaux, est suffisant. Les arguments développés pour étayer ces recommandations sont les suivants :

-le rapport coût-efficacité indique qu'un frottis effectué tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 64 ans est suffisant pour assurer un dépistage rentable du cancer du col puisque la réduction d'incidence de ce cancer est pratiquement peu

modifiée lorsqu'on effectue un frottis tous les ans ou tous les 3 ans. En effet, dans le premier cas, cette réduction est de 93%, dans le second cas, elle est de 91%.

-les arguments connus depuis de nombreuses années sur l'histoire naturelle du cancer du col montrent qu'il s'agit d'une maladie qui apparaît après une longue période d'évolution. Cette période est marquée par l'installation des néoplasies intra-épithéliales ou dysplasiques, qu'il est toujours possible d'appréhender et de traiter dans un délai de 3 ans sans majorer le risque de cancer invasif.

La pratique des frottis annuels effectués de façon spontanée, comme c'est le cas en France, n'a pas entraîné de réduction sensible du cancer du col depuis 30 ans.

En l'état actuel des connaissances, si ces arguments peuvent avoir une valeur relative dans les pays où le dépistage est organisé, ils ne peuvent en tout cas pas être appliqués stricto sensu dans notre pays, où le dépistage est une initiative et reste encore très imparfait.

Voici quelques arguments pour étayer cette affirmation.

❖ le frottis est une méthode imparfaite dans les pays où le dépistage est spontané, les CIN et les cancers débutants du col asymptomatiques, seuls les frottis permettent de les appréhender. Pour optimiser le dépistage et la prévention, les frottis suivis d'une colposcopie en cas d'anomalie même mineure doivent être la règle. Dans beaucoup de pays Européens, la colposcopie est effectuée par le médecin pour la mise en évidence des lésions cervicales. Dans la grande majorité des cas, elle permet de redresser les diagnostics sous-évalués par les frottis. Toutefois, des excès et des insuffisances commencent à se faire jour. Sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas absolues. Elle requiert par ailleurs formation et expérience prolongées pour être correctement appliquée. Aussi, du fait de son coût et de la compétence qu'il requiert,

ce système est inapplicable à large échelle. C'est pourquoi l'amélioration des techniques simples de dépistage par une bonne formation des médecins et des cytologistes est la priorité. On ne peut donc extrapoler les recommandations de la conférence de Lille au dépistage individuel, comme celui qui est réalisé en France, sans risque de majorer le nombre de cancers si une colposcopie systématique n'est pas effectuée. On peut légitimement penser que la réduction du rythme des frottis dans les pays sans programme de dépistage organisé entraîne une majoration très sensible des imperfections du dépistage cytologique annuel et suggèrent de ne pas appliquer ces recommandations.

❖ si effectivement le cancer du col naît le plus souvent à partir des lésions précurseurs, il n'est pas prouvé que ces dysplasies évoluent de façon graduelle. Si cette évolution est effectivement en moyenne d'une dizaine d'années, l'installation d'emblée d'une dysplasie grave a été rapportée dans de nombreux cas. D'autre part, les cancers du col d'évolution rapide en particulier chez la femme jeune, sont en nette augmentation depuis quelques années et témoignent d'un bouleversement épidémiologique de la maladie. Le rôle des Papillomavirus dans ces nouvelles formes évolutives n'est pas à exclure. D'ailleurs l'incidence croissante des adénocarcinomes du col utérin en est la preuve. En réalité, la biologie spécifique de chaque lésion est probablement l'élément majeur qui conditionne les évolutions plus au moins rapide des lésions précurseurs, c'est ainsi que l'aneuploïdie, témoin du mauvais pronostic évolutif des dysplasies moyennes et 80% pour les dysplasies sévères.

❖ Seuls les pays où les programmes de dépistage sont organisés enregistrent une réduction sensible de l'incidence du cancer du col. En France, l'absence de programme de dépistage organisé fait toujours apparaître 6000 nouveaux cas de cancer du col tous les ans. Moins de la moitié de la population est dépistée, parfois



trop surveillée, alors que plus de la moitié n'a pas accès à ce dépistage ou n'est pas suffisamment informée sur sa nécessité. De fait, si le nombre annuel de frottis en France est d'environ 5 millions, ce qui représente pour les 14,5 millions de femmes qui devraient en bénéficier 0,35 frottis par femme, cette démarche n'a pas modifié l'incidence de ce cancer.

Bien organisé, le dépistage du cancer du col de l'utérus permet de diminuer l'incidence et la mortalité par cette tumeur. Il est important que les responsables de la santé sachent que le dépistage ne peut se justifier que s'il est bien organisé, bien évalué et s'il est doté d'un système d'assurance qualité. Les résultats du dépistage ne s'obtiendraient que si toutes les conditions d'un dépistage efficient soient réunies.

Les médecins doivent avoir un minimum de formation en santé publique pour bien comprendre que le dépistage ne suit pas les mêmes règles éthiques, déontologiques et d'organisation que la médecine curative.

Imposer un rythme trop rapproché des frottis a des conséquences délétères pour les femmes et est responsable d'une mauvaise utilisation des ressources de plus en plus rares.

### **7-Effets et intérêt du dépistage organisé** [11 ;12 ;16;37 ;38 ;39]

Le dépistage organisé et le traitement de lésions précancéreuses constituent une démarche cohérente aujourd'hui parfaitement démontrée, qui contribue à une prévention effective de la maladie.

Il est prouvé qu'un programme organisé, au niveau de populations définies et identifiées utilisant les frottis comme moyen de dépistage, est une démarche efficace pour réduire l'incidence du cancer du col, celle-ci étant influencée par l'exposition à des facteurs de risque d'une part et au niveau des programmes de dépistage dans les

pays concernés d'autre part. C'est ainsi que dans les pays d'Amérique du sud, où l'incidence est élevée, les facteurs de risque sont prédominants et le niveau de dépistage bas (55 cas pour 100 000 femmes), en Israël et les pays nordiques l'incidence est basse (3 pour 100 000 femmes) et le niveau du dépistage y est convenable.

Le dépistage organisé en Finlande depuis 1963 a permis une réduction de 80%. La réduction est comparable dans les autres pays du nord de l'Europe comme l'Islande et la Suède, dont la population bénéficie d'un dépistage organisé. Aux USA, le dépistage a entraîné une réduction de 74% de l'incidence du cancer invasif entre 1955 et 1992. Le dépistage organisé est supérieur au dépistage spontané quant à la réduction d'incidence du cancer invasif. En Grande-Bretagne, le taux de couverture atteint 85% en 1994 grâce à une meilleure organisation. En France, le dépistage est laissé à l'initiative individuelle et seulement la moitié des femmes en bénéficient (20% des femmes âgées de plus de 60 ans). Un effort d'organisation du dépistage dans certains départements a permis d'obtenir une participation de 80% en 4 ans et demi dans le Bas -Rhin et de 57 % en 3 ans dans le Doubs. Pendant la période 1983 - 1987, le taux annuel d'incidence des cancers invasifs en France était de 15,3 pour 100 000, le taux a été réduit à 8,6 pour 100 000 en 1992.

La participation des femmes reste le critère principal de succès de toute campagne de dépistage, l'impact des actions de sensibilisation ( le rôle important des médias , appels téléphoniques reçus par la structure de gestion ,les remarques faites lors des consultations médicales , publi-postage de sensibilisation en fonction des données du registre de dépistage), tous ramèneront à une augmentation de prévalence des lésions précancéreuses détectées ce qui prouve l'intérêt d'étendre le dépistage au maximum. Ainsi, le recrutement pour réaliser un frottis cervical, des

femmes ne participant pas de façon spontanée au dépistage des cancers du col, serait le moyen le plus efficace pour réduire l'incidence et la mortalité, sous couvert d'une excellente qualité des prélèvements et des interprétations. Plusieurs obstacles ont été mis en évidence par les trois campagnes expérimentales du département des Bouches du Rhône à l'intention des femmes en situation médicosociale défavorisée :

- L'impossibilité d'identifier de façon précise les femmes « sans frottis depuis plus de 2 ans » par les seuls fichiers des caisses d'Assurance-maladie, les frottis réalisés dans les hôpitaux publiques et les centres médicaux du conseil général ne pouvant être comptabilisés et intégrés dans le fichier centralisé de la structure de gestion. Une sélection précise permet d'intensifier la communication auprès des femmes concernées.

- Les freins personnels puissants d'ordre culturel et économique majorés chez les femmes étrangères et/ou en situation précaire.

- Le faible potentiel de recrutement d'une communication réalisée par les travailleurs sociaux, n'atteignent qu'une minorité de personnes.

- La très faible participation des femmes jeunes probablement plus concernées par le dépistage individuel et une participation plus satisfaisante après 50 ans.

- Le nombre insuffisant de sites de prélèvements gratuits. Les femmes réalisent le prélèvement le plus souvent dans les sites sans avance de frais, proches de leur domicile, qu'elles connaissent et qui sont mentionnés sur la lettre d'invitation. A ce propos, il est regrettable que les laboratoires d'analyses médicales dirigés par les pharmaciens biologistes (les plus nombreux) ne soient pas autorisés à prélever les frottis cervicaux sous couvert d'une formation spécifique. Cela réduit l'accès aux prélèvements de nombreuses femmes et s'oppose à une formation officielle et efficace des préleveurs de ces structures.

Nous avons en outre constaté l'efficacité d'une relance d'invitation, la qualité optimale des frottis prélevés par les gynécologues (une formation devrait être requise pour les autres préleveurs), la rareté des prélèvements réalisés par les médecins généralistes alors que les cabinets d'anatomocytopathologie ont quasiment cessé cette activité.

Le dépistage cytologique par prélèvement médical reste toutefois la méthode la plus appropriée. nous pensons qu'une communication renforcée, qu'une offre importante de sites de prélèvement de proximité sans avance de frais et que la réalisation des frottis par les gynécologues ou les professionnels féminins formés permettraient d'augmenter la participation et la qualité des prélèvements, facteurs de réduction de l'incidence et de la mortalité.

A ce jour, le dépistage individuel des cancers du col en France laisse compte plus d'un tiers de la population féminine, part la plus exposée aux formes graves de cancer du col. Cela est d'autant plus inacceptable que le dépistage cervical est simple, efficace, peu onéreux et décèle des états précancéreux dont le traitement, presque toujours conservateur et ambulatoire, procure une guérison quasi certaine.

La correction de cette inégalité est l'affaire de tous : professionnels de santé, élus, responsables administratifs, associations de malades.

Il est actuellement très clairement démontré qu'il est indispensable d'organiser le dépistage selon les modalités élaborées par les autorités sanitaires pour être efficaces. Voici les éléments essentiels de cette organisation :

- obtenir une participation maximale des femmes de la population concernée,
- pouvoir identifier toute participante au programme afin de faciliter sa participation et son suivi après dépistage,

- créer les conditions pour que les frottis soient bien prélevés et fassent l'objet d'un système d'assurance qualité permettant de suivre la qualité des prélèvements dans le temps,
- s'assurer que les frottis soient bien interprétés et fassent l'objet d'un système d'assurance qualité de l'interprétation des frottis,
- assurer le suivi des femmes dont les résultats sont suspects ou pathologiques,
- évaluer en permanence les résultats du programme : taux de participation, résultats des frottis, évolution de l'incidence et de la mortalité, confrontation cyto-histologique.

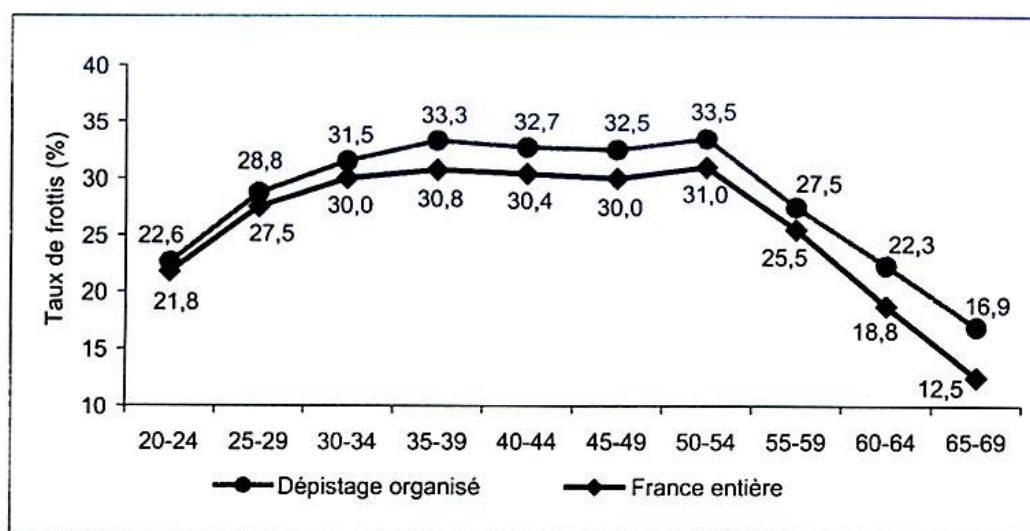
Parmi les principes de santé publique qui président toute action de dépistages, on cite essentiellement :

- l'efficacité ne se mesure pas au nombre de cancers dépistés mais à la réduction de l'incidence et de la mortalité.
- une action de dépistage ne permet pas de découvrir tous les cas, le dépistage est par nature probabiliste.
- l'efficacité est liée à la qualité de l'action.
- l'efficacité est liée aux modalités du dépistage.
- plus on augmente le rythme de dépistage, plus on augmente les coûts pour une efficacité marginale très faible et les coûts marginaux peuvent atteindre des sommes considérables.

Organiser le dépistage de ce cancer tout en respectant les principes de base de système de santé est donc une urgence. Freiner le développement du dépistage

organisé est certainement non seulement une erreur, mais une véritable faute. Il est essentiel que la prévention et les soins offerts aux femmes ne soient pas entachés par des problèmes de qualité.

Il est donc urgent que le dépistage soit organisé efficacement et rapidement, c'est le seul moyen de faire baisser la mortalité et l'incidence du cancer du col comme cela a été démontré dans les pays nordiques.



**Figure 22 : comparaison dépistage individuel/dépistage organisé en 2000.**

Depuis les recommandations de l'ANDEM 1994 qui étaient : « le dépistage ne peut réussir que s'il est organisé » plusieurs groupes de travail ont été créés par la Direction générale de la santé, ce sont réunis et n'ont jamais abouti. Le dernier groupe est allé au bout de son projet et le cahier des charges a été posé en décembre 2005. Il précise le choix du dépistage cytologique, les critères d'inclusion, les stratégies d'invitation des femmes, le suivi des frottis anormaux, le contrôle de qualité, l'évaluation, le coût prévisionnel.

Il faut maintenant la volonté politique de le mettre en œuvre. En espérant que ce projet recevra une suite positive, il est évident que sa mise en œuvre ne sera pas immédiate.

## 8-Suivi des patientes : <sup>[24]</sup>

### Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypies des cellules malpighiennes (ASC)

- Frottis ASC-H (dans 40% des cas : CIN2 , CIN3, exceptionnellement cancer invasif) : colposcopie d'emblée.

- Frottis ASC-US (dans 5 à 10% des cas : CIN 2 , CIN3, exceptionnellement cancer invasif) : soit colposcopie d'emblée , soit frottis de contrôle 6 mois plus tard , soit recherche HPV potentiellement oncogènes.

### Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

La recherche des HPV en première intention n'est pas recommandée dans les lésions de bas grade en raison du taux élevé de positivité dans ce type de lésions.

### Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade(HSIL)

- Colposcopie d'emblée (2<sup>e</sup> frottis inutile et dangereux) pour repérer les lésions et orienter les prélèvements qui doivent être de bonne qualité. Si l'intégrité des lésions cervicales, notamment vers le canal endocervical , n'est pas observée , la colposcopie n'est pas satisfaisante : exérèse à visée diagnostique.

- Puis 1<sup>e</sup> contrôle à 3-6 mois : colposcopie et frottis utérin avec biopsies dirigées et/ou curetage endocervical selon l'aspect colposcopique et la situation de la JSC.

- Si les examens sont normaux : répéter à 6 mois – 1 an, puis cytologie annuelle.

- Si les examens sont anormaux : traiter les lésions résiduelles selon leur sévérité et leur situation.



- Recherche des HPV : non recommandée en 2002 pour le suivi des patientes après conisation (études en cours)

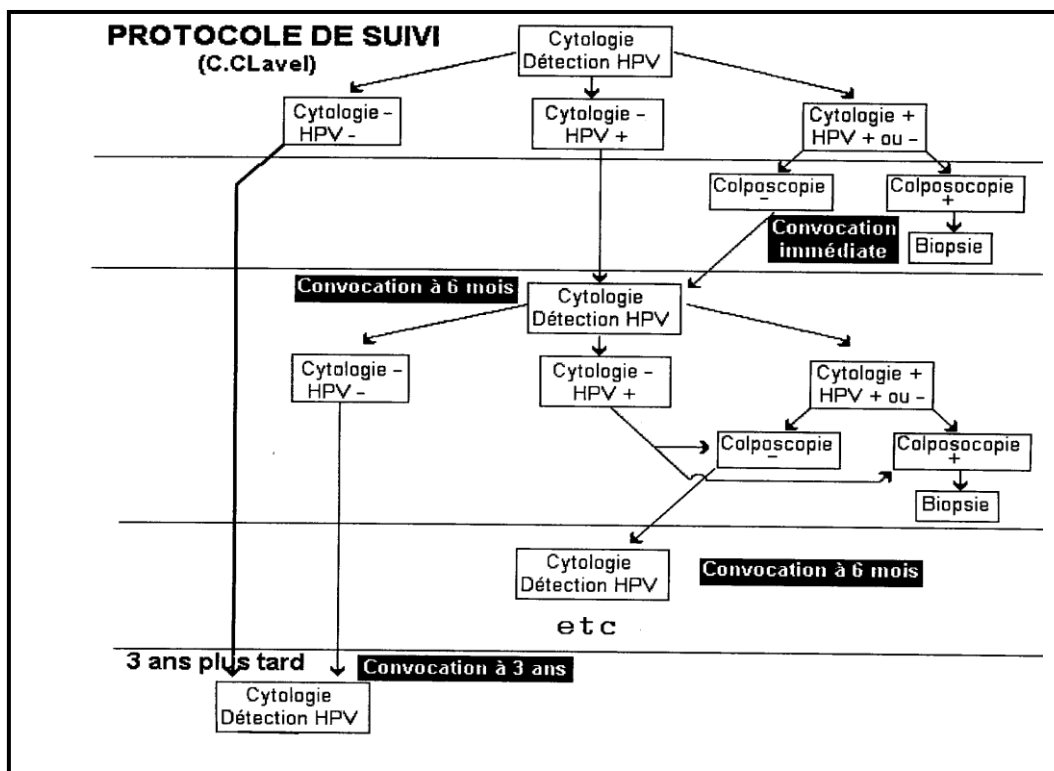
Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires :

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

Si les examens sont normaux :

-en cas d'atypies des cellules glandulaires (endocervicales , endométriales ou sans autre précision), il est recommandé de refaire un frottis à 6 mois ;

-en cas d'anomalies cytologiques de type adénocarcinome in situ ( AIS ) ou adénocarcinome ( endocervical , endométrial ou d'origine non précisée ) ou suggérant une néoplasie , une conisation diagnostique associée à un curetage de l'endomètre est recommandée.

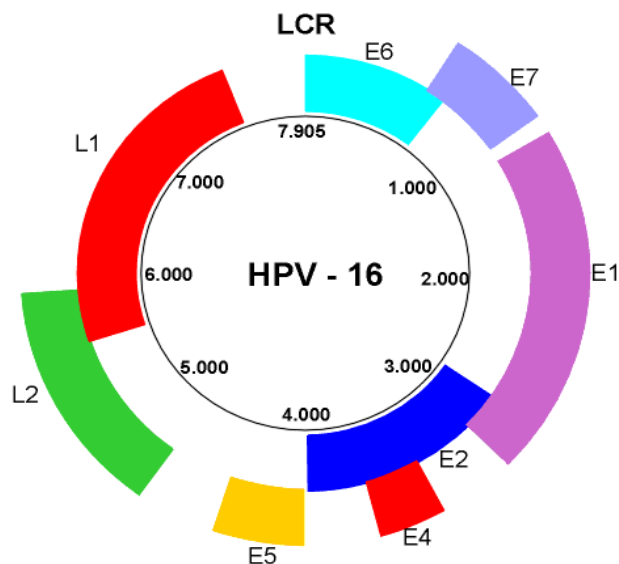


## C /LE TYPAGE HPV :

### 1) HPV agents infectieux et oncogènes :

#### a-Définition : <sup>[8]</sup>

Les HPV sont des virus non enveloppés. Leur capside est formée de 72 capsomères, disposés selon une symétrie icosadrique. Le génome des HPV est constitué d'un ADN circulaire double brin qui comporte une dizaine de phases ouvertes de lecture (ORF) regroupées en deux régions : région E Early codant les protéines fonctionnelles (E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7) et la région L late codant les protéines de la capside L1 et L2.



**Figure 23 :structure génomique des HPV**

On distingue :

- les HPV cutanés qui sont responsables de verrues ou d'épidermodysplasie verruciforme

- les HPV muqueux subdivisés en deux groupes :
  - les HPV dits à bas risque oncogène responsables de condylomes;
  - les HPV dits à haut risque oncogène responsables du cancer du col utérin.

### **b-Epidémiologie de l'infection génitale à HPV :**

L'infection par les HPV génitaux est une IST touchant principalement les femmes jeunes entre 20 et 30 ans et acquise très précocement lors de la vie sexuelle

- prévalence :D'après l'OMS, la prévalence mondiale des infections à HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées.

Il a été démontré que le risque à dix ans pour développer un CIN3 ou un cancer était de 17,2% pour l'infection à HPV 16 et de 13,6% pour l'HPV 18 <sup>[40]</sup>. Parmi les génotypes d'HPV à bas risque oncogène, les types 6 et 11 seraient retrouvés dans près de 90% des lésions (condylomes et LSIL) <sup>[41]</sup>

- incidence :

Les incidences les plus élevées, sont retrouvées en Amérique du Sud et en Afrique, alors que les plus basses sont observées en Europe, Amérique du Nord et surtout en Asie. <sup>[42]</sup>

- transmission de l'infection à HPV :

La voie sexuelle est la voie classique de transmission des infections à HPV. Cependant, ces virus, très résistants à la chaleur et au froid , peuvent être transmis via l'eau , le linge , le matériel et les gants souillés.

La transmission virale de la mère à l'enfant au décours de l'accouchement est aussi clairement admise.

➤ mécanismes de l'infection génitale à HPV :

les HPV pénètrent l'épithélium à la faveur de microlésions, infectent les c basales, qui durant leur migration ,continuent leur différenciation en exprimant les protéines L1 et L2 formant la capsid des HPV, ces protéines s'auto-assemblent formant des particules où l'ADN viral sera encapsidé, les virions néoformés seront libérés et le virus se propage au sein de l'épithélium ou sera transmis à autre individu par contact direct.

➤ évolution de l'infection à HPV :

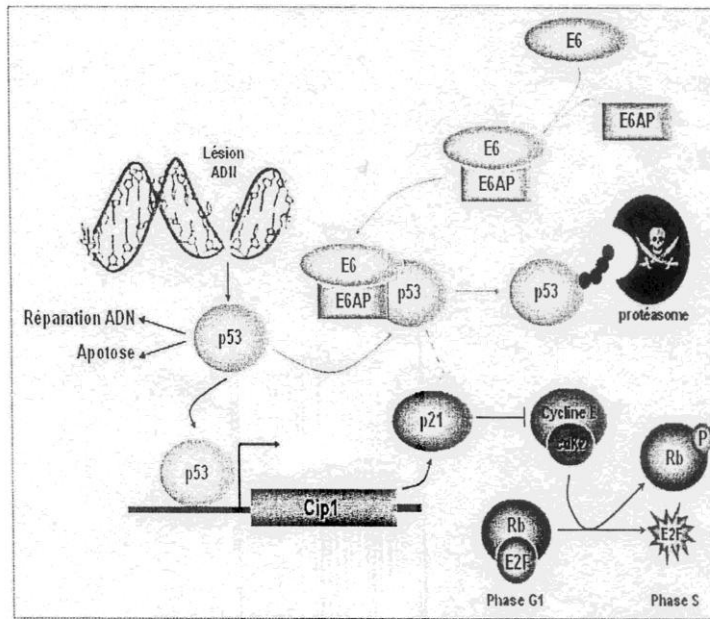
L'infection peut évoluer selon deux modes : clairance virale ou latence <sup>[41]</sup>

•la clairance virale : représentée par une élimination du virus par le système immunitaire, aboutissant à la guérison spontanée de l'infection <sup>[41]</sup>.

•la persistance :Dépendant de l'hôte , du type viral,ou d'autres facteurs environnementaux ,l'ADN viral peut persister à l'état latent et soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation ,soit persister et entraîner ensuite l'apparition de lésions précancéreuses.

**c- Les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse induite par HPV :** <sup>[43]</sup>

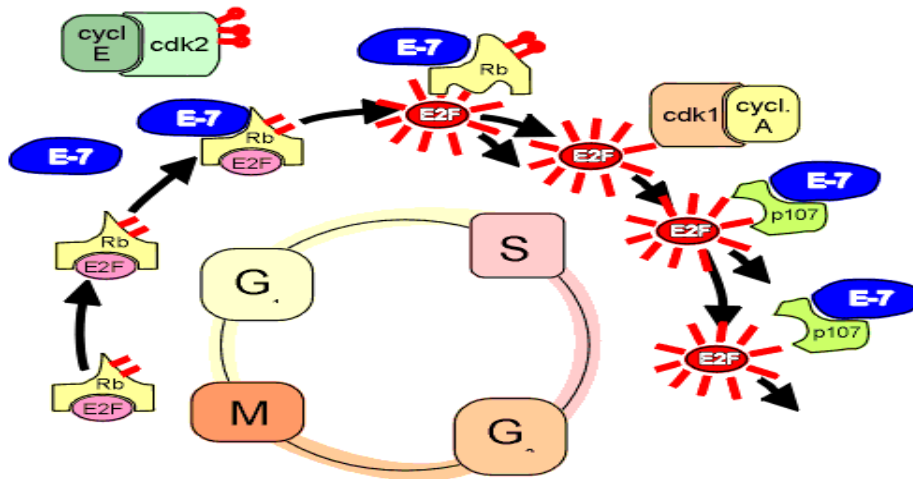
L'oncoprotéine E6 interagit avec la protéine cellulaire p53 qui est un supprimeur de tumeur essentiel au maintien de l'intégrité du génome et dont l'activation induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1, voire l'apoptose des cellules altérées. Dans les cellules transformées par les HPV à haut risque, E6 se lie à une protéine de la famille des E3 ligases, E6-AP, pour former un complexe ternaire avec p53, qui aboutit à sa persistance non fonctionnelle , et par la suite à sa dégradation par le protéasome(figure 21)



*L'interaction E6/E6AP permet à E6 d'ubiquitiner la protéine p53 (Ubiquitine), et conduit à la dégradation de p53 par le protéasome (La réponse physiologique aux lésions de l'ADN, médiée par p53 est donc inhibée: la cyclineE/cdk2 est active et phosphoryle pRb d'où la libération du facteur de transcription E2F/DP. Le check point G1/S est donc franchi. Flèches vertes : influences de la protéine E6.*

**Figure 24 : Schéma de l'interaction entre l'oncoprotéine E6 et la protéine p53**

Dans les conditions du cycle cellulaire normal, la phosphorylation de la pRb par les complexes CDK4 /cycline D et CDK2 /cycline E bloque le facteur de transcription E2 F qui est essentiel à l'activation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la stimulation de la prolifération cellulaire et permet l'entrée en phase S. Dans les conditions anormales liées à une infection par HPV, la protéine E7 bloque l'action de pRb en se fixant spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb, ce qui libère E2F. E2F peut alors activer les gènes nécessaires à la transition G1/S, alors que dans la phase S, la protéine E7 se lie à la protéine p107 et va permettre au facteur E2F de rester plus longtemps actif et induire une dérégulation du cycle cellulaire (figure 22)



**Figure 25 : Schéma de l'interaction entre l'oncoprotéine E7 et la protéine Rb**

Le gène E7 se combine avec la protéine Rb en déplaçant la liaison cycline E-Cdk2. Il active ainsi le facteur E2F. Alors que dans la phase S, le couple Cdk1 –cycline A doit se combiner avec la protéine Rb pour inhiber l'activité du facteur de transcription E2F, la protéine E7 se lie à la protéine Rb préférentiellement et va permettre au facteur au facteur E27 de rester plus longtemps actif.

**d-La fonction P53 et le cancer du col utérin : <sup>[44]</sup>**

la p53 est présente en très petite quantité dans les noyaux de cellules normales, mais en grande abondance dans les cellules tumorales. On peut la détecter par immunohistochimie par les anticorps monoclonaux anti-p53.

Près de 50% des cancers humains ont une p53 mutée qui a perdu ses capacités anti prolifératives et anti apoptotiques. Dans les cancers du col de l'utérus ( toujours associées à l' HPV ), la situation est particulière. Une protéine virale ( protéine E6 ) se fixe spécifiquement sur p53 et la détruit ce qui conduit à la même situation qu'une tumeur ayant une p53 mutée.





## 2) Typage HPV :

### a-Apport du test HPV :

le typage améliore très sensiblement la détection des lésions de haut grade et peut reconnaître les femmes à risque parmi celles ayant un frottis évocateur de lésions de bas grade, un frottis de type ASCUS ou même un frottis en apparence normale <sup>[45]</sup> .

- Lors du dépistage primaire, la virologie peut permettre d'augmenter la sensibilité du FCV. En effet, la détection de séquences d'HPV associée au frottis permet d'augmenter la sensibilité de détection des CIN <sup>[46]</sup> .

- En présence d'anomalies indéterminées (ASCUS /AGUS), la conduite à tenir n'est pas univoque : pratique d'un nouveau frottis ou examen colposcopique d'emblée. Une recherche de séquences virales peut permettre de sélectionner les patientes présentant un CIN et susceptible de bénéficier d'une colposcopie <sup>[46]</sup> .

- En présence d'une dysplasie de bas grade, il est actuellement proposé soit de faire une colposcopie soit de refaire un frottis qui sera éventuellement suivi d'un examen colposcopique en cas de persistance des anomalies. La recherche de séquences virales peut aider à différencier les patientes pouvant bénéficier d'une colposcopie d'emblée de celles par lesquelles une simple surveillance avec renouvellement du frottis dans un délai rapproché paraît suffisante <sup>[46]</sup> .

En cas de résultat positif du test HPV, le clinicien peut convoquer la patiente pour un examen colposcopique. En cas de résultat négatif, il peut prescrire une nouvelle cytologie à six mois ou un test HPV à 12 mois <sup>[47]</sup> .

### b-Principales méthodes de détection de l'HPV : <sup>[34 ; 48 ;49]</sup>

Les techniques dépendent de la nature du prélèvement ,de la quantité et de la qualité du matériel.

**b.1-les techniques de microscopie:**

Permettent la mise en évidence de la particule virale et des changements cellulaires : présence de koïlocytes , multinucléations, troubles de maturation cellulaire, hyperchromatisme nucléaire

**b.2-Les techniques sérologiques :**

Le problème majeur est la grande diversité des cibles immunologiques pour chacun des types de virus et pour chacun des constituants. Les techniques utilisées sont le « western blot » et l'immunofluorescence.

**b.3-Les techniques d'hybridation :**

- Le Southern Blot : Est la technique de référence pour la détection du génome du HPV. elle reconnaît le génome viral en totalité et repère les nouveaux types d'HPV. C'est une méthode sensible bien que lourde et onéreuse.

- Le Dot Blot et Slot Blot : C'est une technique peu utilisée, car moins sensible.

- L'hybridation in Situ (HIS) sur coupes : C'est la seule technique in vivo, permettant l'hybridation d'une sonde spécifique marquée sur une coupe tissulaire ou encore sur étalements cellulaires. Elle est facile à mettre en place en routine et moins sensible que le Southern blot.

- l'hybridation en phase liquide : le Kit Hybrid Capture : elle permet après une dénaturation du prélèvement, la détection d'HPV par un test de capture des produits hybrides ADN – ARN en phase liquide , révélés à l'aide d'un anticorps anti-hybride . C'est une méthode rapide, facile, reproductible et donc applicable en routine à grande échelle. Une seconde génération de test (hybrid capture 2) a vu le jour en étant plus sensible et spécifique que le test de première génération.

• l'amplification génique ou « Polymerase Chain Reaction » (PCR) :

- Elle est basée sur la réplication de l'ADN double brin pour laquelle il est indispensable de connaître la séquence de l'HPV cible. En l'occurrence cette technique sera amplifiée selon un procédé d'extension d'amorces. L'ADN est extrait à partir d'une biopsie ,ou d'un frottis

La PCR est très spécifique et aussi la technique la plus sensible actuellement, ,mais elle nécessite un matériel , une infrastructure particulière et un personnel qualifié. Le principal danger étant la contamination .

**c- résultats :**

Pour qu'un test de détection d'HPV puisse affirmer son intérêt dans le diagnostic et le dépistage du cancer du col de l'utérus, il doit être discriminant .Ceci veut dire qu'il puisse reconnaître des sujets probablement malades et les séparer des autres. Pour cela, on étudie la sensibilité, la spécificité de chacun des tests utilisés.

Test	Sujets malades	Sujets sains
Positif	A	Faux Postifs
Negatif	Faux négatifs	B
	Totalité des malades	Totalité des sujets sains

La sensibilité correspond au rapport de A sur la totalité des malades (en pourcentage)

La spécificité correspond au rapport de B sur la totalité des sujets sains (en pourcentage )

Ainsi, en considérant la population féminine dans son ensemble, la cytologie seule comme test de dépistage à un seul passage a une faible sensibilité de 51% (45 à 55 %) et de 98% de spécificité. Par contre, si on associe à la cytologie le typage HPV, on obtient une sensibilité de 86 à 97 % et une spécificité de 86%.<sup>[49]</sup>

**d-Indications du typage HPV :** <sup>[34 ; 48 ; 49 ; 50]</sup>

**d.1-Typage pour le dépistage de masse :**

Se justifie pour deux raisons : la première est que le dépistage cytologique produit un certain nombre de faux négatifs. La deuxième étant la possibilité que le typage soit positif avant l'apparition d'anomalies cytologiques.

**d.2-Typage après frottis anormal :**

Permet de sélectionner celles qui sont porteuses de virus potentiellement oncogènes et qui auraient donc besoin d'une colposcopie

**d.3-Typage pour les lésions de bas grade :**

Il paraît que les femmes porteuses de LSIL avec HPV potentiellement oncogènes présentent plus de risque de persistance et de progression d'où l'intérêt du typage permettant de choisir celles qui nécessitent un traitement.

**d.4-Typage pour les lésions histologiquement douteuses :**

Pour les LSIL et les ASCUS les pathologistes sont confrontés à des lésions qui tout en étant pas spécifique d'infection à HPV, présentent des signes indirects d'infection.

**Tableau 7 : caractéristiques des testes de diagnostic de l'infection à HPV**

Test	Sensibilité, spécificité	Avantages	Inconvénients
Inspection visuelle (examen au spéculum)	Faible, élevée	Réalisation facile et rapide	Ne détecte que les lésions prolifératives visibles Pas de typage HPV
Frottis cervico-vaginal	Faible, élevée	Coût peu élevé	Faible sensibilité ; Pas de typage HPV
Colposcopie /cervicographie	Moyenne, faible	Sensibilité supérieure au frottis	Faible sensibilité ; Pas de typage HPV
Sérologie	Moyenne, faible	Sensibilité supérieure au frottis	Typage du HPV impossible
Hybridation de l'ADN in situ	Moyenne, élevée	Localisation de l'ADN HPV dans les tissus ; bonnes sensibilité/spécificité ; typage HPV	Exigences élevées en temps et en travail
Dot-Blot	Moyenne, élevée	Réalisation facile et rapide ; coût relativement faible ; typage du VPH	Relativement moins sensible que les autres ; ne peut pas localiser l'ADN du VPH dans les tissus
Transfert de Southern	Élevée, élevée	Sensibilité et spécificité élevées ; distinction entre les types d'HPV	Beaucoup de travail et de savoir-faire ; coûteux ; ne localise pas l'ADN HPV
PCR	Élevée, élevée	Sensibilité extrêmement élevée ; tissus frais ou fixés ; Typage HPV	Risque de faux positifs ; manipulation des spécimens très délicate
PCR <i>in situ</i>	Élevée, élevée	Sensibilité extrêmement élevée ; typage HPV ; associe l'HIS à la PCR.	Risque de faux positifs ; manipulation des spécimens très délicate
Hybrid Capture II	Élevée, élevée	Sensibilité très élevée Typage HPV	---

## D/COLOSCOPIE ET CERVICOGRAPHIE :

### LA COLOSCOPIE :

#### **1) Généralités et principes :** [16 ; 34 ;51 ; 52]

La colposcopie est l'examen du col avec une loupe binoculaire, proposée par Hinselman à Hambourg en 1925.

L'image colposcopique correspond à la visualisation du tissu conjonctif à travers un écran qui est l'épithélium de recouvrement. Elle dépend donc du tissu conjonctif et de l'épithélium.

Ainsi la colposcopie permet d'étudier les limites entre épithéliums malpighiens et cylindriques , d'évaluer le degré d'activité nucléaire de l'épithélium malpighien par le test à l'acide acétique, et son degré de maturation par le test de Schiller <sup>[53]</sup> .

Dans la grande majorité des cas , la colposcopie permet de redresser les diagnostics sous évalués par le frottis . Toutefois les excès et les insuffisances de la technique doivent être connus. Sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas absolues. Elle requiert par ailleurs formation et expérience pour être correctement appliquée. Aussi, du fait de son coût et de la compétence requise , ce système est inapplicable à large échelle. C'est pourquoi l'amélioration des techniques simples de dépistage par une bonne formation des médecins et des cytologistes doit être la priorité.

En outre, pour l'amélioration de la qualité de la colposcopie ,chaque clinicien doit décrire avec précision :

- l'emplacement de la ligne de jonction pavimento-cylindrique ;
- la zone de transformation ;
- la topographie des lésions ;

- les signes de gravité qui guident le siège des biopsies.

## **2) Place de la colposcopie dans le dépistage :**

### **a/ La colposcopie de deuxième ligne :**

Les indications de la colposcopie ont évolué dernièrement tenant compte de la nouvelle terminologie de Bethesda , de l'introduction du test HPV dans la pratique clinique . La colposcopie demeure la technique de référence après frottis anormal, en particulier après frottis atypique( ASC-H , AGC, LSIL,HSIL )<sup>[54]</sup>

### **b/ La colposcopie de première ligne :**

Pour répondre aux impératifs d'un dépistage de masse , il faut un examen réalisable par un grand nombre de praticiens , simple , rapide, à effectuer ne nécessitant ni formation approfondie ni lourd investissement. La colposcopie ne peut répondre à ces différents critères<sup>[55]</sup> .

## **3) Technique de la colposcopie :**

L'examen comporte trois temps successifs :

### **a/ L'examen sans préparation :**

Cet examen mettra en évidence la vascularisation du stroma , les ulcérations ou les érosions et les taches blanches.

### **b/ L'application de l'acide acétique :**

Le test à l'acide acétique à 3 ou à 5% permet la coagulation des protéines cellulaires dont la densité caractérise les dysplasies et les néoplasies intraépithéliales.

### **c/ Le test de Schiller :**



Il correspond à l'application d'une solution iodée ( Lugol fort ) qui a pour effet de colorer le cytoplasme des cellules matures , qui contiennent de grande quantité de glycogène, en brun acajou <sup>[22]</sup> . Les zones où l'épithélium malpighien est anormal ne prennent pas le Lugol : elles sont dites iodo-négatives. <sup>[55]</sup>

La colposcopie permet donc de localiser les lésions, d'apprécier leur gravité et de diriger la biopsie <sup>[56]</sup> .

#### **4) Intérêt de la colposcopie :**

Elle reconnaît le caractère de l'infection génitale à HPV , évoque le diagnostic <sup>[34]</sup>, oriente la thérapeutique et permet de suivre les patientes traitées.

#### **5) Indications de la colposcopie dans le dépistage du cancer du col : <sup>[24 ; 57]</sup>**

Un examen colposcopique est indiqué :

##### **a-Devant un frottis anormal ou typage HPV positif :**

- d'emblée si HSIL ou signes en faveur d'un cancer invasif <sup>[58]</sup> .
- devant un LSIL , soit d'emblée pour certains auteurs , soit après typage HPV positif pour d'autres.
- s'il y a persistance d'un ASCUS et /ou d'un typage HPV positif à 6 mois d'intervalle <sup>[58]</sup>

##### **b-Chez une femme à risque :**

- jeune femme de 18 à 30 ans , à partenaires multiples , ayant pris la contraception orale tôt et tabagique.
- chez les femmes immunodéprimées : sous corticoïdes à fortes doses , sous chimiothérapie , chez les transplantés et les VIH +.

**c-En cas de lésion virale de voisinage ou à distance <sup>[34]</sup> :**

végétations vénériennes, maladie de Bowen vulvaire , papulose Bowenoïde, papillomes de toutes natures : anogénitaux, buccopharyngés..

## 6) limites de la colposcopie :

La colposcopie a comme avantage, lorsque l'opérateur est entraîné, d'avoir une forte sensibilité pour reconnaître les lésions de haut grade. Cependant, sa spécificité reste inférieure à 50% <sup>[59]</sup> , ce qui est à l'origine de sur-diagnostic , de traitements inappropriés, de stress pour les patientes et bien entendu de coût inutile <sup>[54]</sup> .

Les causes généralement retrouvées dans l'évaluation **faussement positive** de la colposcopie sont observés dans les conditions suivantes :

- ◆ l'inflammation et l'infection ;
- ◆ la métaplasie malpighienne immature ;
- ◆ l'ulcération et l'érosion ;
- ◆ les formations papillaires épithéliales ;
- ◆ Les vaisseaux typiques /atypiques ;
- ◆ la leucoplasie.

Les causes généralement retrouvées des **faux négatifs** de la colposcopie sont observées dans les conditions suivantes :

- ◆ colposcopie non satisfaisante : JSC non vue dans sa totalité dans le canal cervical ou processus inflammatoire gênant l'interprétation .
- ◆ méconnaissance des lésions associées sur les autres sites ( vagin, vulve ) ;
- ◆ les lésions cervicales étendues et de volume important , initialement évaluées comme étant mineures ou de bas grade mais masquant en réalité des secteurs d'invasion occultes <sup>[54]</sup> .

Ainsi, cette technique de dépistage de deuxième ligne comporte des limites en particulier :

- aucun critère colposcopique ne peut présumer du potentiel évolutif de la lésion <sup>[34 ;58]</sup> .
- elle ne reconnaît pas les infections latentes à HPV.
- elle ne reconnaît pas les anomalies cytologiques débutantes sans traduction colposcopique.

Pour répondre aux impératifs d'un dépistage de masse ,il faut un examen réalisable par un grand nombre de praticiens , simple , rapide à effectuer , ne nécessitant ni formation approfondie ni lourd investissement. La colposcopie ne peut répondre à ces différents critères , et donc ne peut être utilisé comme test de dépistage de première intention du cancer du col de l'utérus.

#### La MICROCOLPOSCOPIE : <sup>[24]</sup>

Cet examen a besoin d'un appareil spécifique , grossissant 60 à 150 fois .Le test de Schiller, avec un grossissement de 20 , permettra une vision panoramique.Puis une coloration de bleu de Waterman avec grossissement de 60 permettra une étude cellulaire ,nucléocytoplasmique au grossissement de 150.

Cet examen est surtout utilisé pour l'étude du canal cervical, chez des patientes présentant soit une sténose cervicale , soit en cas de discordance cytolcolposcopique .

elle permettra donc de localiser la zone de JSC , les lésions précancéreuses, les viroses à HPV, diagnostiquer une colpite, et surveiller les femmes traitées pour des lésions préinvasives.

En fait, la microcolposcopie ne peut aujourd'hui se concevoir que comme un examen complémentaire à la colposcopie, elle peut être utilisée lorsque la colposcopie a été mise en défaut.

### **LA CERVICOGRAPHIE :** <sup>[60]</sup>

C'est Stafl qui est le premier en 1981 a proposé la cervicographie : une méthode rapide, accessible à tout praticien, sans formation particulière nécessaire, sans les inconvénients d'investissements excessifs en matériel. Il s'agit de prendre 2 clichés du col utérin 30 secondes après 2 applications d'acide acétique à 5% à l'aide d'un cerviscope. C'est un appareil photographique de 35 mm spécifique à focale fixe. Un flash annulaire est situé en bout d'objectif. Les films sont ensuite développés par un laboratoire spécialisé où des experts en colposcopie interprètent les images projetées sur un écran.

Les résultats de la cervicographie montrent qu'elle n'a d'intérêt qu'en association avec la cytologie. Si elle augmente la sensibilité du dépistage, c'est principalement pour les lésions de bas grade dont le dépistage est de moindre intérêt.

### **E/LA CONISATION :** <sup>[38]</sup>

La conisation est une intervention simple, bien codifiée. C'est une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale passant au large de la lésion, et le sommet endocervical passant à distance de la JSC <sup>[61]</sup>.

Elle est indiquée en cas de dysplasie de haut grade, de lésions endocervicales inaccessibles à la biopsie quel qu'en soit le grade, et en cas de discordance entre le frottis, la colposcopie et la biopsie <sup>[62]</sup>.

Le but de la conisation est évidemment thérapeutique. Grâce à l'étude anathomopathologique de la pièce opératoire en coupes sériées, elle a deux autres intérêts<sup>[61]</sup> : vérification de l'exactitude diagnostique et de la qualité du traitement.

La résection cervicale peut être réalisée avec trois types d'instruments :

le bistouri, le laser CO<sub>2</sub>, l'anse diathermique

Les complications associées aux conisations au bistouri froid sont le plus souvent des hémorragies ou des infections génito-urinaires<sup>[63]</sup> .

Les résections à l'anse diathermique entraînent moins de sténoses post thérapeutiques que les conisations au laser<sup>[64]</sup> .

Au total, la conisation diagnostique apporte la précision maximale au prix d'une agression chirurgicale. Elle sera envisagée dans les cas où le diagnostic est imprécis et chaque fois que le diagnostic lésionnel est discutable.

## **F/ L'EXAMEN HISTOLOGIQUE**

L'examen histologique représenté par la biopsie est un temps essentiel du dépistage du cancer du col, car c'est l'unique examen qui peut confirmer le diagnostic, et dicter la conduite thérapeutique.

En fait, une biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

[24]

L'examen histologique ne permet cependant pas de présumer du risque évolutif de la lésion.

❖ **Diagnostic histologique :**

**a / Classification histologique :** <sup>[65]</sup>

Notre référence est la classification internationale de l'OMS des tumeurs du col utérin, établie selon des critères histologiques. Le carcinome épidermoïde est le plus fréquent des cancers infiltrant du col, il représente 90,4% comme cela a été retrouvé dans les séries marocaines contre 9,06% pour les adénocarcinomes <sup>[4;58;66]</sup> dont la fréquence est en augmentation. Actuellement, ce type histologique représente 10 à 20% des cancers invasifs du col utérin alors qu'il ya une vingtaine d'année, sa fréquence était estimée à moins de 5%.

**Tableau 8 : classification histologique**

- I. TUMEURS EPITHELIALES ET LESIONS APPARENTEES
  - A. BENIGNES
    1. Papillome épidermoïde
    2. Autres
  - B. DYSPLASIES ET CARCINOME IN SITU
    1. Dysplasies
      - (a) CIN I
      - (b) CIN II
      - (c) CIN III
    2. Carcinome in situ
    3. Carcinome in situ avec invasion discutable du stroma
  - C. MALIGNES
    1. Carcinome épidermoïde
      - (a) Kératinisant
      - (b) Non Kératinisant à grandes cellules
      - (c) Non Kératinisant à petites cellules
    2. Adénocarcinome
    3. Adénocarcinome endométrioïde
    4. Adénocarcinome à cellules claires (mésonephroïde)
    5. Carcinome adénoïde kystique
    6. Carcinome adénoquameux
    7. Carcinome indifférencié
- II. TUMEURS NON-EPITHELIALES
  - D. BENIGNES
    1. Léiomyome (fibromyome)
  - E. MALIGNES
    1. Léiomyosarcome
    2. Rhabdomyosarcome embryonnaire (sarcome botryoïde)
- III. TUMEURS DIVERSES : TUMEURS MIXTES MÜLLERIENNES
- IV. TUMEURS SECONDAIRES
- V. TUMEURS NON-CLASSEES
- VI. LESIONS PSEUDO-TUMORALES
  - A. HYPERPLASIE DES CELLULES DE RESERVE
  - B. METAPLASIE EPIDERMOIDE
  - C. POLYPE
  - D. CONDYLOME ACUMINE
  - E. HYPERPLASIE DE RESTES MESONEPHRIQUES
  - F. TRANSFORMATION DECIDUALE
  - G. HYPERPLASIE GLANDULAIRE
  - H. ENDOMETRIOSE



**b/ : Lésions non tumorales :**

Nous les définissons dans ce paragraphe afin d'aider au diagnostic différentiel.

❖ **l'hyperplasie :**

lorsque la zone de la jonction subit une activation cellulaire , les cellules endocervicales deviennent hypersécrétantes puis se différencient et prolifèrent. Il se crée ainsi une pluristratification de cellules endocervicales dédifférenciées, appelées « hyperplasie».

❖ **la métaplasie cervicale :**

La métaplasie de l'endocol se manifeste par le remplacement de l'épithélium cylindrique habituel par un épithélium malpighien dont les cellules sont normales .

La métaplasie de l'exocol correspond à l'apparition de couches granuleuses et cornées au niveau de l'épithélium malpighien .

❖ **L'ectropion ou ectopie :**

Désigne la présence au niveau de l'exocol de tissu cylindrique de type endocervical et peut être d'origine congénitale. A l'examen au spéculum , l'ectropion se traduit par une zone rouge , soit granuleuse soit constituée de petits replis.

❖ **Les cervicites :**

Sont des infections des voies génitales basses pouvant atteindre l'épithélium cylindrique de l'endocol ou de l'ectropion

❖ **Les polypes muqueux :**

Correspondent à des excroissances de la muqueuse endocervicale. Ils sont sessiles ou pédiculés, pouvant rester à l'état latent ou encore entraîner des métrorragies.



**c/ Lésions condylomateuses cervicales :**

Les condylomes sont des lésions épithéliales dues aux papillomavirus. A l'examen colposcopique, le condylome du col est souvent plan , rarement acuminé . Il prend une couleur blanche à l'acide acétique ou est iodo –négatif au lugol.

**d / Dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales ( cervical intra-epithelial neoplasia, CIN ) :**

Les dysplasies associent des altérations cellulaires et architecturales plus ou moins marquées portant sur le tiers inférieur, moyen, ou toute la hauteur de l'épithélium. Ce sont des lésions infracliniques, dépistées au cours de l'examen de routine par le FCV et confirmées par la biopsie sous colposcopie.

**\_CIN I** ( dysplasie légère ) : les anomalies touchent les couches profondes inférieures au tiers profond.

**\_CIN II** (dysplasie modérée ) :les anomalies touchent les couches profondes et plus au moins les couches moyennes. Ces anomalies sont supérieures au tiers inférieur de l'épaisseur de l'épithélium et inférieur aux deux tiers.

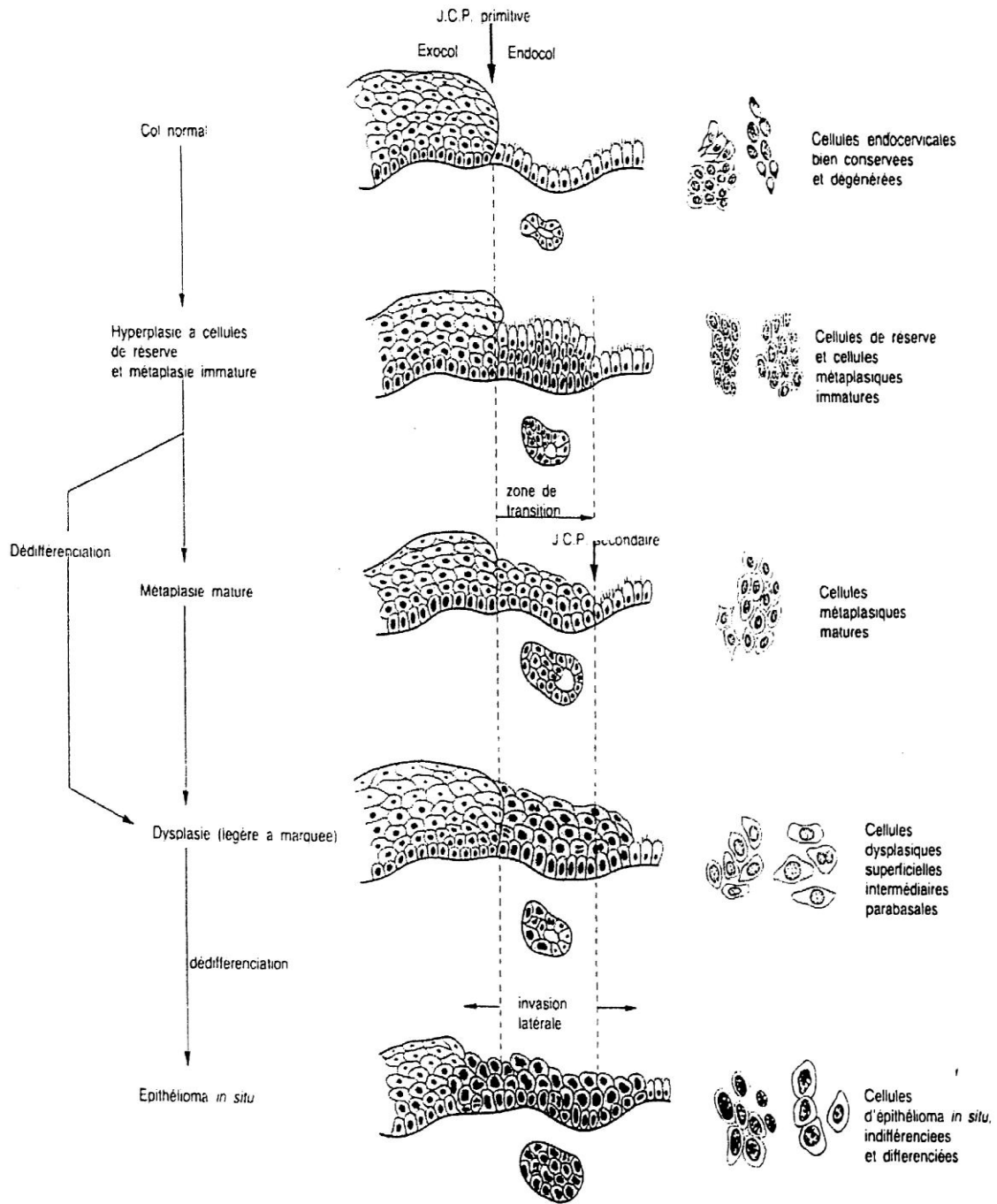
**\_CIN III** (dysplasie sévère CIS) : les anomalies touchent toutes les couches de l'épithélium sans effraction de la membrane basale.

**e /Cancer micro-invasif :**

A partir de l'épithélium, le clone tumoral érode la membrane basale et envahit la partie adjacente du chorion.Le carcinome micro invasif est une lésion cliniquement occulte située entre le cancer in situ et le cancer invasif.

**f/Cancer invasif :**

C'est une lésion qui a franchit totalement la membrane basale , le chorion , pour atteindre les vaisseaux lymphatiques entraînant la diffusion métastatique.



**Figure 26 : schéma de la morphogenèse de l'épithélium du col utérin**

## **G/ L'ASPECT PSYCHOLOGIQUE :** [11 ;15 ;67]

L'égalité des chances face à la maladie est un critère de qualité essentiel de toute action de santé publique. C'est un objectif du dépistage organisé des cancers qui offre à tous les sujets à risque, sans avance de frais , la possibilité d'un diagnostic précoce , d'un traitement moins agressif et d'une fréquente guérison.

Le cancer du col est une maladie ayant un poids psychologique et émotionnel non négligeable ;l'annonce du frottis anormal et les condylomes acuminés sont vécus comme un choc psychologique où le spectre du cancer est présent à l'esprit. Le traumatisme des traitements qui touchent à l'intimité , la notion de risque d'infertilité, la suspicion au sein des couples et parfois la honte et la culpabilité sont autant d'éléments qui entretiennent le malaise , l'anxiété et le stress.

Dans le cadre de l'éducation sanitaire de base individuelle ou collective nous expliquons brièvement le but de ce dépistage, en présentant le FCV comme un examen de médecine préventive ayant les mêmes avantages qu'un vaccin ou une analyse simple indolore, sans jamais , et ceci est primordial, prononcer le terme de « cancer » terme maudit et angoissant pour une population féminine émotive et souvent mal informée.

L'importance de l'adhésion des femmes aux programmes de dépistage dépend de l'âge, de l'éducation , du statut matrimonial et d'autres facteurs socioéconomiques. Pour encourager les femmes à adhérer aux programmes de dépistage, l'information diffusée dans les brochures et les médias , sur les objectifs et les effets positifs du dépistage du cancer du col , non seulement en terme de détection du cancer , mais aussi et particulièrement en ce qui concerne la prévention de son développement, doit être adaptée. [68]

La participation des femmes reste le critère principal de succès de toute campagne de dépistage ainsi que l'évaluation de l'impact des actions de

sensibilisation qui est fondamentale, d'autant qu'elles ont un coût non négligeable (70518 euros en 2002 pour le programme alsacien ).



## *Partie vaccination*







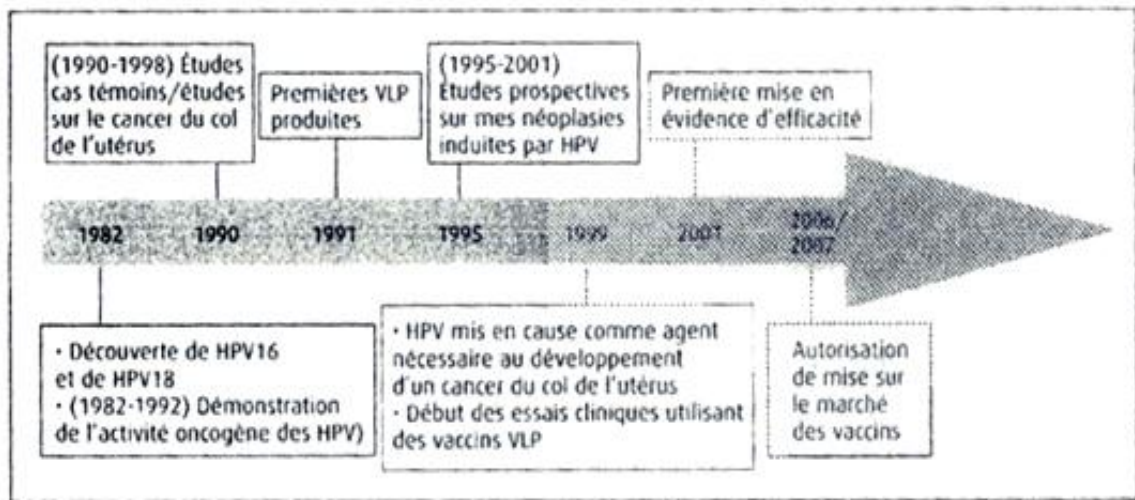
Les vaccins anti-HPV ont pour but de neutraliser la particule virale le plus tôt possible après pénétration dans l'organisme afin de l'empêcher d'atteindre sa cible et se répliquer. Cette neutralisation se fait au mieux à l'aide d'anticorps dirigés contre les protéines de surface des virus qui sont pour les HPV les protéines de capsides L1 et L2. Cet objectif est atteint en utilisant plusieurs stratégies : l'utilisation de peptides ( petits fragments de protéines ) ou de lipoprotéines ( peptides branchés sur la chaîne lipidique ) mais surtout de protéines recombinantes et en particulier de virus like particules ( VLP ). La fabrication de VLP est particulièrement intéressante et originale car in vitro, la production de L1 ou de L1 et L2 conduit à un auto-assemblage des différentes protéines de capside qui prennent ainsi une taille et une conformation dans l'espace, identique à celle de la particule virale.

L'immunisation à l'aide de cette particule conduit à une synthèse d'anticorps reconnaissant la particule virale naïve. Il faut noter qu'il n'y a pas une assez grande homologie entre les protéines L1 des différents HPV pour espérer obtenir les anticorps reconnaissant différents HPV après immunisation avec un seul type de L1, sauf pour HPV 16 et 18 dont les protéines L1 croisent respectivement entre HPV 45 et 31 ( Harper DM et al 2006 ). Les vaccins visant à obtenir des anticorps multi spécifiques devront être fabriqués avec des mélanges de VLP correspondant à différents HPV ( Bourgault Villada 2007 )

Parallèlement à la mise en place de la vaccination anti HPV, la poursuite du dépistage du cancer du col utérin par simple frottis cervical ou en association avec un typage viral, restera indispensable.

## I) HISTORIQUE DE LA VACCINATION : [15]

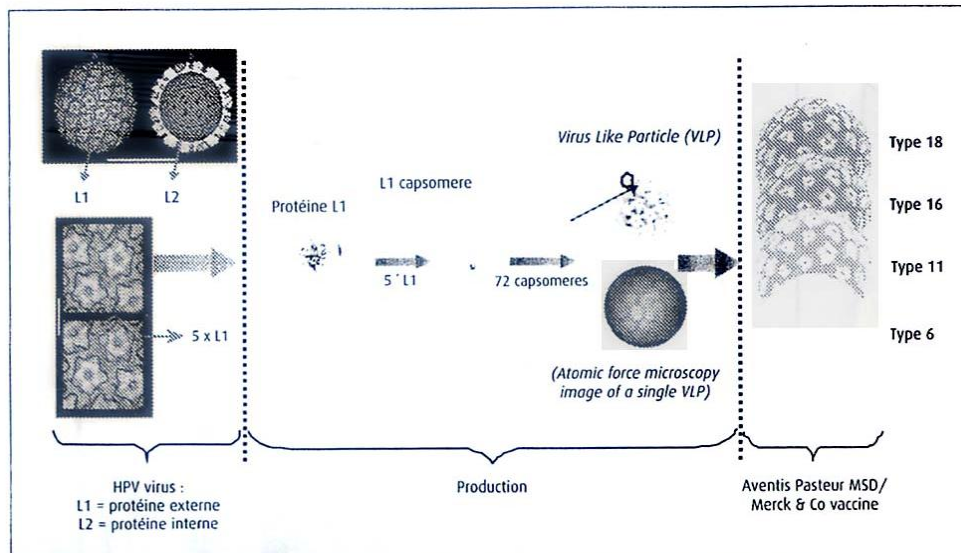
L'odyssée a débuté avec l'identification de l'agent causal ( le HPV ) du cancer du col utérin au cours des années 1970, suivies de grandes cohortes épidémiologiques qui ont démontré que le risque majeur du cancer du col attribué aux HPV à haut risque.



**Figure 27 : Développement des vaccins HPV à base de pseudo particules virales (VLP)**

Les progrès ont émergé dès qu'il a été possible de produire dans les cellules de mammifères une protéine recombinante de l'enveloppe du virus. L'attention s'est donc tournée vers le développement de vaccins sous-unitaires basés sur la production d'une protéine qui compose l'enveloppe virale, la protéine L1. Les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir des bactéries ont échoué car la protéine purifiée était, le plus souvent malformée et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps dans les modèles animaux. Les progrès sont venus avec la découverte du phénomène d'auto assemblage spontané de la protéine

d'enveloppe L1. On a pu observer, qu'une fois produite, cette protéine avait une capacité spontanée de s'auto agencer pour former une enveloppe sphérique tout à fait semblable à celle du virus. Une découverte majeure avait été faite.



**Figure 28 : Les VLP**

Ces particules pseudo virales ressemblaient aux virus, mais ne contenaient pas son matériel génétique. De fait, inoculées à des animaux ou des humains, elles ne provoquent pas la maladie mais en revanche, elle suscitait une réaction immunitaire assez forte pour éliminer le virus. C'est de cette innovation importante basée sur la production de VLP (virus like particule) qu'est né le principe de la vaccination contre les papillomavirus.

## II) LES TYPES DE VACCINS ANTI-HPV :

Trois types de vaccins contre les HPV ont été développés : des vaccins prophylactiques, des vaccins thérapeutiques et des vaccins mixtes qui ont une activité thérapeutique. <sup>[67]</sup>

- **Vaccins prophylactiques :**

Dont l'objectif principal est de générer des taux importants d'anticorps capables de neutraliser l'inoculum viral. <sup>[69]</sup>

Deux firmes pharmaceutiques, GSK et Merck &Co sont activement impliquées dans la recherche et le développement de ces vaccins.

- **Vaccins thérapeutiques :**

Les vaccins thérapeutiques seraient d'un grand intérêt pour prévenir le développement du cancer du col de l'utérus chez les sujets présentant des lésions précancéreuses. La lenteur relative de l'évolution de ces lésions permet d'envisager de traiter l'infection par un antiviral ou par une vaccination thérapeutique pour en arrêter ou ralentir l'évolution. <sup>[70]</sup>

On distingue :

- Un vaccin thérapeutique donné pendant la réplication virale pouvant éliminer les cellules exprimant les gènes tardifs (signifiant la production des virions de progéniture) ;
- Un vaccin thérapeutique donné après l'intégration virale pouvant contrôler ou arrêter la croissance des tumeurs HPV-induites en visant les protéines oncogènes des gènes E6 et/ou E7 viraux.

A ce jour , aucun agent thérapeutique n'a été identifié et malgré les nombreux efforts pour développer un vaccin thérapeutique , aucun ne s'est révélé cliniquement efficace. <sup>[69]</sup>

- **Vaccins mixtes :**

Des vaccins mixtes ou chimériques ont également été développés. Ils ont la capacité de prévenir les infections à HPV mais aussi d'induire la régression des lésions établies.

L'une des approches qui a été la plus étudiée est la production de VLP chimériques obtenus par assemblage de la protéine L1 avec une protéine de fusion L2/oncoprotéines E6 ou E7 : la réponse protectrice est induite par la protéine L1 associée ou non à L2 et l'effet thérapeutique par la réponse T cytotoxique induite par E6 ou E7. <sup>[71]</sup>

### **III) PRINCIPE DE LA VACCINATION :**

#### **A-Vaccination thérapeutique : <sup>[72]</sup>**

Les vaccins thérapeutiques peuvent être formés à partir de peptides libres, de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codants pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ADN ou de cellules dendritiques sensibilisées par des antigènes viraux. Tous stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui lui ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD 8+ et CD 4+.

### **B-Vaccination prophylactique : <sup>[15]</sup>**

Les vaccins visant à obtenir des anticorps multi spécifiques devront donc être fabriqués avec des mélanges de VLP correspondant à différents L1 de différents HPV.

Deux vaccins ont été largement évalués dans de vastes programmes d'essais cliniques mondiaux :

❖ Gardasil de Merck commercialisé et distribué en Europe par Sanofi Pasteur MSD est un vaccin recombinant quadrivalent utilisant les VLP L1 des HPV 6 , 11 ,16 et 18 . il contient un adjuvant universel, l'aluminium, produit toujours associé au principe actif du vaccin qui a comme effet de potentialiser la réaction immunitaire. Il est indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés). Il a reçu en septembre 2006 son homologation européenne de mise sur le marché. Il est indiqué chez les jeunes femmes de 9 à 26 ans, en intramusculaire, dans un schéma 0,2 et 6 mois.

❖ Cervarix de Glaxo Smith Kline est un vaccin recombinant bivalent constitué des VLP L1 des HPV16 et 18. Ce vaccin est destiné à prévenir les CIN de haut grade et les cancers du col et des autres sites associés aux HPV 16 et 18. Il contient un adjuvant original, appelé ASO4, qui est présenté comme un nouvel immunostimulant à forte potentialisation de l'immunité humorale. Il se positionne en prévention des pré cancers et des cancers, en intramusculaire et selon le schéma 0,1 et 6 mois. Son homologation européenne est attendue.

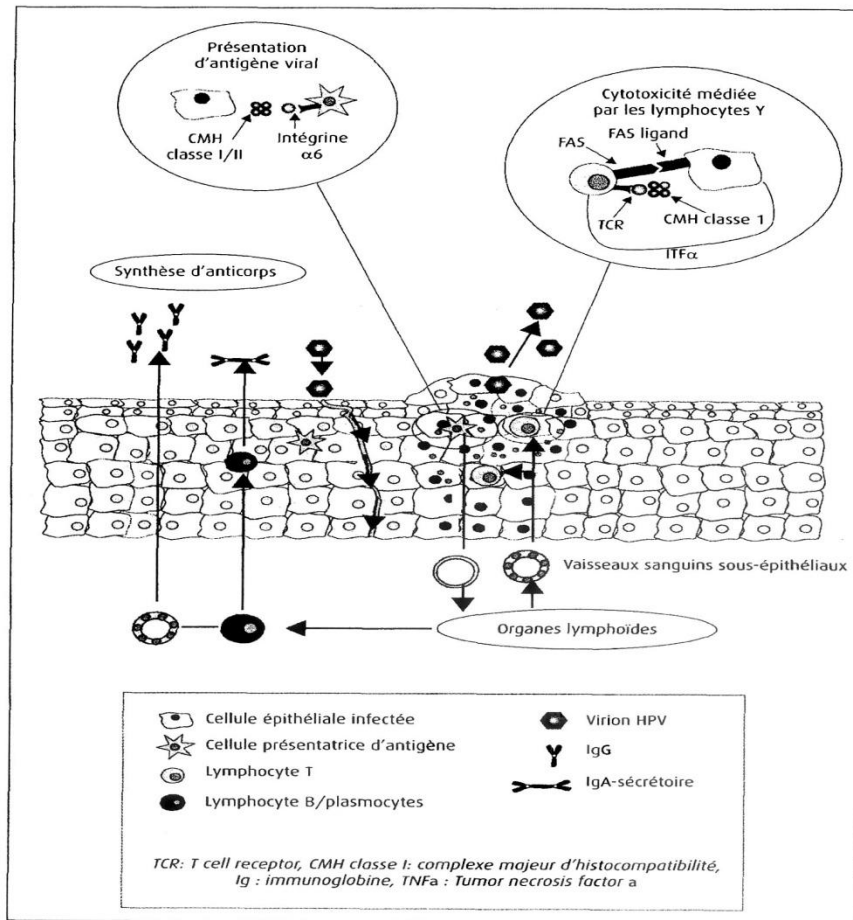
#### IV) TOLERANCE ET IMMUNOGENICITE :

##### A-Immunogénicité : <sup>[15]</sup>

L'infection à papillomavirus est caractérisée par une immunité naturelle insuffisante qui ne protège pas toujours contre une nouvelle exposition du virus d'où l'intérêt de la vaccination anti HPV.

- **Immunité naturelle contre le HPV :**

La cible privilégiée des HPV transmis par voie sexuelle est au niveau de la zone de la JSC. A partir de là, le virus à l'état inactif dans la cellule suscite une réaction du système immunitaire pour s'en débarrasser. Deux mécanismes se mettent en marche : L'immunité humorale (lymphocytes B produisant des anticorps neutralisants) et cellulaire ( lymphocytes T attaquant les cellules infectées grâce à leurs mémoires).



**Figure 29 : Réaction immunitaire : infection naturelle à HPV**

Ce processus immunitaire n'est pas performant. Il varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Ceci explique qu'à la surface de l'épithélium, les anticorps neutralisants ne sont pas suffisants, la barrière immunitaire à la surface du col est perméable et la mémoire immunitaire peu active. C'est pourquoi une infection à papillomavirus peut ne pas être éradiquée spontanément, des lésions peuvent se reproduire, et l'infection à papillomavirus est caractérisée par sa tolérance immunitaire.



- **Immunité vaccinale :**

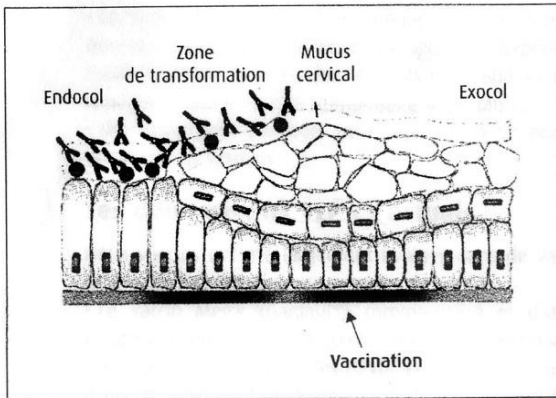
Les vaccins recombinants procurent une forte réaction de l'immunité humorale très supérieure à celle de l'immunité naturelle. Ils suggèrent aujourd'hui le principe de leur efficacité.

**Trois situations sont possibles:**

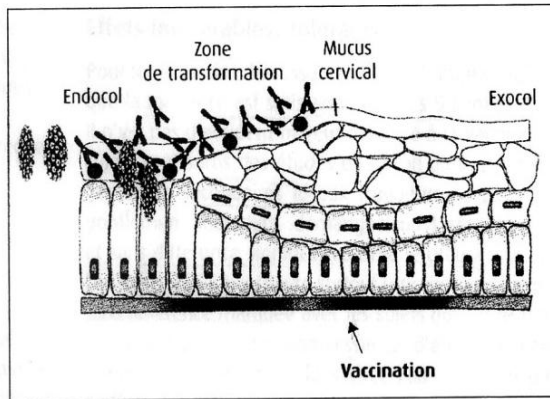
➤ femme jamais exposée au virus HPV du vaccin (naïves) ou anciennement exposée et qui l'a éliminé : c'est le cas des jeunes filles avant les premiers rapports . La vaccination HPV prophylactique procure une production d'anticorps neutralisants très importante. Ceci indique que la vaccination HPV est efficace avant tout dans cette situation. C'est pourquoi cette vaccination prend tout son sens avant les premiers rapports sexuels.

➤ femme exposée aux virus HPV du vaccin et qui n'a pas produit de lésions . Cette situation peut s'observer à tout âge après les rapports sexuels. Les résultats préliminaires avec le vaccin quadrivalent (Gardasil) montrent que dans cette situation la vaccination est peu ou pas efficace ;

➤ femme dont le virus a produit des lésions. Dans ce cas , la vaccination prophylactique n'a aucun effet . Elle n'est pas une vaccination thérapeutique.



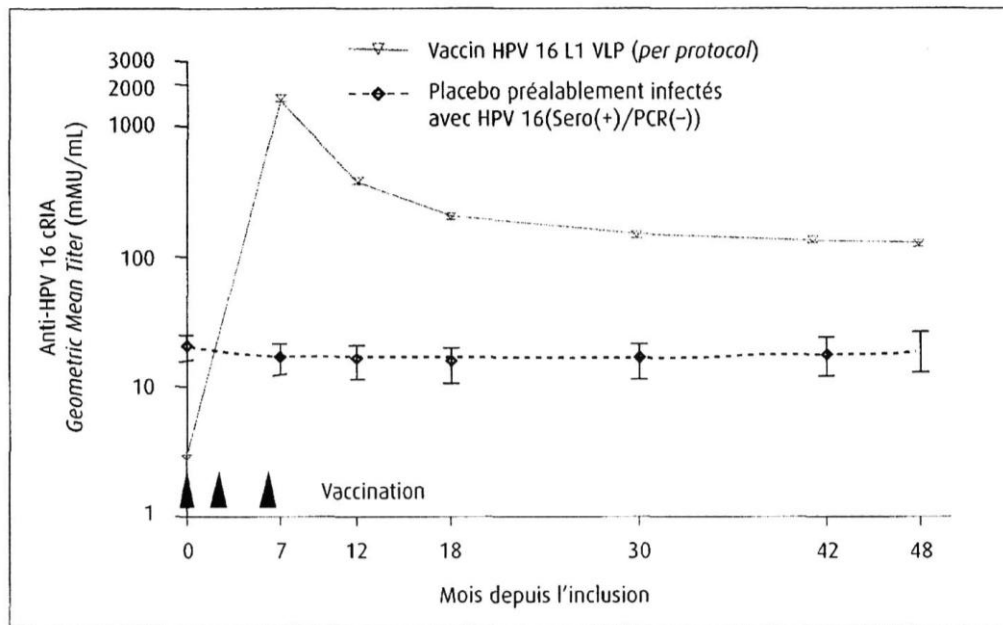
**Figure 30 : Mécanismes d'action des vaccins HPV prophylactiques : naïves à tout âge**



**Figure 31 : Mécanismes d'action des vaccins HPV prophylactiques : prévalentes pour HPV après 25 ans**

- **Réponses immunitaires :** <sup>[15]</sup>

Les deux vaccins procurent une forte réaction immunitaire. Dans la population naïve, on observe selon le schéma de trois injections vaccinales une production importante d'anticorps neutralisants qui sont maximums au septième mois. C'est une séroconversion qui s'observe pour les anticorps neutralisants de HPV 16 et 18 pour Cervarix et 16,18, 6 et 11 pour Gardasil (FIG 29). Le taux des anticorps diminue avec le temps mais demeure significativement élevé jusqu'à 5 ans de suivi en particulier pour le HPV 16. Le taux des anticorps neutralisants de l'infection naturelle est beaucoup plus faible que ceux induits par le vaccin.



**Figure 32 :**

Il n'y a pas d'études comparant dans un même groupe la réaction immunitaire aux 2 vaccins. Les données sont donc séparées par type de vaccin. Il faut rappeler que les méthodes de mesure des taux d'anticorps ne sont pas les mêmes pour les deux vaccins. L'importance de la réaction immunitaire est fonction de l'âge. Avec les deux vaccins, elle est plus importante avec une vaccination chez les jeunes de moins de 15 ans. Ceci souligne l'intérêt d'une vaccination chez les adolescentes. Avec le vaccin Gardasil, le taux d'anticorps neutralisants est élevée pour les 4 types viraux 6, 11, 16 et 18.

Avec le vaccin Cervarix, le taux des anticorps neutralisants est plus élevé dans le temps, lorsqu'on utilise un vaccin contenant l'adjuvant ASO4, comparé à un vaccin contenant l'aluminium, laissant supposer un effet immunitaire plus durable.

Pour les deux vaccins et dans la population jamais exposée à ces virus, c.à.d. des jeunes de moins de 25 ans, l'importance de la réaction immunitaire vaccinale est parfaitement corrélée à une efficacité clinique de 100% pour les types viraux contenus dans chacun des vaccins.

Chez les sujets déjà exposés à ces virus sans lésions associées, les vaccins procurent une réaction immunitaire plus forte que l'infection naturelle, mais l'impact en terme d'efficacité clinique n'est pas démontré.

### **B) Tolérance : [72]**

La tolérance des vaccins a été d'abord évaluée dans les séries préliminaires puis dans les grandes cohortes vaccinales pour rechercher les effets indésirables les moins fréquents et définir la sécurité des vaccins en cas de grossesse.

- **Vaccin bivalent HPV 16 ,18**

La fréquence des effets indésirables sur le site d'injection (douleur, érythème, tuméfaction cutanée) était de 94% dans le groupe vaccin et de 88% dans le groupe placebo. Les effets systémiques rapportés étaient essentiellement des céphalées, une asthénie et des troubles digestifs. Dans les premières études, leurs fréquences étaient identiques dans les deux groupes : 86%.

- **Vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16 et 18**

La fréquence des effets indésirables sur le site d'injection était de 86% dans le groupe vaccin et de 77% dans le groupe placebo. La plupart des effets locaux rapportés étaient une douleur, un érythème ou une tuméfaction cutanée d'intensité volontiers sévère chez les femmes ayant reçu le vaccin. Les effets systémiques rapportés étaient essentiellement de la fièvre, des céphalées et des nausées. Dans les premières études, leur fréquence était identique dans les deux groupes : 69%

Aucune différence significative n'a été observée entre vaccin et témoin et le taux d'effets indésirables graves attribués à la vaccination était inférieur ou égale à 0,1% (tableau 9). Jusqu'à l'heure actuelle deux décès attribués au protocole vaccinal ont été recensés.

**Tableau 9 : Effets indésirables recensés dans les grands essais randomisés de vaccination prophylactique bivalente et quadrivalente**

	Bivalent (Cervarix®)	Témoin (Havrix®)	Quadrivalent (Gardasil®)	Témoin (placebo)
<i>Réactions locales</i>				
Douleurs	2786/3077 (91%)	2402/3080 (78%)	372/448 (83%)	339/447 (76%)
Rougeur, œdème	2640/3077 (86%)	1460/3080 (47%)	378/448 (84%)	348/447 (78%)
Réactions générales <sup>a</sup>	1771/3076 (58%)	1652/3080 (54%)	275/448 (61%)	268/447 (60%)
<i>Effets indésirables graves</i>				
Tous	330/9319 (3,5%)	323/9325 (3,5%)	45/6019 (0,7%)	54/6031 (0,9%)
Attribués à la vaccination	9/9319 (<0,1%)	6/9319 (<0,1%)	3/6019 (<0,1%)	3/6019 (<0,1%)

Les femmes étaient éligibles si leur test de grossesse était négatif à l'inclusion. Cependant, certaines sont devenues enceintes dans les mois qui ont suivi les injections. Le tableau 10 apporte les différentes données observées chez les femmes et leurs enfants. Les anomalies obstétricales et pédiatriques ont été évaluées selon la date de survenue de la grossesse par rapport à la première injection de vaccin quadrivalent. Aucune différence n'a été observée. La fréquence des anomalies pédiatriques variait d'une cohorte à l'autre en raison d'apparentes nuances en termes de définition et classification. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre vaccin et témoin. Aucune des malformations congénitales recensées n'a été jugée attribuable au vaccin. Cependant, par mesure de précaution en cas de grossesse débutante pendant la vaccination les injection seront suspendues puis reprises en post partum.



**Tableau 10 : Issues des grossesses observées dans les grands essais randomisés de vaccination prophylactique bivalente et quadrivalente.**

	Bivalent (Cervarix®)	Témoin (Havrix®)	Quadrivalent (Gardasil®)	Témoin (placebo)
Grossesses observées	665	685	1598	1627
Grossesses en cours	201 (30%)	233 (34%)	283 (18%)	290 (18%)
Grossesses terminées	464	452	1315	1337
Pertes fœtales	153 (33%)	144 (32%)	447 (34%)	489 (37%)
Avortements spontanés	66 (14%)	51 (11%)	301 (23%)	322 (24%)
Interruptions de grossesse	87 (19%)	93 (21%)	146 (11%)	167 (13%)
Accouchements	274 (59%)	272 (60%)	868 (66%)	848 (63%)
Enfants normaux	270 (58%)	264 (58%)	802 (61%)	795 (59%)
Enfants anormaux	4 (0,9%)	8 (1,8%)	64 (5%)	50 (3,7%)
Anomalies congénitales	ND	ND	20 (1,5%)	15 (1,1%)
Autres conditions médicales	ND	ND	44 (3,5%)	35 (2,6%)

Au cours des essais cliniques, un total de 995 mères allaitantes ont reçu le Gardasil ou le placebo pendant la période d'allaitement. Les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité était comparables entre les groupes vaccin et placebo.<sup>[73]</sup>

Des études de pharmacovigilance vont être entreprises afin de détecter d'éventuels effets indésirables rares qui ne peuvent être encore observés malgré les effectifs des études publiés et confirmer la sécurité des vaccins à long terme chez les femmes et leurs futurs enfants.

## V) IMPACT ET EFFICACITE : <sup>[15]</sup>

### A) Impact du vaccin anti-HPV :

L'immunisation contre les HPV devrait avoir un impact majeur dans les pays en voie de développement où 80% des cancers du col sont observés chaque année et où le dépistage cytologique est inexistant ou inefficace. Les vaccins HPV 16 et 18 protégeraient de 70% des cas du cancer du col. <sup>[74]</sup>

Cependant, compte tenu de l'histoire naturelle de l'infection à HPV, l'effet mesurable sur le cancer du col ne serait perceptible que très tardivement en moyenne une vingtaine d'années après la mise en place d'un programme vaccinal. Dans les pays développés, l'impact sur les paramètres du dépistage sera observé rapidement. <sup>[74]</sup>

Une réduction de l'incidence de l'infection à HPV 16 et 18 de 90%, des anomalies cytologiques d'environ 50%, des CIN dans la moitié des cas et des CIN 3 dans 70% des cas. La réduction significative de la prévalence des anomalies cytologiques sera perceptible dans un délai rapide, en moyenne 3 à 5 ans . Puisque la majorité des cancers du col est associée à HPV 16 et 18 , le niveau de protection contre les décès par ce cancer pourrait dépasser 95%.

Plusieurs groupes ont développé les modèles mathématiques de l'histoire naturelle de cancer du col de l'utérus et ont évalué des options préventives. La comparaison de ces modèles révèle au moins 3 thèmes communs : <sup>[75]</sup>

- le premier est qu'un vaccin pour HPV -16/18 réduira mais n'éliminera pas le risque de cancer du col de l'utérus.
- le second est que dans les pays avec des programmes de dépistage du cancer du col , un tel vaccin peut réduire considérablement les lésions CIN-



2/3 liées à HPV-16/18 et le cancer du col envahissant , bien que l'importance potentielle des avantages cliniques dépendent de l'efficacité fondamentale du programme de dépistage.

- le troisième est que l'âge de vaccination est susceptible d'être influant sur les avantages et les coûts relatifs de la prévention primaire. La vaccination de jeunes adolescentes avant le début de l'activité sexuelle, tout en produisant le plus grand impact à long terme, retarde l'impact de la vaccination et pourrait présenter des défis en terme d'accomplir la couverture répandue. En revanche, les programmes visant des femmes plus âgées qui sont plus susceptibles d'avoir été précédemment exposées aux types 16 et 18 de HPV, seront moins efficaces. <sup>[75]</sup>

### **B) Efficacité vaccinale :** <sup>[15]</sup>

- vaccin quadrivalent 6, 11 ,16 et 18 (Gardasil )

Les essais cliniques en double aveugle contre placebo portent sur plus de 20541 femmes âgées de 16 à 26 ans et avec 5 années de recul. Le taux d'anticorps neutralisants induit par la vaccination de l'adulte demeure au 7<sup>e</sup> mois très élevée et laisse supposer une action protectrice individuelle.

L'efficacité a été évaluée sur les infections persistantes dues à HPV 16 ,18,6 et 11 , les lésions de dysplasies du col ( CIN ) du vagin ( VAIN ) de la vulve ( VUIN ) de tout grade et des condylomes acuminés . L'adjonction des types 6 et 11 confère une protection additionnelle sur les dysplasies légères ( CIN I ) d'environ 15% sur ces lésions fréquentes mais rarement à risque. L'efficacité prophylactique du Gardasil dans les populations jeunes non antérieurement exposées au virus du vaccin est parfaitement démontrée.

- Chez les patientes non infectées et naïves par l'un ou les types d'HPV contenu dans le vaccin :

L'efficacité du Gardasil sur les lésions CIN I, II et III ou les lésions associées de la vulve et du vagin incluant les condylomes acuminés dus aux HPV 16, 18, 6 et 11 varie de 95,2 à 100%.

Sur la persistance virale définie comme la présence du même virus à 12 mois d'intervalle, l'efficacité de la prévention varie de 93,3 à 100%. Tous ces résultats se maintiennent lors de l'évaluation à 5 ans.

- Chez les sujets avec une lésion antérieure ou en cours :

Il n'a pas été démontré de protection contre la maladie dues aux types d'HPV pour lesquels les sujets étaient porteurs du virus au début de l'étude et / ou avaient des stigmates d'une infection ancienne. Cependant, si l'infection avant la vaccination portait sur plusieurs types de HPV du vaccin seulement, on a observé une protection clinique sur les lésions induites par les autres types de virus contenu dans le vaccin. Ceci laisse entendre qu'une efficacité limitée du vaccin par l'élimination des virus présents est possible mais inconstante lorsque l'infection à HPV est récente et qu'elle est peu probable ou nulle dans une infection plus ancienne.

Il n'y a pas d'efficacité thérapeutique du Gardasil des sujets infectés par les types 16, 18, 6 et 11 et sans lésions mais une probable action limitée sur les infections récentes.

Il n'y a aucune action démontrée sur les lésions déjà constituées en rapport avec les types viraux du vaccin.

- Vaccin bivalent 16,18 ( Cervarix ) :

L'étude princeps multicentrique, randomisée en double aveugle, contre placebo a été menée au Brésil, au Canada, et aux USA. Environ 1100 femmes âgées de 15 ans à 25 ans ont été sélectionnées et évaluées à 27 et 54 mois après la vaccination.

Par rapport au placebo sur les infections actuelles ou incidentes, l'efficacité varie de 91,5 (types 16 et 18) à 100% (type 16). Sur les infections persistantes l'efficacité est de 100% (types 16 et 18). Sur les anomalies du frottis, liées à ces types viraux, l'efficacité est de 93%. Sur les CIN associés à ces types viraux l'efficacité est de 100%.

Comparé à l'aluminium comme adjuvant , le vaccin bivalent contenant l'ASO4 induit une production d'anticorps durable contre HPV 16 et HPV18 qui demeurent 100 fois supérieurs à l'infection naturelle et bien plus élevés qu'avec le vaccin bivalent contenant l'aluminium. Cependant le vaccin contenant l'aluminium ( Gardasil ) conserve une efficacité excellente à 5 ans quelques soit le taux d'anticorps neutralisants.

**Tableau 11 et 12: Caractéristiques et résultats des trois principales études randomisées des vaccins HPV**

Paramètres et caractéristiques	Etudes		
	Merck	Merck	GSK
Référence	Koutsky et al. <i>NEJM</i> . 347 : 1645-1651 ; 2002 (phase 2)	Villa et al. <i>Lancet Oncology</i> 2005 (phase3)	Harper et al. <i>Lancet</i> . 364 : 1757-1765 ; 2004 (phase2)
Type de vaccin	Monovalent HPV 16, VLP L1	Tétravalent HPV 16-18-6 et 11 VLP L1	Bivalent HPV 16 et 18 VLP L1
Système d'expression	Champignon ( <i>saccharomyces cerevisiae</i> )	Champignon ( <i>saccharomyces cerevisiae</i> )	Cellules d'insectes ( <i>Baculovirus</i> )
Concentration	40 µg HPV 16	20 µg HPV 6 / 40 µg HPV11 40 µg HPV 16/ 40µg HPV18	20 µg HPV 16 / 20 µg HPV 18
Adjuvant	Hydroxy aluminium, phosphosulfate	Hydroxy aluminium, phosphosulfate	ASO4
Dose d'administration	IM : 0.5 ml	IM : 0.5 ml	IM : 0.5 ml
Programme	0, 2 et 6 mois	0, 2 et 6 mois	0, 1 et 6 mois
Dimensions de l'étude	768 vaccinées contre 765 placebo	239 vaccinées contre 242 placebo	560 vaccinées contre 553 placebo
Site	USA	Brésil, Europe, USA	USA, Brésil, Canada
Tranche d'âge	16-23 ans	16-23 ans	15-25 ans

**Tableau 11 :**

Paramètres et caractéristiques	Etudes		
	Merck	Merck	GSK
Critères d'inclusion clef	HPV DNA et sérologie négative. Pas de lésions cervicales, peu de partenaires sexuels.	HPV DNA +/-, sérologie +/-	HPV DNA et sérologie négative. Pas de lésions cervicales, peu de partenaires sexuels.
Durée	Supérieure à 18 mois, 7 mois (AC)	Supérieure à 48 mois, 36 mois (AC)	Supérieure à 27 mois, 18 mois(AC)
Efficacité infections incidentes et transitoires	91 % [80-97]		92% [55-56]
Efficacité infections persistantes	100 % [90-100]	89% ? HPV : HPV 6 :100% HPV 11 : non connue HPV 16 : 86% HPV 18 : 89%	
Efficacité anomalies cytologiques	Non fournie		93% [70-96]
Efficacité lésions pré-invasives	100 % [24-100]	100 %	100% [51-100]
Tolérance	Acceptable	Acceptable	Acceptable
Séroconversion	100 %	100 %	100 %
Taux AC comparé infection naturelle	60 fois plus élevé	HPV16 : 18 fois sup/Pb HPV 11 : inchangé HPV18 : 2 fois sup/Pb HPV6 : 1.2 fois sup/Pb	80 fois plus élevé pour HPV 16 50 fois plus élevé pour HPV 18

**Tableau 12 :**

## VI) MISE EN APPLICATION DES VACCINS :

### A- Age de vaccination : <sup>[15]</sup>

**Tableau 13 : Bénéfices de la vaccination HPV selon l'âge**

<b>Risque lésionnel</b>		
SIL	2-4 ‰	1,5-2 ‰
CIN HG	+	++
Cancer	-	+++
Condylomes acuminés génitaux externes	2 ‰	0,5 ‰
<b>Immunogénicité vaccinale</b>		
	+++	++
<b>Mise en place de la vaccination</b>		
Programme collectif	+++	-
Action individuelle	-	++
Acceptabilité	+	++
Motivation	-	++
<b>Association au dépistage</b>		
	±	++
<b>Bénéfice</b>		
Naïves	Démonstré	Probable
HPV prévalent sans lésion		
Inf. récente	Probable	À démontrer
Inf. chronique	Inefficace	À démontrer
HPV avec lésions	Inefficace	Inefficace

Le tableau 13 résume les points saillants de la vaccination en fonction de l'âge.

➤ Femmes de 9 à 26 ans :

Les études montrent que pour être la plus efficace, une vaccination contre les HPV les plus courants pour la prévention du cancer du col doit être engagée avant l'âge de 26 ans. S'il est établi que le bénéfice du vaccin basé sur un programme collectif aux préadolescentes avant les premiers rapports sexuels (non exposées ou naïves aux HPV), il est probable qu'à titre individuel un bénéfice soit attendu chez les femmes plus âgées et non exposées à ces virus. Le bénéfice attendu chez les adultes déjà exposés aux virus est probablement faible ou nul.

L'âge moyen des premiers rapports sexuels diminue dans les pays industrialisés. En Europe, il est estimé à 17 ans. Cependant beaucoup de jeunes filles ont débuté leurs premiers rapports beaucoup plus tôt. Les toutes jeunes sont peu concernées par un vaccin anti-cancer dont le bénéfice ne serait perceptible que 2 à 3 décades plus tard. L'introduction d'un vaccin HPV chez les jeunes adolescentes nécessiterait un programme d'éducation des jeunes et leurs parents. L'acceptabilité d'un vaccin sera plus grande après 18 ans à l'occasion de la consultation de contraception, la vaccination aurait bonne acceptabilité et une bonne motivation, mais cette population n'est pas très mobilisable pour une campagne. Il n'est pas indiqué à ces âges de proposer la vaccination en fonction d'un statut viral même si certaines d'entre elles sont prévalentes pour l'infection. Ceci est dû au fait que la majorité sont spontanément transitoires.

➤ Femmes de plus de 26 ans :

Les études d'immunogénicité indiquent une réponse immunitaire post vaccinale assez forte chez l'adulte, mais les données cliniques manquent.

Après l'âge de 26 ans, pour toute demande individuelle, il faudra certainement distinguer les femmes non exposées aux HPV qui tireraient certainement un bénéfice individuel de la vaccination des femmes exposées pour lesquelles on anticipe une efficacité très faible. Des tests virologiques permettent de fixer ce statut aujourd'hui et probablement demain avec la sérologie. Dans tous les cas , la vaccination préventive HPV n'est pas efficace lorsque les lésions à HPV sont constituées. Cela laisse supposer de pratiquer au minimum un frottis avant toute demande individuelle de vaccination chez les femmes de plus de 26 ans. La certitude ne peut être fournie que par un double test : frottis et test HPV.

## **B- Vaccination des hommes :** <sup>[15 ; 72]</sup>

La vaccination des garçons pourrait avoir un double intérêt. D'une part, elle permettrait de diminuer la fréquence des verrues anogénitales et autres cancers de l'anus, du pénis et ORL. D'autre part, elle participerait indirectement au contrôle des infections à HPV et des maladies génitales et anales viro-induites de leurs partenaires. Cependant, les modèles mathématiques montrent qu'en cas de large couverture vaccinale féminine, la vaccination des garçons offre peu d'intérêt en terme de prévention des maladies cervicales et de rapport coût /bénéfice. La vaccination conjointe des garçons et des filles ne serait qu'en cas de faible couverture vaccinale.

La tolérance et l'immunogénéicité de la vaccination quadrivalente ont été évaluées chez des garçons de 10 à 15 ans , puis comparées à celles de filles de même âge ou plus âgées ( 16-23 ans ). Une séroconversion était obtenue dans 100% des cas un mois après la troisième injection du vaccin quadrivalent quel que soit le sexe. Le titrage des anticorps anti-HPV 6,11 ,16 et 18 était aussi élevé chez les garçons de 10 à 15 ans que chez les filles du même âge. La fréquence des effets indésirables rapportés au vaccin était identique dans les deux groupes .Des essais cliniques sur l'efficacité de la vaccination quadrivalente sont en cours, mais les résultats ne sont pas encore disponibles.

Au total, les garçons de 10 à 15 ans réagissent à la vaccination quadrivalente et la tolèrent aussi bien que les filles du même âge. L'efficacité sur la prévention des maladies anogénitales masculines et la répercussion de cette vaccination sur la prévention des maladies cervicales viro-induites ne sont pas connues à ce jour.

Toutefois, vacciner les 2 sexes nécessiterait des ressources financières plus importantes, il faudra, bien entendu, démontrer le coût / bénéfice de cette approche.

Il paraît clair que dans la perspective de prévention du cancer du col, un vaccin efficace chez la femme ne nécessitant pas de vacciner les hommes. De fait, pour prévenir la maladie, il paraîtrait plus judicieux de concentrer les ressources pour une large couverture vaccinale des jeunes filles plutôt que de vacciner tous azimuts garçons et filles.

### **C- protection vaccinale :**

#### **1- Durée de protection : <sup>[15]</sup>**

Le recul que nous avons actuellement est d'environ 5 ans. Les études randomisées avec le vaccin quadrivalent (Gardasil ) et bivalent (Cervarix )montrent que la séroconversion est importante après 3 injections . Les anticorps neutralisants demeurent selon les types viraux de 50 à 100 fois plus élevés que ceux de l'infection naturelle. L'étude de phase 3 avec le vaccin quadrivalent a permis une mesure des anticorps neutralisants HPV 16, 18,6 et 11 à 36 mois. Si le taux des anticorps demeure significativement élevé à 36 mois pour HPV 16 et diminue pour HPV 18, HPV 6 et HPV 11, pour les anticorps anti HPV 6, l'immunisation semble très nettement supérieure entre 9 et 15 ans qu'après l'âge de 16 ans, justifiant la mise en place de la vaccination chez les prés adolescentes et les adolescentes. Il faudra examiner dans l'avenir la compétition immunologique selon le nombre de types viraux associés au vaccin. Nous ne connaissons pas actuellement la corrélation exacte entre taux minimum d'anticorps neutralisants et effet protecteur. Cependant, à ce jour, le taux d'anticorps neutralisants a été élevé en plateau 5 ans après la vaccination laissant entrevoir une protection durable en particulier pour HPV 16 et 18. Les études sur le long cours permettront de dire si les injections de rappel sont nécessaires. Nous savons d'ores et déjà qu'elles sont très immunogènes.

#### **2- Protection croisée :**



Il est généralement admis que la réponse immune aux VLP d'HPV est spécifique de type et, par conséquent, que la protection par vaccination devrait être limitée aux types inclus dans le vaccin. Toutefois, il a été observé in vitro un certain niveau de neutralisation croisée entre les types 6, 11,16 et 31, ainsi qu'entre les types 18 et 45.

Les différentes études avec le vaccin Gardasil, n'ont pas rapporté l'existence d'une protection contre les types de HPV autres que ceux qui sont contenus dans les préparations vaccinales. En revanche, avec le vaccin Cervarix, Harper et al ont montré récemment une protection croisée contre les types 31 et 45 qui sont respectivement génétiquement proche des types 16 et 18 contenus dans ce vaccin .

Si les résultats sont confirmés par des études comportant plus de sujets, il est possible que l'efficacité du vaccin 16/18 atteigne 80% de l'ensemble des infections par des papillomavirus à haut risque. <sup>[69]</sup>

#### **D -Les groupes à risque :** <sup>[15]</sup>

S'il y a un groupe à risque c'est bien celui des immunodéprimés : séropositifs sur le VIH, maladies auto- immunes, patientes traitées par immunosuppresseurs. En cas de séropositivité pour VIH, l'introduction de la trithérapie a permis le rétablissement immunitaire, rendant ces sujets à risque égal face au cancer du col comparés aux immunocompétents. Cependant, les maladies récurrentes à HPV du tractus génital, des cas récalcitrants aux traitements conventionnels, les lésions pluri focales et multicentriques demeurent encore une réalité dans ce contexte.

Il reste cependant à démontrer l'efficacité d'une immunisation chez les immunodéprimés. Si c'est le cas, il faudra probablement envisager aussi la vaccination HPV chez les sujets immunodéprimés en particulier séropositifs pour le VIH ; on pourrait aussi la proposer avant la mise en place d'un traitement

immunosuppresseur pour transplantation ou en cas de maladie auto immune. Ces cas restent cependant marginaux.

## **E - coût et acceptabilité : <sup>[15]</sup>**

Le cancer du col est un problème majeur de santé publique dont la priorité d'action varie selon les pays. Des interrogations demeurent sur les orientations que prendront les agences nationales pour recommander ou non cette vaccination à large échelle.

### ❖ Coût :

C'est un vaccin cher, aux USA et au Canada son coût est de 120 dollars par injection soit 360 dollars pour les 3. C'est, bien entendu, plus cher que les vaccins habituels. En France, le Gardasil est proposé entre 120 et 140 euros l'injection ; mais c'est un vaccin à forte valeur ajoutée. Il faudra veiller à éviter les inégalités dans l'accès à la prévention. Nous n'obtiendrons pas un gain majeur de réduction du cancer du col si ce vaccin est réservé à ceux qui peuvent se le payer. Une autre réflexion plus importante encore est nécessaire pour favoriser cette vaccination aux pays pauvres qui en ont le plus besoin.

### ❖ Acceptabilité :

L'acceptabilité de ce vaccin auprès des professionnels et du public sera directement liée au message qu'on lui attribuera : vaccin pour prévenir une IST ou pour protéger du cancer du col ou les deux.

Il faudra être vigilant sur la perception du message. Les enquêtes internationales montrent que l'acceptabilité sera bonne auprès des professionnels à condition qu'ils puissent s'appuyer sur les recommandations. L'acceptabilité auprès des mères et leurs filles est très bonne. Si les études cliniques confirment la protection vis à vis des CIN, pourra-t-on accepter de proposer ces vaccins en finalité première pour éviter l'infection à HPV ? Le message « vaccin anti cancer » aurait

clairement un impact plus fort auprès des femmes plus de 30 ans alors que le « vaccin protecteur d'une IST » aurait plus d'impact sur les jeunes.

#### **F- formation et information : [76]**

L'information, essentielle, devra concerner les adolescentes, les femmes, les familles, mais aussi l'ensemble des personnels de santé. L'information des adolescents, selon leur âge doit être particulièrement préparée. Leur accès libre à ces vaccins pose également des questions difficiles par rapport aux parents. Cette information est nécessaire mais difficile pour ce type de message de prévention, qui ne doit amoindrir ni celui du dépistage du cancer du col ni celui de la protection vis-à-vis des autres IST, et en particulier le sida. Elle devra aussi tenir compte de l'environnement socioculturel de la population concernée, en fonction de l'âge auquel le vaccin sera proposé (les femmes migrantes, par exemple, qui ont un dépistage du cancer plus faible sont particulièrement concernées par ce vaccin).

Les études faites aux USA sur des populations variées d'adolescentes, de femmes jeunes et d'étudiantes portant sur les connaissances des HPV montrent que leur information est très limitée ou absente, même si elles ont des antécédents de dépistage avec des résultats anormaux.

Chez les professionnels de santé, cette connaissance sera aussi à perfectionner. Les gynécologues ont une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des HPV que d'autres catégories de médecins, tels que les pédiatres ou les généralistes. Des formations spécifiques sont donc souhaitables pour mieux appliquer les recommandations concernant les vaccins anti-HPV.

En conclusion, à partir des simulations réalisées avec des modèles mathématiques récents, il apparaît que, dans le contexte de prévention du cancer du

col avec la pratique du dépistage par frottis, la vaccination précoce offre l'opportunité de réduire la fréquence des condylomes acuminés, des lésions précancéreuses de 55% et du cancer du col de 75% et de diviser par 4 le risque absolu de la vie entière du cancer du col utérin. Les modèles suggèrent le bénéfice d'une vaccination de masse avant 26 ans et une vaccination ciblée individuelle chez les plus de 26 ans. La stratégie d'une vaccination 11-13 ans avec rattrapage vaccinal des 14-26 ans est sans doute la stratégie qui permettra à très long terme d'éviter le plus grand nombre de cas de condylomes acuminés, de dysplasies ou de cancers liés aux HPV 16 et 18. Toutefois, le scénario de vacciner les filles entre 15 et 17 ans et le rattrapage 18-25 ans est supérieur si l'on se place à un horizon plus rapproché, ce qui permettrait de rapprocher l'âge de la vaccination à celui de l'exposition au risque de l'infection HPV et des lésions associées. Ces mêmes modèles indiquent un bénéfice de vaccination HPV associée au dépistage au-delà de 26 ans. <sup>[15]</sup>

Les modèles de simulation mathématiques indiquent que l'association d'un programme de vaccination HPV au dépistage du cancer du col a un impact potentiel sur le coût/ bénéfice dans les pays développés. Les modèles indiquent qu'une prévention basée sur le seul vaccin HPV réduirait mais ne supprimerait pas le cancer du col. De fait, il n'y a aucune sérieuse démonstration que les vaccins HPV remplaceraient les programmes de dépistage. Cependant, il est plus plausible d'envisager un programme de prévention du cancer du col basé sur la prévention primaire des jeunes à large échelle (vaccination) et secondaire (dépistage) chez les femmes plus âgées, dont les avantages seraient certainement plus importants que ceux de la situation actuelle. Les études indiquent que les stratégies associant vaccination et dépistage par frottis ont un coût / bénéfice supérieur aux stratégies basés uniquement sur le dépistage par frottis. Le bénéfice le plus marquant semble porter sur une balance adéquate d'un dépistage triennal démarrant à l'âge de 20 ans

associé à une vaccination entre 9 et 26 ans. La vaccination HPV générant une réduction significative plus importante pour les frottis HSIL que les frottis LSIL, il serait alors possible d'envisager des interventions moins agressives sur ces dernières que nous le faisons actuellement.



## *Conclusion*





Le cancer du col utérin est une maladie sexuellement transmissible et pose un problème majeur de santé publique notamment au Maroc .le nombre du cancer du col utérin survenant annuellement sur l'ensemble des 5 centres d'oncologie publiques et privés (Rabat et Casablanca)est estimé à 6000 dont 2250 sont traités.

L'association HPV-cancer cervical est de nature causale, très forte, constante, spécifique, universelle et répond à une évidence biologique.

L'HPV est une cause « nécessaire », mais non suffisante pour entraîner la néoplasie, ce qui implique l'importance des cofacteurs dans la carcinogenèse. Il est donc important de dépister le plus précocement possible ces infections et ces états pré néoplasiques en vue de les prendre en charge avant que la lésion ne progresse vers un cancer infiltrant.

La colposcopie –biopsie ne peut être utilisée en dépistage de masse, d'autant plus qu'au Maroc sa disponibilité est très limitée.

La cytologie a fait ses preuves, mais reste insuffisante, l'adjonction du typage HPV se révèle donc d'un grand apport pour une amélioration significative de l'efficacité d'un dépistage de masse.

Au Maroc, la faible disponibilité de la colposcopie justifie l'utilisation en complément de la cytologie du typage HPV .Ce dernier est facile, reproductible, peu coûteux, ne nécessitant pas d'investissement en matériel, de plus il a une valeur diagnostique et pronostique.

En fait, dans les pays développés, le dépistage seul a entraîné une diminution significative de l'incidence et de la mortalité par cancer du col. Mais la stratégie préventive intégrant le dépistage et la vaccination prophylactique aura un impact encore plus important dans les pays en voie de développement, en l'occurrence au



Maroc, où le dépistage est absent, l'importance du problème de santé représenté par l'infection à HPV et le cancer du col pourrait être encore grande à l'avenir, considérant que la population de ces pays est relativement jeune comparée à celle des pays développés.

Ceci signifie que si les mesures de santé publique ne sont pas prises, le fardeau du cancer du col utérin dans ces pays augmentera considérablement.

L'introduction du vaccin anti-HPV pourrait avoir des répercussions importantes sur la santé de femmes dans le monde en développement.

Au Maroc, un large programme d'éducation du public et d'information des professionnelles fait partie des pré-requis indispensable au développement d'un programme vaccinal. Les messages devront être clairs et sans ambiguïté il faudra bien faire la distinction entre l'infection HPV relativement fréquente et asymptomatique dans la population générale et ses conséquences plus rares que sont les prés cancers et les cancers du col utérin.

En effet ; à ce stade du développement, les parties concernées sont appelées à évaluer l'évidence scientifique et peser ses implications en matière de coût ; de politique, et d'investissement de santé publique.



## *Résumé*



## RESUME

Le cancer du col utérin occupe le deuxième rang des cancers féminins dans le monde en terme d'incidence et de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement.

Au Maroc, comme partout ailleurs, le cancer du col utérin est fréquent. Considéré comme problème de santé publique, il est responsable d'une morbidité, d'une mortalité, et de dépenses matérielles très importantes.

Le cancer du col utérin est considéré comme une maladie sexuellement transmissible étroitement liée à l'infection par les types 16 et 18 des papillomavirus humains responsables de 70% de ce cancer.

Le rôle du papillomavirus humain (HPV) dans la carcinogenèse a été sujet de nombreuses études et a ouvert de nouvelles perspectives de recherche qui ont démontré que l'association HPV-cancer cervical s'est révélée de nature causale, très forte, constante, spécifique et universelle et répond à une évidence biologique.

La prévention de l'infection par le HPV grâce à la vaccination et le dépistage des lésions précancéreuses semblent donc constituer des priorités auxquelles ce travail a le mérite de s'adresser.

En fait, les vaccins prophylactiques anti-HPV actuels (bivalent et tétravalent) représenteraient un enjeu majeur dans la prévention primaire du cancer du col utérin puisqu'ils protègent efficacement contre les HPV 16 et 18 auxquels s'ajoutent les HPV 6 et 11 pour le vaccin tétravalent. Ceci est d'autant plus vrai que ces vaccins présenteraient également une immunité croisée notamment pour les HPV 31 et 45. Cette avancée importante doit cependant être appréciée à sa juste valeur et adaptée au contexte particulier de chaque pays.

Une couverture vaccinale large ne pourrait être envisagée dans l'immédiat de part son coût et du manque de recul sur l'efficacité du vaccin (le premier vaccin n'existe que depuis 5 ans) .

Le dépistage des lésions précoces reste indispensable du fait que la fréquence élevée des cancers invasifs chez les femmes de 30 à 50 ans avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans .De plus, la proportion des cancers non viro-induits n'est pas négligeable, elle varie entre 5 à 25 % des cas d'après les données de la littérature.

Le dépistage viral permet donc de combler les insuffisances de la cytologie seule (vue la valeur prédictive négative très élevée du test HPV). Le couple cytologie /typage HPV permettra alors de mieux sélectionner les patientes devant bénéficier d'une biopsie sous colposcopie.

Certains auteurs préconisent des campagnes de dépistage de masse pour les pays en voie de développement. L'objectif serait que toutes les femmes de 30 ans et plus aient au moins un frottis de dépistage, un test HPV négatif serait par ailleurs en faveur d'une stratégie de dépistage une ou deux fois au courant de la vie des patientes.

Toutefois, il est mis l'accent sur la nécessité, avant de démarrer ce dépistage, de disposer des ressources suffisantes pour la prise en charge et le traitement des patientes.

Dans notre contexte, étant donné l'échec de plusieurs campagnes de dépistage organisées au cours des dix dernières années, nous préconisons la création d'unités pilotes de dépistage cytologique réparties sur les centres d'oncologie, les maternités et les hôpitaux qui disposent de laboratoires d'anatomo-cytologie pathologique. Le typage HPV pourrait se faire au laboratoire de biologie moléculaire. La réussite de ces unités pilotes servira d'exemple pour la création de centres régionaux.

On constate alors la nécessité et les bénéfices de l'introduction d'une politique de dépistage basée sur la cytologie et le typage HPV. En effet, une telle politique dépiste un grand nombre d'états pré néoplasiques.

L'ensemble de ces résultats souligne la nécessité de l'instauration d'une politique de dépistage incluse dans une stratégie globale de lutte contre le cancer du col utérin.

## SUMMARY

The cervical cancer takes the second place of the female cancers in the world, in terms of incidence and mortality especially in the developing countries.

In morocco, the cervical cancer is very frequent, being a public health problem, it is responsible of morbidity, mortality and it is financially very expensive.

The cervical cancer is considered as a disease that is sexually transmitted and highly linked to the infection whose types are 16 and 18 of human papillomavirus responsible of 70% of this cancer.

The role of HPV in the cancer development was researched in many studies and opened new perspectives of researches that demonstrated the relationship HPV-cervical cancer is underlying, very strong, constant, specific, universal, and biologically proved.

The prevention of the HPV infection due to the vaccination and screening of pre-cancerous lesions seems to have the priority of this task.

In fact, prophylactic HPV vaccines (bivalent and quadrivalent) represent a major issue in the primary prevention of the cervical cancer , since it efficiently protects against the HPV 16 and 18 that we add to the HPV 6 and 11 in case of quadrivalent vaccine. Those vaccines also prevent HPV 31 and 45 infections by cross protection. This important outcome should be appreciated in its accurate value and adapted depending on the situation of every country.

A Large vaccination coverage cannot be accomplished immediately due to its high costs and unknown efficiency of this vaccine (the first one be gain five years ago)

The screening of the prime lesions remains necessary because of the high frequency of the invasive cancers for women between the age of 30 to 50 and higher for women between the age of 40 to 50.

In addition, the rate of cervical cancers that are non-virus caused is not negligible, and varies between 5 and 25% of the cases as proved in many studies.

The virus screening could complete the inefficiency of the cytology only (given the very high negative predictable value of HPV test), the couple cytology/HPV test allows to better select the patients who will benefit from biopsy under colposcopy.

Certain authors suggest having campaigns of the mass screening in developing countries, with the objective of sensibilizing women from the age of 30 and up to having at least one screening Pap smear, in fact, the negative HPV test will be in favor of a strategic screening done one to two times in the life of the patients.

Moreover, before beginning this screening, we should have an important capital to take the responsibility to cure the patients.

In our context, having many failures of the screening campaigns done in the last ten years ,we suggest the creation of pilot centers of cytological screening divided into oncology centers ,maternities and hospitals that have anatomy and pathological cytology laboratories. The success of those pilot centers will can conclude the necessity and the benefit of introduction the screening politic screens a large number of primary lesions.

All the results demonstrate the necessity to adopt screening politic that is included in a global strategy against the cervical cancer.

At this stage of development, the concerned parties (scientific community, the health preacher) are asked to evaluate the scientific evidence and weigh the indications in terms of costs, politics and public health investment.



## ملخص

في المغرب وكما في باقي أنحاء المعمور يعد سرطان عنق الرحم مرضا متواترا ،كما يعتبر كمشكل مطروح للصحة العمومية فهو مسؤول عن مراضة، وفيات و تكاليف مادية باهظة.

دور الفيروس البابوقي الإنساني في تكوين السرطان كان موضوع عدة دراسات و فتح آفاقا جديدة للبحث توضح أن مشاركة هذا الفيروس في تكون السرطان العنقي هي من طبيعة سببية جد قوية، قارة، نوعية، عالمية و تستجيب لحقيقة بيولوجية.

فضلا عن أن سرطان عنق الرحم المتطور يمثل نسبة كبيرة بالمغرب مقارنة بالحالات المرضية التي تمكن إشفؤها تماما، وذلك رغم الحملات المتعددة لاستكشاف السرطان التي قامت بها مجموعة من المنظمات غير الحكومية في السنوات العشر الأخيرة، إلا أنها بائت كلها بالفشل. أمام هذا الوضع، تم خلق وحدة مشتركة بين قسم التشريح المرضي بالمركز الوطني للسرطان و مختبر البيولوجيا الجزيئية و قد أسفر هذا التعاون المشترك عن التوصل إلى طريقة للاستكشاف المبكر للسرطان اعتمادا على التقنيات التالية:

## -التحاليل المجهرية

تصنيف الفيروسات السرطانية (الفيروس البابوقي الإنساني)

تقنيات أخرى دقيقة.

فالتصنيف الفيروسي يمكن من تحقيق هدفين أساسيين :

تحديد الفيروسات الأكثر تفشيا بالمغرب (العلاقة السببية بين الفيروس و السرطان)

تحسين مردودية التشخيص الخلوي.

أما التقنيات الجزيئية الأخرى فقد أثمرت عن نتائج مشجعة على مستوى تدقيق التشخيص في الحالات المبكرة للسرطان المرضي و كذا الأعراض الدالة عليه.

إن كل هذه الوسائل و التقنيات تتغى اكتشاف الأعراض أو السرطان المرضي الذي يمكن برؤه بصفة تامة و كذا مراقبة النساء الحاملات للفيروس السرطاني الخبيث الأكثر تأثيرا و ضررا.

و بعد التأكد من فعالية هذه التقنيات و التمكن من توفير و تكوين الأطر و الكفاءات البشرية، نحث المسؤولين على نقل هذه التقنيات و الطرق الفعالة إلى وحدة متعددة التخصصات، لتتحقق الأهداف المتوخاة منها ألا وهي تخفيض نسبة السرطان المتطور لعنق الرحم ببلادنا.

أما التلقيح الوقائي ضد السرطان رغم دوره و مكانته فلا يعتبر من الأولويات الحالية نظرا لعدم إمكانية تعميمه بسبب تكلفته الباهظة فضلا عن كونه لا يغنينا عن المراقبة المستمرة.

نستنتج إذن ضرورة اتخاذ سياسة التقصي التي تبقى الوسيلة الناجعة لتشخيص هذا السرطان الخبيث خصوصا في أشكاله الهادئة و المرضية. إذ تعد فوائد إدخال سياسة التقصي ( علم الخلايا

و تنميط الفيروس البابوقي الإنساني) قيمة كونها تنقصى عددا كبيرا من الحالات و ذلك قبل تكون الورم .

مجموع هذه النتائج تؤكد و توضح ضرورة وضع سياسة تقصي داخلية في إستراتيجية شمولية لمحاربة السرطان العنقي للرحم.

في هذه المرحلة من النمو، الأطراف المعنية (المجموعة العلمية ووزارة الصحة ) مدعوان لتقييم الحقيقة العلمية و وزن دواعيها في ميدان الكلفة، السياسة واستثمار الصحة العمومية.



## *Bibliographie*



**[1] Tranbaloc P et Guillemotonia A.**

Dépistage des néoplasies du col et du vagin et conduite à tenir devant un frottis anormal ; Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie ; 73-B-10, 1997, 8

**[2] Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, et al .**

HPV and cervical cancer in Bangkok. I. Risk factors for invasive cervical carcinomas with HPV types 16 and 18 DNA. Am J Epidemiol 2001;153:723-31.

**[3] Dupré-Froment J.**

Cytologie gynécologique abdomino-pelvienne et mammaire.

Edition FLAMMARION MEDECINE-SCIENCES, 1974

**[4] Marsou A.**

Cancers du col utérin opérables (Expérience de l'INO) durant la période 1985-1987.

Thèse de médecine, Rabat N° 184, 1989

**[5] [www-materneo.com /mater/accouchement/ARF.jpg](http://www-materneo.com/mater/accouchement/ARF.jpg)**

**[6] Frappart L, Fontanière B, Lucas E, San Karanarayanan. R**

Histologie du col utérin. Atlas numérique

**[7] BOULANGER J. C., SEVESTRE H., BAUVILLE E., GHIGHI C., HARLICO T J. P., GONDRY J.**

Epidémiologie de l'infection à HPV.

Gynécol. Obstét. Fertil., 2004, 218-223.

**[8] RIETHMULLER D. SCHAAL J. p, MOIGIN C**

Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale papillomavirus humain.

Gynécol obstét. fertil, 2002 ; 30 : 139- 46

**[9] MONSONEGO J.**

Prévention du cancer du col utérin(I):Apport du dépistage,recents progress et perspectives.

Press Med.,2007,36 :92-111.

**[10] M .Laghzaoui, L. Zouad, S. Bouhya, MT.Hamamsi, N .Zinoun, M. Aderdour.(**  
maternité lalla meryem, laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie,CHU Ibn Rochd –  
Casablanca )

Les frottis cervi-vaginaux à propos de 14 599 cas

Les cahiers du médecin, Tome IV, N°44, septembre 2001, page 41-43

**[11] Marsan C, Jacquemier J, Sabatier P et al.**

Enquête épidémiologique sur les lésions virales et CIN du col : étude multicentrique rétrospective dans des centres publics et privés .Arch Anat Cytol Path 1990 ;38 (5-6) :215-25

**[12] Autillo-Touati A, Benmoura D,Palazzi D et al.**

Quatre années de dépistage sur frottis cervical des lésions du col utérin. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992 ;21 :754-60

**[13] Savet C.**

Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col : une référence médicale opposable très contestable. La lettre du gynécologue 1996 ;221 :3-5

**[14] Prevention du cancer du col de l'utérus: Intérêts des analyses morphologiques et moléculaires**

Thèse de Médecine , Rabat ,N°29, année 2008

**[15] MONSONEGO J,**

Prévention du cancer du col utérin : Vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux.

La presse médicale ; 2007 ; 36 ; n°34 ; 640-66

**[16] MONSONEGO J.**

Dépistage spontané du cancer du col :faits et arguments.

Références en gynécologie obstétrique,1995,Vol 3,n°2 :147-162 .

**[17] BOÛÛAERT C., CABUT CH .**

Place du médecin generalist dans une stratégie de dépistage du cancer du col utérin

Rev .Med. Liege , 1995 , 50 n°12 :517-24

**[18] BOULANGER JC, NAEPELS P.**

Dépistage et diagnostic des cancers du col.

La revue du praticien ; 2001 ; 51 ; n°13 ; 1426-31

**[19] Gold Bloom. R. Battista RN. Haggerty J.** The periodic health examination, Canadian task Force on the periodic health examination ; 1989 ; Can Med Ass J, 4 ; 01-03

**[20] Miller AB**

Report of national workshop on screening for cancer of the cervix; Can Med Ass J, 145 ; 1301-1325

**[21] Intérêt** du dépistage cervical par recherche AND des HPV. Débat/ Gynécologie-obstétrique & Fertilité :2002 ; 30 ; 896-901

**[22] C. Mougin, Berbard, M.** Lab.

Biologie des infections à Papillomavirus. II. Leur rôle dans la carcinogenèse du col utérin. Annales de Biologie clinique ; 1998 ; 56 ; 21-28, Revues générales.

**[23] Leroy JL.**

La colposcopie après frottis cervical anormal, corrélation cyto-colposcopique.  
Module d'enseignement de colposcopie en collaboration avec la société française  
de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale ; 193-196

**[24] Boulanger JC.**

Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal ;  
Consensus et RPC / Gynécologie- Obstétrique & Fertilité 31 ; 2003 ; 974-985

**[25] Tranbaloc P et Guillemotonia A.**

Dépistage des néoplasies du col et du vagin et conduite à tenir devant un frottis  
anormal ; Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie ; 73-B-10, 1997, 8

**[26] Dey P, Collins S, Desai M, Woodman C.**

Adequacy of cervical cytology sampling with the cervix brush and the Aylesbury  
spatula: a population based randomised controlled trial.

**[27] Dagneau I.**

Cytologie cervicale: comment améliorer la détection de cellules anormales et la  
qualité des frottis? Apport des techniques en milieu liquide et couche mince.  
Implications en médecine générale. Louvain Med ; 2003 ; 122 ; 193-202

**[28] E. Davey and A. Barratt.**

Les méthodes de dépistage du cancer du col. Revue francophone des laboratoires,  
2006 ; 380 : 16

**[29] D. Schwartz.**

Dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus par prélèvement en milieu  
liquide.

Thèse de médecine ; faculté de médecine de l'université de Genève ; 2002 ;  
N°10250 ; 39

**[30] R. Romaine.**

Etude pilote de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région rurale  
camerounaise.



Thèse de médecine ; faculté de médecine de l'université de Genève ; 2002 ;  
N°10292 : 78

**[31] MC. Vacher-Lavenu, S. Arkwright, A. Arnolin.**

Le point sur le frottis cervico-vaginal en milieu liquide.

Revue française des Laboratoires ; 2002 ; 346 ; 49-54

**[32] André-Alibert J-M. Gyneweb**

Atlas de cytologie du col utérin. Classification de Bethesda : Résumé et Atlas photographique 2002.

**[33] Vacher-Lavenu M.C.**

Terminologie anatomopathologique des lésions dysplasiques du col utérin :  
Evolution conceptuelle.

Rev. Fr. Gynécol. Obstét 1999 ; 94 ; 1 ; 58-62

**[34] Monsonego J.**

Infections anogénitales à papillomavirus humains. Extraits de Siboulet A. et coll.  
Maladies sexuellement transmissibles.

Edition Masson 1991 ; Chap14 : 221-244

**[35] Delcroix M. Guérin Du Masgenêt B. et coll.**

Cancer du col de l'utérus. Extrait de : Décision en gynécologie- obstétrique.

Edition Vigot 1996 ; Chap42 ; 466-478

**[36] BOULANGER J. C , FAUVET R. URRUTIAGER S . ,DREAN Y. ,SEVESTRE H.,GANRY  
O., BERGERON C. , GONDROY J.**

Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006

Gynéco obstét. Fertil, 2007 , 35 : 764 -71

**[37] SCHAFFER P .**

Le dépistage du cancer du col de l'utérus , une action de santé publique, un problème de société.

Bull .Acad.Natlé Méd.,1997,181,n°7:1407-13.

**[38] LEROY JL, BOMAN F .**

Vers un dépistage optimal des cancers et précancers du col utérin par frottis cervicaux.

La presse médicale ; 2003 ; 32 ; n°4 ; 174-180

**[39] FENDER M. ,SCBOTT J. , BALDAUJ J. , MULLER J. , SCBLUND E; , DELLENBACH P.**

EVE , une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus

Press Med ., 2003 , 32 :1545-51

**[40] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et coll.** The elevated ten years risk of cervical precancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and the possible utility of type specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 ; 1072-9

**[41] S. Hantz, S. Alain and F. Denis**

Vaccin prophylactique antipapillomavirus : Enjeux et perspectives, Gynecol. Obstet. Fertil. 2006 ; 34 ; 647-655

**[42] D M Parkin, F Bray, J Ferlay et P Pisani ;** Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin ; 2005 ; 55 ; 74-108

**[43] Gudleviciene Z et al.**

HPV and p53 polymorphism in Lithuanian cervical cancer patients .Gynecologic oncology 2006,102:530-533

**[44] Harris S and Levine AJ.**

P53 pathway: positive and negative feedback loops .Oncogene 2005;24:2899-2908

- [45] **LEVERT M.,CLAVEL C.,GRASSLIN O.,MASUR M.,BIREMBAUT P.,QUEREUX C.and GABRIEL R.**

Typage des HPV dans les frottis cervicaux de routine.Résultats sur une série de 3778 patientes

Gynecol.Obstet. Fert.,2000,vol 28 :722-728

- [46] **XAVIER SG.**

Apport du typage des papilloma virus humains dans le diagnostic des néoplasies du col de l'utérus.

Revue française des laboratoires ,1999,Issue 318 : 35-38.

- [47] **BERGERON C.,CAS F.,FAGNANI F.,CONTREPA A. and al**

Evaluation du test de détection des HPV en milieu liquide cyto-screen après diagnostic d'atypie des cellules malpighienne des signification indéterminée.

Gynecol.Obstet.Ferl.,2006,vol34 :312-16.

- [48] **Spagnolo G. D .**

Intérêt de la détection de papillomavirus humains chez la femme ayant un frottis cervical normal : analyse des données colposcopiques ,cytologiques, virologiques et évolutives concernant une cohorte de 130 patientes avec un suivi moyen de 64 mois.

Thèse de médecine , Dijon ( France), N°61, 1999.

- [49] **CLAVEL C.,MASURE M.,BORY J-P .,PUTAUD I .,MANGENOJEAN C.,LORENZATO M.,GABRIEL L.,QUEREUX C.,BRIEMBAUT P.**

Hybrid capture II based human papillomavirus detection,a sensitive test to detect routine high grad cervic l lesions:a preliminary study on 1518 women.

Britich Journal of cancer ,1999,vol 80:1306-11

- [50] **Malloy C, Sherris J, Herdman C.**

HPV DNA testing : technical and programmatic issues for cervical cancer prevention in low resources settings.

PATH ( Program for Appropriate Technology in Health) disponible sur le web(<http://www.path.org>)

**[51] BOULANGER JC.,GONDY J.,NAEPELS P.**

Colposcopie

EMC Gynécologie,1997,[60-b10] ,10p.

**[52] DALY SCHVEITER N.**

Cancérologie clinique .Edition Masson 1998.

**[53] Bouhaik Adil.**

Cancer du col utérin ; Expérience du service de gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès ; A propos de 78 cas.

Thèse de médecine, Faculté de médecine de Rabat, Université Mohamed V, 2005 ; N°246 ; 127

**[54] MONSONEGO J.**

Colposcopie :Apport de test HPV en pratique clinique.

Gynecol.Obstet.Ferl.,2004,vol32 :62-74.

**[55] BOULANGER JC.**

La colposcopie :généralités, matériels ,techniques.Module d'enseignement de colposcopie en collaboration avec la société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale .

Gynecol.Obstet.Ferl.,2003 :p57-75.

**[56] BURKE L.,ANTONIOLI DA.,DUCATMAN BS.**

Colposcopy text and atlas .Norwalk :Appleton and Lange ,1991.

89T3:COUPEZ F.

Place de la colposcopy dans le dépistage des atypies cervicales

Gynécologie ,1991,423 :151-2.

**[57] Boulanger J. C**

Relais éditorial de la société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale.

Gynécologie obstétrique et fertilité,2007,35 :764-771.

**[58] AMRANI M.,LALAOUI K.,ELMEZIBRI M.,L AZO P.,BELABBAS MA.**

Detection of HPV in 594 samples from Moroccan women (147 biopsies and 447 swabs)

Journal of clinical viology, Novembre 2002.

**[59] MITCHELL MF.,SCHOTTENFEL D.,TORTOLERO-LUNA G. and al**

Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions :a meta-analysis

Obstet.gynecol.,1998,vol91:626-31.

**[60] SIROVICH B.E.,WELCH H.G.**

Dépistage du cancer du col.

JAMA, Juin 2004, 291 :2990-3

**[61] BOULANGER JC .,GONDROY J.,NAEPLS P.**

Les conisations module d'enseignement de colposcopie en collaboration avec la société française de coploscopie et de pathologie cervicovaginale,p209-40.

**[62] BLANC B.,BENMOURA D .**

Colposcopie et pathologie génitale Paris Arnette ,1993.

**[63] CRAVELLO L.,BRETTELL F.,ROGER V.,BLANC B.**

Interêt de l'examen extemporané de la limite supérieure d'exérèse des pièces de conisation etude prospective portant sur 150 patientes .

Gynecol.Obstet.Fertil.,2000,vol28 :518-25.

**[64] RITER J.,PHILLIPE E.,BALDAUF J. and al**

Conséquences et traitements des sténoses cervicales survenues après une conisation au laser ou une resection à l'anse diathermique.

Gynecol.Obstet.,97,vol 26 :64-70.

- [65] **MUBIIAYI N.,BOGAERT E.,BOMAN F.,LEBLAN E.,VINATIER D.,LEROY J.L.,QUERLEU D.**  
Histoire du suivi cytologique de 148 femmes atteintes d'u cancer invasif du col utérin.  
Gynécol.Obstét.Fertil. ,2002 ,30 :210-7.
- [66] **TARIGI N.**  
L'évolution du cancer du col de l'utérus.  
Thèse de Medecine, Rabat n° 33,1986.
- [67] **BEN-LABIDI M.**  
Evaluation de la prevention des cancers du col utérins par le frottis cervico-vaginal.  
Maghreb Médical ,1996,n°308 :36-40
- [68] **NORSTROM A , RADBERG T.**  
Problèmes de dépistage des cancers du col utérin  
EMC, gynécologie, 605-A-20, 2002, 6p.
- [69] **COURSAGET A .**  
Les vaccins contre les papillomavirus .  
Virologie 2006,n°10 : 353-68
- [70] **SCHEURER ME , TORTOLERO-LUNA G, ADLER –STORTHZ K.**  
Human papillomavirus infection :biology, epidemiology, and prevention.  
Int J Gynecol Cancer 2005,15 :727-46
- [71] **KAUFMANN AM , NIELAND J, SCHINZ M et al.**  
HPV 16 L1E7 chimeric virus-like particles induce specific HLA- restricted T cells in humans after in vitro vaccination

Int J Cancer 2001, 92: 285-93

**[72] BRUN JL**

Vaccination contre le papillomavirus humain.

Journal de gynécologie-obstétrique et biologie ; 2008 ; 37 ; 155-166

**[73] Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.** Comité technique des vaccinations . Conseil supérieur d'hygiène publique de France.23 Mars 2007.version finale

**[74] Monsonego J.**

Prevention du cancer du col utérin :enjeux et perspectives de la vaccination antipapillomavirus .

Gynecol .Obstet.Fertil.2006 ;34 :189-201.

**[75] GARNETT GP, KIM JJ ,FRENCH and GOLDIE SJ**

Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes

Vaccin 24 ( 2006) (suppl 3 ), pp.S 178-S186

**[76] BEGUE P , HENRION R, BLANC B, GIRARD M, SANCHO-GARNIER H ;**

Les vaccins des papillomavirus humains : Leur place dans la prévention du cancer du col utérin.

Bulletin de l'académie nationale de médecine ; 2007 ; 191 ; 1805-1817



# Serment

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

استكشاف سرطان عنق الرحم  
والوقاية منه

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : للا وسيمة بنريسول  
المزداة في: 04 ماي 1983 بالرباط

لذيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان عنق الرحم – الاستكشاف المبكر – التحاليل المجهرية –  
الفيروس البابوفي الإنساني – التلقيح الوقائي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة	السيدة: صباح العمراني
مشرف	أستاذة في أمراض النساء والتوليد السيد: سمير بركاش
أعضاء	أستاذة في أمراض النساء والتوليد السيدة: مونية اليوسفي
	السيد: عبد الحق رگالة
	أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد السيد: أنس الأنصاري
	أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد