



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Abbes Laghrou -Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de la Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique en Biologie

Filière : Sciences biologiques

Option : Génétique

Thème

Cancer du col utérin: évaluation à partir des diagnostics des années 2015 ; 2016 et 2017 à Khenchela

Soutenu : le 18 /06/2018

Présenté par : Harba Fariha et Meddour Karima

Devant le jury :

Présidente : Dr Sebihi Fatima Z MCB Université Abess Laghrou- Khenchela

Examineur : Dr Bouakkaz Amel MCB Université Abess Laghrou- Khenchela

Rapporteur : Dr Derouiche Fouzia MCB Université Abess Laghrou- Khenchela

Année Universitaire 2017-2018

Remerciements

*En préambule à ce mémoire nous remerciant **ALLAH** d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers. Et qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

Nous souhaitons adresser notre remerciement les plus sincères aux personnes nous apporté leur aide et qu'ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de faculté de science de la nature et la vi

*Spécialement **Mme Derouiche Fouzia***

*Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire. Un merci à **Dr Sebibi Fatima Z** qui nous fait l'honneur de la présidente de jury. Ainsi que **Dr Bouakkez Amel** pour nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.*

*Nous remercions le chef du laboratoire de l'anatomopathologie de polyclinique el-HAMMA **Alwa Merdaci** pour leur permission de réalisation le test de la biopsie et son soutien à nous pour compléter ce travail aussi bien Le personnel de laboratoire de détection précoce du cancer de col d'utérus **TAWZAINI** le médecin **Ben saidi, Yasmin Mansouri, Walide Misasna** et **Nadjat Ounissi***

Enfin nous remercions tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de cette étude. Veuillez recevoir ce modeste travail comme un début de récompense de tous vos efforts et Merci à tous et à toutes.

A decorative circular frame with a dashed border. At the top, three black graduation caps are arranged in a semi-circle. The frame is adorned with light green leaves and blue flowers. Several yellow scrolls tied with red ribbons are placed around the inner edge of the frame.

Dédicace

A mes très chers parents LAZHAR et FATIMA

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect, mon grand amour et Toute ma gratitude pour les sacrifices que vous avez consentis Vous m avez donné toute attention et tout Lamour qu'un être puisse espérer .Mon amour pour vous est grand, et vous me donnez la joie de vivre. Merci pour vos instructions, votre soutien, Que le tout puissant vous accorde une longue vie papa, maman.

A mon grande mère HADDA

A mes très chers sœurs et mes frères : Zerfa, Salima, Razika, Amel

Ismail et Abd Arraouf.

A mes chères familles mes tantes, A mes chers oncles, mes cousins, A mes amis : Karima, Hafidha, Walida,

Ilhem, Amina.etc.

A notre maitre et rapporteur de thèse Dr : Mme DEROUICHE FOUZIA.

FARHA



Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail,

*À mon père **AMAR** et à ma mère **RHOUDA** pour votre amour et la confiance que vous avez placée en moi depuis mon très jeune âge, votre soutien de tout ordre et pour vos encouragements...*

*À mon frère **FARAS**, À mes sœurs **NASSMA**, **ALIA**, qui sont toujours là pour moi, et qui donné a moi un magnifique modèle de labeur et de persévérance, **IBTISSAM**, **MAROIA** et ma chère **LOGAINE**, À ma chère tante **AKILA** qui était toujours de mon côté*

À mon grande mère et mon grand père

*À toute ma famille, surtout ma cousine **TOUTA** ma bonne exemple de l'espoir...*

*À mon binôme **FARIHA** je te souhaite une vie plein de bonheur, de prospérité et de résiste. À mes chers oncles, mes cousins, À mes amis : **Rahma**, **Hana**, **Nassima**, **Wafa**, **Raoiya**, **Somia**, **Amira**, **Abla**.*

À tous ceux, qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

KARIMA

Table des matières

Résumé	I
Abstract	II
ملخص	III
Abréviations	IV
Glossaire	V
Liste des figures	VII
Liste des tableaux	VIII
Introduction	01
CHAPITRE I : Généralités	
I.1. Anatomie du col de l'utérus	03
I.2. Histologie du col normal de l'utérus	04
I.2.1. Portion exo-cervicale	05
I.2.2. Portion endo-cervicale	05
I.2.3. Zone de jonction	06
I.3. Fonction du col de l'utérus	06
I.4. Pathologie du col de l'utérus	06
CHAPITRE II : Cancer du col utérin	
II.1. Définition de cancer	08
II.2. Types des tumeurs.....	08
II.3. Cancer du col de l'utérus	08
II.3.1. Epidémiologie	09
II.3.1.1. Dans le monde	09
II.3.1.2. En Algérie	09
II.4. Déroulement du cancer du col	09
II.5. Les facteurs de risque	10
II.6. Anatomopathologie du cancer de col	12
II.6.1. Carcinome épidermoïde	13
II.6.1.1. Carcinome épidermoïde in situ	13
II.6.1.2. Carcinome épidermoïde micro invasif	13
II.6.1.3. Carcinome épidermoïde invasif.....	13
II.6.1.3.1. Carcinome épidermoïde invasif kératinisant bien différencié	14
II.6.1.3.2. Carcinome épidermoïde kératinisant moyennement différencié	14
II.6.1.3.3. Carcinome épidermoïde non-kératinisant peu différencié à grande cellule ...	14
II.6.2. Adénocarcinome	14
II.6.2.1. Adénocarcinome in situ	14
II.6.2.2. Adénocarcinome invasif	15
II.6.2.2.1. Adénocarcinome bien différencié	15

II.6.2.2.2. Adénocarcinome bien différencié à mucus.....	15
II.6.2.2.3. Adénocarcinome peu différencié	15
II.7. Cancérogénèse du cancer du col utérin	15
II.8. Symptômes.....	16
II.9. Conséquences	17
II.10. Dysplasies du col de l’utérus	17
II.10.1. Classement des dysplasies	17
II.10.2. Classification de Bethesda	18
II.10.3. Classification cytologique	19
II.10.4. Classification TNM et stades du cancer de col	20
II.11. Généralités sur le HPV.....	21
II.11. 1. Description des papillomavirus humains HPV.....	21
II.12. Classification basée sur le potentiel oncogène	24
II.13. Cycle viral	24
II.14. Modes de transmission des HPV.....	27
II.15. Infection de le HPV sexuelle selon l’âge	27
II.16. Mécanismes de carcinogénèse	28
II.17. Oncoprotéine E6	30
II.18. Inactivation de la p53	30
II.19. Oncoprotéine E7.....	32
II.20. Dégradation de pRb	32
II.21. Autres activités	33
II.22. Régulation épigénétique de l’expression des gènes d’HPV	34
CHAPITRE III : Diagnostic et Traitement	
III.1. Diagnostic du cancer de col d’utérus	36
III.1.1. Dépistage	36
III.2. Traitements du cancer de col d’utérus	38
III.2.1. Vaccination	39
III.2.2. Chirurgie.....	40
III.2.3. Chimiothérapie	40
III.2.4. Radiothérapie	40
III.3. Prévention	41
CHAPITRE IV : Méthodologie expérimentale	
IV.1. Lieu d’étude	42
IV.2. Etude cytologique.....	42
IV.3. Etude anatomopathologique	42

IV.4. Source des frottis	42
IV.5. Technique de coloration de papanicolaou	43
IV.6. Examen histologique	43
IV.7. Tests complémentaires	45
IV.8. Traitement	46
Chapitre V: Résultats	
V.1. Nombre total des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017.....	47
V.2. Qualité des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017	48
V.3. Nombre des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017 selon l'âge des patientes	49
V.4. Absence des signes de malignité des frottis en 2015 ; 2016 et 2017.....	50
V.5. Présence des signes de malignité en 2015 ; 2016 et 2017.....	51
V.6. Répartition des lésions malignes selon l'âge en 2015 ; 2016 et 2017.....	53
V.7. Recommandations des patientes en 2015 ; 2016 et 2017.....	55
V.8. Evaluation cytologique du col utérin	56
V.9. Evaluation cytologique des lésions malignes	57
V.10. Evaluation coloscopique du col utérin	58
V.11. Evaluation histologique des lésions malignes du col utérin	59
CHAPITRE VI	
VI. Discussion	61
CHAPITRE VII	
VII. Conclusion	64
CHAPITRE VIII	
Références bibliographiques.....	65

Cancer du col utérin: évaluation à partir des diagnostics des années 2015 ; 2016 et 2017 à Khenchela**Résumé**

Le cancer du col de l'utérus se situe au deuxième rang des cancers chez la femme. Le but de cette étude est d'évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus sur une population de 4732 femmes durant les années 2015, 2016 et 2017 au niveau du service d'anatomopathologie et la direction de la santé. Les diagnostics portent sur les frottis cervicaux utérins (FCU), la charge virale HPV, les germes d'infection, la cytologie, la colposcopie et l'histologie. Les résultats ont montré une augmentation des frottis réalisés avec une bonne qualité d'une année à une autre d'une part et avec la tranche d'âge [35-49] plus concernée d'autre part. Des signes de non malignité après cytologie ainsi que des signes de malignité (de bas grade, ASCUS AGC ou AGC lésions, des lésions haut grade, ASCH et AGC lésions, carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes endocervicaux) par colposcopie, biopsies et histologie ont été enregistrés avec dominance des lésions de bas grade puis ASCUS pour toutes les tranches d'âge mais la tranche [40-49] est la plus touchée et les tranches de < 30, [55- 60 et + sont les moines touchées. Les FCU ont montré leur importance pour dépister tôt le cancer utérin à Khenchela en vue d'un traitement efficace et possible.

Mots- clés : Cancer ; Col de l'utérus ; Dépistage. ; Épidémiologie ; *Papillomavirus*- HPV.

Cervical cancer : Evaluation based on diagnostic of 2015 ; 2016 and 2017 in Khenchela.**Abstract**

Cervical cancer is the second most common cancer in women. The purpose of this study is to evaluate cervical cancer screening activities on a population of 4732 women during the years 2015, 2016 and 2017 at the level of the pathology department and the direction of health. The diagnostics include uterine cervical smear (FCV), HPV viral load, infection germs, cytology, colposcopy and histology. The results showed an increase in smears performed with good quality from one year to another on the one hand and with the age group [35-49] more concerned on the other hand. Signs of non-malignancy after cytology as well as signs of malignancy (low grade, ASCUS AGC or AGC lesions, high grade lesions, ASCH and AGC lesions, squamous cell carcinomas, endocervical adenocarcinoma) by colposcopy, biopsies, and histology were recorded with dominance of low grade lesions then ASCUS for all age groups, but the [40-49] band is the most affected and the <30, [55-60 and +] are the less affected. FCUs have shown their importance for early detection of uterine cancer in Khenchela for effective treatment.

Keywords: Cancer; Cervix; Screening; Epidemiology; Papillomavirus-HPV.

سرطان عنق الرحم: تقييم يستند إلى تشخيصات عام 2015 ، 2016 و 2017 في خنشة

سرطان عنق الرحم هو ثاني أكثر السرطانات شيوعاً عند النساء. الغرض من هذه الدراسة هو تقييم أنشطة فحص سرطان عنق الرحم على مجموعة من النساء تقدر بـ 4732 امرأة خلال السنوات 2015 و 2016 و 2017 على مستوى قسم الأمراض واتجاه الصحة. التشخيصات تشمل المسحة المهبلية، الشحنة الفيروسية HPV، العدوى بالجراثيم، علم الخلايا، والتنظير المهبلي والأنسجة. أظهرت النتائج زيادة في المسحات التي يتم إجراؤها بنوعية جيدة من سنة إلى أخرى من جهة ومع زيادة الفئة العمرية [35-49] من جهة أخرى. وعدم تسجيل أي علامة من علامات الخباثة (درجات منخفضة، درجات مرتفعة AGC; ASCH; ASCUS; سرطان الخلايا الحرشفية والغدة النخامية) عن طريق التنظير المهبلي. الخزعات والأنسجة حيث سجلت سيادة للأضرار ذات الدرجة المنخفضة تليها ASCUS من أجل الفئة العمرية [40-49]، أما الفئات العمرية أقل من 30، [55-60] و أكثر هي الأقل إصابة. المسحة المهبلية قد أظهرت أهميتها للكشف المبكر عن سرطان الرحم في ولاية خنشة لرؤية علاجية فعالة وممكنة.

الكلمات الرئيسية: السرطان عنق الرحم ; تحري ; علم الأوبئة ; فيروس الورم الحليمي البشري.

Abréviations

ACIS	Adénocarcinome in Situ.
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique.
AGUS	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance.
ASCH	Atypical Squamous Cells cannot exclude.
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance.
CFS	Common fragiles sites.
CIN	Néoplasie Cervicale Intraépithéliale.
CMH	Le complexe Majeur d'histocompatibilité Humain.
CBP	CREB Binding Protein.
E	Early region.
EBV	Epstein Barr –virus (herpès).
EGF-R	Epidermo Growth Factor Receptor.
E6TP	E6 Terminal Protein.
FADD	Fas associated death domain.
FCV	Frottis Cervico Vaginal.
FIGO	la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique.
HLA	Human Leukocyte Antigen.
HDAC	Désacétylase d'Histone De Classe 1.
HHS	Harris Hematoxylin Solution.
HPV-BR	Papillomavirus Humains à Bas Risque.
HPV-HR	Papillomavirus Humains à Haut Risque.
HSIL	Les lésions Intra-épithéliales de Haut grade.
HTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase.
HPV	Les papillomavirus Humain.
IAP	Inhibiteurs des Protéines Apoptotiques.
IST	Infections Sexuellement Transmissibles.
L	Late region.
LCR	Long Control Region.
LSIL	Les lésions intra-épithéliales de bas grade.
N/C	Noyau par rapport au cytoplasme.
NPC	Néoplasie intra-épithéliale cervicale.
OMS	L'Organisation Mondiale de la Santé.
OG-6	Orange G -6.
p53	Protéine 53.
PKC	protéine impliquée dans les jonctions communicantes.
POL	phases ouvertes de lecture.
PRb	Protéine du Rétinoblastome.
TNF-R1	Tumor Necrosis Factor.
TNM	Tumor- Node- Metastasi.
VIN	Vulvar Intra-epithelial Neoplasia.

Glossaire

Endophytiques	lequel qualifie une tumeur qui bourgeonne vers l'intérieur, c'est-à-dire qui est plus envahissante.
Exophytique	l'adjectif caractérise une tumeur qui bourgeonne vers l'extérieur de l'organe ou vers la lumière si cet organe est creux.
Les nucléoles proéminents	Sont des nucléoles très volumineux dans des noyaux très grands.
Cellules polygonales	cellules qui ont plusieurs angles (formes irrégulières).
Dyskératosiques	Cellules produisant inhabituellement de la kératose. Souvent signe d'infection.
Granules de kératohyaline	C'est une protéine structurale qui s'observe sous forme de granules dans le cytoplasme des cellules.
Pléiomorphisme nucléaire	C'est la capacité que possède un organisme ou des cellules d'un organisme de revêtir des formes différentes dans certaines conditions ou sous des influences déterminées.
Orthoplasique	Qui se développe correctement.
Koïlocyte	est une cellule qui présente, autour de son noyau (ou de ses noyaux car elle est souvent plurinucléée), une vacuole observable en microscopie sous forme d'un halo clair et qui repousse le cytoplasme à la périphérie.
Desquamation cellulaire hétérogène	chute de la partie superficielle de l'épiderme sous forme de lamelles cornées ou de lambeaux.
Anisocytose	c'est l'inégalité de taille des différents éléments d'une population cellulaire.
Anisocaryose	désigne la variation de taille des noyaux de cellules homogènes. Il s'agit d'un des signes morphologiques caractéristiques d'une cellule cancéreuse.

Les virus ubiquitaires	Sont des virus qu'a la capacité d'être présent en tout lieu ou en plusieurs lieux simultanément.
Un tropisme tissulaire	c'est la propriété d'un virus à infecter de manière préférentielle un type particulier de cellules.
Les verrues vulgaires	sont des petites excroissances rugueuses bénignes, bien délimitées, qui se forment dans l'épiderme .Elle mesurent généralement quelques millimètres de diamètre, mais peuvent être plus grosse .causes par un virus de famille des papillomavirus humains (HPV).
Phases ouvertes de lecture (POL)	C'est une partie d'un cadre de lecture susceptible d'être traduit en protéine ou en peptide, c'est une suite de codons comprenant de codons Start et de codons stop.
Leucorrhées	c'est un écoulement non sanglant provenant de l'appareil génital féminin.
Biomarqueur	dans le domaine oncologique, un biomarqueur correspond à une molécule ou une protéine qui s'exprime de manière anormale soit par sa surexpressivité, soit par son absence dans le cadre d'une pathologie cancéreuse.
Laparotomie	un acte chirurgical consistant en l'ouverture de l'abdomen par une incision laissant le passage direct à d'autres actes chirurgicaux sur les organes abdominaux et pelviens.

Liste des figures

Figure 01. Structure du col de l'utérus.....	03
Figure 02. Epithélium pavimento-cylindrique.....	04
Figure 03. Structure histologique du col.....	05
Figure 04. Le cancer du col utérin.....	19
Figure 05. Arbre phylogénique.....	21
Figure 06. Représentation d'une particule virale de HPV.....	22
Figure 07. Structure de la capside des papillomavirus.....	23
Figure 08. Représentation schématique du génome de HPV 16.....	24
Figure 09. Cycle viral d'HPV.....	25
Figure 10. Attachement et pénétration de l'HPV.....	26
Figure 11. Zones de coupure et de délétion du génome HPV lors de l'intégration du génome HPV dans le chromosome cellulaire.....	29
Figure 12. Structure de l'oncoprotéine de l'HPV 16.....	30
Figure 13. Inactivation de p53 par l'action de l'oncoprotéine E6 du HPV.....	31
Figure 14. Structure et fonctions de l'oncoprotéine E7 du HPV.....	33
Figure 15. Principe de la vaccination HPV transsudation des anticorps sériques dans les muqueuses utérines et neutralisation des particules virales	38
Figure 16. Nombre total (FCU 1 ; 2 ; 3) des frottis réalise en 2015,2016 et 2017.....	47
Figure 17. Nombre de la qualité des frottis réalisés en 2015,2016 et 2017.....	48
Figure 18. Nombre total des frottis selon l'âge en 2015,2016 et 2017.....	49
Figure 19. Répartition générale de quelque résultat bénin des frottis en 2015,2016 et 2017.....	50
Figure 20. Répartition des résultats malins en 2015,2016 et 2017.....	51
Figure 21. Répartition des lésions malignes selon l'âge en 2015,2016 et 2017.....	53
Figure 22. Répartition de la recommandation selon les patientes en 2015,2016 et 2017.....	55
Figure 23. Aspect cytologique des cellules du col utérin normal et infecté (x40).....	56
Figure 24. Aspect cytologique des lésions malignes du col utérin(x 40).....	57
Figure 25. Observation colposcopique du col utérin	58
Figure 26. Aspect histologique des lésions malignes du col utérin (x40).....	59

Liste des tableaux

Tableau 01 Récapitulatif tumeur bénignes /maligne.....	08
Tableau 02 Classification TNM et FIGO des cancers de col.....	20
Tableau 03 Rôle des protéines des Papillomavirus à haut risque.....	23
Tableau 04 Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....	24
Tableau 05 Valeurs des analyses	45
Tableau 06 Résultats.....	46
Tableau 07 Traitement.....	46



Introduction

Introduction

Le cancer est un lourd fardeau socio sanitaire dans le monde. Il a été estimé que le cancer est à l'origine de 13% de mortalité mondiale soit 7,6 millions de décès. 70% de ces décès surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Plus de 30% de l'ensemble de ces cancers sont évitables [01].

le col utérin est le siège de différents types de cancer ,le plus souvent retrouvé est le carcinome épidermoïde qui représentent environ 85% des cancer du col ,puis vient l'adénocarcinome qui concerne 10 à15% des cas .les autres formes histologiques comme le sacrome (tumeur nixtemullérienne),le mélanome ,le lymphome ,le cancer à cellule claires , cancer colloïde restent rares [02].

Le cancer du col utérin est, dans la majorité des cas, une affection d'origine infectieuse à évolution lente. Il met en moyenne entre 10 et 15 ans à se développer après une infection génitale persistante par certains papillomavirus humains oncogènes (les génotypes 16 et 18 sont mis en évidence dans 70 % des cancers du col utérin). Cette infection, sexuellement transmissible et favorisée par, d'autres facteurs semblent accroître le risque de développer un cancer du col de l'utérus : le tabagisme, la précocité des premiers rapports, le nombre de partenaires sexuels, l'affaiblissement du système immunitaire, la prise de contraceptifs oraux pendant une période prolongée, avoir eu beaucoup d'enfants [3].

Le cancer du col de l'utérus se développe progressivement, à partir des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaître spontanément, persistent ou évoluent progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer, appelée cancer in situ, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde [4].

Selon les statistiques de l'institut national de la santé publique, l'Algérie enregistre annuellement entre 1200 et 1600 nouveaux cas de cancer du col utérin par an. L'Algérie est le deuxième pays en terme de prévalence du cancer du col de l'utérus dans le monde arabe après la somalie, en précisant que ce type de cancer était la deuxième cause de mortalité au niveau national. C'est un problème majeur de santé publique en Algérie de par sa gravité, peut être guéri à 100% s'il est diagnostiqué à un stade précoce. L'examen du

frottis doit être fait systématiquement lorsqu'une femme de plus de 20 ans se présente en consultation médicale. En Outre la prévention par le dépistage, la vaccination est également une solution thérapeutique efficace qui a été mise en place depuis une dizaine d'années, et qui est très utilisée à l'étranger [5].

L'objectif de cette investigation est de réaliser une étude épidémiologique, cytologique et histologique du cancer du col utérin pour avoir les différentes techniques de diagnostic du cancer et leur efficacité dans la détection et la prévention précoce de cette pathologie.

Le travail est réparti en :

- Une partie théorique sur le cancer de col utérin concernant la cancérogenèse, l'intervention de le HPV dans ce cancer, diagnostic, dépistage, traitements et prévention.
- Une partie pratique qui se déroule sur l'identification des techniques utilisées pour le dépistage dans les laboratoires de la wilaya de khanchela et les statistiques des années 2015 ,2016,et 2017 .



Chapitre I

I. Généralités

I.1. Anatomie du col de l'utérus

Le col est une portion fibromusculaire constitue la partie inférieure de l'utérus située sous l'isthme de l'utérus. Il a une forme cylindrique de 2.5 cm de diamètre pour une longueur de 3 à 4cm. Il est percé dans sa partie vaginale par un orifice, l'orifice externe du col. Cet orifice se prolonge pour former le canal cervical qui abouti à un second orifice au niveau de l'isthme utérin, l'orifice interne du col, met en relation la cavité utérine et le vagin [06] (Figure 01).

Les dimensions et la forme du col varient en fonction de l'âge de la femme et de son statut hormonal. Le col de la femme multipare est plus volumineux et l'orifice cervical externe apparait sous la forme d'une large fente transversale béante. Chez la femme nullipare, l'orifice cervical externe se présente sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire au centre du col. La moitié supérieure du col rencontre le corps musculaire de l'utérus au niveau de l'orifice cervical interne. La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé « exocol ». La portion du col situé à l'intérieur de l'orifice externe est appelée « endocol » [06].

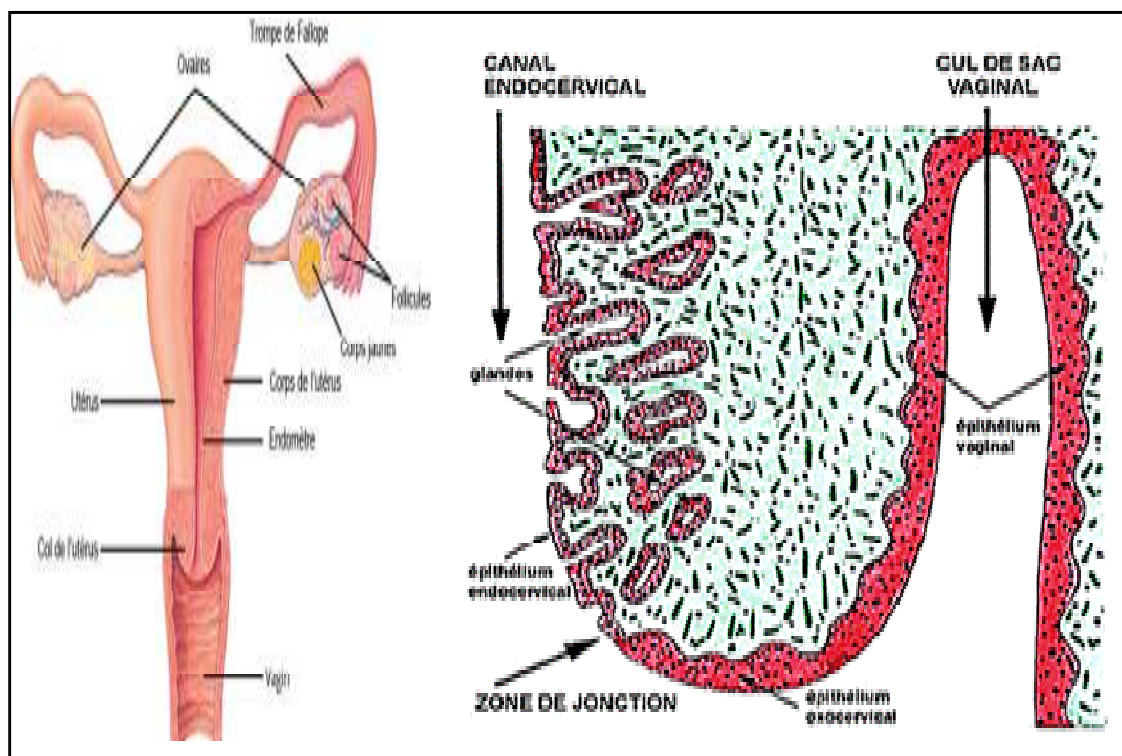


Figure 01. Anatomie et structure du col de l'utérus.

La jonction exo-endocervical ou zone de transformation est rejoint l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique, se présente sous l'aspect d'une ligne étroite [06].

I.2. Histologie du col normal de l'utérus

Le col utérin est largement dominé par deux types histologiques : le carcinome épidermoïde (CE), qui sont plus fréquent 80 à 90%, et les adénocarcinomes (ADC), qui sont plus rares, mais dont la fréquence a tendance à augmenter (10 à 20%) [07].

Ceux-ci se développent à partir des deux types de revêtement du col, respectivement, l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire qui recouvre le canal endocervical, les carcinomes épidermoïde prenant initialement naissance à la jonction de l'exocol et l'endocol (jonction glandulo-malpighienne), la différence d'épaisseur entre les deux épithéliums donne une ligne étroite, marquée par une dénivellation dite la zone de jonction pavimento-cylindrique « JPC » [08] (Figure 02).

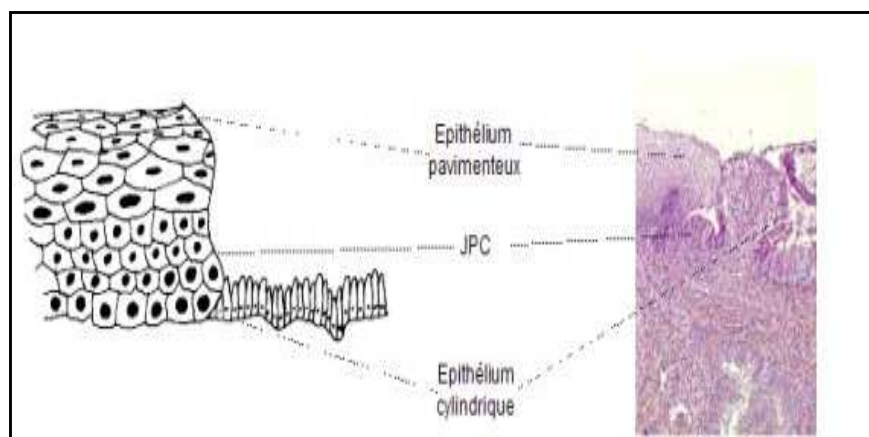


Figure 02. Epithélium pavimento-cylindrique [06].

L'utérus est l'organe de la nidation. C'est un muscle ayant la forme d'un cône tronqué dont le sommet est inférieur, Il comporte :

- une partie supérieure, le corps, partie haute renflée, ouverte au niveau des deux cornes utérines par les deux minuscules orifices des trompes.
- une partie inférieure le col faisant saillie dans le fond vaginal, C'est la partie du col explorable cliniquement, bien visible au colposcope.

L'utérus est creusé d'une cavité aplatie d'avant en arrière, Un étranglement, appelé isthme, divise la cavité en deux parties: le corps et le col. Au niveau du corps la cavité est triangulaire et ses deux parois, antérieure et postérieure, sont accolées, la longueur de la

cavité utérine est de 5,5 cm chez la nullipare et de 6 à 6,5cm chez la multipare, La paroi utérine comporte trois tuniques qui sont, de dedans en dehors, la muqueuse endométriale, la tunique musculaire ou myomètre et la séreuse ou tunique péritonéale, L'utérus est irrigué par les artères utérines[09] (Figure 03).

I.2.1. Portion exo-cervicale

Dans sa portion vaginale, le col de l'utérus est tapissé d'un épithélium Malpighien ou pavimenteux, stratifié et non kératinisé riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle. Cet épithélium est constitué de plusieurs couches des cellules (5-20 couches). Il peut être d'origine; c'est-à-dire formé au cours de la vie embryonnaire, on l'appelle alors l'épithélium pavimenteux original ou natif. L'épithélium pavimenteux du col possède une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales rondes. Cette couche inférieure est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma sous-jacent. La jonction épithélium stroma est généralement linéaire [06].

I.2.2. Portion endo-cervicale

Le col est ici recouvert d'un épithélium cylindrique (également appelé épithélium glandulaires) réparti en une unique couche cellulaire. Celle-ci présente des reliefs positifs, ou papilles, et des reliefs négatifs formant des invaginations dans le chorion, ou cryptes glandulaires. Cet épithélium est composé de deux types de cellules avec en majorité des cellules ciliaires, la deuxième type étant les cellules sécrétantes à mucus [06].



Figure 03. Structure histologique du col [06].

A: Structure de l'exocol: CT=tissu conjonctif, BM=membrane basale, L1=cellules basales (1 couche), L2=cellules parabasales (1 ou 2 couches), L3=cellules intermédiaires (environ 8 couches), L4=cellules superficielles (5 ou 6 couches) et L5=cellules desquamantes). **B:** Endocol normal : répartition des glandes du col utérin. Notion de champ glandulaire. (A=Orifice externe, B=Isthme et C=Limite du champ glandulaire) [06].

I.2.3. Zone de jonction

La zone de jonction est représentée la jonction entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux, elle est constituée d'un épithélium pavimento-cylindrique. En fait, sa position réelle varie au cours de la vie génitale, sous l'influence des œstrogènes. Elle se situe habituellement à moins de cinq centimètres de l'orifice du col mais elle pourra être positionnée sur l'exocol (ectopie) à chaque fois qu'il y aura une sécrétion importante d'œstrogènes (naissance, puberté, grossesse) ou un apport exogène (contraception), elle forme alors un ectopion. Inversement la zone de jonction peut être ascensionnée dans l'endocol en cas de carence hormonale, notamment après la ménopause [06].

I.3. Fonction du col de l'utérus

Le col de l'utérus relie le corps de l'utérus au vagin. Une partie du revêtement du col contient des glandes qui fabriquent et libèrent du mucus. Pendant presque toute la durée du cycle menstruel et des grossesses, ce mucus est épais et ne permet pas au sperme d'entrer dans l'utérus. Ce mucus épais aide aussi à protéger l'utérus et les organes reproducteurs supérieurs de la femme des bactéries nocives.

Quand un ovule mûr est libéré d'un ovaire chaque mois (ovulation), le mucus change et devient moins épais, ce qui permet au sperme de passer par le col jusqu'à l'utérus.

Chaque mois, sauf lors d'une grossesse ou de la ménopause, le revêtement de l'utérus (endomètre) est évacué du corps par le col puis le vagin. Ce processus est appelé menstruations.

Lors de l'accouchement, le col s'élargit, ou se dilate, pour permettre au bébé de passer par la filière pelvi-génitale [10].

I.4. Pathologies du col de l'utérus

Il existe deux principaux types de pathologies du col de l'utérus. Il s'agit soit de dystrophie, ou alors de dysplasie qui malheureusement peut évoluer en carcinome.

I.4.1. Dystrophie du col utérin

Cette pathologie correspond à un déséquilibre des constituants cellulaires du col utérin apparaissant au cours de la vie d'une femme, soit à la suite de variations

physiologiques ou alors à la suite d'une infection. Parmi les dystrophies trois sont à retenir [11] :

✓ **L'ectropion (Ectropie)**

Principalement observé chez la femme en période d'activité génitale, il correspond à une extériorisation de l'épithélium glandulaire recouvrant l'exocol. Cependant, il n'est pas considéré comme une entité pathologique et ne requiert aucun traitement en l'absence d'infection, l'ectropion a la plus souvent tendance à disparaître spontanément avec le temps.

✓ **Les cervicales**

Ils correspondent à des inflammations non spécifiques, de l'exocol ou de l'endocol utérin. Différents germes ont été incriminés tel que : *Trichomonas vaginales*, *mycoplasmes* génitaux et d'autres. Ces inflammation conduisent à une leucorrhée abondante et verdâtre de l'exocol et l'écoulement purulent de l'endocol pouvant aller jusqu'à la stérilité.

✓ **Les polypes**

Ce sont des néoformations soit muqueuses ou fibreuses, les polypes muqueux sont de natures bénignes, de taille variable et qui se développent aux dépend de l'épithélium glandulaire en restant toujours reliés par un pédicule. Ils sont caractérisés par une couleur rouge brillante et d'une consistance souple. Les polypes fibreux sont des fibromes endocervicales, apparaissant au niveau du fond utérin ou sur le bord latéral, ils sont caractérisés par une couleur rouge foncé et pouvant parfois être névrotique [11].

I.4.2. Dysplasies

Egalement nommés néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN), elles correspondent à lésions associées à des anomalies de différenciation et de maturation des cellules constitutifs de cet organe et sont des précurseurs du cancer du col [11].

Selon la gravité des anomalies cellulaires et des modifications architecturales de l'épithélium touché, On distingue selon la classification de Bethesda deux stades évolutifs : la dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade [11], papillomavirus ou condylome, et cancer invasif du col de l'utérus [12].



Chapitre II

II. Cancer du col utérin

II.1. Définition du cancer

Le cancer est le nom donné à tout type de tumeurs malignes qui a une évolution rapide et se fait vers l'atteinte du reste de l'organisme, donc il est due à une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire. Sa cause est une anomalie de fonctionnement des cellules qui entraîne un développement anarchique de celles-ci. Il se développe d'abord dans un organe et forme une ou des tumeurs, mais il arrive que les cellules cancéreuses atteignent d'autres parties du corps, ce sont les métastases [13].

II.2.Types de tumeurs

Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes [14]. Les différences entre ces deux types de tumeurs sont présentées dans le (Tableau 01).

Tableau 01. Récapitulatif de tumeurs bénignes /malignes [14].

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Bien différencier	Différenciation variable
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoule sans destruction le tissu normal	Envahit et détruit le tissu normal
Pas de récurrence locale	Récurrence possible
Pas de métastase	Métastase

II.3. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules du col de l'utérus, qui constitue l'entrée de l'utérus, située dans le vagin. Le col est formé d'une charpente faite d'un tissu conjonctif ou tissu de soutien, elle-même recouverte d'un épithélium. Chacun de ces tissus peut dégénérer. Les tumeurs sarcomateuses proviennent du tissu conjonctif (moins de 1 cas pour 1000), l'épithélium de la partie interne du col donne lieu à des cancers glandulaires (moins de 1 cas sur 20), les lésions les plus fréquentes (95% des cas) naissent de l'épithélium situé à la partie externe du col. Le

cancer du col de l'utérus est une localisation cancéreuse fréquente chez la femme, son incidence maximale se situe entre 50 et 70 ans [15].

II.3.1. Epidémiologie

II.3.1.1. Dans le Monde

Le cancer du col de l'utérus est au 5^{ème} rang après le cancer du sein, du colon, de l'estomac, et du poumon [16]. Il est le deuxième cancer féminin après le cancer du sein en termes d'incidence avec 493 000 nouveaux cas et de mortalité avec 274 000 décès estimés en 2002 [17]. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,5 (Israël) à 55,0 (Zimbabwe) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays [18]. Le cancer du col utérin est responsable de plus de 231.000 décès par an dont plus de 80 % dans les pays en développement, où on retrouve les taux de mortalité les plus élevés dans le monde. Cette mortalité est d'environ 4,6 pour 100.000 femmes par an [19].

II.3.1.2. En Algérie

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique après le cancer du sein en Algérie, avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. Il représente 12,5% de tous les cancers féminins. La fréquence de ce cancer et ses conséquences a régressé depuis 40 ans dans les pays développés grâce au dépistage par frottis [20].

II.4. Déroutement du cancer du col

Les lésions précurseurs du cancer infiltrant du col utérin débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires. Les papillomavirus induisent sur cette zone en remaniement permanent des lésions condylomateuses, pures, ou associées à une transformation néoplasique du revêtement. Pour caractériser cette dernière, diverses classifications histologiques ont été proposées depuis 50 ans. Initialement, quatre groupes lésionnels ont été retenus. La dysplasie légère, modérée, sévère, et le carcinome in situ [21]. Ultérieurement, le terme de néoplasie intraépithélial cervical (CIN : cervical intra-epithelial neoplasie), réduisant ces lésions à trois grades, de 1 à 3, en fonction de leur sévérité. La progression de la CINI vers la CINIII, puis le cancer invasif, est admis et l'on a longtemps retenu le concept de continuum lésionnel. Néanmoins, le taux très

élevé de régression spontanée des CINI laisse penser qu'il s'agit de lésions à très faible potentiel d'agressivité, remettant en cause leur rôle de précurseur. À côté du concept de progression continue, le modèle qui prévaut actuellement est celui de deux groupes au potentiel d'évolution distinct ; les lésions de bas grade et de haut grade. Ces dernières, à l'inverse des précédentes, sont monoclonales, comportent des anomalies épithéliales majeures avec parfois des mitoses anormales, et sont souvent aneuploïdes. Plus qu'une succession de transformations morphologiques progressives, c'est la persistance d'un papillomavirus humain (HPV) oncogène qui sous-tendrait leur potentiel d'agressivité [21].

II.5. Facteurs de risque

II.5.1. Facteurs viraux

II.5.1.1. Génotype viral

Les virus HPV qui infectent le tractus génital (une quarantaine identifiés à ce jour) sont des HPV mucotropes. Pour plusieurs auteurs, les principaux virus à haut risque (HR) regroupent les HPV : 16;18 ; 31 ; 33 ; 35 ; 39 ; 45 ; 51 ; 52 ; 56 ; 58 ; 59 ; 68 [22]. Les principaux génotypes à bas risque sont les HPV 6 ; 11 ; 40 ; 42 ; 54 ; 61 ; 70 ; 72 ; 81[23].

II.5.1.2. Charge virale

La charge virale a été proposée comme un moyen de discriminer les infections à HPV ayant une relevance clinique des autres. Ainsi, une charge virale élevée pourrait être un marqueur type d'HPV dépendant du risque de lésion intra –épithélial de haut grade (LIEHG) et/ou de cancer infiltrant du col l'utérus [24]. La charge virale dépend plusieurs facteurs, y compris du type d'HPV. Elle est plus importante pour les HPV de type 16 que pour les autres types [25].

II.5.1.3. Persistance virale

La persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux, en particulier E6 et E7 des HPV à risque, dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire [11].

II.5.1.4. Coïnfection

La coïnfection l'epstein Barr –virus (herpès) :l'EBV et du HPV a été retrouvée chez 47,7% des 88 patients chinois, et les types «à haut risque» incluant les HPV types 16 et 18 représentaient 66,7% des 45 échantillons HPV-positifs [26]. L'EBV était associée aux néoplasies cervicales(NPC) de types 2 et 3 [classification de l'Organisation mondiale de la

santé (OMS), qui sont des NPC de type non kératinisant, ce qui indique que l'infection par EBV pourrait faciliter l'infection par le VPH [27].

II.5.2 .Facteurs exogènes

II.5.2.1. Tabac

Le tabagisme passif majore de 2 fois le risque de développement de cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses [28].

II.5.2.2. Contraceptifs oraux

L'usage de l'hormonothérapie contraceptive serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif [29].

II.5.2.3. Multiparité

Il est décrit une augmentation du risque de développement de carcinomes épidermoïde du col utérin chez les patientes multipares. De même, la vie sexuelle à jeune âge est un facteur de risque [30].

II.5.3. Facteurs endogènes

II.5.3.1. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des substances nocives inévitables dans notre organisme, générés par l'oxygène que nous respirons et qui ont la fâcheuse habitude d'endommager nos cellules saines. Ce phénomène est exacerbé par les agressions extérieures que nous subissons au quotidien, à savoir, la prise d'âge, la pollution, le soleil, le tabac, etc.... On parle alors de stress oxydatif [31].

II.5.3.2. Statut hormonal

Les lésions ne sont pas dues à un phénomène inflammatoire mais résultent de facteurs irritatifs hormonaux, métaboliques, elles correspondent à des anomalies malignes à cause des troubles hormonaux liées à titre d'exemple à la ménopause [12].

II.5.4. Facteurs génétiques**II.5.4.1. Prédisposition génétique**

La prédisposition génétique pourrait être un cofacteur important, comme dans la plupart des cancers, mais elle n'intervient probablement que dans une faible proportion de cancers du col de l'utérus. Des études portant sur les familles suggèrent également que le fait d'avoir une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du col de l'utérus augmente le risque [32].

II.5.4.2. Susceptibilité génétique

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique [33]. Notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (Human Leucocyte Antigen) [34]. Certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers [33]. Par exemple l'expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401[34]. Ils sont étroitement liés à la survenue d'un carcinome épidermoïde cervical [35, 36].

Il y avait des différences dans la distribution du gène HLA II chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus entre différentes races et différentes régions. Beaucoup de travaux ont rapporté que les gènes DRB1 et DQB1 du gène HLA II étaient étroitement apparentés au cancer du col de l'utérus avec une infection à HPV16 [37]. avaient détecté les allèles HLA-DRB1 et HLA-DQB1 dans 440 cas de patients diagnostiqués avec un cancer du col utérin infecté par le VPH16 et 476 cas d'individus sains, et ont trouvé que la fréquence de HLA-DRB1 * 0801, HLA-DRB1 * 1501 Les allèles HLA-DQB1 * 0402 et HLA-DQB1 * 0602 ont augmenté, alors que la fréquence des allèles HLA-DRB1 * 0101, HLA-DRB1 * 1301, HLA-DQB1 * 0501 et HLA-DQB1 * 0603 a diminué; après correction, DQB1 * 0602 et DRB1 * 1501 étaient étroitement apparentés au cancer du col de l'utérus [38].

II.6. Anatomopathologie du cancer du col

Le point de départ de la plupart des tumeurs du col utérin est la jonction cylindro-pavimenteuse. Une colposcopie peut suffire à déceler un carcinome in situ. Le cancer invasif, peut se présenter sous différentes formes macroscopiques: la forme bourgeonnante,

plus ou moins volumineuse, friable et hémorragique ; la forme infiltrant avec un col augmenté de volume et infiltré ; et la forme ulcérateuse avec un cratère plus ou moins volumineux, hémorragique, à base induré. Les cancers du col utérin sont reparties en deux groupes selon le type histologique atteint : carcinome épidermoïde et adénocarcinome. Les carcinomes épidermoïde qui débutent à partir de l'épithélium pavimenteux métaplasique représentent 90% et les 10% restants sont des adénocarcinomes qui débutent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol [39].

II.6.1. Carcinome épidermoïde

Il est développé dans l'exocol à partir des cellules épidermoïde normalement présente sur l'exocol (carcinome épidermoïde orthoplasique) et surtout à partir de la zone de jonction et dans l'endocol, après changement de la muqueuse glandulaire en muqueuse épidermoïde (carcinome épidermoïde métaplasique) [40].

II.6.1.1. Carcinome épidermoïde in situ

Le carcinome in situ peut persister pendant plusieurs années avant de se transformer en un cancer invasif. Il y a des cas pourtant où cette transformation survient plus rapidement. On a également décrit des cas de régression spontanée de cancers in situ. Au niveau du col utérin, le frottis de dépistage systématique permet la détection précoce de ces lésions précancéreuses, qui sont appelées, dans cette localisation, "néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) [41].

II.6.1.2. Carcinome épidermoïde micro-invasif

Dans le carcinome micro-invasif il existe une rupture de la membrane basale et une invasion du stroma par les cellules malignes. Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité. Il augmente avec l'étendue de la lésion, la profondeur de l'invasion et l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques. Dans le cancer micro-invasif IA1, avec une profondeur d'invasion inférieure à 3 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est pratiquement nul [42].

II.6.1.3. Carcinome épidermoïde invasif

Macroscopiquement les cancers invasifs peuvent être végétant, endophytiques ou ulcérateur. Il est classé de façon classique en trois grades selon le degré de différenciation lié à la kératinisation, au pléiomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique [42].

II.6.1.3. 1. Carcinome épidermoïde invasif kératinisant bien différencié

Le carcinome épidermoïde kératinisant est constitué de volutes caractéristiques de cellules épidermoïde contenant des nids centraux de kératine (perles de kératine) .Leurs noyaux sont volumineux et hyperchromatiques, avec une chromatine sous forme de grains. On distingue des ponts intercellulaires, ainsi que des granules de kératohyaline et une kératinisation cytoplasmique [43].

II.6.1.3.2. Carcinome épidermoïde kératinisant moyennement différencié

Dans le carcinome épidermoïde kératinisant moyennement différencié ou grade 2, les cellules sont plus atypiques, avec un rapport N/C augmenté par rapport au grade 1. Les ponts d'union intercellulaires sont moins bien visibles et la maturation kératinisante est moins importante, avec présence seulement d'éléments dyskératosiques. Les mitoses sont plus nombreuses [44].

II.6.1.3.3. Carcinome épidermoïde non-kératinisant peu différencié à grande cellule

Le carcinome épidermoïde non-kératinisant est constitué de nids irréguliers (bords déchiquetés) de cellules polygonales arrondies qui infiltrent le stroma cervical. Il peut y avoir une dyskératose et des ponts intercellulaires. Les polymorphismes cellulaires et nucléaires sont plus évidents et les figures mitotiques assez nombreuses. Il n'y a généralement pas de perles de kératine [43].

II.6.2. Adénocarcinome

L'adénocarcinome du col utérin représente 10 à 20 % des lésions malignes et prémalignes du col utérin et se distingue nettement des néoplasies intra-épithéliales et des carcinomes malpighiens invasifs [45].

II.6.2. 1. Adénocarcinome in situ

L'adénocarcinome in situ du col utérin (ACIS) fut décrit pour la première fois en 1953 par Friedell et McKay [46]. Normalement, la longueur de l'ACIS (distance à la surface du tissu entre les bords inférieurs et en direction céphalique) ne dépasse pas 15 mm. Il est rare qu'elle couvre tout l'épithélium glandulaire cervical [47].

II.6.2.2. Adénocarcinome invasif

Cet adénocarcinome de formation arrondie, papillaire ou en rosette est caractérisé par une variation encore plus importante de la taille et de la forme des noyaux .La distribution chromatinienne est plus irrégulière et le cytoplasme est plus abondant [47].

Ces adénocarcinomes sont classés selon leurs degrés de différenciation en trois catégories :

II.6.2.2.1. Adénocarcinome bien différencié

A ce stade les adénocarcinomes présentent de grandes cellules plates, empilées, à noyaux ovales et hyperchromatiques .Les nucléoles proéminents avec la présence de pseudo glandes en forme de rosettes [16].

II.6.2.2.2. Adénocarcinome bien différencié à mucus

Les cellules d'aspect normales sont caractérisées par de larges vacuoles de mucus aplatissant le noyau. Ces lésions envahissent le stroma sous forme de glandes à mucus [16].

II.6.2.2.3. Adénocarcinome peu différencié

Il s'agit d'un stade caractérisé par la présence de grosses cellules malignes souvent isolées, à noyaux ronds et hyperchromatiques .les nucléoles sont de forme atypique et la vacuolisation du cytoplasme est rare [16].

II.7. Cancérogénèse du cancer du col utérin

Le cancer invasif suit quatre voies généralement séquentielles.

- ✓ La propagation à l'intérieur du col part d'un minuscule point de cancer micro-invasif se manifestant par une tumeur ulcéreuse, exophytique (bourgeonnante) ou infiltrante (invasion en profondeur).
- ✓ La propagation directe aux structures voisines peut avoir lieu dans toutes les directions : vers le bas, dans le vagin ; vers le haut, dans l'utérus ; sur les côtés, dans les paramètres (tissus soutenant l'utérus dans le pelvis) et les uretères ; en arrière, vers le rectum ; et en avant, vers la vessie.
- ✓ La propagation par voie lymphatique va concerner d'abord les ganglions pelviens avant d'affecter plus tard la chaîne ganglionnaire le long de l'aorte pour atteindre finalement les fosses supra claviculaires (espace au-dessus de la clavicule).

- ✓ La propagation à distance est assurée par les voies sanguines et lymphatiques pour former des métastases à distance dans le foie, les os, les poumons et le cerveau [48].
- ✓ Métastases, le cancer du col de l'utérus est transformé à partir des lésions précancéreuses, qui si elles ne sont pas traitées à temps peuvent aboutir à un cancer du col 10 ans plus tard. Une fois constitué le cancer va grossir, envoyant ses cellules malades vers les ganglions lymphatiques péri-utérins et le long des gros vaisseaux (aorte et veine cave), ainsi que dans le reste de l'organisme (métastases) [48].

II.8. Symptômes [49]

II.8.1. Symptômes précoces (les saignements)

- Pertes vaginales pâles, aqueuses, roses, brunes ou sanguinolentes entre les menstruations.
- Menstruations inhabituellement longues ou abondantes.
- Saignement après les rapports sexuels.
- Saignements vaginaux ou pertes vaginales sanguinolentes après la ménopause.
- Saignement après un examen pelvien ou une douche vaginale.
- Douleur lors des rapports sexuels.
- Pertes vaginales plus abondantes.
- Pertes vaginales malodorantes.

II.8.2. Symptômes tardifs

- Difficulté à uriner (perte du contrôle de la vessie (incontinence));
- Sang dans l'urine (hématurie), difficulté à aller à la selle.
- sang dans les selles, constipation, fuite d'urine ou de selles par le vagin.
- Douleur dans la région pelvienne ou le bas du dos, qui peut descendre le long d'une ou des deux jambes.
- Enflure (œdème) des jambes.
- Anémie (baisse du nombre de globules rouges sains), perte de poids, douleur osseuse, fatigue (lassitude extrême ou manque d'énergie), perte d'appétit.

II.9. Conséquences**✓ Au niveau de la sexualité de la femme**

La femme verra un changement conséquent dans sa vie sexuelle .La maladie entraînera de nombreux saignement durant les rapports sexuels, et de grandes douleurs .La malade sera victime de sécheresse sexuelles ce qui rendra les rapports sexuels encore plus difficiles. Aussi, les nombreux saignements entraîneront des dégagements d'odeurs nauséabondes, désagréables pour le conjoint. Elle ne pourra donc plus avoir de rapports sexuels à sa guise, et devra même s'abstenir jusqu'à sa guérison totale [50].

✓ Au plan psychologique et professionnel

La femme, étant atteinte par ce cancer, va se sentir différente des autres. Il y aura un blocage dans son esprit ce qui va affecter son comportement avec les personnes de son entourage .Elle ne voudra plus évoquer certains sujets , se renfermera sur elle , s'apitoyant sur son sort .Dans certains cas, elle ira même jusqu'a en vouloir aux autres .Au plan professionnel, Elle deviendra distantes des autres , et verra son rendement baisser .Si elle occupe un poste de responsabilité , elle reverra sans le vouloir , ses objectifs à la baisse , ayant l'impression qu'elle n'a plus d'avenir .Elle perdra la joie de vivre , ne pourra plus manger du fait de ses nausées [50].

II.10. Dysplasies du col de l'utérus

Une dysplasie se définit par la présence d'anomalies cellulaires et architecturales de l'épithélium pavimenteux, au niveau de la zone de jonction du col de l'utérus. Il s'agit d'un état précancéreux. Les facteurs de risque des dysplasies cervicales sont principalement l'infection par le virus HPV mais aussi une activité sexuelle précoce et des partenaires multiples. Les dysplasies sont dépistées par le frottis cervico-vaginal (cytologie) mais seul l'examen histologique apporte un diagnostic de certitude (biopsie sous colposcopie, conisation...) [12].

II.10.1. Classement des dysplasies**✓ Lésion de bas grade**

Qui correspond à une dysplasie légère (CIN) avec une transformation du 1/3 superficiel du tissu recouvrant le col de l'utérus. C'est le cas le plus fréquent des dysplasies. Cette lésion doit être traitée immédiatement par laser et surveillée par un frottis vaginal chaque six mois [12].

✓ Lésion de haut grade

Qui correspond à une dysplasie moyenne (CIN II) ou sévère (CIN III), représentée par une transformation de 2/3 ou de la totalité de la partie profonde du tissu tapissant le col utérin. Ces dysplasies nécessitent toujours une intervention chirurgicale, afin de retirer la zone du col atteinte. Pour la moitié des cas, une dysplasie de bas grade régresse spontanément sans traitement dans un délai maximum de 2 ans. L'évolution de ce type de dysplasie vers une dysplasie de haut grade est très rare (10 à 20 %) et nécessite l'intervention de facteur aggravant. D'autre part, les dysplasies de haut grade, en absence de traitement évoluent à long terme (10 ans) dans 60% des cas vers un cancer du col de l'utérus [12].

✓ Les papillomavirus ou condylome

Il s'agit de lésions virales dues à des papillomavirus ou HPV, qui sont très nombreux (plus de 100 types connus). Certains sont comme étant oncogènes et donc comme facteur de risque du cancer du col utérin. Certains types d'HPV sont aussi responsables des verrues cutanées. L'infection virale du col passe donc par ce stade de condylome [12].

✓ Cancer invasif

Le cancer du col de l'utérus correspond au développement d'une tumeur maligne au sein de zone de transformation.

II.10.2. Classification de Bethesda**Deux types de dysplasies**

- ✓ **Les lésions intra-épithéliales de bas grade** ou **LSIL** (Low Squamous Intra épithélial Lesion) regroupant, selon l'ancienne classification, les condylomes et les CIN I (Cervical Intra épithélial Néoplasie). Les CIN I correspondent à des dysplasies légères. On observe la présence de cellules basales et parabasales à noyau hyper chromatique, jusqu'au tiers inférieur de l'épithélium [51].
- ✓ **Les lésions intra-épithéliales de haut grade** ou **HSIL** (High Squamous Intra épithélial Lesion) regroupant, selon l'ancienne classification, les CINII et les CIN III. Les CIN II correspondent à la présence de cellules basales et parabasales avec des anomalies cytonucléaires plus marquées et des mitoses anormales, jusqu'aux deux tiers inférieurs de l'épithélium. Les CIN III correspondent aux dysplasies

sévères, associant une hyperplasie des cellules basales, une désorganisation de la stratification, d'importantes anomalies cytonucléaires et mitoses anormales de cellules parabasales qui atteignent le tiers supérieur de l'épithélium, avec une disparition de la maturation de surface. D'autre part, on peut retrouver des signes histologiques témoignant d'une infection à HPV, surtout dans les dysplasies légères où persiste une certaine maturation épithéliale de surface. En effet, l'HPV ne se multiplie que dans les cellules malpighiennes matures, causant un effet cytopathogène : présence de koilocytes (cellules superficielles ou intermédiaires dont le cytoplasme contient une vacuole à contour irrégulier), de binucléation, de dyskératose [51] (Figure 04).

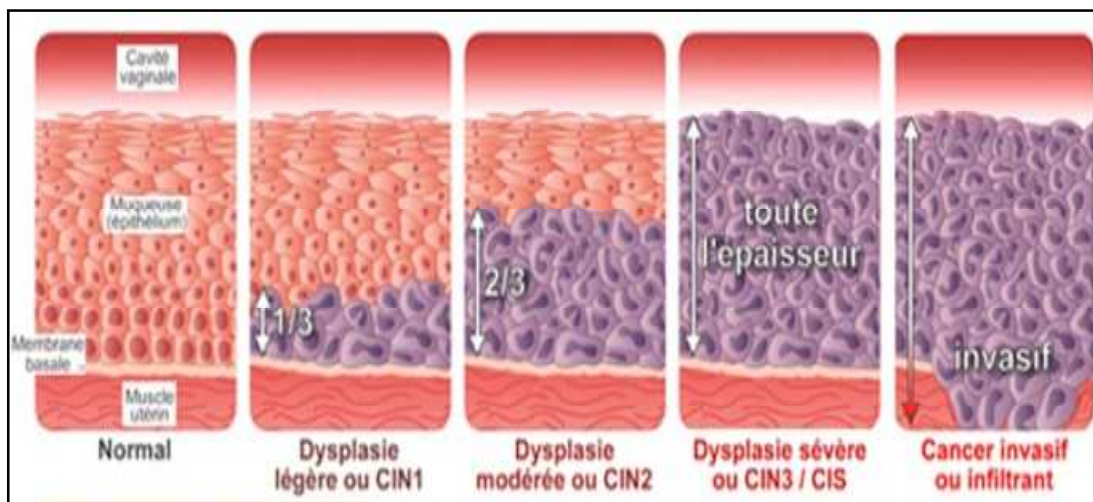


Figure 04 .Développement histologique du cancer du col de l'utérus [51].

II.10.3. Classification cytologique [51]

Pour les anomalies de la cytologie, on note plusieurs catégories :

- ✓ **La suspicion de lésion de bas grade.** Elles regroupent les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par l'HPV (les koilocytes) et les dysplasies légères du col utérin.
- ✓ **ASCUS** (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance): il s'agit d'une atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- ✓ **ASCH** : il s'agit d'un frottis avec des atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade. Il correspond dans 40% des cas à une dysplasie de haut grade (HSIL).
- ✓ **AGUS** (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance) : il s'agit d'anomalies des cellules glandulaires de signification inconnue.

II.10.4. Classification TNM et stades du cancer de col

Le tableau 02 enregistre les différentes TNM : Tumor- Node- Metastasi et stade du cancer du col [08] :

Tableau 02: Classification TNM et FIGO des cancers de col [08].

(TNM : Tumor- Node- Metastasi, FIGO : La Fédération Internationale Des Gynécologue Obstétriciens).

TNM	FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion du col
Tis	Stade 0	Cancer in situ
T1a	Stade IA	Tumeur limité au col
T1a1	Stade IA1	Profondeur d'invasion ≤ 3 mm et extension horizontale ≤ 7 mm
T1a2	Stade IA2	Invasion > 3 mm et < 5 mm, et extension horizontale ≤ 7 mm
T1b	Stade IB	Tumeur clinique ou tumeur $>$ stade Ia
T1b1	Stade 1B1	Diamètre maximal ≤ 4 cm mesuré à l'IRM
T1b2	Stade 1B2	Diamètre maximal > 4 cm
T2	Stade II	Invasion en dehors du sol mais ne touchant pas la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Stade IIA	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétrial
	Stade IIA1	≤ 4 cm
	Stade IIA2	> 4 cm
T2b	Stade IIB	Atteinte paramétrial évidente
T3	Stade III	Invasion du tiers inférieur du vagin et/ou jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec obstruction urétérale
T3a	Stade IIIA	Fourreau vaginale (1/3 inférieur)
T3b	Stade IIIB	Paramètre jusqu'à la paroi ou obstacle urétéral
T4	Stade IV	
	Stade IVA	Envahissement base vésicale et/ou paroi rectale
M1	Stade IVB	Métastases à distance

II.11. Généralités sur le HPV

Les papillomavirus humain (du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *ome*, désignant le caractère tumoral). Les papillomavirus sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont trouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel [52]. IL est un petit virus de la famille des *Papovaridiae*. Il existe plus de 200 types d'HPV différents et on en découvre encore chaque jour [53]. L'HPV va atteindre la peau et les muqueuses, mais il aura un tropisme tissulaire variable selon le type d'HPV en cause. Par exemple les HPV 6 et 11 sont retrouvés dans plus de 90% des verrues génitales, l'HPV 1, quant à lui est responsable des verrues dites vulgaires [54]. Parmi les 16 genres, 5 genres correspondent aux Papillomavirus humains. Ce sont les genres alpha, bêta, gamma, mu et nu [55] (Figure 05).

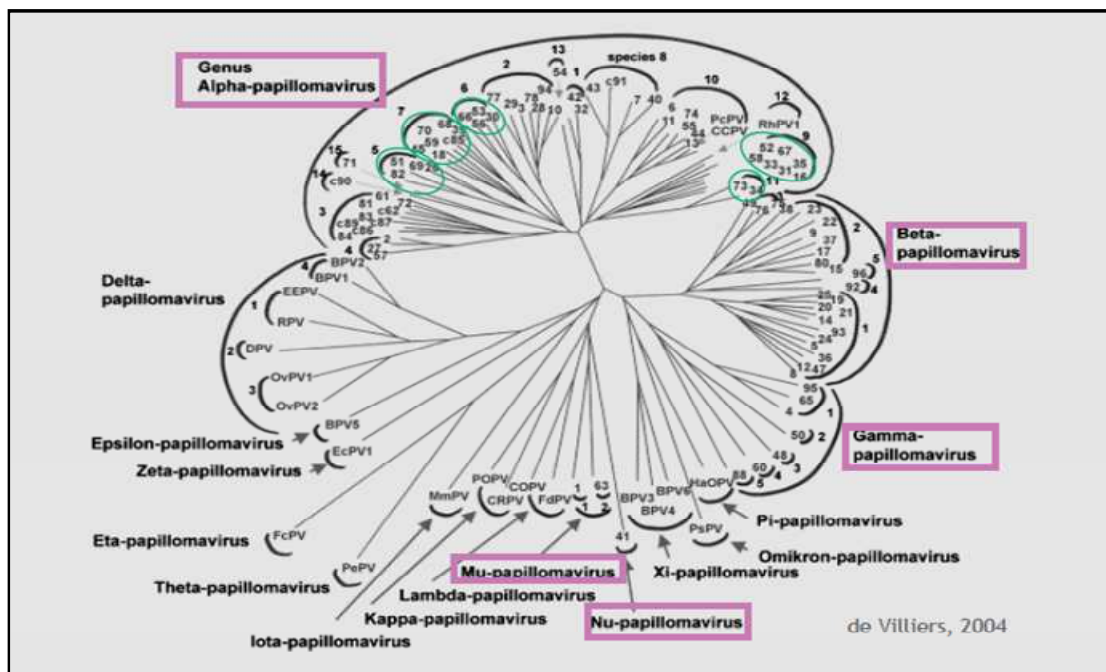


Figure 05. Arbre phylogénétique [55].

II.11. 1. Description des papillomavirus humains HPV

II.11.1.1. Structure des HPV

Les virions HPV ne sont pas enveloppés. Ils possèdent une capsidie à symétrie cubique en structure icosaédrique, de 55 nm de diamètre et un ADN bicaténaire, circulaire. Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Virus nus, ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) [56] (Figure 06).

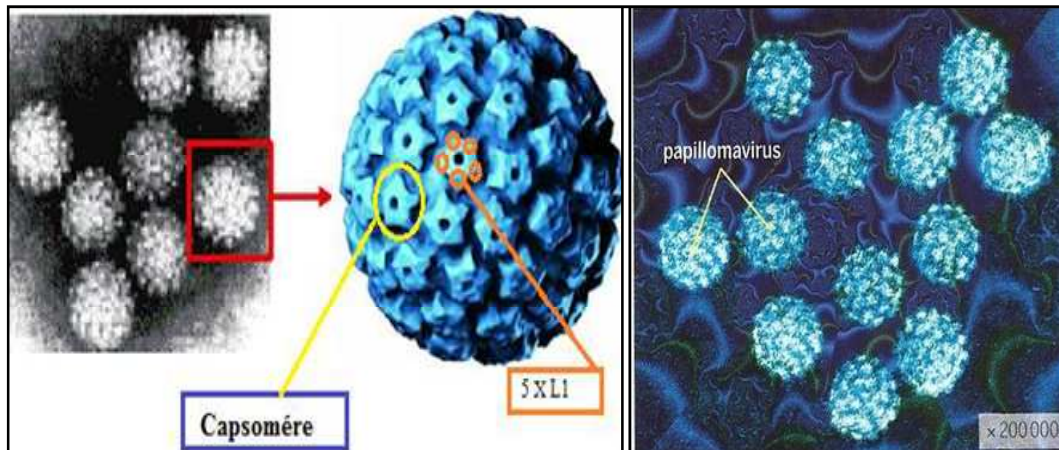


Figure 06. Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capsidie et modèle schématique [57].

II.11.1.2. Capsidie

La capsidie des HPV, à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion. Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 [58, 59, 60]. Elle se compose de 12 capsomères en pentamères et 60 en hexamères, pour un total de 420 protéines de capsidie. L'image à droite montre une coupe du virion HPV [61]. L'ADN génomique est associé, comme celui des cellules eucaryotes, à des histones. La protéine L1, est capable à elle seule de s'auto-assembler pour reconstituer une capsidie synthétique identique à la capsidie naturelle du virus [62, 63, 64]. L'assemblage des capsomères se fait grâce à des liaisons ioniques mais aussi par des ponts bisulfures intermoléculaires entre les extrémités C-terminales des protéines L1 entre deux capsomères opposés. La protéine L2 de la capsidie, dite protéine mineure, joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a plutôt, un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte [59] (Figure 07).

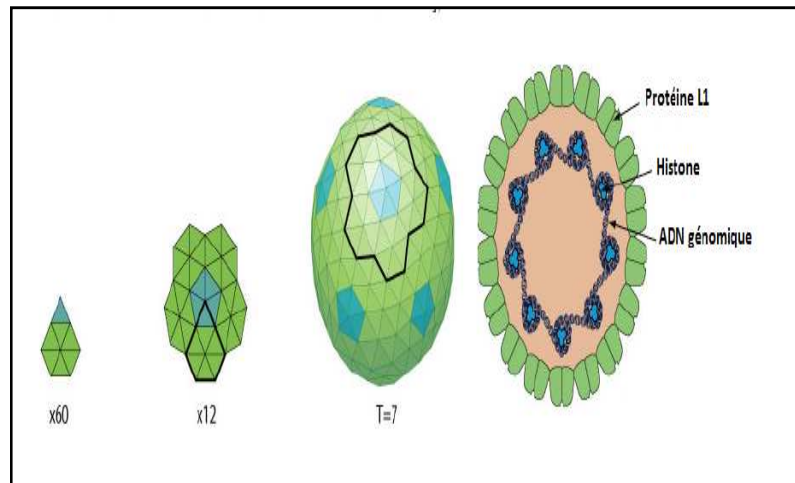


Figure 07. Structure de la capsid des papillomavirus [61]
Capside icosaédrique avec un nombre de triangulation $T=7$

II.11.1. 3. Organisation génomique

Les séquences codantes, les protéines virales sont regroupées sur un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (POL) dont le nombre varie en fonction des génotypes. Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome. Des POL codent (i) des protéines précoces ou E (pour Early) et (ii) des protéines tardives ou L (pour Late) [65]. Les principales propriétés biologiques des protéines codées par les différentes POL sont résumées dans le tableau 03.

Tableau 03. Rôle des protéines des Papillomavirus à haut risque [34].

Protéine	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid

Enfin, (iii) une région non codante ou LCR (Long Control Region) qui comprend 400 à 1000 nucléotides. Elle contient l'origine de réplication virale, les séquences nécessaires à l'encapsidation, des séquences de régulation de la réplication et de la transcription (élément cis) ainsi que les promoteurs des gènes précoces et tardifs [66](Figure 08).

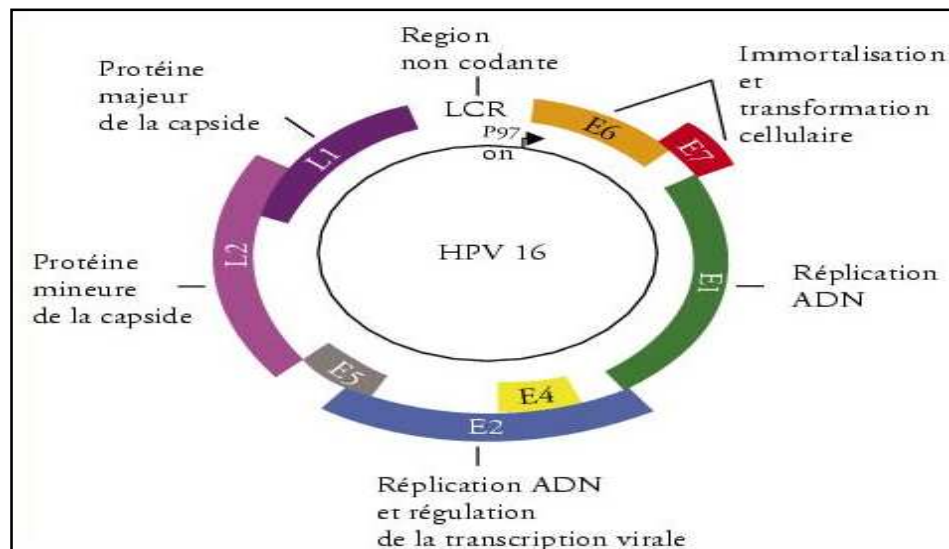


Figure 08. Représentation schématique du génome de HPV 16 [66].

II.12. Classification basée sur le potentiel oncogène

La répartition des principaux types d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène. Cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV [67] (tableau 04).

Tableau 04. Classification des HPV selon leur potentiel oncogène [68].

Classification	Types
Haut risque	16 ; 18 ; 31 ; 33 ; 35 ; 39 ; 45 ; 51 ; 52 ; 56 ; 58 ; 59
Haut risque probable	26 ; 53 ; 66 ; 68 ; 73 ; 82
Bas risque	6 ; 11 ; 13 ; 40 ; 42 ; 43 ; 44 ; 54 ; 61 ; 70 ; 72 ; 81 ; 89

II.13. Cycle viral

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium [69]. L'ensemble des événements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes (Figure 09).

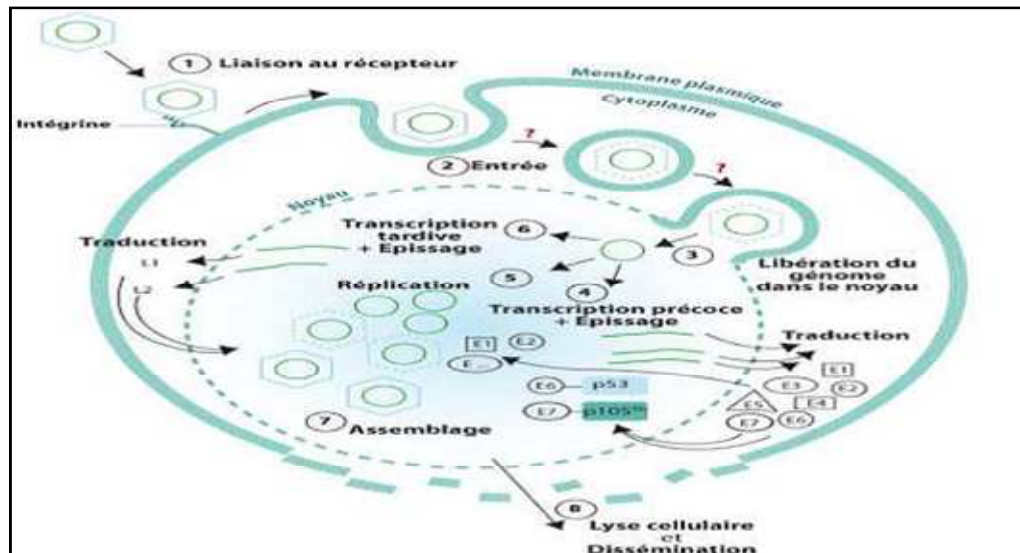


Figure 09. Cycle viral d'HPV [70].

✓ **Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose**

Les récepteurs du virus et le mécanisme d'entrée font l'objet de nombreuses recherches. Les intégrines de type Alpha-6 sont impliqués dans la fixation du virus à la basale et dans l'accès aux récepteurs. Les particules de papillomavirus sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 [71]. Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 [72].

✓ **Phase de maintenance**

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales [73]. Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies [74 ,75]. Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire [76].

✓ **Phase de prolifération**

L'entrée du Papillomavirus dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyperprolifération des cellules de l'épithélium supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Ainsi, au cours de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellules entretenant le virus sous forme épisomique [75].

✓ Phase d'amplification

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes [75]. Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium [34].

✓ Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 [77]. Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles [34].

✓ Intégration et carcinogénèse

L'ADN viral s'interrompt au niveau du gène E2, conduisant à une linéarisation du génome, et s'intègre au génome de la cellule hôte. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées [78,79] (Figure 10).

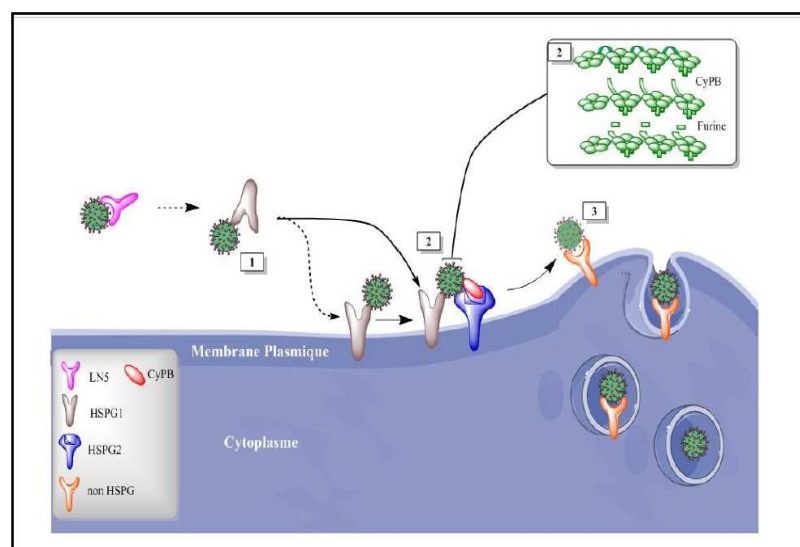


Figure 10 .Attachement et pénétration de l'HPV [80].

II.14. Modes de transmission des HPV

II.14.1. Transmission par voie sexuelle

Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge, dont la prévalence est de 2%, elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle [81]. La transmission via les lésions ano-génitales se fait, donc par voie sexuelle, plaçant l'infections à HPV parmi les 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'Herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*, On considère que 70 à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à ces virus au cours de leur vie sexuelle [82]. Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels [83] et au sein des couples établis [84]. Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40%, ce qui montre une importante contagiosité [85].

II.14.2. Transmission non sexuelle des HPV

- **Transmission mère-enfant**

Il apparaît que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale e infectée reste une voie de transmission accessoire [86]. Le taux de transmission des HPV sera plus important lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne [87]. En effet, une relative diminution d'infections néonatales par HPV a été remarquée chez des patientes présentant des lésions condylomateuses ayant accouché par césarienne [88]. La contamination peut aussi avoir lieu aux autres moments de la vie du fœtus, car le passage des particules virales par voie transplacentaire a été établi. Plusieurs études montrent que la présence d'HPV au niveau de caduques et de syncytiotrophoblaste lors d'avortements spontanées ou dans le liquide amniotique après amniocentèse [89].

II.15. Infection de le HPV sexuelle selon l'âge

L'infection par les HPV génitaux chez les femmes varie en fonction de l'âge. Les taux d'infection les plus importants sont retrouvés avant 25 ans (16,9%). Plus de 60% des primo-infections surviennent dans les cinq années suivant le premier rapport sexuel. Passé la trentaine, la prévalence de l'infection à HPV diminue, se situant entre 5 et 15%. Malheureusement, ce sont le plus souvent des infections persistantes (caractérisées par la présence d'un même type d'HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins), et par conséquent à plus haut risque d'évolution vers le cancer. Un second pic de fréquence est observé après 45 ans, pour lequel l'hypothèse d'une

réactivation virale dans un contexte de bouleversements immunitaires et hormonaux liés à la ménopause a été proposée [90].

II.16. Mécanismes de carcinogénèse

Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence le pouvoir immortalisant et transformant des protéines précoces E6 et E7 des HPV-HR, les seules protéines à être constamment exprimées dans les tumeurs du col de l'utérus [91,92,93]. Ces deux oncoprotéines sont exprimées en quantité importantes après l'intégration du génome viral dans les chromosomes de la cellule hôte. Toutefois cette expression est soumise à un contrôle par des facteurs viraux et cellulaires agissant sur des séquences nucléotidiques situées dans la LCR. Un autre phénomène épigénétique très important, la méthylation des promoteurs viraux, déterminerait l'efficacité de cette expression et conditionne la progression des lésions cervicales vers le cancer invasif [92].

II.16.1. Intégration du génome viral

L'intégration du viral doit impérativement passer par la rupture de l'ADN épisomique, le plus souvent, au niveau de la POL E1/E2 [94, 95], ceci arrête la fabrication de nouveaux virions. Elle constitue un événement important du processus de carcinogénèse [95]. Les gènes E6 et E7 ne sont plus réprimés car une large délétion fait perdre l'expression de la protéine E2 et E1 dont des parties sont éliminées. Il s'en suit une élévation de l'expression des protéines précoces, notamment E6 et E7 [96, 97,98].

Etant un phénomène de mutagénèse insertionnelle, l'intégration rompt des cadres de lecture de certains gènes cellulaires. Elle contribue dans le développement d'un phénotype malin sans prendre en compte le rôle joué par les oncoprotéines E6 et E7 [99] [100, 101]. Plus de 190 sites (dont 75 pour HPV16 seul) d'intégration du génome viral ont été décrits [95]. L'intégration de l'HPV se fait le plus souvent dans des sites divers [102]. Sastre-Garau et al. (1995) ont montré par des techniques d'hybridation *in situ* à l'aide de sondes spécifiques marquées et en utilisant la lignée cellulaire SW756 dérivée d'un cancer invasif du col, que des séquences d'HPV18 étaient retrouvées intégrées au niveau de la région chromosomique 12q14-q15. La même région sert à l'intégration du génome d'HPV16 dans les cellules SK-v, dérivant d'une lésion néoplasique intra-épithéliale vulvaire (VIN, Vulvar Intra-epithelial Neoplasia). Ceci fait penser que la région chromosomique 12q14-q15 peut correspondre à un site préférentiel d'intégration de génomes d'HPV dans les cas de tumeurs génitales. D'autres travaux ont signalés l'intégration d'HPV 18 de façon préférentielle près du locus de c-myc dans les carcinomes

cervicaux [103, 104, 105, 106, 107, 108,109]. Ceci suggère que certaines régions sont plus favorables à la recombinaison, appelés CFS (Common fragiles sites) [99] (Figure 11).

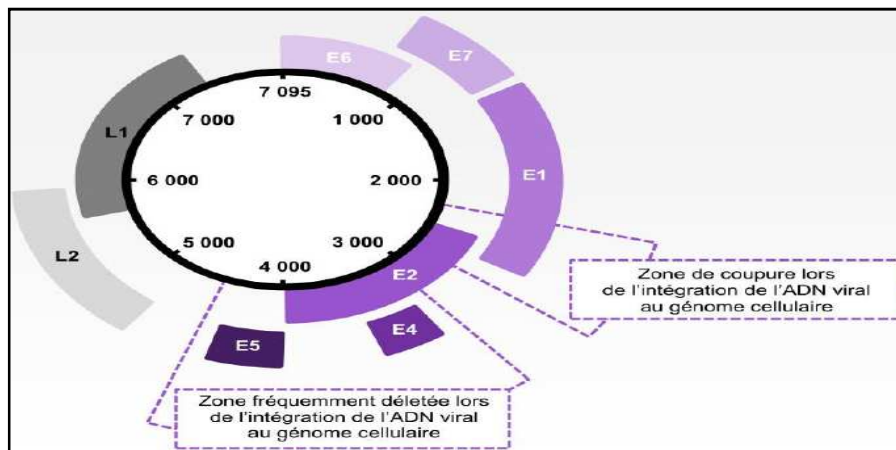


Figure 11. Zones de coupure et de délétion du génome HPV lors de l'intégration du génome HPV dans le chromosome cellulaire [99].

II.16.2. Rôle des oncoprotéines virales

Le délai existant entre l'infection par les HPV-HR et l'apparition d'un cancer peut atteindre plusieurs décennies, témoignant d'une progression multi-étapes des cancers induits par HPV [110]. La majorité des cancers invasifs du col de l'utérus comporte des séquences d'ADN d'HPV-HR intégrées au génome de la cellule hôte conduisant à une surexpression des protéines E6 et E7 et à une augmentation des capacités d'immortalisation des HPV [111,112 ,113]. Le processus d'intégration induit aussi la stabilisation des messagers viraux d'E6 et E7 [113]. L'expression dérégulée de E6 et E7 entraîne une instabilité génomique qui se manifeste par des aberrations dans la duplication des centrosomes ainsi que par des translocations chromosomiques [114,115]. En plus, E6 et E7 induisent de nombreuses perturbations au sein de la cellule hôte. Elles suscitent par conséquent beaucoup d'attention en matière de recherche du fait des applications thérapeutiques qui pourraient en découler. Il semblerait que la protéine E5 serait elle aussi un oncogène [116] (Figure 12).

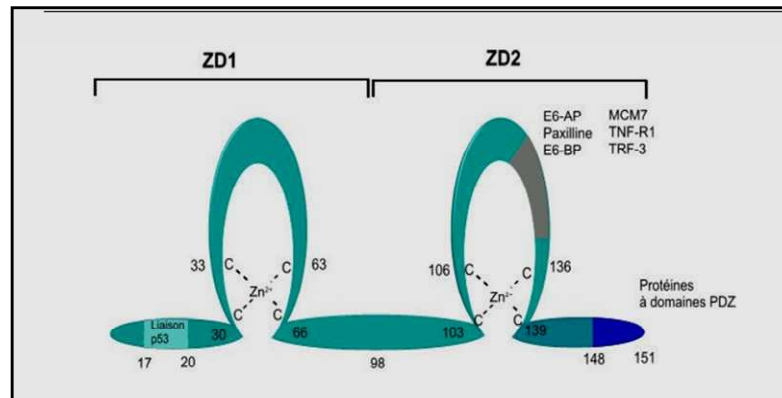


Figure 12. Structure de l'oncoprotéine de l'HPV 16 [116].

II.17. Oncoprotéine E6

L'oncoprotéine E6 de l'HPV 16 est constituée de 158 résidus amino-acides (aa). Elle comporte quatre motifs CXXC qui s'associent par paire pour former deux domaines de liaison au zinc : ZD1 et ZD2 [117, 118,119]. Sa masse moléculaire est d'environ 19 kDA. Il s'agit d'une protéine essentiellement nucléaire, et se trouve plus particulièrement en périphérie de la chromatine condensée. La protéine E6 contient quatorze cystéines, dont huit lient le zinc. Elle se replie, par ces deux domaines, E6C et E6N, sur elle-même par formation de ponts disulfures intramoléculaires [120].

II.18. Inactivation de la p53

L'activité la plus importante de E6 est sa capacité à dégrader l'anti-oncogène p53 [121]. Dans le cas du cancer du col utérin, le gène de p53 est rarement muté [122]. L'inactivation de la p53 serait due à sa dégradation par le système du protéasome E6 forme d'abord un complexe avec une ubiquitine ligase, E6AP [123,124]. Cependant E6AP seule n'est pas capable de lier p53 et de le dégrader. E6 peut également induire des modifications post-traductionnelles de la p53 qui aboutissent à des changements conformationnels de p53 ayant comme conséquence l'inhibition de sa liaison à l'ADN [125]. Le second mécanisme par lequel E6 inhibe la voie de signalisation dépendante de p53 est sa séquestration au sein du cytoplasme [126]. Le troisième mécanisme employé par E6 pour inhiber l'activité de p53 est un arrêt de la transactivation induite par p53 grâce à une interaction avec CBP/p300 [127], ou hADA3 histone acétyltransférase [128]. Suite à un dommage de l'ADN, p300 acétyle p53, et de ce fait, permet sa liaison à l'ADN [129]. En cas d'infection par HPV-HR, Les protéines E6 lient p300 et inhibe, par conséquent, l'acétylation de p53 [127]. Toutes les protéines E6 sont capables de lier p300, mais les oncoprotéine E6 des HPV-HR semblent se lier avec plus d'affinité. L'oncoprotéine E6 des HPV-HR est

également capables d'inhiber l'activation de p53 en interagissant avec le facteur de transcription hADA3 [128] (Figure13).

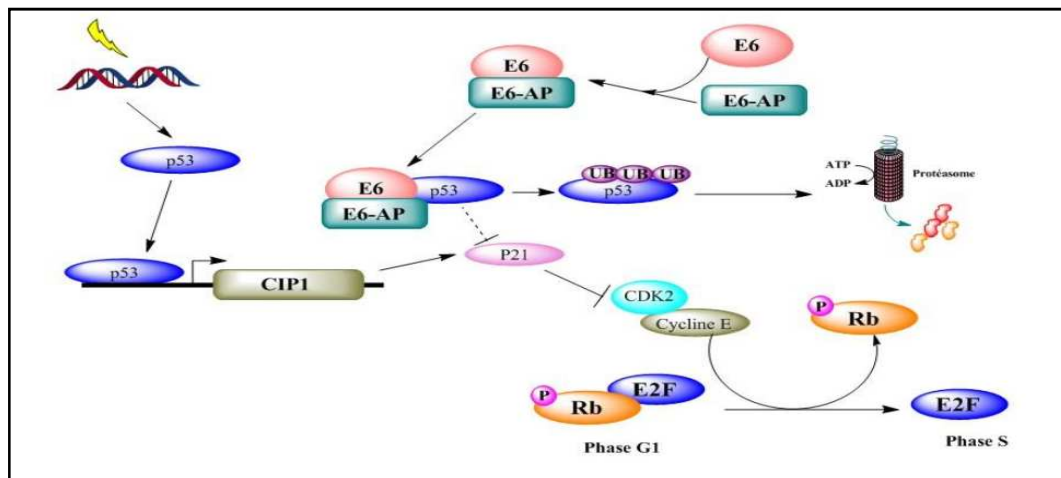


Figure 13. Inactivation de p53 par l'action de l'oncoprotéine E6 du HPV [124].

II.18.1. Effet sur l'apoptose

Parmi les conséquences de la dégradation de p53 par E6 est la réduction de l'apoptose qui permettrait d'éliminer les cellules infectées. Cependant, une activité apoptotique indépendante de p53 peut également avoir lieu. Plus grave, E6 est même capable d'abolir l'apoptose en l'absence de p53 [129]. En fait, il existe deux mécanismes d'apoptose dans la cellule : un mécanisme intrinsèque faisant intervenir la mitochondrie et un mécanisme extrinsèque. E6 perturbe les deux mécanismes pour empêcher la mort des cellules infectées. Dans ce cas, la protéine E6 de l'HPV16 est capable de se lier au TNF-R1 et dégrade la protéine adaptatrice de FADD et de la caspase 8 [130,131]. D'autre part, E6 stimule l'expression d'inhibiteurs des protéines apoptotiques IAP, la survivine et c-IAP2 [132,133].

II.18.2. Effet sur la télomérase

La télomérase est responsable du maintien des télomères à l'extrémité des chromosomes. Elle est active au sein des cellules saines uniquement au cours du développement embryonnaire ou au sein des cellules souches alors qu'elle est activée dans 90% des cellules cancéreuses donnant une prolifération continue encore appelée immortalisation répllicative [134,135]. Ainsi, le raccourcissement des télomères assure la régulation du cycle de vie des cellules saines. En effet, à partir d'un seuil critique de la taille des télomères et en l'absence d'expression de la hTERT, la sénescence répllicative est initiée par des signaux de dommages de l'ADN. La protéine E6 des HPV-HR peut activer

la télomérase [136]. Dans les cellules épithéliales à n'importe quel "âge". De plus, E6AP jouerait un rôle essentiel dans cette régulation de l'activité hTERT [137]. L'activation de la hTERT se fait par le biais d'interaction entre E6, E6AP, le facteur de transcription c-myc et son cofacteur Max [138]. De plus, E6 est capable d'induire la dégradation d'un répresseur du promoteur de l'hTERT : NFX1-91b [137].

II.18.3. Effet sur la différenciation et la structure épithéliale

Une autre caractéristique de la protéine E6 des HPV-HR est sa capacité à inhiber la différenciation des cellules épithéliales qui conduit normalement à la kératinisation et à la mort des cellules. Ainsi, E6 est capable d'interférer avec la différenciation cellulaire chez les souris transgéniques K14-E6 [129], et cause l'apparition de tumeurs histologiquement non différenciées de l'épithélium indépendamment de p53 [139].

II.19. Oncoprotéine E7

Petite protéine d'environ cent résidus (98 aa pour HPV16), E7 présente des homologies de structures avec d'autres protéines virales transformantes telles qu'E1A de l'Adénovirus ou l'antigène T du virus SV-40 [140]. Comme E1A de l'adénovirus, elle présente trois régions conservées les CR1, CR2 et CR3. Ces régions vont contribuer aux activités transformantes des HPV-HR [141]. Un motif Leu-X-Cys-X-Glu (LXCXE) au niveau de la région CR2 est nécessaire et suffisant pour son association avec la protéine suppresseur de tumeur du rétinoblastome ou pRb [142]. De nombreuses études ont montré que le domaine C-terminal d'E7 contiendrait un autre site de liaison à pRb de plus faible affinité [143,144]. De plus, des mutants E7 ne présentant pas de CR2 sont incapables de lier les membres de la famille pRb [145]. Ainsi, son extrémité C-terminale contient un domaine de liaison au zinc composé de deux motifs Cys-X-X-Cys [117], qui fonctionne comme un motif de dimérisation, *in vitro* [146]. La présence de ces dimères n'a pu être démontrée *in vivo* et leurs rôles potentiels dans l'activation des fonctions protéiques restent inconnus.

II.20. Dégradation de pRb

E7 s'associe avec la protéine suppresseur du rétinoblastome, pRb et avec les protéines de la même famille p107 et p130 par son motif LXCXE présent au niveau de son domaine CR2 [142,147]. Lors de la phase G1 du cycle cellulaire, le complexe pRb/E2F agit comme un répresseur de la transcription. Dans des cellules saines, la libération de E2F est induite par les kinases dépendantes des cyclines (cdk 4/6 et la cdk2) qui phosphorylent pRb. Comme dans le cas de l'infection par SV-40, E7 va lier préférentiellement pRb lorsqu'il est lié à E2F. Ce dernier se libère et induit de ce fait une perte du contrôle du

cycle cellulaire. En revanche à la différence de l'antigène T de SV40, E2F va être libéré non pas suite à la phosphorylation de pRb mais suite à sa dégradation par le système du protéasome [148]. Ce mécanisme ferait intervenir comme ubiquitine ligase, la culline-2 pour l'HPV16 [149 ,150]. Les protéines E7 des HPV-HR et des HPV-BR sont capables de lier pRb mais l'affinité sera beaucoup plus faible dans le cas des HPV-BR.

II.21. Autres activités

II.21.1. E7 et instabilité génomique

Les cellules exprimant l'oncoprotéine E7 vont présenter un nombre de centrosomes aberrant ainsi que des tétrasomies. Cette instabilité génomique induite par l'expression de E7 semble être indépendante de l'inhibition de la protéine pRb et fait également intervenir E6 [151].

II.21.2. E7 et hyperprolifération

De manière indépendante de la liaison aux protéines de la famille pRb, E7 peut également influencer la transcription des gènes induits par le facteur E2F. Ainsi, il a été montré que E7 interagit avec les désacétylase d'histone de classe 1 (HDAC) [152]. Cette interaction se fait par l'intermédiaire de la protéine Mi2, qui est capable de se lier à des séquences situées dans le domaine en doigt de zinc d'E7. L'hyperprolifération cellulaire induite par E7 va être accentuée par l'interaction de son domaine en doigt de zinc avec les facteurs de transcription AP-1 (c-jun, c-fos) [153] (Figure14).

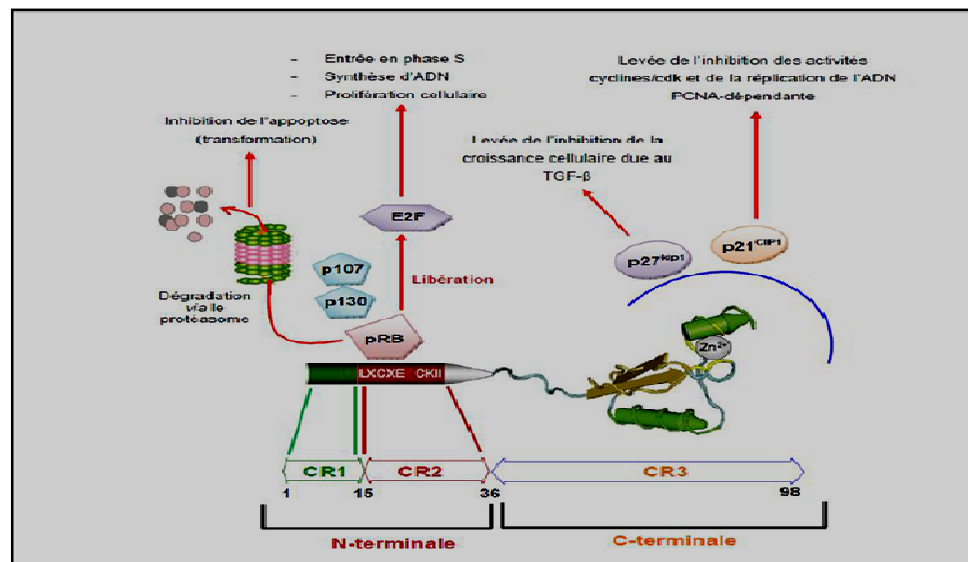


Figure 14. Structure et fonctions de l'oncoprotéine E7 du HPV [154].

II.21.3. Rôle de la protéine E5 dans le processus tumoral

L'activation d'EGF-R ("Epidermo growth factor receptor") a pour conséquences une augmentation de la prolifération et la motilité cellulaire et une diminution de

l'apoptose, ainsi que dans les phénomènes d'angiogenèse tumorale [155]. En clinique, la surexpression d'EGFR est associée à un mauvais pronostic ainsi qu'à un risque accru de diffusion métastatique [156,157]. Dans la cellule normale, il est régulé négativement (pour être dégradé) afin de régler les cycles cellulaires. Tandis qu'au cours de l'infection, La protéine E5 de l'HPV16 est capable de perturber la voie de dégradation du récepteur à l'EGF. Elle interagit aussi bien avec l'EGF-R pour retarder son endocytose qu'avec une ubiquitine ligase cellulaire, c-Cbl, afin de limiter sa dégradation et perpétuer son ancrage à la membrane plasmique. La combinaison de ces processus aboutit à une augmentation de l'activité de l'EGF-R et une prolongation du signal mitotique [158]. La localisation nucléaire d'EGFR est de mauvais pronostic dans les cancers du sein, des voies aérodigestives supérieures ainsi que dans les cancers de l'ovaire, et pourrait également avoir un impact sur la réponse aux traitements par chimiothérapie et par thérapies ciblées [159,160]. La protéine E5 est également capable d'entraîner une diminution de l'expression de la connexine 43, protéine impliquée dans les jonctions communicantes. Ceci est associée à l'augmentation d'expression de la PKC, qui phosphoryle les connexines. Cette augmentation de phosphorylation des connexines pourrait expliquer l'inhibition de communication intercellulaire [161]. Il a également été rapporté que la protéine E5 est capable, par la voie PKC et les voies de signalisation dépendantes de ras, de stimuler la synthèse des facteurs de transcription c-Jun et c-Fos [162].

II.22. Régulation épigénétique de l'expression des gènes d'HPV

Les mécanismes épigénétiques, influençant la conformation de la chromatine et joueraient un rôle majeur dans la régulation de la transcription de l'ADN des HPV [163,164]. Parmi ces mécanismes, la méthylation concerne les dinucléotides CpG. Elle contribue à modifier la conformation des nucléosomes, et modifie ainsi leur interaction avec l'histone désacétylase dans le sens à empêcher la transcription. Il paraît donc très intéressant de comprendre les relations entre la méthylation de l'ADN des HPV et l'expression des gènes viraux, le cycle de vie viral, la persistance du virus et les réponses immunitaires [165]. L'état de méthylation des HPV16 et 18 a récemment été étudié [166, 167, 168]. Selon ces auteurs, les gènes L1 de HPV16 et HPV18 seraient hyperméthylés dans le cas des carcinomes, mais ne sont pas dans le cas des lésions précancéreuses, même si tous les cas étudiés sont HPV-positifs. Ils ont conclu que l'hyperméthylation des sites CpG situés dans les gènes L1 de HPV16 et HPV18 est corrélée avec la sévérité du néoplasie cervicale. L'hyperméthylation du gène L1 pourrait donc être utilisée comme un "biomarqueur" de la progression clinique de l'infection HPV-HR lorsqu'elle est détectée

dans les lésions néoplasiques. Les résultats concernant la méthylation de la région LCR des HPV n'étaient pas concluants [166,168]. Ils ne semblent pas corrélés avec la gravité du néoplasie cervical [169].



Chapitre III

III. Diagnostic et traitement

III.1. Diagnostic du cancer de col d'utérus

Le signe d'appel, en dehors de circonstances de dépistage ou d'examen clinique systématique, est la métrorragie, classiquement provoquée, souvent spontanée. Les leucorrhées associées ou la douleur peuvent également attirer l'attention et pousser à réaliser un examen sous spéculum. Le diagnostic de formes précliniques s'appuie sur, le dépistage cytologique et l'aspect colposcopique du col de l'utérus, dans tous les cas le diagnostic définitif repose sur la biopsie [170].

III.1.1. Dépistage

III.1.1.1. Dépistage des lésions gynécologiques dues à l'HPV

- ✓ **Le terme dépistage** : " Ensemble d'examens et de tests effectués au sein d'une population apparemment saine, afin de dépister une affection latente à un stade précoce [171].
- ✓ **Le dépistage du cancer du col de l'utérus** : est l'utilisation systématique d'un test pour déceler les anomalies du col de l'utérus dans une population asymptomatique. Les femmes ciblées par ce dépistage peuvent se sentir en parfaite santé et ne voir aucune raison de se rendre dans une structure de soins [39].

III.1.1.2. Différents examens de dépistage

a. Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU)

Les recommandations françaises ont été rappelées en 2010, elles consistent eu la réalisation d'un frottis chez les patientes de 25 ans avec contrôle à 26 ans puis frottis triennal chez toutes les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu des rapports sexuels [172]. Il existe actuellement deux techniques de frottis :

- ✓ **Le frottis conventionnel (dit Papanicolaou)**

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. L'étalement du matériel prélevé se fait sur la lame en verre et doit être effectué par un geste uniforme [173]. La fixation doit être réalisée immédiatement [39].

- ✓ **Frottis en milieu liquide**

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervical [11]. La

brosse est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire [174].

Les stratégies de prévention ciblent essentiellement le cancer du col. Elles reposent essentiellement sur le dépistage [67].

b. Examen clinique

✓ **Colposcopie**

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique [39].

c. Examens histologiques

✓ **Biopsie cervicale**

La biopsie consiste à prélever un petit échantillon de tissu dans les régions anormales du col. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou mieux, sous repérage colposcopique (biopsie colposcopique) [173 ,39].

d. Test HPV

Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée. Le diagnostic de l'infection repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus [175].

✓ **Southern Blot**

C'est la technique de référence, inventée par M. Southern en 1975. Elle vise à détecter et à caractériser l'ADN. Ce dernier est extrait et digéré par des enzymes de restriction. Les fragments alors créés sont séparés sur un gel d'électrophorèse [34]. Puis transférés sur membrane et hybridés avec des sondes spécifiques. Cette approche est d'un point de vue technologique, difficile à mettre en œuvre pour l'analyse de séries cliniques de grande taille [176].

✓ **Dot blot**

Un simple dépôt d'ADN est effectué sur une membrane synthétique, suivi d'une hybridation moléculaire avec une sonde marquée. Cette technique est plus simple, plus rapide, applicable à de grandes séries d'échantillons mais moins sensible que le Southern

Blot : le seuil de détection est environ d'une copie par cellule. Cette technique est maintenant utilisée après PCR, ce qui augmente sa sensibilité : L'ADN amplifié étant alors déposé sur une membrane synthétique, puis hybridé avec des sondes de divers HPV's [34].

✓ **Hybridation en phase liquide**

Il s'agit d'une hybridation en solution utilisant des sondes ARN reconnaissant plusieurs types d'HPV. Le duplex ADN/ARN est reconnu par des anticorps spécifiques et la révélation se fait par chimioluminescence.

✓ **Hybridation in situ**

L'hybridation in situ de l'ADN d'un HPV avec une sonde (ADN ou ARN) spécifique, sur coupe histologique, ou étalement cellulaire de type frottis. Elle permet de détecter, dans des koilocytes ou des cellules atypiques, l'accumulation de l'ADN viral qui résulte de la multiplication des HPV. Cette technique est surtout utile pour des études de pathogenèse virale, en particulier pour l'analyse de l'expression des ARN messagers viraux [177].

✓ **L'amplification par PCR (polymerase chain reaction)**

La PCR est une amplification d'une séquence d'ADN spécifique délimitée par deux amorces grâce à une polymérase bactérienne (Taq polymérase). La technique est automatisable, elle est d'une très grande sensibilité. Sa spécificité est liée au choix des amorces et à l'absence de contamination. C'est la technique de référence pour la cible [178].

III.2.Traitements du cancer de col d'utérus

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend avant tout de son stade d'évolution [179]. D'autres critères sont également à prendre en compte dans le choix thérapeutique, tels que l'âge de la patiente, son état de santé, la multiparité et le désir de conservation de la fertilité. L'extension du cancer du col est principalement locorégionale. La tumeur s'étend de proche en proche vers le vagin, la vessie, le rectum, les uretères. L'extension lymphatique se fait vers les ganglions pelviens. L'essaimage à distance est plus tardif et se fait essentiellement vers le foie et les poumons. C'est pourquoi le bilan d'extension comporte [179] :

- ✓ Un toucher vaginal et rectal, qui permet d'évaluer l'évolution locale,
- ✓ Une IRM pelvienne,
- ✓ Une radiographie pulmonaire,
- ✓ Une échographie abdomino-pelvienne,

- ✓ Une recherche de marqueurs tumoraux : le marqueur SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen) pour le cancer épidermoïde et le marqueur CA 125 pour l'adénocarcinome,
- ✓ Une cystoscopie et rectoscopie en cas de suspicion d'atteinte vésicale et rénale.

Il s'agit d'un traitement multidisciplinaire, associant plusieurs traitements, tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La stratégie thérapeutique va être envisagée en fonction du stade initial de la tumeur, de l'âge de la patiente, de son état général, de son désir de conserver sa fertilité, du bilan d'extension et des facteurs histopronostiques de la tumeur (taille, type histologique, extension ganglionnaire, extension métastatique...). La décision des modalités du traitement est une décision collégiale qui implique plusieurs spécialistes. Les stratégies de prévention ciblent essentiellement le cancer du col. Elles reposent essentiellement sur le dépistage [67].

III.2.1. Vaccination

Les mécanismes de protection obtenus grâce à la vaccination prophylactique HPV sont caractérisés par la présence d'anticorps neutralisants d'origine sérique dans le mucus cervical. Lorsque le virus est au contact de la zone de jonction cervicale, les anticorps neutralisants se fixent sur les déterminants L1 de la capsid virale qui leur correspondent et empêchent ainsi l'infection grâce à une neutralisation virale. Pour une efficacité optimale, ces anticorps doivent être présents dans le mucus cervical avant toute exposition au virus, c'est-à-dire avant tout rapport sexuel [180].

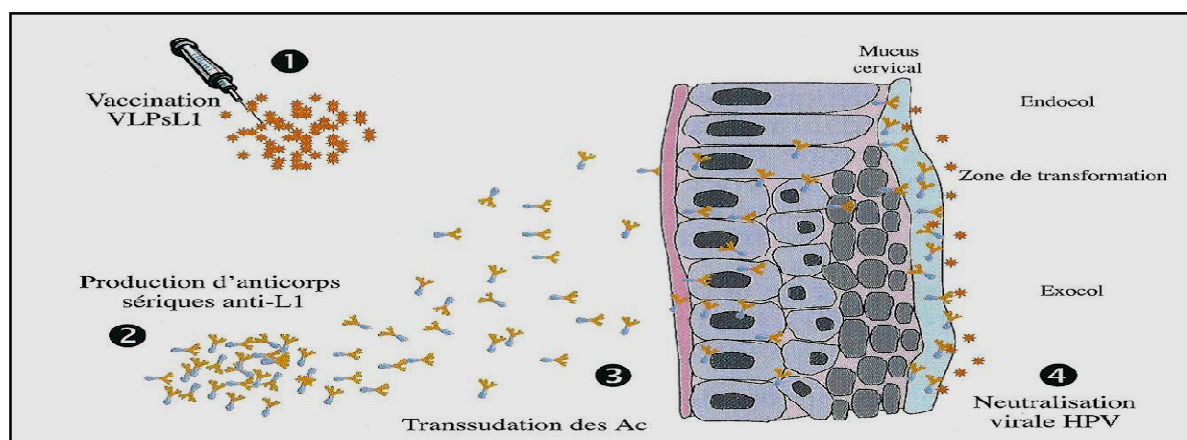


Figure 15. Principe de la vaccination HPV transsudation des anticorps sériques dans les muqueuses utérines et neutralisation des particules virales [180].

Cette protéine virale est quasi identique chez les différents types de génotypes HPV bien qu'il ait été prouvé que la protection conférée par le vaccin reste surtout efficace contre les génotypes inclus dans le vaccin. Cependant un mécanisme de protection croisée a été mis en évidence chez les patientes vaccinées [180].

III.2.2. Chirurgie

Le traitement chirurgical consiste en l'ablation de la tumeur et des ganglions lymphatiques pelviens.

La chirurgie peut être :

- ✓ Une conisation, c'est-à-dire une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervical et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique [181].
- ✓ Une amputation du col utérin,
- ✓ Une hystérectomie.

La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par colposcopie ou par laparotomie.

Le traitement chirurgical peut être exclusif.

III.2.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer du col de l'utérus, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radio chimiothérapie concomitante. Cette association constitue notamment le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au delà du col de l'utérus dans le pelvis.

III.2.4. Radiothérapie

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées :

- ✓ La curiethérapie utéro vaginale ou radiothérapie interne : une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur,
- ✓ La cobaltothérapie ou radiothérapie externe : la source radioactive est externe, à distance de la tumeur.

La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante) ou après (radiothérapie adjuvante). Elle néo-adjuvante est réalisée avant la chirurgie. Elle peut être utilisée seule ou en association à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie concomitantes). Son but est de détruire la tumeur ou

de réduire sa taille afin qu'elle soit plus facilement opérable. La radiothérapie adjuvante est réalisée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Elle peut aussi être associée à une chimiothérapie. Le but est d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient être restées dans la sphère génitale après la chirurgie [182].

III.3. Prévention

La prévention du cancer du col utérin s'organise en deux niveaux :

- La prévention primaire : elle vise la protection contre l'infection génitale par le papillomavirus humain.
- La prévention secondaire : elle est basée sur le dépistage, et le traitement des lésions cervicales intra-épithéliales [182].



Chapitre IV

IV. Méthodologie expérimentale**IV.1. Lieu d'étude**

Notre travail se déroule sur les différents moyens de dépistage du cancer de col utérin dans la wilaya de Khenchela. L'étude est établit dans l'établissement de la santé publique, aux niveaux des laboratoires de l'examen cytologique à Kais et l'examen histologique à El-Hamma.

IV.1.2. Population d'étude

La population cible concerne les femmes mariées âgées de 25 ans à 60 ans et + ayant effectuées un frottis cervical au niveau des différentes établissements publiques de santé proximité (EPSP) de la wilaya de khanchela durant les années 2015 ; 2016 et 2017.

IV.2. Etude cytologique

La cytologie est une méthode qui permette l'étude des cellules normales ou pathologiques (cytopathologie), ainsi que de leur aspect morphologique ou biochimique. Après culture, frottis ou biopsie, étalement ou apposition sur une lame, puis coloration, l'observation se fait au microscope optique.

IV.3. Etude anatomopathologique

L'anatomopathologie est une méthode qui permette l'étude des lésions macroscopiques et microscopiques de tissus prélevés sur un malade grâce à un matériel biopsique ou un examen extemporané.

IV.4. Source des frottis

Les frottis peuvent être de deux types : exocervical ou endocervical.

IV.4.1. Manipulation

1. Etalement du frottis exocervical.
2. Etalement du frottis endocervical.
3. Fixation.

IV.5. Technique de coloration de papanicolaou

L'examen cytologique représente dans la technique de coloration de papanicolaou qui est réalisé par les étapes suivantes.

Etape 01 : Identification des lames

Identifier chaque lame par le type de frottis à l'aide d'un crayon de diamant par le même numéro du fichier.

Etape 02 : Déshydratation

Déposer la porte lames dans les solutions d'éthanol de différentes concentrations (80%, 70%, 50%) d'une manière successive pendant 30s pour chaque solution.

Etape 03 : Coloration des noyaux

Transférer la porte lames dans la solution de l'eau distillée pendant 30s, puis dans la solution Harris Hématoxyline (HHS) pondant 3min.

Etape 04 : Rinçage

Rincer la porte lames avec l'eau courante pendant 30s avec agitation.

Etape 05 : Réhydratation

Déposer la porte lames dans la solution de l'eau distillée 30s, après dans les mêmes solutions d'éthanol de façon inverse (50% ,70% ,80%) pendant 30s pour chaque solution.

Etape 06 : Coloration des cytoplasmes

Transférer vers la solution de l'OG-6 jusqu'à 2,5 min, puis dans l'éthanol absolu (95%) deux fois successives 30s avec l'agitation.

IV.6. Examen histologique**Etape 01 : Macroscopie**

La macroscopie se fait par le médecin anatomopathologiste à partir trois zones différentes sur la biopsie (postérieure, centre, antérieure).

Etape 02 : Déshydratation

La déshydratation dans l'automate par différentes solutions (formole, éthanol, xylène).

Etape 03 : Inclusion

L'inclusion par la station d'enrobage.

Etape 04 : La coupe

La coupe par le microtome des rubans

Etape 05 : Etalement

Etalement des rubans sur lames, puis sur la plaque chauffante.

Etape 06 : Déparaffinage

Déparaffinage de la paraffine par l'étuve pendant 1 heure à 60°C.

Etape 07 : Réhydratation

La Réhydratation se fait à partir de déposer dans trois solutions de xylène pendant 5 minutes pour une solution, ensuite dans deux solutions d'éthanol (100% et 80%) à 2 min, puis lavage avec l'eau courante (5min).

Etape 08 : Coloration des lames

La coloration par hématoxyline, ensuite lavage, enfin la coloration par éosine pendant 10s.

Etape 09 : Déshydratation

Déposer la porte lame dans l'éthanol de façon inverse avec l'agitation, puis dans le xylène 3 fois successives à 5 min, puis voir une déshydratation.

Etape 10 : Montage

Les coupes colorées sont montrées entre lame et lamelle avec l'Eukitt.

Etape 11 : Etude microscopique

La lecture par l'observation microscopique (x10, x40, x100).

Interprétation

Nos échantillons, effectués au niveau de service de l'anatomopathologie, nous ont permis d'analyser les remaniements architecturaux des tissus sains à une certaine distance de la tumeur, en se basant sur deux systèmes internationaux de la classification des tumeurs, la classification de l'OMS et le système TNM selon UICC, révision 2002 (Union Internationale Contre le Cancer).

IV.7. Tests complémentaires

IV.7.1. Détection la charge virale dans le cas d'infection par le HPV par ELISA.

IV.7.2. Numération de la formule sanguine (FNS)

Cette analyse représente dans des mesures automatiques par l'appareil à partir l'aspiration du sang qui existe dans le tube à EDTA après le démarrage de l'appareil, appelée Coulter. Le but c'est mesure le nombre des globules rouges, les globules blancs (cas de défense immunitaire), hémoglobine (cas de l'anémie), les plaquettes (cas de saignement).

IV.7.2.1. Valeurs des analyses

	Valeur normale	Valeur diminué	Valeur élevé
Globules rouges	3.50-5.50	< 3.50	>5.50 (hyper globuline)
Globules blancs	4.0-10.0	<4.0 (leucopénie)	>10.0 (hyperleucocytose)
hémoglobine	11.0-16.0	<11.0 (animé)	>16.0

IV.7.3. Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation (VS) est test très simple aucun appareil utilisée, permettant du diagnostic précoce de quelques maladies comme l'infection et la contamination bactériennes et virale (infections urinaires).

IV.7.3.1. Résultats

Sexe	Valeur normale	Valeur anormale
Homme	1 ^{er} heure : 3-7	1 ^{er} heure : >7
	2 ^{em} heure : 7-14	2 ^{em} heure : >14
Femme	1 ^{er} heure : 7-15	1 ^{er} heure : >15
	2 ^{em} heure : 12-20	2 ^{em} heure : >20

IV.8. Traitement

Type du cancer	Type de traitement	Région
Lésion précancéreuse (CIN1 et CIN 2)	Cryothérapie	Annaba
	Vaporisation laser	
Cancer invasif	Conisation (chirurgie)	Annaba
	Chimiothérapie	Batna
	Radiothérapie	Constantine
	Trachélectomie (amputation du col)	Batna
	Hystérectomie	Batna



Chapitre V

V. Résultats

V.1. Nombre total des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017

Le nombre total des frottis réalisés durant l'année 2015 ; 2016 et 2017 est représenté sur la figure 16 au dessous.

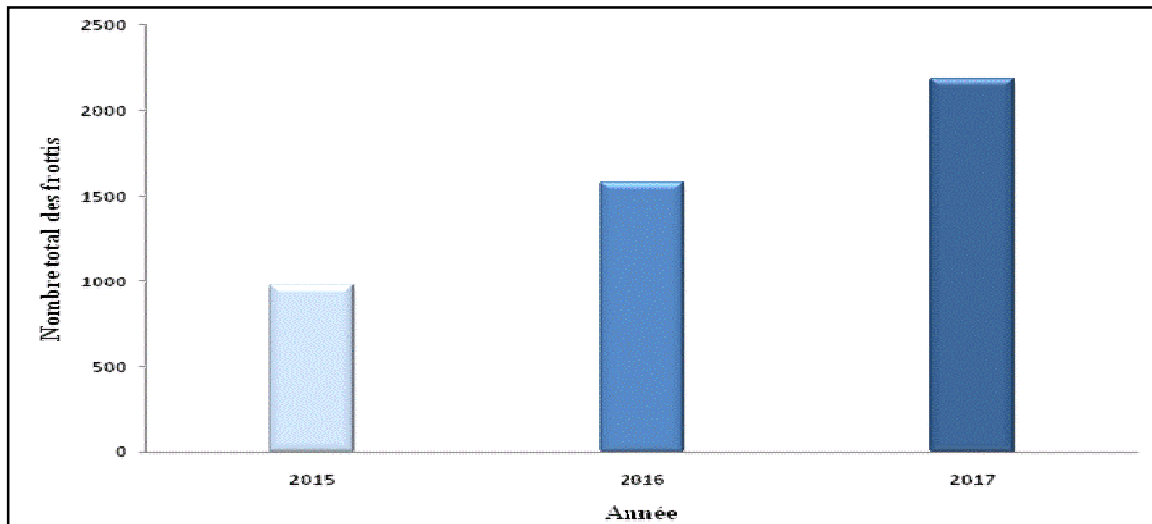


Figure 16. Nombre total (FCU 1 ; 2 ; 3) des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017.

FCU: Frottis Cervical utérin 1(premier), 2(deuxième), 3(troisième).

Nos résultats de notre population d'étude montre une prédominance de nombre des frottis réalisés en 2017 suite de l'année 2016, puis l'année 2015.

V.2. Qualité des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017

La figure 17 représente, la qualité des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017.

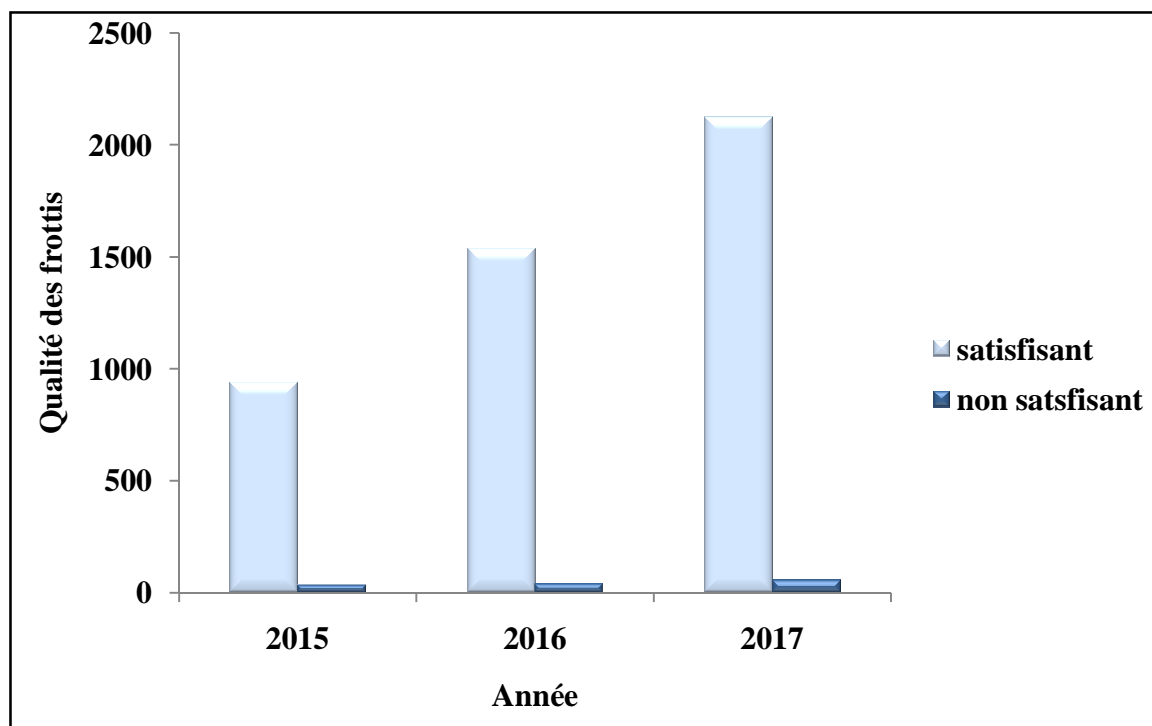


Figure 17. Nombre de la qualité des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017.

Les frottis réalisés durant les trois années 2015 ; 2016 et 2017 ont montré une qualité satisfaisante par rapport à un nombre très réduit des frottis de qualité non satisfaisante. Respectivement, les frottis satisfaisants contre les frottis non satisfaisants 96,51% vs 3,48%, 97,46% vs 2,53%, 97,74% vs 2,52%.

V.3. Nombre des frottis réalisés en 2015 ; 2016 et 2017 selon l'âge des patientes

La répartition des frottis réalisés selon l'âge des patientes est démontrée sur les histogrammes de la figure au dessous.

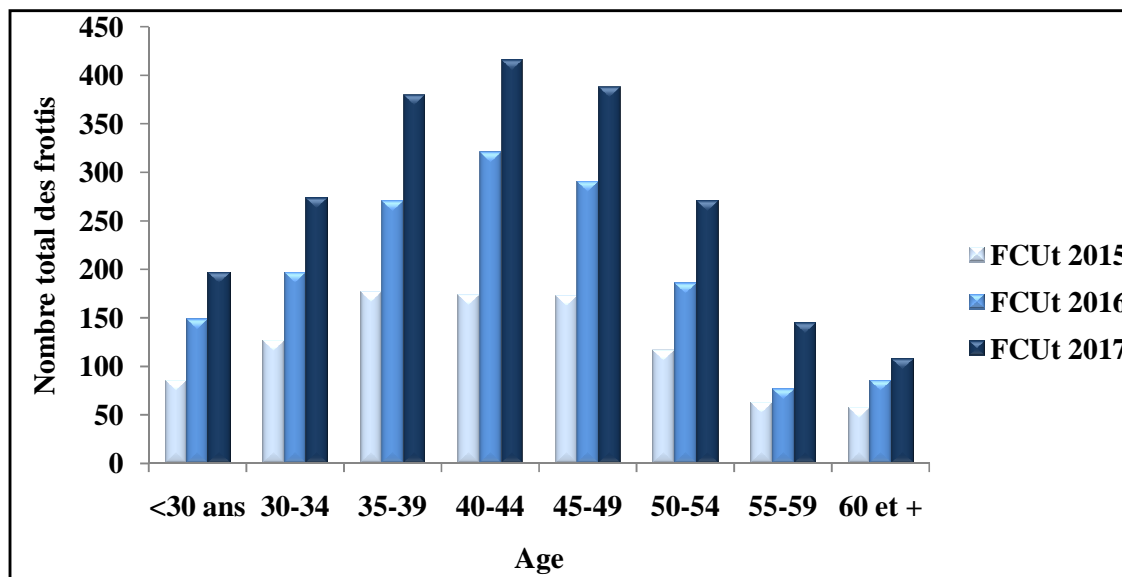


Figure 18. Nombre total des frottis selon l'âge en 2015 ; 2016 et 2017.

Nos résultats montrent que la répartition des frottis des patientes varie entre < 30 et 60 et + ans. Nous constatons pour les trois années 2015 ;2016 et 2017,une augmentation de nombre des frottis dans les tranches d'âge [35 -39] ,[40-44] ,[45-49], suivi des tranches d'âge [30-34] [50-54], puis la tranche d'âge <30, et en fin les tranches d'âge [55-59] , [60 et +.

V.4. Absence des signes de malignité des frottis en 2015 ; 2016 et 2017

L'absence des signes de malignité en 2015 ; 2016 et 2017 est représenté selon la figure 19 suivante.

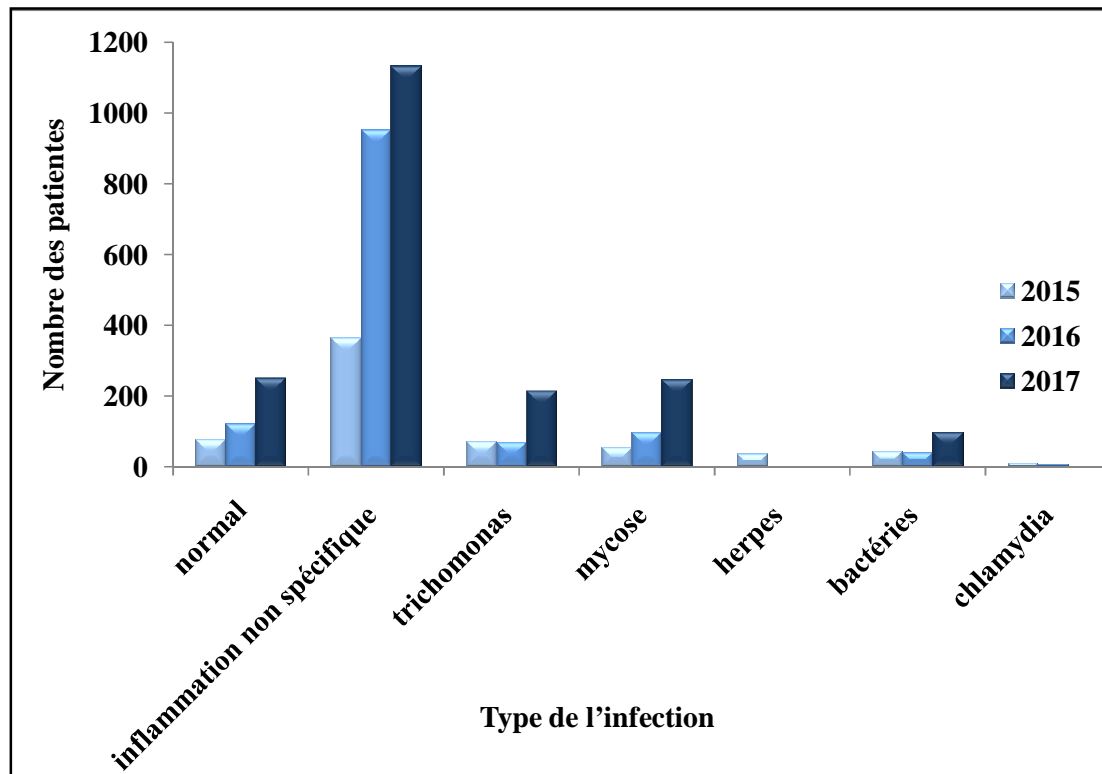


Figure 19. Répartition générale de quelque résultats bénignes des frottis en 2015 ; 2016 et 2017.

Les résultats des signes de non malignité des frottis c'est dire absence des lésions intra épithéliale en 2015 ; 2016 et 2017 montrent que l'inflammation non spécifique est la plus réponde respectivement : 365 ; 953 et 1133, suivi par le cas normal 79 ; 250 ; 123, la répartition des infections en 2015 et 2016 est pareille en ordre décroissant : *Trichomonas*, *Mycose*, *Bactéries* (73 ;71), (56 ;99), (45 ;42) par contre en 2017 *Mycose*, *trichomonas*, *Bactéries* (248 ;216 ;99). En 2015, l'infection par *Herpes* puis *Chlamydia* (38 ; 12), en 2016 *Chlamydia* puis *herpes* (08 ; 01) et en fin en 2017 que l'*Herpes* (01).

V.5. Présence des signes de malignité en 2015 ; 2016 et 2017

La présence des signes des malignités en 2015 ; 2016 et 2017 est représenté sur la figure 20 au dessous.

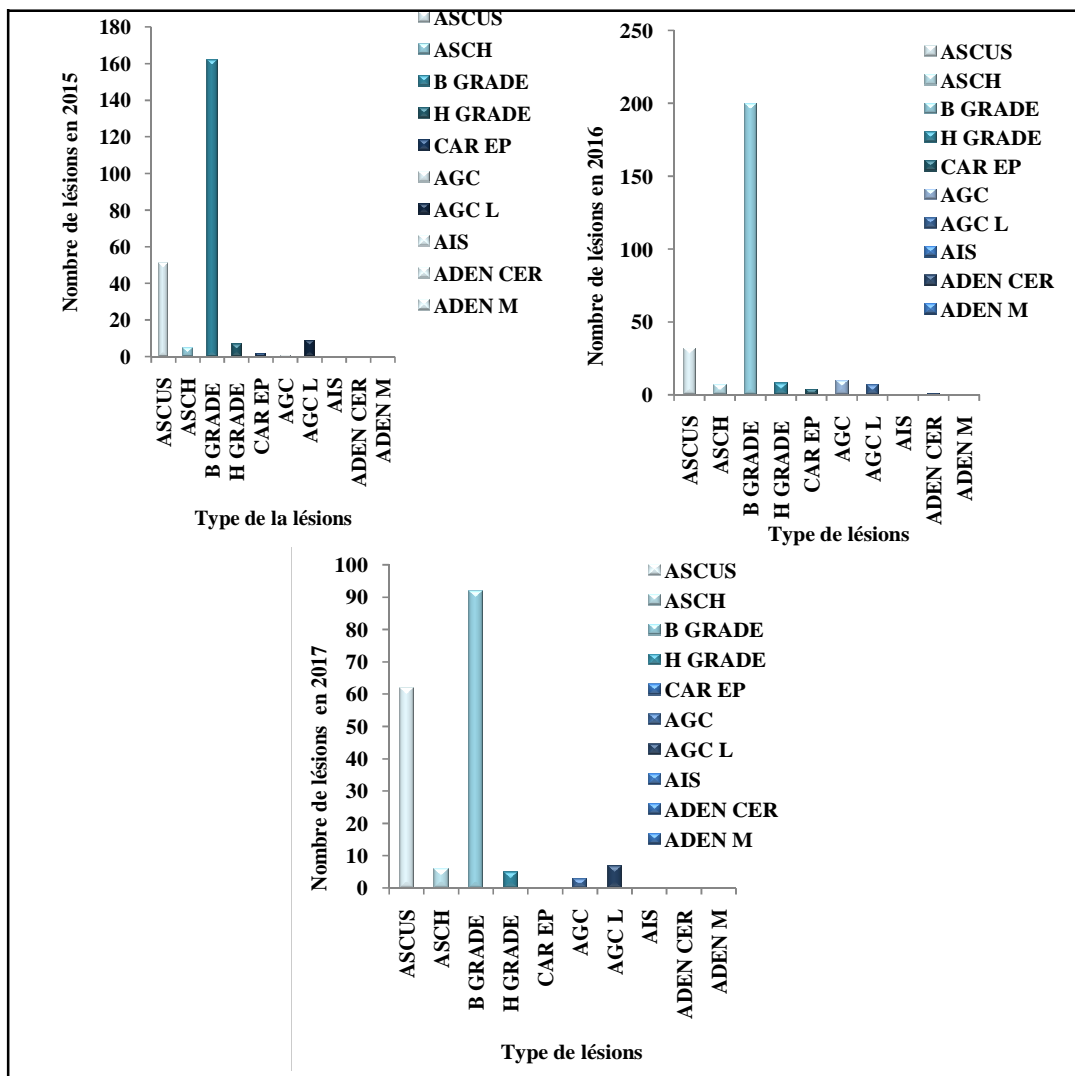


Figure 20. Répartition des résultats malins en 2015 ; 2016 et 2017.

ASCUS : Atypical Glandular Cells Of Undetermined Significance, ASCH : Atypical Squamous Cells Cannot Exclude, B Grade: Lesion De Bas Grade, H grade : Lesion De Haut Grade, Car ép : Carcinome Epidermoïde, AGC : Atypical Glandular Cells, AGC L : Atypical Glandular Cells Lesion, AIS : Adénocarcinome In Situ, Aden, Cer : Adénocarcinome Endo Cervical, Aden M : Adénocarcinome Métrial

L’analyse d’histogramme de la répartition des résultats malignes en 2015, montre que les lésions de bas grade ayant le nombre le plus élevé de 200, puis les lésions ASCUS avec un nombre de 32, suivi les AGC, les lésions haut grade, ASCH et AGC

lésion, carcinome épidermoïde, adénocarcinome endo cervical avec un nombre de 10 ; 8 ; 7 ; 4 ; 1 respectivement et nous enregistrons aucune résultats d'adénocarcinome endométrial et les lésions AIS.

L'analyse d'histogramme de la répartition des résultats malignes en 2016, montre que les lésions de bas grade ayant le nombre le plus élevé de 162, puis les lésions ASCUS avec un nombre de 51, suivi AGC lésion, les lésions haut grade, ASCH, AGC, carcinome épidermoïde, AGC, avec un nombre de 9 ; 7 ; 5 ; 2 ; 1 respectivement et nous enregistrons aucune résultats d'adénocarcinome endocervical, d'adénocarcinome endométrial et les lésions AIS.

L'analyse d'histogramme de la répartition des résultats malignes en 2017, montre que les lésions de bas grade ayant le nombre le plus élevé de 92, puis les lésions ASCUS avec un nombre de 42, suivi AGC lésion, ASCH, les lésions haut grade, AGC, avec un nombre de 7 ; 6 ; 5 ; 3 respectivement et nous enregistrons aucune résultats de carcinome épidermoïde, d'adénocarcinome endocervical, d'adénocarcinome endométrial et les lésions AIS.

V.6. Répartition des lésions malignes selon l'âge en 2015 ; 2016 et 2017

Les lésions malignes selon l'âge en 2015 ; 2016 et 2017 sont réparties sur la figure 21.

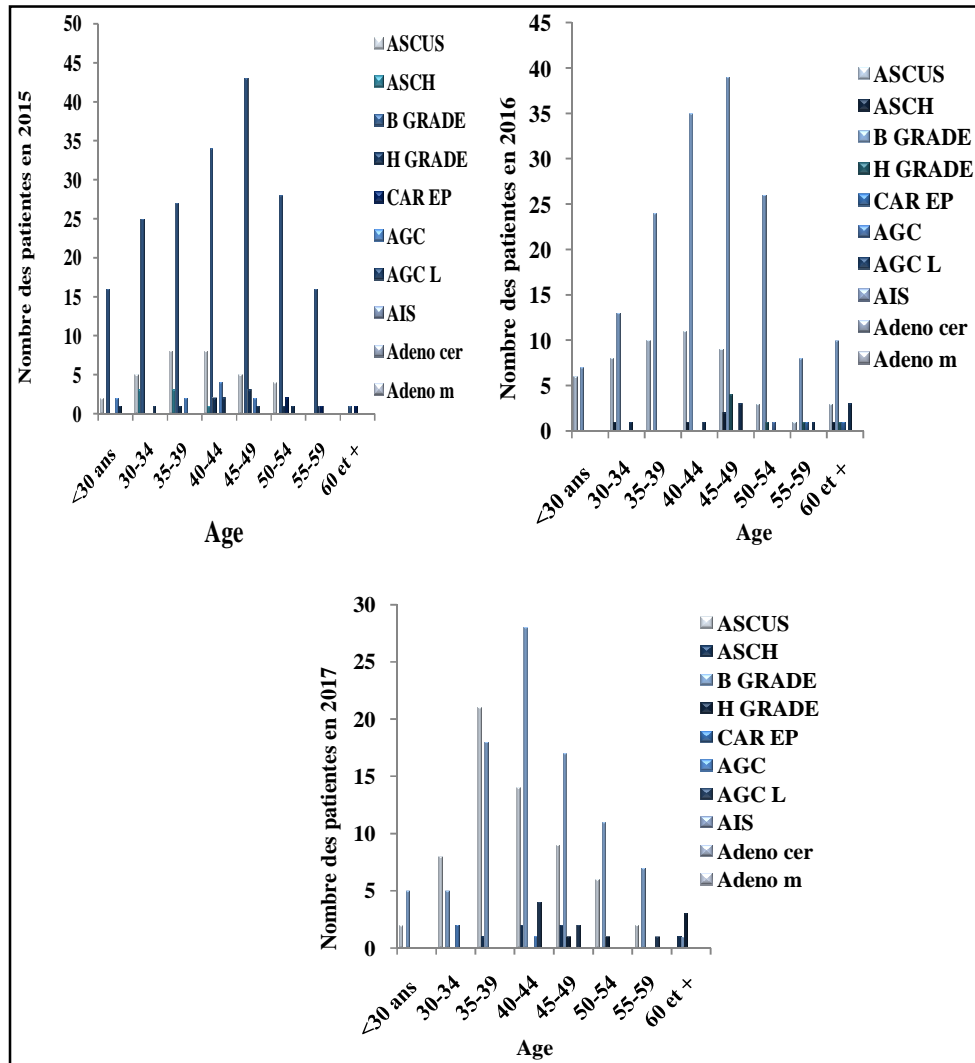


Figure 21. Répartition des lésions malignes selon l'âge en 2015 ; 2016 et 2017.

ASCUS : Atypical Glandular Cells Of Undetermined Significance, ASCH : Atypical Squamous Cells Cannot Exclude, B Grade: Lesion De Bas Grade, H grade : Lesion De Haut Grade, Car ép : Carcinome Epidermoïde, AGC : Atypical Glandular Cells, AGC L : Atypical Glandular Cells Lesion, AIS : Adénocarcinome In Situ, Aden, Cer : Adénocarcinome Endo Cervical, Aden M : Adénocarcinome Métrial

L'analyse cytologique des lésions chez les femmes par tranche d'âge montré que les lésions sont enregistrées dans toutes les tranches d'âge même chez les plus jeunes <30 ans et les plus âgées [60 et +.

Nous constatons pour l'année 2015, la tranche d'âge [45-49] est plus touché par un nombre des lésions égal 54, suivi par la tranche d'âge [40-44] par un nombre de 52, puis les tranches d'âge [35-39], [50-54], [30-34], [30-34], [< 30, [55-59], [60 et +, respectivement avec des nombres (51), (36), (34), (21), (18), (03) pour tous malignes les tranches d'âge respectivement, les lésions (bas grade, ASCUS, AGC, haut grade, AGC lésion et ASCH carcinome épidermoïde et en dernier adénocarcinome endocervical par un nombre décroissant (200), (32), (10), (08), (07), (04), (01).

Nous constatons pour l'année 2016, tranche d'âge [45-49] est plus touché par un nombre des lésions égal 57, suivi par la tranche d'âge [40-44] par un nombre de 48, puis les tranches d'âge [35-39], [50-54], [30-34], [30-34], [60 et +, [< 30, [55-59], respectivement avec des nombres (34), (31), (23), (19), (13), (12) pour tous malignes les tranches d'âge respectivement, les lésions (bas grade, ASCUS, AGC lésion, haut grade, ASCH, et en dernier carcinome épidermoïde par un nombre décroissant (200), (51), (9), (7), (05), (02), (01).

Nous constatons pour l'année 2017, tranche d'âge [40-44] est plus touché par un nombre des lésions égal 49, suivi par la tranche d'âge [35-39] par un nombre de 40, puis les tranches d'âge [45-49], [50-54], [30-34], [55-59], [< 30, [60 et +, respectivement avec des nombres (31), (18), (15), (10), (07), (05) pour tous malignes les tranches d'âge respectivement, les lésions (bas grade, ASCUS, AGC lésion, ASCH, haut grade, et en dernier AGC par un nombre décroissant (92), (62), (07), (06), (05), (03).

V.7. Recommandations des patientes en 2015 ; 2016 et 2017

La répartition de recommandations des patientes en 2015 ; 2016 et 2017 illustrée sur la figure 22.

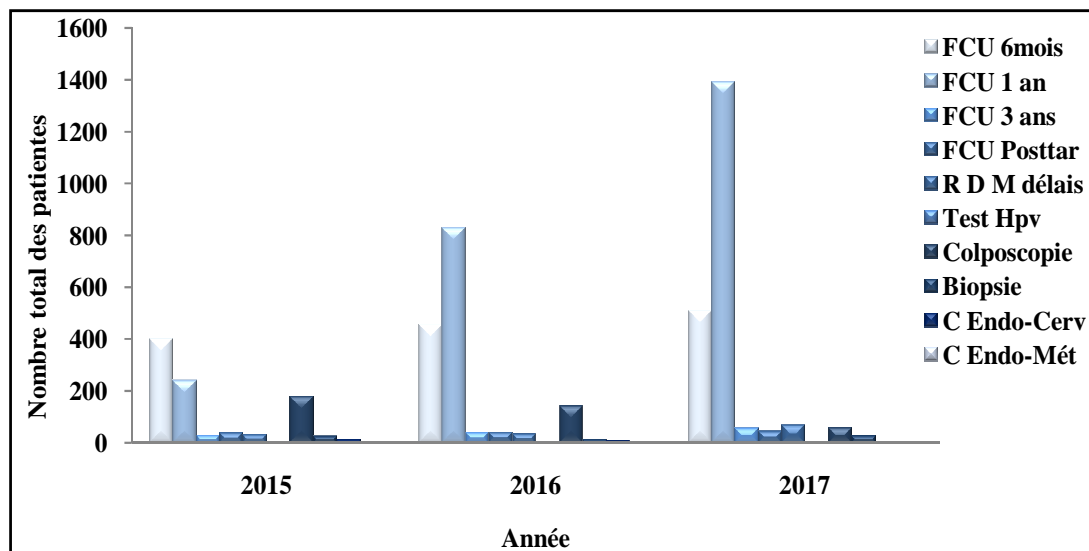


Figure 22. Répartition des recommandation selon les patientes en 2015 ; 2016 et 2017.

En 2015 la recommandation la plus fréquente c'est de faire le FCU après 6 mois avec un nombre des patientes de 402, suivi par la recommandation de FCU après 1an avec un nombre de 243, puis les recommandation de la colposcopie, post-TRT, refaire dans les meilleurs delais, FCU après 3ans, biopsie, curtage endo-cervical, test HPV, avec nombre de [180], [40], [33], [30], [26], [14], [7], et nous enrégitrons aucun recommandation de curtage endométrial.

En 2016 la recommandation la plus fréquente c'est de faire le FCU après 1an avec un nombre des patientes de 831, suivi par la recommandation de FCU après 6 mois avec un nombre de 457, puis les recommandation de la colposcopie, post-TRT et FCU après 3ans, refaire dans les meilleurs delais, biopsie, curtage endo-cervical, test HPV, avec nombre de [144], [41], [36], [15], [10], [8], et nous enrégitrons aucun recommandation de curtage endométrial.

En 2017 la recommandation la plus fréquente c'est de faire le FCU après 1 an avec un nombre des patientes de 1393, suivi par la recommandation de FCU après 6 mois avec un nombre de 510, puis les recommandation de refaire dans les meilleurs delais, la colposcopie, FCU après 3ans, post-TRT et, biopsie, curtage endocervical, test HPV, curtage endo-métrial avec nombre de [70], [61], [58], [45], [28], [8].

V.8. Evaluation cytologique du col utérin

Les photographies de la cytologie du col utérin à partir des frottis cervicaux utérins pour évaluer les cas normaux et infectieux sont représentées sur la figure suivante (GX49).

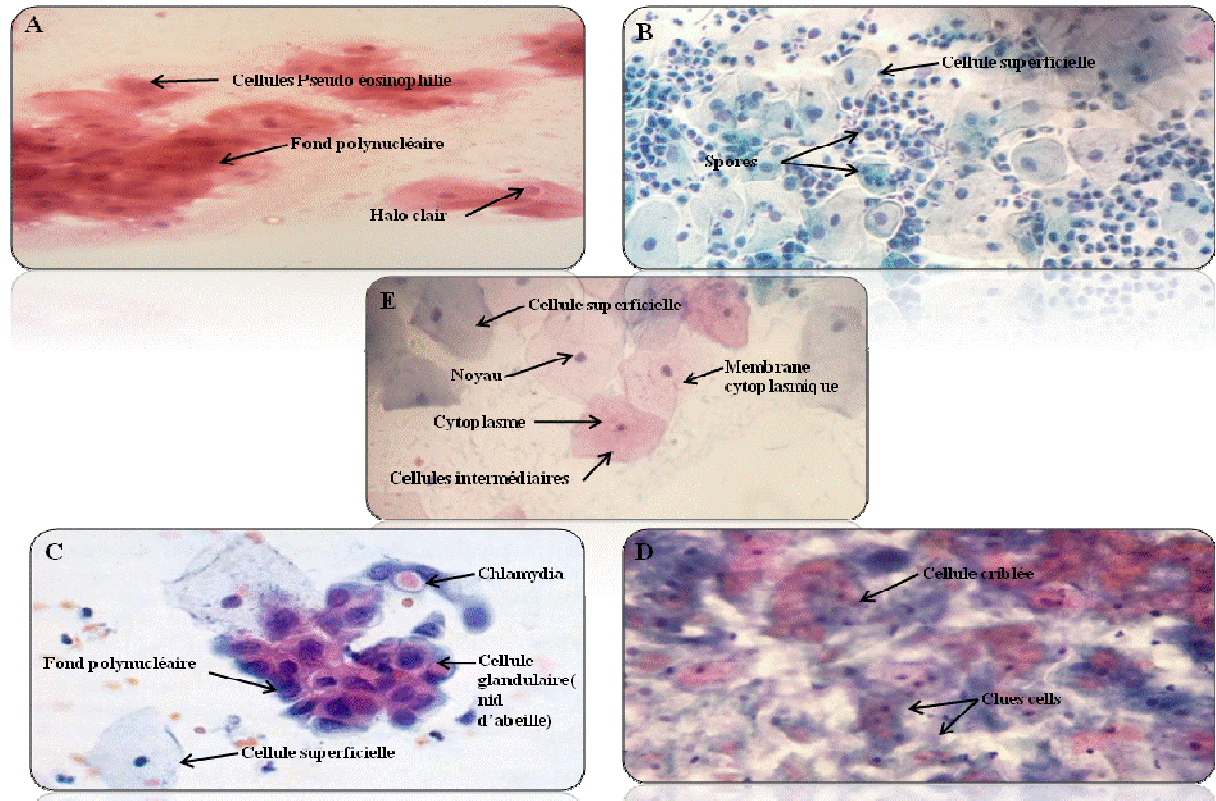


Figure 23. Aspects cytologiques des cellules du col utérin normal et infecté.

A: Cellules de col utérin infectées par trichomonas.

B: Cellules de col utérin infectées par mycoses.

C: Cellules de col utérin infectées par chlamydia.

D: Cellules de col utérin infectées par vaginose bactérienne.

E: Cellules de l'exocol de forme normale.

La figure **23 E** : montre des cellules de l'exocol apparaissent de forme normale, le volume du noyau par rapport le cytoplasme : $NC < 1$, les noyaux sont colorés en bleu, les cytoplasmes colorés selon le type de la cellule, pour les cellules intermédiaires en rose et les cellules superficielles en bleu vert pour les cellules endocervical une seule type de cellules appelée cellules glandulaires apparaissent soit en forme nid d'abeille ou plates et colorées en rose. La figure **23 A** : montre des cellules infectées par *trichomonas* le trichomonas se caractérise par corpuscule ovoïde piriforme, bleu pâle, à noyau excentré, fait des modifications fond inflammatoires au niveau de la cellule représentent dans des cellules Pseudo éosinophilie évocatrice, Halo clair péri nucléaire, Fond polynucléaires. La

figure 23 B : montre des modifications caractérisées par des cellules superficielles intermédiaires, agglutinats, denses, polynucléaires, en plus la présence des filaments mycéliens et des spores. La figure 23 C : montre la présence de chlamydia par l'aspect de ses cellules cylindriques et métaplasiques. petites vacuoles cytoplasmiques à contours nets contenant une inclusion éosinophile (condensation des particules de Chlamydia), augmentation du volume du noyau, multi nucléation, basophilie et gros nucléoles peuvent simuler une lésion néoplasique. La figure 23 D : montre la vaginose bactérienne qui cause des pores au niveau du cytoplasme de la cellule.

V.9. Evaluation cytologique des lésions malignes

Les photographies des lésions malignes sont illustrées sur la figure 24 au –dessous (GX40).

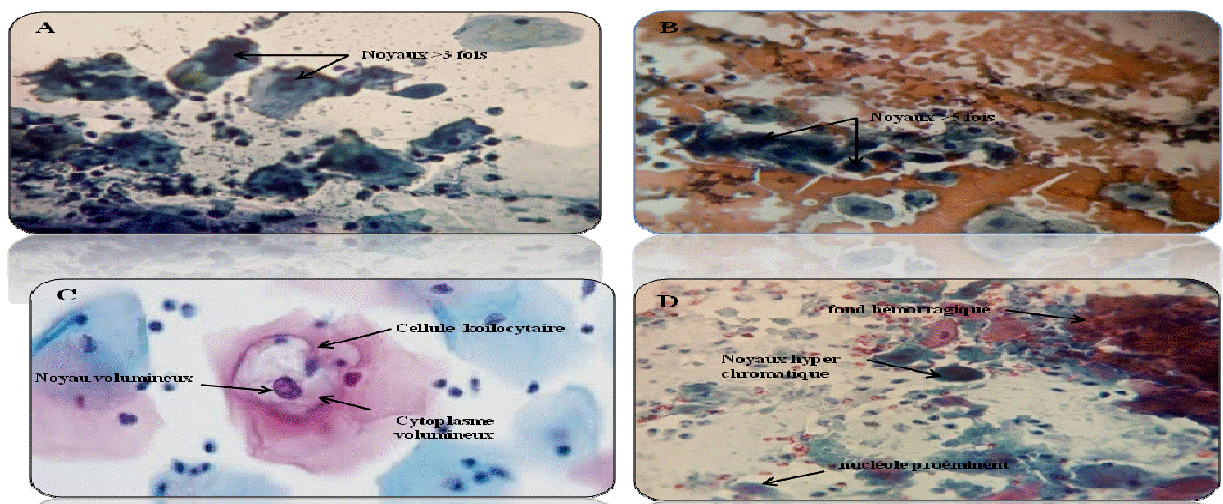


Figure 24. Aspects cytologiques des lésions malignes du col utérin.

A: Cytologie de lésion de bas grade (CIN 1)

B: Cytologie de lésion de haut grade (CIN 3).

C: Cytologie de lésion causée par le HPV.

D: Cytologie d'un carcinome.

CIN1: Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale légère.

CIN3: Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale sévère.

HPV: papillomavirus humain.

La photographie des lésions de bas grade, sont caractérisées par des cellules modifiées par l'augmentation du volume des granulations, le volume des noyaux supérieurs trois fois que le volume des noyaux des cellules normales dans un tissu analysé (nombre des cellules inférieure à 10 cellules) (Figure 24 A). Les lésions de haut grade des cellules sont caractérisées par l'augmentation des volumes des noyaux supérieurs cinq fois les volumes des noyaux des cellules normales dans un tissu analysé

(nombre des cellules supérieures à 10 cellules) (**Figure 24 B**). Les cellules infectées par le (HPV) se manifestent par des modifications représentants dans la couleur orange et la formation des koilocytes, les koilocytes sont des cellules caractérisées par l'augmentation du noyau et le cytoplasme avec une chromatine irrégulière (**Figure 24 C**). La figure **24 D** caractérise des cellules carcinomateuses ont un noyau volumineux, irrégulier, hyper chromatique, doté d'un nucléole proéminent. Plusieurs éléments évoquent un caractère infiltrant (desquamation cellulaire hétérogène), phénomènes nécrotiques sur un fond leucocytaire et hémorragique.

V.10. Evaluation colposcopique du col utérin

La colposcopie du col utérin est évaluée par les photographies de l'examen clinique représentées sur la figure 25.

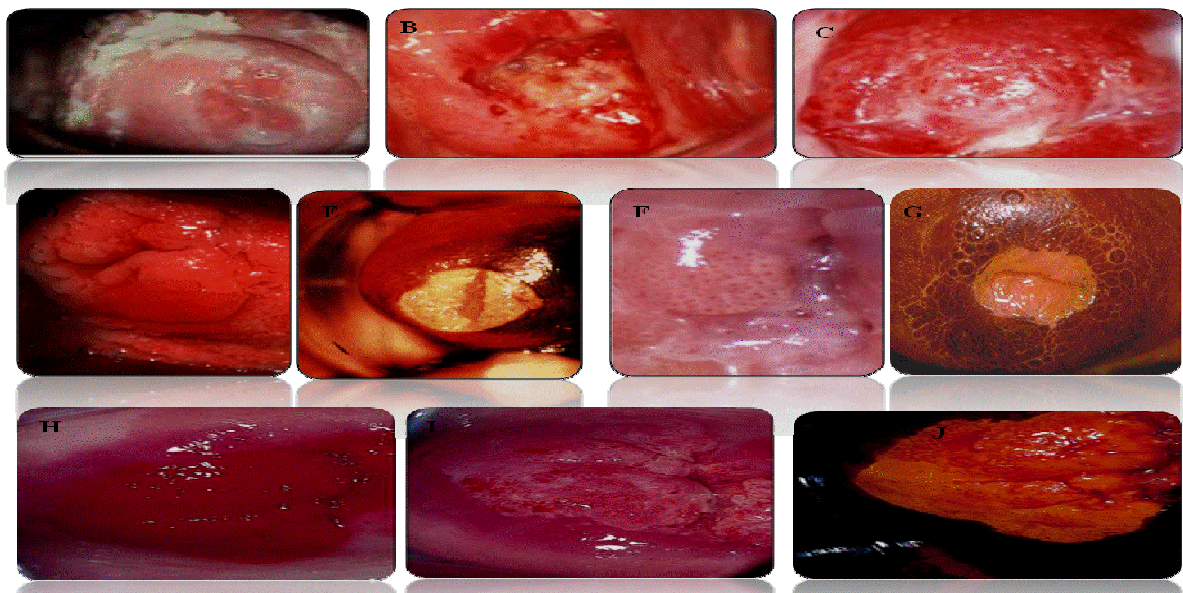


Figure 25. Observation colposcopique du col utérin.

- | | |
|---|---|
| A: col d'utérus inflammatoire sans coloration. | B: Col d'utérus après l'application de l'acide acétique. |
| C: Col d'utérus après l'application du Lugol. | D: Ectropions après l'application de l'acide acétique. |
| E : Ectropions après l'application de Lugol. | F: Condylome après l'application de l'acide acétique. |
| G: Condylome après l'application de Lugol. | H: Cancer invasif sans application des solutions. |
| I: Cancer invasif après l'application de l'acide acétique. | J: Cancer invasif après l'application de Lugol. |

La figure **25** : **A, B, C** présente des formes inflammatoires ulcérées, irrégulières et qui sont souvent nécrotiques. La figure **D, E** montre des ectropions qui sont les lésions les plus fréquentes, caractérisées par la présence d'un épithélium glandulaire de l'endocol sur l'exocol, d'au moins 5mm par rapport à l'orifice cervical externe. Au test de Schiller, les

glandes apparaissent comme des grains de raisin réguliers, iodo-négatifs. La figure 25: F, G montre des Condylomes avec des papilles assez voisines de celles de l'ectropion sont revêtues par un épithélium malpighien, donc iodo-positives. La figure 25 : H, I, J montre un cancer invasif avec lésions rouges qui donne des bourgeons irréguliers, très vascularisés, hémorragiques, qui se blanchit sous l'acide acétique.

V.11. Evaluation histologique des lésions malignes du col utérin

La figure 26 (GX40) montre l'évaluation histologique des lésions malignes du col utérin à partir des biopsies prélevées.

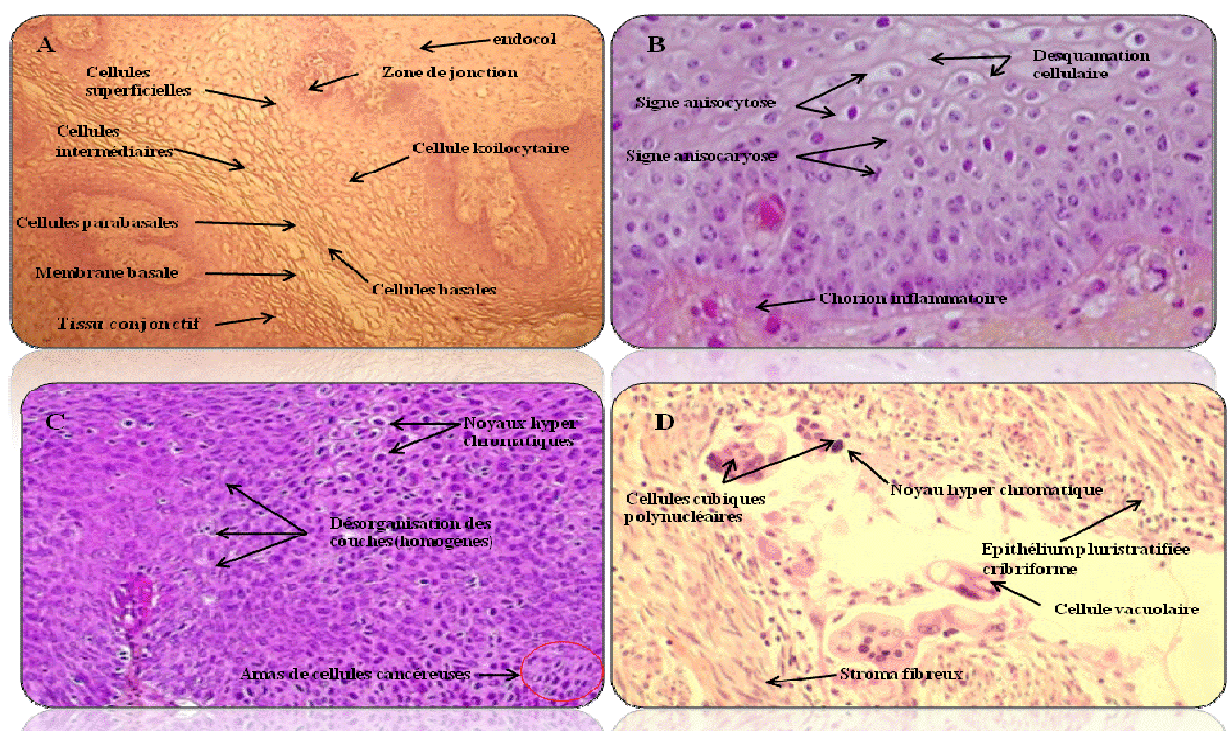


Figure 26. Aspects histologiques des lésions malignes du col utérin.

A: Histologie de lésion causée par le HPV.

B: Histologie de lésion de bas grade (CIN 1).

C: Histologie de lésion de haut grade (CIN 3).

D: Histologie d'adénocarcinome mucineux.

CIN1: Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale légère.

CIN3: Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale sévère.

HPV: papillomavirus humain.

Les lésions causées par le HPV (Figure 26 : A) montrent une muqueuse cervicale jonctionnelle dont le revêtement malpighien est papillomateux et acanthosique, marqué d'un épaissement de ses couches profondes où les cellules sont modérément irrégulières. Plus en surface les cellules présentent un aspect koilocytaire. Le chorion est le siège de remaniements inflammatoires et congestifs. Lésion de bas grade (CIN1) (Figure

26 :B) montrent un foyer de dysplasie légère, affectant le tiers inférieur de l'épithélium malpighien et caractérisé par une désorganisation des couches, une densité cellulaire et des signes d'anisocytose, d'anisocaryose et d'hyperchromatisme nucléaire, le chorion est fibro-inflammatoire (homogène). Les lésions de haut grade (CIN 3) (**Figure 26 :C**) montrent un épithélium exocervical avec néoplasie intra-épithéliale de grade 3 (CIN 3), présente de l'anomalie architecturale et cytologique qui dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium respect de la membrane basale et avec des mitoses. La figure **26 : D** montre un adénocarcinome mucineux ulcéré, qui se caractérise par de nombreuses projections papillaires en surface, des massifs cribriformes et des structures glanduliformes bordés de cellules cylindro-cubiques basophiles ou vacuolaires, en couche pluristratifiées. Les noyaux sont hyperchromatiques, irréguliers avec des mitoses, le stroma est fibreux.



Chapitre VI

VI. Discussion

En Algérie, le cancer du col de l'utérus est classé au deuxième rang en termes d'incidence après le cancer du sein [29].

Le cancer du col utérin est d'origine multifactorielle avec des interactions de plusieurs facteurs: infectieux, sexuels, environnementaux,...etc. favorisant de le développer tels que la précocité de la vie sexuelle, la multiplicité de l'infection soit bactérienne ou virale, nombre de grossesse, l'âge et l'absence de consultation médicale qui aboutit à la détection du cancer dans des stades tardifs [39].

Ce type de cancers reste facilement évitable si l'on procède à un dépistage par frottis cervical utérin (FCU). Ce dépistage a fait preuve d'efficacité dans plusieurs des pays où il est appliqué, en réduisant les chiffres d'incidence et de mortalité de plus de 50% et surtout en permettant le diagnostic des formes infra-cliniques (lésions précancéreuses) [34].

L'étude que nous avons réalisée à partir des résultats des années 2015 ; 2016 et 2107 a montré que le nombre des frottis dans notre population d'étude de 4732 femmes est en augmentation d'une année à une autre (Figure 16), cela peut être expliqué par la prise de conscience des femmes à se faire dépister et la sensibilisation vis -à-vis de cette pathologie d'une part, et d'autre par la disponibilité de programme de dépistage récemment établi dans la wilaya de Khenchela.

Les résultats ont aussi montré une bonne qualité des frottis réalisés dont respectivement satisfaisants contre non satisfaisants 96,51% vs 3,48% (2015), 97,46% vs 2,53% (2016), 97,74% vs 2,52% (2017) (Figure 17). L'évaluation de la qualité du frottis est un élément essentiel du rapport cytologique, le délai entre le prélèvement du frottis et sa fixation doit être le plus court possible. Un frottis cervico utérin doit être effectué dans des conditions rigoureuses afin que son interprétation puisse être validée. Les conditions indispensables à la réalisation d'un frottis de bonne qualité sont notamment : La qualité du prélèvement effectué par le praticien est fondamentale pour permettre de détecter la présence de cellules anormales au microscope. 30 à 60% environ des faux-négatifs sont le résultat d'un mauvais prélèvement. Le frottis doit être effectué 48 heures après des rapports sexuels. Le frottis ne peut pas être réalisé après les règles ou en cas d'saignement. Le frottis ne doit pas être effectué en cas d'infection locale ou après la mise en place d'ovules ou des crèmes : Attendre 4 semaines environ pour effectuer un frottis après le traitement de l'infection [183].

L'étude a de même montré que la tranche d'âge la plus concernée par le FCU se situe entre [35-49], puis [30-34] suivi de [50-54] et la moins concernée est la tranche d'âge [55-60 et + (Figure 18). Ceci peut s'expliquer par la vie sexuelle d'une part et l'âge de mariage un peu avancé d'autre part. Le dépistage s'effectue assez tardivement puisque la majorité des femmes l'ont réalisé après 35 ans. Cet examen est recommandé entre 25 et 65 ans car on sait que c'est à cette période que le risque de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus est le plus important. En Algérie le ministère de la santé a établi un programme national selon lequel il est recommandé de faire un premier frottis dès l'âge de 25 ans pour les femmes mariées, si le frottis est normal, un deuxième frottis de contrôle sera demandé un plus tard. Lorsque ces frottis sont normaux, la femme en toute sécurité fera ces frottis de contrôle à intervalle de 3 à 5 ans [7].

Nous avons constaté pour notre population étudiée que certaines femmes ont montré des signes de non malignité des frottis c'est à dire l'absence des lésions intra épithéliales avec dominance de l'inflammation non spécifique, suivi par le cas normal, des infections en ordre décroissant : *Trichomonas*, *Mycose*, *Bactéries*, *Herpes* puis *Chlamydia* (Figure19). Un traitement précoce de telles signes est d'une importance majeure car les infections génitales à répétition constituent un lit pour les dommages cellulaires au niveau du col utérin. Plusieurs agents infectieux sont incriminés dans la genèse du cancer du col utérin : *Herpès Simplex II*, *Chlamydia* et surtout le *Papillomavirus Humain* (HPV) [173].

Concernant les lésions malignes des frottis durant les trois années 2015 ; 2016 et 2017, l'étude a révélé la dominance des lésions de bas grade, puis les lésions ASCUS, suivi des AGC ou AGC lésions, les lésions haut grade, ASCH et AGC lésion, carcinome épidermoïde, adénocarcinome endocervical mais aucun enregistrement d'adénocarcinome endométrial et des lésions AIS (Figure 20). Ces résultats s'approchent de l'étude menée par Chiah,B en 2014 [173]. Selon l'ANAES, un contrôle colposcopique avec biopsies dirigées après un frottis évoquant une atypie cytologique mal définie (ASCUS) ou une lésion de bas grade est recommandé [173].

L'analyse cytologique a montré que ces lésions malignes sont présentes dans toutes les tranches d'âge mais la tranche [40-49] est la plus touchée et les tranches de < 30, [55- 60 et + sont les moins touchées et toujours les lésions de bas grade, ASCUS en premier lieu (Figure 21). Il paraît que l'âge est un facteur favorisant l'apparition du cancer

du col de l'utérus. La confirmation par d'autres examens plus efficace comme l'examen histologique qui montre les différents types du cancer soit kératinisé, non kératinisé, différencié, peu différencié et les changements histologiques pour chaque type, est aussi recommandée [29]. Pour notre population d'étude et selon l'histologie avec les lésions cancéreuses rencontrées (Figure 26), nous pourrions conclure que cela peut être dû à la prédisposition génétique d'une part de chaque patiente et les facteurs déclenchant en particulier le HPV selon son typage d'autre part.

Les femmes sont respectivement recommandées pour, FCU 6 mois en cas d'anomalie ou alors le praticien oriente la malade vers un autre type de diagnostic tel qu'une colposcopie, biopsie, curtage endocervical, test HPV (Figure 22) afin de confirmer dans les meilleurs délais le diagnostic de lésion précancéreuse ou cancéreuse [183].

Durant le premier trimestre de l'année 2018 nous avons pu se familiariser avec les techniques de dépistages cytologiques, colposcopique et histologiques ainsi que l'interprétation des résultats, néanmoins Le dépistage du cancer utérin dans la wilaya de Khenchela a ses limites comme la colposcopie réalisée à part au privé et le manque des moyens développés pour l'orientation spécifique des femmes vers les traitements adaptés dans les cas où le cancer est confirmé que vers d'autres secteurs hors wilaya.



Chapitre VII

VII. Conclusion

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de santé publique dans le monde, environ 250 000 mortes et surtout dans les pays en voie de développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme. Il touche habituellement les femmes entre 30 et 55 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales [29].

Les risques de cette pathologie sont liés principalement à l'infection par Le virus *Papillomavirus humain* (HPV) aussi bien les différentes infections bactériennes, l'âge le statut hormonal, la multiparité, La prédisposition génétique, Le tabac...etc.

Malgré un net recul grâce au dépistage par frottis. Cette situation particulière s'explique en partie par les réticences de la population à se faire dépister. Le contrôle par la détection des lésions précancéreuses pour la lutte contre l'apparition du cancer du col utérin et l'orientation précoce des femmes vers les traitements adaptatives pour chaque cas, surtout dans les premiers stades des différents types du cancer utérin.

Malgré les interactions multifactorielles dans le cancer utérin, la possibilité reste très élevée du traiter et de guérir la maladie avec un taux de survie à 5 ans qui passe de 91,7% pour les formes localisées au col à 10% pour les formes métastatiques d'emblée [29].

Les méthodes thérapeutiques sont la chirurgie la radiothérapie et la chimiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. Deux vaccins HPV de type prophylactiques ont été récemment développés. En dehors de toute vaccination le processus immunitaire naturel habituel faisant intervenir les lymphocytes T et les lymphocytes B qui mènent à la production d'anticorps est insuffisant pour contrer une future infection à HPV [34].

La combinaison du test HPV au frottis éviterait 1000 cancers du col environ chaque année [11].

La surveillance post thérapeutique est indispensable pour évaluer l'efficacité du traitement, et guetter une éventuelle récurrence. Elle est surtout clinique mais aussi paraclinique. Par notre étude menée, on peut conclure que le dépistage du cancer utérin à Khenchela est dans la norme mondiale avec prise de conscience des femmes.



Chapitre VIII

Références bibliographiques

1. **Lanasc J, Lecomat P, Merret H. (2002)** .Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France .Pp 591.
2. **Lantéri-Minet M, Auray J, El Hasnaoui A, Dartigues J, Duru G, Henry P, Gaudin A. (2003)**. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*, 102(1-2), 143-149.
3. **Ancellin R, Bessette D. (2013)**. Surpoids, obésité et risque de cancers. *Oncologie*, 15(3-4), 193-201.
4. **Afaf M, Imene N. (2016)**. Étude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'est algérien, Mémoire de l'université des frères Mentouri Constantine faculté des sciences de la nature et de la vie, 12(5-7).
5. **Lila G. (2012)**. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids in health and disease*, 11(1), 67.
6. **Commowick O. (2007)**. Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie .Doctoral dissertation, Université Nice Sophia Antipolis Pp 354.
7. **Duport N. (2008)**. Quels facteurs influencent la pratique du dépistage des cancers féminins en France? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 56(5), 303-313.
8. **De Santé H. (2010)**. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. La Plaine Saint-Denis, Fr: Haute Autorité de Santé, 2010-11.16.
9. **Bouhadef A, Asselah F, Boudriche A. (2006)**. Suppression of non-specific binding in serological Luminex assays. *Journal of immunological methods*, 309(1-2), 200-204.
10. **AJCOC. (2010)**. Sentinel lymph node biopsy in bladder cancer: Systematic review and technology update. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, 31(3), 170.
11. **BLANC B. (2005)**. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer, Pp 107.
12. **Anne A. (2015)**. Cancers de la femme, sexualité et approche du couple. *Bulletin du cancer*, 102(5), 454-462.
13. **Zahlen F. (2018)**. *Journal des femmes, santé –médecine .journal des femmes .fr*, 45(1),

1-104.

14. Biyi A, Benrais N, Albouzi A, Benomar S. (1998). Le traitement des sténoses urétéro-intestinales et urétéro-vésicales par cathéter ballon. *Acucise®. Prog. Urol*, 11, 1224-1230.

15. Dr Sylvie C. (2001). Guide familial des maladies publié sous la direction du Dr Andre H. *International Journal of Developmental Biology*, 55(7-8-9), 713-718.

16. Bouhade A, Asselah F, Boudriche A. (2005). Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers, *Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), 98-103.

17. Ferlay J. (2004). La fréquence des cancers en France: quoi de neuf depuis l'année dernière. *Bulletin du cancer*, 91(1), 9-14.

18. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. (2002). Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC scientific publications, PP .155.

19. Sevestre H, Boulanger J. (2005). La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques. In : Blanc B. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. Pp 118-180.*

20. Boudiaf M. (2016). Imagerie du jéjunum: aspects en TDM et en IRM. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 97(1), 124-135.

21. Tranbaloc P. (2008). Natural history of precursor lesions of cervical cancer *Gynécologie, obstétrique et fertilité*, 36(6), 650-655.

22. Sjoeborg K, Trope A, Lie A, Jonassen C, Steinbakk M, Hansen M, Jacobsen M, Cuschieri K, Eskild A, Pretet J, Jacquard A, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D. (2010). HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecologic oncology*, 118(1), 29-34.

23. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yaegashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa. (2011). Predicting the progression of cervical precursor lesions

by human papillomavirus genotyping : a prospective cohort study. *International journal of cancer*, 128(12), 2898-2910.

24. Boulet G, Horvath C, Berghmans S, Bogers J. (2009). Human papillomavirus 16 load and E2/E6 ratio in HPV16-positive women: biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia ≥ 2 in a liquid-based cytology setting? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(11), 2992-2999.

25. Carcopino X, Henry M, Benmoura D, Fallabregues A, Richet H, Boubli L. (2006). Determination of HPV type 16 and 18 viral load in cervical smears of women referred to colposcopy. *Journal of medical virology*, 78(8), 1131-1140.

26. Tung Y, Lin K, Chu P, Hsu C, Kuo W. (1999). Detection of human papilloma virus and Epstein-Barr virus DNA in Nasopharyngeal carcinoma by polymerase chain reaction. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 15(5), 256-262.

27. Brennan B. (2006). Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1(1), 23.

28. Zeng X, Xiong P, Wang F, Li C, Yao J, Guo Y. (2012). Passive smoking and cervical cancer risk: a meta-analysis based on 3,230 cases and 2,982 controls. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2687-2693.

29. Luhna P, Walker J, Schiffman M, Zuna R, Dunne S, Gold M, Smith K, Mathews C, Allen R, Zhang R, Wang S, Andwentzensen N. (2013). The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol oncol* 128 265–70.

30. Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, Lehtinen M, Kauppila A. (2004). A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *British journal of cancer*, 90(5), 1025.

31. Conan C. (1998). Quelle poésie de la sortie de guerre en Irlande du Nord? L'exemple de *Breaking News* de Ciaran Carson (2003) et *The State of the Prisons* (2005) de Sinéad Morrissey. *Études irlandaises*, (34.1), 157-172.

- 32. Denis F, Hanz S, Alain S. (2008).** Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. *Gynecologie, obstétrique et fertilité*, 36(4), 430-440.
- 33. Dupont N. (2008).** Quels facteurs influencent la pratique du dépistage des cancers féminins en France? *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 56(5), 303-313.
- 34. Monsonego J, Baseman J, Koutsky L, Muñoz N, Castellsague X, Gonzalez A, Gissmann L, Cox J. (2006).** Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecologic oncology*, 103(1), 62-66.
- 35. Chen D, Gyllensten U, Ben Othmane Y, Ghazouani E, Mezlini A, Lagha A, Rais M, Kochkar R, Zidi S, Afrit M, Mota-Vieira L, Yacoubi Loueslati B. (2014).** A fast and accurate dependency parser using neural networks. In *Proceedings of the 2014 conference on empirical methods in natural language processing* Pp.740-750.
- 36. Ding A, Zhang Y, Wei H, Luo Q, Zhang S, Bolpetti A, Silva J, Villa L, Lepique A. (2013).** Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. *The lancet oncology*, 14(10), 953-961.
- 37. Beskow A, Gyllensten U, Hoa B, Hang N, Kashiwase K, Ohashi J, Lien L, Horie T, Shojima J, Hijikata M, Sakurada S, Satake M, Tokunaga K, Sasazuki T, Keicho N. (2002).** Chemical characteristics of inclusions formed at various stages during the ladle treatment of steel. *Ironmaking and steelmaking*, 29(6), 427-435.
- 38. Cuzick J, Terry G, Ho L, Monaghan J, Lopes A, Clarkson P, Duncan I. (2000).** Association between high-risk HPV types, HLA DRB1* and DQB1* alleles and cervical cancer in British women. *British journal of cancer*, 82(7), 1348.
- 39. OMS. (2007).** Integrated stratigraphy from the Vallcebre Basin : New insights on the continental Cretaceous– Tertiary transition in southwest Europe. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*, 255(1-2), 35-47.
- 40. Bouhadeh A, Boudriche A. (2005).** Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors. *International journal of cancer*, 113(3), 483-489.

- 41. Delvenne P. (2007).** The cross talk between dendritic and regulatory T cells: good or evil? *Journal of leukocyte biology*, 82(4), 781-794.
- 42. Louis J. (2012).** Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*, 142(1), 63-70.
- 43. Albert T. (2018).** Benign fibro-osseous jaw lesions of periodontal membrane origin. An analysis of 249 cases. *Cancer*, 22(4), 861-878.
- 45. Vandebroucke A, Robert A, Lavoue A, Foucher A, Henno B, Jleveau A. (2013).** L'adénocarcinome du col utérin: particularités diagnostiques et thérapeutiques. *Journal de gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*, 42(3), 207-216.
- 46. Friedell G, Mckay D. (1953).** Adenocarcinoma in situ of the endocervix. *Cancer*, 6(5), 887-897.
- 47. Andersen E, Arffman E, Östör A, Pagano R, Davoren R, Nicklin J, Wright R, Bell J . (1991).** A clinicopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix. The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 31(2), 179-183.
- 48. Bado P. (2015).** HPV genotype distribution in older Danish women undergoing surgery due to cervical cancer. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 94(11), 1262-1268.
- 49. Boardman C. (2014).** Assessing research collaboration studies: A framework for analysis. In *Research Collaboration and Team Science* Pp. 1-11.
- 50. François J. (2009).** Teste Validation of reference genes for quantitative expression analysis by real-time RT-PCR in *Saccharomyces cerevisiae*. *BMC molecular biology*, 10(1), 99.
- 51. Leroy J. (2001).** Debarge Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecologic oncology*, 90(3), 587-592.

- 52. Alain S, Hantz S, Denis F. (2010).** Papillomavirus: les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 13(1), 5-19.
- 53. Burd E. (2003).** Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 1-17.
- 54. Frisch M, Glimelius B, Van Den Brule A, Engl N. (1997).** Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *New England Journal of Medicine*, 337(19), 1350-1358.
- 55. Villiers E, Fauquet C, Broker T, Bernard H, Zur Hausen H. (2004).** Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.
- 56. Bernard H, Burk R, Chen Z, Van Doorslaer K, Zur Hausen H, De Villiers E. (2010).** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70-79.
- 57. Bousarghin L, Touze A, Gaud G, Iochmann S, Coursaget P. (2009).** Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. *Molecular cancer therapeutics*, 8(2), 357-365.
- 58. Baker T, Newcomb W, Olson N, Cowser L, Olson C, Brown J. (1991).** Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophysical journal*, 60(6), 1445-1456.
- 59. Buck C, Cheng N, Thompson C, Lowy D, Steven A, Schiller J, Trus B. (2008).** Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *Journal of virology*, 82(11), 5190-5197.
- 60. Pereira R, Hitzeroth I, Rybicki E. (2009).** Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Archives of virology*, 154(2), 187-197.
- 61. Belnap D, Olson N, Cladel N, Newcomb W, Brown J, Kreider J, Christensen N, Baker T. (1996).** Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *Journal of molecular biology*, 259(2), 249-263.

- 62. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy D, Schiller J. (1992).** Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(24), 12180-12184.
- 63. Bishop B, Dasgupta J, Chen X. (2007).** Crystal structures of four types of Human Papillomavirus L1 Capsid Proteins understanding the specificity of neutralizing monoclonal antibodies. *Journal of Biological Chemistry*, 282(43), 31803-31811.
- 64. Modis Y, Trus B, Harrison S. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. *The EMBO journal*, 21(18), 4754-4762.
- 65. Pretet L, Saunier M, Mo Z, Mougin C. (2007).** Biologie, l'essentiel pour le clinicien. In *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus* Pp. 3-9.
- 66. Ozbun M, Meyers C. (1998).** Temporal usage of multiple promoters during the life cycle of human papillomavirus type 31b. *Journal of virology*, 72(4), 2715-2722.
- 67. Segondy M. (2013).** Evolution and taxonomic classification of alphapapillomavirus 7 complete genomes: HPV18, HPV39, HPV45, HPV59, HPV68 and HPV70. *PloS one*, 8(8), 72565.
- 68. Segondy M. (2008).** Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *The Lancet infectious diseases*, 8(8), 490-497.
- 69. Chiah B. (2014).** Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaine (Doctoral dissertation), Pp 60-63.
- 70. Rouquille N. (2009).** Subunit interactions in bovine papillomavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(14), 6298-6303.
- 71. Culp T, Christensen N. (2004).** Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology*, 319(1), 152-161.

- 72. Li M, Beard P, Estes P, Lyon M, Garcea R. (1998).** Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *Journal of virology*, 72(3), 2160-2167.
- 73. Bedell M, Hudson J, Golub T, Turyk M, Hosken M, Wilbanks G, Laimins L. (1991).** Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *Journal of virology*, 65(5), 2254-2260.
- 74. Hall W, Goto-Mandeville R, Shih H, Shank P, Braun L. (1997).** Molecular analysis of episomal human papillomavirus type 16 DNA in a cervical carcinoma cell line. *Virus research*, 51(2), 183-195.
- 75. Doorbar J. (2006).** Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clinical science*, 110(5), 525-541.
- 76. Lehman C, Botchan M. (1998).** Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(8), 4338-4343.
- 77. Modis Y, Trus B, Harrison S. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. *The EMBO journal*, 21(18), 4754-4762.
- 78. Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, Kissel'ov F, Eienkel J, Hoeckel M, Von Knebel Doeberitz M. (2003).** A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene*, 22(25), 3977.
- 79. Fauquet T, Broker H, Bernard H, Zur Hausen. (2004).** Classification of papillomavirus *Virology*, 324 Pp. 17-27.
- 80. Culp T, Budgeon L, Christensen N. (2006).** Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *Journal of Virology*, 80(18), 8940-8950.
- 81. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. (2010).** How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 38(3), 199-204.

- 82. Monsonego J. (2007).** Anogenital warts incidence, medical management and costs in women consulting gynaecologists in France. *Gynecologie, obstetrique and fertilité*, 35(2), 107-113.
- 83. Bleeker M, Berkhof J, Hogewoning C, Voorhorst F, Starink T, Snijders P. (2005).** HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: Less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *International journal of cancer*, 113(1), 36-41.
- 84. Haddad R, Crum C, Chen Z, Krane J, Posner M, Li Y. (2008).** HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral oncology*, 44(8), 812-815.
- 85. Kyo S, Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. (1994).** Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *Journal of Infectious Diseases*, 170(3), 682-685.
- 86. Park H, Lee S, Lee I, Ryu H, Cho A, Kang Y, Hong S, Kim S, Seong S, Shin S, Kim T(1997).** Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology journal*, 9(1), 80.
- 87. Rombaldi R, Serafini E, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo K. (2008).** Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology journal*, 5(1), 106.
- 88. Silverberg M, Thorsen P, Lindeberg H, Grant L, Shah K. (2003).** Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstetrics & Gynecology*, 101(4), 645-652.
- 89. Riethmuller D, Ramanah R, Pretet J, Mouglin C. (2008).** Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *International journal of cancer*, 122(2), 428-432.

- 90. Dunne E, Unger E, Sternberg M, McQuillan G, Swan D, Patel S, Markowitz L. (2007).** Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*, 297(8), 813-819.
- 91. Vandermark E, Deluca K, Gardner C, Marker D, Schreiner C, Strickland D, Wilton K, Mondal S, Woodworth C. (2012).** Human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins alter NF- κ B in cultured cervical epithelial cells and inhibition of NF- κ B promotes cell growth and immortalization. *Virology*, 425(1), 53-60.
- 92. Persson M, BrismarWendel S, Ljungblad L, Johansson B, Weiderpass E, Andersson S. (2012).** High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology reports*, 28(1), 346-352.
- 93. Portari E, Russomano F, Camargo M, Machado Gayer C, Guillobel H, Santos-Rebouças C, Brito Macedo J. (2013).** Immunohistochemical expression of cyclin D1, p16Ink4a, p21WAF1, and Ki-67 correlates with the severity of cervical neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*, 32(5), 501-508.
- 94. Wang L, Dai S, Chu H, Cui H, Xu X. (2013).** Integration sites and genotype distributions of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(6), 3837-3841.
- 95. Xu B, Chotewutmontri S, Wolf S, Klos U, Schmitz M, Duürst M, Schwarz E. (2013).** Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome research*, 24(2), 185-199.
- 96. Von Knebel D. (2002).** P16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *The American journal of surgical pathology*, 26(11), 1389-1399.
- 97. Vinokurova S, Wentzensen N, Doeberitz M. (2005).** Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer research*, 68(1), 307-313.

- 98. Arias-Pulido H, Peyton C, Joste N, Vargas H, Wheeler C. (2006).** Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *Journal of clinical microbiology*, 44(5), 1755-1762.
- 99. Peitsaro P, Johansson B, Syrjänen S. (2002).** Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *Journal of clinical microbiology*, 40(3), 886-891.
- 100. Syrjänen S, Syrjänen K. (1999).** New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation. *Annals of medicine*, 31(3), 175-187.
- 101. Glahder J, Hansen C, Vinther J, Madsen B, Norrild B. (2003).** A promoter within the E6 ORF of human papillomavirus type 16 contributes to the expression of the E7 oncoprotein from a monocistronic mRNA. *Journal of general virology*, 84(12), 3429-3441.
- 102. Wentzensen N, Vinokurova S, Knebel Doeberitz M. (2004).** Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer research*, 64(11), 3878-3884.
- 103. Dürst M, Croce C, Gissmann L, Schwarz E, Huebner K. (1987).** Papillomavirus sequences integrate near cellular oncogenes in some cervical carcinomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(4), 1070-1074.
- 104. Couturier J, Sastre-Garau X, Schneider-Maunoury S, Labib A, Orth, G. (1991).** Integration of papillomavirus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *Journal of virology*, 65(8), 4534-4538.
- 105. Bernard C, Mouglin C, Laurent R, Lab M. (1994).** Oncogene activation: an informative marker for the human papillomavirus-lesions severity. *Cancer detection and prevention*, 18(4), 273-282.
- 106. Sastre-Garau X, Favre M, Couturier J, Orth G. (2000).** Distinct patterns of alteration of myc genes associated with integration of human papillomavirus type 16 or type 45 DNA in two genital tumours. *Journal of General Virology*, 81(8), 1983-1993.

- 107. Ferber M, Thorland E, Brink A, Rapp A, Phillips L, McGovern R, Smith D. (2003).** Preferential integration of human papillomavirus type 18 near the c-myc locus in cervical carcinoma. *Oncogene*, 22(46), 7233.
- 108. Herrick J, Conti C, Teissier S, Thierry F, Couturier J, Sastre-Garau X, Favre M, Orth G, Bensimon A. (2005).** Genomic organization of amplified MYC genes suggests distinct mechanisms of amplification in tumorigenesis. *Cancer research*, 65(4), 1174-1179.
- 109. Peter M, Rosty C, Couturier J, Radvanyi F, Teshima H, Sastre-Garau X. (2006).** MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. *Oncogene*, 25(44), 5985.
- 110. Steenbergen R, Kramer D, Braakhuis B, Stern P, Verheijen R, Meijer C, Snijders, P. (2004).** HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstetrical & gynecological survey*, 59(7), 543-553.
- 111. Romanczuk H, Howley P. (1992).** Disruption of either the E1 or the E2 regulatory gene of human papillomavirus type 16 increases viral immortalization capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(7), 3159-3163.
- 112. Jeon S, Allen-Hoffmann B, Lambert P. (1995).** Integration of human papillomavirus type 16 into the human genome correlates with a selective growth advantage of cells. *Journal of virology*, 69(5), 2989-2997.
- 113. Jeon, S, Lambert P. (1995).** Establishment of the human papillomavirus type 16 (HPV-16) life cycle in an immortalized human foreskin keratinocyte cell line. *Virology*, 262(2), 344-354.
- 114. Duensing S, Duensing A, Flores E, Lambert P, Münger K. (2001).** Centrosome abnormalities and genomic instability by episomal expression of human papillomavirus type 16 in rafts cultures of human keratinocytes. *Journal of virology*, 75(16), 7712-7716.

- 115. Duensing S, Münger K. (2002).** The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins independently induce numerical and structural chromosome instability. *Cancer research*, 62(23), 7075-7082.
- 116. Chakrabarti O, Krishna S. (2003).** Molecular interactions of 'high risk' human papillomaviruses E6 and E7 oncoproteins: implications for tumour progression. *Journal of biosciences*, 28(3), 337-348.
- 117. Barbosa M, Lowy D, Schiller J. (1989).** Papillomavirus polypeptides E6 and E7 are zinc-binding proteins. *Journal of virology*, 63(3), 1404-1407.
- 118. Bedell M, Jones K, Grossman S, Laimins L. (1989).** Identification of human papillomavirus type 18 transforming genes in immortalized and primary cells. *Journal of virology*, 63(3), 1247-1255.
- 119. Nomine Y, Masson M, Charbonnier S, Zanier K, Ristriani T, Deryckere F, Sibler A, Atkinson R, Weiss E, Orfanoudakis G, Kieffer B, Trave G. (2006).** Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. *Molecular cell*, 21(5), 665-678.
- 120. Ristriani T, Masson M, Nomine Y, Laurent C, Lefevre J, Weiss E, Trave G. (2000).** HPV oncoprotein E6 is a structure-dependent DNA-binding protein that recognizes four-way Junctions† 2. *Journal of molecular biology*, 296(5), 1189-1203.
- 121. Schaefer B, Strominger J, Speck S. (1997).** Host-cell-determined methylation of specific Epstein-Barr virus promoters regulates the choice between distinct viral latency programs. *Molecular and cellular biology*, 17(1), 364-377.
- 122. Hainaut P, Hernandez T, Robinson A, Rodriguez-Tome P, Flores T, Hollstein M, Harris C, Montesano R. (1998).** IARC Database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines: updated compilation, revised formats and new visualisation tools. *Nucleic acids research*, 26(1), 205-213.
- 123. Huibregtse J, Scheffner M, Howley P. (1991).** A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *The EMBO journal*, 10(13), 4129-4135.

124. **Thomas M, Massimi P, Jenkins J, Banks L. (1995).** 261–8.
125. **Mantovani F, Banks L. (2001).** The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*, 20(54), 7874.
126. **Patel D, Huang S, Baglia L, Mccance D. (1999).** The E6 protein of human papillomavirus type 16 binds to and inhibits co-activation by CBP and p300. *The EMBO journal*, 18(18), 5061-5072.
127. **Kumar A, Zhao Y, Meng G, Zeng M, Srinivasan S, Delmolino L, Gao Q, Dimri G, Weber G, Wazer D, Band H, Band V. (2002).** Human papillomavirus oncoprotein E6 inactivates the transcriptional coactivator human ADA3. *Molecular and cellular biology*, 22(16), 5801-5812.
128. **Barlev N, Liu L, Chehab N, Mansfield K, Harris K, Halazonetis T, Berger S. (2001).** Acetylation of p53 activates transcription through recruitment of coactivators/histone acetyltransferases. *Molecular cell*, 8(6), 1243-1254.
129. **Pan H, Griep A. (1995).** Temporally distinct patterns of p53-dependent and p53-independent apoptosis during mouse lens development. *Genes & Development*, 9(17), 2157-2169.
130. **Filippova M, Song H, Connolly J, Dermody T, Duerksen-Hughes P. (2002).** The human papillomavirus 16 E6 protein binds to tumor necrosis factor (TNF) R1 and protects cells from TNF-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 277(24), 21730-21739.
131. **Garnett T, Filippova M, Duerksen-Hughes P. (2006).** Accelerated degradation of FADD and procaspase 8 in cells expressing human papilloma virus 16 E6 impairs TRAIL-mediated apoptosis. *Cell death and differentiation*, 13(11), 1915.
132. **Borbely A, Murvai M, Konya J, Beck Z, Gergely L, Li F, Veress G. (2006).** Effects of human papillomavirus type 16 oncoproteins on survivin gene expression. *Journal of general virology*, 87(2), 287-294.

- 133. James M, Lee J, Klingelutz A. (2006).** Human papillomavirus type 16 E6 activates NF- κ B, induces cIAP-2 expression, and protects against apoptosis in a PDZ binding motif-dependent manner. *Journal of virology*, 80(11), 5301-5307.
- 134. Kim K, Yoon D, Moon Y, Kim Y. (1994).** Control of circadian rhythms and photoperiodic flowering by the Arabidopsis *Gigantea* Gene. *Science*, 285(5433), 1579-1582.
- 135. Liu Y, Chen J, Gao Q, Dalal S, Hong Y, Mansur C, Band V, Androphy E. (1999).** Multiple functions of human papillomavirus type 16 E6 contribute to the immortalization of mammary epithelial cells. *Journal of virology*, 73(9), 7297-7307.
- 136. Klingelutz A, Foster S, Mcdougall J. (1996).** Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*, 380(6569), 79.
- 137. Gewin L, Myers H, Kiyono T, Galloway D. (2004).** Identification of a novel telomerase repressor that interacts with the human papillomavirus type-16 E6/E6-AP complex. *Genes & development*, 18(18), 2269-2282.
- 138. Veldman T, Liu X, Yuan H, Schlegel R. (2003).** Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of virology*, 78(21), 11451-11460.
- 139. Song H, Moseley P, Lowe S, Ozbun M. (2010).** Inducible heat shock protein 70 enhances HPV31 viral genome replication and virion production during the differentiation-dependent life cycle in human keratinocytes. *Virus research*, 147(1), 113-122.
- 140. Levine A. (2009).** Rybak Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 29(11), 1275-1279.
- 141. Edmonds C, Vousden K. (1989).** A point mutational analysis of human papillomavirus type 16 E7 protein. *Journal of Virology*, 63(6), 2650-2656.

- 142. Munger K, Werness B, Dyson N, Phelps W, Harlow E, Howley P. (1989).** Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *The EMBO journal*, 8(13), 4099-4105.
- 143. Liu X, Clements A, Zhao K, Marmorstein R. (2006).** Structure of the human Papillomavirus E7 oncoprotein and its mechanism for inactivation of the retinoblastoma tumor suppressor. *Journal of Biological Chemistry*, 281(1), 578-586.
- 144. Patrick D, Oliff A, Heimbrook D. (1994).** Identification of a novel retinoblastoma gene product binding site on human papillomavirus type 16 E7 protein. *Journal of Biological Chemistry*, 269(9), 6842-6850.
- 145. Mclaughlin-Drubin M, Munger K. (2009).** The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology*, 384(2), 335-344.
- 146. Clemens K, Brent R, Gyuris J, Munger K. (1995).** Dimerization of the Human Papillomavirus E7 Oncoprotein in Vivo. *Virology*, 214(1), 289-293.
- 147. Dyson N, Guida P, Harlow E. (1992).** Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *Journal of virology*, 66(12), 6893-6902.
- 148. Boyer S, Wazer D, Band V. (1996).** E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer research*, 56(20), 4620-4624.
- 149. Huh K, Zhou X, Hayakawa H, Cho J, Libermann T, Jin J, Harper J, Andmunger K. (2007).** Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *Journal of virology*, 81(18), 9737-9747.
- 150. Gonzalez S, Stremlau M, He X, Basile J. (2001).** Degradation of the retinoblastoma tumor suppressor by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is important for

functional inactivation and is separable from proteasomal degradation of E7. *Journal of virology*, 75(16), 7583-7591.

151. Duensing S, Munger K. (2003). Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer research*, 63(16), 4862-4871.

152. Brehm A, Nielsen S, Miska E, Mccance D, Reid J, Bannister A, Kouzarides T. (1999). Retinoblastoma protein recruits histone deacetylase to repress transcription. *Nature*, 391(6667), 597.

153. Antinore M, Birrer M, Patel D, Nader L, Mccance D. (1996). The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *The EMBO journal*, 15(8), 1950-1960.

154. Ohlenschlager O, Seiboth T, Zengerling H, Briese L, Marchanka A, Ramachandran R, Baum M, Korbas M, Meyer-Klaucke W, Durst M, Gorlach M. (2006). Solution structure of the partially folded high-risk human papilloma virus 45 oncoprotein E7. *Oncogene*, 25(44), 5953.

155. Bianco R, Damiano V, Gelardi T, Daniele G, Ciardiello F, Tortora G. (2007). Rational combination of targeted therapies as a strategy to overcome the mechanisms of resistance to inhibitors of EGFR signaling. *Current pharmaceutical design*, 13(33), 3358-3367.

156. Azuma M, Danenberg K, Iqbal S, El-Khoueiry A, Zhang W, Yang D, Koizumi W, Saigenji K, Danenberg P, Lenz H. (2006). Rational combination of targeted therapies as a strategy to overcome the mechanisms of resistance to inhibitors of EGFR signaling. *Current pharmaceutical design*, 13(33), 3358-3367.

157. Spindler K, Lindebjerg J, Nielsen J, Olsen D, Bisgård C, Brandslund I, Jakobsen A. (2006). Epidermal growth factor receptor analyses in cancer: a comparison of methods. *International journal of oncology*, 29(5), 1159-1165.

- 158. Zhang B, Srirangam A, Potter D, Roman A. (2005).** HPV16 E5 protein disrupts the c-Cbl-EGFR interaction and EGFR ubiquitination in human foreskin keratinocytes. *Oncogene*, 24(15), 2585.
- 159. Lo H, Xia W, Wei Y, Ali-Seyed M, Huang S, Hung M. (2005).** Novel prognostic value of nuclear epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Cancer research*, 65(1), 338-348.
- 160. Liccardi G, Hartley J, Hochhauser D. (2011).** EGFR nuclear translocation modulates DNA repair following cisplatin and ionizing radiation treatment. *Cancer research*, 71(3), 1103-1114.
- 161. Kivi N, Greco D, Auvinen P, Auvinen E. (2008).** Genes involved in cell adhesion, cell motility and mitogenic signaling are altered due to HPV 16 E5 protein expression. *Oncogene*, 27(18), 2532.
- 162. Tsai T, Chen S. (2003).** Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation: results of a prospective and controlled study. *European Heart Journal*, 24(23), 2090-2098.
- 163. Stünkel W, Bernard H. (1999).** The chromatin structure of the long control region of human papillomavirus type 16 represses viral oncoprotein expression. *Journal of virology*, 73(3), 1918-1930.
- 164. Zhao W, Noya F, Chen W, Townes T, Chow L, Broker T. (1999).** Trichostatin A up-regulates human papillomavirus type 11 upstream regulatory region-E6 promoter activity in undifferentiated primary human keratinocytes. *Journal of virology*, 73(6), 5026-5033.
- 165. Hoelzer K, Shackelton L, Parrish C. (2008).** Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses. *Journal of General Virology*, 89(9), 2280-2289.
- 166. Kalantari M, Lee D, Calleja-Macias I, Lambert P, Bernard H. (2008).** Effects of cellular differentiation, chromosomal integration and 5-aza-2'-deoxycytidine treatment on

human papillomavirus-16 DNA methylation in cultured cell lines. *Virology*, 374(2), 292-303.

167. Piyathilake C, Macaluso M, Alvarez R, Chen M, Badiga S, Edberg J, Partridge E, Johannig G. (2011). A higher degree of methylation of the HPV 16 E6 gene is associated with a lower likelihood of being diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 117(5), 957-963.

168. Sun C, Reimers L, Burk R. (2011). Methylation of HPV16 genome CpG sites is associated with cervix precancer and cancer. *Gynecologic oncology*, 121(1), 59-63.

169. Murakami I, Fujii T, Dan K, Saito M, Ohno A, Iwata T, Aoki D. (2013). Methylation of human papillomavirus-52 and-58 is a candidate biomarker in cervical neoplasia. *Journal of Clinical Virology*, 58(1), 149-154.

170. Blance B. (2004). Taught them but did they learn? *International Journal of Reality Therapy*, 24(1), Pp 4-7.

171. Bouslah S, Soltani M, Salah A, Sriha A. (2014). Connaissances, attitudes et pratiques des femmes tunisiennes en matière de dépistage du cancer du sein et de celui du col de l'utérus Knowledge, attitudes, and practices of Tunisian women in terms of screening for breast cancer and that of the cervix. *Psycho-oncologie*, 8(2), 123-132.

172. Doris B, Boyer L, Lavoué V, Riou F, Henno S, Tas P, Sévène L, Levêque J. (2014). Cervical Pap smear in an epidemiologically exposed population: ideas, facts and arguments. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 43(1), 26-34.

173. ANAES A. (1998). L'arrêt de la consommation du tabac. In Conférence de consensus. Editions EDK, Paris.

174. Baldauf J. (2006). Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*, 354(25), 2645-2654.

- 175. Maigon P, Radosevic-jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier J. (2005).** Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(11), 1114-1123.
- 176. Guihard S, Jung A, Noël G. (2013).** CD8alpha Tcell infiltration in human papillomavirus related oropharyngeal carcinoma correlates with improved patient prognosis. *International journal of cancer*, 132(2).
- 177. Anaes I. (2004).** AFSSAPS. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme: recommandations pour la pratique clinique: recommandations.
- 178. Ameziane C, Karlloss H, Mong P. (2013).** Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaine (Doctoral dissertation).
- 179. ANAES. (2008).** Infection bactérienne néonatale précoce dans le sud de la Réunion: incidence et application des critères de risque Anaes 2002. *Médecine et maladies infectieuses*, 38(4), 192-199.
- 180. Pr Selim A, Dr Olivier A, Dr Thierry B, Dr Christine Be, Pr Franck C, Pr François D, Dr Philippe F, Pr Serge G, Dr Bernard H, Dr Catherine L, Pr Catherine O, Dr Anne C. (2006).** Selective expression of HLAG in malignant and premalignant skin specimens in kidney transplant recipients. *International journal of cancer*, 106(2), 232-235.
- 181. Wieland U, Pfister H. (1997).** Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer*, 92(11), 2875-2884.
- 182. Morice P, Zafrani Y, Uzen C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. (2007).** Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 21(suppl_5), v37-v40.
- 183. Bendib A, Boudiaf M, Afiane M, Allou L, Benbelkacem F, Djediat B, Sellam M, Ghouadni R, Chouiter A. (2003).** Kyste hydatique musculaire: A propos de 11 cas. *Revue de chirurgie ortho.*

Master Académique

Option : Génétique

Présenté par : Harba Fariha et Meddour Karima

Date de la soutenu : le 18 /06/2018

Thème : Cancer du col utérin: évaluation à partir des diagnostics des années 2015 ; 2016 et 2017 à Khenchela

Résumé :

Le cancer du col de l'utérus se situe au deuxième rang des cancers chez la femme. Le but de cette étude est d'évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus sur une population de 4732 femmes durant les années 2015, 2016 et 2017 au niveau du service d'anatomopathologie et la direction de la santé. Les diagnostics portent sur les frottis cervicaux utérins (FCU), la charge virale HPV, les germes d'infection, la cytologie, la colposcopie et l'histologie. Les résultats ont montré une augmentation des frottis réalisés avec une bonne qualité d'une année à une autre d'une part et avec la tranche d'âge [35-49] plus concernée d'autre part. Des signes de non malignité après cytologie ainsi que des signes de malignité (de bas grade, ASCUSAGC ou AGC lésions, des lésions haut grade, ASCH et AGC lésions, carcinomes épidermoïde, adénocarcinomes endocervaux) par colposcopie, biopsies et histologie ont été enregistrés avec dominance des lésions de bas grade puis ASCUS pour toutes les tranches d'âge mais la tranche[40-49]est la plus touchée et les tranches de < 30, [55- 60 et + sont les moines touchées. Les FCU ont montré leur importance pour dépister tôt le cancer utérin à Khenchela en vue d'un traitement efficace possible.

Mots clés : Col de l'utérus, Dépistage, Épidémiologie, *Papillomavirus-HP.*

Jury d'évaluation :

Président : Dr Sebihi Fatima Z MCB Université Abess Laghrour- Khenchela
Examineur : Dr Bouakkez Amel MCB Université Abess Laghrour- Khenchela
Rapporteur : Dr Derouiche Faouzia MCB Université Abess Laghrour- Khenchela

Lieu de travail :

Laboratoire de détection précoce du cancer de col d'utérus TAWZAINT
Laboratoire de l'anatomopathologie de polyclinique el-HAMMA

Année Universitaire 2017-2018