



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologies

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

Etude des changements cytologiques et nucléaires ainsi que les informations génétiques représentées dans le cancer du col utérin

*Présenté par : BENELOUTI Rania Hala
KHALFAOUI Dounia-zed*

Devant le Jury :

<i>Dr ZATRA Y.</i>	<i>MCB</i>	<i>USD Blida 1</i>	<i>Président (e)</i>
<i>Dr ZEROUTI K.</i>	<i>MAA</i>	<i>USD Blida 1</i>	<i>Examineur (ice)</i>
<i>Dr DEROUICHE L.</i>	<i>MCA</i>	<i>ESSAIA</i>	<i>Promoteur (ice)</i>

Session 2019 / 20 20

Remerciements

Avant tout nous rendons grâce à Dieu le tout puissant et le très miséricordieux pour sa bienveillance, pour nous avoir donné la patience, le courage et la force de mener à terme notre travail.

Nos profondes gratitudee à notre promotrice Mme DEROUICHE. L pour l'assistance qu'elles nous ont témoignées, pour leur disponibilité et leurs orientations, pour leurs compréhension, pour les efforts qu'elles avaient consenties avec beaucoup de sympathie et de patience, pour leurs gentillesse, ainsi que leurs précieux conseils tout le long de notre mémoire sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche :

Je pense ici en particulier à Mme ZATRA .Y, qui nous a fait l'honneur de présider le Jury de ce mémoire, et à Mme ZEROUTI .K d'avoir examiné notre travail et de l'avoir enrichi par leur proposition.

Un grand merci s'adresse également au Dr MOUSSA. F, médecin généraliste screener du EPSP, Ouled Yaich Unité de cytologie laboratoire de FCU, ALI BERZALI – BLIDA, de nous avoir aidé et d'être à nos coté jusqu'au bout de notre pratique. Et à Mme Ouaiassa. N, pour son aide précieuse, pour sa gentillesse, pour avoir mis à notre disposition les données épidémiologiques nécessaires pour le bon déroulement de notre mémoire.

On tient à remercier aussi tous les enseignants du département de biotechnologie qui nous ont suivis au cours de notre parcours universitaire.

Nous tenons à remercier également toute la promotion biotechnologie et pathologie moléculaire 2019/2020.

Enfin, nous voudrions adresser nos sincères reconnaissances et nos plus profondes gratitudes à tous ceux qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Dédicace

A ma mère Nacera,

Maman exemplaire, source de ma vie et pionnière de mon éducation ce travail est le fruit de ta bonne foi, tu m'as toujours conseillé d'être patiente et croire au bon dieu et que chaque chose à son temps, tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu souhaites inchallah.

A mon père Skander,

Papa qui a su me soutenir et m'épauler depuis ma plus tendre enfance. Brave père qui n'a ménagé aucun effort pour m'apporter tout son soutien. Merci papa.

Papa et Maman ; Sachez que Je ne saurai jamais vous rendre un hommage à la hauteur de vos efforts consentis, vous êtes et serez nos fiertés de tout le temps.

A mon grand frère Charaf et ma petite sœur Djihane,

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie
Pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements...*

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et plus affectueux. Que dieu vous protège et vous procure santé et bonheur...

A toute la famille,

Veillez trouver ici, le témoignage de nos sentiments respectueux et L'expression de notre sincère reconnaissance. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que nous portons à votre égard, et soit la preuve du désir que nous ayons de vous honorer...

A mes amis proches,

Nous vous dédions ce modeste travail, avec tous nos souhaits de bonheur de réussite et bonne santé. En particulier Meriem, Que dieu te protège ma chère amie.

Rania

A ma mère Naïma,

Maman exemplaire, source de ma vie et pionnière de mon éducation ce travail est le fruit de ta bonne foi, tu m'as toujours conseillé d'être patiente et croire au bon dieu et que chaque chose à son temps, tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu souhaites inchallah.

A mon père Djamel,

Papa qui a su me soutenir et m'épauler depuis ma plus tendre enfance. Brave père qui n'a ménagé aucun effort pour m'apporter tout son soutien. Merci papa.

Papa et Maman ; Sachez que Je ne saurai jamais vous rendre un hommage à la hauteur de vos efforts consentis, vous êtes et serez nos fiertés de tout le temps.

A mes frères et sœurs,

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie

Pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements...

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mes sentiments les plus sincères et plus affectueux. Que dieu vous protège et vous procure santé et bonheur...

A toute la famille,

Veillez trouver ici, le témoignage de nos sentiments respectueux et L'expression de notre sincère reconnaissance. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que nous portons à votre égard, et soit la preuve du désir que nous ayons de vous honorer...

A mes amis proches,

Nous vous dédions ce modeste travail, avec tous nos souhaits de bonheur de réussite et bonne santé. En particulier Meriem, Que dieu te protège ma chère amie.

Dounia-zed

Listes des figures

Figure 1 : Schéma descriptif de l'utérus.....	(04)
Figure 2 : Schéma présentatif des deux épithéliums du col de l'utérus et la jonction pavimento-cylindrique.....	(05)
Figure 3 : Coupe histologique d'une jonction exo-cervicale.....	(06)
Figure 4 : Coupe histologique d'une jonction endocervicale.....	(06)
Figure 5 : Zone jonctionnelle, HE (Gx200).....	(06)
Figure 6 : Cellule épidermoïde vue au microscope optique.....	(08)
Figure 7 : La théorie du double événement mutationnel.....	(13)
Figure 8 : Structure de l'HPV.....	(15)
Figure 9 : Chevauchements diagnostiques dans les CIN.....	(17)
Figure 10 : Coupe histologique de CIN1 (Gx200).....	(18)
Figure 11 : Coupe histologique de CIN2 (Gx200).....	(18)
Figure 12 : Schéma présentant l'évolution vers une prolifération maligne au cours d'une infection par un HPV muqueux génital.....	(19)
Figure 13 : Les types d'instruments utilisés pour le prélèvement d'un frottis.....	(23)
Figure 14 : Prélèvement en milieu liquide.....	(24)
Figure 15 : Etalement du prélèvement.....	(25)
Figure 16 : Fixation du prélèvement.....	(26)
Figure 17 : Etapes de coloration Papanicolaou.....	(27)
Figure 18 : Frottis normal (Gx400).....	(30)
Figure 19 : Aspect cytologique d'un Frottis inflammatoire (Gx400).....	(30)
Figure 20 : Aspect cytologique d'une infection mycosique (Gx400).....	(31)
Figure 21 : Aspect cytologique d'une infection à Cytomégalovirus (Gx400).....	(31)
Figure 22 : Frottis de type ASC-H (Gx400).....	(32)
Figure 23 : Aspect cytologique d'une LSIL de type I (Gx400).....	(32)
Figure 24 : Aspect cytologique d'une LSIL de type II: infection à HPV « koilocytes (Gx400).....	(33)
Figure 25 : Aspect cytologique d'une HSIL (Gx400).....	(33)
Figure 26 : Aspect cytologique d'une AGC (A).....	(34)
Figure 27 : Aspect cytologique d'une AGC (B) (Gx400).....	(34)
Figure 28 : Répartition des frottis ASC-H selon les tranches d'âge.....	(35)
Figure 29 : Répartition des frottis Bas grade selon les tranches d'âge.....	(36)
Figure 30 : Répartition des frottis haut grade selon les tranches d'âge.....	(36)
Figure 31 : Répartition des frottis AGC selon les tranches d'âge.....	(37)

Figure 32: Comparaison entre les différentes lésions du cancer du col selon les tranches d'âges.....	(37)
Figure 33 : Pourcentages des lésions du cancer du col dans les différentes tranches d'âges.....	(38)
Figure 34: Observation microscopique des cellules de l'endocol « nid d'abeilles » et cellules cylindriques.....	(42)
Figure 35 : Koilocytes, cellule possédant un gros noyau irrégulier et un halo clair péri nucléaire.....	(45)
Figure 36 : Modifications cytonucléaires dans les cancers.....	(47)
Figure 37 : Modification cytonucléaires dans les lésions du cancer du col utérin de notre étude.....	(47)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....(16)

Tableau 2 : Répartition des différentes lésions du cancer du col.....(35)

Liste des abréviations

JPC : Jonction pavimento-cylindrique.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AGC : Atypical Glandular cells (atypie des cellules glandulaires).

ARN: Acide ribonucléique.

ASC: Atypical Squamous Cells (Cellules Atypiques épidermoïdes).

ASC-H: Atypical Squamous Cells, cannot exclude high grade lésion (cellules malpighienne atypiques ne pouvant exclure une lésion malpighienne de haut grade).

ASC-US: Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (cellules malpighiennes Atypiques de signification indéterminée)

CIN : Néoplasie cervicale intra-épithéliale.

CIN1 : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inférieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.

CIN2 : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers à deux tiers de l'épaisseur épithéliale.

CIN3 : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome in situ, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.

CIS : Carcinome in situ.

DSP: Direction de la santé et de la population

EPSP: Etablissement public de santé de proximité.

FCV: Frottis cervico vaginal.

HPV: Humain papillomavirus.

HSIL: Lésion malpighiennes intraépithéliales de haut grade.

LSIL: Lésion malpighienne intraépithéliales de bas grade.

OMS: Organisation mondiale de la santé

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

FCU : Frottis cervico-utérin.

L: Late (gène Tardif)

E : Early (gène précoce).

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

DDR : Date des dernières règles.

HAS : Haute autorité de santé.

VCE : La ventriculo-cisternostomie endoscopique.

Résumé

- **Résumé :**

Les lésions précurseurs du cancer infiltrant du col utérin débute généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires. Le Papillomavirus humain (HPV) est l'agent étiologique principal du cancer du col de l'utérus qui est un véritable problème de santé publique en Algérie, où il occupe la deuxième classe des cancers ciblant la population féminine. L'objectif principal de ce travail était de déterminer les différents aspects cytologiques et nucléaires des lésions pré-néoplasiques et néoplasiques du col en utilisant des matériels biologiques et non biologiques, en appliquant différentes techniques. Notre étude nous a permis de déterminer les différentes modifications morphologiques survenues au niveau des cellules et noyaux, selon chaque lésion du cancer du col utérin, chacune de ces dernières subi des changements cytogénétiques spécifiques (noyau légèrement augmenté de taille ou volumineux, contours irréguliers, rapport nucleocytoplasmique N/C augmenté...). Il a aussi été constaté que cette pathologie est fréquente chez les femmes de la tranche d'âge de 30 à 60 ans. Au terme de notre étude, il paraît clairement que le frottis conventionnel reste le test de référence utilisé dans les campagnes de dépistage de masse de cancer du col utérin.

Mots clés : Dépistage, FCU, col utérin, frottis, papillomavirus, lésion, cytogénétique.

ملخص:

إن الخلل القادم من سرطان الرحم يبدأ عادة من الاتصالات ما بين الاغشية الليبيجية و الغددية ، فيروس الورم الحليمي البشري يعتبر المسبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم و الذي بات مشكل حقيقي للصحة العمومية وخاصة في الجزائر أين يحتل المرتبة الثانية من بين الأمراض السرطانية التي تستهدف الإناث. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد الجوانب الخلوية والنوية المختلفة من الآفات ما قبل الأورام وأورام عنق الرحم باستعمال معدات بيولوجية و غير البيولوجية بتطبيق مختلف التقنيات. كل من هذه الاخيرة تخضع لتغيرات جينية خلوية محددة (نواة زادت قليلا في الحجم او ضخمة، حدود غير منتظمة، زيادة في نسبة النوى) الخلوية ابحاثنا سمحت لنا بتحديد مختلف التغيرات التي تطرء على الخلايا و النوى ايضا وفقا لدراسة وبائية تبين انه حالة شائعة لدى النساء من الفئة العمرية 30 الى 60 عاما .

في نهاية دراستنا، يبدو بوضوح ان المسحة التقليدية تظل الاختبار المرجعي المستخدم في حملات الفحص الشامل بسرطان عنق الرحم.

الكلمات المفتاحية:

عنق الرحم، المسحة، فيروس الورم الحليمي، الآفة، علم الوراثة الخلوية FCU الفحص،

- **Abstract :**

Invasive cervical cancer precursor lesions usually begin at the junction between mucosal squamous and glandular. Human papillomavirus (HPV) is a main cause of cervical cancer, which is the real public health problem in Algeria, the second class of cancers targeting the female population. The principal objective of this work is to determinate the different cytological and nucleonic aspects of pre-neoplastic and neoplastic lesions of the collar. Using biological and non-biological material and different technics. Thanks to our epidemiologic

study, we were able to determinate the different morphologic modifications of the cells and nucleus, each lesion has its own specific changes (nucleus slightly increased in size or voluminous, irregular contours, increased nucleocytoplasmique ratios...) Also it was noted that it is about a frequent pathology among women of the age bracket from 30 to 60 years old.

At the end of our study, it's clearly appears that the conventional smear remains the reference test used in the screening campaigns for cervical cancer masse.

Key words: Screening, FCU, cervix, smear, papillomavirus, lesion, cytogenetics.

Sommaire :

Introduction	(02)
Chapitre I : Rappels bibliographiques	
I.1. Le col de l'utérus.....	(04)
I.1.1. Anatomie du col et de l'utérus.....	(04)
I.1.2. Histologie du col utérin.....	(05)
I.2. La cellule normal.....	(06)
I.2.1. Morphologie.....	(06)
I.2.2. Les lésions élémentaires de la cellule.....	(08)
I.3. la cellule cancéreuse.....	(09)
I.3.1. Processus néoplasique.....	(09)
I.3.2. Caractères cytologiques de malignité.....	(09)
I.3.2.1. Anomalies morphologiques.....	(09)
I.3.2.1.1. Anomalies nucléaires.....	(09)
I.3.2.1.2. Anomalies cytoplasmiques.....	(10)
I.3.2.2. Anomalies fonctionnelles.....	(10)
I.3.2.2.1. Perte de l'inhibition du contact et de l'adhérence.....	(10)
I.3.2.2.2. Le cycle cellulaire.....	(11)
I.3.2.2.3. Anomalies mitotiques.....	(11)
I.3.2.2.4. La différenciation cellulaire.....	(11)
I.3.3. Lésions génétiques d'une cellule cancéreuse.....	(11)
I.3.3.1. Les gènes impliqués dans une carcinogénèse.....	(11)
I.3.3.1.1. Les oncogènes.....	(11)
I.3.3.1.2. Les gènes suppresseurs de tumeur (GST).....	(12)
I.3.3.1.3. Les gènes de la stabilité génomique.....	(13)
I.4. Cancer du col de l'utérus.....	(13)
I.4.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	(14)
I.4.2. Définition du cancer du col de l'utérus.....	(14)
I.4.3. Le papillomavirus humain HPV.....	(14)
I.4.3.1. Structure des HPV.....	(15)
I.4.3.1.1. La capsid.....	(15)
I.4.3.2. Les propriétés biologiques des protéines virales.....	(15)

I.4.3.3. Types des papillomavirus humain.....	(16)
I.4.3.4. Mode de transmission.....	(16)
I.4.4. Histoire naturelle de l'infection.....	(17)
I.4.4.1. Infection par HPV haut risque.....	(17)
I.4.4.2. La persistance des lésions cervicales précancéreuses.....	(17)
I.4.4.3. Progression vers un cancer invasif.....	(19)
I.4.5. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin.	(19)
I.4.5.1. Cofacteur lié au HPV.....	(19)
I.4.5.2. Facteur d'hôte.....	(20)
I.4.5.3. Facteurs exogènes.....	(20)

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Dépistage du cancer du col.....	(22)
II.1.1. Matériel.....	(22)
II.1.1.1. Matériel biologique.....	(22)
II.1.1.2. Matériel non biologique.....	(22)
II.1.2. Méthodes.....	(23)
II.1.2.1. Prélèvement du frottis.....	(23)
II.1.2.2. L'étalement sur lame.....	(25)
II.1.2.3. La fixation.....	(25)
II.1.2.4. Identification des frottis et renseignements cliniques.....	(26)
II.1.2.5. Le transport des lames.....	(26)
II.1.2.6. Coloration.....	(26)
II.1.2.7. Montage des lames.....	(27)
II.1.2.8. Lecture des lames.....	(28)
II.2. Etude épidémiologique.....	(28)

Chapitre III : Résultats

III.1. Résultats de l'étude cytogénétique.....	(30)
III.2. Résultats de l'étude épidémiologique.....	(35)

Chapitre IV : Discussion

IV.1. Analyse des résultats de l'étude cytogénétique.....	(41)
IV.2. Interprétation des résultats de l'étude épidémiologique.....	(48)
Conclusion.....	(52)
Références bibliographiques.....	(55)
Annexe.....	(60)

Introduction

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est un problème mondial de santé publique et une préoccupation de l'OMS. C'est le cancer le plus fréquent chez les femmes des pays en développement où il figure au deuxième rang après le cancer du sein. Dans les pays développés, il est au 5ème rang après le cancer du sein, du colon, de l'estomac, et du poumon. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas par an et plus de 300 000 décès par an dans le monde. Trois quarts de ces décès se produisent dans les pays pauvres (Duport, 2008)

Dans les pays où le dépistage a été organisé une vingtaine d'années, comme aux Etats-Unis ou au Canada, l'incidence a diminué de plus d'un tiers chez les femmes blanches et de plus de la moitié chez les noires et la mortalité a diminué de presque la moitié dans les deux races. En Suède par exemple, un dépistage systématique tous les trois ans a fait disparaître 75% des cancers invasifs. Leur régression est réelle depuis l'avènement du dépistage de lésions précurseur (précancéreuses) par le cytodagnostic de Papanicolaou. Ceci est illustré dans les pays qui font le dépistage de masse : Finlande, Suède, Canada, USA... (Bouhadeh et al., 2006)

Le cancer du col de l'utérus est le seul cancer qui peut être dépisté et guéri dans la quasi-totalité des cas. C'est par des programmes de dépistage par la cytologie que ces résultats sont possibles.

En effet si le cancer du col est dépisté au premier stade asymptomatique, il peut être guéri par la chirurgie ou la radiothérapie ; mieux, le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin et leur traitement devrait pouvoir ramener son incidence à sa plus faible expression.

C'est aussi grâce à la cytologie que le cancer du col utérin est celui dont on a le mieux déterminé les différentes étapes de développement et établi une séquence des lésions de sévérité croissante. L'histoire naturelle du col est en effet bien établie (Bouhadeh et al., 2006).

A la lumière de l'étude rétrospective, notre travail portera sur la recherche de différentes anomalies cytogénétiques présentes au niveau de différentes lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, nous allons étudier l'aspect cytologique des lésions pour définir les changements cytonucleaires, au niveau du centre de diagnostic Ali Berzali BLIDA, nous avons aussi mené une enquête épidémiologique, ayant portée sur 300 cas du cancer du col utérin, pris en charge au niveau de la région de BLIDA pour l'année 2019.

Chapitre I :
Rappels
bibliographiques

I.1 Le col de l'utérus :

I.1.1. Anatomie du col et de l'utérus:

L'utérus est un organe musculueux creux en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique (**Fig.1**).

Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5 cm de long pour 5 cm de large, et 2,5 cm d'épaisseur, il est plus gros après une grossesse, et s'atrophie après la ménopause.

Il est situé entre la vessie et le rectum dans un plan antéro postérieur et entre le plancher pelvien qui le soutient à l'intestin, le cæcum, le colon sigmoïde, dans un plan vertical.

L'utérus est suspendu par son système ligamentaire il est subdivisé anatomiquement en 3 parties :

- 1) Le fundus de l'utérus : Partie supérieure en forme de dôme.
- 2) Le corps de l'utérus : Partie centrale longitudinale
- 3) Le col de l'utérus : Partie inférieure et étroite qui débouche sur le vagin, il est extra péritonéale.

Le col de l'utérus correspond à la partie inférieure et étroite de l'utérus, situé au niveau du bassin, à l'avant du rectum et à l'arrière de la vessie. Il relie la partie supérieure de l'utérus, le corps, au vagin. D'une longueur de 3 à 4 cm, le col de l'utérus est constitué de deux parties :

- L'exocol, qui correspond à la partie externe du col et se situe dans la partie supérieure du vagin.
- L'endocol, qui correspond à la partie interne du col et constitue le canal endocervical. Ce canal se poursuit jusqu'à l'isthme, point de séparation entre le col et le corps de l'utérus. Une zone de passage existe entre ces deux parties, appelée zone de jonction ou jonction pavimento-cylindrique (Djaafri et al., 2018).

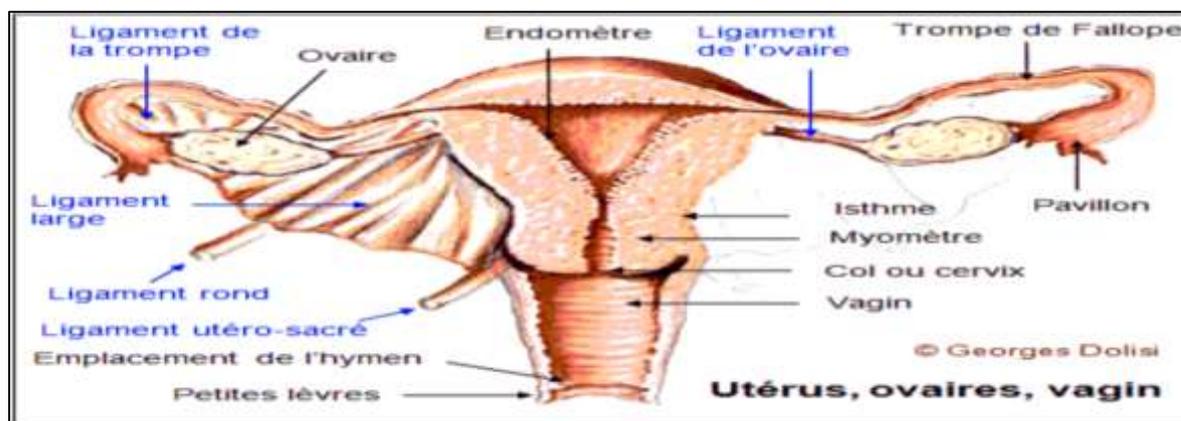


Figure 1 : Schéma descriptif de l'utérus (Djaafri et al., 2018).

I.1.2. Histologie du col utérin :

Le col correspond à la portion basse de l'utérus. De forme cylindrique ou conique, il mesure de 3 à 4 cm de longueur, et 2.5 à 3.5 cm de diamètre. Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme, de sa partie et de son statut hormonal (Sankaranarayanan et al., 2004). Il constitue une barrière de protection de l'utérus contre les infections (INCa, 2011).

Le col utérin comporte deux parties l'exocol et l'endocol ainsi une zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC) (Fig. 2).

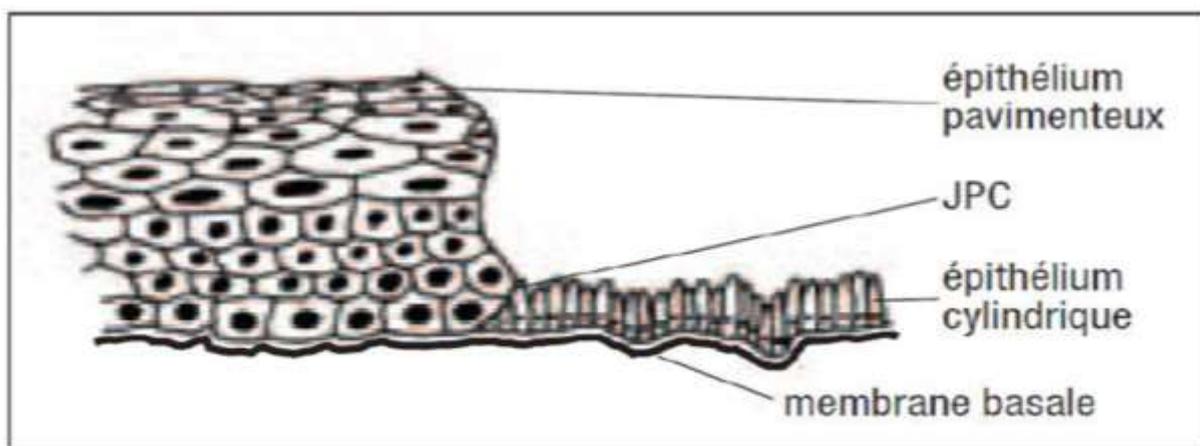


Figure 2 : Schéma présentatif des deux épithéliums du col de l'utérus et la jonction pavimento-cylindrique (OMS, 2007).

1)-L'exocol : C'est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malpighien ou pavimenté stratifié non kératinisé (OMS, 2007) (Fig.3).

2)-L'endocol : Ou épithélium cylindrique endocervical est constitué d'une assise de cellules de forme cylindrique (OMS, 2007) (Fig. 4).

3)-Jonction exo-endocervicale (squamo-cylindrique) ou zone de transformation : C'est le lieu de rencontre de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique. Cette zone de transformation a été décrite comme une zone de fragilité immunitaire. C'est en générale, dans cette zone que la plupart des cancers du col de l'utérus se déclenchent (OMS, 2007) (Fig. 5).

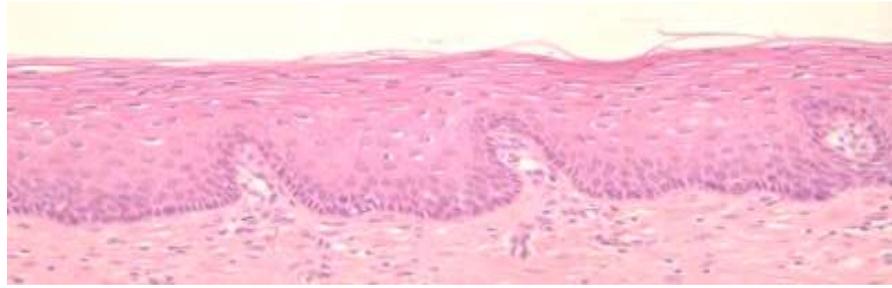


Figure 3 : Coupe histologique d'une jonction exo-cervicale (OMS, 2007).

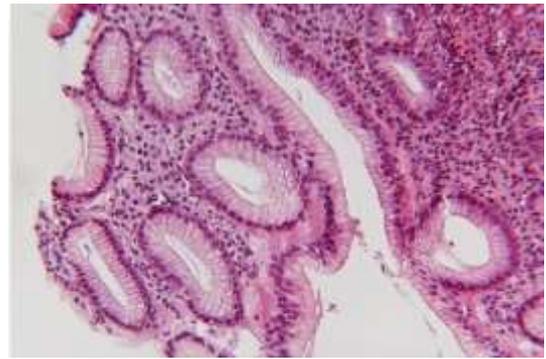
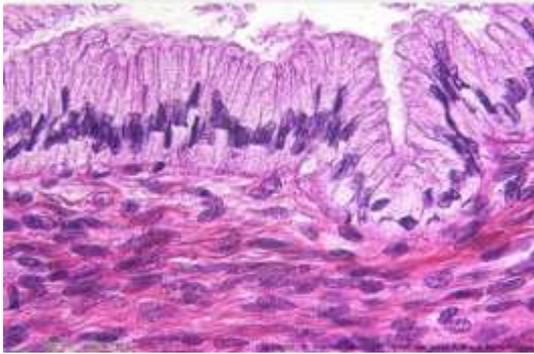


Figure 4: Coupe histologique d'une jonction endocervicale (OMS, 2007).

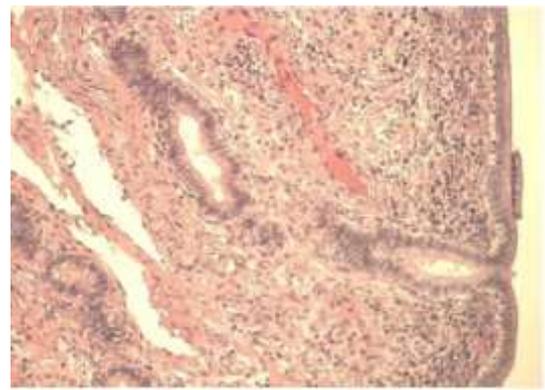
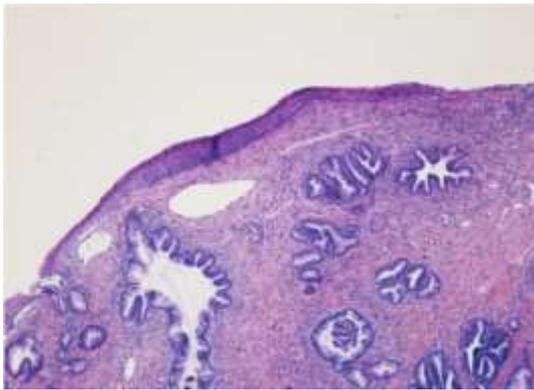


Figure 5 : Zone jonctionnelle, HE (Gx200) (OMS, 2007).

I.2. La cellule normale :

I.2.1. Morphologie :

La cellule est l'unité constitutive de base de tout être vivant, unité la plus petite qui peut vivre une existence indépendante dans un environnement adéquat et qui peut se reproduire, car elle possède assez d'information génétique.

Les cellules coopèrent entre elles pour former les tissus qui composent nos organes. La découverte du microscope optique a permis l'étude de la cellule. Dès les premières études microscopiques, il s'est avéré que la cellule comporte un minimum de deux constituants :

(Fig. 6) (Bouhadeh et al., 2006).

- **Le noyau :** Est l'organite fondamental qui contient presque la totalité de l'ADN cellulaire. Sa forme ovoïde ou sphéroïde est le plus souvent invariable. Il existe cependant des cas

Recherches bibliographiques

particuliers, notamment pour des cellules du système immunitaire où les noyaux sont plurilobés (Badique, 2013).

Le noyau a plusieurs rôles :

- Il est indispensable à la vie cellulaire, son ablation détermine la mort de la cellule.
- Il assure la reproduction des cellules et la transmission des caractères héréditaires. Cette transmission se fait grâce aux chromosomes qui sont constitués d'acide désoxyribonucléique ou ADN ; l'ADN est en quelque sorte 'le cerveau' de la cité cellulaire puisqu'il est le support de l'hérédité et de la synthèse (par la cellule) de la matière vivante.
- Il transmet aux organites intra-cytoplasmiques, ribosomes en particulier, des informations qui lui permettent d'élaborer les protéines de la cellule. Ces messages sont transmis par un acide proche de l'ADN, c'est l'acide ribonucléique ou l'ARN.
- **Le cytoplasme** : Renferme un grand nombre d'organes dont la plupart sont également limités par une membrane.

L'avènement de la microscopie électronique a permis la description des constituants cytoplasmiques et nucléaires appelés organites :

- Les mitochondries : Lieu de réactions chimiques productrices d'énergies.
- Le réticulum endoplasmique : Constitué d'un ensemble membranaire et lieu de synthèse des glycoprotéines et des lipides.
- L'appareil de Golgi : Ayant des fonctions de transport.
- Des peroxysomes permettant respectivement la synthèse et la dégradation de certaines substances (Marck et Sastre-Garau., 2010).
- Lysosomes, cytosquelette (microtubules, micro fibrilles et les filaments intermédiaires), centrosome.
- Les organites sont en suspension dans un milieu liquide appelé cytosol, qui constitue lui-même un environnement biochimique.
- Toutes les cellules sont bordées par une membrane qui constitue une interface dynamique avec le milieu externe (Bouhadeh et al., 2006).

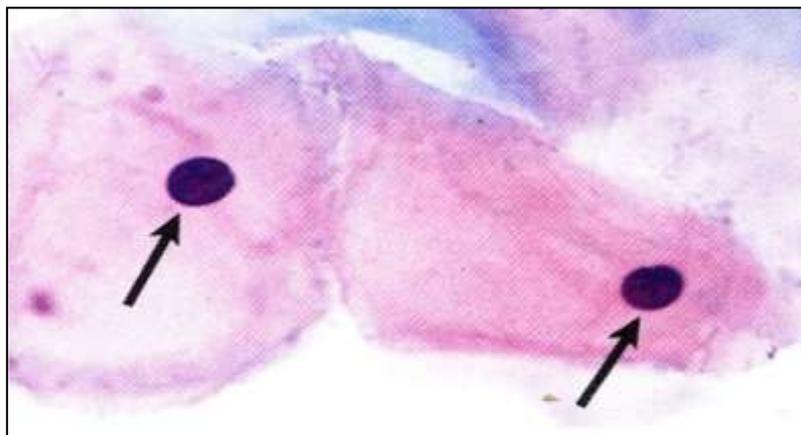


Figure 6: Cellule épidermoïde vue au microscope optique (seul le noyau (flèche) le cytoplasme et la membrane cytoplasmique sont observables).

I.2.2. Les lésions élémentaires de la cellule :

A- Hypertrophie cellulaire : C'est une augmentation de volume de la cellule. Elle est réversible ou non, selon les cas. Elle peut être associée à diverses altérations cellulaires. Elle peut être physiologique. Exemple : l'hypertrophie musculaire secondaire à des efforts physiques (Bouhadeh et al., 2006) .

B- Atrophie cellulaire : C'est une diminution de volume de la cellule. Elle peut être associée à l'inactivité, à la diminution ou à l'arrêt de la vascularisation, d'une stimulation hormonale, à la sénescence (Bouhadeh et al., 2006).

C- Hyperplasie : C'est une augmentation de la masse d'un tissu, d'un organe, ou d'une portion d'organe due à une augmentation anormale du nombre de ses cellules, sans modification de l'architecture, habituellement témoin d'une hyperactivité fonctionnelle. L'hyperplasie reste contrôlée par les mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire. Elle est souvent associée à une hypertrophie cellulaire (Slove et Mosnier, 2005).

D- Métaplasie: Changement réversible dans lequel un type cellulaire est remplacé par un autre type cellulaire qui peut représenter une substitution adaptative de cellules sensibles à des stress, par des cellules plus capable de supporter un environnement hostile (Bouhadeh et al., 2006).

E-Dégénérescence cellulaire : Il s'agit d'altérations de la cellule, traduisant des lésions diverses, des organites intracellulaires et du cytoplasme. Elles peuvent être réversibles ou irréversibles, évoluant parfois vers la mort cellulaire. On individualise plusieurs types de dégénérescence cellulaire: Ballonisation, dégénérescence granuleuse, dégénérescence vacuolaire, dégénérescence acidophile, surcharge en graisses et en glycogène (Bouhadeh et al., 2006).

F- Mort cellulaire : On individualise plusieurs types de mort de la cellule :

- La mort accidentelle causée par des agressions diverses.
- La mort « programmée » physiologique ou « apoptose » ; ce processus est essentiel à la survie de l'organisme ; il permet le développement de l'embryon, le renouvellement des tissus. (Ex. des cellules du sang, des muqueuses qui se renouvellent rapidement), l'élimination des cellules vieilles ou altérées (avec anomalies génétiques..).

Des troubles de la régulation de l'apoptose sont impliqués dans le cancer et dans d'autres pathologies (Bouhadeh et al., 2006).

I.3. La cellule cancéreuse :

I.3.1. Processus néoplasique :

Une cellule normale, sous l'action de divers facteurs « cancérogènes », en accumulant des anomalies multiples de son génome peut devenir cancéreuse.

La cancérisation se fait en plusieurs étapes, sur plusieurs années ; elle est multifactorielle. La cellule cancéreuse transmet ses anomalies à ses cellules filles donnant ainsi un clone néoplasique ; le clone néoplasique prolifère et devient autonome, échappant aux mécanismes qui contrôlent à l'état normal la multiplication et la mort cellulaire. Le clone néoplasique croît indéfiniment en envahissant et détruisant les tissus normaux (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.2. Caractères cytologiques de malignité :

La cellule cancéreuse présente des caractères morphologiques et fonctionnels propres.

I.3.2.1. Anomalies morphologiques :

Les changements cytologiques peuvent intéresser le cytoplasme, le noyau ou la cellule néoplasique dans son ensemble. En général, les cellules cancéreuses montrent un polymorphisme nucléaire et cytoplasmique (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.2.1.1. Anomalies nucléaires :

a) La taille nucléaire et le contenu en ADN :

Les noyaux des cellules cancéreuses peuvent être de taille variable (anisonucléose). Le volume et la taille du noyau reflètent la quantité d'ADN et le nombre de chromosomes dans le noyau.

Le noyau de la cellule cancéreuse est habituellement plus volumineux que celui de la cellule d'origine.

Le rapport nucléo cytoplasmique (N/C) est plus élevé dans la cellule cancéreuse que dans la cellule normale.

Recherches bibliographiques

Les noyaux des cellules cancéreuses sont généralement élargis, souvent disproportionnés par rapport à la taille de la cellule, mais il faut se rappeler qu'ils peuvent avoir le même aspect que ceux des cellules normales (Bouhadeh et al., 2006) .

b) Des anomalies de la forme nucléaire - lobulation, indentations, encoches - sont fréquents dans les cellules malignes :

Les noyaux des cellules cancéreuses sont souvent hyper chromatiques. Leur chromatine est dense, grossière, granuleuse, elle peut être distribuée en amas, en mottes ou le long de la membrane nucléaire ce qui entraîne un épaissement de cette membrane (Bouhadeh et al., 2006) .

c) Des anomalies chromosomiques : Dans les cellules cancéreuses, les chromosomes ont des aspects morphologiques anormaux : Rupture, délétions, forme en anneau, caryotypes anormaux (Bouhadeh et al., 2006) .

d) Des anomalies de la taille de la forme et du nombre des nucléoles sont très caractéristiques d'une cellule maligne. D'une façon générale, les nucléoles deviennent plus proéminents (Bouhadeh et al., 2006) .

e) La membrane nucléaire peut montrer des gonflements et des projections. Le plus souvent elle est épaissie, irrégulière. On note aussi une diminution des pores nucléaires (Bouhadeh et al., 2006) .

I.3.2.1.2. Anomalies cytoplasmiques :

- La taille du cytoplasme peut varier d'une cellule cancéreuse à l'autre (l'anisocytose).
- La cellule cancéreuse a peu de cytoplasme. Ceci rend l'hypertrophie nucléaire encore plus disproportionnée avec une augmentation du rapport N/C (Bouhadeh et al., 2006) .
- Basophilie par augmentation du contenu en acide nucléique et en protéines (Marck et Sastre-Garau, 2010).
- Diverses inclusions et vacuoles de mucine, de glycogène ou de lipides (Marck et Sastre-Garau, 2010).

La membrane cellulaire a un aspect épaissi. Les modifications de sa composition physico-chimique expliquent les comportements de la cellule maligne. Les tissus cancéreux montrent des différences quantitatives et qualitatives des interconnexions intercellulaires (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.2.2. Anomalies fonctionnelles :

I.3.2.2.1. Perte de l'inhibition de contact et de l'adhérence :

Un des traits caractéristiques des cellules cancéreuses est leur pauvre adhésivité les unes par rapport aux autres. L'adhérence est d'autant plus pauvre que le cancer est moins différencié. En culture, les cellules malignes s'empilent en plusieurs couches les unes sur les autres, au

lieu de former une monocouche. C'est ce qu'on appelle « une perte de l'inhibition de contact » (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.2.2.2. Le cycle cellulaire :

Une des propriétés des cellules cancéreuses est leur capacité de se répliquer dans des conditions où la réplication des cellules normales est inhibée.

Les mécanismes gouvernant la réplication des cellules et leur mort physiologique (apoptose) sont perturbés (Bouhadeh et al., 2006).

La durée du cycle cellulaire est plus longue que normalement dans la cellule cancéreuse.

I.3.2.2.3. Anomalies mitotiques :

Elles sont reconnues comme un critère de malignité :

- Anomalies quantitatives de l'index mitotique : Il y a augmentation du nombre de cellules en mitose dans le cancer.
- Anomalies qualitatives : Mitoses anormales, figures mitotiques avec distribution anormale des chromosomes ou nombre excessif de fuseaux mitotiques (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.2.2.4. La différenciation cellulaire :

Est la capacité que possède la cellule d'atteindre un stade de maturité biologique et morphologique, caractérisé par un produit terminal fonctionnel.

Les manifestations de la différenciation résident dans le cytoplasme. Les cellules cancéreuses sont capables d'une différenciation et de formation d'enzymes et de protéines fonctionnellement actives. Elles sont capables de présenter des fonctions présentes au cours de la vie embryonnaire. Exemple des antigènes fœtaux (Bouhadeh et al., 2006).

I.3.3. Lésions génétiques d'une cellule cancéreuse :

Il est maintenant largement admis que le cancer est un ensemble de maladies qui résulte de l'accumulation de modifications génétiques (Fearon et Vogelstein, 1990). Les nombreuses altérations identifiées comprennent des mutations dans les gènes oncogènes et suppresseurs de tumeurs, des amplifications et des délétions de gènes, ainsi que des réarrangements chromosomiques. Les effets de ces altérations génétiques se combinent pour fournir un avantage de prolifération et de survie aux cellules. D'autres changements moléculaires peuvent également se produire, permettant au néoplasme résultant d'envahir les tissus environnants et de se métastaser à d'autres organes (Piton et al., 2017).

I.3.3.1. Les gènes impliqués dans une carcinogenèse :

I.3.3.1.1. Les oncogènes :

L'activation de proto-oncogènes cellulaires en oncogènes a été le premier mécanisme identifié lors de l'oncogenèse chez l'homme. Les proto-oncogènes cellulaires ont été

initialement définis par leur homologie avec les oncogènes des rétrovirus transformant qui sont responsables de tumeurs d'apparition rapide chez l'animal (Badique, 2013).

Ultérieurement, les proto oncogènes cellulaires ont été identifiés par des expériences de transformation *in vitro* de fibroblastes de souris, après transfection (introduction dans la cellule) d'ADN génomique extrait de tumeurs humaines. Cette expérience, permettant de détecter la forme activée de certains proto-oncogènes en oncogènes, est positive dans environ 15% des tumeurs malignes humaines (Badique, 2013).

Les oncogènes ont été classiquement définis comme des gènes, à caractère dominant, qui, lorsqu'ils sont exprimés de façon dérégulée ou lorsque leur structure est altérée, contribuent au phénotype transformé d'une cellule (Knudson, 2001). Actuellement, plus de 100 oncogènes ont été décrits dans les hémopathies malignes humaines. Ces gènes codent pour des protéines de fonctions très diverses. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription, des activateurs ou des répresseurs transcriptionnels, mais aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine (Badique, 2013). D'autres jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire comme la protéine anti-apoptotique BCL-2, les récepteurs de facteurs de croissance, les effecteurs intracellulaires de la transmission du signal comme les protéines de la famille Ras et des tyrosines kinases intracellulaires (Gisselbrecht, 2003).

I.3.3.1.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs (GST) :

Ce sont des gènes qui, à l'état sauvage dans la cellule, contribuent à l'élimination des tumeurs puisqu'ils agissent sur la répression du cycle cellulaire. Ils sont impliqués dans l'induction de l'apoptose lorsqu'ils sont mutés et se comportent alors comme des allèles récessifs. Cela implique que les deux allèles doivent être mutés pour que la cellule soit en danger, et c'est la perte de fonctionnalité de ce gène qui est dommageable pour la cellule.

Les GST sont associés à une forme de cancer héréditaire et l'effet récessif de leur inactivation est expliqué par la théorie du double phénomène mutationnel (**Fig.7**). Dans certains cancers héréditaires, comme le rétinoblastome, le cancer du rein familial, les sujets malades présentent une mutation germinale sur un des deux chromosomes issus du père ou de la mère. Un deuxième événement survient au cours de la vie, une mutation somatique (acquise) sur le même locus de l'autre chromosome. Il peut s'agir d'une mutation sur la séquence de l'ADN ou d'une méthylation anormale (le gène suppresseur de tumeur est inactivé). Le gène n'étant plus fonctionnel, une tumeur se développe. En revanche, ces mêmes cancers peuvent être acquis (donc, non héréditaires). Dans ce cas-là, deux événements successifs sur le locus de chaque chromosome sont nécessaires pour que la tumeur se développe (Knudson, 2001).

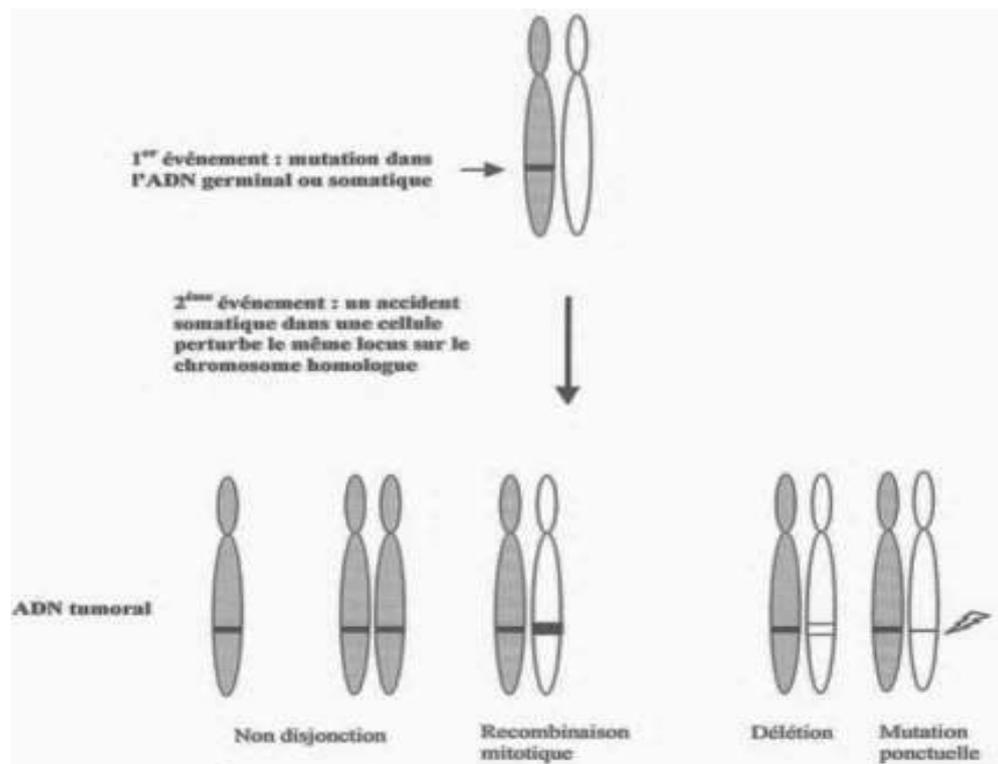


Figure 7 : La théorie du double événement mutationnel (Badique, 2013).

I.3.3.1.3. Les gènes de la stabilité génomique :

Ces gènes protègent l'intégrité du génome, ils sont classés comme gènes suppresseurs de tumeur et ont un rôle dans la régulation de mécanismes particuliers impliqués dans la réparation d'ADN (Badique, 2013).

Les systèmes de réparation sont répartis en 2 catégories en fonction de l'origine de la mutation : Système de réparation des mésappariements (mismatchrepair) et système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair) (Badique, 2013).

A. Système de réparation des mésappariements (mismatchrepair):

- ✓ Intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication (dérapage de l'ADN polymérase) (Fouret, 2002).

B. Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair) :

- ✓ Il s'agit d'un système de réparation de mutations induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques) (Fouret, 2002).

I.4. Cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col utérin est un cancer à évolution lente. Son incidence et sa mortalité ont diminué pendant ces 20 dernières années grâce au dépistage cytologique et au traitement des

lésions précancéreuses, qui sont associées à certains types de papillomavirus dits oncogènes (Monge, 2007).

I.4.1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent (Muñoz et al., 2003), estimé à 528 000 nouveaux cas et à environ 266 000 décès dans le monde en 2012 (Baskaran et al., 2015).

En Afrique, le nombre de cas du cancer du col estimé chaque année est de 78.897, soit une incidence standardisée sur l'âge de 29,3% pour 100.000 par an, avec de grandes variations entre les régions : 42,7% pour 100.000 par an en Afrique de l'Est (pic en Tanzanie : 68,6% pour 100.000 par an), 38,2% pour 100.000 par an en Afrique du Sud, 29,3% pour 100.000 par an en Afrique de l'Ouest, 28% pour 100.000 par an en Afrique Centrale et 12,1 pour 100.000 par an en Afrique du Nord où l'incidence varie entre 6,8 pour 100.000 par an en Tunisie, et 13,2% pour 100.000 par an au Maroc (Diouri, 2008).

En Algérie, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent estimé à 12,5%. Il faut noter la stagnation, voire une petite diminution de l'incidence brute du cancer du col de l'utérus qui a été longtemps le deuxième cancer féminin (Zitouni et al., 2014).

I.4.2. Définition du cancer du col de l'utérus :

C'est une maladie de la muqueuse du col de l'utérus, autrement dit du tissu qui le recouvre. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique (INCa, 2011).

La quasi-totalité des cancers du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes, 85% se développent à partir de l'épithélium de l'exocol. Environ 15% sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium de l'endocol (Stevens et Lowe, 2006).

C'est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection (Duport, 2008). Les HPV-16 et HPV-18 sont les types les plus communs identifiés et représentent 50% et 10% respectivement, des types viraux impliqués dans le cancer invasif (Bosch et al., 2002).

I.4.3. Le papillomavirus Humain HPV :

Les papillomavirus du latin papilla, signifiant bouton, et du suffixe grec-ome désignant le caractère tumoral (Baseman et Koutsky, 2005), sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et chez l'animal et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 chez le lapin (Monsonogo, 1988), les papillomavirus sont spécifiques de leur hôte et constituent une classe de virus ubiquitaire, résistants, très

anciens, stables sur le plan génétique, et qui ont réussi à évoluer avec leurs hôtes respectifs. (De Villiers et al., 2004).

I.4.3.1. Structure des HPV :

Les virions HPV ne sont pas enveloppés. Ils possèdent une capsid à symétrie cubique en structure icosaédrique, de 55nm de diamètre et un ADN bi caténaire, circulaire. Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Virus nus, ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard et al., 2010).

I.4.3.1.1. La capsid :

La capsid des HPV, à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion (**Fig. 8**).

Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 (Pereira et al., 2009).

La protéine L1, est capable à elle seule de s'auto-assembler pour reconstituer une capsid synthétique identique à la capsid naturelle du virus (Modis et al., 2002).

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 capsid, dite protéine mineure, joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a plutôt, un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte (Buck et al., 2008).

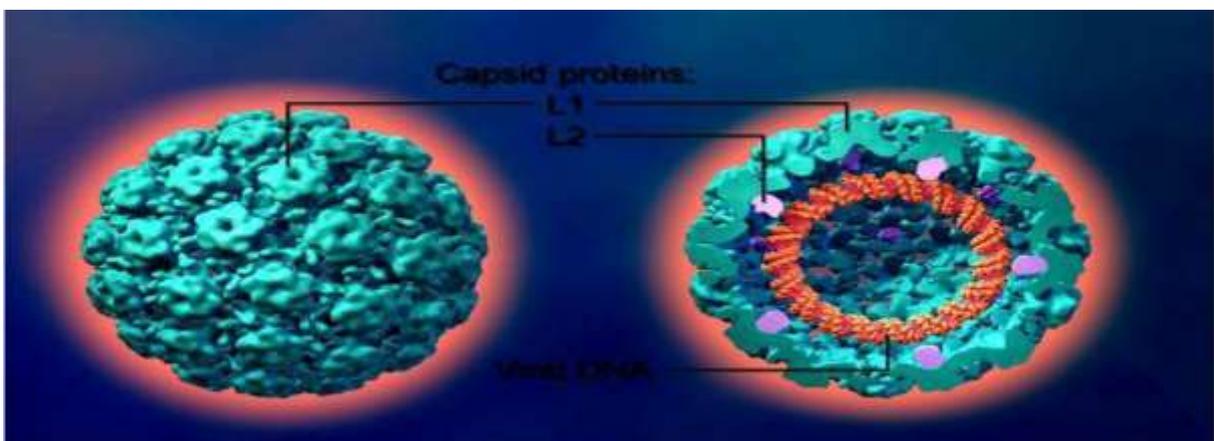


Figure 8 : Structure de l'HPV (Modis et al., 2002).

I.4.3.2. Les propriétés biologiques des protéines virales :

Les principales protéines précoces responsables de la carcinogenèse sont les protéines E5, E6 et E7. Les protéines E1, E2 et E4 jouent un rôle dans la réplication virale. Le rôle de toutes ces protéines est présenté sur le tableau, (**Annexe 1**).

I.4.3.3. Types des papillomavirus Humains :

-HPV à bas risque :

Il s'agit le plus souvent des HPV de types 6 et 11 responsables des condylomes acuminés génitaux. On peut également retrouver des types viraux dans les condylomes et les dysplasies légères dans moins de 30 % des cas. Parce qu'ils ne sont jamais associés au cancer du col, ils sont considérés comme à bas risque (Monsonogo, 2007).

-HPV à haut risque :

Il s'agit d'HPV 16 et 18 le plus souvent plus de 18 types viraux sont considéré. Parce qu'on le retrouve associé au cancer du col dans presque 100% des cas, ces types viraux sont appelés papillomavirus à risque. On les retrouve essentiellement dans les lésions de bas grade ou CIN1 (70%) et dans les lésions de haut grade CIN2, CIN3 (98%).

Le site le plus fréquemment concerné par l'infection à papillomavirus est le col de l'utérus. Ceci tient à la vulnérabilité particulière de la zone de transformation du col. Cependant, le vagin, la vulve, l'anus peuvent plus rarement être le siège de lésions dysplasiques, les virus à risque pénétrant la muqueuse au travers des micro-traumatismes. Le risque de cancer est moins fréquent pour les lésions de la vulve et de l'anus (Monsonogo, 2007).

Tableau 1 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (Segondy, 2008) :

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

I.4.3.4. Mode de transmission :

La transmission des HPV se fait souvent par :

- **Contact direct** : A travers les excoriations de l'épiderme ou des muqueuses d'une personne à une autre (hétéro-inoculation) ou du sujet à lui-même. L'infection génitale à HPV est transmise par contact sexuel (Monsonogo, 2006).
- **Contact indirecte** : Par contact avec des objets et surfaces contaminés (piscines et douche favorisent la propagation des verrues plantaires) (Bosch, 2006).

Il existe au moment de l'accouchement des possibilités de transmissions du HPV de la mère au nouveau-né (Rombaldi, 2008).

I.4.4. Histoire naturelle de l'infection :

I.4.4.1. Infection par HPV haut risque :

L'infection par un HPV est une condition nécessaire au développement d'un cancer du col utérin, comme en témoigne la présence du génome viral, retrouvée dans 99,9 % des cancers du col et dans plus de 80 % des lésions de haut grade (Alain et al., 2010).

I.4.4.2. La persistance des lésions cervicales précancéreuses :

Il est plausible que l'infection par le HPV à haut risque se produit tôt dans la vie, peut persister et en association avec d'autres facteurs favorisant la transformation des cellules, peut conduire à une progression graduelle de la maladie (Burd, 2003), sous forme des lésions qui sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer (Edith et Sylvie, 2003).

On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique (**Annexe 2**) :

A- La classification histologique:

Les modifications associées au HPV sont appelées néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN ; Cervical Intraépithelial Néoplasie) et sont notées de 1 à 3, en fonction de la profondeur des cellules anormales (**Fig. 9**). Le système CIN est basé sur l'architecture des tissus et a été introduit en 1973 pour promouvoir le concept de la maladie à partir de lésions précurseurs de cancer invasif (Burd, 2003).

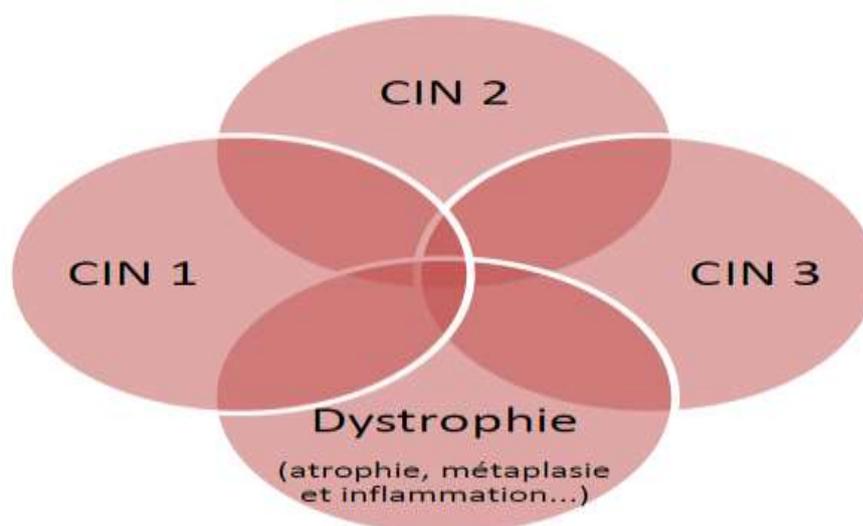


Figure 9 : Chevauchements diagnostiques dans les CIN (Burd, 2003).

Recherches bibliographiques

-CIN 1 : Comprend une dysplasie légère et condylomes (verrues anogénitales), et comprend des lésions dans lesquelles seulement un tiers de la profondeur de l'épithélium est anormal (Fig. 10) (Braaten et Laufer, 2008).

-CIN 2 : Comprend des lésions avec une prolifération anormale jusqu'à deux tiers de l'épithélium (**Fig. 11**) (Braaten et Laufer, 2008).

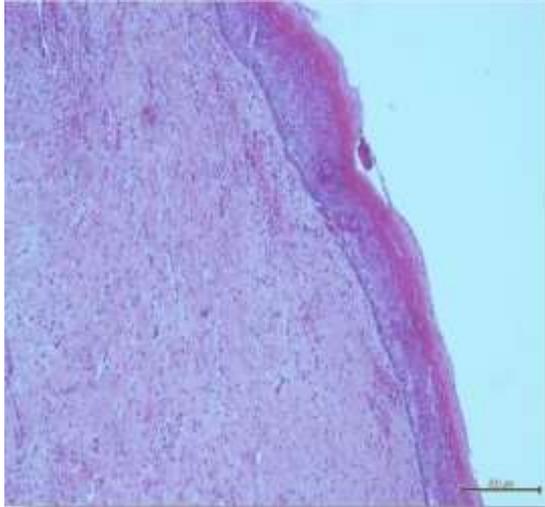


Figure 10 : Coupe histologique de CIN1 (Gx20).

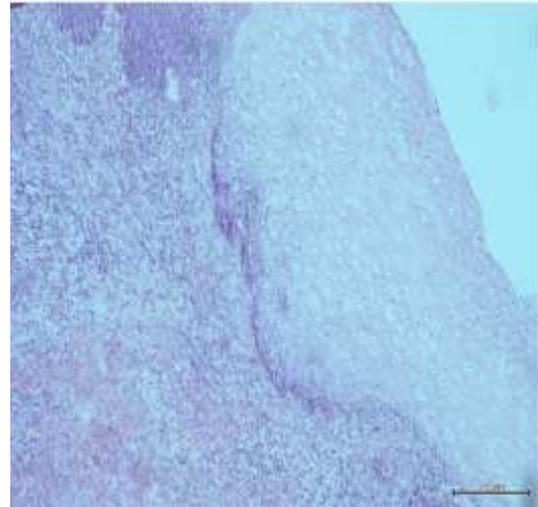


Figure 11: Coupe histologique de CIN2 (Gx20).

-CIN 3 : Qui comprend la dysplasie sévère et carcinome in situ (CIS), l'ensemble de l'épithélium est anormal (Braaten et Laufer, 2008).

B- La classification cytologique :

Les changements cytologiques dans l'épithélium malpighien sont appelés lésions intraépithéliales squameuses (SIL ; squamous intraepithelial lesions) et peuvent être caractérisées comme bas ou de haut grade (Braaten et Laufer, 2008). Cette classification est basée sur le système de Bethesda qui a été introduit en 1988 (Burd, 2003).

Le système Bethesda 2001 classe les anomalies des cellules squameuses en quatre catégories :

- **ASC** (cellules squameuses atypiques).
- **LSIL** (lésions intraépithéliales squameuses de bas grade), lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1.
- **HSIL** (haute qualité lésions intraépithéliales squameuses), lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3.
- **Le carcinome spinocellulaire** (Burd, 2003 ; OMS, 2007).

I.4.4.3. Progression vers un cancer invasif :

On parle de cancer invasif quand des cellules anormales envahissent l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux sous-jacent à la membrane basale (**Fig.12**). Le processus débute par un stade microinvasif, invisible à l'œil nu lors de l'examen au spéculum et qui ne peut être diagnostiqué qu'après examen histologique d'un échantillon de tissu provenant d'une biopsie par conisation ou d'une hystérectomie. Le stade micro invasif évolue ensuite vers des lésions plus importantes qui peuvent s'étendre au vagin, aux parois pelviennes, à la vessie, au rectum et aux organes distants. S'il n'est pas traité, le cancer du col évolue de façon tout à fait prévisible et l'issue en sera presque toujours fatale. Quatre voies, généralement séquentielles, participent au processus de progression du cancer invasif : (I) Propagation à l'intérieur du col. (II) Propagation aux structures voisines. (III) Propagation par voie lymphatique. (IV) Métastases à distance (OMS, 2007).

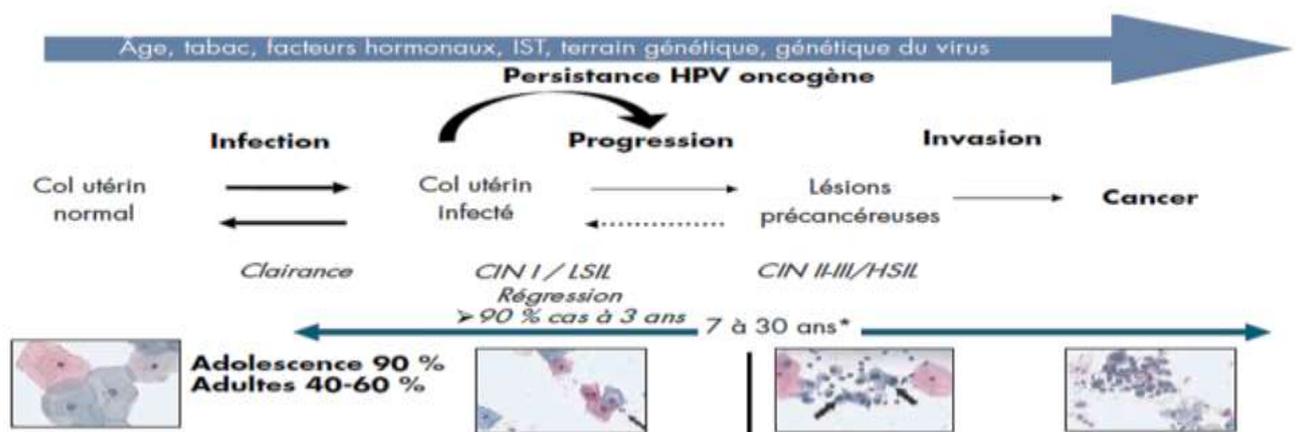


Figure 12 : Schéma présentant l'évolution vers une prolifération maligne au cours d'une infection par un HPV muqueux génital (Alain et al., 2010).

I.4.5. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin :

L'incidence de différents facteurs sur la fréquence de survenue des cancers du col a été largement étudiée (Mougin et al., 1998).

I.4.5.1. Cofacteurs liés au HPV :

- Type viral : Il est démontré que les femmes qui ont acquis des HPV à haut risque ont un risque accru de développement de néoplasies cervicaux (Monsonogo, 2006).
- Infection simultanée avec plusieurs types oncogéniques : Elle est associée à des taux plus élevés de cancer du col utérin, de l'anus, de la vulve, du vagin et du pénis. (OMS, 2007 ; Palefsky et Rubin, 2009).
- Charge virale : Une charge virale élevée est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente (Monsonogo, 2006).

- Persistance virale : La persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux, en particulier E6 et E7 des HPV à risque (Blanc, 2005).

I.4.5.2. Facteurs d'hôte :

- Statut immunitaire : Chez les individus souffrant d'immunodéficience, les infections à HPV ont plus souvent tendance à persister et le développement de lésions précancéreuses et cancéreuses est plus rapide (OMS, 2007).

- Comportement sexuel : Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant 10 partenaires différents, comparativement à celles ayant un seul partenaire. Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans (Mougin et al., 1998).

I.4.5.3. Facteurs exogènes :

- Tabagisme : Le tabagisme actif est significativement associé aux lésions cervicales. Il diminue la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infections persistantes. Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin (Blanc, 2005).

- La co-infection par des germes transmis sexuellement : Principalement le VIH, mais aussi le virus herpes simplex 2 (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* (OMS, 2007).

- Contraceptifs oraux : L'utilisation de contraceptifs oraux pendant cinq ans ou plus est un cofacteur qui augmente jusqu'à quadrupler le risque du cancer du col utérin chez les femmes qui sont porteuses de l'ADN d'HPV (Castellagué et al., 2006).

Chapitre II :
Matériel et méthodes

Matériel et méthodes

Notre étude anatomopathologique a été faite au niveau de l'établissement public de santé de proximité (EPSP) Ouled Yaich unité de cytologie laboratoire FCU, Ali Berzali – BLIDA.

II.1. Dépistage du cancer du col:

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

II.1.1. Matériel

II.1.1.1. Matériel biologique :

Ce matériel est de type cytologique, rapportant des cellules isolées. Il permet le diagnostic d'une anomalie locale.

Le matériel cytologique est obtenu par grattage de cellules exfoliées d'une muqueuse, c'est un frottis.

Les cellules récupérées par frottis sont directement étalées sur une lame puis colorées.

II.1.1.2. Matériel non biologique :

Il est constitué d'instruments divers, d'appareils et de réactifs :

Les instruments sont représentés par des éléments variés tels que les seringues pinces, les bacs de coloration, les lames, les lamelles...

Les réactifs sont des substances chimiques et des anticorps intervenant à différents niveaux de la préparation (Annexe 3) :

- Le formol pour la fixation.
- Les alcools (Ethanol 100% de la marque Honeywell, Alcool 96% de la marque Grade pharma) pour la déshydratation.
- Le Xylène (de la marque Honeywell) pour l'éclaircissement.
- Le milieu de montage.
- Les différents colorants : Papanicolaou.

II.1.2.Méthodes :

II.1.2.1. Prélèvement du frottis :

1-L'étape commune :

Le frottis devrait être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, en dehors de toute thérapeutique locale ou d'infection, si nécessaire, après traitement oestrogénique chez la femme ménopausée. Il faut éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant.

- Moment idéal: Pas de produits locaux, pas de métrorragies, période pré-ovulatoire (mais ce qui compte c'est de faire des FCV).

- Renseigner le cytologiste : Age, DDR, motif du FCV, contexte clinique (atrophie, cervicite, prolapsus...).

- Exposer et moucher le col : Pince languette avec coton hydrophile et débarrasser le col de ses sécrétions physiologiques.

- Utiliser l'instrument adapté à la zone de jonction :

=> Exocervicale : Spatule d'Ayre ou trident.

=> Endocervicale : Ecouvillon ou brosse type Cytobrush®.

- Adresser au laboratoire :



Spatule d'Ayer



Trident



Cytobrosse

Figure 13 : Les types d'instruments utilisés pour le prélèvement d'un frottis

2- Technique conventionnelle, dite Papanicolaou :

La technique conventionnelle de Papanicolaou comprend deux temps :

- L'un, exocervical : Le prélèvement se fait idéalement à l'aide de la spatule d'Ayre dont la forme permet d'épouser la surface de l'exocol et de pénétrer dans l'endocol. Ainsi la partie concave s'applique sur la zone de jonction et sur l'exocol qu'elle balaye par un mouvement de rotation effectuant au moins un tour complet. Le plus souvent elle explore mal le canal cervical.
- L'autre, endocervical : C'est un ramonage fait à l'aide d'un écouvillon ou d'une brosse.

De nombreuses brosses existent sur le marché ; on leur reproche en plus de provoquer de petites hémorragies fréquentes, de ramener des placards épais de cellules.

3- Frottis en milieu liquide:

La cytologie cervico-utérine en milieu liquide correspond à un prélèvement qui met les cellules en suspension dans un liquide de conservation. Le prélèvement se fait de la même manière que celui du frottis selon Papanicolaou en utilisant une brosse en plastique qui peut prélever la jonction squamocylindrique et l'endocol ou en combinant l'usage d'une spatule et d'une brosse endocervicale.

Le matériel cellulaire prélevé est immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport au laboratoire. Il existe différentes méthodes automatisées procédant par filtration et collection des cellules sous vide sur une membrane avec transfert des cellules sur une lame (Thinprept) ou par centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité (Cytoricht). L'étalement en couche mince élimine en grande partie les cellules inflammatoires, la nécrose et les hématies et supprime la plupart des artefacts de superposition, mais elle prive aussi les anatomocytologistes des repères visuels habituels. Il en résulte un nécessaire apprentissage de ces nouveaux rapports morphologiques.



Figure 14 : Prélèvement en milieu liquide

Matériel et méthodes

II.1.2.2 L'étalement sur lame :

L'étalement sur lame doit être régulier, de bonne épaisseur et rapide pour prévenir le dessèchement.

C'est un geste unique, quel que soit le site et l'instrument du prélèvement ; il consiste à faire, sans appuyer, un frottement de toute la surface de la spatule ou de la brosse sur une lame en verre propre.

Les mouvements irréguliers d'étalement (circonvolution, va et vient) sont à proscrire, car ils froissent les cellules et sont à l'origine d'artefacts.

- * La technique VCE : Proposée par Weid et Bahr, qui consiste à étaler sur la même lame les prélèvements vaginaux, exocervicaux et endocervicaux, est économique et permet une lecture rapide. Cette méthode a l'avantage majeur d'autoriser une étude comparative très précise des échantillons cellulaire avec une excellente fiabilité. Mais elle exige une grande dextérité au moment du prélèvement et de la fixation pour éviter la dessiccation.



Figure 15 : Etallement du prélèvement

II.1.2.3. La fixation :

Le but de la fixation des frottis est de préserver la morphologie des cellules.

La fixation doit suivre immédiatement l'étalement pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules et modifie leurs affinités tinctoriales.

Sans se dessaisir de la lame, on la nébulise avec un fixateur spécifique à la cytologie.

L'agent fixateur ne doit pas être toxique ou volatil, et son prix doit être raisonnable.

Les atomiseurs contiennent de l'alcool isopropilique et du glycol de polyéthylène qui en séchant protège les cellules.

Le polyéthylène glycol doit être éliminé par un bain d'alcool avant la coloration.

Matériel et méthodes

Pendant la fixation, il faut tenir l'atomiseur à environ 30cm de la lame. Plus près, il y a risque de chasser les cellules de la lame, de les léser ou de provoquer des images d'artefact difficiles à interpréter. Plus loin il y a risque de fixation incomplète.



Figure 16 : Fixation du prélèvement

II.1.2.4. Identification des frottis et renseignement clinique :

L'identification des frottis doit être réalisée au moment de la prise du frottis ; après la fixation et avant la mise en boîte de transport, la fiche de renseignements cliniques doit être correctement complétée et jointe aux lames.

On mentionnera l'âge, la date des dernières règles ou de la ménopause, les antécédents ou l'existence d'une lésion ou de traitement en cours, les aspects macroscopiques du col et du vagin.

L'identification d'une lame ayant une extrémité dépolie se fait au crayon ; sans bord dépoli, il faut graver l'identification à la pointe de diamant. Il est essentiel que cette inscription de l'identité résiste aux étapes de fixation et de coloration.

II.1.2.5. Le transport des lames :

Les frottis fixés et séchés sont aisément transportés dans des portes lames en carton ou en plastique. Sinon, les lames une fois bien séchées seront enveloppées dans une feuille de papier en évitant tout frottement et cassure.

II.1.2.6. Coloration :

La coloration utilisée est celle de Papanicolaou, cette dernière associe un colorant nucléaire, l'hématoxyline de Haris et des colorants cytoplasmiques, l'orange G et le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou.

Matériel et méthodes

Le mode opératoire est le suivant :

- 1- Préfixation dans l'alcool 70% pendant 30 secondes.
- 2- Puis dans l'alcool 50% pendant 30 secondes.
- 3- Rinçage à l'eau distillée pendant 30 secondes.
- 4- Coloration par l'hématoxyline de Haris pendant 3 minutes.
- 5- Rinçage à l'eau courante pendant 6 minutes (2 fois).
- 6- Rinçage dans un bain d'alcool 70% pendant 30 secondes.
- 7- Coloration par la solution orange G pendant 3 minutes.
- 8- Rinçage dans un bain d'alcool à 90% pendant 30 secondes. (2 fois)
- 9- Coloration par le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou pendant 3 minutes.
- 10- Rinçage dans un bain d'alcool à 90% pendant 30 secondes.
- 11- Immersion dans de l'alcool absolu pendant 30 secondes (2 fois).
- 12- Passage dans plusieurs bains successifs de xylène (30 secondes chacun).



Figure 17: Etapes de coloration Papanicolaou

II.1.2.7. Montage des lames:

Le but de cette étape est d'assurer une protection contre la décoloration et la détérioration de la couleur causé par l'oxydation, en plus de protéger l'échantillon contre les multiples manipulations.

Ceci permet d'améliorer la visualisation par le microscope. Le principe de cette étape est de recouvrir l'échantillon étalé sur une lame par une lamelle de verre. Ce montage est maintenu grâce à un produit adhésif.

Le recouvrement de la préparation par une lamelle protectrice en utilisant une « colle » qui est un baume ou résine de montage pour une conservation longue. Le produit généralement utilisé est l'Eukit.

II.1.2.8. Lecture des lames:

Une fois les lames correctement prélevées, étalées, fixées et colorées, la lecture est faite selon quelques règles bien établies.

L'examen se fait à l'objectif 10 et des oculaires 10, la lame est maintenue dans le porte objet de la platine. Le balayage est systématique, et les champs successifs sont légèrement recouvrant pour ne manquer aucune plage du frottis. Ce balayage peut être horizontal ou vertical. Les cellules ou les zones atypiques font l'objet d'un examen plus approfondi à l'objectif 40.

II.2. Étude épidémiologique du cancer du col de l'utérus :

Suite aux conditions connues actuellement et causées par le COVID-19, l'étude épidémiologique du cancer du col de l'utérus pour obtenir nos propres résultats de différents hôpitaux n'a pas pu être réalisée. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes déplacées à la Direction de la Santé et de la population (DSP) de la wilaya de Blida, où l'on nous a remis la répartition des lésions du cancer du col de l'utérus selon l'âge de l'année 2019 dans la wilaya de Blida. Ces données ont été analysées par Excel 2010.

Chapitre III :

Résultats

III.1. Résultats de l'étude cytogénétiques :

Les résultats exposés dans cette étude sont de dix patientes qui représentent différents cas.

III.1.1. Frottis dans les limites de la normalité :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente révèle un frottis avec un fond propre, des cellules de taille normale avec un cytoplasme basophile ou éosinophile, et un noyau rond, régulier, voire figure 18.

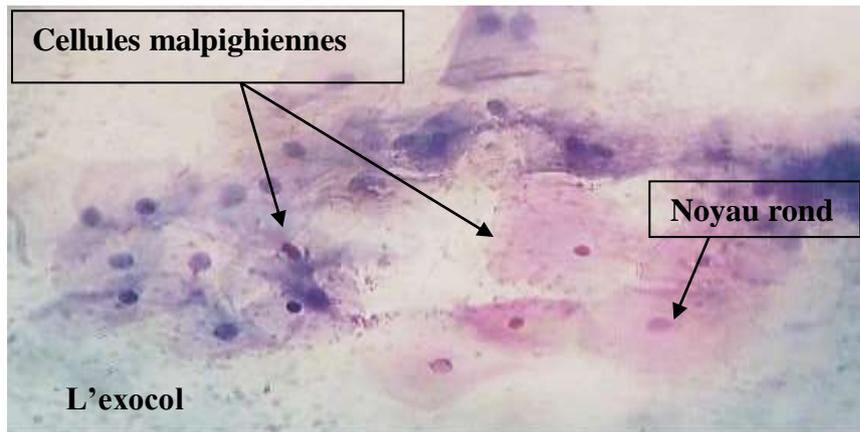


Figure 18: Frottis normal (Gx400).

III.1.2 Frottis de type inflammatoire :

III.1.2.1. Frottis inflammatoire :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente révèle un frottis avec un fond riche en cellules inflammatoires, on note la présence de nombreux polynucléaires, et des cellules avec noyau un peu volumineux, comme constaté dans la figure 19.

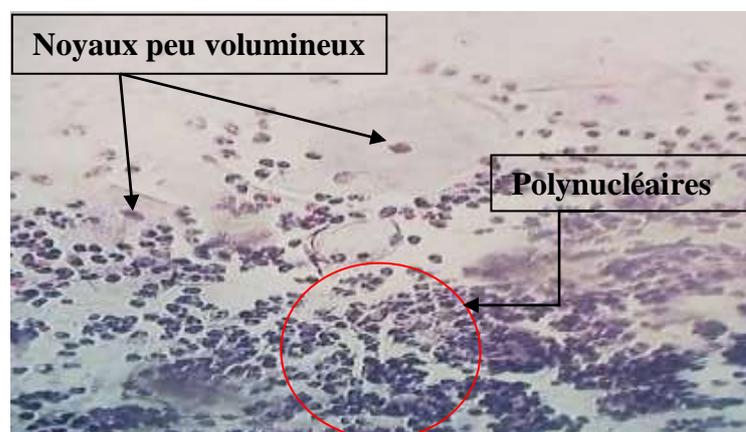


Figure 19: Aspect cytologique d'un frottis inflammatoire (Gx400).

III.1.2.2. Infection mycosique :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente avec une infection mycosique révèle un frottis caractérisé par la présence des cellules superficielles avec une légère anisonucléose, et des filaments mycéliens, comme le montre la figure 20.

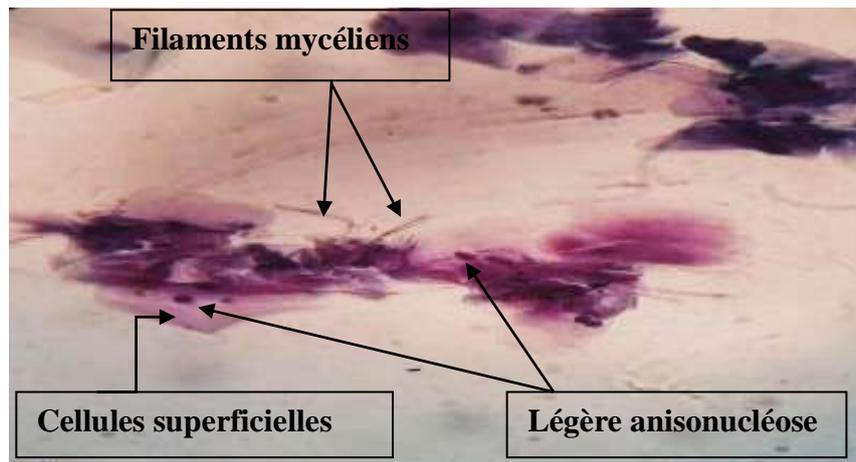


Figure 20: Aspect cytologique d'une infection mycosique (Gx400).

III.1.2.3. Infection à *Cytomégalovirus* :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente âgée de 31 ans avec une infection à *Cytomégalovirus* révèle un frottis caractérisé par la présence de volumineuses inclusions nucléaires, voir figure 21.

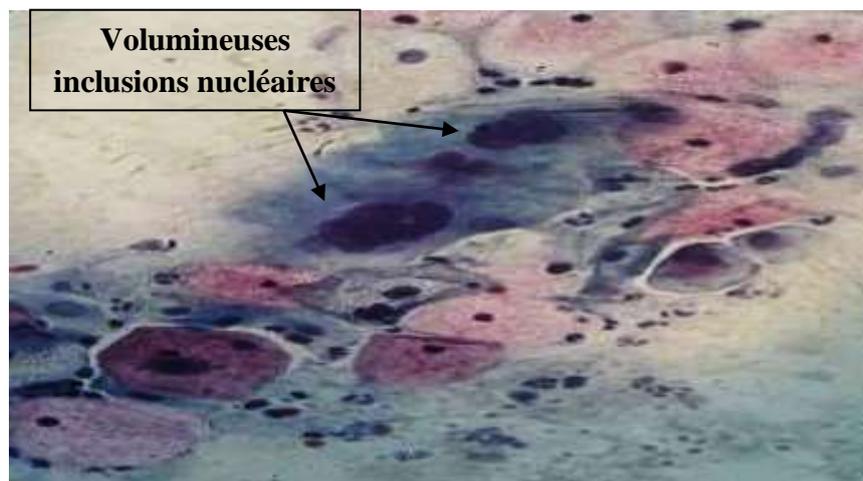


Figure 21: Aspect cytologique d'une infection à *Cytomégalovirus* (Gx400).

III.1.3. Suspicion d'atypies de cellules malpighiennes de haut grade ASC-H :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente âgée de 45 ans, avec suspicion d'atypie de haut grade révèle un frottis caractérisé par le groupement de cellules de tailles variables, aux noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers, comme présenté dans la figure 22.

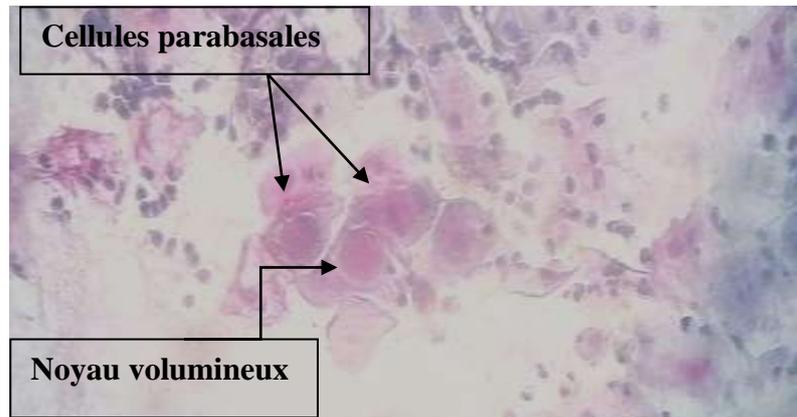


Figure 22: Frottis de type ASC-H (Gx400).

III.1.4. Lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL):

L'étude cytogénétique de deux différentes lames d'une lésion intraépithéliale malpighienne de bas grade révèle deux types de frottis: L'un caractérisé par la présence des cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles avec des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et/ou de leur structure chromatinienne (noyau allongé), et l'autre spécifique à une infection HPV caractérisé par la présence de koilocytes, comme constaté dans les figures 23 et 24.

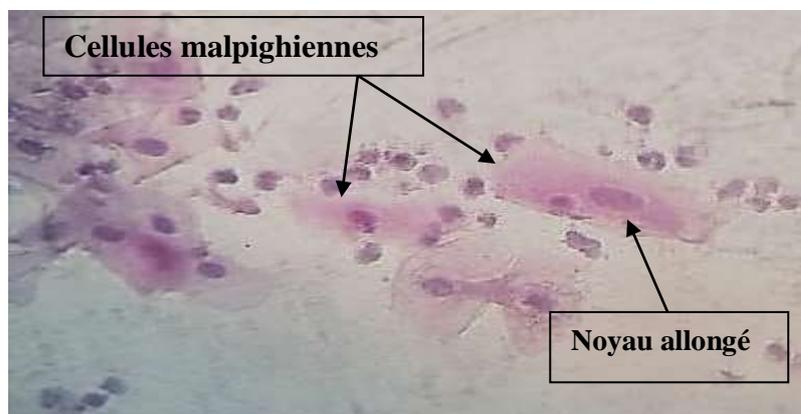


Figure 23: Aspect cytologique d'une LSIL de type I (Gx400).

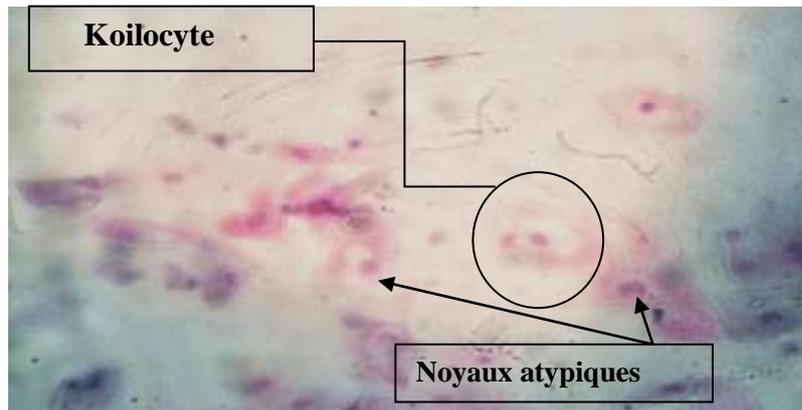


Figure 24: Aspect cytologique d'une LSIL de type II : infection à HPV « koilocytes » (Gx400).

III.1.5. Lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL) :

L'étude cytogénétique d'une lame d'une patiente âgée de 61 ans (ménopausée), avec une lésion intraépithéliales malpighienne de haut grade révèle un frottis caractérisé par la présence de placards des cellules basales et cellules isolées, avec des noyaux augmentés de taille occupe presque toute la cellule, voir figure 25.

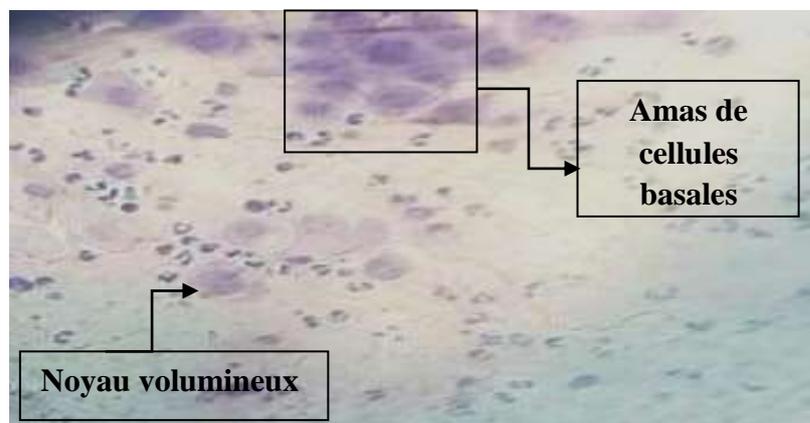


Figure 25: Aspect cytologique d'une HSIL (Gx400).

III.1.6. Atypie des cellules glandulaires (AGC) :

L'étude cytogénétique de deux lames différentes avec atypie de cellules glandulaires révèle un frottis caractérisé par la présence d'amas de cellules glandulaires, comme le montrent les figures 26 et 27.

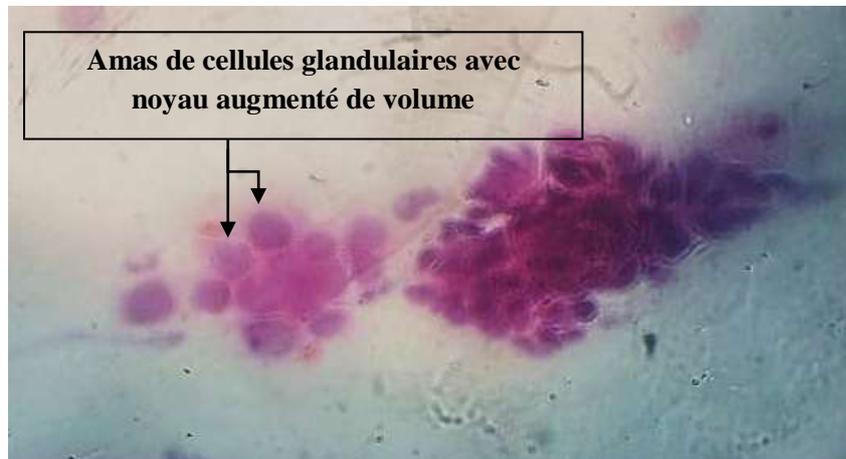


Figure 26: Aspect cytologique d'une AGC (A) (Gx400).

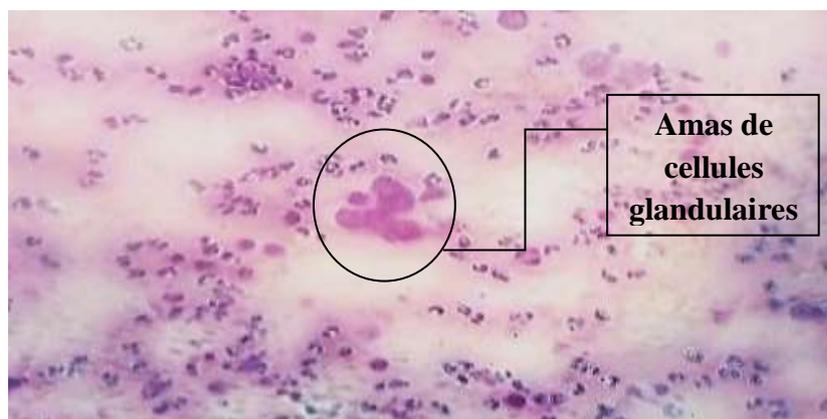


Figure 27: Aspect cytologique d'une AGC (B) (Gx400).

III.2. Etude épidémiologique :

Cette étude épidémiologique tirée de la répartition des lésions du cancer du col utérin de la région de BLIDA de l'année 2019, fait état de 300 cas enregistrés. Les données épidémiologiques récoltées (Annexe 4) ont été résumé selon les cas étudiés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Répartition des différentes lésions du cancer du col.

	ASC-H	Bas grade	Haut grade	AGC	Total	Pourcentage
< 30 ans	1	8	0	1	11	3.66%
30 – 34	1	9	0	4	18	6%
35 – 39	2	5	3	8	23	7.66%
40 – 44	7	13	0	17	43	14.33%
45 – 49	8	26	10	16	70	23.33%
50 – 54	7	33	21	13	77	25.66%
55 – 59	14	8	5	13	42	14%
60 et +	4	3	6	2	16	5.33%
Total	44	105	45	74	300	100%
Pourcentage	14.66%	35%	15%	24.66%	100%	

III.2.1. Répartition des frottis ASC-H selon les tranches d'âge :

La repartition des lésions ASC-H selon les tranches d'âge montre que la lésion est plus fréquente dans la tranche d'âge 55 – 59ans, voir figure 28.

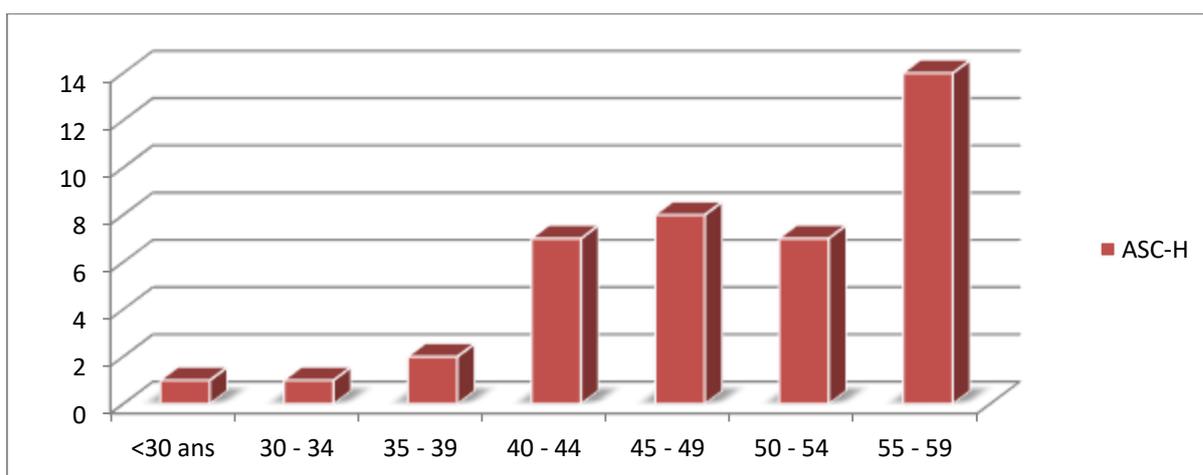


Figure 28: Répartition des frottis ASC-H selon les tranches d'âge.

III.2.2. Répartition des frottis bas grade selon les tranches d'âge :

La répartition des lésions bas grade selon les tranches d'âge est présentée dans la figure 29, montre que la lésion est plus présente dans la tranche d'âge 50 – 54 ans.

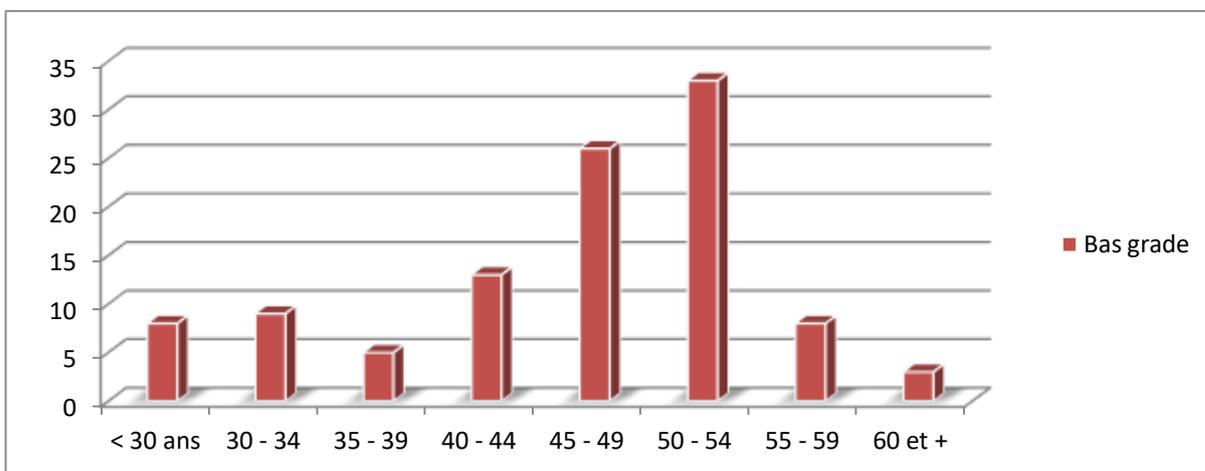


Figure 29: Répartition des frottis bas grade selon les tranches d'âge.

III.2.3. Répartition des frottis haut grade selon les tranches d'âge :

La répartition des lésions haut grade en fonction des tranches d'âge, montre que la tranche d'âge la plus touchée est 50 – 54 ans, comme on peut le constater sur la figure 30.

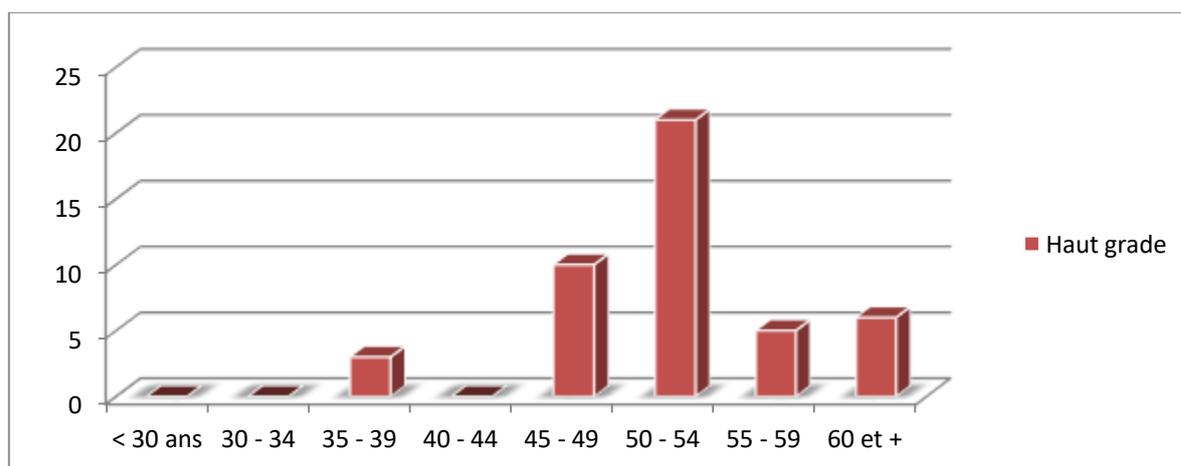


Figure 30: Répartition des frottis haut grade selon les tranches d'âge.

III.2.4. Répartition des frottis AGC selon les tranches d'âge :

La répartition des lésions AGC selon les tranches d'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est 40 – 44 ans, comme on peut le voir sur la figure 31.

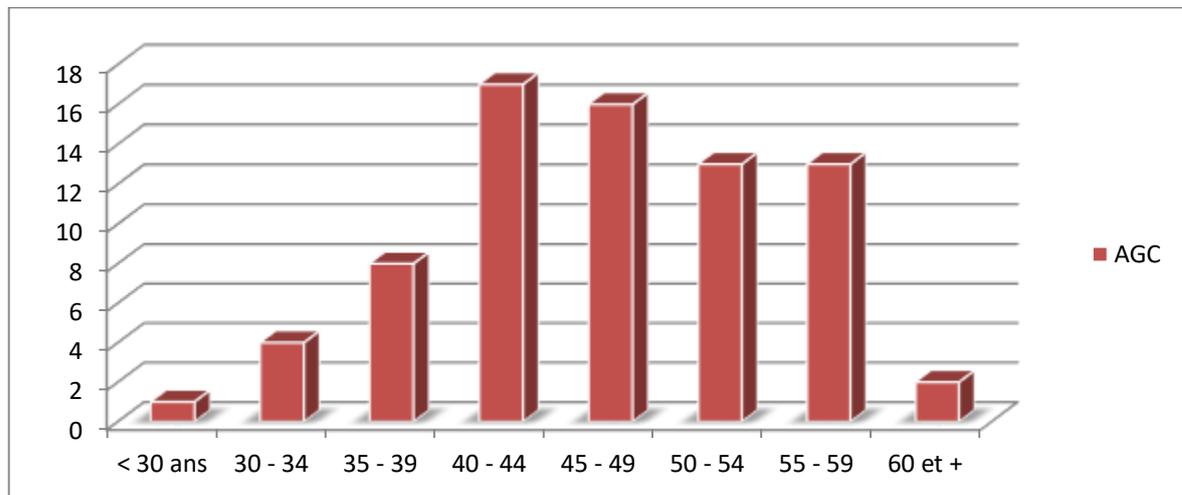


Figure 31: Répartition des frottis AGC selon les tranches d'âge.

III.2.5. Comparaison entre les différentes lésions du cancer du col selon les tranches d'âge :

La comparaison entre les différentes lésions du cancer du col selon les tranches d'âge dans la figure 32 montre que la tranche la plus touchée est celle de 50 – 54 ans.

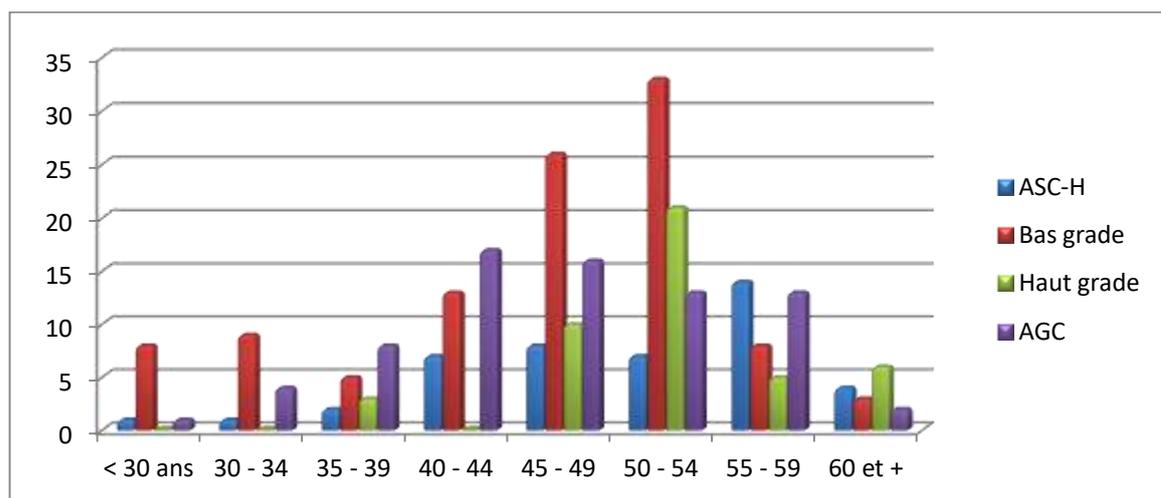
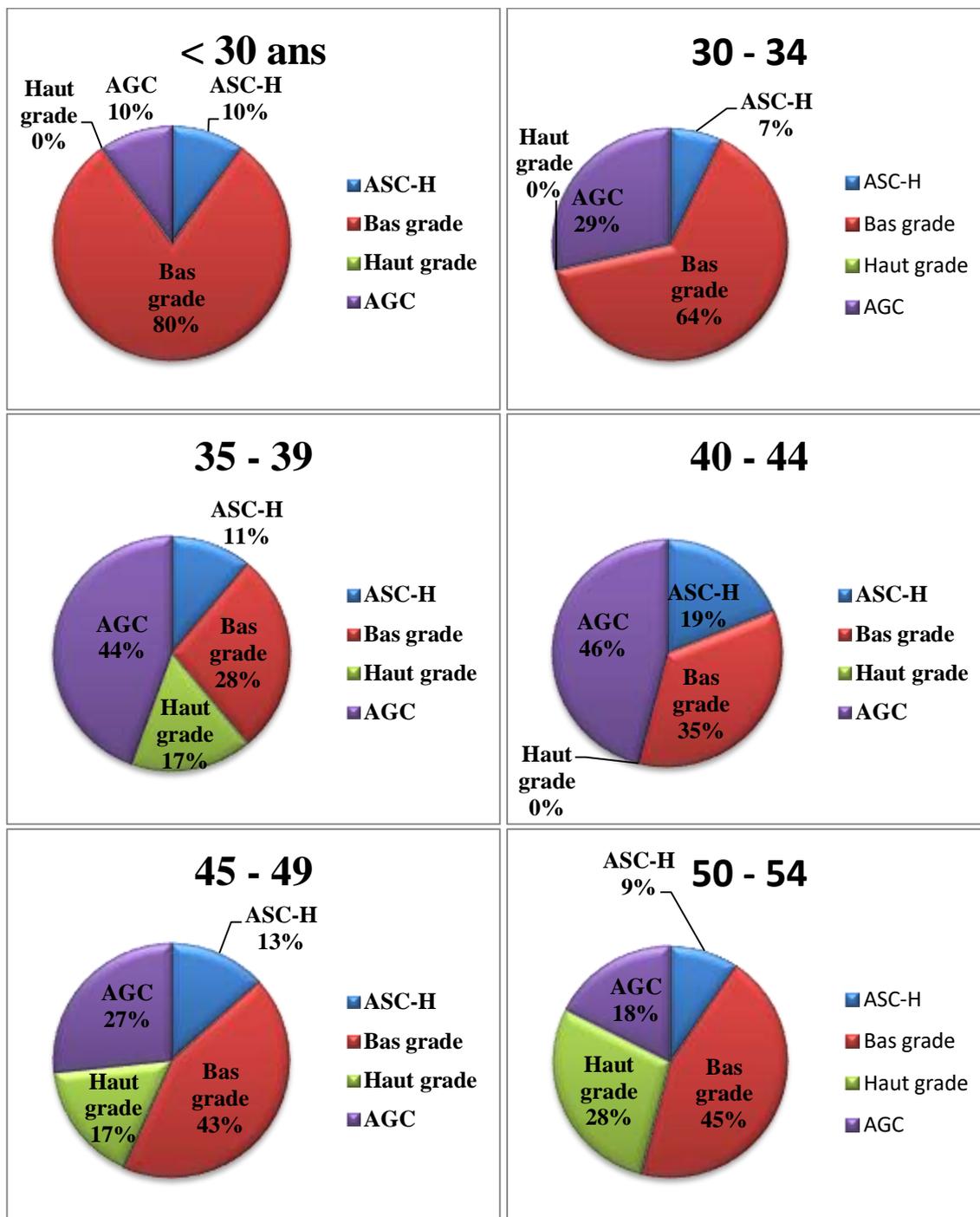


Figure 32: Comparaison entre les différentes lésions du cancer du col selon les tranches d'âge.

III.2.6. Pourcentage des lésions du cancer du col dans les différentes tranches d'âge :

La figure 33 représentée ci-dessous illustre les pourcentages des lésions du cancer du col dans les 8 différentes tranches d'âge à partir de moins de 30 ans jusqu'à plus de 60 ans.



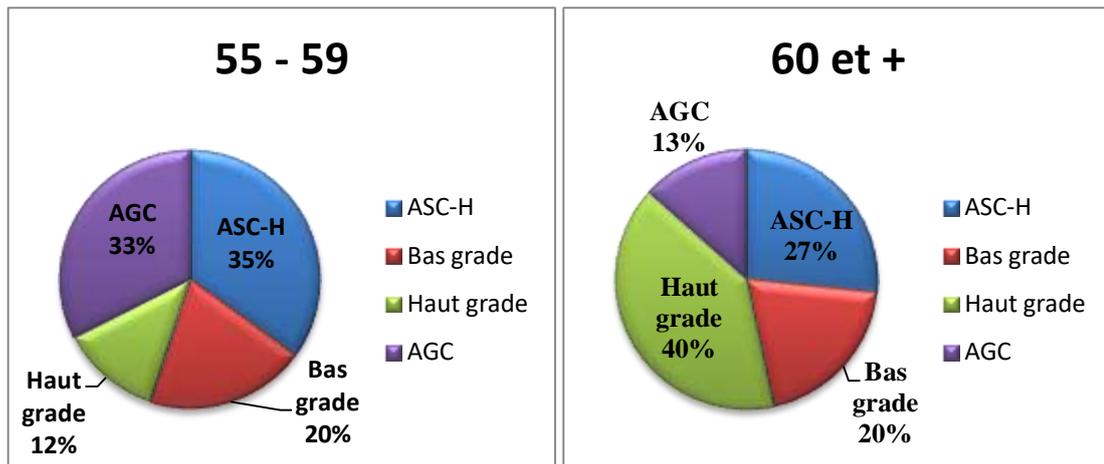


Figure 33: Pourcentage des lésions du cancer du col dans les différentes tranches d'âge.

Chapitre IV :
Discussion

IV.1. Analyse des résultats de l'étude cytogénétique :

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique important, c'est le deuxième cancer qui touche la femme le plus dans le monde, et la cause majeure de décès dû au cancer dans les pays en développement. L'intérêt du dépistage systématique par le FCU consiste en la recherche de lésions précancéreuses, la découverte de ces dernières permettra de traiter précocement ce cancer aux stades pré- invasifs.

Il faut souligner que dans les pays où le dépistage du cancer du col utérin est établi et bien organisé depuis longtemps, son efficacité ne se traduit pas uniquement par une incidence réduite, mais également par le diagnostic à des stades précoces. Ce cancer est une maladie d'origine infectieuse sexuellement transmissible dû essentiellement aux papillomavirus humain (HPV). Ces dernières années le cancer n'a cessé de reculer grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène de vie, à l'utilisation du test cytologique, qui est le frottis cervico-utérin (Monsonogo, 2006).

Notre travail est une étude rétrospective ayant pour but d'identifier les différents changements cytologiques et nucléaires au niveau de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus à travers l'utilisation de FCU dans le dépistage de cancer du col utérin, ce travail est réalisé au niveau du laboratoire du FCU de l'unité de cytologie Ali Berzali EPSP Ouled Yaich BLIDA. Dans notre étude nous avons choisi dix frottis cervico-utérin de type conventionnel classés en six cas différents et interprétés selon la méthode de BETHESDA.

Dans cette présente étude nous avons tenté de mettre en évidence les principales lésions observées avec différents stades d'évolution du cancer. D'où l'importance d'élucider les différentes transformations mise en jeu dans la genèse de cette maladie. Les cellules ont subi différents changements architecturaux avant de devenir cancéreuses. Ces dernières prennent forme après plusieurs stades commençant par les cervicites détecté sur les FCU, qui deviennent dysplasie et néoplasie en absence de dépistage et traitement adéquat.

Les résultats cytologiques de 10 femmes à différents âges révèlent un frottis normal et un nombre de 3 frottis inflammatoires. Les cas anormaux sont au nombre de 6 frottis avec des anomalies intraépithéliales telles que le cas ASC-H, bas grade (LSIL), haut grade (HSIL) et (AGC).

IV.1.1. L'aspect cytologique de frottis dans les limites de la normalité :

D'après, Debbah et Djaid (2019), la cytologie cervico-vaginale consiste à prélever aussi bien des cellules prévenantes de l'exocol que l'endocol, les cellules de l'exocol se desquament tout en provenant des assises cellulaires de l'épithélium, elles sont de forme polygonales de taille normale avec un cytoplasme basophile ou éosinophile, le noyau est rond, régulier à chromatine fine et régulière. Ces observations ont été constatées lors de notre étude et

Discussion

présentées dans la figure 18; toutefois, l'aspect cellulaire peut changer avec le statut hormonal de la femme et aussi avec la période du cycle ovulaire ou la contraception, une femme en activité génitale, les cellules sont malpighiennes superficielles et intermédiaires, au début du cycle les cellules qui prédominent sont les cellules oestrogéniques, après l'ovulation ces cellules deviennent progestroniques pycnotiques et agglutinées. Chez la femme ménopausée l'étude cytogénétique montre la présence de cellules malpighiennes intermédiaires parabasales et basales, ayant une forme ronde à ovulaire, un cytoplasme basophile qui peut être jaunâtre ou pâle en cas de surcharge glycogénique, le noyau reste toujours rond et à chromatine fine.

Au niveau de l'endocol, les cellules sont cylindriques muco-sécrétaires avec vacuoles et bien différenciées avec un cytoplasme clair, un noyau rond allongé à chromatine fine homogène. Les cellules sont appariées isolées ou en nid d'abeilles (Bouhadeh et al., 2006). Ces aspects ont également été observés dans la figure 34.



Figure 34 : Observation microscopique des cellules de l'endocol « nid d'abeilles » et cellules cylindriques (Bouhadeh et al., 2006).

IV.1.2. L'aspect cytologique des frottis inflammatoires:

Selon Monsonogo (2006), l'inflammation du col est une infection très courante due à une affection microbienne à transmission vénérienne ou non, telle que les mycoplasmes et les *Chlamydies*. Elle est à l'origine d'une agression de la muqueuse du col de l'utérus ce qui affecte les caractéristiques cytogénétiques des cellules. Dans notre présente étude nous avons pu toucher à plusieurs types d'inflammation.

Plusieurs maladies peuvent engendrer des cervicites le plus souvent avec des maladies chroniques tel le diabète ou l'inflammation, par déséquilibre bactérien de la flore vaginale elle-même par excès d'hygiène (Monsonogo, 2006).

Commençons par le premier frottis de type inflammatoire : Ce frottis est caractérisé par un fond riche en cellules inflammatoires polynucléaires, lymphocytes, et en polynucléaires

Discussion

altères et aussi par des anomalies nucléaires associées dépendant de l'agent infectieux, possèdent des noyaux un peu volumineux par rapport à l'état normal, de couleur un peu plus enténébré suite à l'entassement des cellules l'une sur l'autre qui est dû à la manière d'étalement des cellules. Ces observations ont été constatées lors de notre étude et présentées dans la figure 19.

Les facteurs favorisant ce type d'inflammation sont nombreux :

Grossesse, diabète, dispositif intra utérin., déficit de l'immunité (Bouhadeh et al., 2006).

Passons au deuxième type de frottis inflammatoire, d'après Bouhadeh et al, (2006) les facteurs favorisant l'infection mycosique sont : la grossesse, le diabète, le traitement aux antibiotiques à long cours, aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

L'aspect cytogénétique de ce frottis caractérisé par : la présence des cellules superficielles, intermédiaires, agglutinats denses.

Hyper-éosinophile, halo clair péri-nucléaire rétréci, fond inflammatoire (polynucléaires, altérés), une légère anisonucléose pouvant inquiéter peut être retrouvée.

Seule la présence de filaments mycéliens et parfois de spores permet un diagnostic formel.

Des caractéristiques similaires sont présentées dans la figure 20 de notre étude.

Dans le troisième frottis inflammatoire, selon Bouhadeh et al, (2006) le *Cytomégalo*virus est un virus herpétique. Il est transmis par voie placentaire ou acquis dans les premières années de la vie. Les facteurs favorisant sont : l'immunodéficience, la grossesse. Il est souvent asymptomatique.

Cette lésion se caractérise sur le plan cytogénétique par la présence de volumineuses inclusions nucléaires basophiles et /ou éosinophiles (Bouhadeh et al., 2006). Ce qui a été observé et présenté dans la figure 21.

IV.1.3. L'aspect cytologique du frottis ASC-H :

Les ASC-H sont des atypies de signification indéterminée (atypie des cellules malpighienne sans pouvoir exclure une lésion de haut grade) d'où l'intérêt de colposcopie et biopsie étagée, elles correspondent à des modifications réactionnelles, à des processus de réparation ou à des atrophies et d'autres lésions. Elles sont intraépithéliales de grade variable indéterminé.

Selon Bouhadeh et al, (2006) le diagnostic des ASC-H est formulé lorsque les atypies évoquent une lésion de haut grade, mais qu'elles sont qualitativement ou quantitativement insuffisantes pour l'affirmer, soit parce que les modifications observées dans notre frottis ne sont pas suffisantes pour une lésion de haut grade, soit parce que le nombre des cellules avec atypies est si faible qu'il ne permet pas au cytopathologiste d'affirmer avec confiance le diagnostic haut grade.

Discussion

L'aspect cytogénétique de ce type de lésion est caractérisé par la présence d'amas de cellules parabasales (métaplasie immature), aux noyaux augmentés de taille, aux contours irréguliers, légèrement hyper chromatique, et un rapport cyto-nucléaire augmenté (Bouhadeh et al., 2006), la figure 22 dans notre étude montre ces aspects.

IV.1.3. Les changements cytonucléaires au niveau des lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL) :

Les lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade se développent à partir de la jonction cylindro-malpighienne qui est une zone de transformation. Si ces anomalies ne sont pas traitées, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde. Elles sont caractérisées par une prolifération de cellules indifférenciées, une désorganisation architecturale auxquels s'associent certains critères de malignité.

D'après, Debbah et Djaid (2019) les modifications cytogénétiques associées aux lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) concernent essentiellement les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles, et correspondent principalement à des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et/ou de leur structure chromatinienne. Les lames observées ont révélé deux types de lésions :

- Le premier type correspond à des cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles possédant un noyau modérément augmenté de volume, légèrement irrégulier, une chromatine finement granuleuse répartie de façon homogène, avec un cytoplasme mature, abondant, transparent avec des discrètes variations de taille et de forme, membrane nucléaire irrégulière légèrement épaisse, rapport nucléo-cytoplasmique légèrement augmenté et nucléole non apparent.
- En outre, dans le second type, infection à papillomavirus sur l'examen cytogénétique on note la présence du koïlocyte, est pathognomonique d'une infection à HPV. Le koïlocyte correspond à une cellule superficielle dont le noyau atypique, (toujours hyperchromatique, volumineux), et entouré d'un halo périnucléaire, clair optiquement vide, le contour membranaire est bien marqué. En périphérie du halo, le cytoplasme se présente comme un liseré dense, cyanophile ou éosinophile. Cet aspect du noyau est dû à la présence de particules de virus et de l'ADN non digéré par la désoxyribonucléase et le halo périnucléaire représente une zone de nécrose cytoplasmique. Dans notre série d'étude des lésions, l'aspect du Koilocyte n'est pas très clair, la figure 35 (Derouiche, 2006) le présente plus nettement.

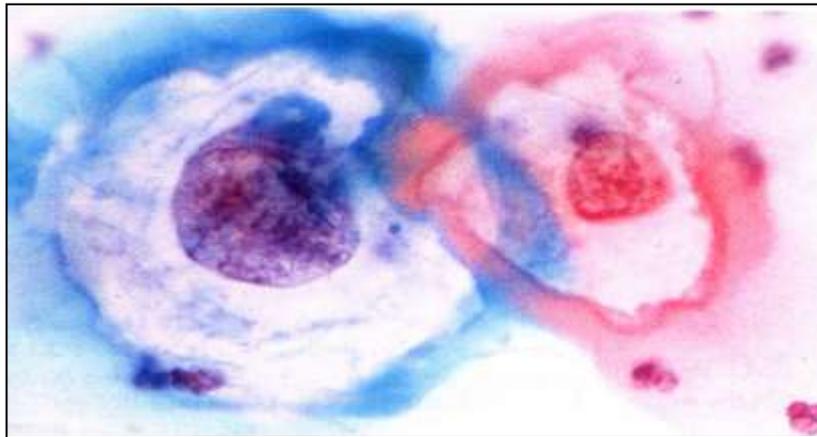


Figure 35 : Koilocytes, cellule possédant un gros noyau irrégulier et un halo clair péri nucléaire (Derouiche, 2006).

Ces aspects cytogénétiques sont en faveur des stigmates d'infection avec HPV. Ces lésions épithéliales bénignes marquées par l'infection avec HPV peuvent être réversibles, lorsque le virus est un oncogène à bas risque.

C'est le test cytologique réalisé par FCU qui permet de détecter ces lésions qui sont confirmées par biopsie sous colposcopie. Les condylomes qui sont associés à des HPV dits à haut risque, présentent d'importantes altérations nucléaires et peuvent évoluer vers un carcinome in situ, microinvasif et carcinome invasif. Ce diagnostic impose un prélèvement biopsique (Debbah and Djaid, 2019).

D'après, Doorbar (2005), les papillomavirus infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens vraisemblablement au profit d'une microlésion, ces cellules se divisent, certaines d'entre elles migrent vers le niveau supérieur où elles se différencient. Cette différenciation nécessite l'utilisation de la machinerie cellulaire de réplication de l'hôte pour la synthèse de l'ADN viral. Cependant, le virus stimule la progression de l'étape G vers l'étape S du cycle cellulaire dans la cellule hôte ainsi les cellules se différencient, les gènes viraux s'activent et l'ADN viral se réplique, ces différentes étapes aboutissent à la formation de nouvelles particules virales après synthèse des protéines de la capsid. Les lésions qui évoluent généralement vers un cancer sont caractérisées par une rupture du génome d'HPV qui s'intègre dans l'ADN de l'hôte. Cette étape est considérée comme une étape irréversible conduisant à la transformation cancéreuse (Doorbar, 2005). Tous ces aspects ont également été observés lors de notre étude et présentés dans la figure 23, 24.

IV.1.4. Les changements cytonucléaires des lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade HSIL :

Les mêmes auteurs Bouhadeh et al, (2006) ainsi que Debbah et Djaid (2019) ont noté leurs observations concernant les lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade. Les cellules

de ces lésions de haut grade sont généralement plus petites que celles des lésions de bas grade (perte de la maturation); bien que la taille des noyaux soit similaire dans les cellules de ces deux lésions, le rapport nucléocytoplasmique est augmenté dans les lésions de haut grade en raison d'une diminution de la taille du cytoplasme. Les cellules des lésions de haut grade sont soit des cellules basales isolées, soit groupées en petits amas denses dans lesquels les noyaux sont volumineux, chromatine en granulations plus grossières souvent mal répartie, hypercolorée marginée ou mottée, nucléoles visibles, membrane nucléaire fortement indentée et épaissie, formes bien différenciées souvent kératinisantes indiquent des cellules dysplasiques caractérisées par un cytoplasme plus abondant et une dyskératose à cellules fibres. Ce dernier caractère aide à distinguer ces groupements syncytiaux des placards de cellules endocervicales en métaplasie malpighienne avec lesquels ils peuvent être confondus ; des résultats similaires ont été observés dans notre étude et présentés dans la figure 25.

IV.1.5. L'aspect cytologique des atypies de cellules glandulaires AGC:

Le diagnostic cytogénétique des lésions glandulaires est moins aisé que celui des lésions de la muqueuse malpighienne pour deux raisons principales:

- Ces lésions sont nettement moins fréquentes que celles de la muqueuse malpighienne.
- Les modifications réactionnelles des cellules cylindriques endocervicales sont nettement plus variées.

Les virus HPV de types 16 et 18 sont retrouvés dans la majorité des néoplasies glandulaires endocervicales.

Les lésions intraépithéliales glandulaires se caractérisent par des anomalies cellulaires qui s'aggravent progressivement et précèdent les états cancéreux, le caractère discret de ces anomalies cellulaires au sein des glandes normales, explique la difficulté de les reconnaître histologiquement aussi que cytologiquement. Elles sont souvent observées au voisinage des lésions intraépithéliales malpighiennes et elles peuvent également représenter le stade débutant d'un adénocarcinome.

Dans les frottis, l'aspect cytogénétique présente une perte architecturale (perte de la forme nid d'abeille) (**Fig.34**), une richesse cellulaire, chevauchement des cellules, et un amas de cellules glandulaires. Les cellules cylindriques ont des noyaux irréguliers, augmentés de volume occupent toute la cellule, parfois hyperchromatiques, avec un peu de cytoplasme. Les caractéristiques observées dans notre étude cytologique sont présentées dans les figures 26, 27.

Dans les différentes lésions du cancer du col utérin on note la présence des anomalies cytonucléaires qui sont reportées dans la figure 36. Sachant que dans notre série d'étude nous

Discussion

n'avons pas pu toucher toutes ces anomalies cytonucléaires, mais seulement quelques anomalies présentées dans la figure 37.

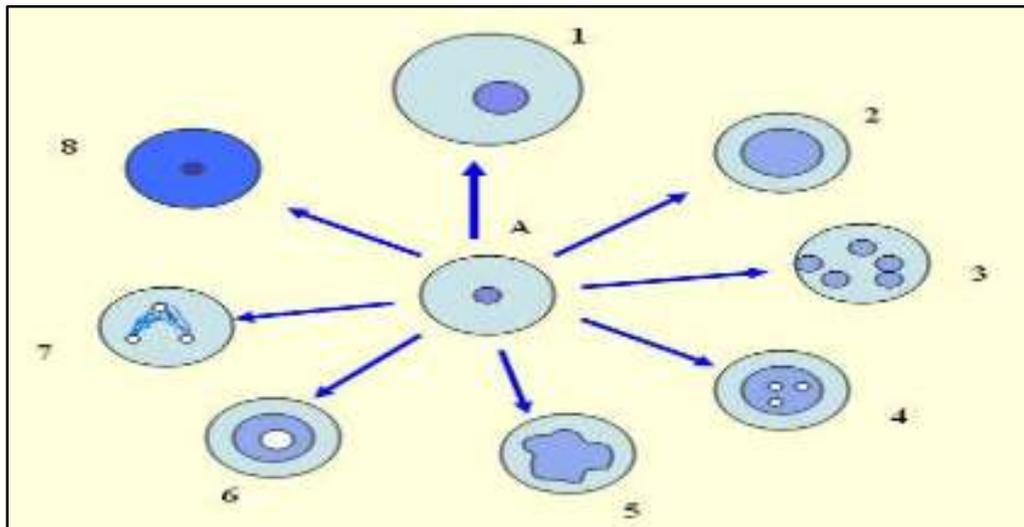


Figure 36: Modifications cytonucléaires dans les cancers.

A: Cellule normale, 1: Cellule augmentée de taille 2: Rapport nucléoplasmiqum élevé
3: Cellule multinucléée 4: Cellule multi nucléolée 5: Noyau monstrueux
6: Gros nucléole 7: Mitose anormale (bipolaire dans ce cas)
8: Hyperchromasie nucléaire



Figure 37 : Modification cytonucléaires dans les lésions du cancer du col utérin de notre étude.

A : Cellule normale. **B :** Noyau allongé.
C : Noyau augmenté de taille N/C élevé. **D :** Volumineuses inclusions nucléaires.

Il est maintenant largement admis que le cancer est un ensemble de maladies qui résulte de l'accumulation de modifications génétiques (Fearon et Vogelstein, 1990).

D'après, Piton et al, (2017) les nombreuses altérations identifiées comprennent des mutations dans les gènes oncogènes et suppresseurs de tumeurs, des amplifications et des délétions de gènes, ainsi que des réarrangements chromosomiques. Les effets de ces altérations génétiques se combinent pour fournir un avantage de prolifération et de survie aux cellules. D'autres

Discussion

changements moléculaires peuvent également se produire, permettant au néoplasme résultant d'envahir les tissus environnants et de se métastaser à d'autres organes (Piton et al., 2017).

Les oncogènes ont été classiquement définis comme des gènes, à caractère dominant, qui, lorsqu'ils sont exprimés de façon dérégulée ou lorsque leur structure est altérée, contribuent au phénotype transformé d'une cellule (Knudson, 2001).

Ces gènes codent pour des protéines de fonctions très diverses. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription, des activateurs ou des répresseurs transcriptionnels, mais aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine (Badique, 2013).

Diverses causes génétiques activent les gènes oncogéniques, à savoir:

- Des mutations ponctuelles dans les oncogènes, produisant des substances à l'origine de fonctionnements anormaux.
- L'amplification de gènes provoquant la production excessive de protéines codées par les oncogènes.
- Les aberrations chromosomiques par lesquelles un oncogène est activé de façon permanente.

Selon De Gunzburg (2000) les carcinogènes (substances chimiques, radiations ionisantes) ainsi que l'augmentation du nombre des divisions cellulaires provoquent l'accumulation de mutations qui résultent de l'activation d'oncogènes dominants et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Ces mécanismes sont amplifiés par l'augmentation de l'instabilité génétique résultant de la perte de plusieurs mécanismes assurant la stabilité et l'intégrité du génome. Enfin, l'augmentation de l'activité télomérase participe à l'immortalisation des cellules, prélude à l'acquisition du phénotype tumoral (De Gunzburg, 2000).

IV.2. Interprétation des résultats de l'étude épidémiologique:

Notre étude s'agit de 300 cas hospitalisés pour lésions suspectes du col utérin dans la wilaya de Blida l'année 2019.

IV.2.1 Atypie de haut grade (ASC-H):

La lésion ASC-H a été détectée chez 44 patientes sur 300 hospitalisés pour lésion suspecte du col utérin, ce qui représente 14.66% de la totalité des cas enregistrés (**Tab. 2**)

On peut constater d'après le graphe figure 28 que la lésion ASC-H est plus présente dans la tranche d'âge 55– 59 ans avec 14 cas, suivie de la tranche 45 – 49 ans avec 8 cas, la tranche 50 – 54 occupe la troisième place avec 7 cas enregistrés comme on peut le voir sur la figure 28 et le tableau 2.

Les résultats que nous avons trouvés sont différents de ceux trouvés par Duport (2007), selon lui, en Martinique le taux global des frottis ASC-H est de 0.38%. Les frottis du dépistage

organisé ont un taux d'ASC-H bien plus élevé que celui des frottis de dépistage individuel. De plus les anomalies ASC-H augmentent jusqu'à l'âge de 34 ans puis suivent une décroissance avec l'âge (Duport et al., 2008).

IV.2.2. Lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade:

D'après les résultats épidémiologiques 105 cas des 300 cas hospitalisés sont des lésions bas grade ce qui représente 35% des cas enregistrés (**Tab.2**)

On constate que la tranche d'âge la plus touchée par la lésion bas grade est celle de 50 – 54 ans avec 33 cas suivie de celle de 45 – 49 ans avec 13 cas, la tranche 40 – 44 ans est classé troisième avec 13 cas enregistrés (tableau 2 et figure 29).

Nous avons abouti à des résultats différents de ceux de Haguenoer (2007), qui d'après lui le taux global des frottis bas grade en Martinique est de 4.4%, le taux d'anomalies cytologiques de bas grade est deux fois plus important parmi les femmes ayant réalisé un frottis individuel 3.6%, que celle dans le dépistage organisé 1.8%. Aussi les anomalies cytologiques de bas grade décroît après l'âge de 34 ans (Duport et al., 2008).

IV.2.3. Lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade:

Parmi les 300 cas enregistrés 45 cas sont des lésions haut grade ce qui représente 15% de la totalité des cas (**Tab. 2**).

La tranche d'âge la plus touchée par la lésion haut grade est celle de 50 – 54 ans avec 21 cas, cette tranche est suivi de celle de 45 – 49 ans avec 10 cas enregistrés puis la tranche des + de 60 ans avec 6 cas, comme on peut le constater dans la figure 30 et le tableau 2.

Contrairement a nos résultats, Duport (2007), a trouvé que le taux global des frottis haut grade est de 1.2%. Dans le cas du dépistage individuel le taux des frottis haut grade est égal au dépistage organisé avec 1.2% chacun. D'après lui les anomalies de haut grade décroît à partir de l'âge de 45 ans (Duport et al., 2008)

IV.2.4. Atypie des cellules glandulaires (AGC) :

D'après les données épidémiologiques 74 cas des 300 cas enregistrés sont des lésions AGC, ce nombre représente 24.66% de la totalité des cas enregistrés (**Tab. 2**).

On constate dans la figure 31 et le tableau 2 que la lésion AGC est plus fréquente dans la tranche d'âge de 40 – 44 ans avec 17 cas enregistrés puis vient la tranche 45 – 49 ans avec 16 cas, ensuite la troisième tranche 50 – 54 ans avec 13 cas.

Nos résultats ont été similaire à ceux trouvés par Duport (2007), qui selon lui le taux global des frottis AGC en Martinique est de 1.01%, il est deux fois plus supérieur dans le dépistage individuel 1.5%, que dans le dépistage organisé 0.42% et que les anomalies AGC sont plus fréquentes pendant la tranche d'âge 45 – 49 ans, suivi d'une décroissance jusqu'à 65 ans (Duport et al., 2008)

Discussion

Le cancer du col utérin atteint les femmes âgées entre 50 et 54 ans le plus (Fig. 32) avec 77 cas parmi les 300 cas hospitalisés ce qui représente 25.66% de la totalité des cas (Tab. 2).

On constate que dans cette tranche d'âge la lésion de bas grade occupe la première place avec 45% des cas suivis de la lésion de haut grade avec 28% des cas, la lésion AGC occupe la 3ème place avec 18% des cas, puis la lésion ASC-H avec 9% des cas comme constaté sur la figure 33.

L'âge moyen des patientes dépassent les 50 ans, ces résultats rejoignent la littérature (OMS, 2013)

Le risque est autant plus élevé que l'âge de la patiente augmente et dépasse les 50 ans. Les femmes peuvent contracter le HPV lorsqu'elles sont jeunes mais le cancer du col de l'utérus a plus de chance de se développer chez les femmes âgées de 35 ans et plus (Lori., 2004), ces résultats se rapprochent des résultats que nous avons trouvé.

Notre étude a présenté quelques limites ; elle est rétrospective, ce qui explique le nombre important de données manquants et indéterminées.

D'après ces résultats on peut dire que la participation des femmes au dépistage est un peu active, les services de santé doivent faire un programme pour améliorer la santé sexuelle et génétique et en parallèle, il est important d'organiser des actions pour sensibiliser la population à la prévention et au dépistage du cancer du col de l'utérus.

Conclusion

Conclusion

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

Cette absence de politique commune aux différents professionnels nuit à l'efficacité des moyens mis en œuvre et aux résultats escomptés.

Au terme de notre étude, il paraît clairement que le frottis conventionnel reste le test de référence utilisé dans les campagnes de dépistage de masse de cancer du col utérin. Ceci reste vrai dans la mesure de respect des recommandations concernant l'organisation d'un programme de dépistage, et de la méthodologie de la réalisation et d'interprétation des frottis conventionnels.

Dans cette présente étude nous avons tenté de mettre en évidence les principales lésions observées avec différents stades d'évolution du cancer. D'où l'importance d'élucider les différentes transformations cytogénétiques mise en jeu dans la genèse de cette maladie.

Les cellules et les noyaux ont subits différents changements architecturaux avant de devenir cancéreuses. Ces dernières prennent forme après plusieurs stades commençant par les cervicites détecté sur les FCU, qui deviennent dysplasie et néoplasie en absence de dépistage et traitement adéquat.

Les résultats cytologiques de 10 femmes révèlent un nombre d'un frottis normal et un nombre de 3 frottis inflammatoires, les cas anormaux sont au nombre de 6 frottis avec des anomalies intraépithéliales telles que le cas ASC-H, bas grade (LSIL), haut grade (HSIL) et AGC. Le frottis cervical reste le meilleur outil de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

L'analyse épidémiologique porte sur 300 cas hospitalisés pour lésions suspectes du col utérin dans la région de BLIDA pour l'année 2019, 44 cas de ces cas sont des ASC-H, 105 bas grades, 45 hauts grades et 74 AGC.

À la lumière des données recueillies, il paraît certain que l'instauration d'une politique de dépistage du cancer du col de l'utérus reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. En effet, elle peut être dépistée très tôt grâce à la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 30 et 55 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer.

Conclusion

De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Alain, S. Hantz, S., Denis, F (2010)**. Papillomavirus : les virus et la physiologie de l'infection Médecine thérapeutique/pédiatrie, p13(1).
- **Badique, F., (2013)**. Mécano-biologie de cellule cancéreuse sur surface à topographie et chimie contrôlées : Thèse de doctorat. Haute Alsace.
- **Baseman, J.G. et Koutsky, L.A. (2005)**. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 32 Suppl 1:S16-24.
- **Baskaran,K. Kumar, P. K., Karunanithi, S., Sethupathy, S., Thamaraiselvi,B., Swaruparani, S. (2015)**. Detection of high-risk human papillomaviruses in the prevention of cervical cancer in India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(18), 8187-8190.
- **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, p70 9.
- **Buck, C., Cheng, N., Thompson, C., Lowy, D., Steven, A., Schiller, J., and Trus, B. 2008**. Arrangement of l2 within the papillomavirus capsid. *J Virol* 82, p 190
- **Blanc, B., (2005)**. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer p 107. 7.
- **Bouhadef, A., Asselah, F., Boudriche, A.** Manuel de cytopathologie de dépistage du cancer du col de l'utérus. Algérie, p 262.
- **Bosch, FX., Lorincz, N., Meijer, CJLM., Shah, KV. (2002)**. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55, 244-265.
- **Bosch, F.X., et Y.L. Qiao., and X. (2006)**. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. P21.
- **Braaten, KP., Laufer, MR. (2008)**. Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 1(1), p2.
- **Burd, EM., (2003)**. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology, reviews*, p16 (1).
- **Castellsagué, X., Diaz, M., Munoz, N., Herrero, R., Francash, S., Peeling, R. W., Ashley, R., Smith, J. S., Snijders, P. J. F. (2006)**. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention.*J Natl Cancer Inst*, p98 (5), 303-315 .

Références bibliographiques

- **Debbah, K., Djaid, R., (2019).** Dépistage du cancer du col de l'utérus au CHU Houssine Dey (Alger), Mémoire de fin d'étude en microbiologie appliquée, université Akli Mouhand Oulhadj, BOUIRA, p96.
- **Diouri, M.K., (2008).** Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de rabat et skhirat temara : état des lieux et perspectives, Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de maitrise en administration sanitaire et santé publique. Institut national d'administration sanitaire, Maroc. p19.
- **Djaafri, F., Yahyaoui, A., Youbi, A., (2018).** Cancer du col Etude rétrospective des cas enregistrés entre l'année 2013 et 2017, mémoire de fin d'étude en médecine, Université Abou Bakr Belkaid. p. 120.
- **De Gunzburg, J., (2000).** Cancer : GTPases et suppresseurs de tumeurs. MEDECINE SCIENCES, p16, 487-491.
- **Derouiche, L., Haider, W., (2006).** Modification cytologiques et informations génétiques représentées dans les lésions cancéreuses. DES génétique, USTHB, FSB.
- **De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., Zur Hausen, H. (2004)** Classification of papillomavirus. Minireview, Virology 324 :17 – p27.
- **Doorbar, J., (2005).** The papillomavirus life cycle. J Clin Virol. p. S7-15.
- **Duport, N., Haguenoer, K., Ancelle-Park, R., Bloch, J. (2007).** Dépistage du cancer du col de l'utérus: évaluation épidémiologique des quatre département pilotes, France, p 27.
- **Duport, N., (2008).** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances - Actualisation. Institut de veille sanitaire.
- **Fearon, E. R., Vogelstein, B. (1990).** A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, p 61, 759-767.
- **Fouret, P., (2002).** Pathologie tumorale.
- **Gisselbrecht, S., (2003).** Oncogènes et leucémies: Historique et perspectives. MEDECINE SCIENCES, p19, 201-210.
- **INCa (2011).** Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. Collection Guides patients Cancer info.
- **Knudson, A.G., (2001).** Two genetic hits (more or less) to cancer. Nature r, 1, 157-162.
- **Lori, A., Yvette, C., 2004,** population référence bureau – Alliance of cervical

Références bibliographiques

- cancer prévention, prévenir le cancer du col de l'utérus de part le monde. Edition Eriksen Translation, Inc.
- **Marck, V., Sastre-Garau, X. (2010).** Manuel de techniques d'anatomocytopathologie théorie et pratique. Elsevier Masson.
 - **Modis, Y., Trus, B., Harrison, S. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21, 4754–62.
 - **Monge, M., (2007).** Cancérologie et biologie marqueurs tumoraux organe par organe.
 - **Monsonogo, J., (1988).** Dysplasies du col utérin et papillomavirus humains, Paris, Maloine. *Indian J Med Res, ZUR HAUSEN, H. Human papillomavirus & cervical cancer* 130, 209.
 - **Monsonogo, J., (2006).** Gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col : en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions : the impact of hpv vaccination. p34 :191-2
 - **Monsonogo, J., (2007).** Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinal. Edition springer, Paris. p195.
 - **Monsonogo, J., (2007)** prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, springer, Paris, France.
 - **Mougin, C., Bernard, B., Lab,M. (1998).** Biologie des infections à papillomavirus .II. Leur rôle dans la carcinogénese du col utérin. *Annales de biologie clinique*, p56 (1), 21-28.
 - **Munoz, N., Bosch, FX., DeSanjosé, S., Herrero, R., Castellasqué, X., Shah, K. V., Snijders, P. J., Meijer, C. J. (2003).** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer . *The New England Journal of Medicine*, 348(6) :518-527.
 - **OMS. (2007)** La lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. p149-284.
 - **Palefsky, J. M., Rubin, M. (2009).** The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am*; p36 (1):187-200.
 - **Pereira, R., Hitzroth, I., Rybicki, E.** Insights into the role and functions of L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Arch Virol* p154. 187-97.

Références bibliographiques

- **Piton, N., Lamy, A., Sabourin, J.-C. (2017).** Séquençage des tumeurs : Evolutions et révolutions. *Cancer/Radiothérapie*, 21, 580-583.
- **Rombaldi, R., Serafini, J., Mandelli, J., Zimmermann, E., Losquiavo, K. (2008).** Transplacental transmission of human papillomavirus virology. P106.
- **Segondy, M., (2008).** Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires*. N°405.P.24.
- **Slove, L., Mosnier, J. F. (2005).** Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes (AFECAP).
- **Stevens, A and Lowe, J., (2006).** *Histologie humaine 3eme édition*. ELSEVIER. Paris .p368 .
- **Sankaranarayanan, R., Shatri, SS., Basu, P. (2004).** The role of low level magnification in visual inspection with acetic acid of the earl detection of cervical neoplasia. *Cancer Detect prev* p28 (5); 345-351.
- **Zitouni, M., Amoukrane, F., CherfBouzida, F., Grangaud, J. P., Hafed, H., Hammouda, D., Kessis, H., L'hadj, M., Mahiddine, A., Mansouri, B., Mekkaoui, S., Mesbah, S. (2014).** Comité National Chargé du Suivi de la Lutte contre le Cancer. ANDS.

Annexe

Annexe

Annexe 1 : Rôle des protéines des papillomavirus à haut risque (Monsonogo,2006) :

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

Annexe 2 : Comparaison entre les différentes classifications utilisées pour l'interprétation de la cytologie :

Système de papanicolaou	Système OMS	Système des CIN de Richart	Système Bethesda
<u>Classe I</u>			Les limites du normal
<u>Classe II</u>			Changements bénins des cellules (ASC)
<u>Classe III</u>	Dysplasie minime	CIN 1	Atypie des cellules malpighiennes de bas grade (LSIL)
	Dysplasie modérée	CIN2	
	Dysplasie sévère	CIN3	Atypie des cellules malpighienne de haut grade (HSIL)
<u>Classe IV</u>	Carcinome in situ	CIN 3	
<u>Classe V</u>	Carcinome microinvasif	Carcinome invasif	Carcinome invasif
	Carcinome invasif		

Annexe

Annexe 3 : Solutions utilisées dans la coloration Papanicolaou :

solutions	Durée
<ul style="list-style-type: none"> • Alcool 70%. • Alcool 50%. • Eau distillée • Hématoxyline de Harris. • Eau courante. (2 fois) • Alcool 70%. • Solution Orange G. • Alcool 90%. (2 fois) • Polychrome EA50 de Papanicolaou. • Alcool 90%. • Alcool 100%. (2fois) • Xylène. (plusieurs fois) 	30 secondes. 30 secondes. 30 secondes. 3 minutes. 6 minutes. 30 secondes. 3 minutes. 30 secondes. 3 minutes. 30 secondes. 30 secondes. 30 secondes.

Annexe 4 : Répartition des lésions cancéreuses en fonction de l'âge :

	ASCUS	ASC-H	Bas grade	Haut grade	carcinome epidermoide	AGC	AGC Lesion	AIS	Adenocarcino me endocercical	Adennocarcino me endometrial	Autres	Total
< 30 ans	1	1	8	0	0	1	0	0	0	0	23	34
30 - 34	4	1	9	0	0	4	3	0	0	0	28	49
35 - 39	5	2	5	3	0	8	7	8	0	0	36	74
40 - 44	6	7	13	0	0	17	12	8	0	0	59	122
45 - 49	10	8	26	10	0	16	7	7	0	0	34	118
50 - 54	3	7	33	21	3	13	21	4	0	0	15	120
55 - 59	2	14	8	5	1	13	5	0	0	0	12	60
60 et +	1	4	3	6	3	2	1	1	0	0	2	23
Total	32	44	105	45	7	74	56	28	0	0	300	600

