REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En BIOLOGIE

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :

Mlle **HARZELLI Abir**
Mlle **BENSALAH Abla**

Thème :

Exploration Rétrospective du Cancer du Col de L'utérus Dans la Région de Médéa

Programmée pour le 11-09-2018, devant le jury composé de :

BENHAFRI Nadir	Université de Médéa	Président
ABES Rachida	Université de Médéa	Examinatrice
NABI Ibrahim	Université de Médéa	Encadreur

Année Universitaire 2017 – 2018

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, louange à notre dieu le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail

Avant de commencer la présentation de ce travail, on profite de l'occasion pour remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'étude

Nous tenons à remercier Monsieur et Madame OUMOUNNA respectivement doyen et chef d'option de la faculté des sciences à l'université Dr Yahia farès de Médéa

Nous présentons nos sincères remerciements à tous nos enseignants de la faculté biologie de Médéa.

Nous tenons à remercier Monsieur **NABI Ibrahim**, d'avoir accepté de nous encadrer pour notre projet de fin d'études, ainsi que pour son soutien, ses remarques, et les conseils qu'il nous a prodigués tout au long de la réalisation de ce projet

Nous tenons à remercier Professeur **CHENINI Abdelrazak**, notre co-promoteur, pour son aide, ses conseils, son encouragement et sa disponibilité dans ce projet.

Nous remercions également **Dr touidj** et toute l'équipe du service de dépistage **Mm BENSALAH. Mr ougrid** pour leur aide matériel et moral.

Nos profonds remerciements pour les membres de jurys qui ont accepté d'évaluer ce travail.

Dédicace

À mon cher **Père**. Pour son amour, son sacrifice et pour m'avoir aidée dans mes études et pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix.

À ma très chère **mère** pour tout son amour et son dévouement, pour son sacrifice, ses encouragements et qui a toujours été là pour moi.

À mes Chers **frères** SIDALI, MOHAMED

À mes très chères **sœurs** WAFIA, RANIA pour leur patience, et leur aide et à toute ma famille : Qui m'a toujours entourée

À mes très Chers **amis** kaouther, imen, selma, soumia, chaima, khaoula, sara, Pour tout ce que nous avons vécu ensemble et pour tout le reste.

À Ma chère **binôme** «BENSALAH Abla» et à toute sa famille.

À mes amis et confrères Pour tous ces moments intenses de travail et de détente

Abir ……

TABLE DES MATIERES

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

Introduction…… 01

Chapitre I: Rappel bibliographique

I-1 l'appareil génital de la femme ……..... 03
I-2 anatomie du col de l'utérus…….... 03
I-3 rappel d'histologie…….. …….... 04
I-4 : la physiologie du col utérin :…….. 08

Chapitre II: Physio-pathogénie du cancer du col

II.1 Définition et terminologie :…….. 13
II.2 Oncogenèse des cellules cancéreuse du col de l'utérus……..... 13
II.2.1 Le papillomavirus humain…… 13
II.2.2 Le cycle viral du papillomavirus humains …… 16
II.2 .3 Mécanisme d'échappement du papillomavirus humain…….. 20

Chapitre III: Epidémiologie

III .1 Situation international…….. 23
III .2 Moyen épidémiologique de dépistage Et conséquence …….. 26
III .3 Situation algérienne ……..…….... 30

Chapitre VI: Matériels et méthodes

I. Matériels..... 31
II- Méthodes 33

Chapitre V: Résultats et discussion

Résultats..... 43
Discussion..... 61
Conclusion et perspectives..... 66
Références bibliographiques..... 67
Annexe…… 70

GLOSSAIRE

Appoptos : mort cellulaire programmée

AGC : atypies des cellules glandulaires : cellules glandulaires anormales qui tapissent la cavité du col utérin et dont les modifications morphologiques sont trop prononcées pour être d'origine inflammatoire mais insuffisantes pour parler d'adénocarcinome.

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais sont insuffisantes sur les plans quantitatif et qualitatif pour permettre une interprétation définitive.

Cancer micro-invasif : cancer strictement limite au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

Cancer invasif : cancer qui s'est propage au-delà de la couche tissulaire ou il s'est initialement développe, et atteint les tissus adjacents ; aussi appelé cancer infiltrant.

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'uterus), mais sans infiltrer la membrane basale.

Cellules intermédiaires : cellules provenant des couches moyennes de l'épithélim malpighien exocervical

Condylomes : Appelé aussi verrues génitales, ce sont des excroissances indolores touchant la peau ou les muqueuses.

Clathrine : protéine structurelle constituant l'enveloppe de certaines vésicules

Dépistage : consiste a recherche une ou plusieurs maladies ou anomalies dites a risques

Episome : molécule d'ADN circulaire extra-chromosomique

Épithélium : revêtement composé d'une ou plusieurs couches de cellules ; assure généralement un rôle protecteur de l'organe qu'il tapisse.

E6 : oncoprotéine 6

E 7 : oncoprotéine 7

Gène tardif : désigne un gène viral qui se transcrit tardivement à la fin d'infection cellulaire

Gène précoce : désigne un gène viral qui se transcrit au début de l'infection

Intégrines : sont des récepteurs d'adhésion cellulaire (des protéine transmembranaire

Koïlocytes : cellule caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associée à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irrégulière

Kératinocytes : cellules majoritaires de l'épiderme riches en kératine, de multiplication rapide, se différenciant de la couche basale à la couche supérieure par différenciation cellulaire.

Métaplasie : remplacement d'un tissu par un autre, c'est-à-dire passage d'un épithélium cylindrique à un épithélium pavimenteux.

Néoplasie : prolifération cellulaire qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible, voire nulle avec le tissu environnant.

Oncoprotéine : protéine responsable de la prolifération de tumeurs du col de l'utérus. Les protéines sont les constituants structurels et fonctionnels des tissus et des organes.

Persistant : caractère d'une lésion ou d'une maladie qui ne disparaît pas au bout d'un certain temps.

Zone de transformation : ou zone de jonction, c'est une zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical

Liste des abréviations

A-LIM : absence de lésion intra malpighien

ADN: acide Désoxyribonucléique.

AGC : Atypies des cellules glandulaires.

AIS : Adénocarcinome endocervicale in situ.

ANAES : Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante

ARN : acide ribonucléique.

ASC-H: anomalies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade.

ASC-US: atypies des cellules malpighiennes de significations indéterminées.

CIN I: néoplasie cervicale intra épithéliale de grade 1 ou dysplasie légère.

CIN II: néoplasie cervicale intra épithéliale intermédiaire.

CINIII : néoplasie cervicale intra épithéliale sévère.

CIS : carcinome in situ.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

E2F : Facteur de transcription

FCE : facteur de croissance épidermal

DIU : dispositif intra utérin.

FCV: frottis cervico-vaginal.

FSNV : faculté de science nature vie

JPC : jonction pavimento-cylindrique

HES: Hématéine-Eosine-Safran.

HPV: papillomasvirus humain.

LCR : longue région de contrôle

IRF-3 : facteur régulation d'interféron

IFN P : interféron p

LIBG: lésion intra épithéliale de bas grade.

LIHG: lésion intra épithéliale de haut grade.

LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

NCBI : nationel center for biotechnology information

OG6 : orange G

OMS: Organisation mondiale de la santé.

Pb : paire de base

P53 : protéine 53

PRb : proteine rétinoblastome

POL : phases ouvertes de lecture

RNC : région non codante

LISTE DES FIGURES

- **Figure 01 :** Illustration de l'appareil génital féminin…….…….. 03
- **Figure 02 :** Schéma descriptif de l'utérus ……..…... 04
- **Figure03 :** Histologie du col de l'utérus ……. 05
- **Figure04 :** Epithélium simple prismatique glandulaire muquo-sécrétant de l'endo-col... 06
- **Figure 05 :** Épithélium de l'exo-col et de la paroi vaginale ……..…….. 07
- **Figure 06 :** Épithélium de l'exo-col et de la paroi vaginale **…….……...** 07
- **Figure 07 :** Épithélium de l'exocol et de la paroi vaginale **……..……** 08
- **Figure 08 :** Localisation de la jonction pavimento-cylindrique (JPC),……..…..…… 11
- **Figure 09 :** Localisation de la jonction pavimenteux-cylindrique (JPC) et de la zone de remaniement ……..……...…….. 12
- **Figure 10** : Schémas représentative du Pappilomavirus...…… 14
- **Figure11:** Modulation des molécules de cycle cellulaire par les oncoprotéines E6 et E7 18
- **Figure 12** : Cycle de vie d'HPV ……..……...……. 20
- **Figure 13:** Incidence et mortalité liées aux cancers chez les femmes ……. 23
- **Figure 14 :** Incidence de mortalité due au Cancer du col dans le monde…….. 25
- **Figure 15** : Comparaison entre le système spatule etcytobrush…… 34
- **Figure 16 :** frottis normal, chez une femme en activité génitale…… 37
- **Figure 17 :** frottis normal, chez une femme en post ménopause…… 37
- **Figure 18 :** Frottis ininterprétable, nappe de globules rouge…….. 38
- **Figure 19 :** Asc-us, Cellule binucléée avec agrandissement nucléaire, et cytoplasme orangeophile…… 38
- **Figure 20 :** lésion de bas grade, présence de koilocyte, plus des anomalies nucléaire…… 39
- **Figure 21 :** Asc-h Un seul groupe de petites cellules atypiques.…….. 39
- **Figure 22 :** carcinome malpighien……..... 40
- **Figure 23 :** AGC, Cellules endocervicales présentant une hypertrophie, un encombrement nucléaires, augmentant le rapport nucléo-cytoplasmique……. 40
- **Figure 24 :** AGC Une feuille de cellules endocervicales …….. 41
- **Figure 25 :** AGC Cellules endocervicales à aspect colonnaire, chromatinegranulaire et noyaux allongés..... 41
- **Figure 26** : Groupe de cellules élargi noyaux, macronucléoles et certaines irrégularités de la membrane nucléaire; cytoplasme mal défini et finement vacuolé. 41

-Figure 27 : Pourcentage des différents résultats du frottis cervico-vaginal..... 44
-Figure 28 : Recours des femmes au dépistage du cancer du col…….. 44
-Figure 29 : répartition de frottis cervico-vaginal selon la région…….. 47
-Figure30: frottis normal, les flèches indiquent des cellules superficielles (Exocol) (G10)…… 49
-Figure 31: Frottis normal, les flèches indiquent des cellules glandulaires (endocol) (G 40)**……..** 49
- Figure 32: cervicite non spécifique(exocol) (G10) **……** 50
- Figure 33 : à fort grossissement, frottis inflammatoire (G 40)…… 50
- Figure 34 : frottis hémorragique, présence de nappes de cellules rouge rendant et des polynucléaires (G 10)……. 51
- Figure 35 : à fort grossissement frottis hémorragique, (G 40)……..……. 51
- Figure 36: frottis atrophique, présence de cellules basales, les flèches indiquent des cellules basales (G 10) …… 52
- Figure 37: frottis Cytolytique (G40) ……. 52
- Figure 38: ASC-US, les flèches indiquent des anomalies nucléaires, cellule binucléée avec agrandissement nucléaire et cytoplasme orangeophile…… 53
- Figure 39 : ASCU-US……. 53
- Figure 40: à fort grossissement **LIBG** ……..... 54
- Figure 41: LIBG, les flèches indiquent des anomalies nucléaires, cellules binucléées signant une infection à HPV et cytoplasme orangeophile……. 54
- Figure 42: à faible grossissement, Lésion type ASC-H la présence de cellules atypique 55
- Figure 43: à fort grossissement les flèches indiquent des anomalies nucléaires de Cellules basales …….. 55
- Figure 44 : Lésion type ASC-H A forte grossissement cellules métaplasiques atypiques. avec des noyaux agrandis L'une est binucléé…… 56
- Figure45:à faible grossissement dysplasie légère épithélium malpighien régulier CIN I 56
- Figure 46: à fort grossissement dysplasie légère CIN …….…….. 57
- Figure 47:coupe histologique de l'endocol, la présence de quelque cellule anormale…. 57
-Figure 48: la moitié de l'épithélium remplacé par des cellules basales anormales, et les koilocytes présentent à la surface…… 58
-Figure 49: endocol est érosif CIN II……... 58
-Figure 50: a faible grossissement,la totalité de la hauteur de l'épithélium est modifiée, 59

dysplasie sévère CIN III……...
-Figure 51: à forte grossissement**,** dysplasie sévère CIN III…… .. 59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les gènes tardifs du papilomavirus humain de type HPV 1……... **15**
Tableau 2 : Les gènes précoces du papilomavirus humain de type HPV 1…..…….. **15**
Tableau 3 : Les Oncogène E6 :83....559 (477 bp). ...……. **15**
Tableau4 : Les Oncogènes E7 : 562 858 (297 pb)……..... **16**
Tableau 5 : le système de classification bethesda 2001…….. **28**
Tableau 6 : La coloration papanicollaou ……...……. **36**
Tableau 7: Résultats de l'interprétation des frottis Pap au sein du service de dépistage durant les années 2016-2017…… **43**
Tableau 8: Incidence des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus selon l'ordre du frottis réalisé ……. **45**
Tableau 9: Pourcentages des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus réparties selon tranches d'âge……. **46**
Tableau 10: Pourcentages des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus réparties selon la région…….. **48**
Tableau 11 : Morphométries des cellules superficielles..... **60**
Tableau 12 : Morphométrie des cellules basales..... **60**

Résumé

Le cancer du col utérin est à la deuxième place des cancers ciblant la population féminine en Algérie, il représente donc un grave problème de santé publique.

Ce travail a été mené au service de dépistage et au laboratoire FSNV et au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique de l'Etablissement publique hospitalier a Médéa (du mars au juin 2018)

Le but de cette étude c'est d'évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Médéa, L'évaluation des activités de dépistage a estimé 3350 frottis cervico-utérin entre 2016 et 2017, Sur l'échantillon global,27,7% des FCV effectués étaient normaux, les changements réactionnels bénins (CRB) représentaient 64,43%, alors que les lésions précancéreuses et cancéreuses 7,81% cette analyse montre que la tranche d'age de 30 a 40 ans était la plus représentative avec de 36%, et que un taux de 60% indique les femmes qui se sont présentées au dépistage pour la première fois, ce qui représente un taux élevé par rapport à celles qui ont fait un contrôle (40%).

Nous avons réalisé une étude cytopathologique sur 30 échantillons (frottis) afin d'atteindre les objectifs tracées, nous avons procédé comme suit : interprétation des résultats et définir l'intérêt et l'apport des examens cytologique dans le diagnostic du cancer

Le dépistage permet le plus souvent une orientation diagnostique rapide vers le contexte d'une lésion bénigne ou vers une pathologie tumorale, imposant alors la réalisation des examens complémentaires comme le test HPV ou une colposcopie sans ou avec une biopsie chirurgicale pour analyse histologique.

Mots clés : cancer du col de l'utérus, le dépistage du cancer,

ملخص

إن سرطان عنق الرحم يحتل المرتبة الثانية من بين الأمراض السرطانية التي تستهدف الإناث في الجزائر، والذي بات مشكل حقيقي للصحة العمومية

تم تنفيذ هذا العمل في خدمة الفرز والمختبر في FSNV ومختبر التشريح وعلم الخلايا المرضي التابع لمؤسسة مستشفى المدية (من مارس إلى يونيو 2018)

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم أنشطة فحص سرطان عنق الرحم على مستوى ولاية المدية، إن الدراسة تقيم نشاط الكشف عن سرطان عنق الرحم أعطت 3350 مسحة رحمية في الفترة ما بين 2016 و 2017، حيث كانت نسبة 27.7٪ منها طبيعة و شكلت، 64.43٪ منها تغيرات حميدة، في حين7.81 ٪ منها كانت تغيرات ما قبل سرطانية و سرطانية ، هدا التحليل بين أن الفئة العمرية من من 30 إلى 40 كانت الأكثر تمثيلا بنسبة36٪ ، كما تشير نسبة النساء اللواتي خضعن للفحص لأول مرة 60٪ وهو معدل مرتفع مقارنتا بأولئك الدين قاموا بفحص المراقبة 40٪

لقد أجرينا دراسة خلوية على 30 عينة (مسحات) من أجل تحقيق الأهداف المحددة، بدأنا على النحو التالي :تحقيق المسحات. تفسير النتائج و تحديد الفائدة والمساهمة من الامتحانات الخلوية في تشخيص السرطان.

يسمح الفحص عادةً بتوجيه تشخيصي سريع نحو سياق الآفة الحميدة أو أمراض الورم ، مما يتطلب إجراء فحوصات تكميلية مثل اختبار فيروس الورم الحليمي البشري أو التنظير المهبلي مع أو بدون خزعة جراحية للتحليل النسيجي.

الكلمات الرئيسية : سرطان عنق الرحم، تشخيص السرطان

Abstract:

Cervical cancer is the second most common cancer among females in Algeria, which has become a public health issue.

This work was carried out in the sorting and laboratory service of the FSNV and the Laboratory of Anatomy and pathological Cytology of the hospital public institution of Médéa (March to June 2018)

The purpose of this study is to evaluate the activities of cervical cancer screening in Medea state . the evaluation of screening activities estimated 3350 Pap smears between the years 2016 and 2017, Of the total sample,27.7% of FCV performed were normal,, 64.43% benign reactive changes (CRB) represented , while pre-cancerous and cancerous were7.81%. This analysis shows that the age group of 30 to 40 years was the most representative with 36%, A rate of 60% indicates women who presented for screening for the first time representing a very high rate compared to those who have done a control a high rate 40%

We carried out a cytopathological study on 30 specimens (smear) In order to achieve the objectives set out, we proceeded as follows: Realization of smears. Interpretation of results. Define the interest and contribution of cytological examinations in the diagnosis of cancers.

Screening usually allows rapid diagnostic orientation towards the benign reaction context or toward tumor pathology, requiring the realization of the complementary tests such as HPV testing or vaginal endoscopy with or without surgical biopsy for tissue histological analysis. ,

Keywords: cervical cancer, cancer screening

Introduction

Introduction :

Le cancer du col utérin est une affection fréquente. Chaque année un demi million de cas est déclaré dans le monde, ce chiffre important place ce cancer dans le second rang des cancers de la femme en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité ; et ceci, principalement dans les pays en voie de développement (**Duport, 2008**). Du moins, son incidence varie beaucoup d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risques mais aussi de la fiabilité des programmes de dépistage

Le facteur de risque majeur de développement de lésions cervicales est l'infection à papillomavirus humain (HPV) transmise par voie sexuelle (CIRC et OMS). Ce virus entraine la dérégulation du cycle cellulaire et la transformation de la cellule épithéliale du col en une cellule tumorale **(Smeets et al. 2010)**. Bien que, Il existe plus de 200 types d'HPV différents, responsables d'infections génitales et sont classé en conséquence en HPV à faibles ou hauts risques Parmi les 200 types d'HPV différents, une quinzaine ont un potentiel oncogène et sont dits « à haut risque » et se sont responsables de l'apparition de lésions précancéreuses et de cancers invasifs.

Les données épidémiologiques montrent que si les infections causées par HPV sont très fréquentes dans les premières années suivant le début des rapports sexuels, la majorité de ces infections sont transitoires et disparaissent spontanément dans un délai de 12 à 18 mois. Une infection persistante par un de ces types de HPV accroît le risque de cancer du col utérin; alors que entre l'infection et la manifestation clinique du cancer invasif, on peut se voir habituellement plusieurs années, voire des décennies. Cette longue fenêtre temporelle permet la détection d'anomalies cellulaires par l'analyse des frottis cytologiques du col de l'utérus. Des traitements efficaces peuvent alors contrer l'évolution du processus cancérogène

Le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables. Le moyen de dépistage des dysplasies cervicales est la réalisation d'un frottis cervico-vaginal. L'ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante) recommande qu'un frottis cervico-vaginal soit réalisé au moins tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans, après deux frottis annuels consécutifs sans anomalie.

A l'instar de beaucoup de pays qui ont mis en place un programme de dépistage (**Monsonego, 2007) ; l'**Algérie a mis en place un programme nationale de dépistage de ce cancer depuis 2001 par le Ministère de la Santé et de la Population, avec instauration -par arrêté ministériel- en Décembre 2011(n°57), des unités de cytopathologie de dépistage des lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus au niveaux des différents Établissements Publics Hospitaliers et des Établissements Publics de Sante de Proximité (145 centres dans 48 wilaya). La stratégie du programme algérien du dépistage est basé sur la lecture des lames cytologiques effectué selon la technique classique de frottis Papanicolaou.

En effet, on retrouve peux d'études qui examinent l'activité du programme algérien du dépistage et l'ampleur de l'incidence de ce cancer. Au spectre de publications internationales, on ne retrouve que trois articles qui surgissent l'état algérienne; en occurrence, Boublezaet al 2012, **(Nahet et al 2015)** qui analyse l'activité du dépistage entre 2007 et 2011 respectivement dans la wilaya de Tlemcen et Médéa ; et Toudeft et al 2016 qui analyse cette activité à Draa-Elmizan entre 2007-2014.

À travers ce travail, nous avons étudier les particularités du dépistage du cancer du col utérin chez la femme Algérienne dans la wilaya de Médéa dans ça situation le plus récente en 2016 et 2017 ; en confrontant nos résultats à ceux retrouvés précédemment et ceux retrouvés dans les autres pays. On mettra ainsi en évidence l'évaluation des différents facteurs agissant sur l'incidence du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa.

Chapitre I
Bases Anatomiques et Physiologiques

I-1 l'appareil génital de la femme :

L'appareil génital de la femme a comme fonction la reproduction de l'espèce humaine , cette appareil est composé du vagin qui communique avec l'utérus par le col de l'utérus et les deux trompe communiquent a leurs extrémité (le pavillon) avec les ovaires qui libèrent chaque mois une ovule (l'ovulation) , la fécondation se déroule au niveau des trompes et donne naissance a une '' cellule-œuf '' qui progresse ensuite jusqu'au corps au sein duquel l'embryon va se développer puis devenir fœtus . **(young stevens 2008).**

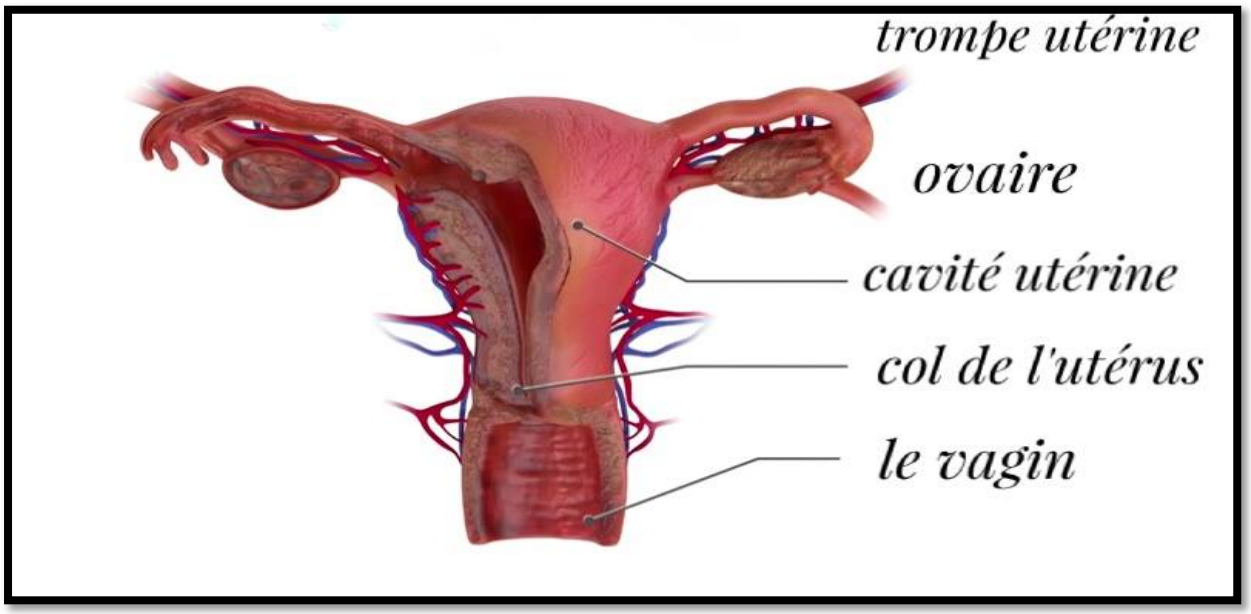


Figure 1 : Illustration de l'appareil génital féminin

I-2 anatomie du col de l'utérus :

Le col de l'utérus est de forme cylindrique, conique, qui mesure 3 à 4 cm de long et 2.5 cm de diamètre, une portion fibromusculaire entoure le canal cervical qui recouvert d'une muqueuse, le canal communique en haut avec la cavité utérine par l'orifice interne du col et en bas avec le vagin par orifice externe, la limite entre le corps utérin et le col est appelée l'isthme utérin**. (sellors et sankaranarayanan. 2004).**

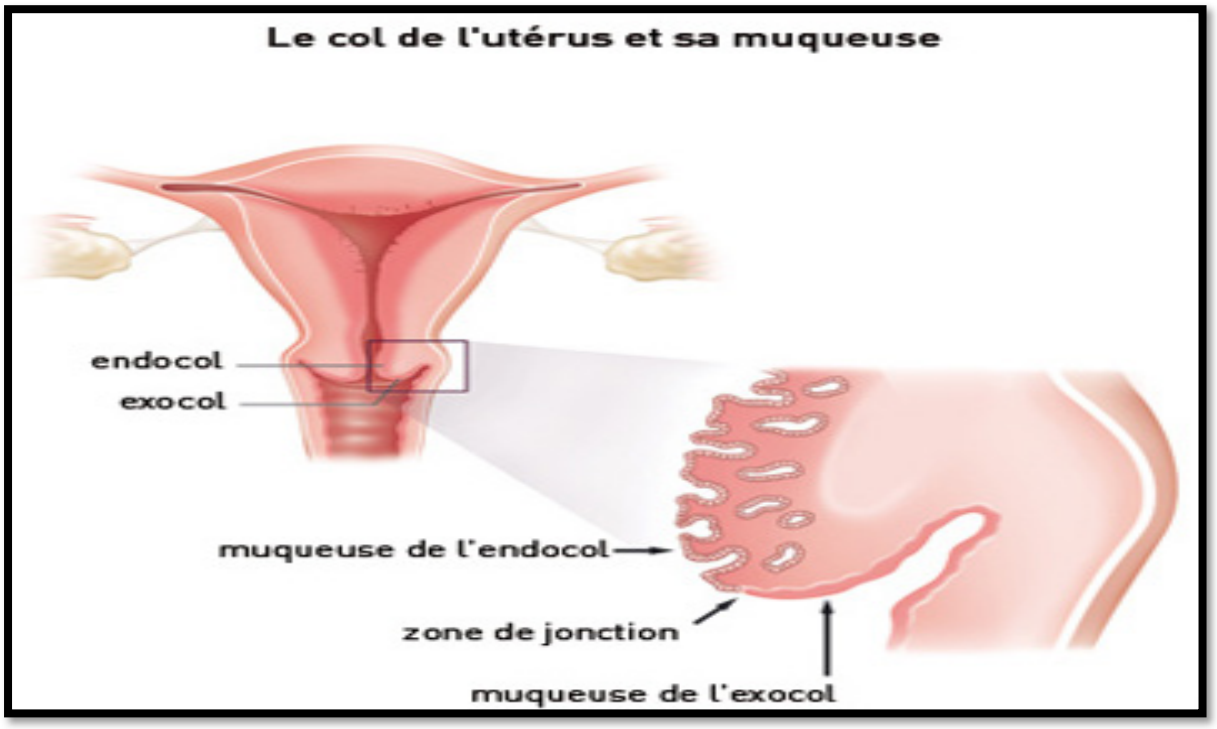


Figure 2 : schéma descriptif de l'utérus **(rollin g.2014)**

I-3 rappel d'histologie :

Pour des considérations expérimentales, celles que les échantillons des frottis de dépistage concernent aussi le relevé des cellules de la paroi vaginale ; il nous sembler intéressant de élucides la structure histologique du vagin conjointement celle du col de l'utérus.

-Histologie du col utérin :

Deux types d'epithélium tapissent la surface du col de l'utérus :

Premièrement, un épithélium pavimenteux (également appelé épithélium malpighien) qui tapissant l'exocol , constitue de plusieurs couches de cellules.

Deuxièmes, un épithélium cylindrique uni-stratifie plus mince que l'épithélium pavimenteux susmentionné; qui tapisse l'endocol. La différence d'épaisseur entre les deux épithéliums donne une ligne étroite, marquée par une dénivellation dite la zone de jonction pavimento-cylindrique **(JPC)**. La localisation de la JPC originelle varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, l'utilisation ou non d'une contraception orale **(OMS, 2007)**

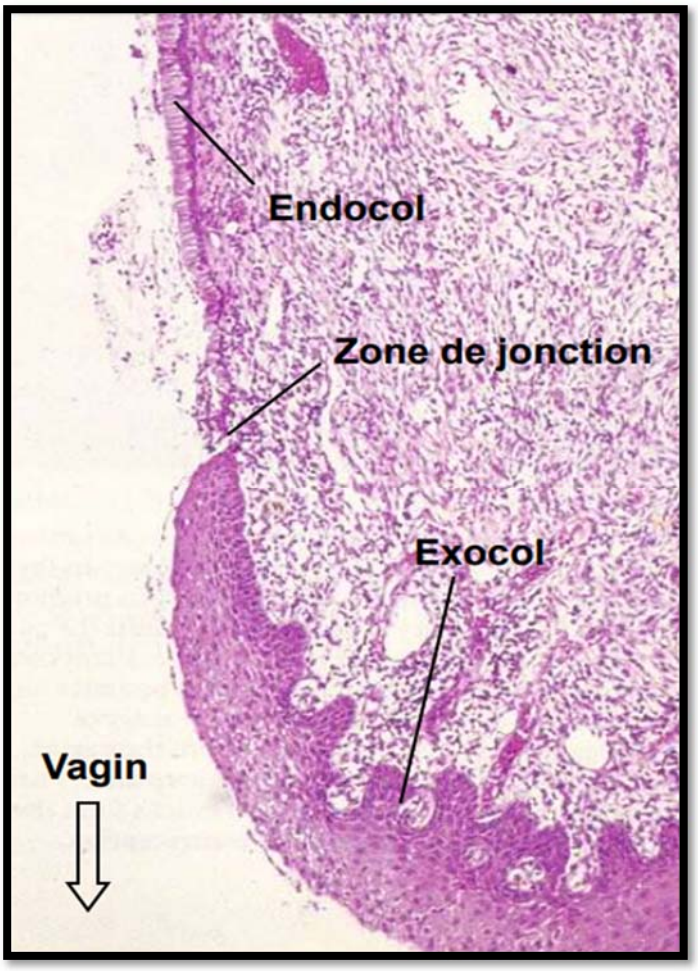


Figure 3 : histologie du col de l'utérus **(young b, stevens 2008).**

Le canal endocervical est bordé par un épithélium prismatique simple de cellules sécrétant du mucus. Du côté du vagin, où le col est exposé à un environnement plus hostile, il est bordé par un épithélium pavimenteux stratifié épais comparable à celui du vagin. La jonction entre l'épithélium du vagin et celui de l'endocol est brutale ; elle est habituellement située à l'orifice externe, là où le canal endocervical s'ouvre dans le vagin. Le col est essentiellement constitué d'un tissu conjonctif riche en collagène et pauvre en cellules musculaires lisses. Au dessous de la jonction entre l'endocol et l'exocol, le stroma cervical est fréquemment infiltré de leucocytes qui participent à la défense contre les microorganismes. **(young b, stevens 2008)**

L'endocol: il présente un épithélium mucosécrétant, bordant le canal endo-cervical, qui s'invagine pour former des cryptes profondes et des tunnels donnant l'aspect de glandes tubuleuses ramifiés. Pendant le cycle menstruel, ces « glandes » subissent des changements cycliques dans leur activité sécrétoire. Dans la phase proliférative, les taux croissants d'oestrogène provoquent une sécrétion de mucus fluide qui permet le passage des spermatozoïdes dans l'utérus au cours de la période ovulatoire. Après l'ovulation, le mucus cervical devient très visqueux et empêche la pénétration des micro-organismes (et des spermatozoïdes) du vagin. **(young b, stevens, 2008)**

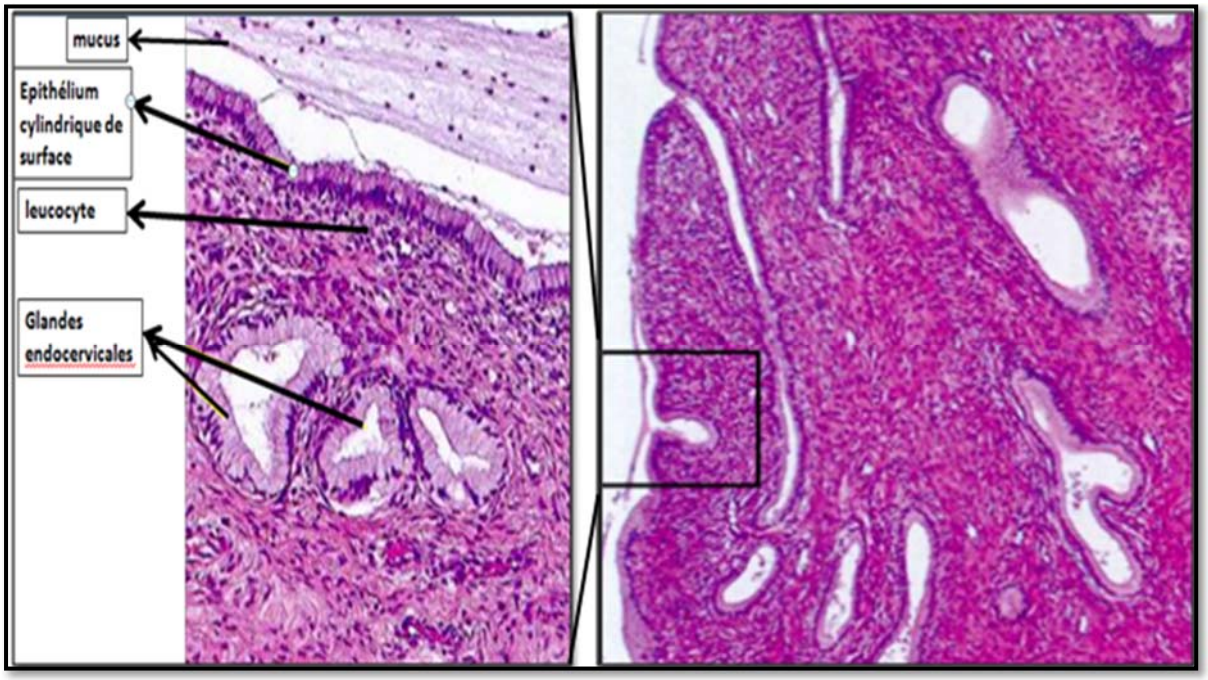


Figure 4 : Epithélium simple prismatique glandulaire muquo-sécrétant de l'endocol **(young b. stevens 2008)**

Le vagin : Le vagin est un canal fibromusculaire. Ses parois sont constituées par une muqueuse bordée par un épithélium pavimenteux stratifié, une couche de muscle lisse, et à l'extérieur une couche conjonctive, l'adventice. Au repos, l'affaissement de la paroi vaginale rend sa lumière virtuelle et son épithélium est plissé. **(young b, stevens 2008)**

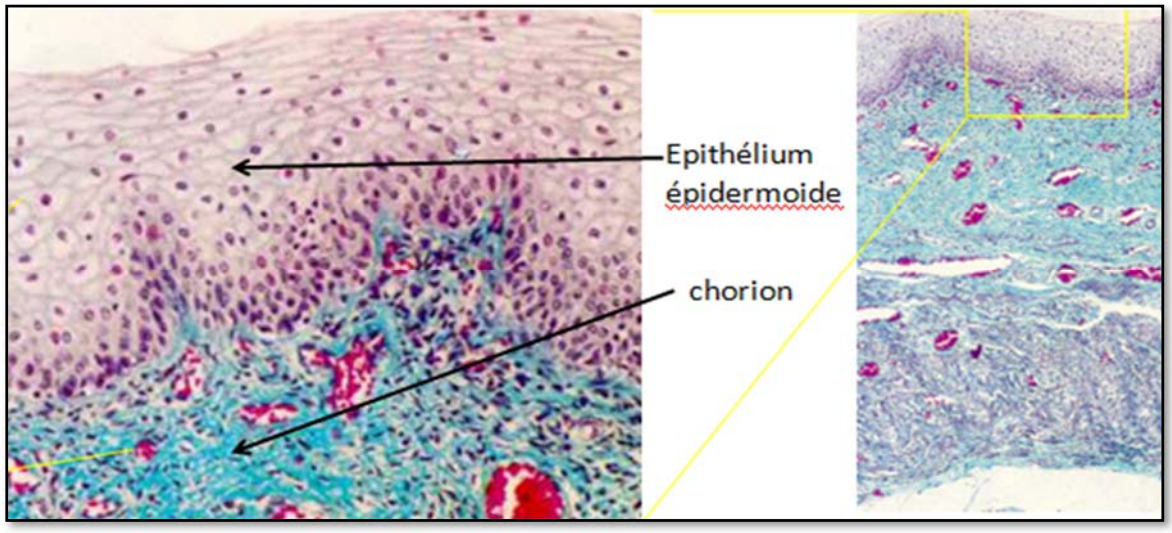


Figure 5 : Épithélium de l'exo-col et de la paroi vaginale **(young b, stevens 2008)**

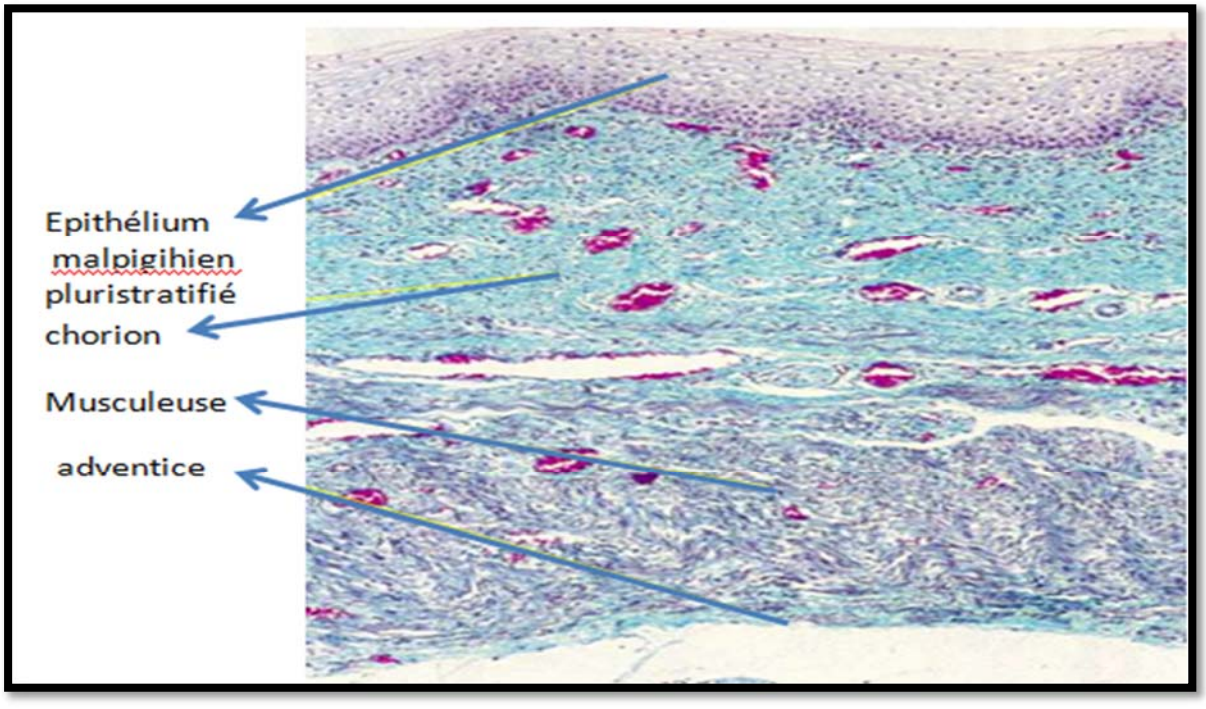


Figure 6 : Épithélium de l'exo-col et de la paroi vaginale **(young b, stevens 2008)**

Au fort grossissement, on peut voir l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui borde le vagin. Au cours du cycle menstruel, cet épithélium subit des changements qui comportent une légère kératinisation des cellules superficielles ; l'examen des cellules raclées à la surface permet d'estimer la date de la dernière ovulation. Au cours du cycle, les cellules superficielles produisent du glycogène ; celui-ci est métabolisé par des bactéries commensales pour former de l'acide lactique qui inhibe la croissance des micro-organismes pathogènes.

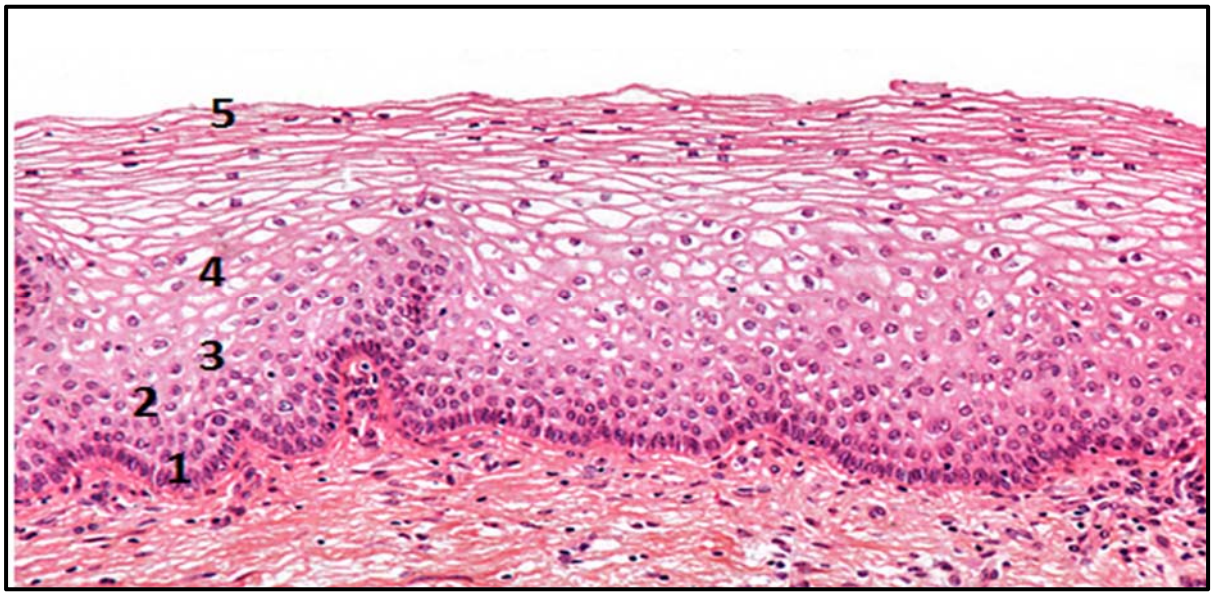


Figure 7: Épithélium de l'exocol et de la paroi vaginale **(young b, stevens 2008).**

1 : Cellules basales, **2 :** Cellules parabasales, **3 :** Cellules intermédiaires, **4** : Cellules superficielles profondes, **5 :** Cellules superficielles proprement dites.

I-4 : la physiologie du col utérin :

Il est important de connaître l'anatomie et la physiologie normales du col de l'utérus car il constitue la base d'un dépistage optimal du cancer du col utérin**.**

Le col de l'utérus possède des fonctions importantes lors du cycle menstruel de la femme, la grossesse et l'accouchement.

Les glandes cervicales sécrètent en permanence un mucus, la glaire cervicale a des propriétés bactériostatiques pour protéger le canal cervical et les organes génitaux internes sous l'influence des hormones sexuelles féminines. Les Estrogènes, dont le pic se produit au voisinage de l'ovulation, stimulent les cellules pour sécréter un mucus épais, transparent et qui favorise la survie et la migration des spermatozoïdes; Il est juste dans le canal cervical qu'ils acquièrent la capacité de fertilisation (capacitation).

A l'inverse, dans la stimulation de la sécrétion de mucus du col de la progestérone devient plus dense et plus sure opposant au passage du sperme dans une cavité utérine.

D'autre part, également l'orifice de l'utérus externe et le canal endocervical devenir plus large dans la phase pré-ovulatoire, lorsque le col est souple et flexible, tandis que chez les sujets ayant hypoestrogenism ou pas de mauvaise production œstrogénique le canal est plus étroit et peu défoncés.

La glaire cervicale a des propriétés bactériostatiques pour protéger le canal cervical et des organes génitaux internes: le corps de l'utérus et le tube. Pendant la grossesse, les sécrétions devient particulièrement épais et s'accumulent dans le canal cervical pour créant une barrière protectrice pour le fœtus (le bouchon muqueux). **(young b, stevens 2008)**

Ce qu'il faut savoir sur le col de l'utérus et la zone de jonction ; que le col de l'utérus comporte des aspects non pathologique, un col normal est parfois complexe a analysé car son aspect se modifier beaucoup selon les épisodes de la vie génitale, sa forme et ses dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité, la grossesse et du statut menstruel de la femme, non seulement sur le col mais aussi sur la localisation de la jonction pavimento-cylindrique par apport à l'orifice externe

Lorsque le col se développe rapidement et gonfle sous l'influence des œstrogènes après la ménopause ou lors de la grossesse, L'éversion de l'épithélium cylindrique sur l'exo-col (l'ectropion) est plus prononcée sur les lèvres postérieure et antérieure de l'exocol que sur les lèvres latérales. Ce processus physiologique est tout à fait normal dans la vie d'une femme. De temps en temps, l'épithélium cylindrique s'étend jusque dans les culs de sac vaginaux. Dans l'ectropion, c'est toute la muqueuse, y compris les cryptes et le stroma sous-jacent, qui s'éverse. C'est dans cette région que se produisent non seulement la transformation physiologique normale qu'est la métaplasie pavimenteuse, mais aussi les transformations anormales à l'origine du cancer du col. **(Sumita. M Poonam. S 2017)**

Métaplasie pavimenteuse est le remplacement physiologique de l'épithélium cylindrique éversé par un épithélium pavimenteux nouvellement formé. L'environnement vaginal étant fortement acide durant la période de reproduction ainsi qu'au cours de la grossesse, cette acidité joue un rôle dans la métaplasie pavimenteuse. L'irritation de l'épithélium cylindrique exposé à l'acidité de l'environnement vaginal provoque l'apparition de cellules de réserve sub-cylindriques. La prolifération de ces cellules entraîne une hyperplasie cellulaire de réserve et pour finir la formation d'un épithélium pavimenteux métaplasique qui donne la zone de remaniement. (**Sumita. M Poonam. S 2017)**

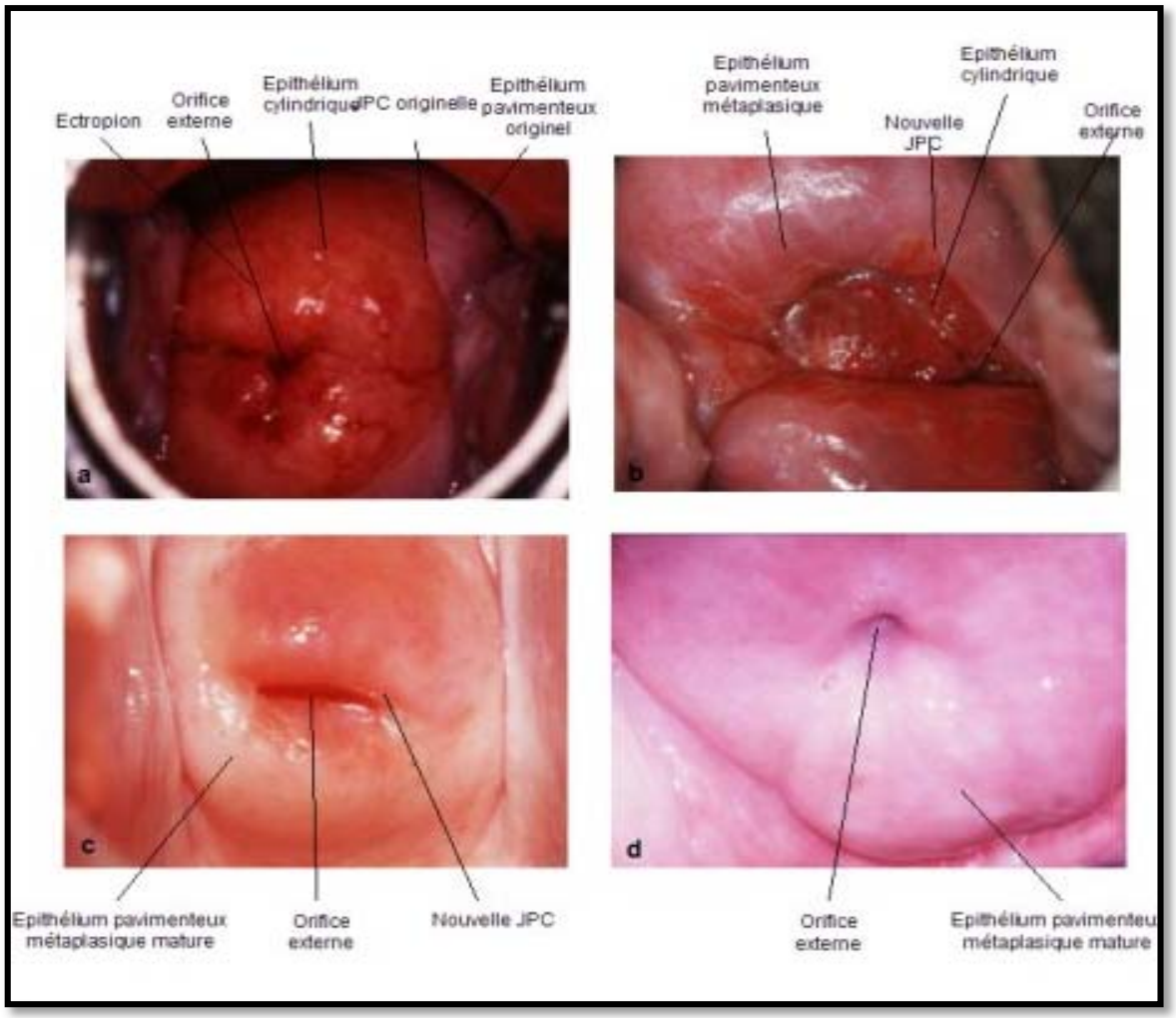


Figure 8 : Localisation de la jonction pavimento-cylindrique (JPC**),**

(Sumita. M Poonam. S 2017),

(a) JPC chez une jeune femme au tout début de la période de reproduction la JPC est éloigné de l'orifice externe (la présence d'épithélium cylindrique éversé sur une large portion de l'exocol, c'est l'éctropoin ; **(b)** la nouvelle JPC s'est rapprochée de l'orifice externe chez la femme trentaine d'année la JPC apparait sous forme d'une ligne blanche après l'application d'une solution d'acide acétique à 5%, à cause de la présence d'un épithélium pavimenteux métaplasique immature adjacent à la nouvelle JPC ; **(c)** En péri-ménopausée, la nouvelle JPC se situe au niveau de l'orifice externe ; **(d)** après la ménopause, la nouvelle JPC n'est pas visible, elle a disparu dans l'endo-col l'épithélium pavimenteux métaplasique mature s'étend sur presque tout l'exo-col.

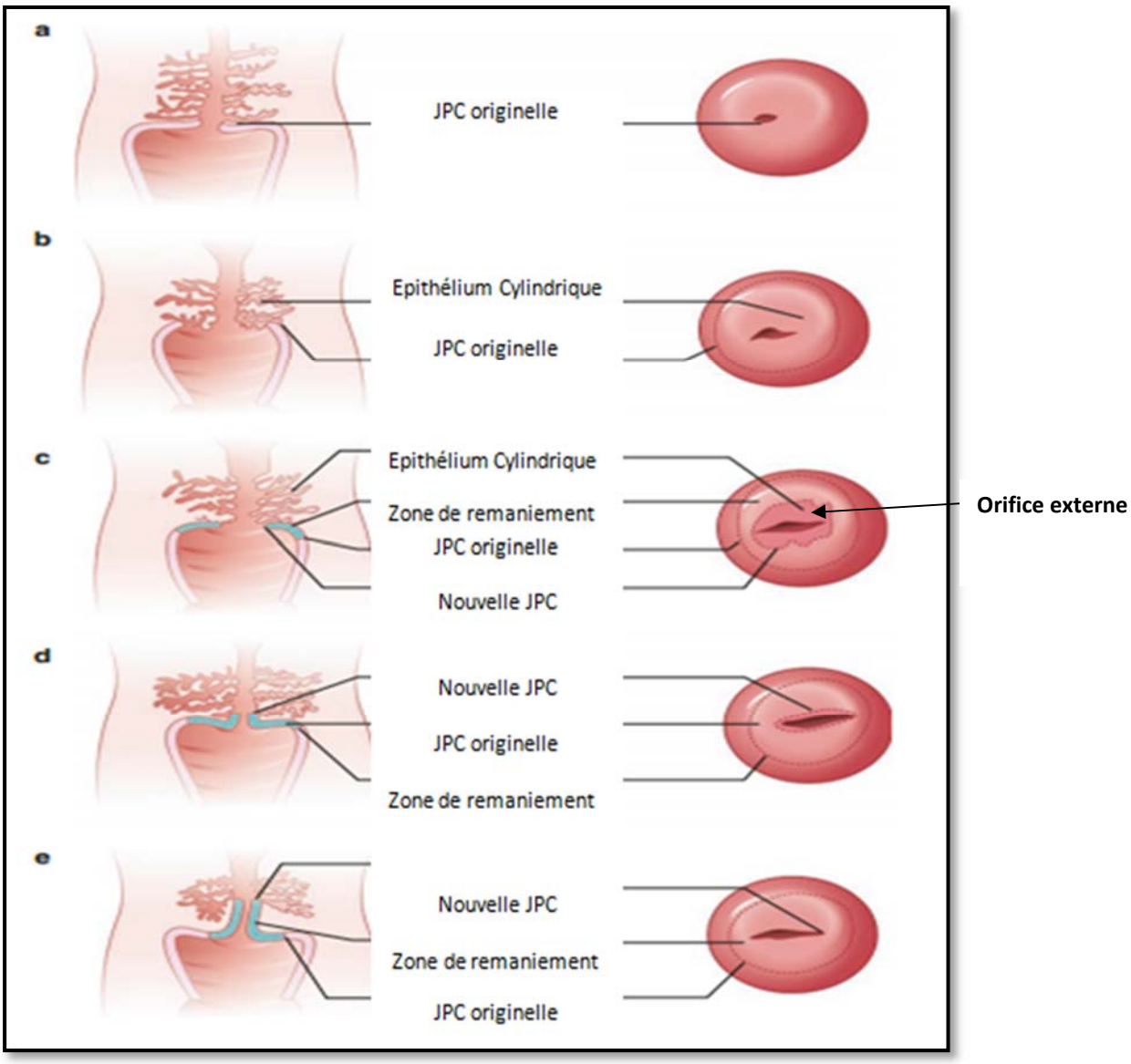


Figure 9 : Localisation de la jonction pavimenteux-cylindrique (JPC) et de la zone de remaniement **(Sumita. M Poonam. S 2017);**

(a) avant la ménopause **;(b)** après la puberté et au tout début de la période de reproduction **;(c)** chez la femme d'une trentaine d'année; **(d)** chez la femme en pri-ménopause **;(e)** chez la femme en post-ménopause

Chapitre II
Physio-pathogénie du cancer du col

II.1 Définition et terminologie :

Définition du cancer : Le cancer résulte d'une multiplication anormale et anarchique de cellules immortelles.

Définition du cancer du col de l'utérus : est une tumeur qui se développe dans les cellules du col de l'utérus. Ce cancer s'appelle en terminologie médicale '' epithélioma '', provient de l'épitéilium , et ''oma '' pour signaler une forme de cancer **. (HAS, 2010).**

II.2 Oncogenèse des cellules cancéreuse du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus est généralement dû à une contamination sexuelle par le papillomavirus humain ou HPV. Suite à cette contamination, Les cellules qui composent la membrane du col peuvent devenir anormales, et peuvent occasionnellement développer un cancer.

Néanmoins, Le cancer du col de l'utérus se développe lentement. Il a une phase précancéreuse, puis une phase localisée suffisamment longue pour permettre un dépistage et un diagnostic rapide et sûr. les cellules qui se trouvent entre l'exocol et endocol '' la zone de jonction '' sont particulièrement sensibles à des agressions microbiennes, chimiques ou virale. « le cancer ne survient jamais sur un col sain » **(MALINAS 1971).**

II.2.1 Le papillomavirus humain :

Le virus du papillome humain (HPV) est un virus à ADN faisant partie de la famille des Papillomaviridae. C'est un virus non enveloppé, la capside est à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique, de 55 nm de diamètre ; Il possède un ADN bicaténaire, circulaire, fermé, réplication dans le noyau cellulaire **(Doorbar, 2005 ; Zur Hausen, 2002)**. C'est un virus nu, il est particulièrement résistant dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents). Son génome est constitué de 8000 paires de bases. L'ensemble des gènes est transcrit à partir d'un seul brin **(Sobhani et Walker, 2001)**

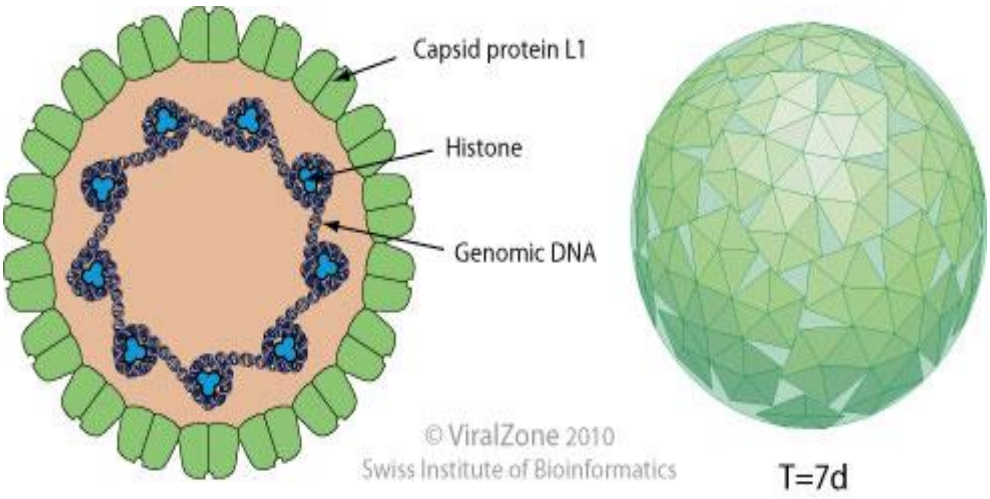


Figure 10 : Schémas représentative du Pappilomavirus **viralzone 2010**

L'analyse de la séquence de chacun des nombreux HPV étudiés révèle une organisation génétique similaire, constituée de 8 à 10 phases ouvertes de lecture (POL) codant pour des protéines de type précoce (E) ou tardif (L) (tableaux 1 et 2) ainsi que d'une région non codante (RNC), appelée également longue région de contrôle (LCR) **(Middleton et al., 2003).**

Dans les lésions contenant des cellules infectées par HPV oncogènes de type 16 et 18, les protéines des gènes E6 et E7 fixent sur les protéines cellulaires p53 et pRb (rétinoblastome) qui sont les anti-oncogènes. Cette fixation entraîne la dérégulation du cycle cellulaire et la transformation en cellule tumorale (Smeets et al. 2010). La séquence génétique du fragment d'ADN viral du PapiUomavirus Humain HPV 16 contenant les oncogènes E6 et E7 a été fournie par le Centre National de l'Information de la biotechnologie ou NCBI (tableau 03, 04).

Tableau 01 : Les gènes tardifs du papilomavirus humain de type HPV 1
• L1 : codant la protéine majeure de la capside (Warren et GrawHill, 2008)
• L2: codant la protéine mineure de la capside (Warren et GrawHill, 2008)

Tableau 02 : Les gènes précoces du papilomavirus humain de type HPV 1
• El : est un gène de réplication (Hamid et al. 2009 ; Faridi et al. 2011)
•E2 : est un gène de réplication et de transcription (Ramirez et al. 2011 ; Reet, 2004)
• E4 : joue un rôle dans la libération du virion (Munger et al. 2004)
• E5 : contribue à l'évasion du virus de l'immunité cellulaire (Gao et Zheng, 2010)
• E6 : se fixe avec p53 (Thomas et al., 1999 ; Munger et Howley, 2002)
• E7 : se fixe avec pRB (Darnell et al., 2007 ; Dyson et al., 1987)

Tableau 03 : Les Oncogène E6 :83....559 (477 pb)
ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggacccaca
121 ggagcgaccc agaaagttac cacagttatg cacagagctg caaacaacta tacatgatat
181 aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggtat atgactttgc
241 ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg
301 tttaaagttt tattctaaaa ttagtgagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac
361 aacattagaa cagcaataca acaaaccgtt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg
421 tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca
481 taatataagg ggtcggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg
541 tagagaaacc cagctgtaa (NCBI datas)

Tableau 04 : Les Oncogènes E7 : 562 858 (297 pb)
atgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta
601 gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tgttatgagc aattaaatga cagctcagag
661 gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat
721 attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggt tgtgcgtaca aagcacacac
781 gtagacattc gtactttgga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc
841 tgttctcaga aaccataa (NCBI datas)

II.2.2 Le cycle viral du papillomavirus humains :

Le cycle de réplication virale est conditionné par la différenciation de l'épithélium infecté. Il se produit uniquement dans les kératinocytes et les cellules épithéliales ; le virus affecte les cellules épithéliale basales a travers les microlésions de la couche cornée, les intégrines de type alpha 6 sont impliques dans la fixation du virus a la cellule basale et dans l'accès aux récepteurs, les particules de papillomavirus sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour le HPV16 **(Agius, 2006).**

Le transfert de l'ADN viral au noyau est facilité par la protéine mineure de la capside L2, après la décapsidation, l'ADN entre dans le noyau de la cellule hôte il **s**e multiplie ensuite dans le tissu en tirant profit de la différenciation des cellules. Alors que les cellules prolifèrent et migrent vers la surface externe de l'épithélium, (le virus se multiplie aussi mais n'amplifie pas son matériel génétique pour échapper au système de défense immunitaire de l'organisme **(Agius, 2006)**).

Quand la cellule hôte arrive à la phase S de l'étape de la différenciation cellulaire de l'épithélium, le papillomavirus reproduit son génome jusqu'à la limite critique de 1000 Copie environ. En effet, le virus libère les promoteurs de croissance E6 et E7 à ce stade Afin de stimuler le fonctionnement de la cellule hôte à ce stade **(Hamid et al. 2009).**

Quand les cellules atteignent la couche externe de l'épithélium, et se désintègrent, L'ADN viral est empaqueté dans la capside et les virions sont libérés à l'extérieur. Ainsi La multiplication virale avec synthèse complète du virion ne s'observe que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium lorsque la cellule est bien différenciée **(Smeets et al. 2010).**

Au cours des stades précoces de l'infection, le génome viral se multiplie dans les couches basales de l'épithélium sous forme épisomale à raison de 50 à 100 copies par cellule. En revanche, l'établissement du cycle viral productif implique une modification de la cellule hôte, la production virale n'étant possible que dans les cellules différenciés **(Stanley, 2006)**. Dans certains cas, le virus peut rester à l'état latent dans l'épithélium, son génome persistant soit sous forme épisomique, soit intégré au génome cellulaire. Aucune lésion n'est alors observable. Seules des méthodes d'hybridation moléculaire pourront le mettre en évidence **(Santin et al. 2005)**.

Lors de la transformation cellulaire, on constate une perturbation de la croissance et de la différenciation cellulaire : ce sont les cellules basales qui prolifèrent et on voit disparaître la différenciation cellulaire au fur et à mesure de l'évolution vers les couches externes. Dans ce cas, il n'y a plus de réplication virale, plus de synthèse de protéines de la capside mais intégration de l'ADN viral avec apparition d'une aneuploïdie **(Scheurer et al. 2005)**. E6 et E7 les gènes transformant majeurs sont exprimés. Ils sont responsables de la transformation cellulaire causant un état pré-cancéreux des cellules hôtes en supprimant le mécanisme de régulation du cycle cellulaire et en inhibant l'apoptose cellulaire, une réponse biologique cellulaire suite à une altération excessive de l'ADN **(Narisawa-Saito et Kiyono, 2007 ; Faridi et al. „ 2011)**.

La protéine E6 se fixe sur p53 et inhibe par conséquent sa fonction consistant à réprimer le cycle cellulaire dans le cas d'une altération de l'ADN et à déclencher l'apoptose si l'endommagement est considérablement sévère pour pouvoir être réparé par la cellule. E6 active aussi la télomérase cellulaire, une enzyme qui synthétise la séquence répétitive du télomère des chromosomes chez les Eucaryotes **(Smeets et al. 2010)**. Ceci entraîne une prolifération effrénée des cellules.

La protéine E7 promouvoit la division cellulaire en se fixant sur la protéine Rb, un suppresseur de tumeur qui se lie habituellement au facteur de transcription E2F et Inhibe son activation. Le détachement d'E2F avec Rb cause la transcription des gènes Impliqués dans la réplication de l'ADN et de la division cellulaire **(Munger K et al. 2001)**.

Les cellules infectées de la membrane basale se divisent et les cellules filles Contiennent le génome viral. L'incubation dure environ 6 semaines à 8 mois. Cependant, La grande majorité des infections reste occulte ou latente. C'est alors à l'occasion d'une altération immunitaire que des lésions macroscopiques et microscopiques apparaîtront suggérant ainsi l'aide de cofacteurs (tabac, immunodépression…..) dans le développement de ces lésions **(Stanley, 2006)**

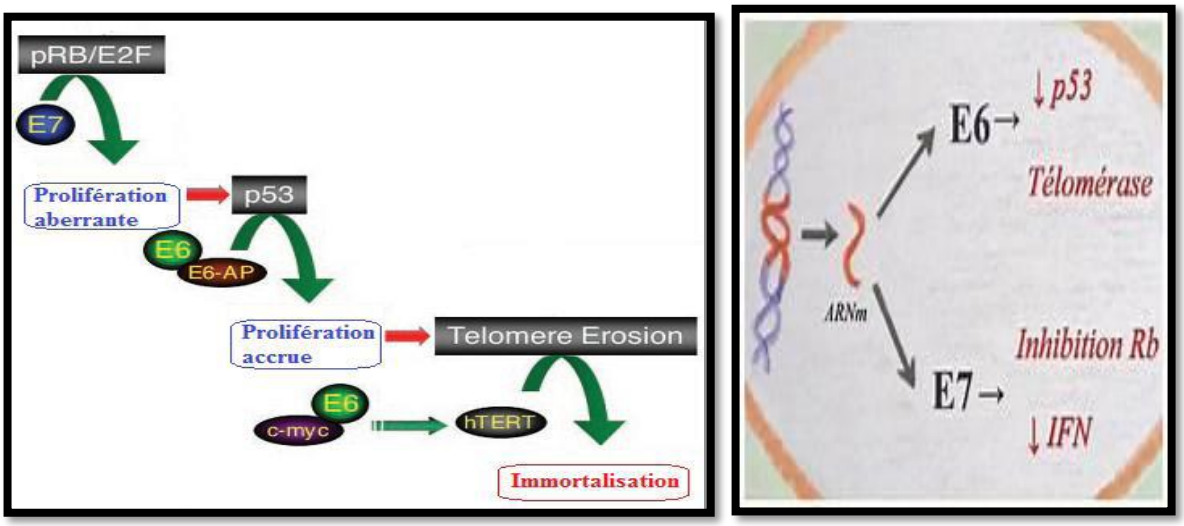


Figure 11 : Modulation des molécules de cycle cellulaire par les oncoprotéines E6 et E7 **(Münger et *al*. 2004).**

Durant les premières phases de l'infection, le nombre de copies d'ADN viral synthétisé est de 50 à 100 se présentant sous forme d'épisomes qui se répliquent au fur et à mesure que la cellule hôte se réplique **(Munger K et Howley, 2002)**. Au fur et à mesure que les cellules infectées se différencient, les gènes E1, E2, E4 et E5 sont exprimées. El et E2 sont impliqués dans la réplication de l'ADN **(Rogers et al. 2011)**. E4 code pour une protéine nécessaire à l'étape finale de la réplication, et E5 code pour une autre protéine transformant **(Gao et Zheng, 2010)**. Une fois que les cellules infectées arrivent au stade final de la différenciation, les gènes tardifs L1 et L2 sont exprimés et codent pour les protéines virales de la capside. Les nouveau virus sont expulsés avec la desquamation naturelle des cellules de la couche cornée **(Faridi et al. 2011)**.

Au cours de la différenciation cellulaire, le reste des gènes précoces se commutent. El et E2 sont des protéines de fixation qui contrôlent la transcription et la réplication du Génome viral. El est une hélicase et E2 est un facteur de transcription **(Rogers et al. 2011)**. E4 est impliqué dans l'activation de la phase productive de cycle viral du HPV. E5 est une protéine virale jouant un rôle dans la transformation et dans l'augmentation de l'activité du facteur de croissance épidermal (FCE) **(Gao et al. 2010)**.

Quand les cellules s'approchent de la phase finale de différenciation, les gènes tardifs L1 et 12 sont activés. ils encodent respectivement pour une protéine de la capside virale majeure et mineure. A ce stade, le nombre de copies viral a énormément augmenté avec une production de 1000 particules virales par cellule. Comme les cellules migrent vers la couche superficielle de l'épithélium, elles se décomposent et les virions sont libérés pour infecter d'autres nouvelles cellules saines et se répandre dans de nouvelles hôtes **(Mclntyre, 2005)**.

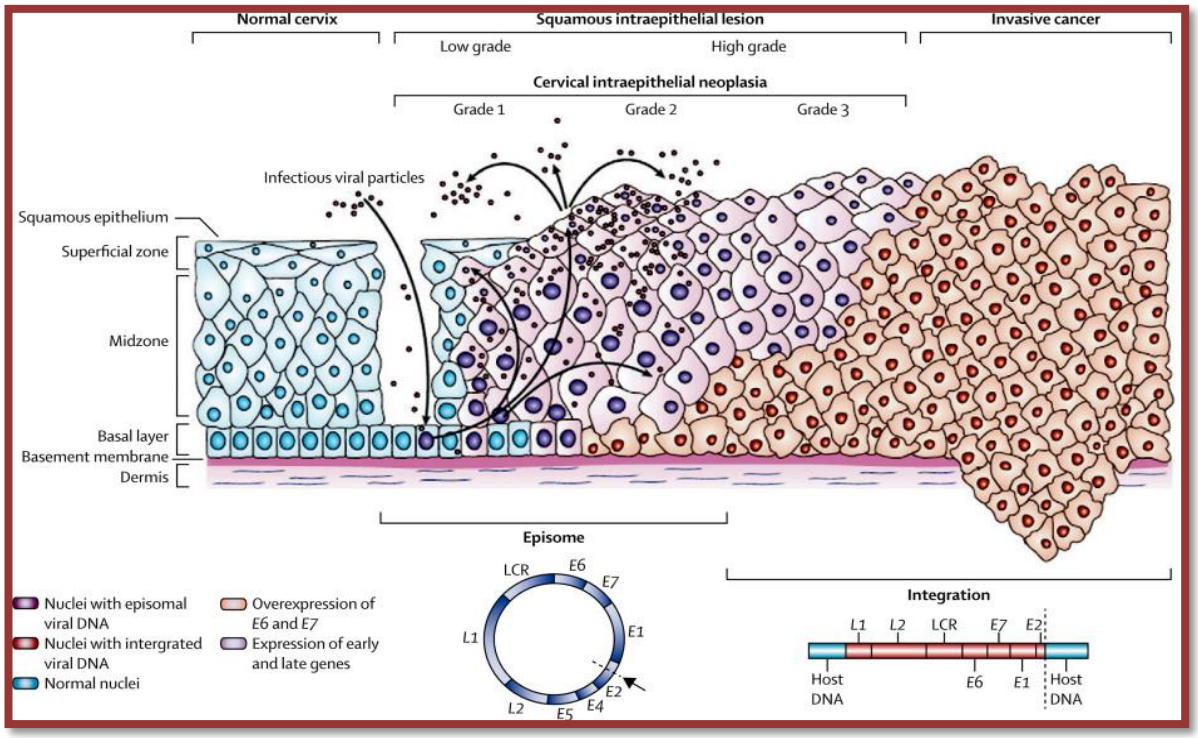


Figure 12 : Cycle de vie du HPV (**clara**, **b** ; **woondman j 2007**)

II.2 .3 Mécanisme d'échappement du papillomavirus humain :

Il est lié à la faible production virale, à l'absence de cytopathogénicité et à un déficit de l'initiation de la réponse immunitaire **(Fausch et al. 2002).** Les protéines tardives ne sont formées que dans les dernières étapes de différenciation cellulaire de l'épithélium. Le virus n'est libéré que lors de la desquamation naturelle des cellules de la couche cornée **(Smeets et al., 2010).** En particulier l'absence de signaux de danger induits par l'HPV semble conduire à l'inhibition de la production d'IFN-alpha et de l'activation des cellules dendritiques par les protéines de capside L1 (HPV-16) au cours d'un néoplasie cervical intra épithéliale (CIN) **(Da Silva et al. 2007 ; Fausch et al. 2002 ; Stanley, 2006).**

Ainsi les lésions précancéreuses ou cancéreuses présentent un déficit en cellules de Langerhans qui pourrait être à l'origine d'un défaut d'initiation de la réponse immunitaire. Le défaut de lyse cellulaire Médie par les HPV s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire **(Fausch et al. 2002).**

Les mécanismes d'évasion du système immunitaire sont également basés sur un défaut de l'orientation Th-1, Th-2 et sur la modification des niveaux d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans les cellules cancéreuses **(Evans et al. 1993).** A l'inverse le nombre de cellules CD8 locales est augmenté dans les lésions de haut grade **(Jabbar et al. 2009)** mais ces lymphocytes seraient inactifs vis-à-vis des cellules infectées **(Scott et al. 2001).**

Des découvertes récentes ont démontré qu'E6 et E7 modulent la réponse immune innée via l'interaction avec la famille des récepteurs de type Toll. En effet, ils en inhibent l'expression de certains récepteurs (toll-like 9) pouvant reconnaître des séquences D'ADN étranger. Ensuite, par son interaction avec le facteur régulateur d'interféron 3 (IRF-3), E6 inhibe la transcription de l'interféron P (IFN P) qui est ordinairement exprimé en réponse à une infection virale**.** De plus, E7 est impliquée dans la fuite de la surveillance immune par la liaison avec IRF-1 prévenant la transcription d'interféron p et a (IFN P et IFN a) **(Nees et al. 2001).**

Dans un autre ordre d'idée, E6 réduit l'expression membranaire des protéines d'adhésion telle les cadherines limitant ainsi la présentation d'antigènes aux cellules de surveillance immune **(Scott et al. 2001)**.

De son côté, l'oncoprotéine E7 entraîne une suppression de la réponse cytotoxique via une réduction de l'expression des transporteurs associés à la protéine Antigène 1 (TAPI). Cette dernière molécule, essentielle dans la voie d'apprêtement et de présentation de l'antigène engendre subséquemment une diminution de l'expression du complexe CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I **(Stanley, 2006).** Finalement, ces oncogènes sont impliqués dans la dérégulation de l'expression des cytokines et chémokines, des molécules importantes dans la mise en place d'une réponse Immune efficace **(Kanodia et al. 2007).**

Les protéines oncogène E6-E7 diminuent aussi l'expression du Facteur de nécrose tumorale a (TNFa) une cytokine pro inflammatoire et parallèlement diminue l'expression de la molécule anti-inflammatoire interleukine 10 (IL 10), limitant ainsi la migration des cellules immunitaires au niveau du site d'infection. Les cellules malignes. par conséquent résistent à la destruction des cellules tueuses **(Evans et al. 1993).** Le virus tend à échapper aux différents effets des cytokines en inhibant leur expression et leur sécrétion par les cellules hôtes **(Scott et al. 2001).**

Chapitre III:
Epidémiologie

III .1 Situation internationale :

Dans le monde, Près de 250.000 à 300.000 décès et de 500. 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus se déclarent chaque année le cancer du col est un cancer des pays en voie de développement,(80% dans les pays en développement) il a été constaté une grande variation de son incidence a travers le monde. **(American Cancer Society; 2018.)**

-Ce cancer occupe la deuxième place des cancers après celui du sein dans les pays en voie de développement en termes d'incidence et de mortalité (Figure 13).

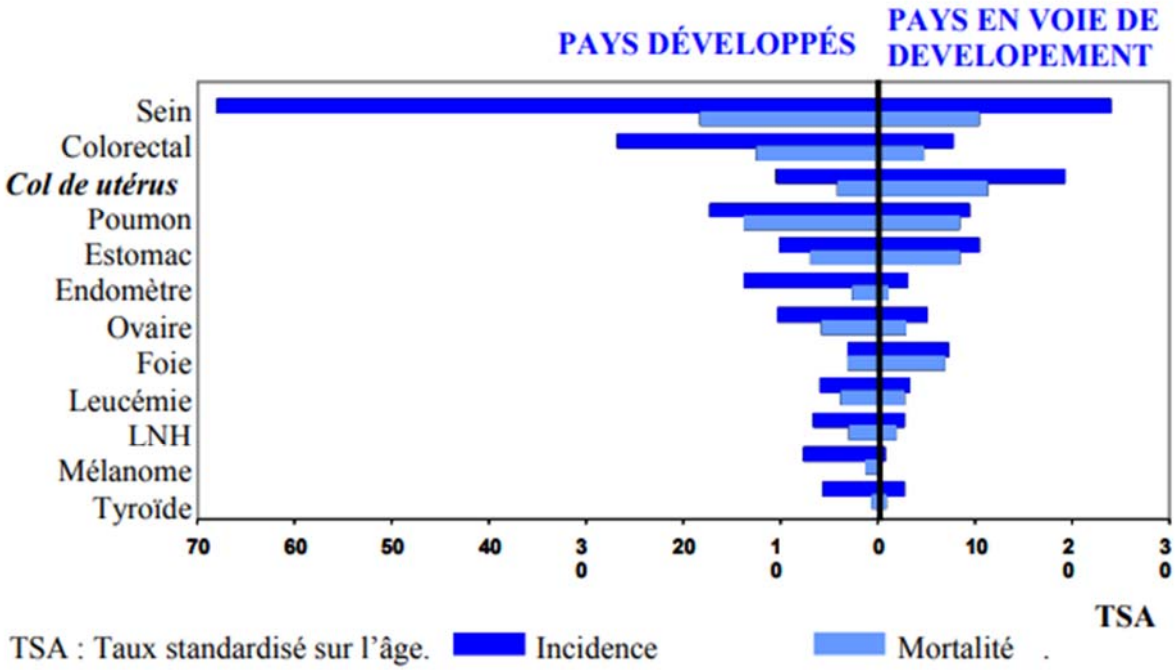


Figure 13: Incidence et mortalité liées aux cancers chez les femmes **(Castellsagué,X 2007)**

Le cancer du col touche les femmes dans le monde entier, mais les incidences élevées s'observent en Afrique de l'Est, en Amérique Centrale et Amérique du Sud et en Asie du Sud et Sud-est (Figure 14).

En Afrique, le nombre de cas de 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 de Sud, 29,3 pour 100.000 par an en Afrique de l'Ouest, 28% pour 100.000 par an en Afrique du Centre 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 15,6 pour 100.000 par an en Algérie (13,2 pour 100.000 par an au Maroc).

Dans le continent Américain, le nombre de cas de cancer du col estimé enregistrer chaque année est de 86.532, soit une incidence standardisée sur l'âge de 18,8 pour 100.000 par an. L'incidence dépasse 50 pour 100.000 par an en Haïti, (87,3 pour 100.000 par an) en Bolivie, (52,4 pour 100.000 par an) et en Paraguay , aux États-Unis environ 13 240 nouveaux cas de cancer invasif du col de l'utérus sont estimés en 2O18 . Et environ 4 170 femmes mourront du cancer du col de l'utérus. Les pré-cancers cervicaux sont diagnostiqués beaucoup plus souvent que les cancers invasifs du col de l'utérus **(American Cancer Society; 2018.)** au canada, 1 550 nouveaux cas de cancer de cancer du col de l'utérus et environ 400 femmes sont mortes sont estimes en 2017.

En Asie, l'incidence standardisée sur l'âge est de 15,4 pour 100.000 par an. L'incidence la plus élevée est enregistrée au Cambodge (38,7 pour 100.000 par an) et en Inde (30,7 pour 100.000 par an). (**Castellsagué,X 2007**). En chine, 98 900 nouveaux cas de cancer et 30 500 décès par cancer sont estimés en 2015. **(Chen W.Q., Zheng R.S ,2015).**

En Europe, l'incidence standardisée sur l'âge est la plus faible par rapport aux autres continents. Elle est de 11,9 pour 100.000 par an (4,3 pour 100.000 par an en Finlande, 7,6 pour 100.000 par an en Espagne, 8,2 pour 100.000 par an en Suède, 10,4 pour 100.000 par an en Norvège et 9,8 pour 100.000 par an en France **Castellsagué,X 2007**).en France le taux de mortalité est de 1,7 pour 100 000 femmes en 2017.

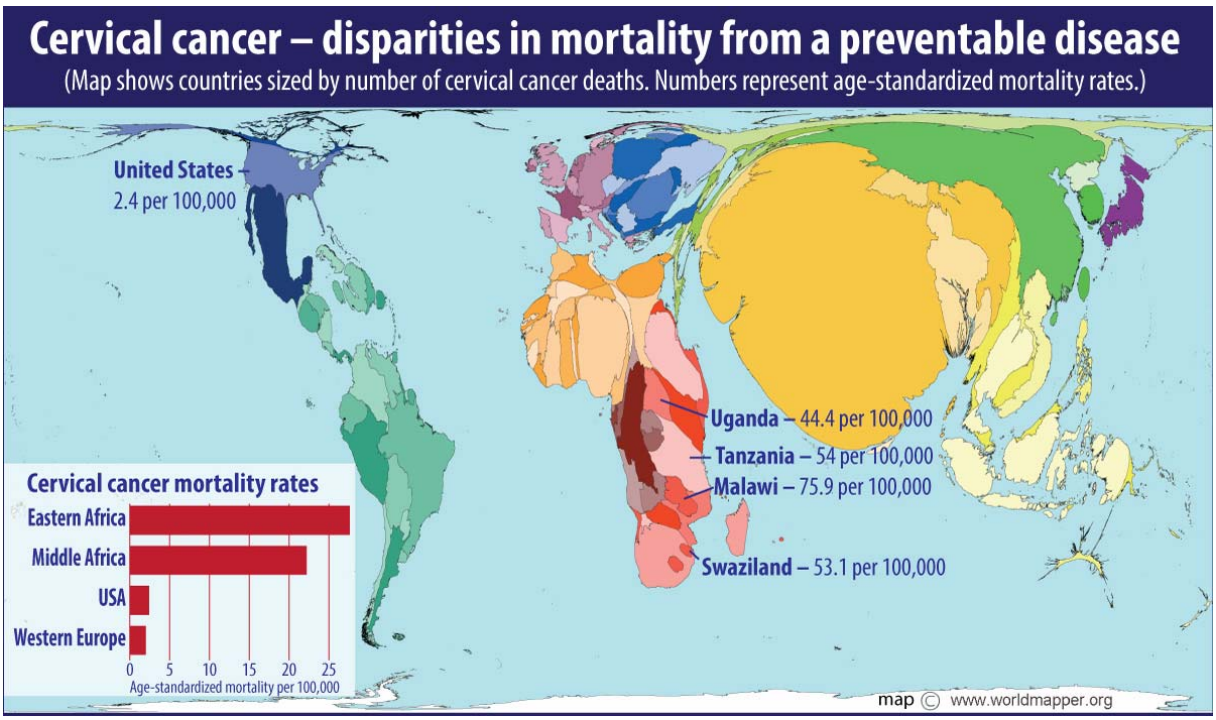


Figure 14: Incidence de mortalité due au Cancer du col dans le monde

En 2020, le nombre des nouveaux cas de cancer toutes localisations confondues, pourrait augmenter de 50% et les taux d'augmentation en pourcentage de la mortalité seront les plus élevés dans les pays en voie de développement (**OMS et UICC 2005**). Ils peuvent atteindre 75 à 100% en Afrique du Nord, Amérique centrale et Amérique du Sud, Asie de l'Ouest et Asie du Sud Est

La grande différence en termes d'incidence et de mortalité entre les pays développés et sous développés pourrait avoir plusieurs raisons (**OMS, 2007) :** Méconnaissance du cancer du col, Absence ou inefficacité des programmes de dépistage, et Accès limité aux soins.

III.1.2 Facteurs de risque :

Le rôle des papillomavirus (HPV) dans la carcinogenèse des lésions épithéliales pré néoplasiques ou néoplasiques des cancers anogénitaux est actuellement établi. Plus de cent (100) génotypes dont une quarantaine ayant un tropisme anogénital ont été définis. Ces génotypes sont classés en fonction de leur potentiel oncogène en génotype à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ou à bas risque (6, 11, 26, 34, 40, 42 à 44, 53 à 55, 62, 66) (**Spano, 2005).**

La persistance et l'évolution de l'infection à HPV vers un cancer est due à des cofacteurs liés à l'infection (type viral, infection simultanée avec plusieurs types oncogéniques ou forte charge virale), et à d'autres facteurs tels que **:**

- Les facteurs d'hôte : Statut immunitaire. Parité : le risque de cancer du col augmente avec une parité plus importante.

- Les facteurs exogènes : Tabagisme. Co-infection avec le VIH ou d'autres germes transmis sexuellement (HSV-2, Chlamydia trachomatis et Neisseria gonorrheae) Utilisation prolongée de contraceptifs oraux (> 5ans). **(OMS. 2007)**

III .2 Moyen épidémiologique de dépistage (Classique *vs* nouvelle):

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique majeur qui affecte tous les pays. le dépistage du cancer consiste en une identification des personnes atteintes de cancer ou d'une lésion précancéreuse à l'aide d'une ou plusieurs tests, le principal test de dépistage du cancer du col de l'utérus et des changements précancéreux est Le test cytologique ou frottis (test pap: **Papanicolaou**) Cela a été introduit comme une routine modalité de dépistage dans une grande partie de l'Europe, Amérique du Nord et Océanie.

Cependant, les données sur les tendances temporelles dans les pays avec des programmes centralisés qui a commencé dans les années 1960 et Les années 1970 ont fourni des preuves convaincantes que le dépistage de la cytologie cervicale, par l'identification et le traitement de lésions pré-invasives, peuvent empêcher un grand proportion de cancers invasifs du col utérin **(Anttila . A,2005)**. Par exemple aux États-Unis Le taux de mortalité due au cancer du col de l'utérus a considérablement diminué avec l'utilisation accrue du test Pap. **(Atlanta, 2018).**

Parmi les moyens cyto-histologique de dépistage, on note se qui suit :

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

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. L'étalement du matériel prélevé se fait sur la lame en verre et doit être effectué par un geste uniforme. **(ANAES, 1998)**. La fixation doit être réalisée immédiatement **(OMS, 2007).**

- **Frottis en milieu liquide :**

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervicale **(Blanc, 2005).** La brosse est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire **(Baldauf.2006).**

- **Interprétation d'un frottis du col de l'utérus « le système de Bethesda 2001» :**

L'interprétation des FCV par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de **Bethesda (2001).** La classification actuelle de Bethesda comprend deux types d'anomalies, lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) et adénocarcinome in situ (AIS). (qui regroupe les CIN 2 et 3).

Tableau 5 : le système de classification Bethesda 2001.		
OMS	Richart	Bethesda
Condylome sans dysplasie		Bas grade
Dysplasie légère	CIN 1	Bas grade
Dysplasie moyenne	CIN 2	Haut grade
Dysplasie sévère	CIN 3	Haut grade
Carcinome in situ	CIN 3	Haut grade

(Marie-Cécile, Vacher-Lavenu.2001)

L'observation anatomopathologique des différentes lésions cellulaire concernant les différents grades sont alors annexés a la fin de ce manuscrit**.**

Pour dépister les lésions cancéreuses du col de l'utérus, on peut aussi s'appuie sur des examens histologiques par biopsie cervicale sous colposcopie. La biopsie consiste à prélever un petit échantillon de tissu dans les régions anormales du col. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou mieux, sous repérage colposcopique (biopsie colposcopique) **[(ANAES, 1998) ; (OMS, 2007)]**. La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostique histologique **(OMS, 2007).**

Les découvertes récentes sur le virus du papillome humain (VPH), maintenant reconnu comme la cause du cancer du col utérin, ont mené à la mise au point de nouvelles techniques moléculaires pour la détection d'infections par ce virus.

Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée **(Mergui et al. 2005).** Le diagnostic de l'infection repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus **(Hervé, 2012).**

À la suite de plusieurs études cliniques ayant montré que les tests de détection de VPH oncogènes ont une sensibilité supérieure à celle de l'examen cytologique comme test de dépistage, plusieurs milieux étudient actuellement la possibilité d'utiliser ce type de test en première intention et de réserver l'analyse cytologique au tri des cas positifs seulement. Toutefois, à cause de la spécificité relativement plus faible des tests de détection du VPH, des études sont en cours afin de déterminer des stratégies de tri efficaces et efficientes**. (Antila . A 2005).**

Le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (patient avec un résultat cytologique suspect ASCUS (*Atypical squamous cells Undetermined Significance*)). Si **Le test est positif** : seules les femmes à risque seront orientées en colposcopie, réduisant ainsi les surdiagnostics. si **Le test est négatif** : les femmes seront rassurées car les anomalies détectées ne risquent pas d'évoluer en cancer. Une simple surveillance à un an est recommandée **(Monsonego, 2007).**

Seul, le frottis cervico-utérin peut ne pas détecter la présence d'une maladie et d'un cancer du col de l'utérus. Mais l'utilisation d'un frottis cervico-utérin associé aux tests HPV permet de détecter la cause d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer du col de l'utérus **(Qiagen, 2008)**. Le typage n'aurait un intérêt dans le dépistage primaire qu'à partir d'un certain âge qu'il reste encore à déterminer plus précisément (à partir de 30 ans pour la majorité des auteures permettant par là de sélectionner les femmes présentant un portage persistant du virus et étant de ce fait à haut risque de développer une lésion intra-épithéliale de haute grade **(Riethmuller et al., 2004).**

Une analyse montre que l'association d'un dépistage cytologique à un dépistage virologique aboutit à une sensibilité de dépistage des HSIL proche de 100% et une valeur prédictive négative également à presque 100 % **(Riethmuller et al., 2004).**

L'intérêt majeur du dépistage réside dans le fait que les lésions précancéreuses traitées guérissent dans 100 des cas alors que sans ce dépistage, la majorité d'entre elles évolueraient, sans cela, vers des cancers dont les traitements peuvent associer selon le cas, chirurgie radiothérapie et chimiothérapie et en dépit desquels, le pronostic, à un stade avancé, reste très sombre.

Dans les pays qui ont introduit depuis plus de 25 ans le dépistage par un frottis ont observé que le taux de décès dus à ce cancer avait diminué de plus de 50 et jusqu'à 80 dans certains pays. L'incidence a également nettement diminué avec une diminution de près de 50 des populations féminine d'un pays et conduit correctement devrait faire disparaitre le cancer du col.

III .3 Situation algérienne :

Le cancer du col de l'utérus qui a longtemps préoccupé les pouvoirs publics algériens fait l'objet depuis quelques années, d'un programme de dépistage mis au point de façon conjointe, entre le ministre de la santé et de la réforme hospitalière et l'organisation mondiale de la santé.

Selon les statistique de l'institut national de santé publique, l'Algérie enregistre annuellement entre 1200 et 1600 nouveaux cas de cancer du col utérin, l'Algérie est le deuxième pays en termes de prévalence du cancer du col utérin dans le monde arabe après la somalie.

Chapitre VI:
Matériels et méthodes

Matériels et méthodes :

Dans le but d'évaluer les activités de dépistage et d'analyser l'état des lieux de l'incidence de cancer du col de l'utérus, nous avons étudier les particularités du dépistage du cancer du col utérin chez la femme Algérienne dans la wilaya de Médéa en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres pays.

Nous avions construit une méthodologie sur trois axes :

1. Une étude rétrospective sur l'activité de dépistage des anomalies précurseur de cancer du col de l'utérus dans les années 2016-2017, au niveau du centre de dépistage service des frottis Cervico-Vaginales dans le nouveau pôle urbain de la wilaya de Médéa.

2. Une étude sur la situation récente de l'année en cours, des lésions précurseur du col de l'utérus, mais aussi de l'incidence des tumeurs invasives. Ceci a été effectué sur terrain en collaboration entre différents médecins génécologies, EPSP de Médéa et son service d'analyse Anatomopathologie durant un stage pratique allant de 1er avril jusqu'au fin de juin 2018.

3. En dernier nous avions fait une analyse morpho-métrique des différents frottis établis durant notre stage.

1) MATERIELS :

-MATERIEL NON BIOLOGIQUE :

- **Matériel et verreries**

- Les comptes rendus anatomopathologiques
- Registres des entrants
- les Lames
- panier des lames
- les bacs
- spatule
- Cytobrush
- l'eukitt
- les réactifs et les solutions

- **Appareillage**

- Microscope
- Appareil photos

-MATERIEL BIOLOGIQUE :

-les frottis cervico-vaginal de 30 patientes.



Panier des lames



Les bacs



l'eukitt



frottis vaginale



Microscope et appareil photos

Méthode :

VI .1 l'étude rétrospective sur les activités de dépistage durant 2016-2017

Dans le service frottis cervicovaginales du centre de dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de pôle urbain de la wilaya de Médéa, nous avions rapproché au prés du personnel en charge pour analyser les registres des comptes rendus des différentes activités au sein du centre.

Le résumé des comptes rendus de différents frottis analysés est relevé. L'identité des patientes est préservée, les données colligées au sein du service de dépistage de Médéa, comme étant l'âge, le numéro du frotti, la région, le résultat de l'interprétation et les recommandations ont été saisies puis analysées à l'aide du logiciel Statview.

Ainsi, on a évalué les résultats obtenus sur 3350 femmes en une période de deux ans allant de 2016 à 2017, toutes les femmes qui ont bénéficiées d'un frotti cervico-vaginal ont consultés soit dans les services de gynécologie, soit dans les différents centres de santé ou les cabinets privés.

VI .2 l'étude de l'état récente Avril- Juin 2018 (stage pratique)

Durant la période allant du premier Avril au fin du Juin 2018, nous avons suivis des patientes consultant au près de la clinique de l'hôpital de Médéa ou au sein des cabinets privés pour évaluer l'état du cancer du col de l'utérus au sein de la région de Médéa. Des frottis Cervicovaginales ont été prélevés.

- **Technique de prélèvement :**

1) Insérer le spéculum, visualiser le col + zone de transition si possible

2) Prélèvement
   - l'exocol → une spatule (préférablement à pointe allongé), rotation de 360
   - Endocol → une cytobrush : rotation 1cm profondeur

3) Etendre chaqu'un sur une lame

4) Vaporiser le fixatif le plus rapidement possible

5) Envoyer les deux lames et la fiche de renseignements au laboratoire

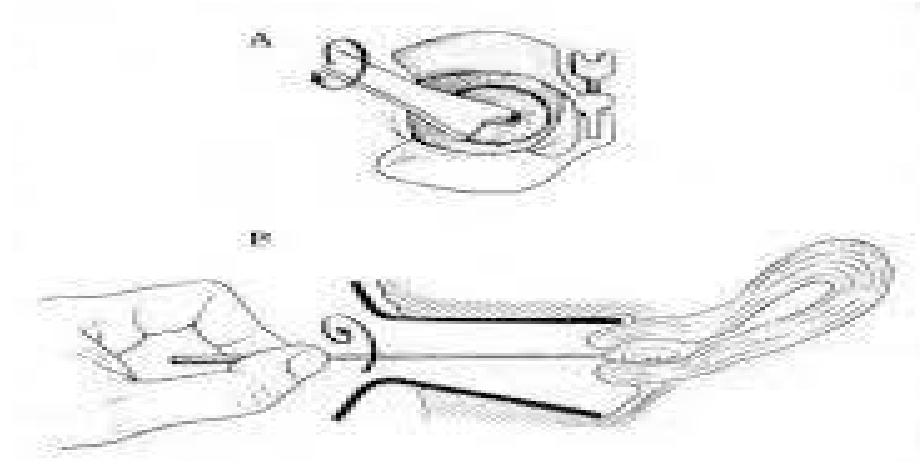




Figure 15 : Comparaison entre le système spatule et cytobrush

- **La fiche de renseignements clinique :**

La fiche de renseignement clinique est le moyen de dialoguer avec le pathologiste à qui seront adressées les lames. elle comprendra : le nom du prescripteur , le nom et prénom de la patiente , son âge , la date des dernière règles , le contexte hormonal , ménopause , grossesse , les traitements actuels ou antérieurs (contraception orale , dispositif intra-utérin , laser radiothérapie). Ces renseignements facilitent pourtant l'interprétation du cytologiste. Annexe

- **Les frottis cervico vaginales :**

A. Confection de frotti

Le frotti est établi par étalement des éléments cellulaires prélevés par cytobrush ou spatule sur une lame microscopique. La fixation doit être réalisée immédiatement.

B. La coloration Papanicolaou :

Est une coloration polychrome qui permet de différencier les cellules en fonction de leur maturité et de leur activité métabolique. Elle associe l'Hématoxyline de Harris (un colorant du noyau cellulaire) aux deux colorants de Papanicolaou OG6 et EA50 (qui colorent le cytoplasme). C'est grâce à cette coloration qu'il est possible de dépister la présence éventuelle cellules cancéreuses.

-Les étapes de coloration :

tableau 6: la coloration papanicollaou		
étape	produits	Durée (ou action)
1	l'alcool 70°	Préfixation
2	eau	Rinçage
3	hématoxyline de Haris	5à7 minutes
4	Alcool acide	2minutes
5	eau	Rinçage
6	Alcool 95°	5minutes
7	solution d'orange G	2à3minutes
8	alcool à 95°,	5à10minutes,
9	le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou	5à10minutes
10	deux bains successifs d'alcool à 95°	2minutes chacun
11	alcool absolu	2minutes,
12	trois bains successifs de toluène	Passage
13	lames et lamelles	Montage

C. La lecture :

a) Une fois la lame correctement prélevée, étalée, fixée et colorée, la lecture a été faite selon quelques règles bien établies.

b) L'examen se fait avec l'objectif X10 et l'oculaire X10, la lame est maintenue dans le porte-objet de la platine, le balayage est systémique, et les champs successifs sont légèrement recouvrant pour ne manquer aucune plage du frottis ce balayage peut être vertical ou horizontal, les cellules ou les zones atypique font l'objet d'un examen plus approfondi à l'objectif 40.

c) L'interprétation a été faite selon le système **BETHESDA 2001**

- La terminologie de Bethesda

C'est la plus récente des terminologies et celle qui est recommandée. Elle a été définie par le National Cancer Institute (Institut américain du cancer) situé à Bethesda près de Washington, et distingue :

❖ **Frottis normal :**

Absence de cellules anormales, Chez la femme en activité génitale la présence de cellules superficielles et intermédiaires, cellules cylindriques et pour la femme en post ménopause, on trouve les cellules intermédiaires et ou parabasales et basales et les cellules endocervicales.

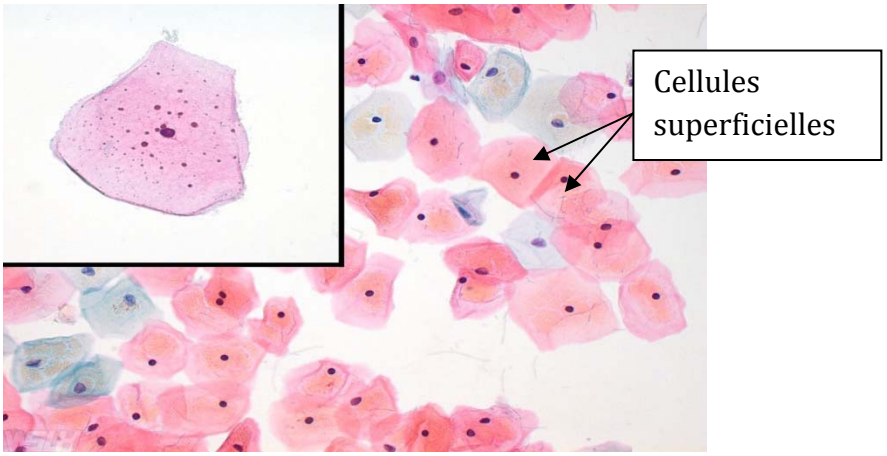


Figure 16 : frottis normal, chez une femme en activité génitale

American society of cytopathology 2015

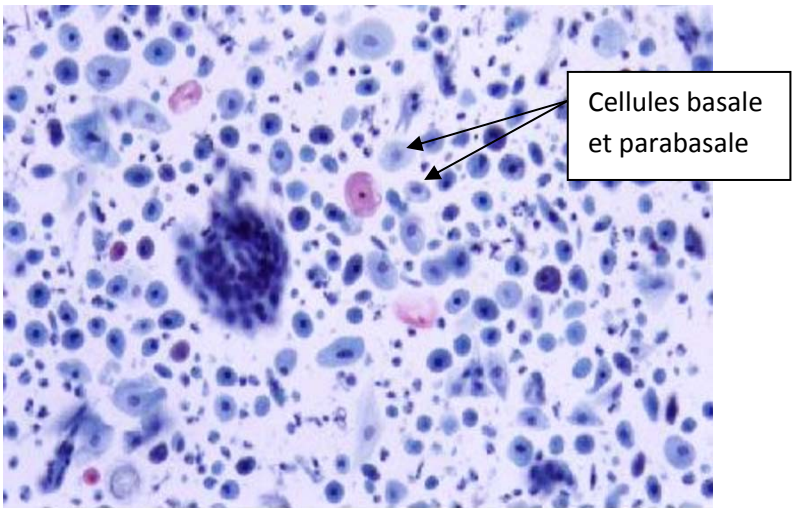


Figure 17 : frottis normal, chez une femme en post ménopause

American society of cytopathology 2015

❖ **Frottis ininterprétable :**

Signifie que le prélèvement est "parasité" par des microbes, une inflammation, trop de sang, ou encore qu'il ne comporte pas comme il le devrait un échantillon cellulaire complet, recueilli sur différentes parties du col.

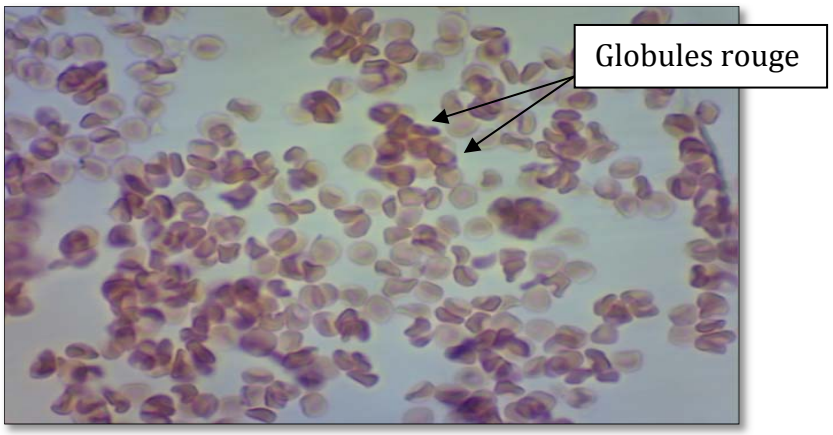


Figure 18 : Frottis ininterprétable, nappe de globules rouge

❖ **Frottis d'interprétation**

1. **Anomalies des cellules malpighiennes :**

1. **a. Atypies des cellules squameuses de signification indéterminée (ASC-US)** :

Atypies des cellules squameuses de signification indéterminée, indique que les cellules sont bénignes ou dysplasiques sans indications supplémentaires.

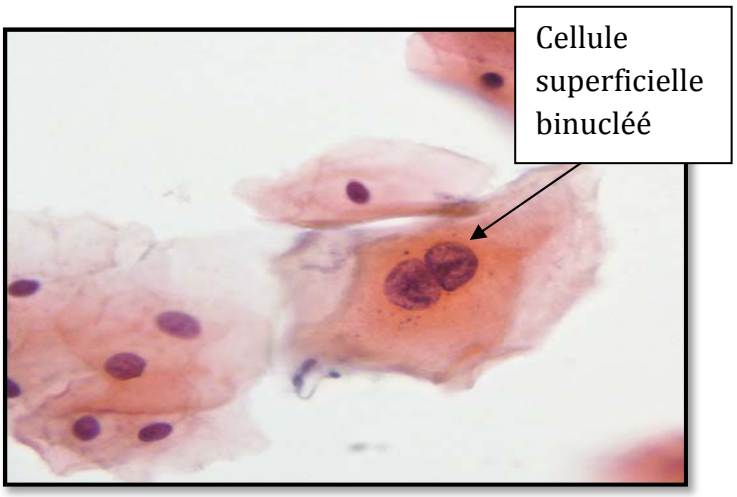


Figure 19 : Asc-us , Cellule binucléée avec agrandissement nucléaire, et cytoplasme orangeophile. **American society of cytopathology 2015**

1. b. Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou CIN (Néoplasie cervicale intra-épithéliale) de BG :

C'est une dysplasie légère, c'est-à-dire une anomalie des cellules situées dans le tiers inférieur de l'épithélium et/ou à présence de condylome, et la présence des HPV est objectivée par les koïlocytes (effet cytopathogène des HPV)

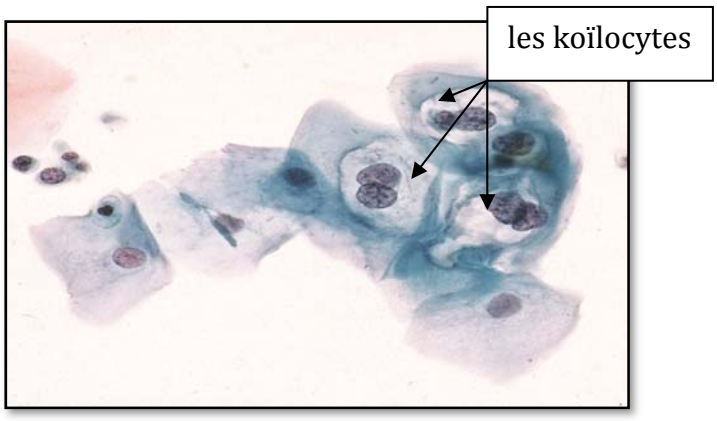


Figure 20 : lésion de bas grade, présence de koilocyte, plus des anomalies nucléaire **American society of cytopathology 2015**

1. c. Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade HSIL ou CIN de HG :

Inclut les dysplasies moyennes ou sévères, ces lésions sont plus étendues mais toujours bénignes siègent dans les deux tiers ou la totalité du revêtement épithélial, traduit par des anomalies nucléaire au niveau des cellules basales

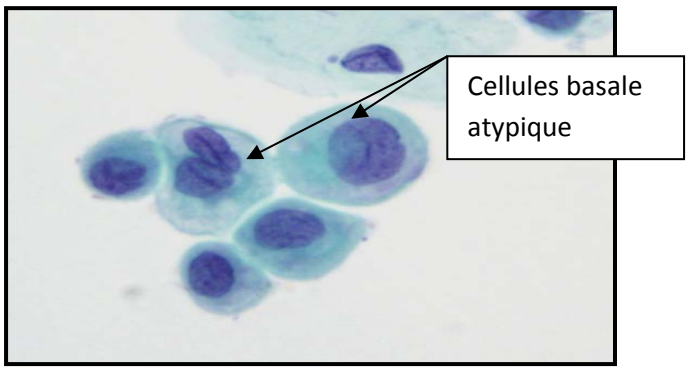


Figure 21 : ASC-H Un seul groupe de petites cellules atypiques. **American society of cytopathology 2015**

1. **d. carcinome malpighien** :

C'est un cancer invasif, Les cellules squameuses dysplasiques avec anisocytose et anisonucléose, notamment les cellules de kératinisation, diagnostiquent un carcinome épidermoïde invasif.

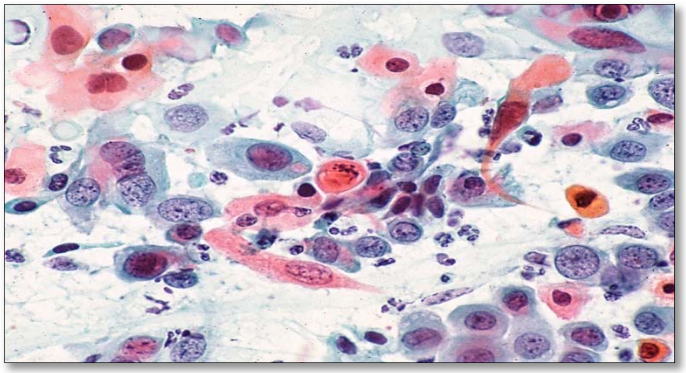


Figure 22 : carcinome malpighien **American society of cytopathology 2015**

2. Anomalies des cellules glandulaires :

2. a. Atypies des cellules glandulaires (AGC)

La dysplasie située dans la muqueuse interne du col (épithélium glandulaire).

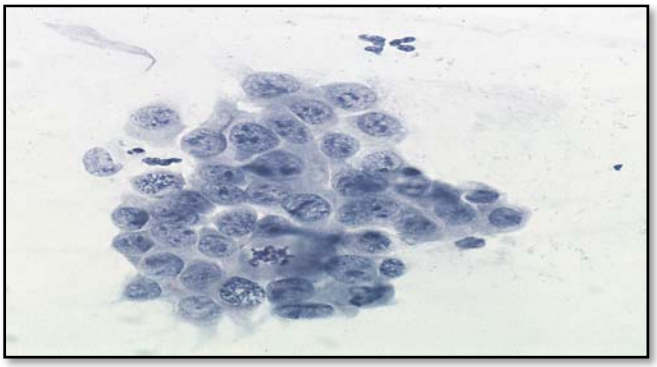


Figure 23: AGC, Cellules endocervicales présentant une hypertrophie, un encombrement nucléaires, augmentant le rapport nucléo-cytoplasmique **American society of cytopathology 2015**

2. b. AGC en faveur d'une néoplasie :

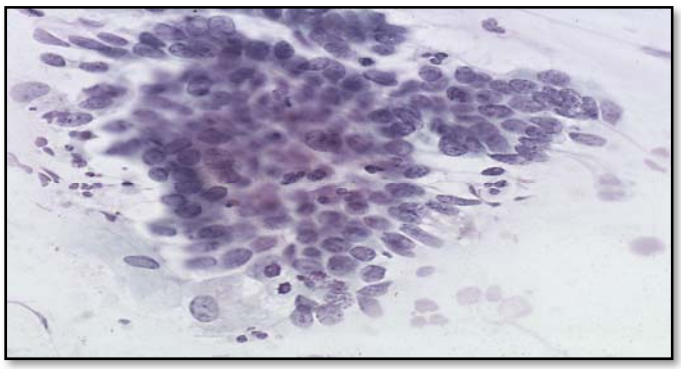


Figure 24 : AGC: Une feuille de cellules endocervicales avec un rapport nucléaire / cytoplasmique (N / C) élevé, un encombrement nucléaire, un chevauchement, une pseudostratification et un amincissement sur les bords. **American society of cytopathology 2015**

2. c. Adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;

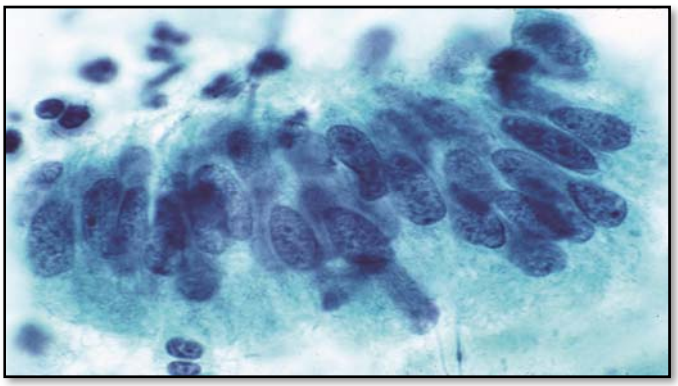


Figure 25 : AGC: Cellules endocervicales à aspect colonnaire, chromatine granulaire et noyaux allongés. **American society of cytopathology 2015**

2. d. Adénocarcinome :

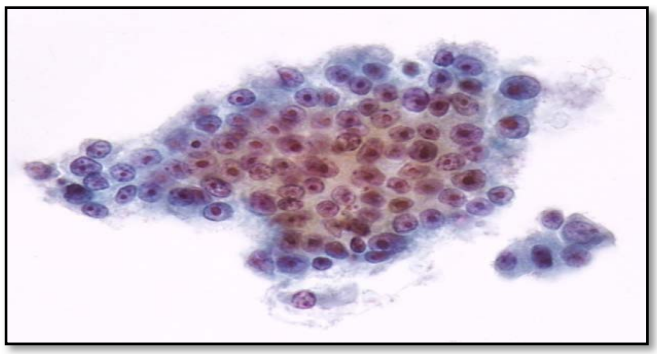


Figure 26 : Groupe de cellules élargi noyaux, macronucléoles et certaines irrégularités de la membrane nucléaire; cytoplasme mal défini et finement vacuolé. **American society of cytopathology 2015**

VI .3 Morphométrie :

Nous avons analysé la morphométrie des cellules identifiées comme d'anomalies précurseur de cancer de l'utérus dans les différent frottis établies. Cette technique consiste à mesuré la longueur et le conteur du noyau de la cellule (typique et atypique) observé sur les frottis cervical, les mesures ont été évaluées grâce a logiciel libre de Zeiss Axio Vision ®.

Nous avons déterminé :

- Le diamètre nucléaire
- la taille du noyau

La prise de photos, a été réalisée a l'aide du '' mCAM '' digital microscope cycpiéee

Chapitre V:
Résultats et discussion

VI.1 Résultats d'activité de dépistage du Cancer du col de l'utérus

Nous avions effectué une analyse de l'activité de dépistage des lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus au sein du service de dépistage (cervico vaginale) du pôle urbain de la wilaya de Médéa et ceci pour les années 2016-2017. L'analyse réalisée sur l'ensemble de la population cible étudiée a montré que le taux de frottis réalisés en 2016 est 56 % et 44 % ont été effectués en 2017.

Le tableau 7 et la figure 16 représentent les résultats globaux des interprétations des différents frottis cervico vaginales FCV reçus pour dépistage. On constate sur un totale de 3350 frottis analysé, que 27,76% des FCV effectués étaient normaux, et que plus que la moitié présentait un foyer inflammatoire ; la présence de modifications cytologiques bénignes s'affiche alors à 64,43%.

Cependant, l'hyperplasie cervical se voyait à 6,32 %, les lésions de bas grade LIBG à 1,82 % ; les anomalies des Cellules glandulaires AGC à 0,8%. Alors que les atypies des cellules squameuses de signification indéterminée ASC-US s'affichait une incidence 4,59% contre 0,56% pour les atypies des cellules squameuses ASC-H.

Tableau 7: Résultats de l'interprétation des frottis Pap au sein du service de dépistage durant les années 2016-2017.

Résultats des frottis cervico-vaginaux	Nombre de femmes	%
normal	930	27,76
inflammatoire	1710	51,04
atrophique	237	7,07
Hyperplasie cervical	212	6,32
ASC-US	154	4,59
AGC	27	0,8
LIBG	61	1,82
ASC-H	19	0,56
Total	**3350**	**100%**

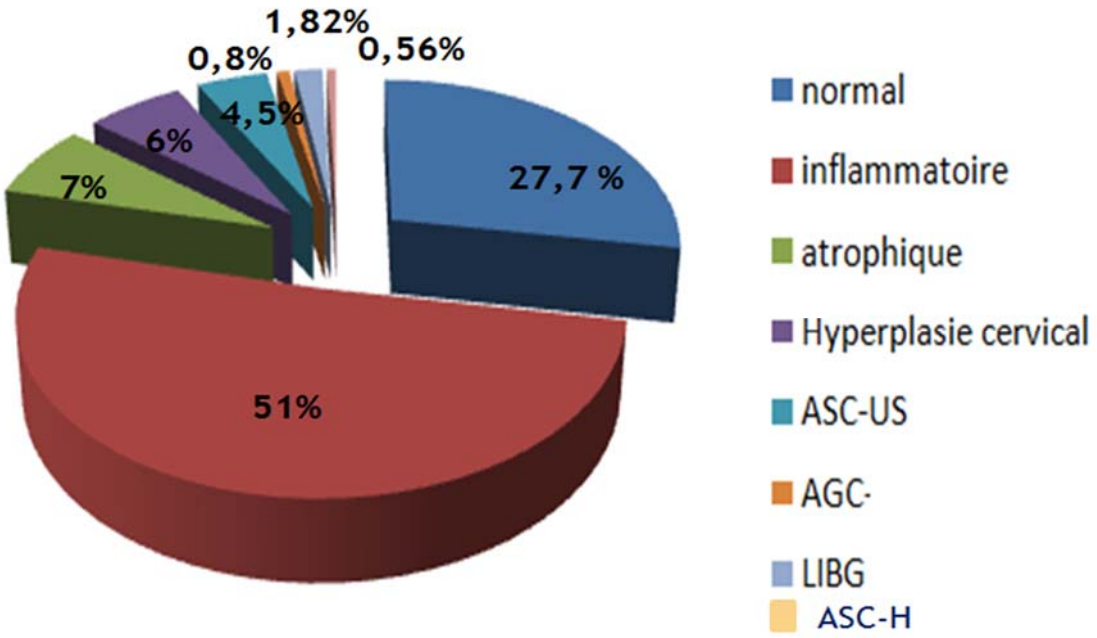


Figure 27: Pourcentage des différents résultats du frottis cervico-vaginal

VI.1.1 Recours des femmes au dépistage du cancer du col

Soixante pour cent (60%) indique les femmes qui se sont présentées au dépistage pour la première fois, ce qui représente un taux élevé part à port aux 40% de celles qui ont fait suivre leur premier frottis par celui de contrôle, 27% pour la deuxième fois et 13% pour la troisième fois ou plus, ce ratio est insuffisant.

63% des femmes l'avaient fait au secteur public, 37% des femmes l'on fait a demandé d'un médecin gynécologique au secteur privé.

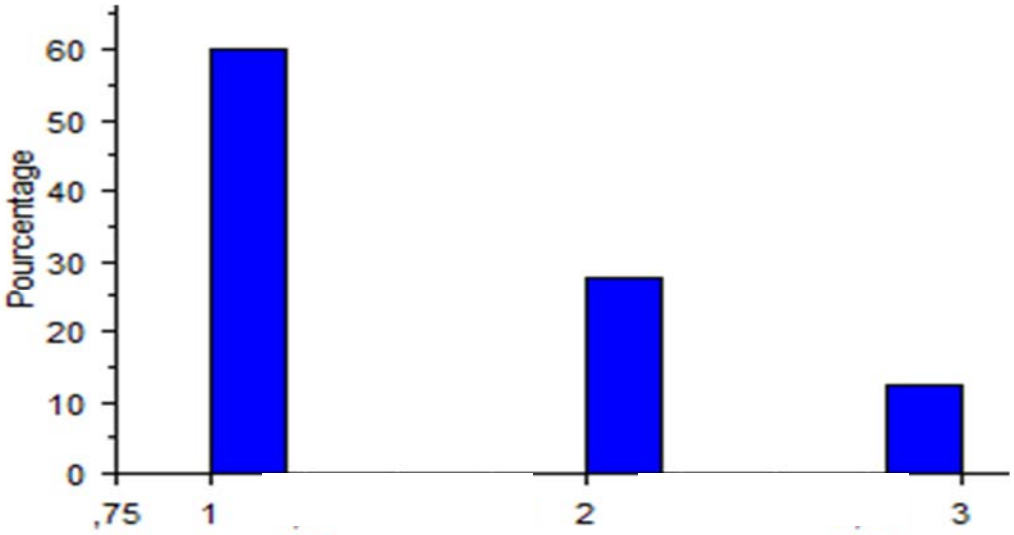


Figure 28: Recours des femmes au dépistage du cancer du col

Le tableau 8 présente la répartition des lésions observées selon l'ordre de frotti demandé. Souvent, le premier frottis est concluant à la demande de deuxième frotti de suivis médicale ou de confirmation.

Notre investigation démontre durant les années 2016 et 2017 que la tendance au recours au deuxième frotti diminue globalement à la moitié ; 2007 est le nombre des frottis demandés pour la première fois contre 927 frottis en étant le deuxième.

en 2016, 1172 FCV été demandés en première fois et 477 en étant le deuxième ; en 2017, 837 FCV été demandés en première fois et 450 en étant le deuxième.

Si on considère que les frottis qui présentent des anomalies précurseurs de lésions cancéreuses, 287 frottis de toutes sorte d'anomalies sont analysé sous prétexte d'être le premiers frottis contre 129 ; ce qui suggère la même tendance des recours des femmes au suivis de leur états dépistés comme à risque.

Cependant, la majorité des anomalies dépistées (50-65%) se présente les frottis n°01. Les mêmes anomalies se présentent de moins dans les deuxièmes (20-30%).

Tableau 8: Incidence des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus selon l'ordre du frottis réalisé

Anomalies dépistées	Numéros du frottis			Totale
	Frottis N° 1 (2007)	Frottis N° 2 (927)	Frottis N°3 (410)	
Hyperplasie cervical	139 6.9%	56 6%	17 4.1%	212
ASC-US	82 4%	52 5.6%	20 4.8%	154
AGC-US	16 0.79%	5 0.5%	6 1.4%	27
LIBG	38 1.8%	10 1%	13 3.1%	61
ASC-H	12 0.79%	6 0.65%	1 0.24%	19

VI.1.1 Répartition des Résultats selon l'âge des patients

L'analyse épidémiologique de notre étude montre que l'âge moyen au moment du diagnostic était de 41,93 ans ; avec un minimum de19 ans et un maximum de 94 ans. La tranche d'âge la plus représenté était entre 30-40 ans et représentait 36%.

Le tableau 9 représente les fréquences et pourcentages des femmes qui présentaient des différentes anomalies précurseurs des lésions cancéreuses et elles sont classée selon cinq tranches d'âge. En effet, on observe généralement que la majorité lésions tout types confondus se concentrent dans les tranches d'âge de 30-40 ans et celle de 40-50 ans.

On note aussi que chez les femmes jeunes (<30 ans) ne présentent pas des lésions ASC-H ; alors que 30% d'eux (43) présentent une ASC-US. Pour les tranches d'âge des dames (30-40 et 40-50) les femmes présentent la majorité des lésions observées, cependant la moitié des femmes (360) présentent de l'hyperplasie, 30% ASC-US et seulement 3% des ASC-H.

Tableau 9: Pourcentages des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus réparties selon tranches d'âge.

Anomalies dépistées	Tranches d'âge					Totale
	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Hyperplasie cervical	0	22 10.3%	74 34.9%	95 44.8%	21 9.9%	212
ASC-US	0	13 8.4%	53 34.4%	61 39.6%	27 17.5%	154
AGC	0	1 3.7%	9 33.3%	13 48.1%	3 11.1%	26
LIBG	1 1.6 %	7 11.4%	23 37.7%	19 31.1%	8 13.1%	58
ASC-H	0	0	6 31.5%	7 36.8%	5 26.3%	18
Totale	1	43	165	195	64	468

VI.1.1 Répartition des Résultats selon la région des patients

Notre investigation démontre que la majorité des frottis ont été effectués au niveau de la daïra de Médéa 75% (63% Médéa, 8% Draasmar, 4% Tamezguida) et la daïra d'ouzra 11,5% (benchicaou, ouazra, hamdania),La daïra D'Ouamri 6,7% (Harbil 1% , Ouamri 4% , Hannacha 1,7%)

Nous avions retrouvé 3% à Berouaguia(beg) , 3% à BeniAtteli, 0,4% à Oulad Bouaachra(oulad b) et 0,3% à Baziz.

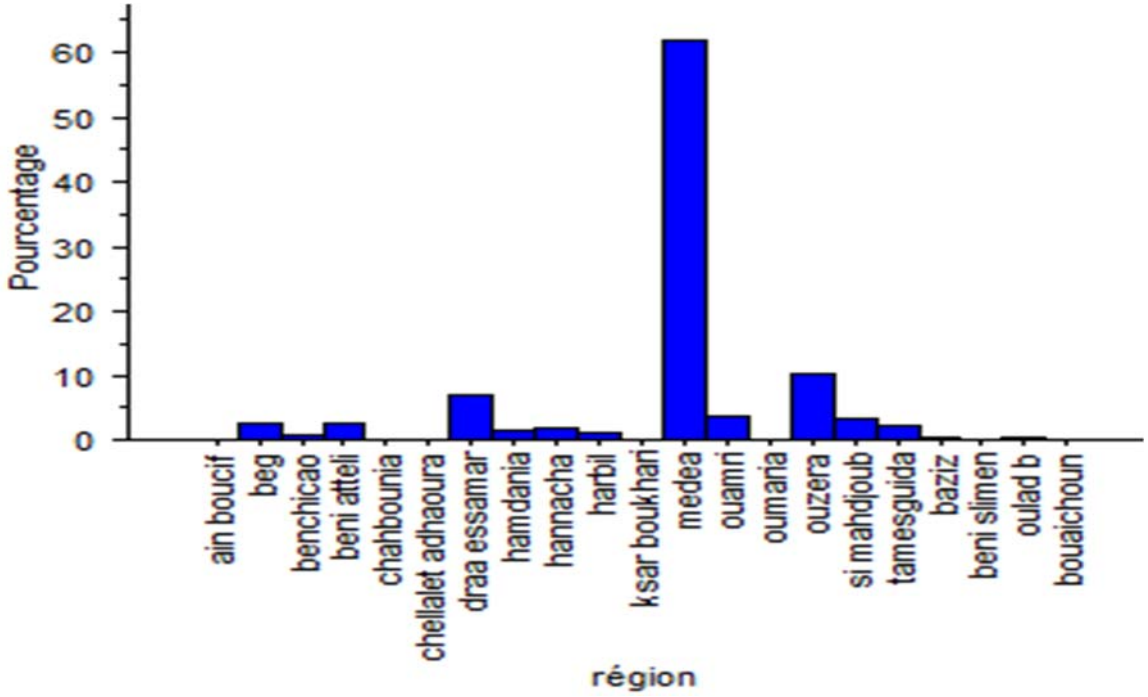


Figure 29: répartition de frottis cervico-vaginal selon la région

Le tableau 10 représente le nombre des femmes ayant des anomalies précurseurs des lésions cancéreuses dans les trois principales Dairas (Médéa, Ouzera et Ouamri) à raison qu'elles collectent les trois 93% de l'ensemble des échantillons. On constate que malgré la différence d'effectif déséquilibré entre les daïra, ils présentent des pourcentages similaires concernant l'hyperplasie, ASC-US et AGC. Les lésions de LIBG et ASC-H sont plus présentes dans la daïra de Médéa.

Tableau 10: Pourcentages des anomalies dépistées précurseurs du Cancer du col de l'utérus réparties selon la région.			
Anomalies dépistées	Les trois principales Daïra		
	Daïra de Médéa (2374)	Daïra d'Ouezera (419)	Daïra d'Ouamri (227)
Hyperplasie cervical	156 6.57%	26 6.2%	13 5.7%
ASC-US	113 4.75%	18 4.29%	5 2.2%
AGC	16 0.8%	3 0.7%	3 1.3%
LIBG	48 2.19%	3 0.7%	2 0.88%
ASC-H	11 0.67%	1 0.23%	1 0.44%

VI.2. Résultats des frottis Cervico Vaginals effectué durant le stage pratique

Nous avions effectué durant notre stage pratique (avril-juin 2018) des frottis Cervicovaginales dans le centre de dépistage du cancer du col de l'utérus. Nous avons pu collecté 30 frottis cervico-vaginals. La lecture cytologique des lames sous un microscope photonique. L'interprétation des frottis nous permettre de distinguer les patients cancéreux et non cancéreux. L'ensemble de nos résultats variés entre : normal ALIM , inflammatoire , hemorragique , cytolytique, atrophique , lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade LIBG , Atypies cellules malpighienne de signification indéterminée ASC-US , ASC-H .

Ce qui suit quelques prises microphotographiques qui démontre plusieurs exemples de notre interprétation des FCV effectués.

Interprétation des frottis :

A. Les frottis normaux :

Résultat : frottis à fond propre, les cellules superficielles et glandulaires sont normales, ce frottis ne comporte pas des cellules atypiques et dont l'aspect cytologique est en concordance avec le contexte clinique (âge de la patiente et contexte hormonal)

CONCLUSION : Absence de Lésion Intra-Epithélial. (A-LIM)

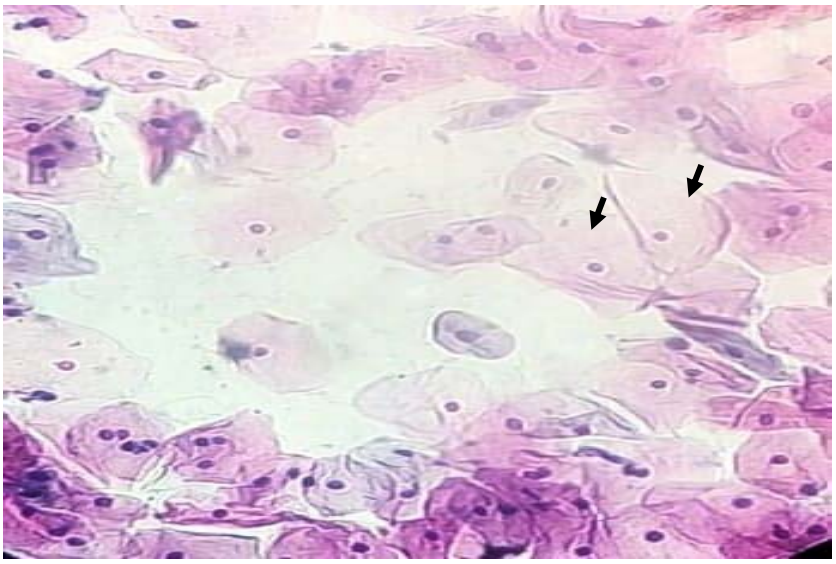


Figure 30 : frottis normal, les flèches indiquent des cellules superficielles (Exocol) : (G 10)

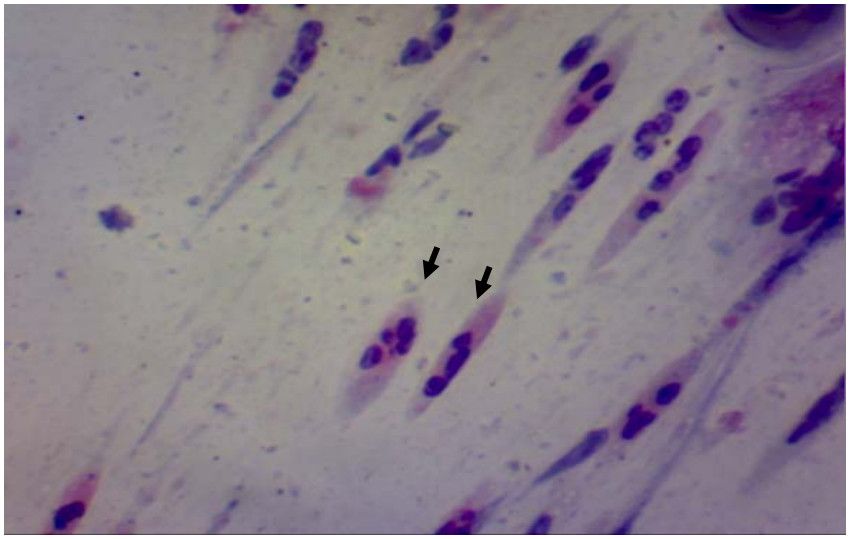


Figure 31 : Frottis normal, les flèches indiquent des cellules glandulaires (endocol) (G 40)

B. Frottis inflammatoire :

Résultat : frottis à fond inflammatoire, l'abondance des polynucléaires, avec l'absence de cellules atypiques

CONCLUSION : cervicite non spécifique

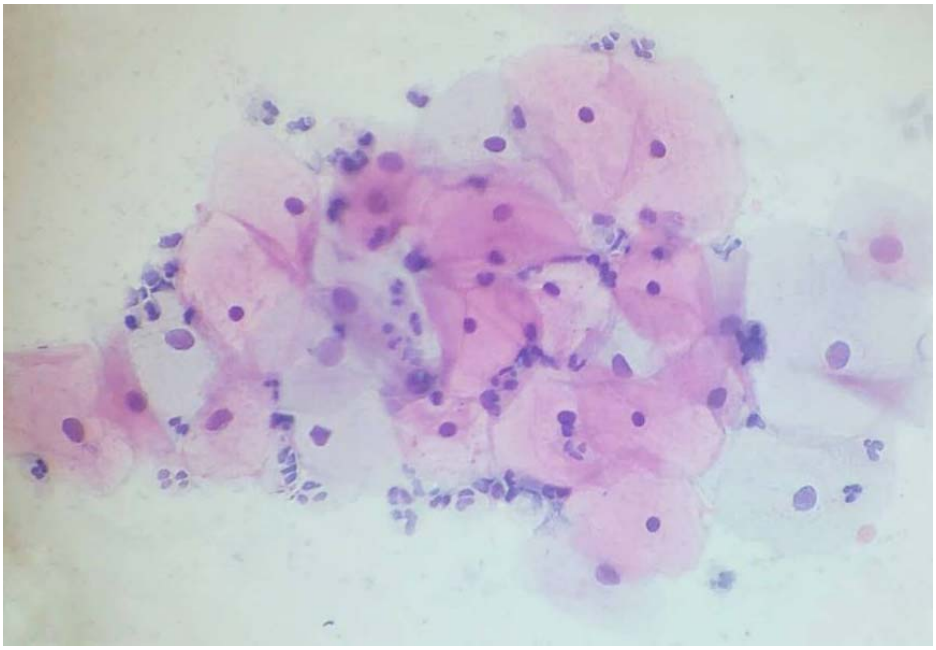


Figure 32: Cervicite non spécifique (exocol) (G10)

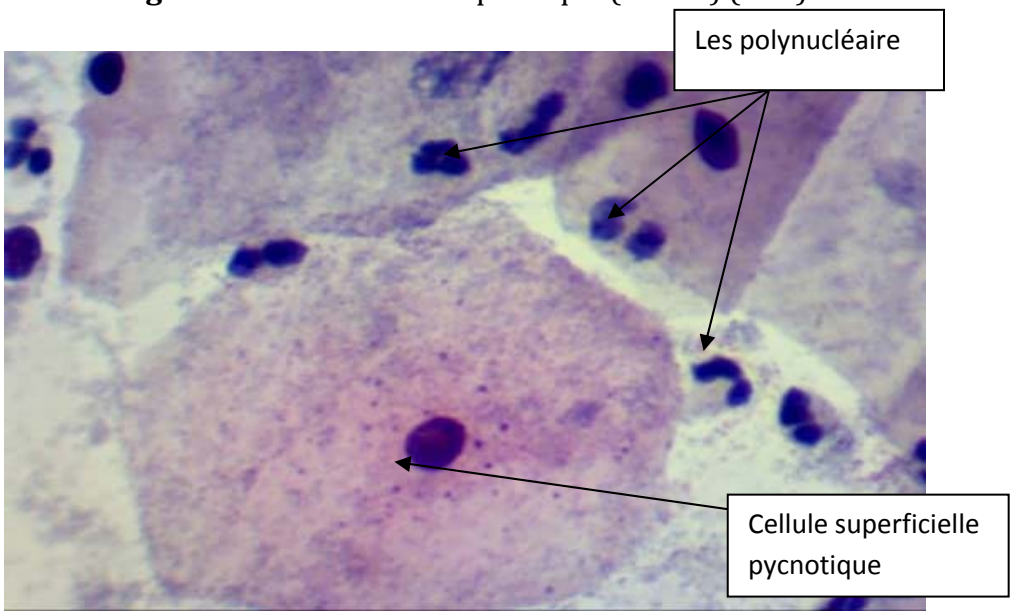


Figure 33 : a forte grossissement, frottis inflammatoire (G 40)

C. Frottis Hémorragique :

Frottis à fond hémorragique, nappe de cellules rouges très marqué comportant des cellules superficielle et intermédiaire, et des polynucléaires, ce frottis ne comporte pas des cellules atypiques

Conclusion : cervicite hémorragique

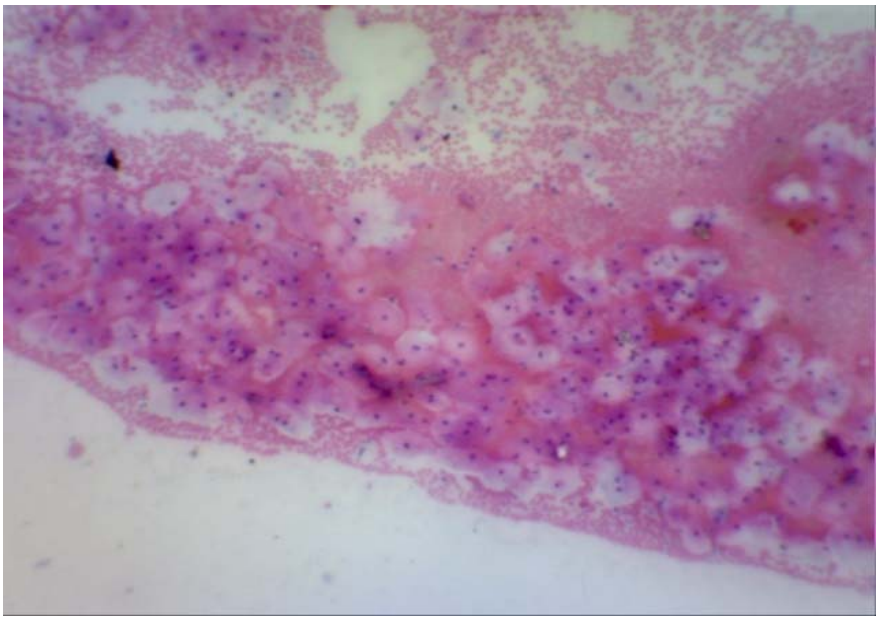


Figure 34 : frottis hémorragique, présence de nappes de cellules rouge rendant et des polynucléaires (G 10)

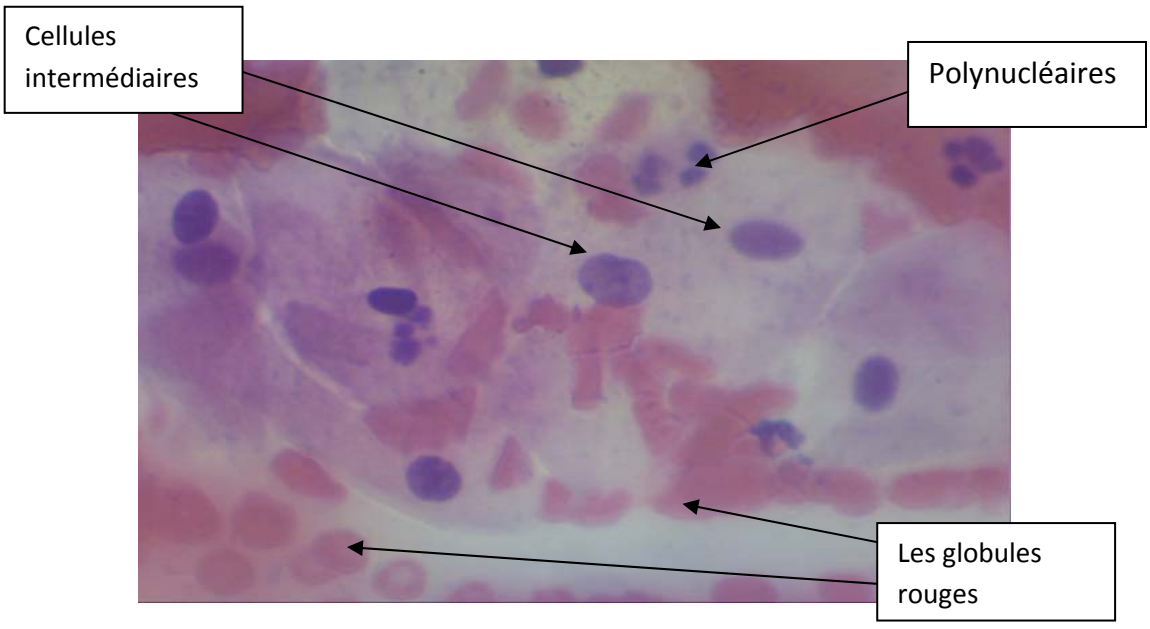


Figure 35: à fort grossissement frottis hémorragique, (G 40)

D. Frottis Atrophique :

Résultat : frottis remplie de cellules intermédiaires et basales, associés à des cellules parabasales de remaniement métaphasique

Conclusion : cervicite hémorragique

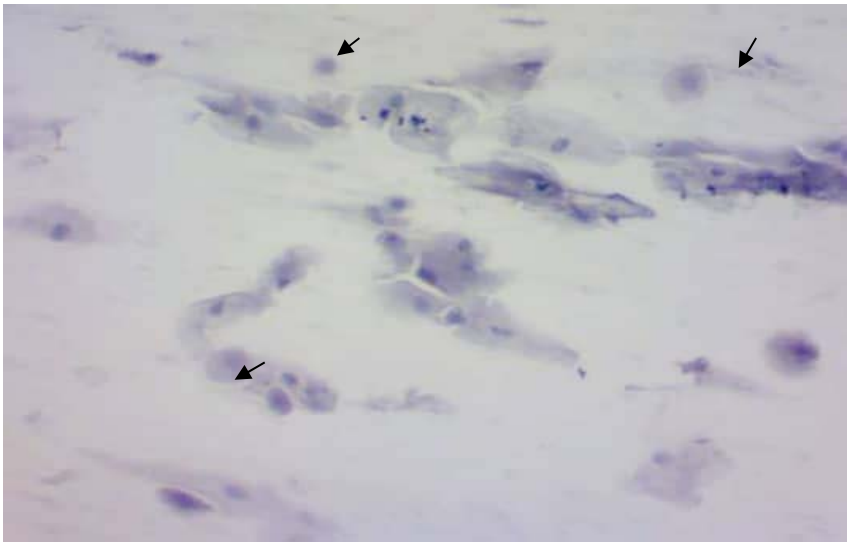


Figure 36: frottis atrophique, présence de cellules basales, les flèches indiquent des cellules basales (G 10)

E. Frottis Cytolytique :

Résultat : la présence de cellules avec des noyaux nus et un cytoplasme grignoté.

Conclusion : frottis cytolytique

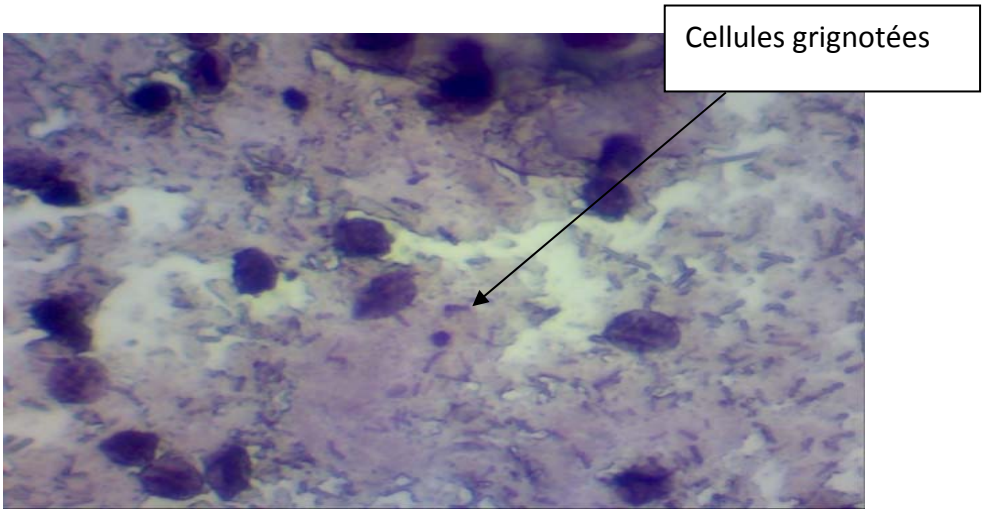


Figure 37: frottis Cytolytique **(G40)**

F. Atypies cellules malpighienne de signification indéterminée ASC-US :

Résultat : Frottis à fond plus au moins inflammatoire, avec un petit nombre de cellules atypiques provenant des couches profondes, (Présence des anomalies nucléaire légères au niveau des cellules superficielles, des cellule binucléées avec agrandissement nucléaire).

Conclusion : ASC-US

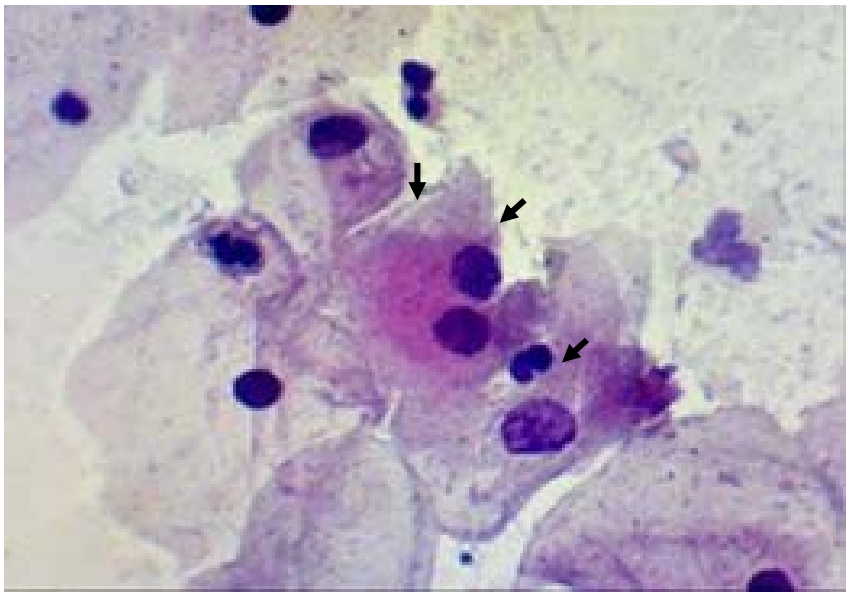


Figure 38: ASC-US, les flèches indiquent des anomalies nucléaires, cellule binucléée avec agrandissement nucléaire et cytoplasme orangeophile

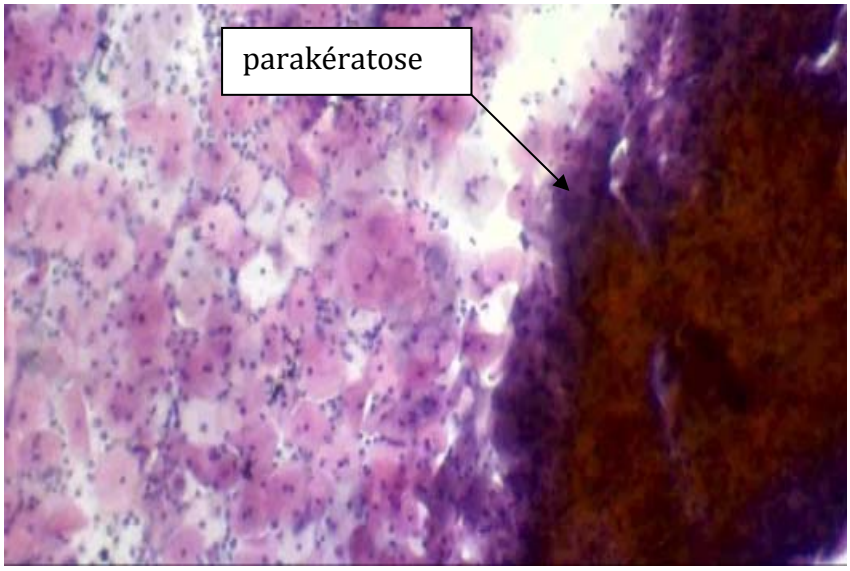


Figure 39 : ASCU-US,

G. Frottis portant des Lésions malpighienne intra épithéliale de bas grade LIBG :

résultat : frottis comporte des anomalies nucléaires et la présence des HPV est objectivée par les koïlocytes (cellules a trou signant une infection à HPV) au niveau des cellules superficielle.

Conclusion : LIBG

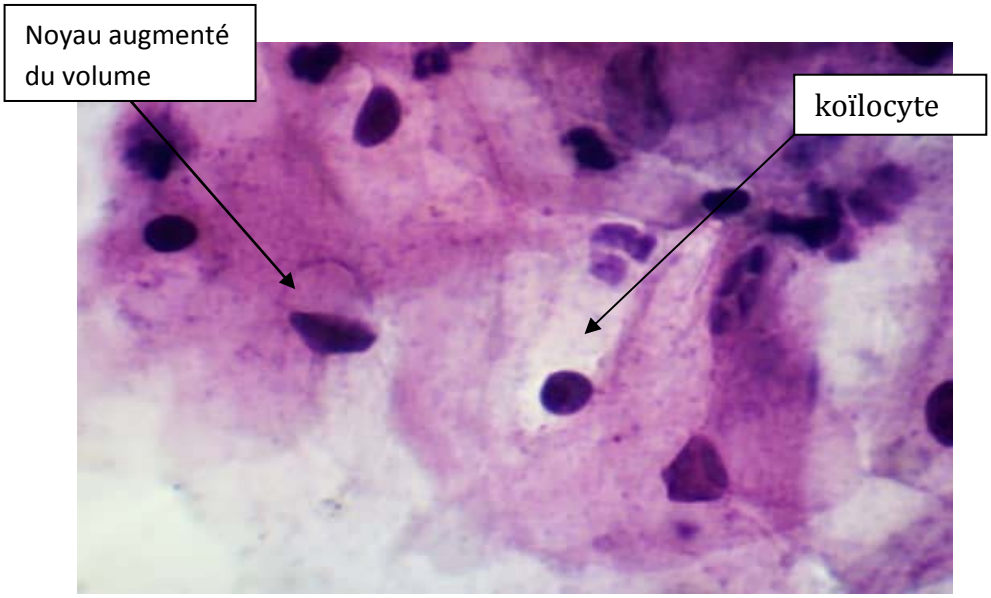


Figure 40: à fort grossissement **LIBG**

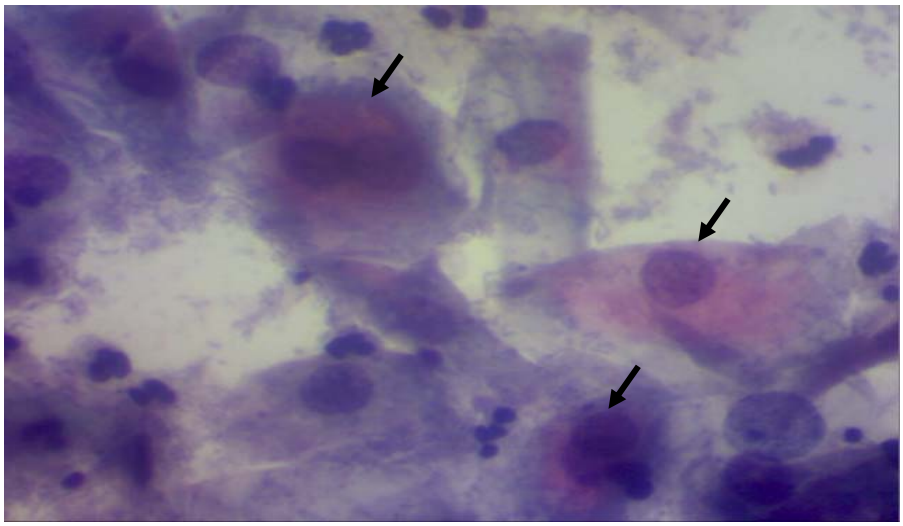


Figure 41: LIBG, les flèches indiquent des anomalies nucléaires, cellules binucléées signant une infection à HPV et cytoplasme orangeophile

H. frottis ASC-H :

Resultat : le frottis comporte des anomalies nucléaire au niveau des cellules basales des cellules atypiques sont plus nombreuses. Intermédiaires et parabasales

Conclusion : ASC-H

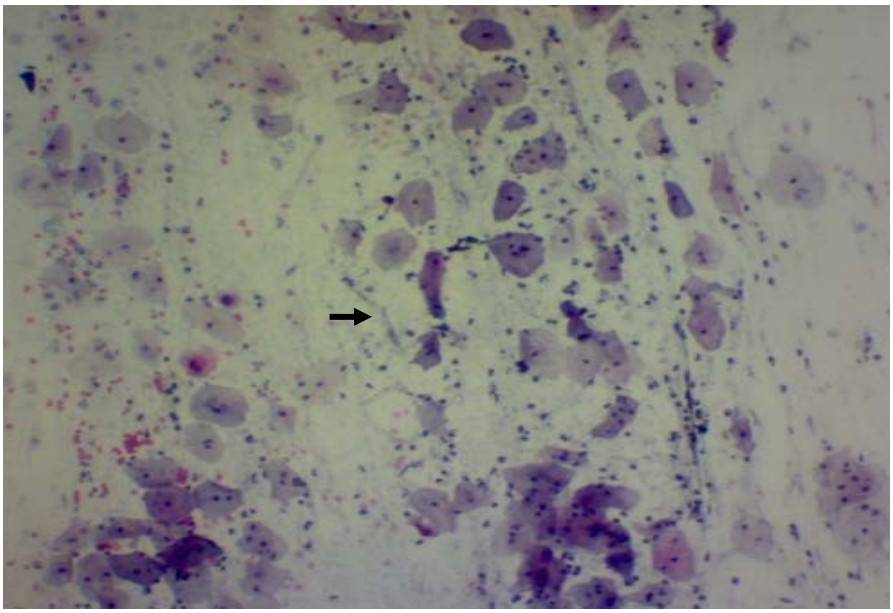


Figure 42: a faible grossissement, Lésion type ASC-H la présence de cellules atypique

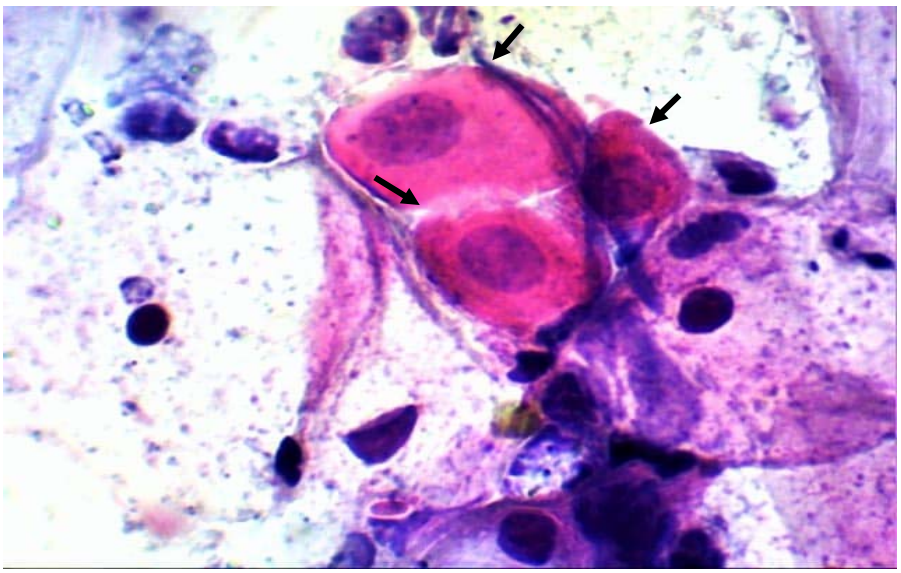


Figure 43: à fort grossissement les flèches indiquent des anomalies nucléaires de Cellules basales

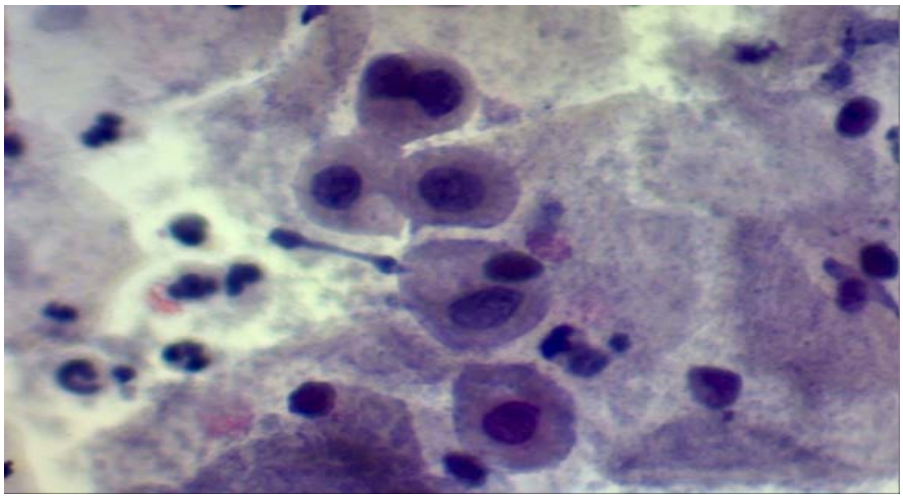


Figure 44 : Lésion type ASC-H A forte grossissement cellules métaplasiques atypiques. avec des noyaux agrandis L'une est binucléé

''Tout doute cytologique souvent défini comme ''suspect de malignité'' ou ''présence de cellules atypiques'' doit conduire à un prélèvement biopsique pour confirmer le diagnostic ''

Interprétation des résultats de la biopsie :

CIN I :

Résultats : la collerette vaginale et l'exocol, sont bordés par un épithélium malpighien régulier, les koilocytes présentent à la surface avec des noyaux augmentés de volume

CONCLUSION: Dysplasie légère

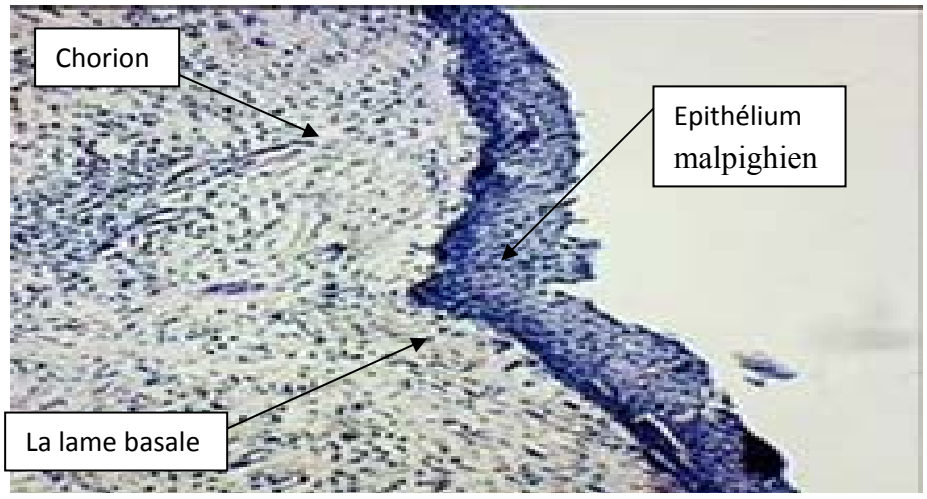


Figure 45: a faible grossissement dysplasie légère épithélium malpighien régulier CIN I

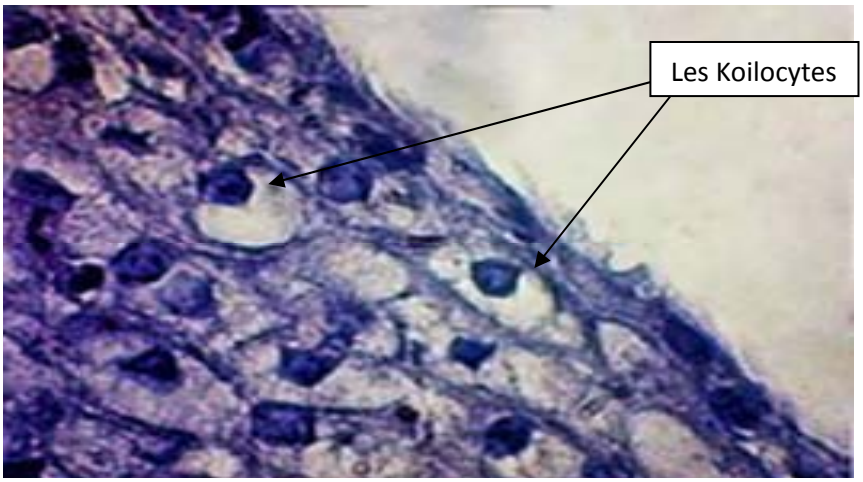


Figure 46: à fort grossissement dysplasie légère CIN I

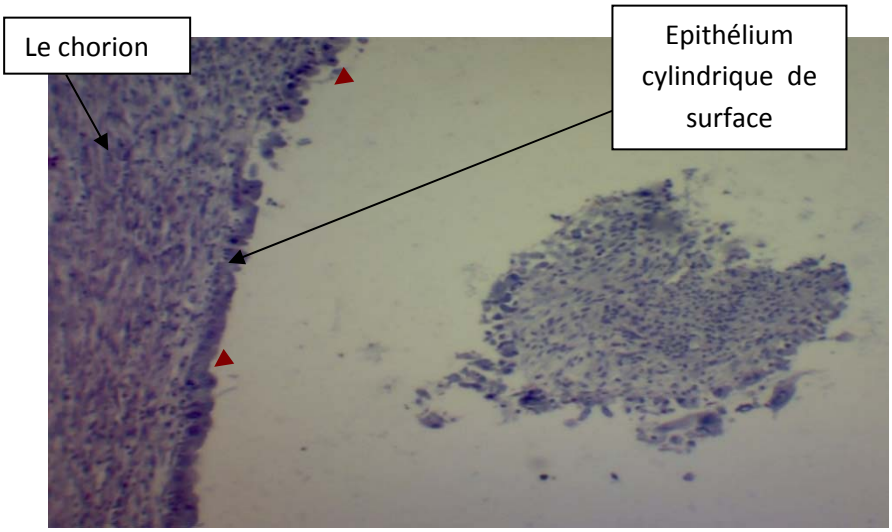


Figure 47: coupe histologique de l'endocol, la présence de quelque cellule anormale

CIN II :

Résultats : la moitié à deux tiers de la hauteur de l'épithélium remplacés par des cellules basales anormales, et les koilocytes présentent à la surface. Anomalies cytonucléaires touchant la 1/2 de la hauteur. Charge glycogénique en surface diminuée. Différenciation tardive, endocol est érosif

CONCLUSION: Dysplasie moyenne

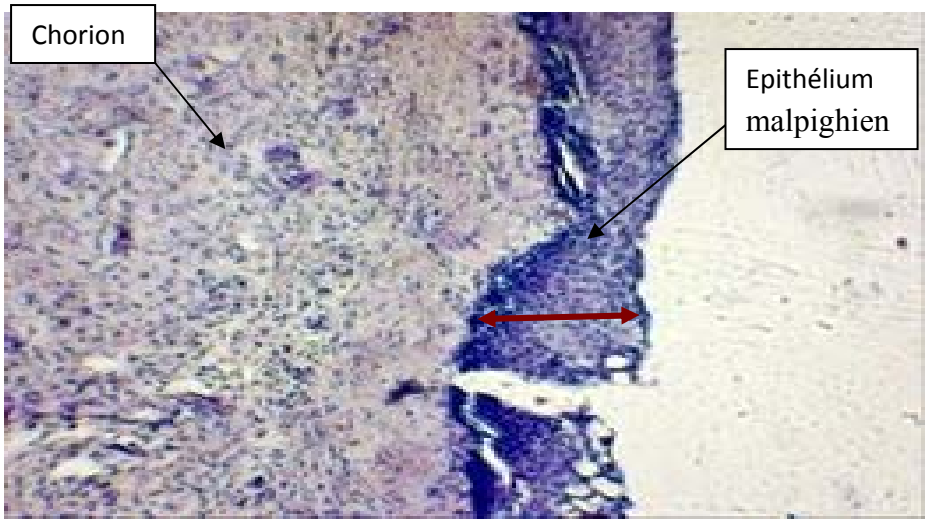


Figure 48: la moitié de l'épithélium remplacé par des cellules basales anormales, et les koilocytes présentent à la surface

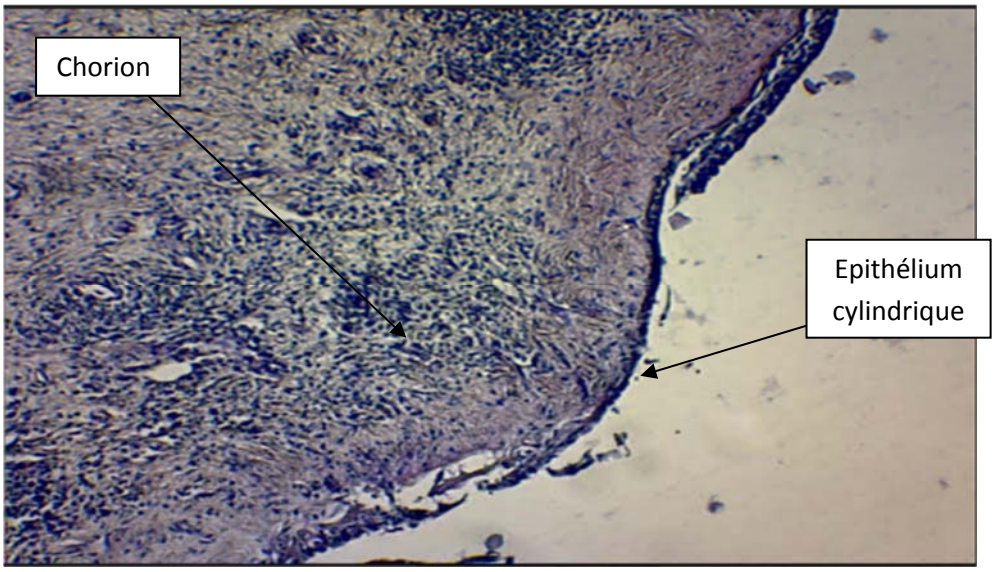


Figure 49: endocol est érosif CIN II

CIN III :

Résultat : la totalité de la hauteur de l'épithélium est modifiée,la néoplasie épithéliale reste limité par la membrane basale, avec absence de koilocytes, désorganisation architecturale presque complète. Anomalies cytonucléaires marquées.

CONCLUSION: Dysplasie sévère

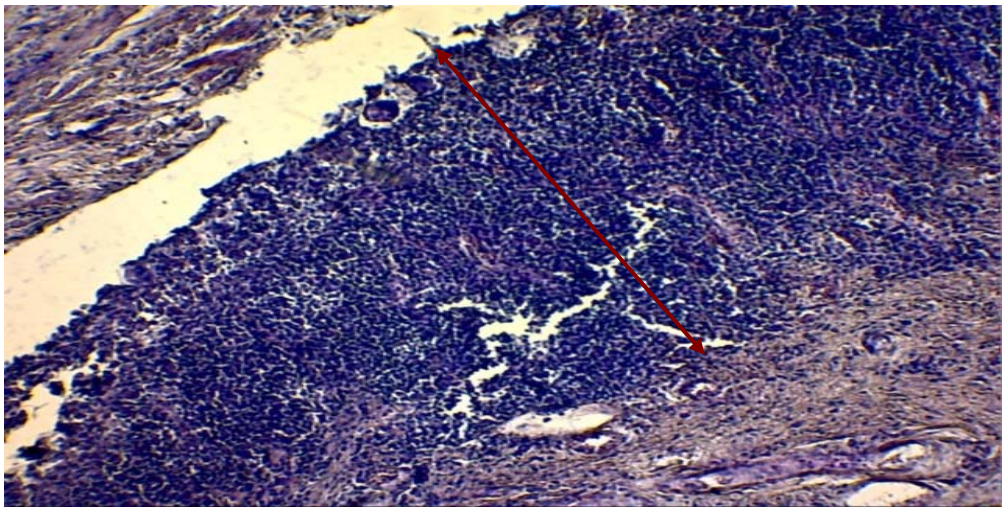


Figure 50: à faible grossissement, la totalité de la hauteur de l'épithélium est modifiée, dysplasie sévère CIN III

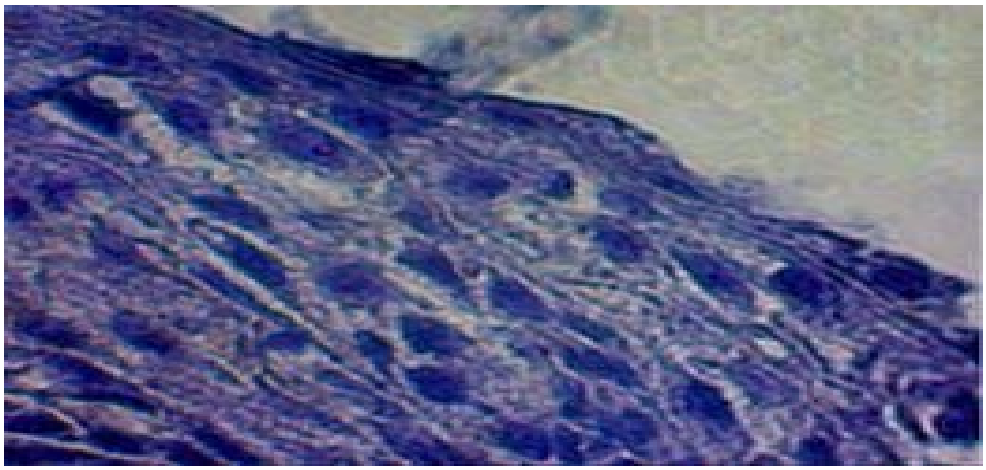


Figure 51: à fort grossissement**,** dysplasie sévère CIN III

VI.3. Résultats de la morphométrie :

Quant on a des lésions précancéreuses, les modifications nucléaire sont marquées beaucoup plus au niveau de cellules superficielles par contre dans les lésions de haut grade les modifications nucléaire sont au niveau des cellules basales, pour cela on a mesuré le diamètre et le conteur de noyau de la cellule superficielle et basale, en présence et en absence d'une lésion précancéreuse ou cancéreuse. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne.

L'étude morphométrique :

Les lésions de bas grade

D'après les résultats de la morphométrie on a constaté que dans les lésions de bas grade le noyau de cellule superficielle atypique est augmenté deux fois par apport au noyau de cellule superficielle typique, les cellules superficielles typiques représente un contour de noyau de 43,31 μm^2 avec un diamètre de 9,23 µm et pour les cellules atypique le conteur est mesuré 93,41 μm^2 avec du diamètre de 12,93 µm

Tableau 11 : morphométries des cellules superficielles

	Les cellules superficielles			
	Les cellules typiques		**Les cellules atypiques**	
	Conteur(μm^2)	**Diamètre(µm)**	**Conteur(μm^2)**	**diamètre(µm)**
La moyenne	43.31	9.23	93.41	12.93

Les lésions de haut grade :

Le conteur de noyau de cellule basale est de 103,22 μm^2 avec un diamètre de 12,8 µm donc le noyau de la cellule atypique est agrandi deux fois par apport a la cellule basale typique qui est 51,81 μm^2 avec un diamètre de 8,62 µm

Tableau 12 : Morphométrie des cellules basales

	Les cellules basales			
	Les cellules typiques		**Les cellules atypiques**	
	conteur μm^2	**diamètre(µm)**	**Conteur μm^2**	**diamètre(µm)**
La moyenne	51.81	8.62	103.22	12.80

Discussions

Le cancer du col utérin représente un problème de santé important dans le monde entier ; il demeure plus présent dans les pays en voie de développement en particulier en Afrique. En Algérie, ce cancer occupe une situation critique ; avec une incidence estimé par Hammouda et al., 2008 de 15.1 pour 100,000 femme.

La raison pour la quelle, la mortalité due à ce cancer est élevé dans les pays en voie de développement, en particulier africaine, pourrait être relié à la faiblesse du système de dépistage, suivis et prise en charge adéquate des patientes à risque critique, en comparaison à celui des pays développés **(Weidman 1998)**. Cependant, le dépistage du cancer du col de l'utérus n'a été lance que récemment -depuis 2001- en Algérie ; en plus, l'instauration des centres de proximité n'a été ordonné qu'après 10 ans (en 2011) du démarrage du programme national de dépistage. En plus que notre programme algérien est fondé sur une technique ancienne de frottis cervico vaginale (Papanicolaou 1941) ; on ne sait que partiellement la vrai situation épidémiologique du degré d'incidence de cette affection importante.

Notre travail s'inscrit dans le scope d'étudier les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Médéa. Pour cette effet, un effectif de trois mille trois cent cinquante (3350) frottis effectués au niveau de la wilaya de Médéa entre 2016 et 2017 ont fait l'objet de cette étude rétrospective dans le but de montrer l'intérêt du FCV dans le dépistage des lésions cervicales.

A l'issu de notre analyse, nous avons remarqué que le nombre de frottis effectué pour fin de dépistage a été augmenté durant les deux dernière années (2018-2017), par apport aux années précédentes. Ainsi, (**Nahet · L. Boublenz 2015)**, demontre que 1931 frottis ont été effectués entre 2008 et 2011 selon une étude qui a été faite dans la wilaya de Médéa ; alors que nous avons enregistré seulement en deux années 3350 frottis.

Si on considère le nombre de femme de la wilaya de Médéa entre 2016 et 2017 est de 390.932; le taux de dépistage s'affiche seulement à 0.85% ceci reste en deçà des objectifs du programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus lancé depuis 2001 en Algérie. Néanmoins, L'augmentation sensible du nombre de frottis demandé indique fortement le rôle professionnel de santé, Il est alors recommandé que les services doivent faire partie d'un vaste programme destiné à améliorer la santé sexuelle et génésique. Parallèlement, il est indispensable de mener une action concertée et coordonnée pour sensibiliser la population à la prévention et au dépistage du cancer du col par tous les moyens notamment les moyens audio visuels **(OMS, 2007).**

On a constaté de notre enquête que le dépistage s'effectue assez tardivement puisque plus de la moitié l'ont réalisé après 40 ans alors que normalement il doit être commencé aux alentours de la première tranche d'âge 25 a 30 ans. Alors que la tranche d'âge majoritaire qui présente le plus d'anomalies potentiellement précurseurs du cancer du col été représenté entre 20 et 40ans. Cette discordance pourrait indiquer un défaut de fiabilité et de sensibilation de la part des femmes ; ceci pourrait être soutenue aussi lorsque on remarque que le recours aux deuxième frottis diminue de moitie. (**Nahet · L. Boublenz 2015)** indiquent que le dépistage s'effectue tardivement avec un taux de 52,5% réalisé à un âge de plus de 40 ans.

En ce qui concerne Le taux de participation au dépistage par année, il ya une légère déférence entre les deux ans, et on a remarque que 13% des femmes sont présentées au dépistage pour la troisième fois ou plus, ce ratio est insuffisant, puisque il faut que la répétition du frottis doit être réalisé plus d'une fois tous les 3ans après les résultats négatif Sachant que le premier frottis doit être réalisé chez toutes les femmes actives sexuellement à partis de 25ans et le deuxième doit être réalisé 1an après, pour éviter les faux négatifs, et si le 1er et le 2e frottis sont normaux, on refera un frottis tous les 3ans jusqu'à 65ans.

Nous avons aussi trouvé que la majorité des frottis 75% sont effectués au niveau de la daïra de Médéa comparativement aux autre daïras. Cette remarque ne pourrait en aucun cas confirmer la traçabilité résidentielle des patientes dépistées. Cependant, il est fort probable que des femmes qui habitent dans les communes voisines préfèrent ou s'obligent d'être examinées dans le centre ville. Pratiquement parlant, notre étude n'aura pas les moyens d'investiguer pleinement ce point ; mais en revanche notre constatation de la réalité des faits –durant notre stage- indique la nécessité et la possibilité de remettre l'indication résidentielle des patientes au sein du centre de dépistage. Il est recommandé aussi de fortifier les enceintes de santé de proximité à maitriser et rapproché le screening au près de leurs demeures.

L'interprétation de résultats se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 **(Duport, 2008).** Selon ce système, un compte rendu de frotti doit comporter tois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frotti. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoide) et \ou glandulaires (AGC, AIS, Adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions

Les frottis non satisfaisants ne permettent pas d'interprétation, de même pour les frottis dont l'interprétation est possible mais limitée, et ce du fait de l'absence de cellules de la zone de transformation **(Monsonego, 2006),** les frottis de bonne qualité, doit être prélevé dans la zone de la transformation afin de contenir les cellules endo-et exocervicale **(Blanc, 2005)**. Les facteurs qui diminuent la qualité du frottis tels que la menstruation, grossesse et allaitement, les infections et l'inflammation vaginal, atrophie génital sévère. Les rapports sexuels doivent être évités **(Arbyn, 2006).**

Dans notre étude, L'interprétation des frottis cervico utérin a décelé un taux de frottis normaux de 27,7%, une valeur comparable à celles observées dans d'autres pays de l'Afrique de l'Est **(de San Jose et *al.*, 2007)**. Les changements réactionnels bénins (CRB) représentent 64,44% de la cytologie du col étaient dominés par l'inflammation 79 %, l'atrophique 10,97 % et hyperplasie cervical 9,81 %, Ces résultats sont proches de ceux déjà publiés notamment dans la série étudiée à Bechar **(chiah.b 2014),** Alors que les frottis anormal 7,86% varie entre, (ASC-US) Les cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée étaient de 4 ,59 %(une atypie de cellules squameuses de signification indéterminée pouvant être une lésion de bas grade mais sans certitude), pour AGC les anomalies des cellules glandulaires étaient de 1,11% concernant Lésions intra-épithéliales de bas grade LIEBG 2,5%, ET 0,78% sont les ASC-H, Ces résultats se rapprochent de ceux trouvés dans d'autre pays au Maroc, Cameroun .

L'observation que la majorité des lésions précancéreuse ont étés observé dans le premier frottis, avec la remarque de la diminution du nombre du 2e frottis analysé pourrait indiquer un problème de suivis. Les femmes non suivies, sont considérées comme perdues de vue. D'autre part réaliser un 2ème frottis notamment lorsque le premier est qualifié d'ininterprétable est souvent relié au niveau socio-économique bas, plus particulièrement pour les femmes divorcées ou veuves et la peur de refaire un 2 ème frottis après un frottis anormal par crainte du mot « cancer » pourraient être des raisons de non adhérence au programme de dépistage. L'ignorance des recommandations par méconnaissance volontaires ou involontaires entrainent un désarroi d'analyse et de suivis. Les médecins doivent donc jouer un rôle pour convoquer les patientes pour qu'elles suivent leurs premier frottis.

D'autre part, l'omni présence de frottis inflammatoires pourrait impliquer implicitement –en liaison avec la constations de l'âge dominant au moment de dépistage- le caractère occasionnel des ordonnances destinées au dépistage, en autre terme, la majorité des demandes de frottis sont relié aux besoins de diagnostic différentiel face à une situation critique de santé utérine de la femme ou de dysfonctionnement reproductif.

On pense –subjectivement- que nous sommes pas encore arrivés en Algérie a faire le dépistage d'une manière systématiques qui relève –en le cas échéant- la fréquence des FCV dans les jeune femmes avec prépondérance des FCV normal à interprétation satisfaisante. D'autre effort et études sont alors nécessaires pour émettre la réalité et problèmes des plans de sauvegarde et d'entretien de la santé publique envers ce point précédemment discuté.

La répartition des lésions précancéreuses observées dans notre série montre que 82,37 % sont de bas grade et 16,42% de haut grade. Elle diffère de celle enregistrée par la série du Cameroun **NKEGGOUM B., BELLEYEY E 2001** où 30% sont des lésions de bas grade et 70% sont des lésions de haut grade. On a compté 16,42% des lésions précancéreuses observées dans notre travail sont de haut grade, elles sont alors susceptibles d'évoluer vers un cancer infiltrant. D'où encore une fois l'intérêt du frottis cervico-vaginal de dépistage chez nous, ainsi que l'accès aux examens complémentaires et aux traitements nécessaires pour les femmes dont le test de dépistage est positif.

On recommande positivement, qu'après les résultats positifs d'une lésion de bas grade (la présence de saignants d'une infection virale); il est nécessaire de faire un test viral à la recherche de la présence de virus HPV à haut risque (test HPV) ou la réalisation d'une colposcopie et la répétition de frottis 6 mois plus tard. Le recours au examen de biologie moléculaire retrouve beaucoup d'importance de fiabilité des programme de dépistage. Ceci est vrai lorsqu'on constate son effet dans les pays développé par rapport à la diminution d'incidence de mortalité due au cancer du col de l'utérus.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives :

A l'issus de notre travail, notre thèse de Master conclue la présence du cancer du col de l'utérus au sein de la population de la région de Médéa. Il est impératif d'indiquer que les résultats obtenus ont démontrer une centralisation des activités de dépistage à la commune de Médéa et qui est plutôt cible pour les dames de plus de 40ans.

Il est fortement recommandé de fortifier le programme de dépistage du cancer du col de l'utérus par l'augmentation du nombre de femme dépisté ; la situation actuelle indique la faiblesse des femmes dépistées par rapport au nombre démographique de femmes Médienne. Le dépistage du cancer du col doit être systématique et doit s'adresser à l'ensemble des femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle. ,la clé est réside dans le dépistage précoce. Il est très facile à traiter s'il est détecté tôt. Il est fortement proposé de commencer le dépistage à 25 ans et de l'arrêter à 65 ans chez les femmes régulièrement surveillées jusque là. Sans oublier l'examen régulier avec respect du rythme (un frottis tous les 3 ans) de FCV demandé.

Il est judicieux aussi d'introduire au même titre que l'examen cytologique, l'examen moléculaire du test HPV ; ainsi l'utilisation du frottis associé a d'autres examens complémentaires (test HPV, colposcopie, examens histologique), permettra de diminuer le nombre de faux positifs.

En perspectives expérimentale, il est fortement conseillé d'étudier les population de femmes non couverte déjà par le programme de dépistage. Dans la possibilité relative, il est recommandé de ce rapproché par lancement de compagnes mobiles pour atteindre cette objective. Il est aussi faisable d'étudier expérimentalement le niveau de potage de HPV par moyens moléculaires surtout chez les sujets présentant des FCV non interprétable ou de qualité insuffisante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

A

- **Agius G. (2006),** Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. Ref Type Communication personnelle.

- **ANAES (1998)** Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, Service des Recommandations Professionnelles. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Codex, France.

- **American society of cytopathology 2015**
  http://bethesda.soc.wisc.edu/index.htm

- **American Cancer Society; 2018**
  http://cancer.org

- **American Cancer Society (ASC).** Cervical Cancer. 1-800-227-2345**.**
  http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/short/52/6/342. (consulter le : **22/05/2014**).

B

- **Baldauf, J.-J. (2006)** cancérologie clinique onco-hematologie. Faculté de médecine de Strasbourg.Paris.

- **Baldauf, J.-J. et Fender, M. (2005)** La communication vers les femmes et leur information in : Blanc ? Dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. France, Paris **P 165-171.**

- **Baseman, J.G. et Koutsky, L.A. (2005)** The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32 Suppl 1:S16-24.

- **Blanc, B. (2005)** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer **P 107.**

C

- **clara**, **b** ; **woondman j 2007** the naturl history of cervical cancer HPV infection

D

- **Da Silva DM, Fausch SC, Verbeek JS, Kast WM., (2007)** Uptake of human papillomavirus virus-like particles by dendritic cells is mediated by Fc {gamma} receptors and contributes to acquisition of T cell immunity. Journal Immunol 178: 7587- 97.

- **Doorbar J. (2005)** The papillomavirus life cycle. Journal Clin Virol 32 (Suppl 1): S 7-S15.

E

- **Evans CH, Flugelman AA, DiPaolo JA, (1993).** Cytokine modulation of immune defenses in cervical cancer. Oncology Journal 50(4): 245-51.

F

- **Faridi R., Amreen Zahra A., Khan K., and Idrees M., (2011)** Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. Virology Journal, 8: 269.

- **Fausch SC, Da Silva DM, Rudolf MP, Kast WM. (2002)** Human papillomavirus viruslike particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism

G

- **Gao P. and Zheng J., (2010)** high-risk HPV E5-induced cell fusion: a critical initiating
  event in the early stage of HPV-associated cervical cancer. Journal of virology 7: 238

H

- .**Hamid NA., Brown Gaston K., (2009C**.,**)** the régulation of cell prolifération by the papillomavirus early proteins. Cell Mol. Life Sci, 66: 1700-1717

- **Haute Autorité de Santé *(*HAS**). (2010)** Guide patient - affection de longue durée. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus. **P 4.**

J

- **. Jabbar S., Abrams L., Glick A., and Lambert P. (2009)** Persistence of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer Requires the Continuous Expression of the Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncogene Cancer Research journal 69(10): 4407-14

K

- **.Kanodia S, Fahey LM, Kast WM., (2007)** Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. Curr Cancer Drug Targets 7: 79-89.

M

- **MALINAS 1971** histoire naturelle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus

- **Mergui, J.L., Benchimol, Y. et Uzan, S. (2005)** Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris 151- 162.

- **Middleton K, Peh W, Southern S, Griffin H, Sotlar K, Nakahara T, et al (2003)** Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. Journal Virol 77: 10186-201.

- **Monsonego, J. (2007)** prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, Springer. Paris. France.

- **.Munger K, Basile JR, Duensing S, Eichten A, Gonzalez SL, Grâce M, Zacny VL (2001)** Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. Cancer Research Journal 20: 7888-7898

- **Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, "et al. (2004)** Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. Journal Virol 78: 1160—11451.

- **Munger K. et Howley PM (2002)** Human papillomavirus immortalization and transformation fonctions. Virus Res, 89: 213-228.

N

- **Narisawa-Saito M. and Kiyono T., (2007)** Basic mechanisms of High-risk human papilloma virus induced carcinogenesis: rôles of E6 and E7 proteins. Cancer Science, 98:

- **Nees M, Geoghegan JM, Hyman T, Frank S, Miller L, Woodworth CD, (2001)**

Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferonresponsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaBresponsive genes in cervical keratinocytes. Journal Virol. 75: 4283-96.

O

- **OMS. (2007)** la lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. **P 149-284.**

Q

- **Qiagen. (2008)** The digene HPV test Dépistage du cancer du col de l'utérus quel test choisir.www.TheHPVtest.com (consulter le : **25 /04/ 2014**).

R

- **Riethmuller, D., Ramanah, R., Pretet, J.L. et Mougin, C. (2008)** Integrating HPV testing for primary screening ? J Gynecol Obstet Biol Reprod ; 37:S139-51.

- **Rolling, A.-C. (2014)** Schéma descriptif de l'utérus. http://www.illustrationsmedicales.com/cancer-de-luterus/ (consulter le : **25 /04/ 2014**).

- **Rogers A., Waltke M., and Angeletti P., (2011)** Evolutionary variation of papillomavirus E2 protein and E2 binding sites Virology Journal. 8: 379.

S

- **Santin AD, Zhan F, Bignotti E, Siegel ER, Cane S, Bellone S, Palmieri M, Anfossi S, Thomas M, Burnett A, (2005)** Gene expression profiles of primary HPV 16- and HPV 18-infected early stage cervical cancers and normal cervical

epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. Journal of virology 331: 269-291.

- **Sellors, J.W. et Sankaranarayanan, R. (2004)** Colposcopie et Traitement des néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Lyon, France, IARC Press.

- **Smeets SJ, Plas M, Schaaij-Visser TB, Veen EA, Meerloo J, Braakhuis BJ, Steenbergen RD, Brakenhoff RH. (2010)** Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the p53 and pRb pathways. 1 ; 128(7): 1596-605.

- **Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschin S, Winer R, Clifford GM. (2007)**Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lésions: a meta analysis update. Int Journal Cancer 2007, 3: 621-632.

- **Sobhani I. et Walker F. (2001)** Human Papilloma Virus (HPV). Le Courrier de coloproctologie - n° 2 –

- **Stanley M. (2006)** Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 24 (Suppl 1):S 16-22.

- **Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K., (2005**) Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prévention. Int Journal Gynecol Cancer 15(5): 727-46.

- **Scott M., NakagawaM., and Moscicki A. (2001)** Cell-mediated immune response to
human papillomavirus infection. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 8: 209-220.

- **Sumita. M Poonam. S 2017** Colposcopy of Female Genital Tract

V

- **viralzone 2010**

Y

- **Young b. stevens a.** (**2008)** Atlas d'histologie fonctionnelle de weater (2eme edition)

ANNEXE. I.1 : classification des papilomavirus

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha-papillomavirus	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésions orales ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées, parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 30, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque lésions cutanées et muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 67	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylomes acuminés, papillomatose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	RhPV 1		Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54		Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90		Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71		Bas risque, lésions muqueuses
Beta-papillomavirus	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermodysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma-papillomavirus	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu-papillomavirus	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu-papillomavirus	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcinomes cutanés

ANNEXE. I. 2 : *lesion précancereuse du col de l'utérus : differentes termonologies employees pour le compt-rendu de resultats de la cytologie et de histologie* ***(OMS, 2007)***

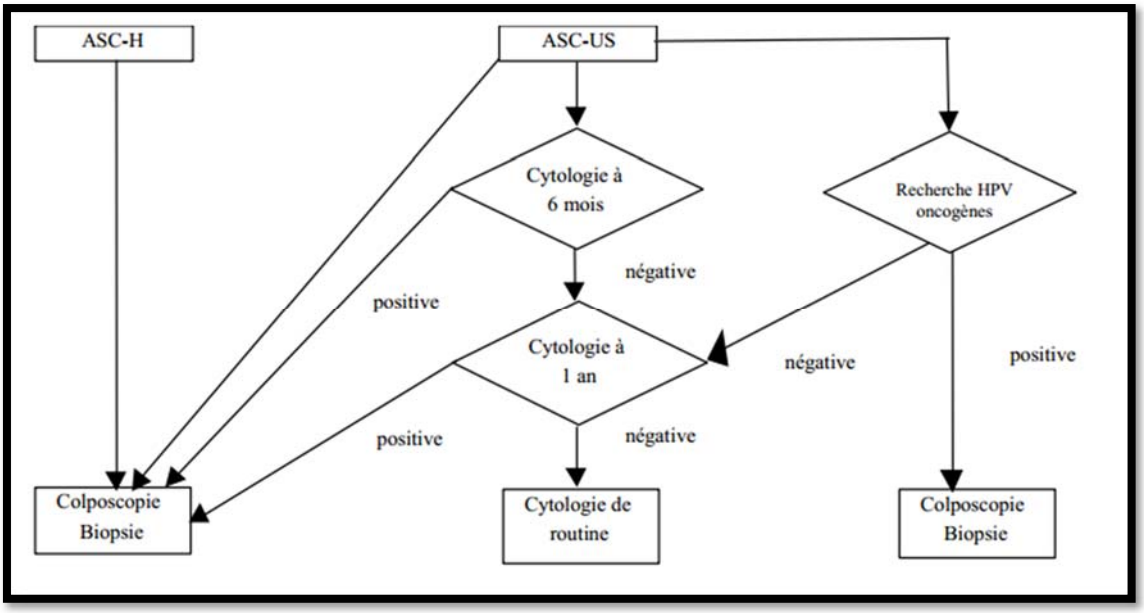
Classification cytologique (employée pour le dépistage)		Classification histologique (employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	**Système Bethesda**	**CIN**	**Classifications descriptives OMS**
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN 1, y compris condylome plan	Koïlocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN 2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN 3	Carcinome *in situ*
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale ; LIEBG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ; LIEHG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

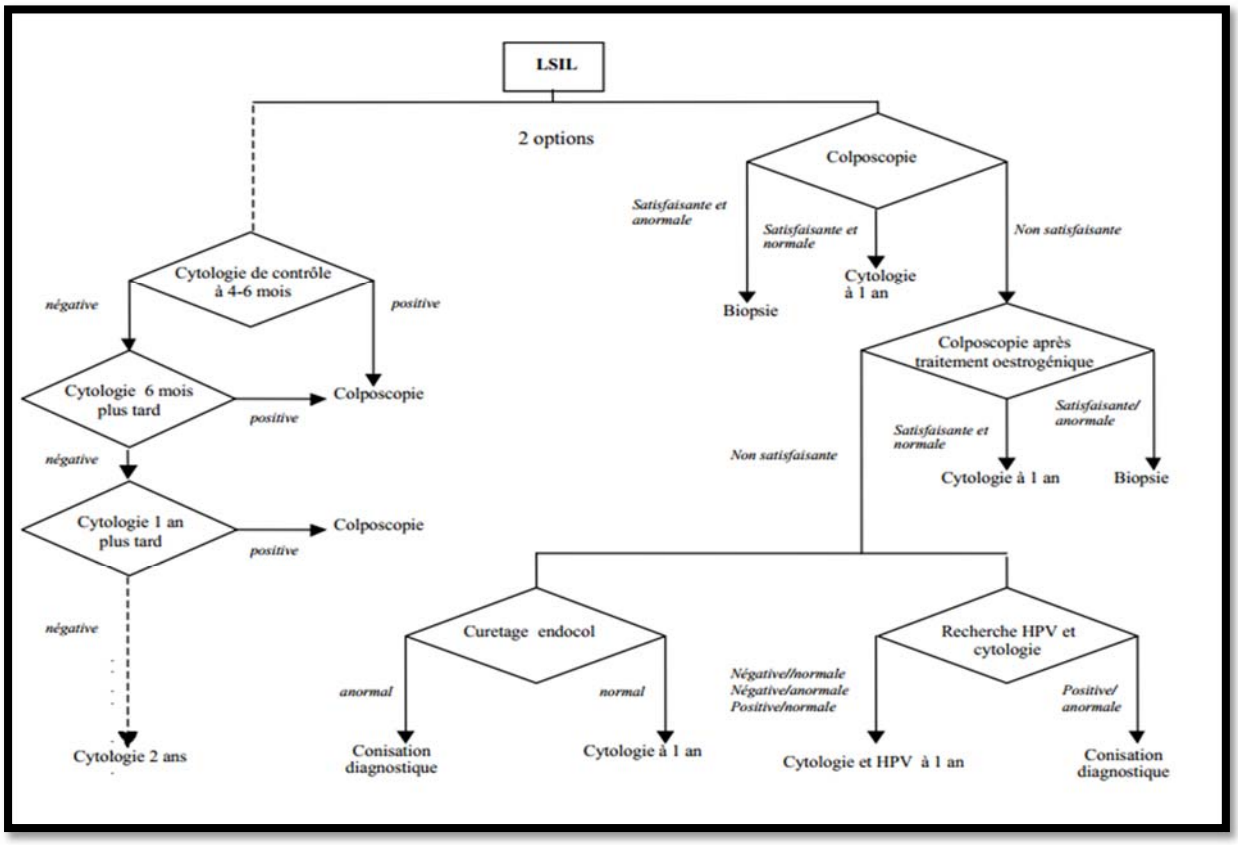
ANNEXE. II.1 : La fiche de renseignements

ANNEXE. II. 2 : Classification de BETHESDA :

ANNEXE.II. 3 : prise en charge des atypies des cellules malpighiennes ASC



ANNEXE. II.4 : Conduite diagnostique en cas de frottis cervico-utérin avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL).

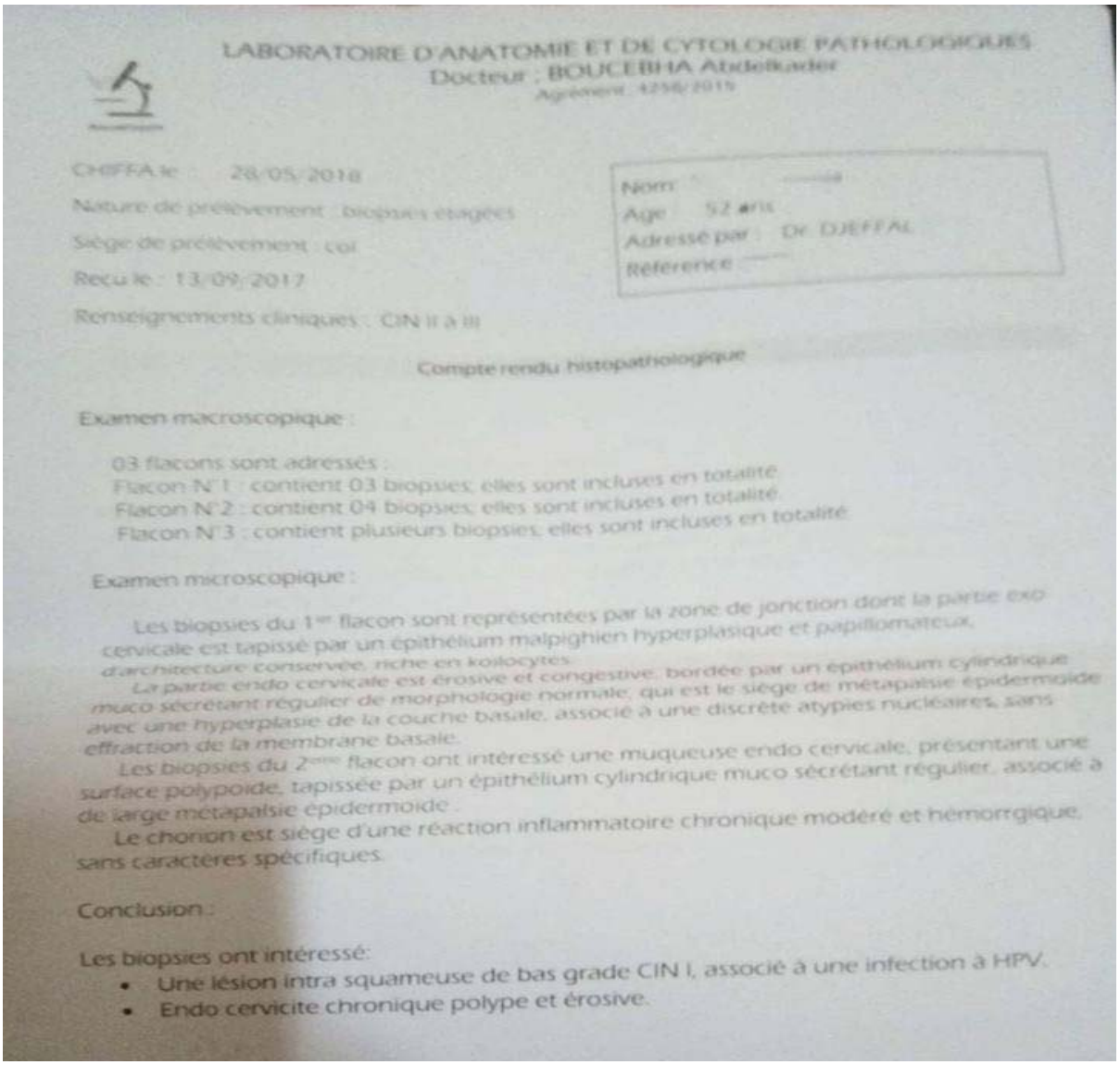


ANNEXE. II.5 : les résultats de 30 frottis

Patiente	**L'âge**	**résultats**	**recommandation**
1	Age 55ans	A-LIM non spécifique	1ans
2	38ans	A-LIM ectopion	Refaire
3	28ans	A-LIM	refaire
4	49ans	Frottis de type cytolytique	refaire
5	32ans	ASC-US associe à une cervicite non spécifique	6mois
6	43ans	Lésion de haut grade	Colposcopie + biopsie
7	43 ans	Cervicite bactérienne sur frottis atrophique	3mois
8	38ans	ASC-US	col
9	45ans	Frottis préatrophique	Refaire
10	41ans	Cervicite non spécifique	Refaire
11	27ans	LIBG	col
12	28ans	A-LIM	refaire
13	50ans	Frottis cytolytique	refaire
14	45ans	A-LIM (frottis atrophique)	refaire
15	48ans	A-LIM	refaire
16	42ans	Cervicite non spécifique	refaire
17	64ans	Frottis atrophique	refaire
18	58ans	A-LIM	refaire
19	38ans	Cervicite non spécifique	refaire
20	25ans	A-LIM	refaire
21	26ans	cervicite non spécifique	refaire
22	53ans	Asc-us	col

23	35ans	A-LIM	refaire
24	38ans	Frottis hémorragique	refaire
25	34ans	A-LIM	refaire
26	52ans	Cervicite aigue non spécifique	refaire
27	41ans	Cervicite avec signe d'orthokératose	refaire
28	49ans	Frottis de type cytolytique	
29	48ans	Hyperplasie polypoide	col
30	27ans	A-LIM	refaire

ANNEXE. II. 6 : compte rendu anatomopathologique



LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Docteur : BOUCEBHA Abdelkader
Agrément : 4256/2015

CHOFFA le : 28/05/2018
Nature de prélèvement : biopsies etagées
Siège de prélèvement : col
Reçu le : 13/09/2017
Renseignements cliniques : CIN II à III

Nom :
Age : 52 ans
Adressé par : Dr DJEFFAL
Référence :

Compte rendu histopathologique

Examen macroscopique :

03 flacons sont adressés :
Flacon N°1 : contient 03 biopsies; elles sont incluses en totalité.
Flacon N°2 : contient 04 biopsies; elles sont incluses en totalité.
Flacon N°3 : contient plusieurs biopsies; elles sont incluses en totalité.

Examen microscopique :

Les biopsies du 1er flacon sont représentées par la zone de jonction dont la partie exo cervicale est tapissé par un épithélium malpighien hyperplasique et papillomateux, d'architecture conservée, riche en koilocytes.
La partie endo cervicale est érosive et congestive, bordée par un épithélium cylindrique muco sécrétant régulier de morphologie normale, qui est le siège de métaplasie épidermoide avec une hyperplasie de la couche basale, associé à une discrète atypies nucléaires, sans effraction de la membrane basale.
Les biopsies du 2ème flacon ont intéressé une muqueuse endo cervicale, présentant une surface polypoide, tapissée par un épithélium cylindrique muco sécrétant régulier, associé à de large métaplasie épidermoide.
Le chorion est siège d'une réaction inflammatoire chronique modéré et hémorrgique, sans caractères spécifiques.

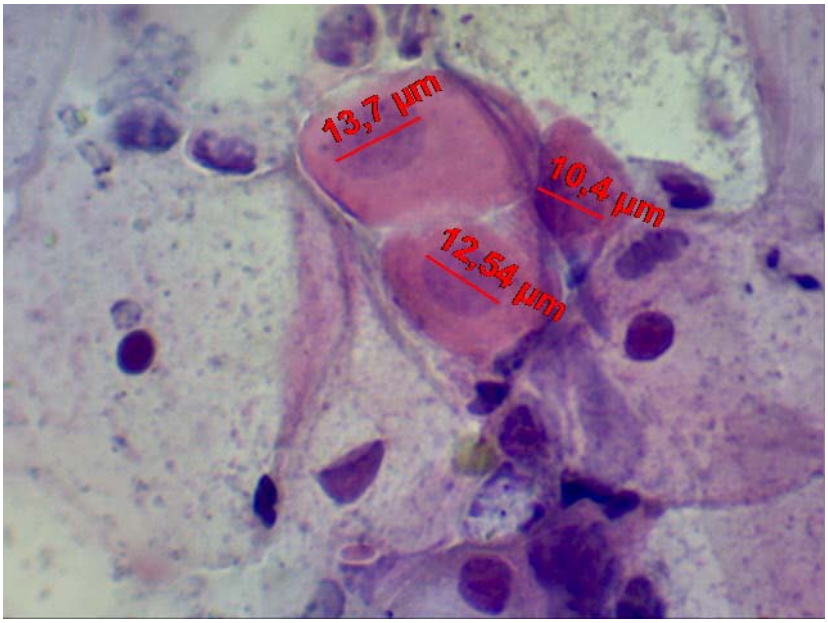
Conclusion :

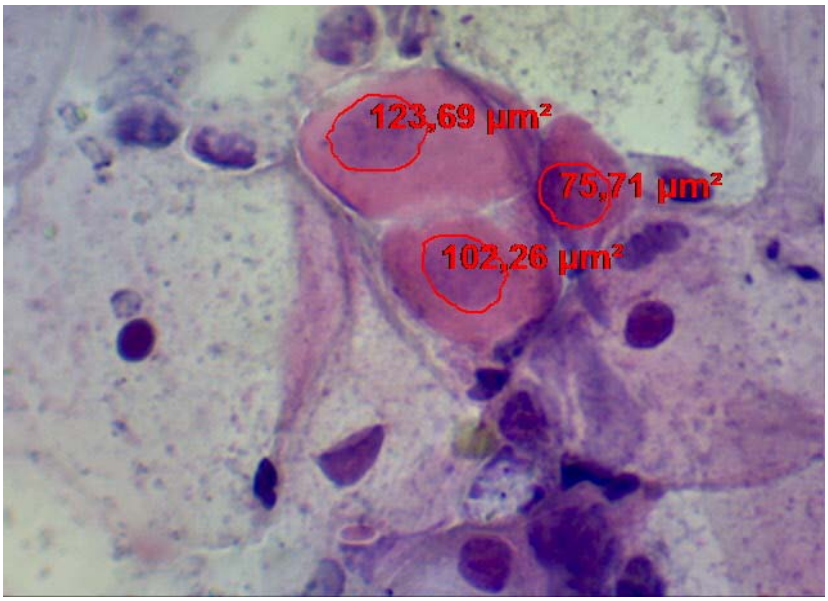
Les biopsies ont intéressé:
- Une lésion intra squameuse de bas grade CIN I, associé à une infection à HPV.
- Endo cervicite chronique polype et érosive.

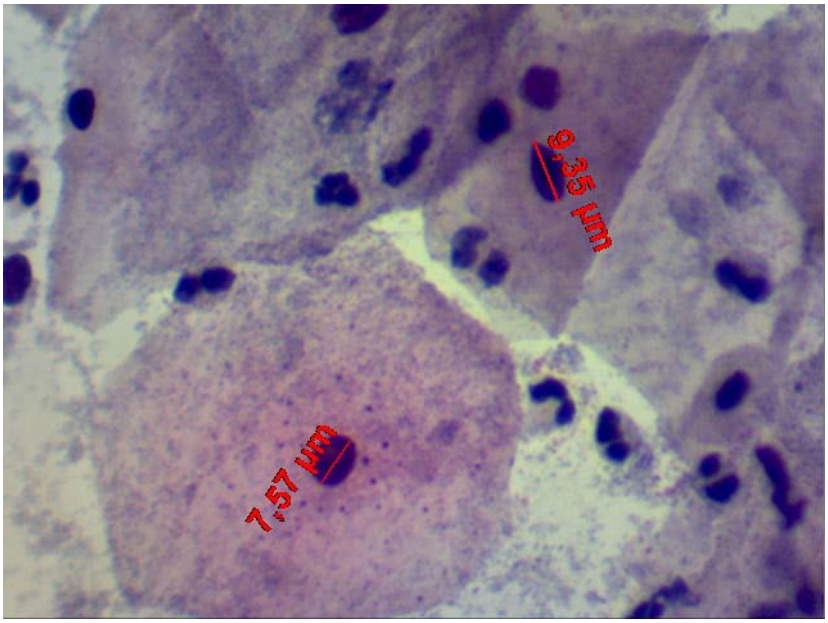
ANNEXE. II. 7: résultats de la morphométrie

	Les cellules superficielles			
	Les cellules typiques		Les cellules atypiques	
	conteur µm²	diamètre µm	Conteur µm²	diamètre µm
Cellule 1	46.33	10.4	81.9	11.33
Cellule 2	55.33	8.66	77.56	14.78
Cellule 3	47.38	10.16	63.76	12.44
Cellule 4	40.97	10.26	94.62	13.89
Cellule 5	45.07	8.75	120	14.25
Cellule 6	28.17	7	83.33	11.01
Cellule 7	44.3	9.24	143.62	18.07
Cellule 8	39.62	8.66	65.57	9.68
Cellule 9	46.14	10.28	77.83	10.78
Cellule 10	39.81	8.93	126	13.13
La moyenne	43.31	9.23	93.41	12.93

	Les cellules basales			
	Les cellules typiques		Les cellules atypiques	
	conteur µm²	diamètre(µm)	Conteur µm²	diamètre µm
Cellule 1	42.64	7.4	129.37	14.21
Cellule 2	55.42	8.29	99.86	12.55
Cellule 3	44.83	8.45	94.96	10.81
Cellule 4	45.29	8.11	115.26	14.21
Cellule 5	62.5	11.14	81.78	11.55
Cellule 6	63.95	8.27	107.13	14.25
Cellule 7	48.05	8.7	94.24	12.06
La moyenne	51.81	8.62	103.22	12.80




123,69 µm²
75,71 µm²
102,26 µm²


9,35 µm
7,57 µm