

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 اوت 1955- سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA



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

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : science biologique
Spécialité : microbiologie appliquée
Intitulé :

Microbiote vaginal et cancer du col de l'utérus

Présenté Par :

- Aguebet chems Nesrine - Bahri Samia
- Ahfaïdia Amel - Bouacha Ahlam

Membre de Jury:

Dr. Bouhayen salah (MCA)	Président	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Dr. Labid Asma (MCB)	Promoteur	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda
Dr. Boujellab Z (MCB)	Examineur	Univ. du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2022/2023

Remerciements

Tous les remerciements et la reconnaissance vont d'abord à **ALLAH**
qui nous a donné la force, le courage et la volonté.

Nous exprimons toute notre gratitude aux membres du jury : **Dr. Bouhayen salah**.de nous avoir fait l'honneur de présider le jury et **Dr. Boudjellab Z** pour avoir bien voulu examiner notre travail.

Nos sincères remerciements vont à notre encadrante **Dr. LABID ASMA**, qui nous a orientée, conseillées et encouragée.

Nous tenons aussi à remercier tous les professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et en particulier ceux qui nous ont Enseignés pendant nos cinq ans de formation.

Mes vifs remerciements vont à les chefs service **Kanza et loubna**. toutes les médecins et au personnel de la service d'anapath **Sonia ,Sara et Meriem** , le secrétaire **Saida**.

Dédicace

Chers parents,

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude et nos chaleureux remerciements pour votre remarquable soutien tout au long de notre parcours académique. Vous avez été un pilier solide dans nos vies et nous avons toujours compté sur vous à chaque étape que nous franchissons pour réaliser nos rêves. Nous sommes fiers que vous soyez nos parents.

Chères mères

Nos chères mères, j'aimerais exprimer, mais toutes les gratitude et grâce à notre soutien illimité pendant notre école. Vous êtes les mères les plus merveilleuses qui ont fourni le soutien nécessaire et les encouragements à chaque étape que nous avons pris à nos rêves et à atteindre notre succès académique

A nos sœurs et frères

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à notre vie Pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements... Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de nos sentiments les Plus sincères et plus affectueux. Que dieu vous proteet vous Procure santé et bonheur...

A toute la famille

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

A nos amis (es) et nos proches

Nous vous dédions ce modeste travail, avec tous nos souhaits de Bonheur, réussite et bonne santé

Résumé

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est un type de cancer qui survient dans les tissus superficiels de l'utérus et est généralement le résultat d'une infection par le virus du papillome humain (HPV), qui se transmet par les rapports sexuels. L'infection au HPV peut provoquer des modifications anormales des cellules du col de l'utérus, et une altération de la composition du microbiote vaginal peut favoriser la croissance du HPV et les infections chroniques, qui contribuent au développement de lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus.

ملخص

سرطان عنق الرحم هو نوع من السرطان ينشأ في الأنسجة السطحية للرحم وعادة ما يكون نتيجة الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV) والذي ينتقل عن طريق الاتصال الجنسي. يمكن أن تسبب عدوى فيروس الورم الحليمي البشري تغيرات غير طبيعية في الخلايا في عنق الرحم ، ويمكن أن يؤدي تغيير تكوين الجراثيم المهبلية إلى تعزيز نمو فيروس الورم الحليمي البشري والالتهابات المزمنة ، مما يساهم في تطور الآفات السرطانية وسرطان عنق الرحم.

Sommaire

Liste d'abréviation

Liste de figure

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. macrobiote vaginal

1. Anatomie de l'appareil génital féminin 2

2.L'écosystème vaginal 2

3.Le microbiote vaginal ou la flore de Döderlein 3

4. Les facteurs favorisant de la Flore vaginal 4

5. La composition de la Flore vaginale 4

6.La fonction de la flore vaginale normale 5

6.Evolution de la flore vaginale 5

7.1 Des premières semaines de vie à la petite enfance 5

7.2 Au moment de la puberté 6

7.3 Au cours du cycle menstruel 6

7.4 Au cours de la vie génitale de la femme ou la grossesse 7

7.5 Après la ménopause 7

II. cancer du col de l'utérus

1.Definition 9

2.Historique 9

3.Anatomie du col de l'utérus 9

4.Histologie du col 10

5.Les types du cancer du col de l'utérus 13

6.Les facteurs de risque associés au développement du cancer du col utérin 14

7.Classification et traitements des dysplasies 14

8. Le traitement des dysplasies 15

III. Le papillomavirus humain

1. La définition	16
2. La structure	16
2.1 La capsid	16
2.2 La génome	17
a) Une région précoce dite E (Early protéin)	17
b) Une région tardive dite L (Late protein)	17
c)La région non codante LCR	18
3. Le mode de transmission	19
3.1 La transmission sexuelle	19
3.2 La transmission non sexuelle	19
3.3 Transmission horizontale de la mère à l'enfant	19
4. Le cycle virale d'HPV	20
5. La classification des HPV selon le pouvoir cancérogène	21
6. L'infection par le papillomavirus	21

Chapitre II : matériel et méthodes

Chapitre III : résulta et discussion

Conclusion 36

Références Bibliographiques

Liste des abréviations

VIH : virus de l'immunodéficience humain

VPH : virus du papillome humain

HPV : papillomavirus humain

FCV : frottis cervico-vaginal

FCU : Frottis Cervico-Utérin.

JPC : junction pavimento-cylindrique

L1et L2 : Les protéines majeures de la capsid

CIS: Carcinome in situ

ICC: Carcinome cervical invasif

ADN: acide désoxyribonucléique

PVH: papillomavirus humain

POL: phases ouvertes de lecture

ORF: Open Reading Frame

L: Late protein

HPV HR : Papillomavirus humains à haut risque

HPV BR : Papillomavirus humains à bas risque oncogène

E : Early protéin

LCR : la région non-codante

AE : site précoce

AL : site tardif

IARC : L' Agence Internationale de recherche sur le cancer

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund

CNGOF : campus national Security gynécologie obstétrique

HE : Hématoxyline-Eosine

Papanicolaou : teste de coloration

CIN : la néoplasie intra-épithéliales cervical

OMS : organisation mondiale de la santé

NIE : néoplasie intra-épithéliale

Liste des figures

Figure 1 : L'appareil genital feminin	2
Figure 2 : Vue latérale des organes féminins de reproduction dans le pelvis, et les structures voisines	3
Figure 3 : Microbiote vaginal.....	4
Figure 4 : La composition de la flore vaginal.	5
Figure 5 : Évolution de microbiote vaginal au rythme des hormones.	8
Figure 6 : le col de l'utérus et sa muqueuse.	10
Figure 7 : coupe histologique d'un épithélium malpighien de l'exocol (x 20).	11
Figure 8 : coupe histologique d'un épithélium cylindrique de L'endocol (x 40).	11
Figure 9 : Zone de jonction pavimento-cylindrique.....	12
Figure 10 : Les différents types du cancer du col de l'utérus.	13
Figure 11 : Le virus du papillome humain.	16
Figure 12 : Représentation schématique de la capsid du HPV.....	17
Figure 13 : Organisation du génome du HPV.	19
Figure 14 : Les étapes du cycle viral.....	20
Figure 15 : Etapes de coloration papanicolaou.	25
Figure 16 : Etapes de montage papanicolaou.....	26
Figure17 : l'étape de l'Enregistrement du prélèvement.....	27
Figure18 : l'étape de macroscopie et prélèvement.....	28
Figure 19 : l'Etape Déshydratation des échantillons.....	28
Figure 20 : l'Etape inclusion en paraffine.....	29
Figure 21 : les blocs de paraffine.	29
Figure 22 : montrons les coupes par le microtome	30
Figure 23 : l'Etape de placer les rubans.	30
Figure 24 : l'étape de coloration.	31
Figure 25 : l'étape de Montage.	31
Figure26 : répartition des FCV selon l'âge des femmes.	32
Figure27 : répartition des FCV selon leurs interprétations.	33
Figure 28 : coupe histologique après la coloration.	34
Figure 29 : observation des lames avec microscope optique (x10). (x40).....	34
Figure 30 : différent coupes histologique selon l' interprétation	35

Liste des tableaux

Tableau 1 : classifications de dysplasi selon OMS.	14
Tableau 2 : Les propriétés biologique des protéines des papillomavirus.	18
Tableau 3 : Répartition des HPVs à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène. ...	21
Tableau 4 : Matériel et produite utilise lors de la réalisation d'un frottis.	24
Tableau5 : Les coloration de papanicollaou.	25
Tableau 6 : Matériel et produites utilisés dans l'examen anatomopathologie.	26

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Introduction :

Le cancer du col de l'utérus est une maladie qui provient de l'épithélium du col de l'utérus, c'est-à-dire qu'il se développe à partir de cellules initialement normales qui se transforment et se multiplient de manière chaotique en raison d'une infection par certains virus cervicaux. Le virus du papillome humain (VPH) sexuellement transmissible indique qu'il existe des facteurs de risque persistants pour le développement d'un néoplasie intraépithélial du col de l'utérus. L'infection par un sous-type de virus du papillome humain (VPH) oncogène à risque élevé «le plus souvent HPV16 et HPV 18 est une condition nécessaire» mais pas suffisante pour le développement d'un cancer invasif du col (ICC) et de son précurseur précancéreux « la néoplasie intra-épithéliales cervical (CIN).(Plisko.O et *al.*, 2021).néanmoins il existe d'autre cofacteur qui prennent part comme dans l'évolution de l'infection HPV vers un cancer notamment le microflores vaginale qui peut jouer un rôle fondamental à la fois protecteur et nocif dans l'acquisition et la persistance de l'HPV et le développement subséquent du cancer du col de l'utérus.(kyrgiou.M et *al.*,2016)

Chaque année environ 527 600 nouveaux cas de cancer du col utérin et 2657 00 décès dans le monde, ce qui confère la troisième place en terme d'incidence chez la femme au niveau mondiale. Les femmes qui développent ce cancer sont souvent touchées alors qu'elles sont entre 30 et 50 ans (Ferlay. 2012).

Pour l'Algérie comme les autres pays en développement, le cancer du col de l'utérus présente la deuxième localisation cancéreuse après le cancer du sein avec une incidence de 3000 nouveaux cas enregistrés chaque année (Djebbou Lamia et Bentriha Amina, 2015).

Le diagnostic se fait encore le plus souvent à des stades évolués ce qui rend les résultats

Thérapeutiques modestes et le coût de la prise en charge élevé. Cependant, il existe un moyen de dépistage de ce cancer, simple, non douloureux et peu coûteux dont l'efficacité a été prouvée, il s'agit du frottis cervico-vaginal (FCV) qui peut être réalisé par tous les médecins. La découverte d'anomalies au frottis cervico-vaginale conduit à une démarche de surveillance (répétitions de frottis 3 mois jusqu'à une année pour chercher les types d'IIPV) ou de diagnostic par biopsie sous colposcopie. Les techniques de l'examen anatomopathologique utilisées sont fondées sur deux colorations spécifiques qui sont ; Papanicolaou et Hématoxyline-Eosine (HE).

L'objectif de ce présent manuscrit est de déterminer grâce au frottis cervico-vaginal des cancers du col de l'utérus précocement et pour cela nous avons divisé ce travail en trois parties :

- **Chapitre 1 :** Une synthèse bibliographique qui englobe.....
- **Chapitre 2 :** Une partie pratique que nous avons effectué tout au long de notre stage.
- **Chapitre 3 :** Les résultats et la discussion obtenus durant notre stage.

I. microbiote vaginal

1. Anatomie de l'appareil génital féminin :

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes situés à l'intérieur du corps et qui, chez la femme constituent l'appareil permettant la reproduction de l'espèce humaine.

L'appareil génital féminin est composé de deux secteurs microbiologiques. Le premier secteur (comporte la vulve, le vagin, et l'exocol) est largement colonisé par les flores commensales. Inversement, le second secteur (composé de l'endocol, la cavité utérine, la cavité tubaire et le péritoine) est stérile. Ces deux secteurs sont séparés par le col de l'utérus (Figure 01). (Quentin R, 2006).

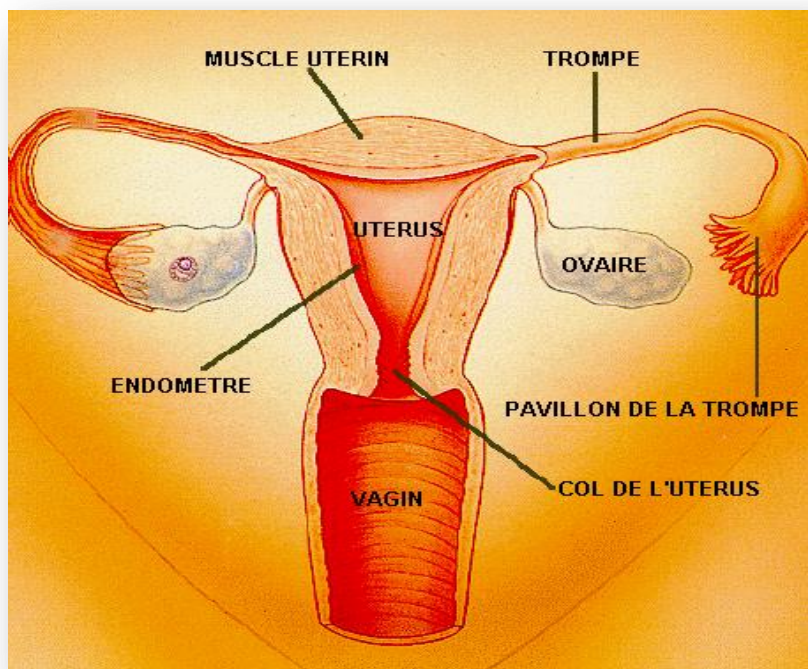


Figure 01 : L'appareil génital féminine (Bouhadev A et *al.*, 2005)

2. L'écosystème vaginal :

C'est un système biologique constitué d'éléments « biotiques » (cellules vaginales et flore commensale) et « abiotiques » (sécrétions vaginales) présents dans un état d'interdépendance au sein d'un biotope (Lefèvre JC. 1993). Le vagin est localisé entre la vessie et le rectum. Il s'étend du col de l'utérus jusqu'à l'extérieur du corps au niveau de la vulve .c'est un tube aux parois minces, mesurant 8 à 10 cm de long. L'urètre est fixé à sa paroi antérieure. Le vagin permet la sortie du bébé pendant l'accouchement ainsi que l'écoulement du flux menstruel (Figure 02). (Marieb E. 2005).

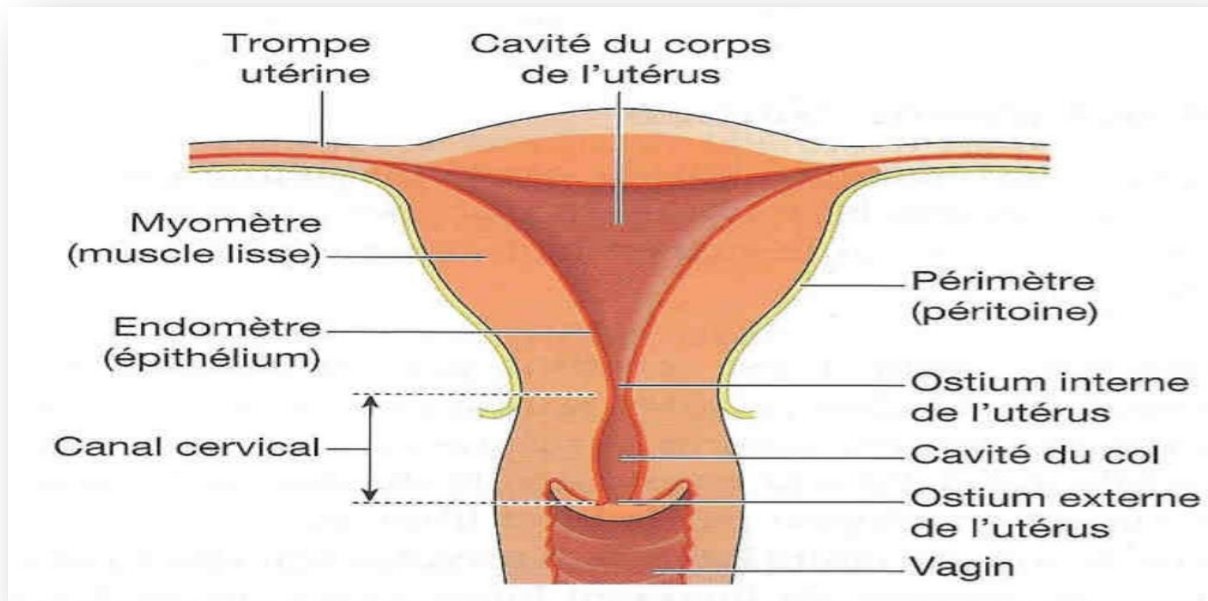


Figure 02 : Vue latérale des organes féminins de reproduction dans le pelvis, et les structures voisines (Waugh A et *al.*,2007)

3.Le microbiote vaginal ou la flore de Döderlein (nommée ainsi d'après le nom du gynécologue, Alfred Döderlein qui l'a décrite pour la première fois en 1892) se compose à 90% de bactéries lactiques (*lactobacilles*) qui colonisent le vagin au cours de la vie de la femme. (Le pargneur JP. 2016).

La flore vaginale est l'ensemble des microorganismes qui tapissent l'intérieur du vagin, à l'état normal, contribuant à préserver l'acidité du vagin, pour le protéger des infections. La flore vaginale est composée de 90% des *bacilles* de Döderlein, et une minorité des *streptocoques*, des germes aérobies, et de mycoplasmes. Ces *lactobacilles* (même famille des bactéries présentes dans les yaourts) grâce à l'imprégnation oestrogénique, elles sécrètent l'acide lactique et l'eau hydrogénée H₂O₂ (hydrogène peroxydase), deux puissants agents capables d'empêcher les autres germes de coloniser la cavité vaginale. L'acide lactique est responsable du PH acide du vagin (4 à 4.5).

L'équilibre et l'interaction entre la muqueuse et les *lactobacilles* jouent ainsi un rôle important dans la défense naturelle contre les agents pathogènes et dans le maintien d'un milieu vaginal sain (Le pargneur J-P et Rousseau V, 2002).



Figure 3 : Microbiote vaginale (web 01)

4. Les facteurs favorisantes de la Flore vaginal :

- a) **Facteurs physiologiques :** Grossesse, cycle menstruel et le stress.
- b) **Facteurs pathologiques :** Maladies endocriniennes, le sida et les troubles nutritionnels.
- c) **Facteurs thérapeutiques :** Antibiotiques et les contraceptifs oraux.

5. La composition de la Flore vaginal :

60 à 80 % du microbiote vaginal de la femme adulte non ménopausée sont composés de bactéries appelées *lactobacilles* car elles ont la faculté de produire de l'acide lactique. Cet acide lactique permet de maintenir le vagin à un pH bas compris entre (3,5 et 4,5) ce qui empêche le développement d'autres bactéries. Mais les *lactobacilles* ont bien d'autres propriétés, Comme la conversion du glycogène, qui est produit par la muqueuse vaginale, en acide lactique. En acidifiant le milieu, ils le rendent inhospitalier aux germes pathogènes. Ils produisent également du peroxyde d'hydrogène, qui se lie à certaines substances dans le mucus vaginal et qui est toxique, en particulier pour les gonocoques et les virus du VIH et du VPH. Ce qui en fait un ingrédient essentiel pour une bonne santé vaginale.

A côté de ces *lactobacilles*, il existe d'autres bactéries comme la *Gardnerella vaginalis*, les *staphylocoques*, les *streptocoques*... qui ne sont pas agressives tant que le microbiome est en équilibre. La flore vaginale contient également des champignons microscopiques, des levures *Candida* et des virus moins connus. Sa composition évolue au fur et à mesure de la vie d'une femme et de ses cycles. En particulier avant et pendant les règles : « Les *lactobacilles* diminuent et

les *staphylocoques* augmentent, car le milieu sanguin leur est très propice », précise Jean-Marc Bohbot, spécialiste des infections urogénitales, à l'origine du premier livre grand public sur le sujet. La proportion des différentes espèces de *lactobacilles* *L. crispatus*, *L. gasseri*, et *L. jensenii*, *L. iners*, *L. vaginalis* essentiellement peut aussi varier d'une femme à l'autre (Figure 4). (Dr Bohbot et *al.*, 2018).

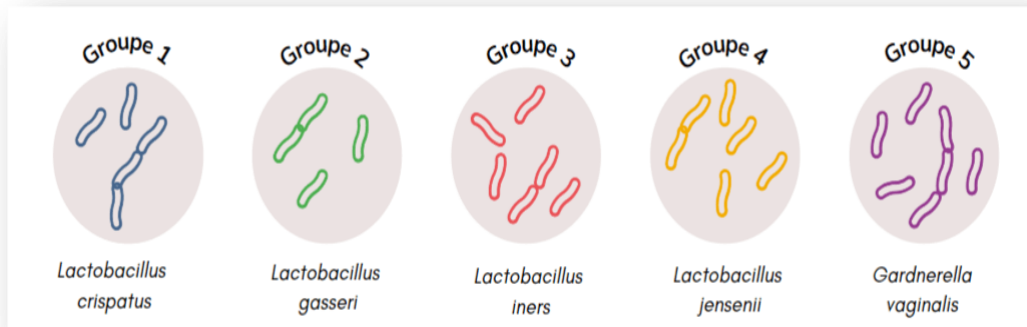


Figure 4 : La composition de la flore vaginale. (Web 02).

6. La fonction de la flore vaginale normale :

- ✓ Compétition avec certains micro-organismes pathogènes pour le glycogène et pour les récepteurs cellulaires (Bohbot, 1996).
- ✓ Interférence sur l'adhérence des levures de genre *Candida* aux cellules épithéliales (Co-agrégation) (Bohbot, 2007).
- ✓ Sécrétion de substances qui inhibent la croissance de certaines bactéries : bactériocine et le peroxyde d'hydrogène (Catalan et *al.*, 2000).
- ✓ Stimulation de la sécrétion de substances proinflammatoires par les monocytes telles que TNF alpha, 1L6 et IL10 (Balavoine, 2011).

7. Evolution de la flore vaginale :

7.1 Des premières semaines de vie à la petite enfance :

Lors de son développement in utéro, le fœtus évolue dans un environnement stérile. La première exposition d'un nourrisson aux micro-organismes a lieu au moment de l'accouchement lors du passage de la filière génitale puis, lors du contact avec les soignants et avec l'air environnant (Turovskiy Y et *al.*, 2011).

La composition de la flore vaginale est largement influencée par le taux d'œstrogènes circulants. Au cours de la grossesse, des œstrogènes sont transférés du sang maternel au sang fœtal et cela entraîne une accumulation de glycogène dans les cellules tapissant la muqueuse vaginale. Par conséquent, quelques semaines après la naissance, le vagin du nourrisson est colonisé par les *Lactobacilles*. Ils transforment le glycogène en acide lactique et le pH vaginal est alors acide. Le vagin d'un nouveau-né a donc une composition bactérienne similaire à celui d'un vagin d'une femme adulte. A côté de cela, les œstrogènes entraînent également un épaissement de la muqueuse vaginale. Les *Lactobacilles* vont donc dominer l'écosystème vaginal du nouveau-né jusqu'à ce que les œstrogènes maternels soient métabolisés (Tortora G et al., 2003).

Ensuite, la disparition des œstrogènes maternels est suivie de divers changements au sein de l'écosystème vaginal. Chez la petite fille, il est donc constitué par d'autres bactéries, notamment celles des flores commensales de la peau et du tube digestif. On retrouve donc le plus souvent des micro-organismes aérobies tels que *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, divers entérocoques et également des micro-organismes anaérobies tels que *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* et *Propionibacterium*. Le pH vaginal est également modifié et devient plus neutre voire alcalin. Il restera ainsi jusqu'à la puberté (Turovskiy Y et al., 2011).

7.2 Au moment de la puberté :

Entre 8 à 13 ans en moyenne, la maturation des organes sexuels entraîne une augmentation des taux d'œstrogènes dans les tissus vaginaux induisant l'épaississement de l'épithélium et la production intracellulaire du glycogène. Ces changements environnementaux entraînent une sélection au niveau des micro-organismes urogénitaux, cette situation favorise ceux qui sont capable de métaboliser le glycogène en acide lactique, participant à l'acidification du milieu avec établissement d'un pH entre (4 et 4.5) (Kalia N et al., 2020).

Le vagin est maintenant dominé par les espèces *Lactobacillus*, notamment *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus iners*. De même, chez certaines adolescentes, on retrouve un manque de *Lactobacilles* qui sont alors remplacés par d'autres bactéries productrices d'acide lactique tel qu' *Atopobium* vaginales (Kalia N et al., 2020).

7.3 Au cours du cycle menstruel :

Lors des différentes phases du cycle menstruel, la composition de la flore vaginale évolue également. En effet, le nombre de *Lactobacilles* à tendance à augmenter au cours du cycle. Simultanément, les autres micro-organismes présents dans la cavité vaginale ont tendance à diminuer. Au moment de la survenue des règles, la présence de potentiels agents pathogènes est plus élevée, faisant de cette période vulnérable, un moment propice à la survenue d'infections

vaginales. Il est probable que le déséquilibre qui se produit au sein de l'écosystème vaginal est largement favorisé par l'augmentation du pH vaginal qui a lieu lors de la menstruation (Turovskiy Y et *al.* 2011).

Parmi les potentiels pathogènes qui peuvent être retrouvés au moment des règles, *G. vaginalis* est fréquemment rencontré. Pendant cette période, on observe une augmentation de la présence de cette bactérie et une diminution des lactobacilles. A la fin de la période des règles, les quantités de *G. vaginalis* diminuent et parallèlement, le nombre de lactobacilles augmente (Srinivasan S et *al.*, 2010). Ainsi, au fur et à mesure de l'avancement du cycle, l'augmentation du niveau d'œstrogènes, l'épaississement de la muqueuse vaginale et donc l'augmentation de la production de glycogène permettent à nouveau aux *lactobacilles* de devenir dominants au sein de l'écosystème vaginal (Turovskiy Y et *al.*, 2011).

7.4 Au cours de la vie génitale de la femme ou la grossesse :

La grossesse modifie la flore vaginale avec diminution, voire dans certains cas, la disparition complète des *lactobacilles* pendant la grossesse, l'inondation oestrogénique favorise la multiplication des levures commensales (Hortnese Masika Mudeke, 2010). Le pH devient très acide et la flore vaginale varie avec une augmentation importante des *lactobacilles* au troisième trimestre et réduction proportionnelle des souches d'*E. Coli*. Ce qui assure la protection du fœtus. Au cours du post-partum, le pH devient neutre, le potentiel redox est positif ainsi le portage de pathogènes est élevé avec un risque infectieux très haut (Neut C, 2015).

7.5 Après la ménopause

La ménopause est accompagnée d'une diminution de la sécrétion d'œstrogènes et d'une atrophie du vagin (Turovskiy Y et *al.*, 2011). La flore génitale s'appauvrit à mesure que l'imprégnation hormonale diminue et qu'un état d'atrophie vaginale s'installe en l'absence d'usage d'œstrogènes de substitution locaux. De plus l'atrophie favorise la survenue de vaginite infectieuse, la protection par la flore normale étant défaillante (Figure 5). (Bergogne-Bérézin E ,2007).

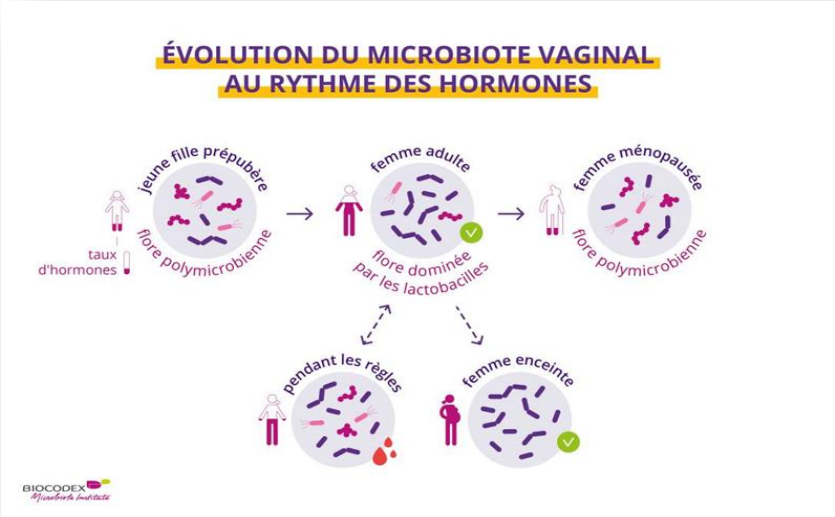


Figure 5 : Évolution du microbiote vaginal au rythme des hormones (web 03)

II. cancer du col de l'utérus

1. Définition de cancer du col :

Le cancer du col de l'utérus est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique et autonome, détruisant le col avec envahissement local et à distance, responsable d'un taux élevé de morbidité variable selon les régions (Riotton G et *al.*, 1973), (Brinton LA, 1992). Il est dû dans plus de 95% des cas au virus HPV. En effet il existe des lésions précurseur qui évoluent pendant 10 à 15 ans avant de donner le cancer.

Plusieurs appellations ont été consacrées par les différentes classifications :

Dysplasies, néoplasies intra épithéliales, lésions précancéreuses de bas et de haut grade. La survenue d'un cancer du col pourrait donc être assimilée à une longue période de négligence de la part des femmes et des agents de santé (Riotton G et *al.*, 1973), (Gyneraud JR ,1993).

2. Historique :

C'est en 1920 que l'étiologie virale des verrues génitales et de la papillomatose laryngée, a été Confirmée (Carcopino X et *al.*, 2011). Entre 1940 et 1950, la description de la technique du frottis cervico-vaginal (FCV) par Papanicolaou et la mise en évidence par microscopie électronique des particules virales responsables des verrues humaines par Strauss ont permis d'améliorer les méthodes de diagnostic (Strauss MJ, Shaw EW et *al.*,1949). Mais ce n'est qu'en 1970, avec la caractérisation de plusieurs autres types de HPV, que le dépistage du cancer du col de l'utérus par FCV a débuté. Entre 1978 et 1979, la présence du virus dans les koilocytes confirma son rôle sur ces modifications cellulaires mises en évidence (Hills E et *al.*, 1979). La vaccination anti-HPV a été mise en place en 2003 pour prévenir l'infection (Carcopino X et *al.*, 2011). Au Sénégal, le vaccin anti- HPV a été introduit dans le programme national de vaccination systématique le 31 octobre 2018 (UNICEF et *al.*, 2018).

3. Anatomie du col de l'utérus :

L'utérus est un muscle lisse creux soutenu par un ensemble de structures conjonctives, à savoir les ligaments transverses (le ligament utérosacré et le ligament large) et possède des parois épaisses. Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre (Kencouche Abdhalim, 2014).

La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelé exocol, le Revêtement de la lumière est appelé endocol. La zone de contact entre ces deux portions est dite zone de jonction (Figure 6). (Lansac J et *al.*, 2002).



Figure 6 : le col de l'utérus et sa muqueuse. (Web 04).

4. Histologie du col :

Anatomiquement trois régions différentes composent le col de l'utérus : l'exocol, l'endocol et la zone de transformation. Ces dernières se distinguent les unes des autres par leur localisation et leur structure histologique (Cedric B, 2014).

L'exocol : est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Une grande partie de l'exocol est tapissée par un épithélium pavimenteux non kératinisant, opaque et de couleur rose pale, cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. (De Petriconi R et *al.*,2014) L'exocol est chargé de glycogène et réparti en cinq couches qui sont : couche germinatrice ou basale profonde, couche basale externe, couche intermédiaire, couche superficielle et une zone de desquamation (Figure 7). (Mariko K, 2008).

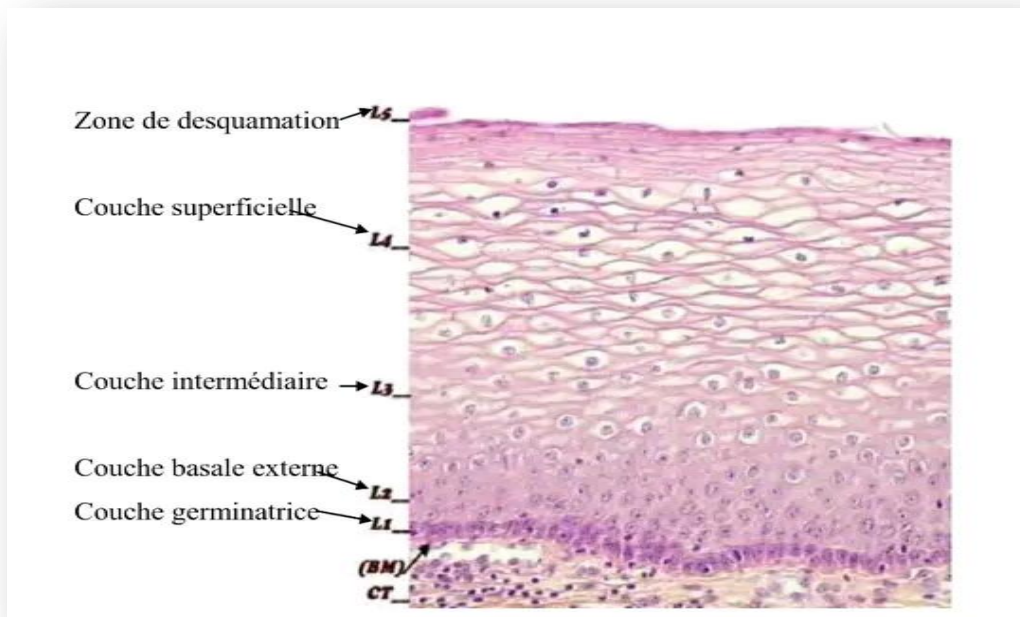


Figure7 : coupe histologique d'un épithélium malpighien de l'exocol (x 20). (Mariko K, 2008).

- **L'endocol** : est constitué d'un épithélium cylindrique ou glandulaire qui tapisse le canal pavimenteux de l'exocol, c'est la jonction pavimento cylindrique. Il tapisse plus ou moins l'exocol selon l'âge de la femme, sa parité, son statut hormonal et ses antécédents obstétricaux.(Figure 8). (Sankaranarayanan. R et *al.*, 2004).

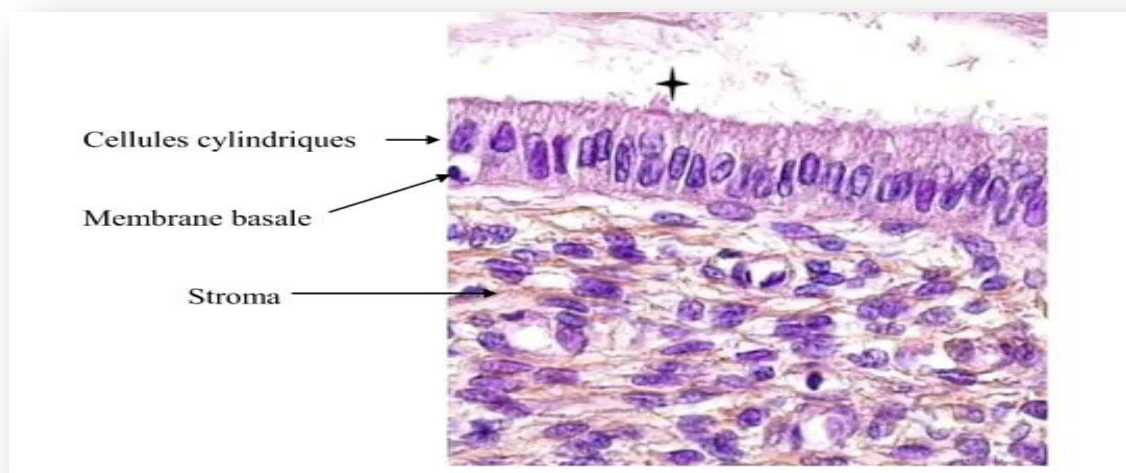


Figure 8 : coupe histologique d'un épithélium cylindrique de L'endocol (x 40). (Mariko K, 2008)

- **La zone de jonction** : est localisée entre l'exocol et l'endocol. Elle est définie comme la région cervicale au niveau de laquelle un épithélium squameux surplombe des glandes localisées dans le stroma et/ou coexiste avec un épithélium cylindrique.
- **La zone de transformation** : est la plaque tournante de la cancérogenèse. Sa genèse se fait à la zone de jonction entre les deux épithéliums malpighien et cylindrique qui sont jointifs au niveau de l'orifice cervical. C'est une zone de remaniement et de susceptibilité maximale à l'HPV donc à la survenue d'un cancer. Le cancer naît au niveau de la zone de jonction puis s'étend au niveau de la zone de transformation (Figure 9). (Cedric B, 2014).

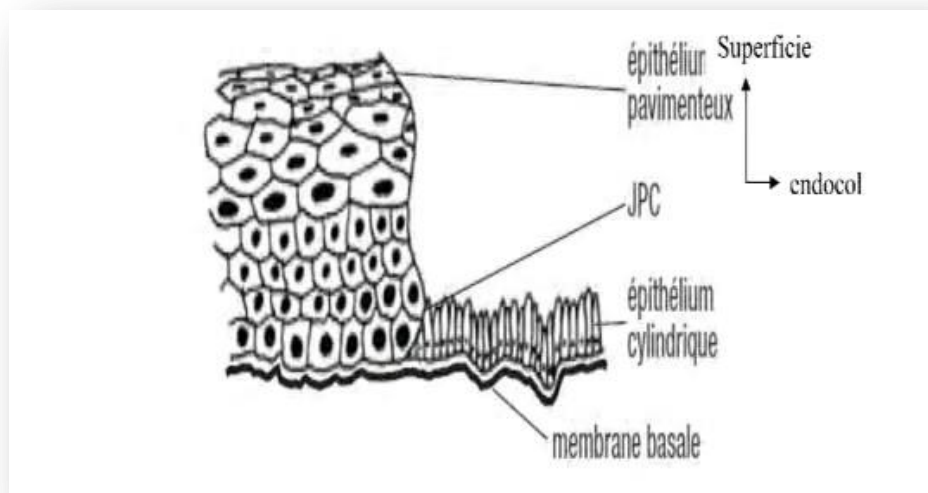


Figure 9 : Zone de jonction pavimento-cylindrique. (Sankaranarayanan. R et *al.*, 2004)

5. Les types du cancer du col de l'utérus :

Histologiquement il existe trois types de cancer du col de l'utérus : les carcinomes épidermiques qui représentent 80 à 90 % des lésions invasives, les adénocarcinomes retrouvés dans 10 à 15 % des cas et des tumeurs encore plus rares tel que les sarcomes et les mélanomes (Figure 10). (Morice P et al., 2005).

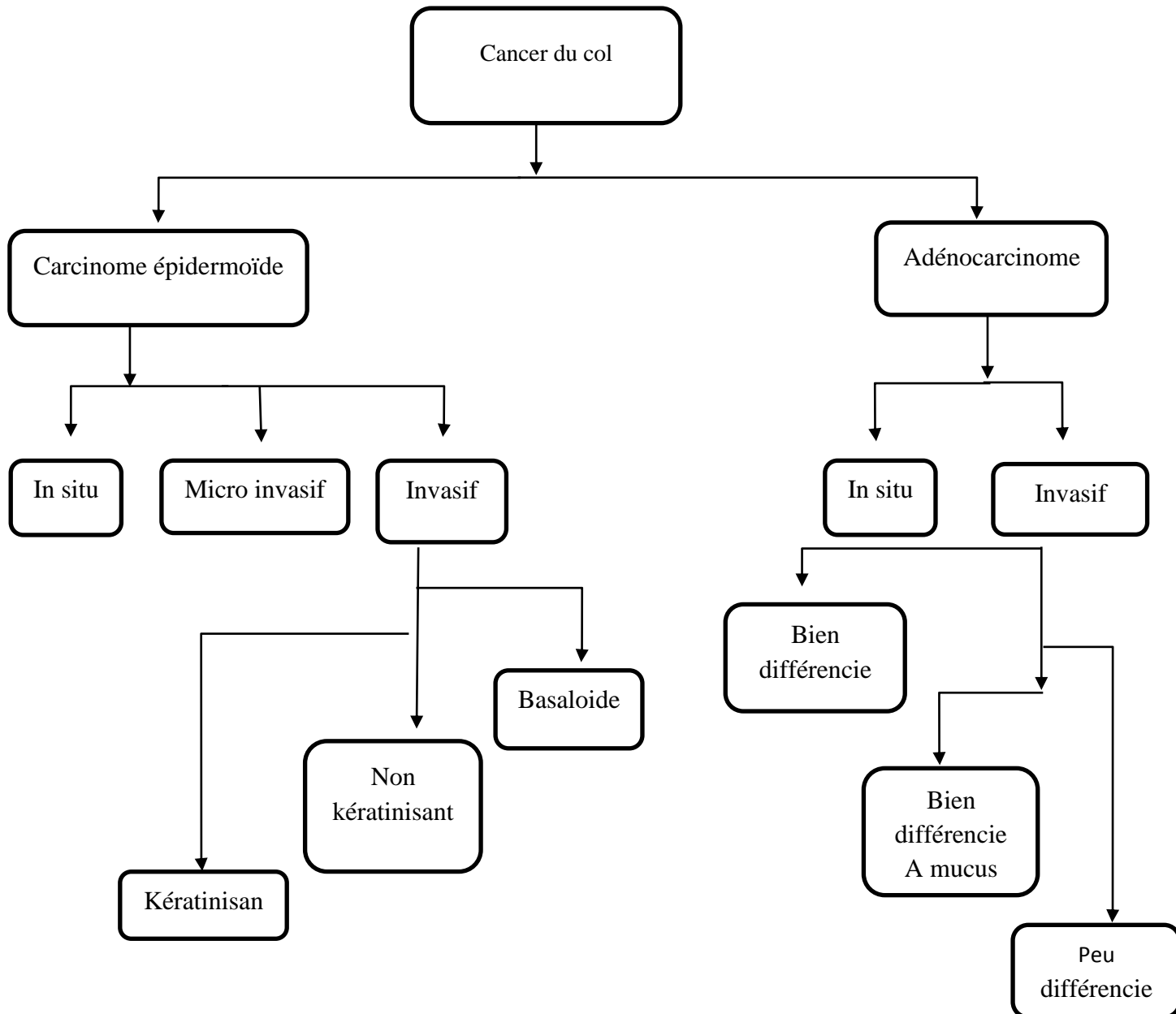


Figure 10 : Les différents types du cancer du col de l'utérus (Morice P et al., 2005).

6. Les facteurs de risque associés au développement du cancer du col utérin :

Le virus du papillome humaine (HPV) a été décrit comme étant le facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col (Nyitray A, G et *al.*, 2014). Cependant, la grande majorité des femmes infectées par un type HPV oncogène ne développent pas un cancer du col utérin, ce qui laisse que d'autres facteurs agissant en même temps que l'HPV influencent sa persistance qui entraîne l'apparition de lésions cancéreuses et donc provoquer la maladie.

Certains facteurs concomitants ou « cofacteurs » comme le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression (cas particulier lorsqu'elle est liée au VIH), les infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ont été associés, dans différentes mesures au développement du cancer invasif du col utérin (Walboomers JM et *al.*, 1999). L'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des maladies sexuellement transmissibles, et autres caractéristiques de la vie sexuelle sont liés au risque de contracter le HPV et ne sont pas considérés comme des cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col utérin (Meisels. A et *al.*, 1976).

7. Classification

La dysplasie fait l'objet de diverses classifications : (Aidouni .M ,2020)

•Selon l'OMS :

OMS	NIE	Grades
Dysplasie légère	I	Bas grade
Dysplasie modérée	II	
Dysplasie sévère	III	Haut grade
Carcinome intra-épithélial		

Dysplasie légère : pas d'anomalies architecturales. Anomalies cellulaires occupant Moins du 1/3 de la hauteur épithéliale.

Dysplasie modérée : intermédiaire, anomalies cellulaires <2/3

Dysplasie sévère : anomalies (désorganisation) architecturales, anomalies cellulaires Sur toute l'épaisseur de l'épithélium

•Richart

NIE (néoplasie intra-épithéliale) I : D. légère

NIE II : Dysplasie modérée

NIE III : Dysplasie sévère

•Bethesda :

Lésions épithéliales de bas grade : Dysplasie légère = CIN I

Lésions épithéliales de haut grade : Dysplasie modérée à sévère, CIN II, CIN III et CIS

8. Le traitement des dysplasies : (CNGOF, 2004)

✓ Par destruction :

- Donc nécessité d'une histologie précise avant destruction pour ne pas méconnaître une lésion invasive,
- techniques : cryothérapie (lésions débutantes) ou laser +++,
- échecs sous forme de récurrences : 6 à 8 % des cas.

✓ Par exérèse :

- permettant une histologie de la pièce opératoire (soit de la totalité des lésions),
- techniques : conisation à la lame froide ou au laser, et électrorésection du col à l'anse diathermique,
- jusqu'à 10% d'échecs sous forme de récurrences.

- ✓ Dans tous les cas surveillance post-opératoire par FCV à 6 mois puis 1 an

III. Le papillomavirus humain

1. La définition de papillomavirus humain :

Les papillomavirus humains, qu'on appelle aussi HPV (Human Papillomavirus) ou VPH (virus du papillome humain) sont un ensemble de virus à ADN de la famille des *Papillomaviridae*. Il en existe plus de 200 types, classés en fonction de leur tropisme et de leur pouvoir pathogène (Alain, 2010). Ce virus infecte la peau et l'épithélium de la muqueuse. Parmi les papillomavirus humains mucineux, HPV 6, 11 est responsable de verrues génitales et HPV16, 18 est associé à des cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin. Ces deux types sont les plus dangereux puisqu'on les retrouve dans 70 % des cas de cancer du col de l'utérus. C'est un cancer qui touche les femmes jeunes (40 ans).(Figure 11). (Nelly R ,2009).

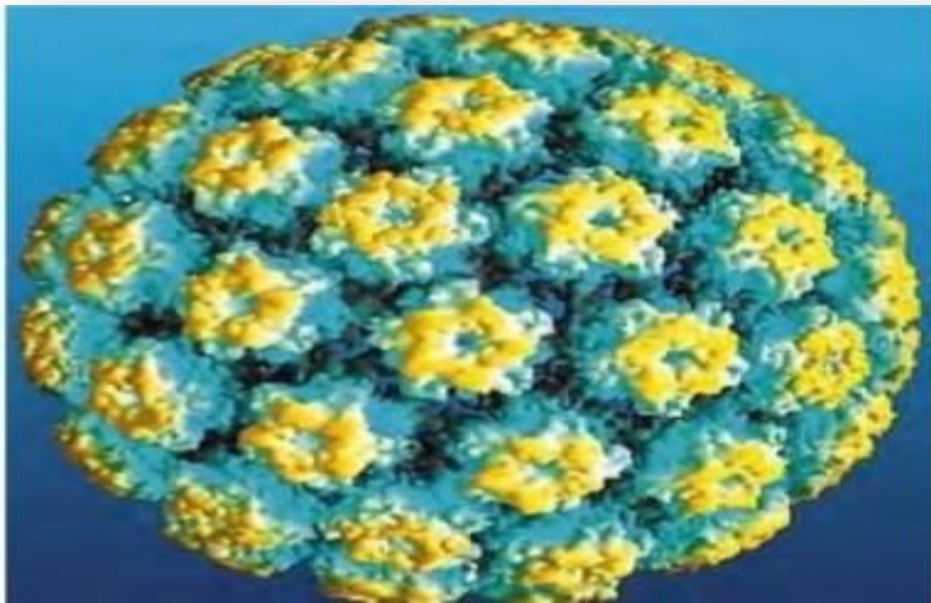


Figure 11 : Le virus du papillome humain (Modis Y, et *al.*, 2002)

2. La structure :

Sur le plan structural, les papillomavirus sont constitués d'une capsid protéique qui contient le génome.

2.1 La capsid :

Le PVH est un petit virus, composé de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique d'une taille de 45-55 nm de diamètre. Ce sont des virus nus c'est-à-dire non enveloppés (Figure 12) (Douvier S et Dalac S, 2004).

Cette capsid est constituée de deux protéines : une protéine majeure (L1) de 54000 Da, et une protéine mineure (L2) de 43 à 54000 Da, renfermant des antigènes spécifiques du genre et sont donc communs à tous les PVHs. La capsid porte également des antigènes spécifiques de type (Douvier S et Dalac S, 2004).

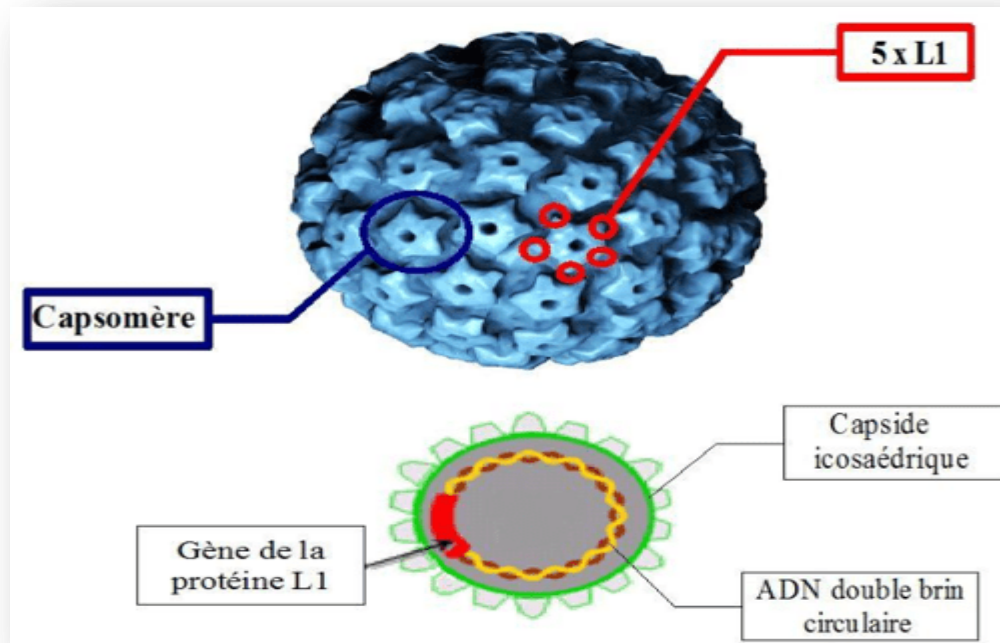


Figure 12 : Représentation schématique de la capsid du HPV (Modis Y ,2002)

2.2 La génome :

Le génome est un ADN circulaire bi caténaire, super enroulé contenant environ 8000 paires de bases avec un seul brin codant (Denis F et *al.*, 2008). L'ADN double brin a un poids moléculaire d'environ 5.10⁶ daltons et est formé approximativement de huit mille paires de bases. 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) ou Open Reading Frame (ORF) (Debbah KH et *al.*, 2019). L'organisation génomique distingue trois régions génomiques :

a) Une région précoce dite E (Early protéin) : codant pour des protéines des régulations non structurales appelées : E1, E2, E4, E5, E6, E7 et d'environ 4 Kb

b) Une région tardive dite L (Late protein) : codant pour les protéines L1 et L2 qui interviennent dans l'organisation structurelle du virus en formant la capsid, faisant 3Kb

Tableau 2 : Les propriétés biologiques des protéines des papillomavirus (Bohbot et *al.*, 2018).

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : <ul style="list-style-type: none"> -Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription d'E6 Localisation cytoplasmique : <ul style="list-style-type: none"> -Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine majeure de capsid

c) La région non codante LCR :

Cette région renferme deux promoteurs majeurs (figure 13). Le promoteur (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif. Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (Bohbot J.M, 2007) (Catalan et *al.*, 2000) (Balavoine J, 2011).

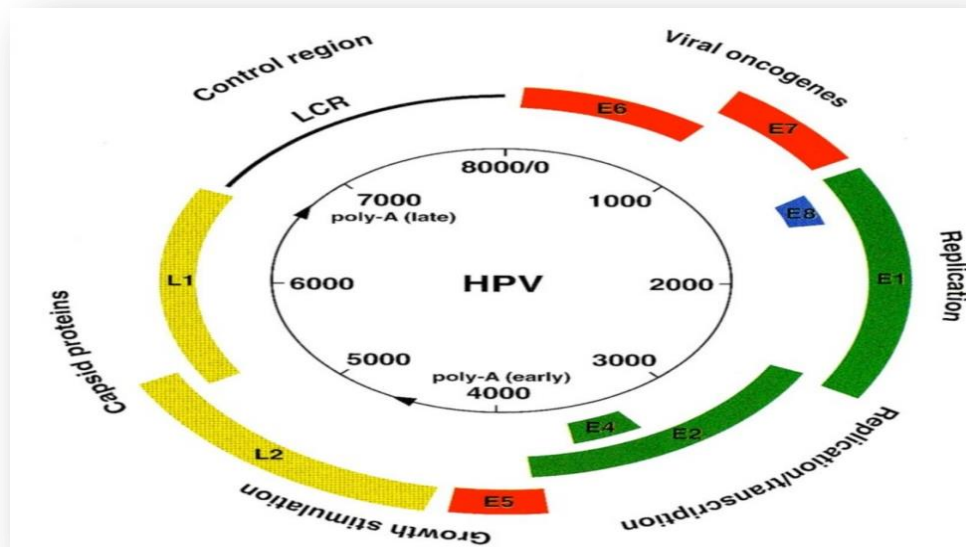


Figure 13 : Organisation du génome du HPV (Antonishyn N ,2007)

3. Le mode de transmission :

L'infection par le PVH est très fréquente. C'est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue. La transmission est le plus souvent cutanée et se fait soit par contact direct ou de façon indirecte. Il existe plusieurs modes de transmission transmission sexuelle, transmission non sexuelle, transmission verticale (de la mère à l'enfant) (Gavillon, N et *al.*, 2010).

3.1 La transmission sexuelle :

Le PVH est habituellement transmis par contact direct peau à peau lors des rapports sexuels avec pénétration vaginale ou anale, les rapports urogénitaux ou digit génitaux, les rapports bucco-génitaux, les rapports ano-génitaux, les rapports par fellation, et les contacts intimes peau à peau (Gavillon N et *al.*, 2010).

3.2 La transmission non sexuelle :

La transmission non sexuelle se fait de façon indirecte par des objets contaminés comme les sous-vêtements, les gants de toilette, les eaux de piscines, les vêtements et même les sex-toys (Hantz S, 2021).

3.3 Transmission horizontale de la mère à l'enfant :

Lorsque la mère est porteuse de papillomavirus génitaux, la contamination lors du passage dans la filière génitale lors de l'accouchement est possible. La transmission anténatale à travers le placenta

serait possible avant la délivrance (Beby-Defaux A, 2011). Après transmission, les HPV pénètrent dans les cellules souches de l'épithélium malpighien au niveau de la zone de transformation ou la zone pavimento-cylindrique du col utérin ou par des microlésions présentes au niveau du col utérin. 90% des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin se développent dans la zone de jonction (Greslin C *et al.*, 1998).

4. Le cycle viral d'HPV :

Il est schématisé par la figure ci-dessous elle indique les différentes étapes du cycle viral : Rencontre et l'attachement du virus et de la cellule cible (reconnaissance entre un motif antigénique de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible). Entrée et décapsidation en libérant le génome viral dans le noyau. Expression des gènes viraux et amplification du génome virale : l'expression en premier des gènes viraux E1, E2, ... E6, E7 et plus tardivement l'expression des gènes L1 et L2 ; la réplication à plusieurs reprises du génome viral. Assemblage et relargage des virions nouvellement formé Cette étape permet la diffusion du virus et la propagation de l'infection. (Figure 14).

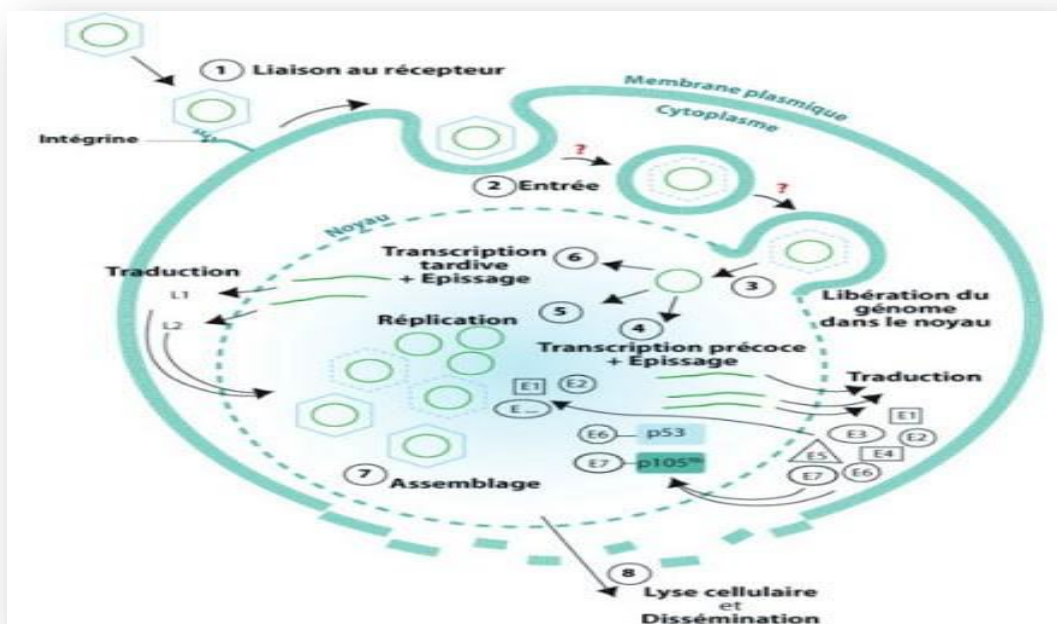


Figure 14 : Les étapes du cycle viral (Beaudin S *et al.*, 2015).

5. La classification des HPV selon le pouvoir cancérogène :

La famille des virus HPV est strictement épithéliotropes et les 130 genotypes classiquement décrits sont classés selon leur niveau de risque oncogène (Tableau 3). Cette classification de l'Agence Internationale de recherche sur le cancer (IARC) permet de distinguer :

- les sous-types à haut risque oncogène (HPV HR) : HPV16, 18, 26,31, 33, 35, 39, 45, 51, carcinomes, en particulier épidermoïdes,
- les sous-types à bas risque oncogène (HPV BR) : HPV6, 11, 40,42, 43, 44, 54, 61, 62, 64,71, 74, 81, 83, 84 qui sont associés à des lésions cutanées ou muqueuses (essentiellement des condylomes ou des verrues).
- le reste des sous-types compose un troisième groupe à risque inconnu (HPV RI) (Badoual C et *al.*, 2013).

Tableau 3 : Répartition des HPVs à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène (Segondy M ,2013).

Classification	Types de HPV
Haut risque	16, 18, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
Risque indéterminé	30, 32, 34, 62, 67, 69, 71, 74, 83, 84, 85, 86, 87, 90

6. L'infection par le papillomavirus :

Les HPV se contractent classiquement au contact de la muqueuse cervicale à l'occasion d'une relation sexuelle avec un partenaire infecté. Cependant tout acte sexuel sans pénétration est associé à un risque d'infection par les HPV et ça dépend de l'âge au moment des premiers rapports sexuels, du nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, et du changement récent de partenaire (Goffard A ,2012°. La détection de ce virus chez une personne ne signifie pas qu'elle développera un cancer. C'est sa persistance dans l'appareil génitale qui est le facteur de risque majeur pour le cancer du col de l'utérus. Lors d'une infection par l'HPV, le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse cervicale, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire. L'intégration du génome viral au génome de la cellule hôte qu'il infecte est l'événement précoce de

la cancérogenèse cervicale (Kadaja M et *al.*, 2009), (Schiffman M et *al.*, 2001). Sa persistance sous forme de provirus va permettre l'expression d'oncogènes viraux qui joueront le rôle transformant de la cellule cervicale.

Chapitre II

Matériel et Méthodes

1.Lieu et durée de stage :

Notre étude reposait principalement sur une étude transversale descriptive du col de l'utérus, elle s'est déroulée sur une période s'étendant du 5 au 19 mars 2023 au sein du service d'anapath situé à l'hôpital de Skikda, Saad Guermech, où nous avons recueilli des informations dans les dossiers des patients avec l'accord du médecin-chef responsable de l'unité d'hospitalisation, et après un interrogatoire que nous avons mené nous-mêmes.

2.Le frottis cervical :

Également appelé test de papanicolaou, est une procédure médicale.

2.1 Conditions pour réaliser un frottis :

- ❖ Le frottis doit être effectué 48 heures après des rapports sexuels.
- ❖ Le frottis ne peut pas être réalisé pendant les règles ou en cas de saignements.
- ❖ Ne pas réaliser de toilette intime avant un frottis (et jamais de toilette vaginale qui est totalement proscrire).
- ❖ Le frottis ne doit pas être effectué en cas d'infection locale ou après la mise en place d'ovules ou de crème : Attendre 4 semaines environ pour effectuer un frottis après le traitement de l'infection.
- ❖ Dans l'idéal, le frottis doit être réalisé en milieu de cycle. Il est donc conseillé de prévoir le rendez-vous en conséquence, à distance des règles. Il est également recommandé d'éviter d'avoir des relations sexuelles pendant.

Tableau 4 : Matériels et produits utilisés lors de la réalisation d'un frottis.

Matériel utilisé	Produits divers	Colorants
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Spatula d'Ayre, La cytobrosse. ❖ Un speculum. ❖ Lame de verre, Lamelles porte lame, Un crayon. ❖ Compresse ❖ Plateaux inox ❖ Microscope optique ❖ Un imprimé de demande d'exmen avec support ❖ Une source lumineuse dirigée de vers le col 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Eau distillée. ❖ Alcool (ethanol). ❖ Eukitt. ❖ Les bombes de fixateur spray. ❖ Laque à cheveux. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Hematoxylin de Harris. ❖ Solution orange GO6. ❖ Solution EA50. ❖ Oxygène.

2.3 La technique de réalisation de frottis cervical (FCV) :

Les étapes du frottis cervical sont réalisées par un médecin spécialisé ou une sage-femme. Où les prélèvements sont envoyés au laboratoires d'anatomie pathologique pour réaliser des étapes élémentaires qui sont la coloration de papanicollaou, le montage et étude microscopique.

2.3.1 La coloration de papanicollaou :

a) Principe de la méthode :

Le principe de cette méthode en première phase consiste à colorer les noyaux avec l'hématoxyline, qui apparaissent en bleu, violet foncé. La seconde phase de colorer le cytoplasme avec une solution de coloration orange, les structures cibles apparaissent en orange d'intensités différentes. La troisième phase est la coloration à l'aide d'un mélange d'éosine, vert lumière et de brun Bismarck, permettant la différenciation de l'épithélium Pavimenteux. (Figure 15).



Figure 15 : Etapes de coloration papanicollau (prise personnelle).

Tableau 5 : La coloration de papanicollau.

Les colorants	Les minitest
Hématoxyline de Harris	10 min
Eau courante	Rinçage
Alcool	1 min
Alcool 2	1 min
Orange (OG6)	10min
Alcool	1 min
Polychrome (EA50)	10 min
Alcool	Passage
Alcool	Passage
Alcool	Passage
Xylène + Acétone	Passage
Xylène	Passage
Xylène	Passage

2.3.2 Le montage :

Le montage consiste à fixer une lamelle de verre sur l'échantillon à l'aide d'une substance qui s'appelle « Eukitt ». Après montage, les frottis sont mis dans des plaques selon un certain ordre, et introduit dans l'étuve pendant une durée de 24 heures.(Figure 16).



Figure 16 : Etapes de montage papanicolaou (prise personnelle).

3-3 lecture microscopique :

Les lames sont lues à l'aide d'un microscope optique par un médecin pour voir s'il y a des cellules cancéreuses.

3. L'anatomopathologie :

Tableau 6 : matériel et produits utilisé

Matériel utilisés	Produit et colorants utilisés
✓ Portoir a colorations	✓ Eau de javel
✓ Eau distillé	✓ Xylène
✓ Eukitt	✓ Alcool
✓ Etuve	✓ Hemalun
✓ Hôte	✓ Acétone
✓ Cassettes	✓ Formol
✓ Automate *le circulateur*	✓ Eau de robinet
✓ Automate d'inclusion	✓ Éosine
✓ Paraffine sous forme de granule	
✓ Moules	
✓ Microtomes	
✓ Bain marie	
✓ Les lames et les lamelle spécifique	

3.1 Les techniques d'anatomie pathologie du col d'utérus :

3.1.1 étiquetage du prélèvement et fixation :

Dès l'arrivée du prélèvement au laboratoire frais ou déjà fixé .il est enregistré (nom prénom, âge, sexe, docteur chirurgien, docteur anatomo- pathologiste) et pourvu d'un numéro d'ordre.

La durée de la fixation est fonction de la taille de la pièce : de quelques heures pour une biopsie à 48 ou 72 heures pour une pièce volumineuse (Figure 17).



Figure 17 : l'étape de l'Etiquetage du prélèvement (prise personnelle).

3.2.2 Examen macroscopique :

L'examen macroscopique donne des indications pour le pronostic de la maladie (taille, localisation du cancer) et il permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique. Une fois des prélèvements ont été choisis pour l'analyse microscopique, le reste de tissu est conservé pendant quelques semaines afin de faire des analyses complémentaires Pour l'analyse microscopique, le prélèvement est coupé en des fragments de petite taille 2cmx0.5cm, ensuite il est mis dans des cassettes en plastique et conservées dans le formol diluée 1/10 avant de les mettre dans l'automate pour la déshydratation. (Figure 18).

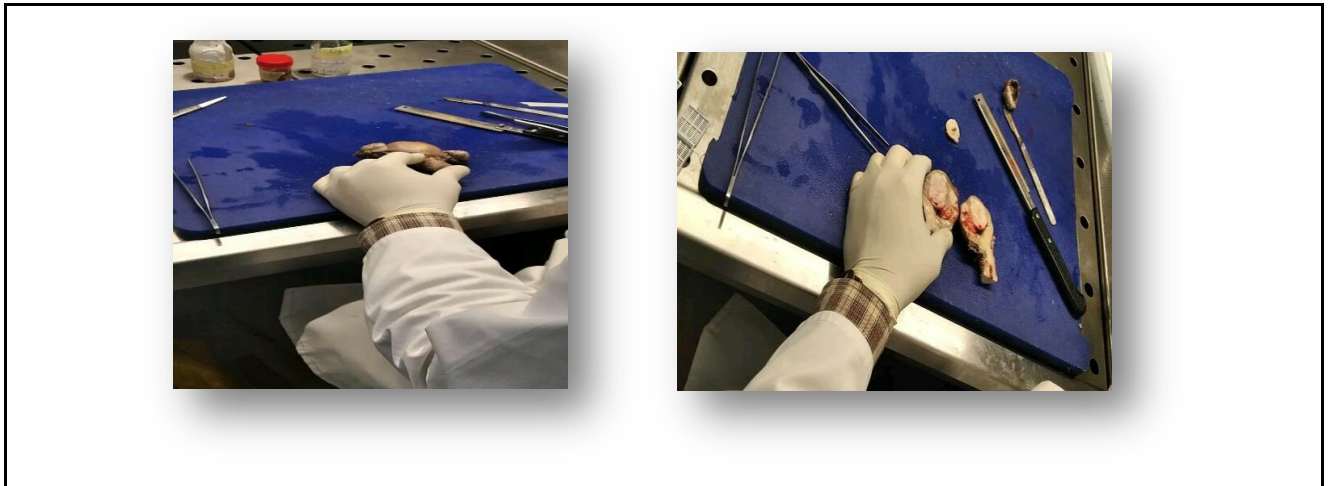


Figure 18 : l'étape de macroscopie et prélèvement (prise personnelle).

3.3.3 Déshydratation des échantillons :

Comme la paraffine n'est pas miscible à l'eau, les échantillons doivent être alors complètement déshydratés avant inclusion dans la paraffine. La déshydratation se fait pendant 17h grâce à un automate le circulateur qui fait immerger les échantillons dans des bains d'alcool, xylène et de la paraffine liquide.

a :Description de l'automate(circulateur) d'inclusion : C'est un grand appareil qui contient 12 récipients, 6 pour l'alcool, 2 pour l'xylène, 2 pour formol et les deux derniers contiennent de la paraffine ; les cassettes en plastique au numéro de l'examen et sous numéro, et vont subir un cycle de déshydratation imprégnation en paraffine. Cette étape est automatisée, dure quelques heures ; elle est habituellement réalisée de nuit (Figure 19).



Figure 19 : l'Etape Déshydratation des échantillons (prise personnelle).

3.3.4 inclusion en paraffine :

Cette opération fait appel à des appareils dits à inclusion renfermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc contenant le tissu (Figure 20).

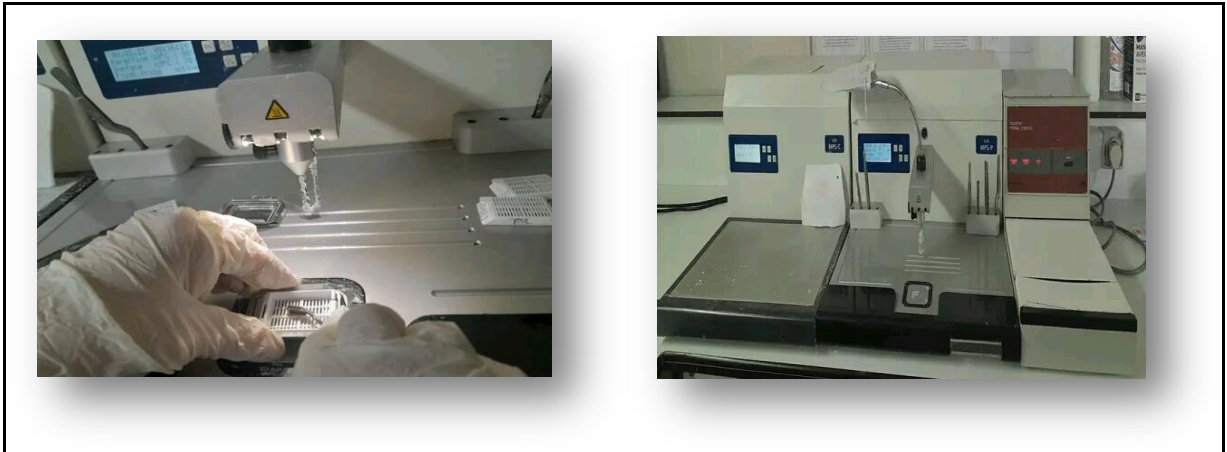


Figure 20 : l'Etape inclusion en paraffine (prise personnelle).

3.3.5 réalisation des coupes histologique (coupe au microtome) :

Chaque bloc de paraffine est coupé manuellement par un technicien de façon à réaliser des coupes d'environ 3 microns d'épaisseur (Figure 22) qui sont placées sur des lames de verre, séchées dans un 2^e temps pour que le prélèvement adhère à la surface du verre. Chaque lame porte le numéro du bloc coupé correspondant au numéro de l'examen. Les rubans de paraffine obtenus sont placés dans un bain marie pour faciliter la fixation sur des lames porte objet. Les lames sont ensuite séchées dans une étuve 140 C pendant 40 minute (Figure 21).



Figure 21 : les blocs de paraffine (prise personnelle).

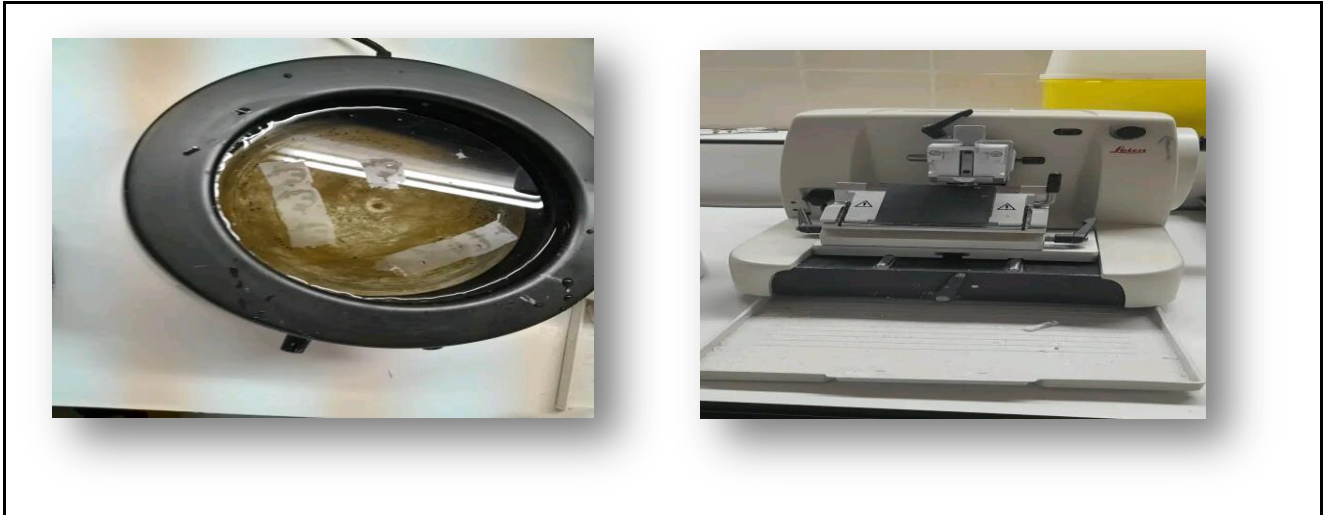


Figure 23 : Etape de placer les rubans dans le bain marié (prise personnelle).

Figure 22 : montrons les coupes histologique par le microtome (prise personnelle).

3.3.6 La coloration :

Habituellement se fait par l'Hémateine éosine (HE) Les lames sont colorées, de façon à obtenir un contraste qui permette de distinguer les détails de la structure (hamalun : noyau ; éosine : cytoplasm)

- **Coloration Hématoxyline- Eosine (HE)**

L'opération de la coloration est basée sur 8 étapes, qui sont les suivantes (Figure 24) :

- Mettre les lames dans le bains d'xylène pendant 10 min chacun,
- Plonger les lames dans le bains d'alcools pendant 15min
- Plonger les lames dans H₂O pendant 5 min pour le rinçage
- Colorer les lames durant 10 min par hémalun
- Rincer après coloration pendant 5min
- Colorer par éosine de 15min
- Rincer encore une fois par l'eau du robinet pendant 5min,
- le passage des lames dans deux bains d'alcool

- i. Passer les lames dans bains d'acétone- xylène
- j. Passer les lames dans deux bains de xylène

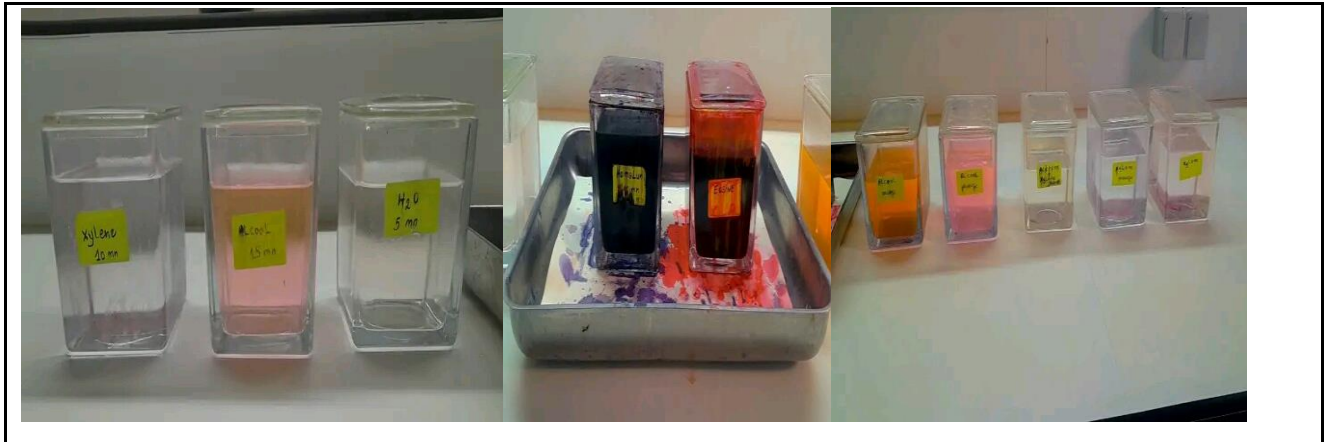


Figure 24 : l'étape de coloration (prise personnelle).

3.3.7 Le montage : La coupe tissulaire se retrouve protégée entre lame et lamelle, collées l'une à l'autre à l'aide d'un liquide/résine de montage : colle Eukitt. Une légère pression sur la lamelle permet de chasser les bulles d'air, après le montage les lames sont séchées à l'air libre.

NB Après le montage on distingue trois étapes essentielles appelées (examen microscopique et rédaction du compte-rendu et archivage des lames, blocs) (Figure 25).



Figure 25 : l'étape de montage (prise personnelle).

Chapitre III

Résultats et discussion

1. Résultats des frottis :

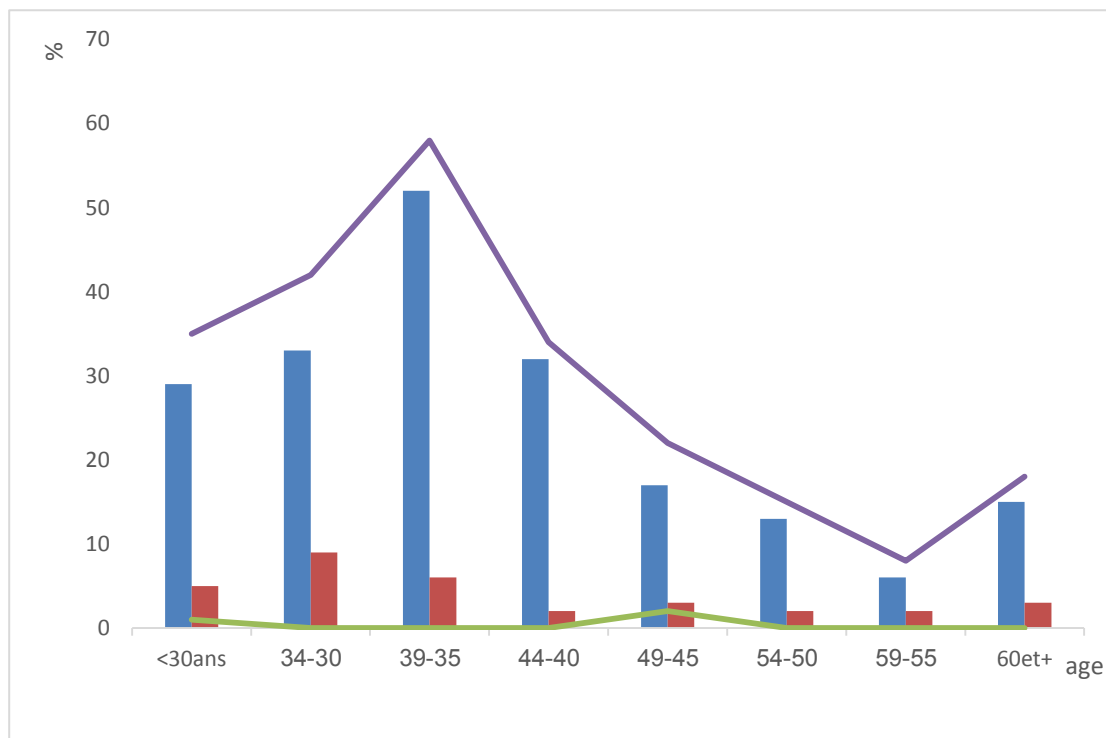


Figure26 : répartition des FCV selon l'âge des femmes.

Selon l'histogramme, nous observons que dans notre série, l'âge des femmes ayant effectué un FCV pour la première fois varie entre 30 et plus 60 ans, et les femmes qui ont fait le deuxième frottis avaient également entre 30 et 60 ans, mais dans un faible pourcentage par rapport au premier frottis, tandis que le troisième frottis a été fait par une femme.

D'après ces résultats, on constate que la tranche d'âge la plus représentée est comprise entre 40 et 44 ans. Nos résultats qui accordent avec l'étude de (Guetarni *et al.*, 2020) menée au service d'épidémiologie et de médecine préventive du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran. « SEMEP – CHU Oran » entre 2005/2015, avec plus de 70% des cas dépistés à l'âge entre 30-54 ans est en accord avec notre étude ou cette tranche d'âge élargie comprend les femmes qui sont en début de vie sexuelle, d'où l'importance d'examen pour elles, en plus entre 30 et 40 ans les femmes sont en pleine fertilité et leurs nombres d'accouchement sont importants d'où la nécessité de dépistage. Pour les femmes plus âgées, on peut rendre ce chiffre de FCV réalisés à la fréquence des consultations aux gynécologues et aux sages femmes pour contrôler ou prendre des contraceptions ou renseigner sur les déséquilibres de cycle menstruelle surtout des pré-ménopausées.

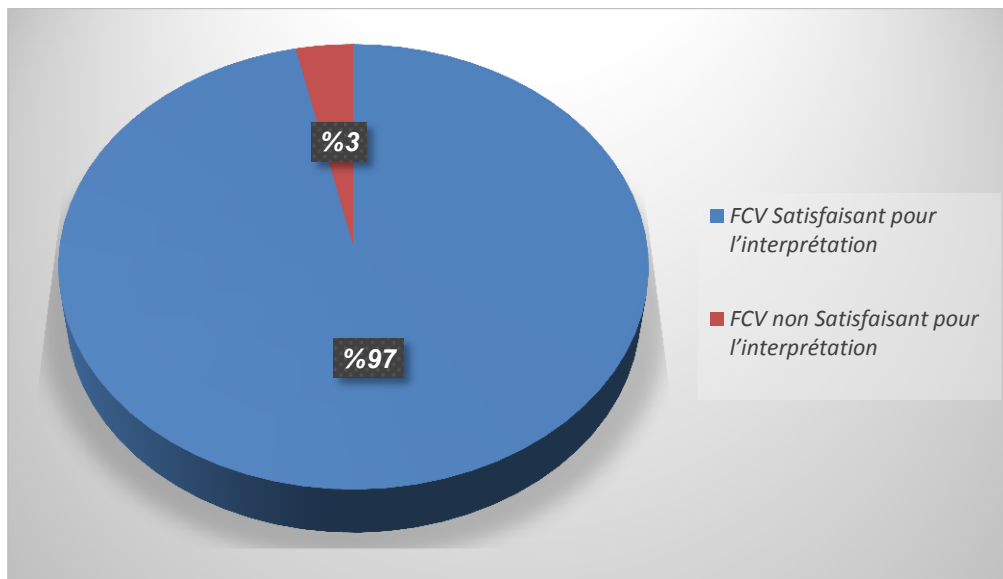


Figure27 : répartition des FCV selon leurs l'interprétation.

La plus par des FCV ont été évalué comme « satisfaisant » (224 FCU soit 97%), seuls 8 FCV (3%) ont été évalué comme « non satisfaisant » Parmi les facteurs influençant la qualité des frottis, lors de l'interprétation, on peut citer : ceux qui sont liés à la patiente avant le dépistage (état d'hygiène, durée entre prélèvement et rapport sexuel, période menstruelle, traitements thérapeutiques locaux, infections vaginales, ...) (Bennis et *al.*, 2007). Et, ceux qui dépend de gynécologue et/ou sagefemme (conditions et techniques de prélèvement, mode d'étalement et de fixation sur lame,ect). (Alain et *al.*, 2010).

2. Résultats de l'anatomie de col de l'utérus :



Figure 28 : coupe histologique après la coloration (prise personnelle).

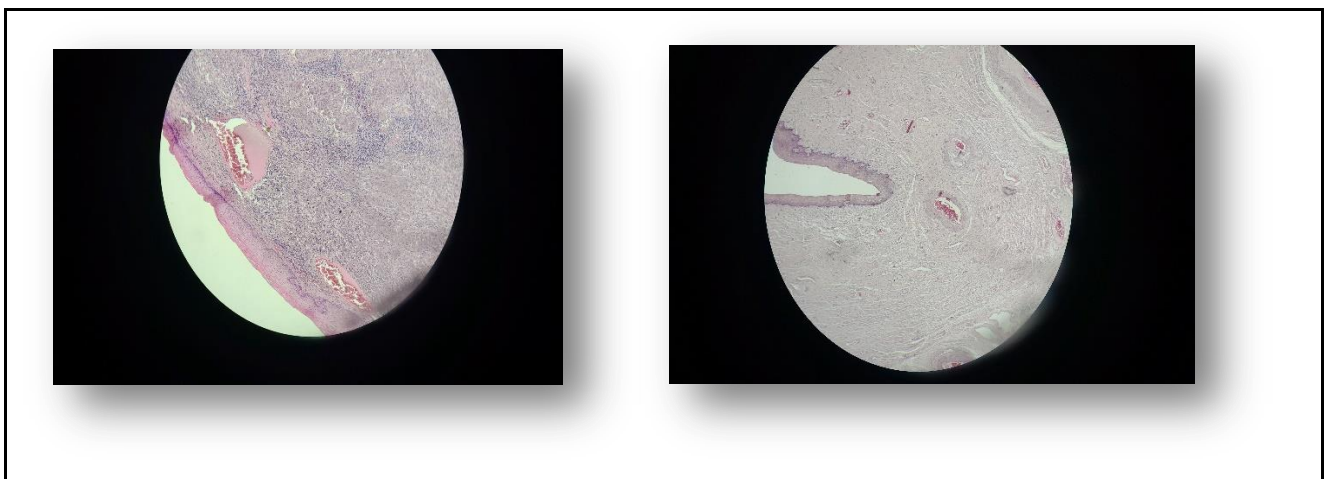


Figure 29 : observation des lames avec microscope optique (x10). (x40) (prise personnelle).

Lors de l'examen des tissus du cancer du col de l'utérus au microscope, plusieurs changements et transformations peuvent être observés dans les cellules qui indiquent la présence d'un cancer où nous remarquons :

1. Aberration : Les cellules cancéreuses peuvent être plus grosses que les cellules saines et former des corps irréguliers et polymorphes.
2. Perte de l'arrangement histologique normal : Les cellules cancéreuses peuvent avoir un arrangement irrégulier et une perte du schéma histologique normal des tissus sains.

3. Noyaux gros et anormaux : Les cellules cancéreuses peuvent avoir des noyaux anormalement gros par rapport aux cellules saines.

4. Rapport nucléaire sur cytoplasme : Le rapport nucléaire sur cytoplasme (rapport N/C) fait référence au rapport entre le volume du noyau et le volume du cytoplasme (le matériau entourant le noyau). Dans les cellules cancéreuses, ce pourcentage peut être plus élevé que dans les cellules saines.

5. Caractéristiques histologiques : Il peut y avoir une distribution anormale des cellules dans la couche superficielle du col de l'utérus. Les cellules peuvent être anormalement emballées (agrégation) ou trouvées individuellement dans des zones dispersées (dispersion).

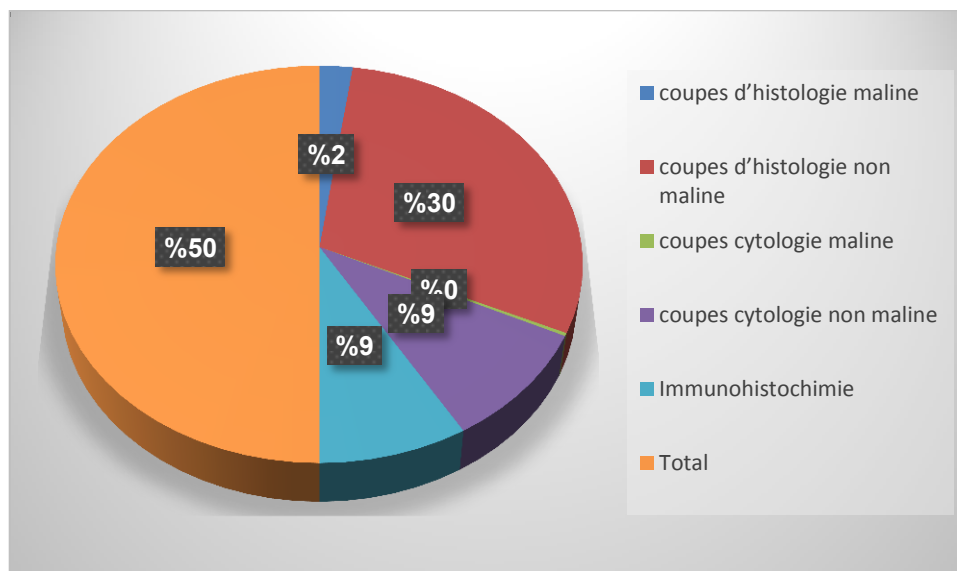


Figure 30 : différente coupes histologique selon leur interprétation.

Dans notre étude, nous avons constaté que le pourcentage des coupes d'histologie maline est (2%) et cytologie maline (0%), respectivement les coupes d'histologie non maline (30%) et les coupes cytologie non maline (9%).alors que les tests Immunohistochimie qu'ils fait pour ces coupes est (9%).donc le résultat de notre étude indique que nous n'a pas de cancer du col de l'utérus mais il y a des infections et des fibromes.

Conclusion

Conclusion :

Le cancer du col, bien qu'il soit l'un des cancers les plus faciles à prévenir, occupe encore la deuxième position en Algérie d'après l'OMS 2011, il reste donc un problème majeur de santé publique où son dépistage atteint un taux restreint de la population féminine cible. Et cela est dû à un manque de sensibilisation des femmes, Les moyens matériels actuels ainsi que les compétences humaines (cytopathologistes et colposcopistes) sont encore relativement limitées. Pour atteindre le taux optimal de dépistage, des efforts doivent être faits pour sensibiliser à ce type de cancer et pour sensibiliser les femmes à l'importance d'un diagnostic précoce et d'un frottis tous les 6 mois. Enfin, nous proposons quelques conseils aux étudiants qui souhaitent aborder le même sujet que notre mémoire :

- mener une recherche complète et approfondie sur le sujet.
- prolonger la période de stage au moins un années.
- Organiser des stages dans différents laboratoires afin de collecter plus d'information.

Références bibliographiques

(A)

- Alain S., Hantz S. et Denis F., (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : 5-19.
- Aidouni .M ,2020 (HMRUO), 2020 Campus d'anatomie pathologique –collège français des pathologistes (CoPath).
- Alain, 2010, Institut pasteur.
- Antonishyn N. 2007, the utility of hpv typing and relative quantification of HPV-16 transcripts for pmonitoring HPV vaccine efficacy and improving colposcopy triage of women with abnormal cervical cytology. University of Regina.
- Aubinff, PRETET JL. MOUGIN CH.2003. Papillomavirus humains - Biologie et pathologie tumorale. Éditions EM inter, Éditions TEC & DOC.

(B)

- Badoual C, Pere H, Roussel H, Si Mohamed A, Tartour E. 2013. Cancers of the upperaerodigestive tract associated with human papillomavirus. Med Sci (Paris) ; 29 : 83-8.
- Balavoine J., 2011. Prévention de la prématurité par antibiothérapie. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Université Lille 2.
- Beby-Defaux A., Dufour X., et Agius, G. 2011. Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Revue francophone des laboratoires, (434), 6575.
- Bennis S., Meniar S., Amarti A. et Bijou A., (2007). La place du frottis cervico-vaginal dans le diagnostic du cancer du col utérin au Maroc, région Fès Boulemane, volume 13, N° 5.
- Beaudin S, Naspetti M, Montixi C. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique a destination des enseignants [Internet]. 2015 [cite 29 janvier 2020]. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/sante/epidemies-etagents-infectieux/hpv/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
- Bohbot J. M., 1996. Acquisitions récentes sur la physiopathologie des candidoses vulvovaginales. Gyn. Obs. n'3 54, P 25-28.
- Bohbot J. M., 2007. Extrait des mises à jour en Gynécologie Médicale, CNGOF, p145.

Références bibliographiques

- Bohbot et Rica Etienne, 2018 avril, Microbiote vaginale : "la révolution rose" profession sage-femme, Ed Marabout ,288p n (244).

-Bouhedaf A, Asslah F, Boudrich A. 2005, Cytopathologie de dépistage des précurseurs du cancer du col de l'utérus. La direction de la population. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, 209.

- Bishop, B., Dasgupta, J., Chen, X. 2007. Structure-based engineering of papillomavirus major capsid L1: controlling particle assembly. Virol J 4, 3.

- Brinton L A, 1992, Epidemiology of cervical cancer and overview: The epidemiology of cancer and human virus. Ed Munoz N. Bosch F X; Shah K V; Meheus A. Lyon: International Agency for research On Cancer, n°119, p3.

(C)

- Catalan F., Milovanovic A., Minz M., Marie F., 2000. Vaginites et vaginoses, Cahier bioforma N° 19, P 55-66.

- Carcopino X, Henry M, Olive D, Boubli L, Tamalet C.2011. [Detection and quantification of human papillomavirus genital infections: virological, epidemiological, and clinical applications]. Médecine et maladies infectieuses.41(2) :68-79.

- Cedric B.2014. Cancer du col utérin de stade débutant et dissémination ganglionnaire : analyse informatique détaillée du réseau vasculaire lymphatique global sur tissus cervicaux humains. Thèse de doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques. Université de Liège. Faculté de médecine. 152p.

- C@mpus National de Gynécologie Obstétrique, 2004/07/15. Pathologie bénigne col utérin. TICEM-UMVF, MAJ : 1507.

(D)

-Debbah khadidja et Djaid rihab ouafa, 2019, dépistage du cancer du col de l'utérus au CHU Hussein day (alger), Université akli mohand oulhadj- bouira.

- Denis F. Hanz S Alain S.2008. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus Gynécologie Obstétrique & Fertility. 36 :430-440.

Références bibliographiques

-Djrboua Lamia et Bentriha Amina 2015.les examens anatomopathologiques dans le diagnostic du cancer du col de l'utérus, university des frères Mentouri Constantine.

- Douvier, S., & Dalac, S. 2004. Infections à papillomavirus. EMC – Malad/Oies Infectieuses, 1(4), 235-261. <https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.08.001>.

(G)

- Gavillon, N. Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., & Quereux.C. 2010. Papillomavirus humain (HPV) : Comment ai-je attrapé ça ?

- Goffard A .2012. Infections à papillomavirus (cours de virologie). Université de Lille de Droit et Santé, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille. 1-11

- Giyneraud J R. 1993 Abrégé de gynécologie. Masson, Paris : 345. p96 - 168.

- Greslin C. Mougin E. et Seilles. 1998. Biologie des infections à papillomavirus. R2ponse immunitaire. Annales de biomogie clinique, Volume 56 267-276.

(H)

- Hortense Masika Mudeke 2010 - Diplôme de Docteur en Médecine Etude épidémiologique sur les vulvo-vaginites à candida albicans chez les femmes adultes dans la ville de Kinshasa. Cas de l'hôpital saint-Jose.

- Hantz, S. 2021. Papillomavirus humains : Dépistage et prévention. Revue Francophone des Laboratoires (530), 60-70. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00070-8).

- Hills E, Laverty CR .1979. Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. Acta cytologica. 23(1) :53-6.

(K)

- Kadaja M, Silla T, Ustav E, and M Ustav. 2009. Papillomavirus DNA replication — from initiation to genomic instability. Virology, 384 (2): 360-8.

- Kyrgiou M, Mitra A, and Moscicki A.B, “Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?” Transl. Res., vol. 179, pp. 168–182, 2017, doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.

Références bibliographiques

- Kalia N, Singh J, and Kaur M, 2020. "Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review," Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., vol.19, no. 1, pp.1-19, doi: 10.1186/s12941-020-0347-4.

- Kencouche Abdhalim, 2014, Le cancer du col du l'utérus : coinfection par papillomavirus humain et par l'Epstein Barr virus. P05.

- Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D., Schiller, J. 1992. Papillomavirus L1 major capsid protein self-into virus- like particles that are highly immunogenic. Proc Natl Acad Sci US A 89, 12180-4.

(L)

- Lansac J., Lecomat P. et Merret H.2002.Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France. p591.

- Lefèvre JC. 1993. Vaginoses bactériennes. Données bactériologiques récentes : de la physiopathologie au traitement. Rev Fr Gynecol Obstet. 6 : 251-64.

- Le pargneur JP.2016. Lactobacillus crispatus, biomarqueur de l'écosystème vaginal sain. Ann Biol Clin ; 74(4) :421-7. doi :10.1684/abc.1169.

- LEPARGNEUR J.- P-, ROUSSEAU V. 2002, journal de gynécologie obstetrique et biologie de la reproduction : rôle protecteur de la flore de dodderlein, vol. 1, n°5, Toulous 494-485.

(M)

- Marieb E. 2005. Anatomie et Physiologie Humaines. Pearson Education.

- MARIKO K .2008. Aspects histopathologiques des cancers du col de l'utérus au mali : à propos de 845 cas Thèse Med. Bamako n° 30.

-Morice P, Castaigne D, Dauplatj .2005. Cancer du colutérin. Bio hum, Masson, p.

- Modis, Y., Trus, B., and Harrison, S. 2002: Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J 21 4754-62.

-Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J .2002 Sep 16 ; 21(18) :4754_62.

-Monsonogo J.2006. Infections à papillomavirus : état des connaissances, pratique prévention vaccinale. Éditions Springer, Paris.

Références bibliographiques

- Monsonego J.2007. Traité des infections et pathologies génitales à papillome Éditions Springer, Paris.

- Meisels. A; Fortin R. 1976.Condylomatous lesions of the cervix and vagin. I. cytologic, colposcopie pathems. Acta cytol. 20: 505 – 509.

(N)

- Neut C. (2015). La flore vaginale normale, vaginose bactérienne, hygiène intime. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Notes de cours. P.

-Nyitray A. G , 2014, “The role of monogamy and duration of heterosexual relationships in human papillomavirus transmission,” J. Infect. Dis., vol. 209, no. 7, pp. 1007–1015, doi :10.1093/infdis/jit615.

(P)

- Petriconi R, Zores T.2014. Dérivation du haut appareil urinaire par sonde urétérale, double j, nephrostomie ou pontage interne. Principes, techniques et complications. Elsevier Masson SAS.

- Plisko.O ,2020, “Aerobic Vaginitis-Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia.”Diagnostics(Basel,Switzerland),vol.11no.1,Jan.2021,doi: [10.3390/diagnostics11010097](https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097).M.Aidouni (HMRUO).

(Q)

- Quentin, R. 2006. Ecologie bactérienne vaginale : Nature, exploration et prise en charge des déséquilibres In collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique Tome XXX.

(R)

- Riotton G, Christopherson W M ,1973 ; Classification histologique international des tumeurs. Cytologie de l'appareil génital féminin, édition Roto-Sagag, Genève, OMS.

(S)

- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, and Castle PE, 2011. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute, 103 (5): 368-83.

Références bibliographiques

- Sankaranarayanan R, Ramani SW.2004. Guide pratique pour le dépistage visuel des néoplasies cervicales. Publication technique du CIRC 2004 ; 41. IARC Press Lyon.
- Segondy M. 2013. Papillomavirus et cancer Rev francophone des laboratoires ,456 : 57-65.
- Strauss MJ, Shaw EW ,1949. Crystalline virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. Proc Soc Expo Biol Med ; 72(1) :46-50.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, Marrazzo JM, Fredricks DN.2010. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. PLoS One, Vol. 5(4), e10197.

(T)

- Turovskiy Y., Sutyak Noll K. et Chikindas M.L. 2011. The aetiology of bacterial vaginosis. Journal of Applied Microbiology. Volume (110). Session (5). P (1105-1128).
- Tortora G, Funke B, Case C.2003. Introduction à la microbiologie. Editions du Renouveau Pédagogique.

(U)

- UNICEF, GAVI, OMS, MSAS.2018. 200 000 préadolescentes seront protégées cette année contre le cancer du col de l'utérus au Sénégal. Communiqué de presse.

(W)

- Walboomers JM, 1999 et al Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Journal of pathology; 189: 12 – 19.
- Waugh A, Grant A, Cosserat J 2007.Anatomie Normales et Pathologiques. Ross and Wilson.

Liste des webs

Web 1: <https://www.actionvaginose.fr/microbiote/>.

Web 2: <https://www.codifra.fr/dossier-bien-etre/le-microbiote-vaginal-au-cours-de-la-vie/>.

Web 3: <https://WWW.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/le-microbiote-vaginal>.

Web 4: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-luterus>.

