

Université Ibn Khaldoun, Tiaret
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire

présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master académique

en

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.
Filière : Sciences Biologiques.
Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire.

Présenté par :

LARBAOUI Rabia.
LEGRA Aicha.

Intitulé

Etude cytologique du cancer du col utérin dans la région de Tiaret ; infection par papillomavirus Humain(HPV)

Soutenu publiquement le :

Devant les membres de jury :

| | | |
|------------------|-------------------|-----|
| Président | ACHIR M. | MCB |
| Examinateur | BOUSSAID M. | MCA |
| Examinatrice | AIT ABDERRAHIM L. | MCB |
| Encadreur | TAÏBI K. | MCA |
| Co-encadreur | KACEM M. | |
| Invité d'honneur | Dr. MISSOUM Z. | |

Année universitaire 2017 – 2018

Dédicace :

*Je dédie ce travail à mes très chers respectueux et magnifiques
parents qui m'ont soutenus tout au long de ma vie.*

A tous mes frères : Mohamed Abdelkader et Djilali.

*Ainsi que mes sœurs : Kheira, fatma, Zohra, Khadîdja, aicha,
Halima, Mesouda et Khaldia.*

Et en particulier à mon binôme Aicha.

*A tous mes amis avec qui j'ai passé de très bons moments, Kadi,
Ibrahim, mina, tika, biba, bicha, toha, tita, tota, hohi, koki, kika,
nina, nana, mimo et soso ; vos images sont gravées dans mon cœur.*



Rabia

Remarciment

Nous remercions avant tout, ALLAH qui nous a éclairé le chemin du savoir et qui nous a donné le courage et la volonté d'achever ce modeste travail.

Au terme de notre mémoire de fin d'étude, nous adressons nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à élaborer cet ouvrage.

Nous remercions en particulier notre encadreur M. TAIBI Khaled.

On remercie les membres du jury Mme AIT ABDERRAHIM Leila, M ACHIR Hbib et M BOUSAID Mohamed .d'avoir accepté d'examiner ce travail.

On tient également à remercier les biologistes de laboratoire cyto-diagnostique EPSP de Zaaroura Tiaret pour leur aide précieuse.

On remercie aussi tous nos enseignants à la faculté de sciences de la nature et de la vie karman Tiaret.

Résumé

Le cancer du col utérin demeure le deuxième cancer de la femme en Algérie.

Ce travail est donc consacré à l'étude cytologique rétrospective des frottis cervico-utérin (FCU), effectués à Tiaret entre 2011 et 2017, dans un but d'apprécier l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, de contribuer à l'évaluation des activités de dépistage de ce cancer, ainsi que de montrer l'intérêt du FCU dans le dépistage des lésions cancéreuses.

En outre, les cas normaux et anormaux sont respectivement ceux des frottis inflammatoires et ceux d'atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US).

Sur un autre plan, notons que la majorité des cas atteints par l'HPV ont un âge de 50 et plus. Ainsi que, le dépistage le plus présent est celui obtenu lors du premier frottis avec 1500 patientes. Ainsi, Les frottis sont légèrement qualifiés satisfaisants de 96 %, durant les années 2015, 2016 et 2017

En l'occurrence, il serait judicieux de préconiser la nécessité d'une politique de surveillance systématique des affections génitales ainsi que la réalisation le dépistage en stade initial à l'aide d'un examen cytologique adéquat.

Mots clés

Cancer du col utérin, Tiaret, HPV, FCU, ASCUS, inflammatoires, dépistage.

Abstract

Cervical cancer remains the second most common among women in Algeria.

This work is therefore devoted to the retrospective cytological study of cervico-uterine smears (CUF), carried out in Tiaret between 2011 and 2017, in order to assess the state of knowledge on cancer screening, as well as to show the interest of the CUF in cancer lesions screening.

In addition, normal and anormal cases are respectively those of inflammatory smears and those of atypia squamous cells of undetermined significance (ASC-US).

On another level, it should be noted that the majority of cells affected by HPV are 50 years of age or older. Thus, in our target population, with more than 1500 patients, the most present screening is the one obtained during the first smear. Thus, the smears are slightly satisfactory at 96%, during the years 2015, 2016 and 2017.

In this case, it would be wise to advocate the need for a policy of systematic monitoring of genital conditions and for screening in the initial stage using adequate cytological examination.

Key words

Cervical cancer, Tiaret, HPV, CUF, ASC-US, inflammatory, screening.

يحتل سرطان عنق الرحم المرتبة الثانية من بين الأمراض السرطانية التي تستهدف الإناث في الجزائر.

هذا العمل مكرس للدراسة الرجعية والخلوية للسحبات الرحمية (FCU) ، التي أجريت في تيارت ما بين عامي 2011

و2017، بهدف تحديد حالة معرفة الكشف عن سرطان عنق الرحم، المساهمة في تقييم نشاط الكشف عن سرطان عنق الرحم كذلك اظهار أهمية FCU في الكشف عن سرطان عنق الرحم.

بالإضافة الى ذلك، فان الحالات العادية وغير العادية هي على التوالي تلك المسحات الالتهابية ومسحات الخلايا الخناسية غير النمطية ذات دلالة غير محددة.

على مستوى اخر، نلاحظ ان غالبية الحالات المصابة بفيروس الورم الحليمي البشري في عمر لا يقل عن 50 سنة.

كذلك، فان المسحات الأكثر ممارسة اثناء الفحص هي التي تم الحصول عليها في اول مرة مع أكثر من 1500 حالة.

نوعية المسحات في تحسن و تقدر النسبة ب96

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Structure des papillomavirus et fonction des protéines virales. | 2 |
| Figure 2. Anatomie du col de l'utérus..... | 3 |
| Figure 3. Cycle virale du virus du papillome humain..... | 4 |
| Figure 4. Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif..... | 5 |
| Figure 5. Automate de coloration Papanicolaou (Leica Autostainer XL) | 9 |
| Figure 6. Automate de montage (Leica CV 5030)..... | 10 |
| Figure 7. Répartition des classes d'âge des femmes ayant réalisées un frottis pour la première fois | 12 |
| Figure 8. Evolution du nombre de patientes par type de frottis..... | 13 |
| Figure 9. Evolution du nombre de frottis qualifiés satisfaisants | 14 |
| Figure 10. Evolution du taux de frottis qualifiés satisfaisants..... | 14 |
| Figure 11. Evolution du nombre de frottis qualifiés insatisfaisants. | 15 |
| Figure 12. Evolution du taux de frottis qualifiés insatisfaisants..... | 15 |
| Figure 13. Evolution du nombre d'infection par l'HPV. | 16 |
| Figure 14. Evolution du taux de l'infection par l'HPV..... | 16 |
| Figure 15. Frottis normal réalisé chez une jeune femme entre le 10ème et le 18ème jours de la période menstruelle. | 17 |
| Figure 16. Evolution du taux de frottis qualifiés normaux..... | 18 |
| Figure 17. Frottis d'un vaginose..... | 19 |
| Figure 18. Frottis normal lutéale avec cytololyse chez une jeune femme. | 19 |
| Figure 19. Frottis dans une phase lutéale avec des leptothrix. | 20 |
| Figure 20. Evolution du taux de frottis inflammatoires. | 20 |
| Figure 21. Frottis œstrogénique chez jeune femme..... | 21 |
| Figure 22. Frottis lutéale chez jeune femme, phase lutéale (15 eme 28 eme jour) dans les limites de la normalité | 21 |
| Figure 23. Evolution du taux de frottis aux changements réactionnels. | 22 |
| Figure 24. Frottis de type subatrophie et atrophie profonde. | 23 |
| Figure 25. Evolution du taux de frottis des patientes ménopausées/sub-atrophiques..... | 23 |
| Figure 26. Evolution de taux du frottis ininterprétables. | 24 |
| Figure 27. Frottis d'une atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS)..... | 25 |

| | |
|---|----|
| Figure 28. Evolution du taux de frottis (ASCUS). | 26 |
| Figure 29. Frottis de lésion malpighiennes intra- épithéliales de bas grade (LSIL ou BG). | 26 |
| Figure 30. Evolution de taux du frottis à bas grade (LSIL ou BG). | 27 |
| Figure 31. Frottis ayant atypie cellulaire ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H)..... | 27 |
| Figure 32. Evolution du taux de frottis (ASC-H). | 28 |
| Figure 33. Frottis de lésion malpighiennes intraépithéliale de haut grade (HG)..... | 28 |
| Figure 34. Evolution du taux de frottis à haut grade (HG). | 29 |
| Figure 35. Frottis d'une rosâtre atypique des cellules glandulaires endocervicales (AGC). | 29 |
| Figure 36. Evolution du taux de frottis ayant atypie des cellules glandulaires (AGC)..... | 30 |
| Figure 37. Evolution du taux des frottis ayant d'autres anomalies..... | 31 |

Liste des tableaux

Tableau 1. Les étapes de la coloration Papanicolaou 9

Liste d'abréviations

ADC : Adénocarcinome.

ADN : acide désoxy ribonucléique.

AGC : Atypie des cellules glandulaires (*Atypical Glandular Cells*).

ASC : Atypie des cellules malpighiennes (*Atypical Squamous Cells*).

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

ASC-US : Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

EA : Eosine alcool.

EPSP : Etablissement Public de Santé de Proximité.

FCU : Frottis cervico-utérin.

HPV : papillomavirus humains.

HPV-BG : HPV bas grade.

HPV-BR : HPV bas risque.

HPV-HG : HPV haut grade.

HPV-HR : HPV haut risque.

HSIL : Lésion malpigh intra-épithéliale de haut grade (High Grade Squamous Intrepthelial Lesion).

IST : Infections sexuellement transmissibles.

Kb : kilo base.

LCR : Long control region.

LSIL : Lésion malpighiennes intra-épithéliale de bas grade (High Grade Squamous Intrepthelial Lesion).

OG6 : Orange G6.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PATH : Programme de Technologie Appropriée en Santé.

Région E : Early region.

Région L : Late region.

Table des matières

| | |
|--|---|
| ملخص | |
| Résumé | |
| Abstract | |
| - Liste des figures | |
| - Liste des tableaux | |
| - Signification des symboles et des abréviations | |
| - Table des matières | |
| - Introduction générale | 1 |
| - Problématique | 5 |
| - Objectif | 6 |

Méthodologie

| | |
|--|----|
| 1. Objectif | 7 |
| 2. Technique de réalisation de frottis cervico-utérins | 7 |
| 2.1. Prélèvement | 7 |
| 2.2. Préparation du frottis | 8 |
| a. Prélèvement | 8 |
| b. Etalement sur lame | 8 |
| c. Fixation | 8 |
| d. Emballage et transport | 8 |
| e. Enregistrement | 8 |
| f. Coloration de Papanicolaou | 8 |
| g. Montage des lames | 9 |
| h. Lecture microscopique | 10 |
| 3. Etude cytologique rétrospective des lames réalisées durant la période 2011-2017 | 10 |

RESULTATS

| | |
|---|----|
| 1. Caractérisation de l'âge des patientes | 11 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| 2. Evolution du nombre de patientes par type de frottis | 12 |
| 3. Evaluation de la qualité des frottis..... | 13 |
| 4. Evolution du nombre de patientes atteintes par l'HPV | 15 |
| 5. Caractérisation cytologique des frottis qualifiés normaux | 17 |
| 5.1. Evolution du taux de frottis normaux..... | 17 |
| 5.2. Evolution du taux de frottis inflammatoires..... | 19 |
| 5.3. Evolution du taux de frottis aux changements réactionnels..... | 21 |
| 5.4. Evolution du taux de frottis des patientes ménopausées/subatrophiques | 23 |
| 5.5. Evolution du taux de frottis ininterprétables..... | 24 |
| 6. Caractérisation des frottis qualifiés anormaux..... | 24 |
| 6.1. Anomalies liées aux cellules malpighiennes..... | 25 |
| a. Frottis ayant atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) | 25 |
| b. Frottis ayant des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL ou BG) | 26 |
| c. Frottis ayant atypie cellulaire ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) | 27 |
| d. Frottis ayant des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL ou HG) | 29 |
| 6.2. Cellules glandulaires..... | 30 |
| a. Evolution du taux de frottis atypie des cellules glandulaires (AGC) | 30 |
| 6.3. Autres anomalies | 31 |
| | |
| - Discussion..... | 32 |
| - Conclusion | 35 |
| | |
| - Références bibliographiques | |

Introduction générale

Introduction

Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont considérées parmi les causes les plus fréquentes de maladies dans le monde ayant de graves conséquences sur la santé (OMS 2001). Malheureusement, chaque jour, près d'un million de personnes sont victimes de ces infections (Saindou 2013).

L'infection à papillomavirus est l'une des trois IST les plus fréquentes dans la population humaine. On considère que l'infection à l'HPV est deux fois plus répandue que l'infection à l'herpès génital et à *Chlamydia trachomatis* (Tortuyaux-juliac 2011 ; Grau 2013).

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* responsables de proliférations cutanéomuqueuses, le plus souvent bénignes, mais parfois malignes (Beaudin et al. 2016). Il se développe très lentement sur une quinzaine d'années (Isautier 2012). Ils sont de petits virus non enveloppés à capsidie icosaédrique. Le génome viral est constitué d'ADN double brin circulaire de 8 kb (Grosjean et al. 2014). Les séquences codantes des protéines sont regroupées sur un seul brin d'ADN, de région E (pour Early) codant des protéines non structurales dites « perceuses » qui sont les E1, E2, E4, E5, E6, E7 et de région L (pour Late) codant des protéines de capsidie L1 et L2. Il existe une région non codante appelée LCR (Long control region) qui contient principalement des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale (Gaiffé 2011 ; Belglaiiaa 2015) (Fig. 1).

Il existe un peu plus de 120 génotypes différents d'HPV (Chignier 2014). Ils sont classés en trois groupes potentiels oncogènes différents ; (a) le premier groupe comporte les HPV à haut risque 16 et 18 qui sont rencontrés dans les dysplasies et les cancers épidermoïdes. (b) Le second comporte les HPV à risque intermédiaire 31 et 33 qui sont détectés dans les lésions dysplasiques mais exceptionnellement dans les cancers. (c) Le dernier groupe contient ceux à bas risque HPV 6 et 11 retrouvés dans les lésions bénignes (condylomes acuminés) (Hachana 2009 ; Beaudin et al. 2016).

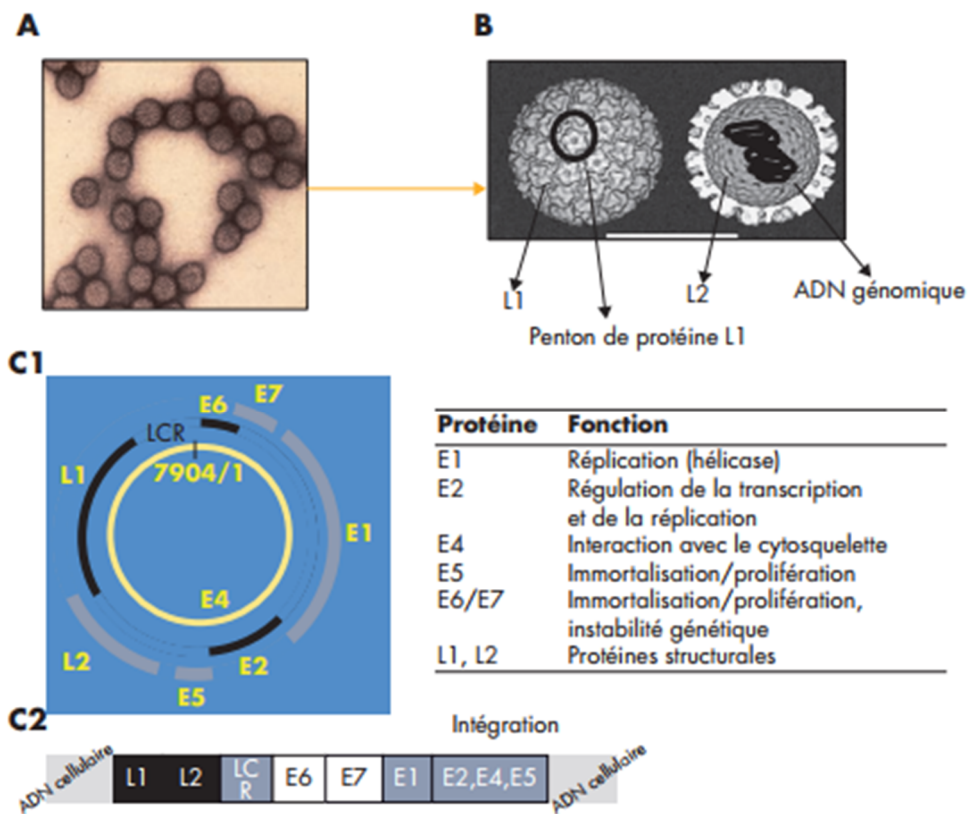


Figure 1. Structure des papillomavirus et fonction des protéines virales (Alain et al. 2010).

A) Virions ; B) modèle de structure des papillomavirus ; C) structure du génome des alpha-papillomavirus et fonction des protéines virales ; C1) Au cours de l'infection productive ; C2) génome viral dans sa forme intégrée.

Le cycle viral est identique quel que soit le type d'HPV infectant. Le virus d'HPV ne se réplique que dans les épithéliums au niveau des cellules basales et sa multiplication est étroitement corrélée à la différenciation cellulaire (Mougin et al. 2000) (Fig. 2).

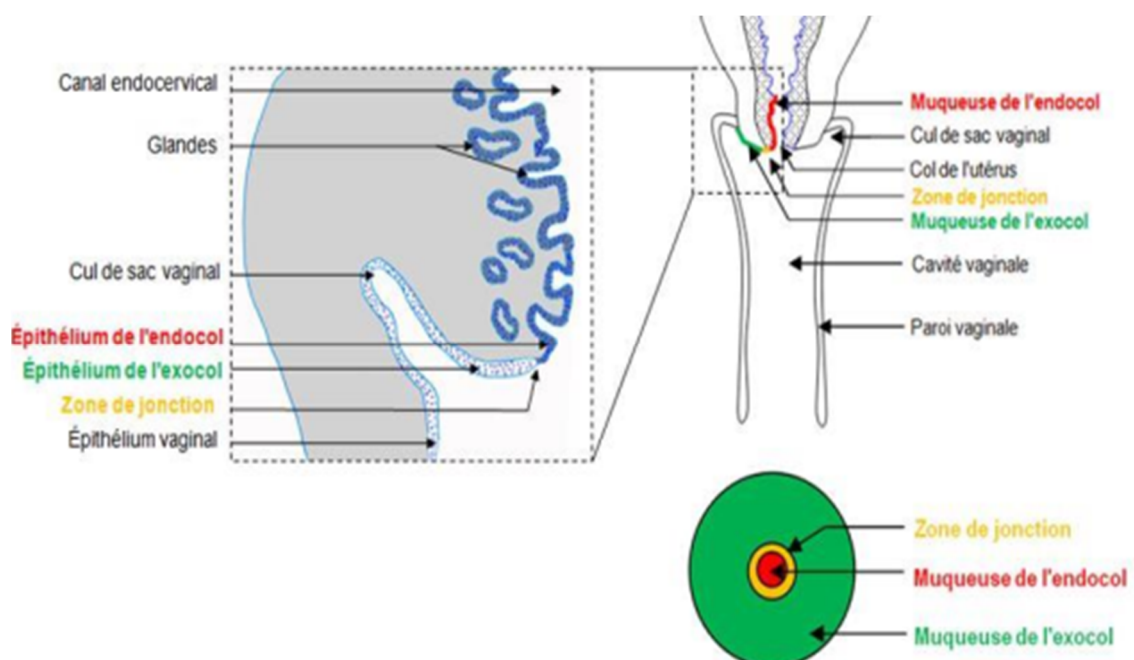


Figure 2. Anatomie du col de l'utérus (Beaudin 2015).

Le virus pénètre dans l'épithélium via des lésions ou des microlésions et infecte les cellules de la couche basale. Les cellules cibles sont directement accessibles par le virus au niveau de la zone de jonction entre épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. La fixation du virus se fait par l'intermédiaire des intégrines de type $\alpha 6$ et l'héparan sulfate. Après décapsidation et migration de l'ADN viral vers le noyau, la réplication du génome viral se fait par les enzymes cellulaires. Enfin l'assemblage des particules virales se fait à l'aide des protéines de structure L1 et L2 puis se réalise l'encapsidation de l'ADN viral. Les cellules chargées de virions desquament et se lisent à la surface de l'épithélium permettant la diffusion du virus (Alain et al 2010) (Fig.3).

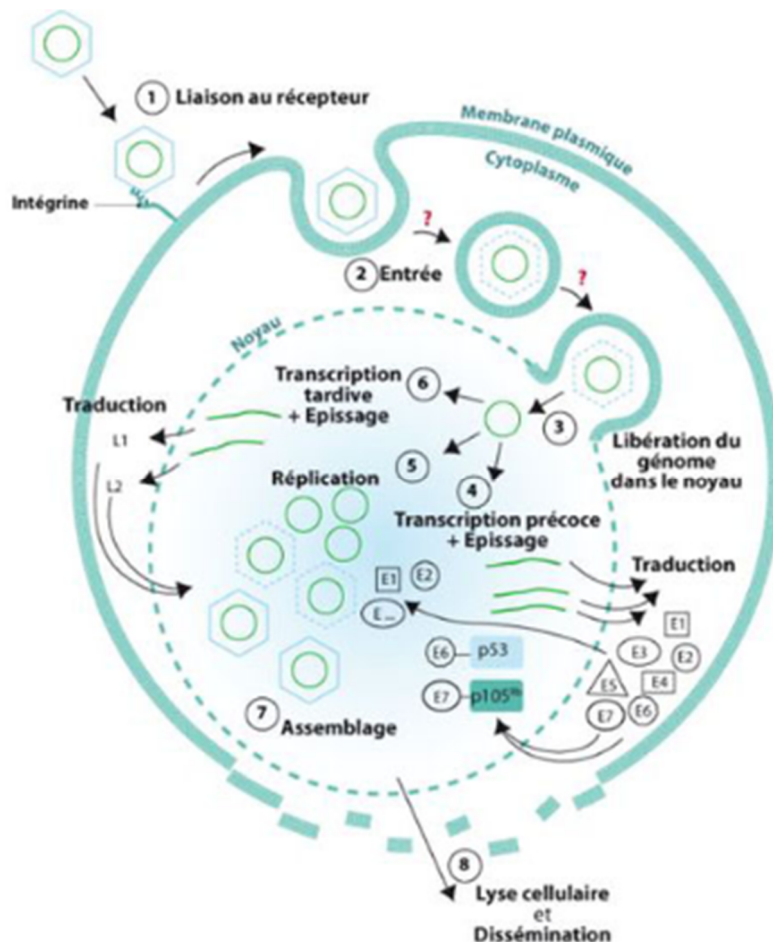


Figure 3. Cycle virale du virus du papillome humain (Beaudin 2016).

La transmission se fait soit horizontalement entre individus lors du rapport sexuel ou vertical de la mère à l'enfant lors du passage à travers la filière génitale. La contamination par voie sanguine ou par voie ascendante membranes intactes est possible (Douvier et Dalac 2004).

L'intérêt scientifique s'est principalement porté sur les HPV oncogènes, étant donné leur association avec certaines tumeurs, en particulier le cancer du col de l'utérus qui constitue le deuxième cancer féminin dans le monde en termes de prévalence (Dufit et al. 2016).

Les lésions précancéreuses sont des modifications bien visibles dans les cellules épithéliales; ces dernières commencent à se développer de façon anormale (OMS 2017). Elles débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus (Isautier 2012) (Fig.4).

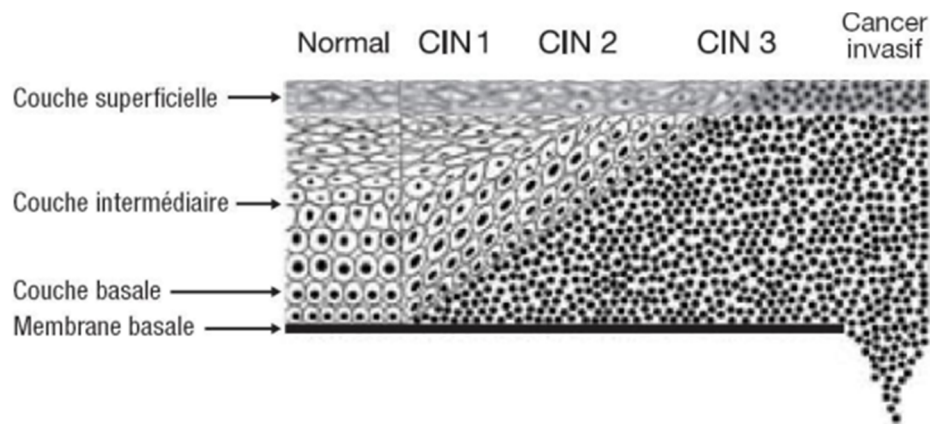


Figure 4. Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif (Rappillard 2010).

Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses, la première classification est de Papanicolaou (1943), après quelques années apparut la classification de Reagan/OMS (1953) ensuite la classification de Richart (1967) et dernièrement le système de Bethesda (1989, 1991, 2001 et 2014) (Beaudin et al. 2016).

Selon le degré d'atteinte dans l'épaisseur de l'épithélium utérin, on peut caractériser les lésions d'après une classification cytologique de Bethesda en: (a) lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL ou BG), (b) lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL ou HG) (Rouquille 2009), (c) des ASC-US qui correspondent à des modifications cellulaires équivoques plus marquées que les anomalies réactionnelles ou dystrophiques mais insuffisamment sévères pour évoquer une lésion intraépithéliale, (d) des ASC-H ou cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une lésion de haut grade, (e) des atypies de cellules glandulaires (AGC) et (f) des adénocarcinomes invasifs (Bouhadeh et al. 2005).

Le dépistage du cancer du col utérin est individuel mais il existe des recommandations pour la pratique clinique (Bergeron et al. 2005). Le test de référence repose sur un examen cytologique ; le frottis cervico-utérin (FCU) conventionnel ou en milieu liquide est un simple et immédiat (Bouhadeh 2016).

La découverte de cellules suspectes, dysplasiques ou de cellules tumorales doit être confirmée par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique et colposcopique. Les techniques de biologie moléculaire pour la détection des HPV (test HPV) reposent essentiellement sur des techniques d'hybridation ou d'amplification à l'aide de sondes et/ou amorces spécifiques qui permettent de confirmer la présence de l'ADN viral (Rouquille 2009).

Le cancer du col est l'un des rares cancers pour lequel les lésions précancéreuses persistent de nombreuses années avant d'évoluer vers un cancer invasif, ce qui permet de le détecter et le traiter (OMS 2017). Le plus souvent l'évolution naturelle se fait spontanément vers la guérison, la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus repose sur différentes techniques : la cryothérapie, la chirurgie, la radiothérapie et/ou chimiothérapie et la vaporisation laser. Enfin, les vaccins qui sont en cours d'évaluation. Le choix du meilleur thérapeutique dépend pratiquement de l'étendue de la maladie de l'état général de la patiente (Vaubourdolle 2013).

Il existe un réel contraste dans la fréquence de l'infection entre les pays "riches" et les pays "pauvres" cependant, le taux de mortalité des pays en développement sont quatre fois plus élevés que ceux des pays industrialisés (PATH 2010) ce qui s'explique par le développement de stratégies de dépistage et de prises en charge thérapeutiques efficaces dans les pays industrialisés (Isautier 2012).

Problématique

Notre travail s'attelle à apporter les éléments de repense à la question de recherche que formulé sous la forme de la problématique articulé sur les jalons que sont : L'absence du registre national de cancer, Manque d' informations nécessaires et suffisantes sur la prévalence de cancer, La population cible, l'accès aux services de la santé qui les procédures de suivi et d'accompagnement des patientes, l'état de lieu, Le degré de prévalence soit précoce ou tardif, le type d'anomalie et stade de prévention le plus fréquent de notre région.

Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'apprécier l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes algériennes particulièrement dans la région de Tiaret.

A travers l'approche cytologique basée sur l'étude des frottis cervico-utérins, les cellules anormales seront repérées puis classées selon leurs anomalies.

Cela permettra de connaître le stade de virulence le plus fréquent dans les frottis analysés et par conséquent, de savoir si le dépistage se fait à un stade précoce ou tardif dans la région d'étude.

De plus, l'évaluation de la qualité des frottis cervico-utérins constitue un facteur déterminant de la fiabilité des résultats obtenus.

Afin de pouvoir dégager des conclusions utiles dans une optique de sensibilisation des femmes vis-à-vis de ce type de cancer.

Méthodologie

Méthodologie

1. Lieu de travail

Le travail a été réalisé pour l'étude cytologique du cancer du col utérin dans la période de 25 février jusqu'au 15 mai 2018 au niveau du laboratoire de cytodiagnostics de l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) Benfarhat de Zaaroura (Tiaret).

La méthode expérimentale que nous avons utilisée est l'examen cytologique du frottis cervico-utérin (FCU).

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériel

Le matériel utilisé dans cette étude est décrit dans le tableau 1.

Tableau 1. Matériel utilisé

| Appareillage | Produits | Verrerie et autres |
|--|---|--|
| - Automate de la coloration de Papanicolaou (Leica Autostainer XL). - L'automate de montage (Leica CV 5030). - Microscope optique. | -Fixateur (la laque). -Ethanol 96 %. -Hématoxyline. Xylène. -OG6. -EA 50. -Milieu de montage (Eukitt). | -Lames et lamelles. - Cytobrosse. - Spatule d'Ayre pour l'exocol. - Spéculems stériles jetable. |

2.2. Méthodes

2.2.1. Protocole Expérimental

Le protocole suivi dans cette étude est décrit dans la figure 1.

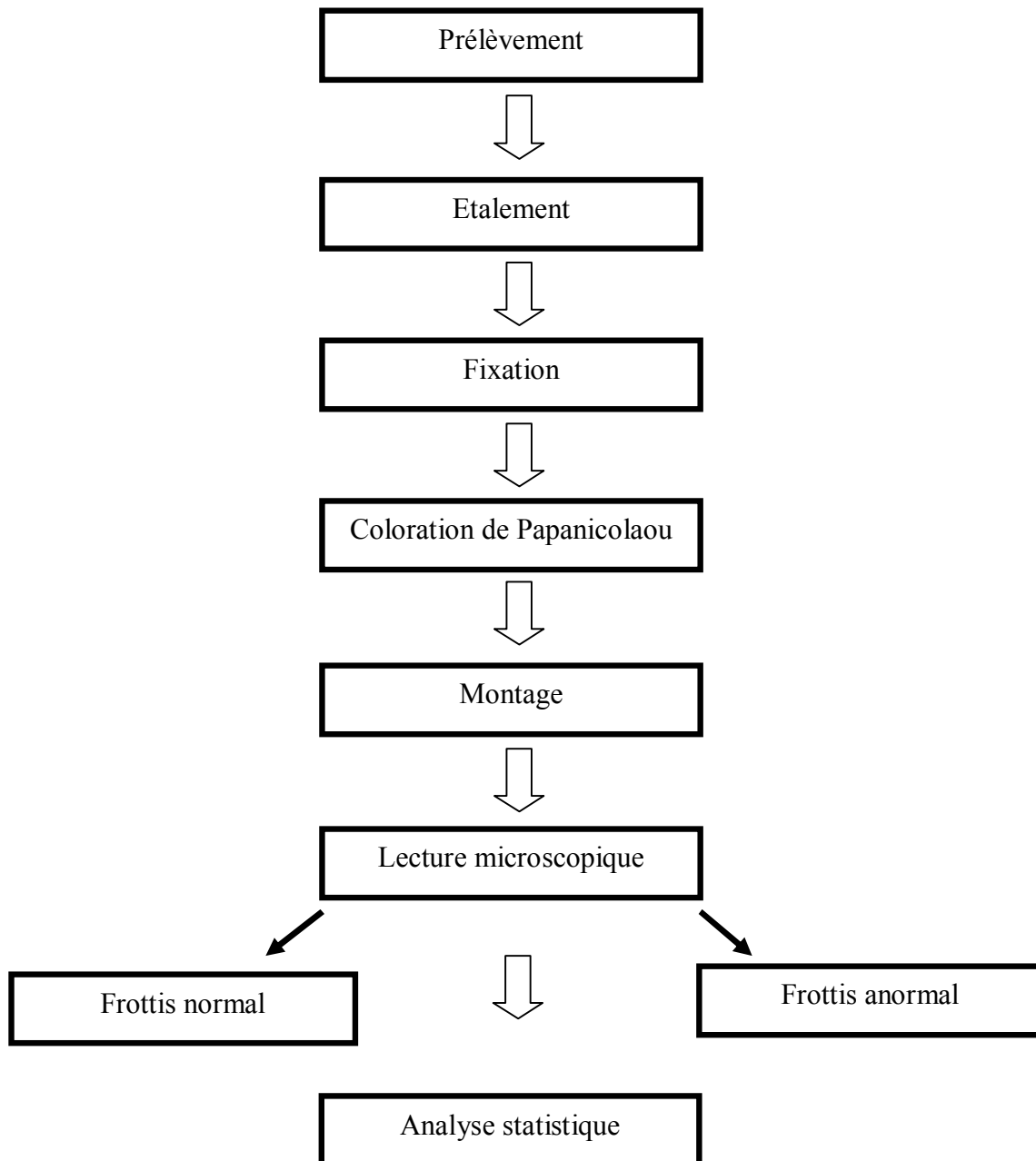


Figure 1. Protocole expérimentale

2.2.2. Prélèvement

Le prélèvement des frottis cervico-utérin consiste à enlever des cellules du col utérin puis à les étaler sur les lames en verre et à les fixer à l'aide d'un fixateur (la laque). Le frottis cervico-utérin (FCU) se fait par tout médecin ou sage-femme. Ce prélèvement est effectué à l'aide d'une spatule d'Ayre, d'une cytobrosse. Il est recommandé d'étaler deux lames par patiente à partir de l'endocol et de l'exocol par analyse cytologique gynécologique.

2.2.2.1. Les conditions de prélèvement des frottis cervico-utérin

Le prélèvement doit être effectué lors de la phase ovulatoire du cycle menstruel (en dehors de la phase menstruelle) du 9^{ème} au 15^{ème} jour, plus de 48 heures après que la patiente ait effectué une douche vaginale, qu'elle ait appliqué une crème ou gelée contraceptive et plus de 3 jours après la dernière relation sexuelle de la patiente.

Remarque : chez la femme ménopausée, il nécessite un traitement ostrogénique pour améliorer la lecture du frottis.

2.2.3. Transfert du prélèvement

Tout frottis doit être identifié et accompagné d'une fiche de renseignement. Cette dernière doit comporter :

- Nom et adresse du médecin.
- Nom et prénom de la patiente et le nom de leur partenaire.
- La date de naissance.
- La date de prélèvement.
- Numéro d'identification univoque de l'utilisateur.
- Tout renseignement pertinent : gestation, parité, avortement, dernière durée des règles, ménopause, contraception (oral, dispositif intra-utérin, injectable, autre), âge au 1^{er} rapport, nombre de partenaire (patiente et époux), dernier accouchement, mode d'allaitement, caractère du cycle, antécédents (gynécologiques, généraux), motif de la consultation, signes cliniques, macroscopie du col, thérapeutique (hormonal, chimiothérapie, radiothérapie), numéro du frottis antérieur, lieu et résultat.

La Préparation du frottis

a. Prélèvement

À l'aide d'un crayon marqueur (qui ne s'effacera pas lors de la coloration de la lame), identifier la lame en écrivant le nom et le prénom de la patiente et le nom de leur partenaire.

Le prélèvement se fait par une sage-femme, un gynécologue ou un médecin général. La technique est simple, rapide et non douloureuse pour la patiente.

En pratique deux frottis pour chaque patiente, l'un exocervical se fait à l'aide d'une spatule d'Ayre et autre endocervical se réalise par une Cytobrosse.

La technique se fait par un mouvement de rotation au moins un tour complet (360°).

b. Étalement sur lame

L'étalement sur lame doit être régulier et rapide pour prévenir le dessèchement.

C'est un geste unique ; il consiste à faire un frottement de toute la surface de la spatule ou de la brosse sur une lame de verre propre.

c. Fixation

Le but de la fixation des frottis est de préserver la morphologie des cellules. Il doit être :

- Fixer le frottis immédiatement après l'étalement en utilisant la laque.
- Maintenir le fixateur à une distance d'environ 15 à 20 cm avec la lame.
- Laisser sécher au moins 10 minutes.

d. Emballage et transport

Après la fixation, les lames doivent être ramenées dans une enveloppe de carton ou bien de plastique accompagnées de leurs fiches de renseignement et ensuite envoyées vers le service de cytodiagnostics pour la coloration.

e. Enregistrement

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique des deux lames.

f. Coloration de Papanicolaou

La coloration papanicolaou permet de différencier les cellules en fonction de leurs morphologies. C'est la méthode la plus utilisée en cytologie. Elle est polychromatique, puisqu'elle contient un colorant nucléaire : l'hématoxyline et deux colorants cytoplasmiques : l'éosine alcool (EA) et l'orange G6 (OG6) (tableau 2).

La transparence des cytoplasmes est très importante pour observer les agrégats de cellules. Elle dépend de la concentration d'éthanol dans la coloration. La coloration de papanicolaou se fait à l'aide d'un automate (Fig. 2).



Figure 2. Automate de coloration Papanicolaou (Leica Autostainer XL).

Tableau 2. Les étapes de la coloration Papanicolaou

| Produit | Temps |
|-----------------|---------------------------------------|
| 1. Alcool 96 % | 2 min |
| 2. Rinçage | 30 secs |
| 3. Hématoxyline | 3 min |
| 4. Rinçage | Jusqu'à l'éclaircissement de la lame. |
| 5. Alcool 96 % | 2 min |
| 6. OG6 | 6 min |
| 7. Alcool 96 % | 2 min |
| 8. EA50 | 15 min |
| 9. Alcool 96 % | 30 secs |
| 10. Alcool 96 % | 30 secs |
| 11. xylène | 15 min |

g. Montage des lames

Le montage des lames consiste à poser à l'aide d'un automate, une lamelle en verre sur les frottis étalés et colorés. Cette étape permet d'assurer une protection contre la décoloration causée par l'air (oxydation). On utilise l'Eukitt comme milieu de montage.

Le montage se fait à l'aide d'un automate (Fig. 3.). Les étapes de montage sont :

- Mettre des gants doublés.
- Tremper les lames à monter dans le xylène, puis mettre dans l'automate.
- L'automate dépose une goutte de milieu de montage sur chaque lamelle.
- L'automate appose la lamelle sur la partie de la lame présentant le frottis
- Après le montage, on met les frottis dans des plaques pour les sécher.



Figure 3. Automate de montage (Leica CV 5030).

h. Lecture microscopique : les lames qui sont montées sont observées à l'aide d'un microscope optique par des objectifs 10X et 40X.

i. Analyse statistique : la source d'information compte sur des rapports annuels d'évaluation des activités de dépistage des cancers du col utérin dans la période entre 2011-2017. Ce rapport collecte plusieurs informations sur la répartition des femmes au premier frottis selon la tranche d'âge, le nombre des cas par frottis, la qualité des frottis, la répartition des cas normaux et anormaux...

Les données collectées sont organisées en tableaux. Puis elles sont analysées à l'aide des graphiques.

Résultats

Résultats

1. L'âge

L'âge de la patiente constitue un facteur important qui détermine la répartition de l'infection par *papillomavirus humain* (HPV) au sein des populations. La répartition des fréquences de classes d'âge des patientes ayant réalisé le premier frottis varie significativement durant la période d'étude (2011 - 2017).

Les patientes ayant moins de 30 ans d'âge sont celles les moins affectées par l'infection HPV. Ensuite, le taux d'infection par l'HPV augmente significativement d'une manière systématique avec l'âge de la patiente. Il augmente en moyenne de 147 cas pour les jeunes patientes ayant moins de 30 ans à 208 cas pour la tranche d'âge [31 – 35 ans]. Puis de 285 cas pour la tranche d'âge [36 – 40 ans] et jusqu'à 328 cas pour la classe d'âge [41 – 45 ans]. Le taux d'infection le plus élevé est enregistré chez les patientes ayant un âge supérieur à 50 ans (Fig. 1).

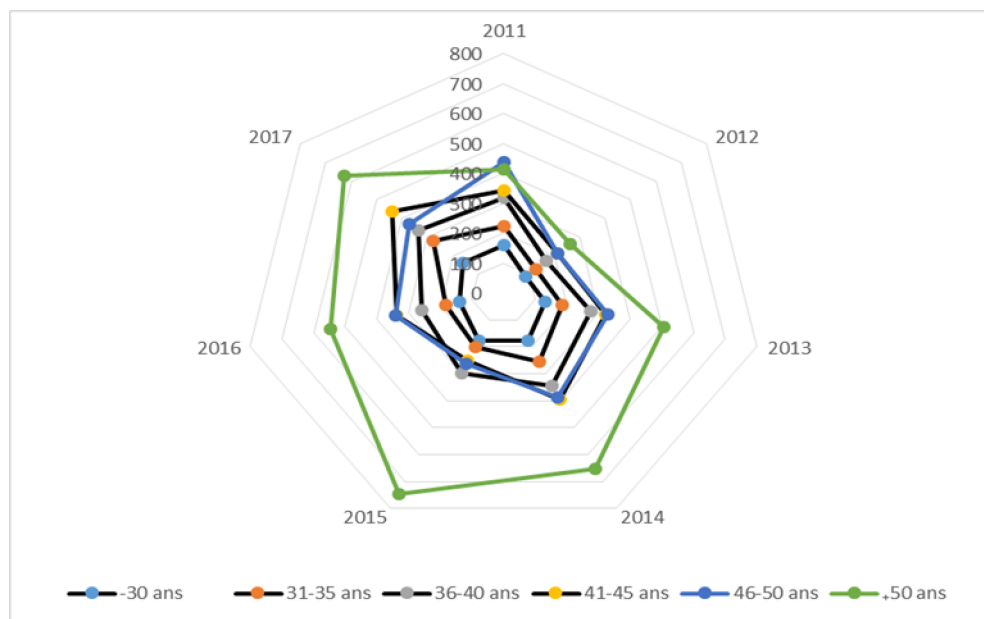


Figure 1. Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis

Il est à noter que le nombre d'infections le plus élevé est enregistré durant les années 2014 et 2017 alors que le nombre le plus réduit est celui enregistré en 2012.

De plus, le nombre d'infections enregistrées chez les patientes ayant plus de 50 ans atteint son maximum durant les années 2015, 2014 et 2017 respectivement.

2. Qualité des frottis

La fiabilité des résultats de l'étude des frottis cervicaux-utérins est liée principalement à leur qualité. L'évaluation de la qualité des frottis réalisés dans la polyclinique de Zaaroura montre une augmentation significative du taux de frottis qualifiés satisfaisants.

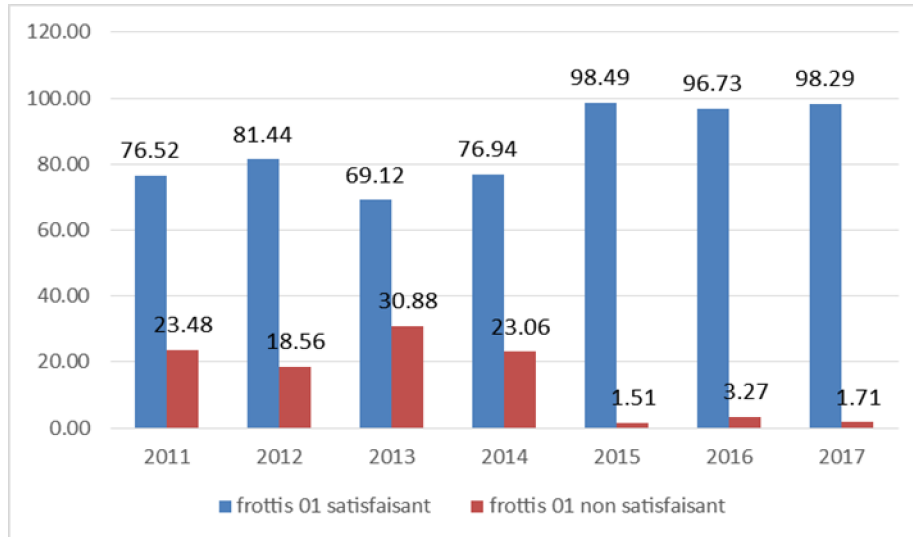


Figure 2. Evolution de la qualité du premier frottis.

Le taux des frottis qualifiés satisfaisants réalisés pour la première fois chez les patientes passe de 76% en moyenne pour la période 2011-2014 à plus de 97% en moyenne pour la période 2015-2017 (Fig. 2).

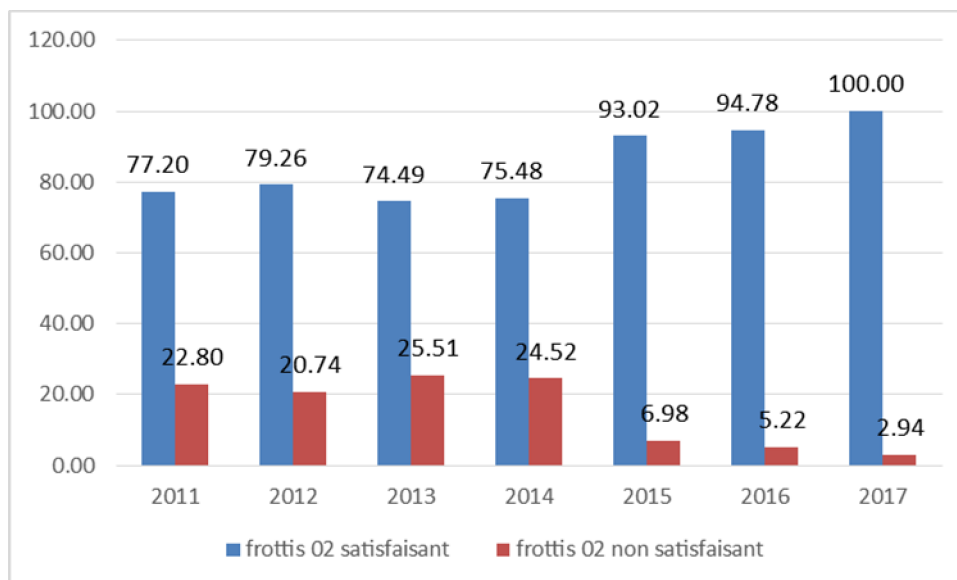


Figure 3. Evolution de la qualité du deuxième frottis.

De même, le taux des frottis qualifiés satisfaisants réalisés pour la deuxième fois chez les mêmes patientes est estimé à 95% durant les années 2015, 2016 et 2017 alors qu'il ne dépasse pas les 76% pour la période précédente (Fig. 3).

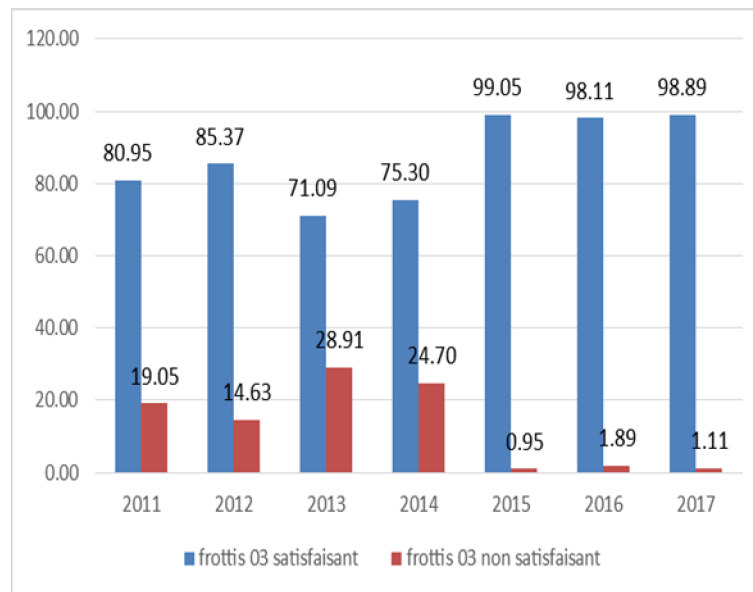


Figure 4.évolution de la qualité du troisième frottis.

Dans ce sens, le pourcentage des frottis qualifiés satisfaisants réalisés pour la troisième fois chez les mêmes patientes avoisine les 98% durant les années 2015, 2016 et 2017 tandis qu'il ne dépasse pas les 78% dans la période précédente (Fig. 4).

3. Evolution du nombre de cas par frottis

Le frottis cervico-utérin s'effectue par un contrôle contenu en vue de suivre la modification des cellules saines ou infectées par le virus d'HPV.

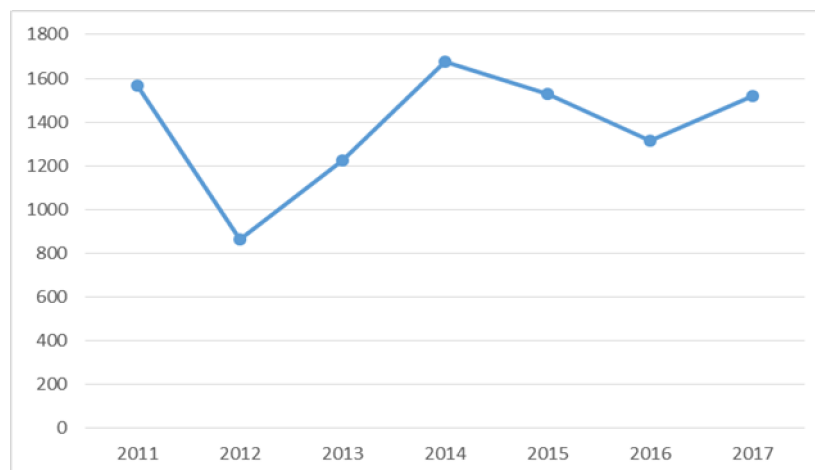


Figure 5.nombre des cas par frottis O1.

Concernant le nombre des patientes ayant réalisé le premier frottis, il est à noter qu'un taux de 16% est enregistré en 2011, alors qu'il est de 8.8% en 2012 avec le nombre le plus réduit. Force est de constater que le nombre le plus élevé et ayant dépassé les 17% est enregistré en 2014. (Fig. 5).

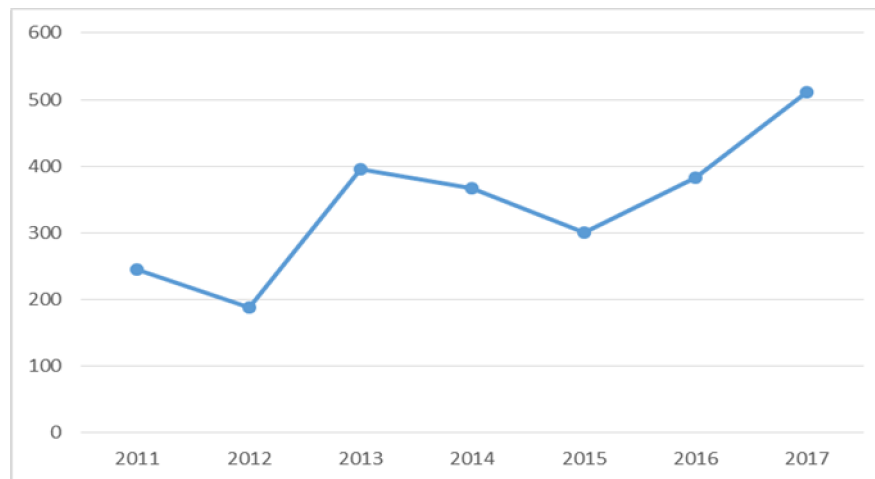


Figure 6. nombre des cas par deuxième frottis.

Selon les données, le taux de frottis réalisés pour la deuxième fois entre 2011 et 2017 s'accroît de manière oscillatoire avec une augmentation remarquable en 2013 dépassant les 16%. Suivi d'une augmentation optimale avoisinant les 21% en 2017 alors que le taux le plus réduit est enregistré en 2012 avec un pourcentage de 7% (Fig.6).

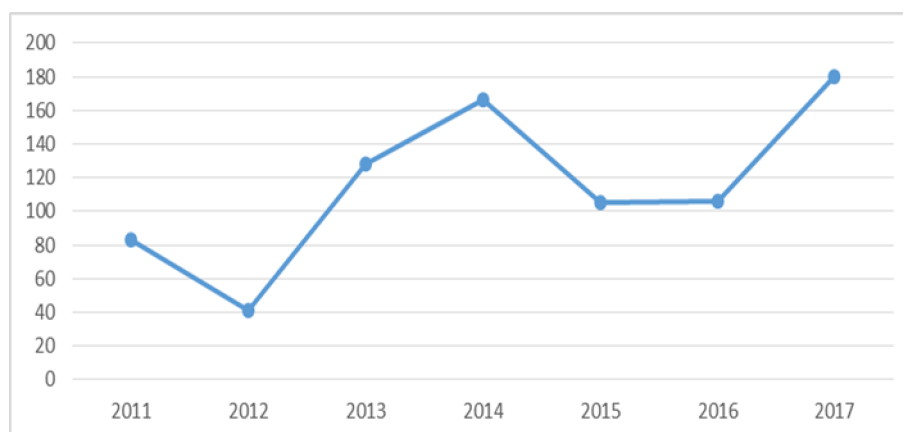


Figure 7. Nombre des cas par troisième frottis.

De même, le taux de frottis réalisés pour la troisième fois le plus élevé est enregistré en 2017 dépasse les 22%. Puis de 20% en 2014 alors que le nombre le plus réduit est enregistré en 2012 de 5% (Fig. 7).

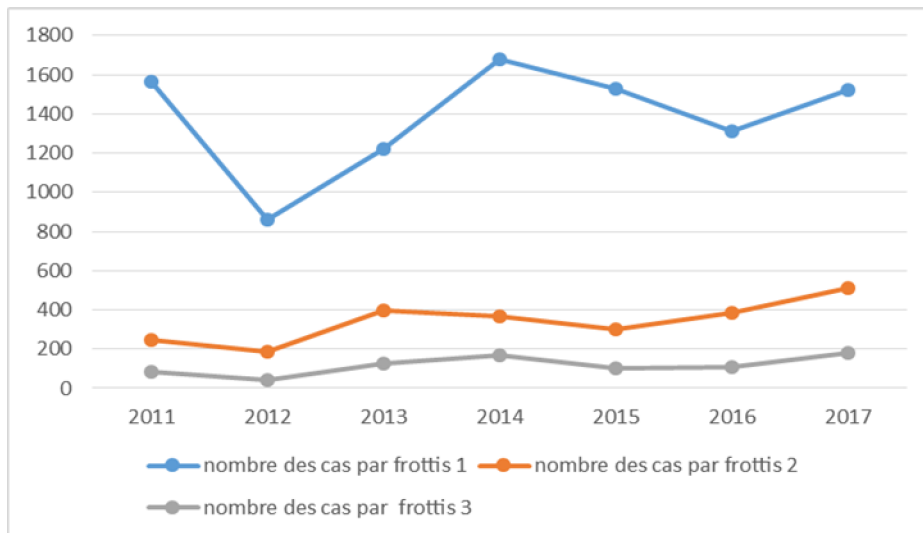


Figure 8. Evolution du nombre de cas par frottis.

Les données de la figure ci- dessus montrent que le nombre des patientes ayant réalisé le premier frottis est plus élevé avec un pourcentage dépassant les 75% suivi d'un deuxième frottis de 18%. Alors que, le frottis de troisième fois montre le nombre le plus faible (6%) pendant la période 2011-2017 (Fig. 8).

4. comparaison entre les cas normaux et anormaux

L'infection par l'HPV est connue par une prévalence large et son évolution varie au cour de temps.

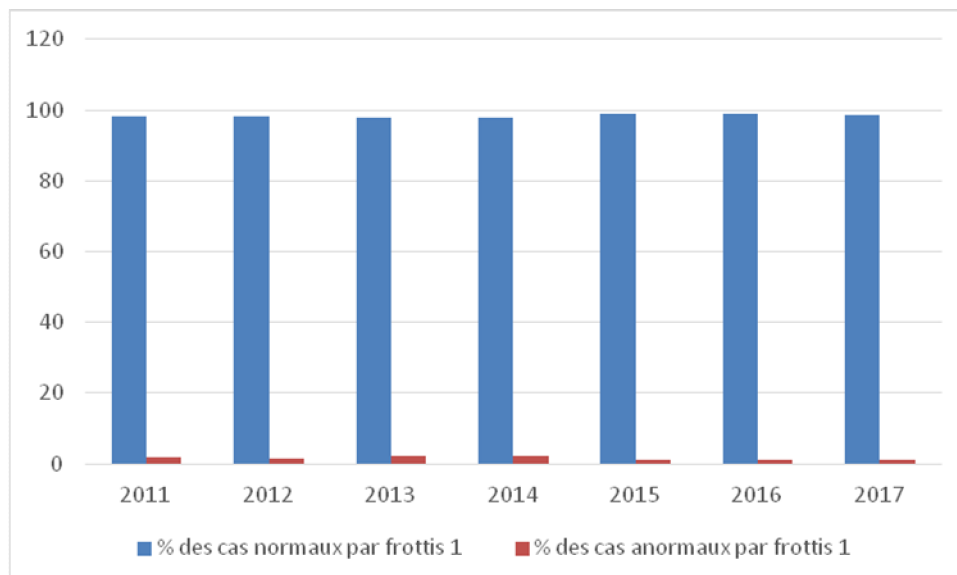


Figure 9. Comparaison entre le nombre des cas normaux et anormaux au premier frottis.

Pour le premier frottis, le pourcentage des patientes infectées par l'HPV est le plus élevé en 2014 (2.2%) et le moins élevé durant La période s'étalant de l'année 2015 jusqu'à 2017

avec un taux de l'ordre de 1.1%. Les années 2011 et 2012 ont enregistré un taux de 1.7% alors que 2% a été celui de l'année 2013 (Fig. 9).

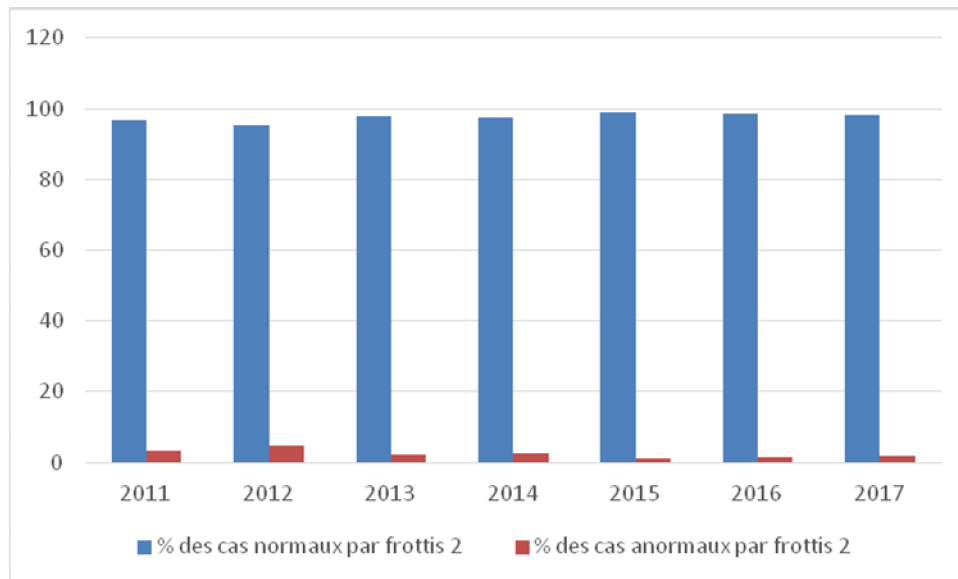


Figure 10. Comparaison entre le nombre des cas normaux et anormaux au deuxième frottis.

Selon les données, le nombre des cas anormaux ayant réalisés le deuxième frottis le moins élevé est enregistré dans la période 2015-2017 de 1,5%. Ensuite de 2,3% en 2014 et 2013 puis de 3,2% en 2011. Alors que le taux le plus élevé est enregistré en 2012 avec un pourcentage de 4,7% (Fig. 10).

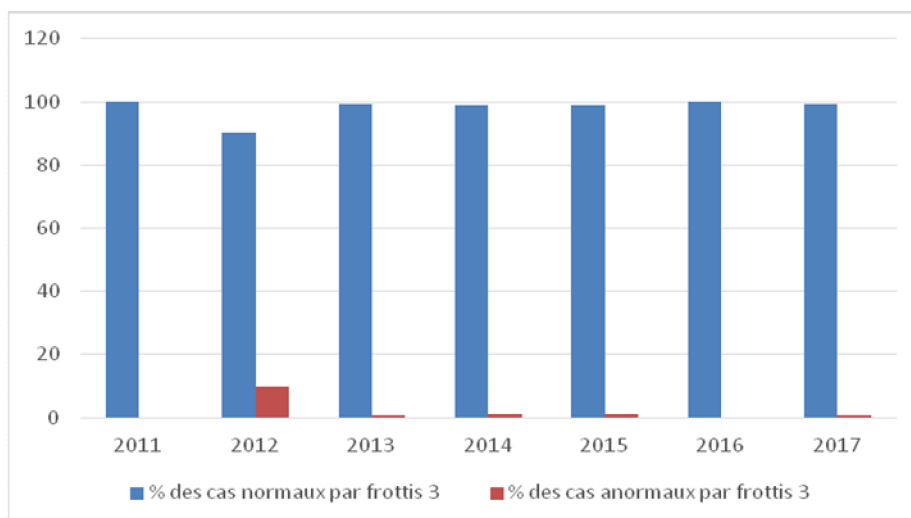


Figure 11. Comparaison entre le nombre des cas normaux et anormaux au troisième frottis.

Dans ce contexte, le nombre des cas anormaux ayant réalisés le troisième frottis le plus élevé est enregistré en 2012 de 9,7% alors qu'il réduit dans les années 2013, 2014, 2015 et 2017 avec un pourcentage de 0,8%. Alors qu'on n'enregistre aucune infection d'HPV dans les années 2011 et 2016 (Fig. 11).

5. comparaison entre les cas normaux

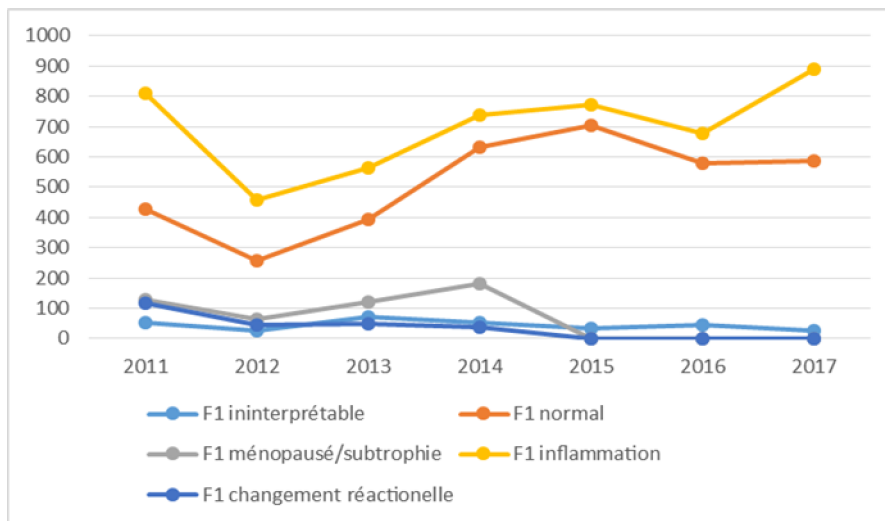


Figure 12. Comparaison entre le nombre des cas normaux par premier frottis.

Le taux des cas normaux ayant réalisées le premier frottis diffère significativement pendant la période 2011-2017. Cependant, Les cas inflammatoires ont la majorité en une moyenne de 701 cas. Puis les cas normaux avec 511 cas. Alors que les autre cas ont un frottis (ininterprétable, ménopause, à changement réactionnelle) sont enregistrés un taux très faible avoisinant les 50 cas (Fig. 12).

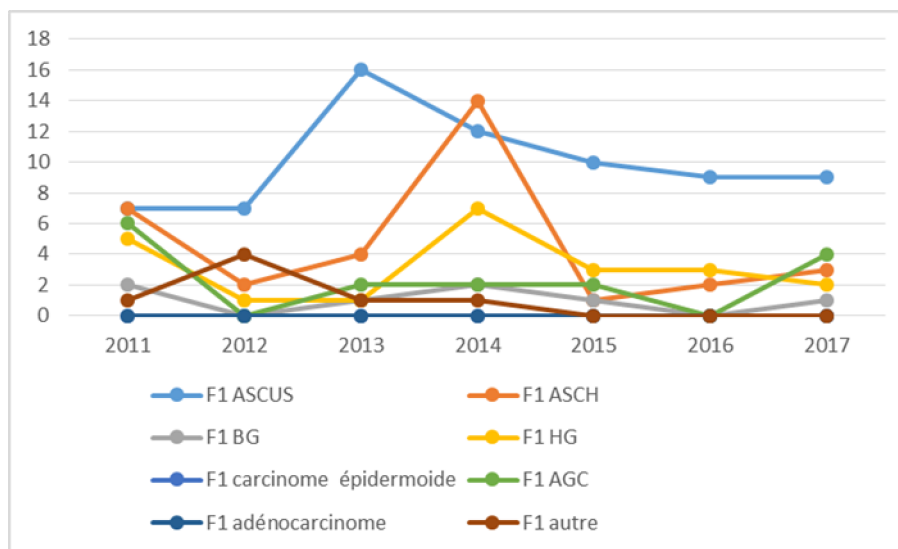


Figure 13. Comparaison entre le nombre des cas anormaux par premier frottis.

Les résultats de nombre des cas anormaux ayant réalisés le premier frottis dans la période 2011-2017 indiquent que les ASCUS représentent le type d'anomalies le plus dépisté en moyenne de 10 cas, avec un pic de fréquence de 16 cas en 2013. Alors que les

autres cas (ASC-H, BG, HG, AGC, carcinome épidermoïde, adénocarcinome et autre) ont une présence faible en moyenne de deux cas dans tous les années, sauf l'ASCH enregistré un nombre très important avec 14 cas en 2014 (Fig. 13).

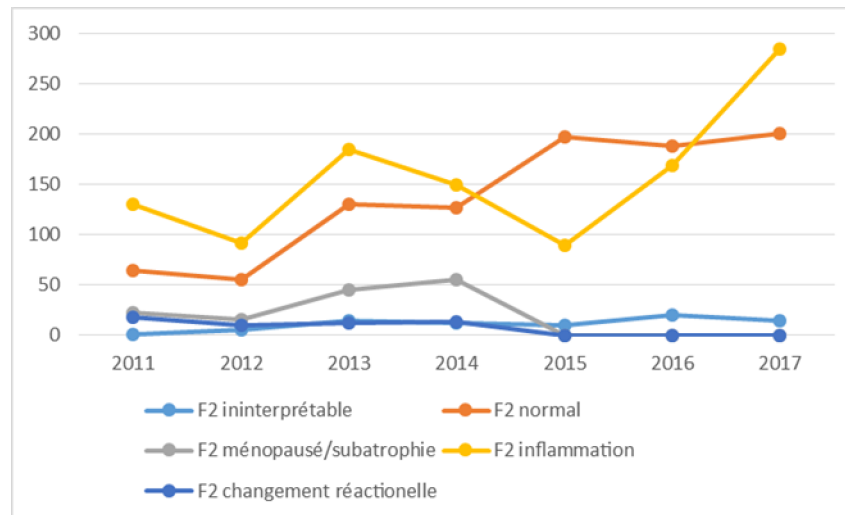


Figure 14. Comparaison entre le nombre des cas normaux suite au deuxième frottis.

Les résultats présentent le nombre des cas normaux ayant réalisés le deuxième frottis, sachant que le nombre des cas ayant des frottis inflammatoires est plus élevé que les cas normaux, on enregistre en moyenne 139 cas durant la période s'étalant de 2011 à 2014 avec un pic de 285 cas en 2017.

Par ailleurs, 193 cas normaux sont enregistrés durant les deux années 2015 et 2016. Néanmoins, les autres cas notamment ceux des frottis (ininterprétable, ménopause et à changement réactionnelle) ont une présence faible de 13 cas qui se sont manifesté dans la période d'étude (Fig. 14).

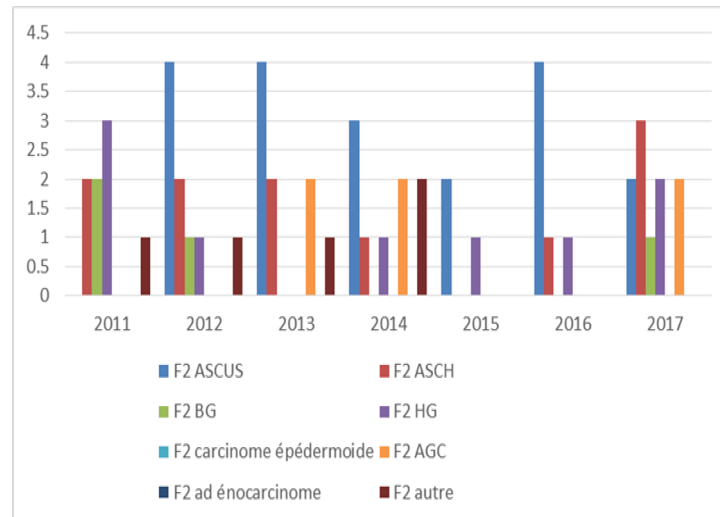


Figure 15. Comparaison entre le nombre des cas anormaux par deuxième frottis.

Le résultat de la comparaison entre le nombre des cas anormaux ayant réalisés le deuxième frottis montre une présence majeure de l'ASCUS qui est de trois cas alors que la présence des autres cas est faible dans la période d'étude.

D'autre part, notons qu'en 2011 le nombre des cas est le plus élevé et il se manifeste dans les frottis d'HG avec trois cas, puis le BG et l'ASCH de deux cas (Fig. 15).

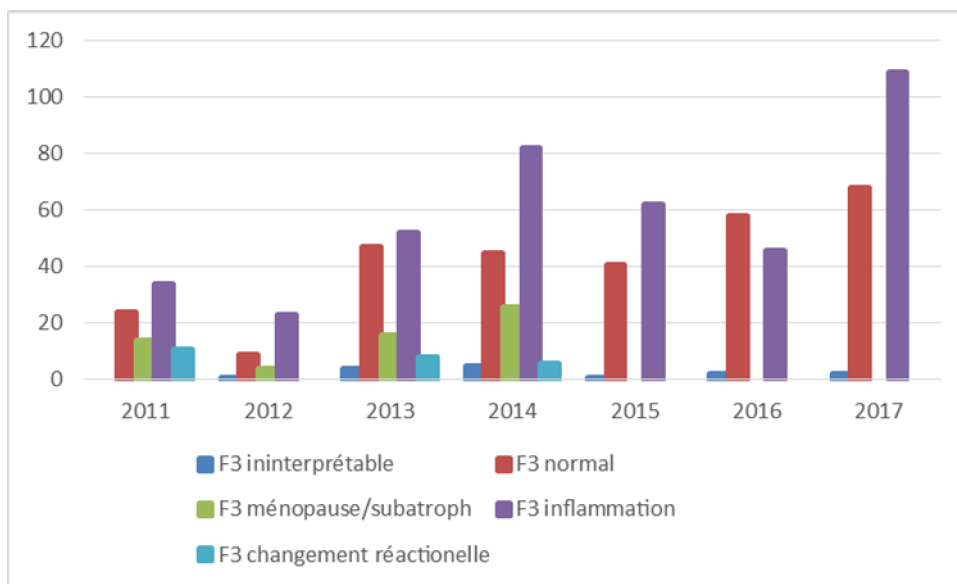


Figure 16. Comparaison entre le nombre des cas normaux par troisième frottis.

Concernant le nombre des cas normaux ayant réalisés le troisième frottis, la fréquence des cas inflammatoires est la plus élevée avec une moyenne de 58 cas, puis les cas normaux avec 48 cas. Quant au nombre du frottis (ininterprétable, a changement réactionnelle), il demeure considérablement faible avec une moyenne de cinq cas pendant la période d'étude (Fig. 16).

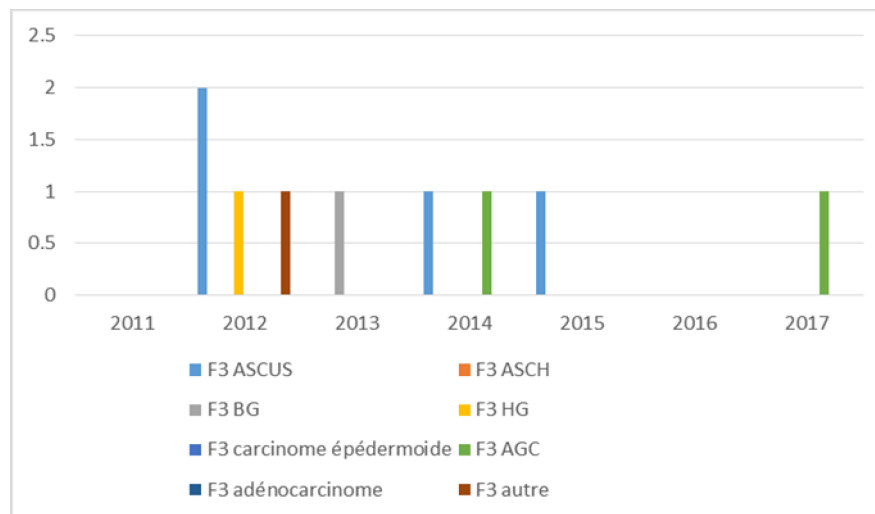


Figure 17. Comparaison entre le nombre des cas anormaux par troisième frottis.

Les résultats de la figure ci-dessus, nous permettent d’observer les variations du nombre de cas anormaux dans le troisième frottis et qui se manifeste essentiellement par le fait que l’infection par l’HPV est majoritairement nulle dans les années 2016 et 2011, avec une absence totale du frottis d’un carcinome épidermoïde, d’ASCH et d’adénocarcinome dans toute la période d’étude.

En outre, les autres frottis sont présents comme suit : Un seul cas est enregistré pour l’HG en 2012 ainsi que le BG respectivement durant les années 2012 et 2013.

Enfin l’AGC ne dépasse pas un seul cas en 2014 et en 2017 mais l’ASCUS est plus répandu en 2012 avec deux cas alors qu’un seul cas dans les années 2014 et 2015 (Fig. 17).

Discussion

Discussion

L'âge de la patiente constitue un facteur important déterminant de l'infection par *Papilloma Virus Humain* (HPV) au sein des populations. La répartition des fréquences de classes d'âge des patientes ayant réalisé le premier frottis varie significativement durant la période d'étude (2011 - 2017).

Le dépistage du cancer du col utérin qui se fait par un examen cytologique à l'aide du frottis cervico-utérin a commencé dans les années 1950 et a prouvé depuis le début son efficacité dans les pays industrialisés en réduisant le taux mortalité induite par ce type de cancer de plus de 50 % (Bennis et al. 2007).

Cette étude a pour objectif d'apprécier l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col de l'utérus à travers l'analyse cytologique des frottis cervico-utérins. Ce genre d'étude permettra d'évaluer la qualité du frottis réalisés dans les laboratoires d'analyses, connaître les classes d'âge les plus affectées, repérer puis classer les cellules anormales et/ou tumorales selon le type d'anomalies, connaître le stade tumoral le plus fréquent dans une population de donnée et, par conséquent, de savoir si le dépistage se fait à un stade précoce ou tardif afin de sensibiliser les femmes du danger de cette maladie.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus montrent que le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus diminue significativement durant les dernières années. Il est à noter que la majorité des patientes infectées par l'HPV ont un âge supérieur ou égal à 50 ans. Heard Anne Gallay et al. (2011) ont signalé que le taux d'infection par l'HPV en France atteint son maximum chez les patientes ayant 65 ans d'âge et plus. Cela peut être expliqué principalement par les changements de l'activité sexuelle qui peuvent être la cause de nouvelles infections et aussi du fait que les infections latentes peuvent se réactiver en particulier après la ménopause, suggérant des interactions entre les hormones stéroïdes et le cycle cellulaire de l'HPV. Par contre, Tebeu et al. (2005) ont signalés que les femmes qui présentaient des lésions pré-invasives étaient significativement jeunes d'âge.

En ce qui concerne l'évolution du nombre de patientes par type de frottis, les femmes sont devenues plus conscientes et elles ont commencé à réaliser les frottis cervico-utérins dans les dernières années mieux que les années passées comme elles reviennent à faire le deuxième ou le troisième frottis comme préconisé par les médecins.

Plus de 1500 cas enregistrés ont réalisé leur premier frottis et 400 cas ont fait leur deuxième frottis alors que seulement 180 cas ont réalisé leur troisième frottis. Boublenza et al. (2012) ont également rapporté que 85 % des femmes se sont présentées au dépistage pour la première fois, cela peut être expliqué par manque de la culture sur dépistage du col utérin chez les femmes.

De même, le nombre de patientes atteintes par l'HPV diminue durant les dernières années à 73 cas pendant la période (2015-2017). Néanmoins, 147 cas ont été enregistrés durant les années 2011 à 2014. Cela peut être expliqué par la connaissance due à l'implication du professionnel de la santé comme les sages-femmes ou suite à la sensibilisation par le biais des medias audiovisuelles ce qui a été également enregistré dans cette étude. Aussi bien, il y a une réduction des facteurs des risques (évolution de mode de vie, nombre des partenaires réduit, rapports sexuels protégés).

En ce qui concerne l'évaluation de la qualité des frottis, une augmentation significative du taux de frottis qualifiés satisfaisants avec plus de 96 % dans les dernières années indiquant la fiabilité des résultats. Des résultats similaires ont été rapportés par Beltzer et al. (2017) indiquant que 98 % des frottis ont été qualifiés satisfaisants. Par contre, Nahet et al. (2015) ont signalés que le taux de frottis qualifiés satisfaisants dans le Sud de l'Algérie était autour de 10.4 % seulement. Cela peut être expliqué par l'activité de dépistage du cancer de col utérin et le respect des techniques de dépistage (prélèvement, étalement, fixation, coloration...) dans nos régions alors que ces techniques ne sont pas malheureusement dans le sud de l'Alger.

La caractérisation des frottis qualifiés normaux a montré que les frottis inflammatoires étaient les plus fréquents dans la région d'étude surtout durant les dernières années. Nahet et al. (2015) ont signalé également la dominance des frottis inflammatoires (72.8%) dans le sud d'Alger. Cela est dû principalement à des infections d'origine bactérienne, virale ou parasitaire ou à cause d'une mycose due au stérilet. Nonobstant, les changements réactionnels bénins ont constitués le type de frottis le plus dominant (43 %) dans les recherches de Boublenza et al. (2012) dans l'ouest Algérien.

Cependant, la caractérisation des frottis qualifiés anormaux a montré que le type d'anomalie le plus fréquent est l'ASCUS avoisine de 25 % et l'AGC environ de 12 %. Des résultats similaires ont été rapportés par Boublenza et al. (2012) dans l'ouest Algérien avec une dominance de frottis de type ASCUS (40.6 %) ainsi que par Nahet et al. (2015) dans le sud de l'Algérie. Par contre, Missaoui et al. (2010) ont rapporté la dominance de l'HPV à bas risque (76.7 %) en Tunisie. Ces auteurs ont signalé également que l'infection à l'HPV n'a pas induit de majeures lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin en Tunisie.

Selon les travaux de Ould Mohamed Salem (2010), l'AGC était rarement observé avec un taux d'environ de 0.5 % de spécimens de dépistage.

Le test de Papanicolaou est considéré comme étant un test très spécifique mais de sensibilité modérée. Ainsi, grâce à sa spécificité, le dépistage cytologique identifie une proportion importante de femmes qui ne manifestent pas de lésions de haut grade ou carcinome invasif. Cependant, sa sensibilité modérée fait qu'il identifie seulement une proportion relativement modeste de femmes présentant des lésions de haut-grade ou de cancer. De même, la quantité des frottis conventionnels lus sur lame après fixation est inadéquate et sa lecture est difficile (Rappillard 2010).

Les résultats cytologiques obtenus à travers cette étude dépendent de la classification de système de Bethesda. La majorité des médecins prêtent attention au système de la classification et ils indiquent que cette dernière est la plus valide. Par contre, plusieurs médecins se réfèrent au problème de doute pour la prise de décision concernant les frottis de type ASCUS (Glannaka 2013) vu que le diagnostic diffère entre les observateurs et le doute persiste toujours concernant la présence de l'HPV (Ould Mohamed Salem 2010).

Conclusion

Conclusion

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de la santé publique, surtout dans les pays en voie de développement où il représente la cause majeure de décès chez la femme au niveau national et mondial, puisqu'il entraîne une morbidité et une mortalité importantes.

Dans ce contexte, ce travail s'intéresse à l'étude cytologique du cancer du col de l'utérus dans la région de Tiaret. Il vise donc à apprécier l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col de l'utérus, à partir de l'examen cytologique des frottis cervico-utérin, en vue de contribuer à l'évaluation des activités de dépistage de ce cancer, et aussi de mettre en relief l'intérêt des frottis cervico-utérins dans le dépistage des lésions cancéreuses.

Les résultats obtenus montrent que la qualité des frottis effectués dans le laboratoire de cytodiagnostics de Zaaroura s'est remarquablement améliorée surtout durant les dernières années. En outre, il a été constaté que la majorité des patientes atteintes par l'HPV se situe dans la tranche d'âge supérieure à 50 ans.

Par ailleurs, le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a régressé durant les dernières années. Les frottis inflammatoires sont les plus fréquents parmi les cas normaux alors que les frottis de type atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS) sont les plus fréquents dans les cas anormaux.

En l'occurrence, il sera judicieux de préconiser les recommandations suivantes :

- Respecter les étapes du dépistage depuis le prélèvement jusqu'à l'interprétation,
- Sensibiliser les professionnels de la santé sur la nécessité d'une meilleure prise de conscience de la gravité de cette pathologie,
- Développer la formation des professionnels de la santé,
- Améliorer et rénover les méthodes de dépistage en recourant à des techniques axées sur le socle de la biologie moléculaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

ALAIN S., HANTZ S., DENIS F. (2010). Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Ministère des Travaux Publics.13(1) : 6-11.

BEAUDIN S., MONTIXI C., NASPETTI M. (2016).Virus HPV-cancer et immunité, France : 3-16.

BEAUDIN S. (2015). Histologie de l'utérus et classification des lésions (pré)cancéreuses du col. ENS de lyon, France : 1.

BELGLAIAA E. (2015). Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l'utérus : implication pour le dépistage et la prévention. Thèse de Doctorat. Université de Franche-Comté Besançon, France.

BELTZER N., FRANCOISE FH., DUPORT N. (2017). Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France 2010-2014. Vers la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2-3, France: 30.

BENNIS S., MENIAR S., AMARTI A., BIJOU A. (2007). La place du frottis cervico-vaginal dans le diagnostic du cancer du col utérin au Maroc, région fésboulemane. Eastern Mediterranean Health Journal. 13 (5): 1157.

BERGERON C., CARTIER I., GULDNER L. (2005). Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête Crisap, 2002. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2: 5.

BOUBLENZA L., MOULESSEHOUL S., BELDJILLALI H., HADEF K., BOULENOUAR F., CHABNI N., MEGUENNI K. (2013). Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. African Journal of Cancer. 5(1): 11-15.

BOUHADEF A., ASSELAH F., BOUDRICHE A. (2005). Cytopathologie de dépistage des précurseurs et du cancer du col de l'utérus. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière-direction de la population, Algérie : 172-173.

BOUHADEF A., ASSELAH F., BOUDRICHE A., CHAOUI N., BENSERAI F., KADDOURI-SLIMANI A. (2016). Cytopathologie de dépistage du cancer du col de l'utérus. Institut National de Sante Publique. 2^{ème} édition, Algérie.

CHIGNIER P. (2014). Pertinence du dépistage du cancer du col de l'utérus au sein d'un établissement de santé. Mémoire d'état de sage-femme. Université d'Auvergne, France.

DOUVIER S., DALAC S. (2004). Infections à papillomavirus Humain. EMC-Maladies Infectieuses .1: 238-239.

DUFIT V., ADENIS A., DOUINE M., NAJIOULLAH F., KILIE O., MOLINIE V., CATHERINE D., THOMAS J., BROUSSE P., CARLES G., LACOSTE V., CESAIRE R., NACHER M. (2016). Epidémiologie de l'infection à papillomavirus humain chez les femmes âgées de 20 à 65 ans résidant dans des communes isolées de guyane françaises : adapter l'action au territoire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 34 :589.

GAIFFE E. (2011). Les cellules apoptotiques vecteurs d'oncogènes viraux : une voie alternative de la carcinogenèse associée aux HPV. Université de Franche-Comté, France.

GIANNAKA D. (2013). La prise en charge des patientes ayant un frottis cervico-utérin anormal en médecine générale. Thèse de doctorat. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen, France.

GRAU M. (2013). Connaissances, attitudes et pratiques des cadres de contact de l'armée de terre vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles. Université de Lorraine, France.

GROSJEAN J., CLAVE D., ARCHAMBAUD M., PASQUIER C. (2014). Bactériologie et virologie pratique .2^{ème} édition.de Boeck, France : 241.

HACHANA M. R. (2009). Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre Tunisien. Thèse de doctorat. Université de Monastir, Tunisie.

Haute Autorité de Santé, Institut National du Cancer (2010). Guide-affection longue durée : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –cancer invasif du col utérin. France : 5.

HEARD ANNE GALLAY I., FIFMAN V., DUPORT N., DACHEZ R., LEVY-BRUHL D., FAVREL M. (2011). Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, Bulletin épidémiologique hebdomadaire: 316.

ISAUTIER S. (2012). Place de la vaccination antipapillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. Université de Lorraine. Nancy, France.

MISSOUI N., HMISSA S., TRABELSI A., YACOUBI M. T., NOUIRA A., FRAPPART L., MOKNI M., KORBI S. (2010). Prévalence des infections à papillomavirus (HPV) dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin en Tunisie. *Annales de Biologie Clinique*. 68 (3) : 297-303.

MOUGIN CH., HUMBEY O., GAY C., RIETHMULLER D. (2000). Papillomavirus Humain, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* .29(1) : 13-20.

NAHET A., BOUBLENZA L., HASSAINE H., HOCEINI A., ZILABDI M., MASDOUA N. (2015). Étude rétrospective de l'évaluation des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans une région du sud d'Alger entre 2008 et 2011. *Lavoisier*. 7: 168-172.

Organisation Mondiale de la Santé (2001). Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles .Genève, suisse : 1.

Organisation Mondiale de la Santé (2017). La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles. 2^{ème} édition. Etats-Unis d'Amérique : 40-45.

OULD MOHAMED SALEM M. Y. (2010).le frottis cervico-vaginal. Thèse de doctorat en médecine. Université Hassan II Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, Maroc.

Programme de Technologie Appropriée en Santé (2010). Prévention du cancer du col utérin : mise à jour sur la vaccination et le dépistage .*Outlook*. 27(2) : 2.

RAPPILLARD A. (2010). Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. Université Claude Bernard - LYON 1, France.

ROUQUILLE N. (2009). Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Thèse de doctorat. Université de Joseph Fourier .Grenoble, France.

SAINDOU M. (2013). Prévalence et déterminants des infections sexuellement transmissibles chez les femmes enceintes de Mayotte : étude épidémiologique concernant le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B et du *treponema pallidum*. Thèse de doctorat. Université Claude Bernard Lyon 1, France.

TEBEU P. M., SANDJONG I., NKELE N., FOKOUA S., ACHU P., KOUAM L., SAMADOH A. (2005). Lésion précancéreuses du col utérin en zone rurale: étude transversale. *Médecine d'Afrique Noire*. 52 (1) : 29.

TOURTUYAUX-JULIAC S. (2011). Evaluations des connaissances sur les IST, des adolexents du Grand Nancy-proposition d'actualisation des messages de prévention primaire, délivrés en Médecine Générale .thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy, France.

VAUBOURDOLLE M. (2013). Infectiologie. 4 eme édition. Le moniteur. France : 560-561.