



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Expression des métalloprotéinases matricielles dans le cancer du col utérin

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 24 Mai 2019

Par Madame Sandrine ROUSSET-ROUVIERE

Née le 23 avril 1991 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HOUVENAEGHEL Gilles

Président

Monsieur le Professeur OLIVE Daniel

Assesseur

Monsieur le Professeur LAMBAUDIE Eric

Assesseur

Monsieur le Professeur CARCOPINO Xavier

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGÉON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

Je dédie cette thèse à Matthieu, l'Amour de ma vie

La plus grande chance de ma vie, c'est de t'avoir rencontré
Tu me rends heureuse chaque jour.
Tu es un mari et un père extraordinaire.
Merci pour ton soutien inconditionnel pendant ces longues années d'étude
Merci pour ton amour, ta gentillesse et ta générosité
Merci d'avoir fait de moi ta femme

Je dédie cette thèse à notre fils Gabriel

Tu es dans notre vie depuis seulement quelques semaines,
désormais on n'imaginerait plus notre vie sans toi.
Ta naissance était un moment magique et depuis, notre amour pour toi ne cesse de grandir
Je suis si heureuse d'être ta maman

A mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Gilles HOUVENAEGHEL,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse.

Je suis impressionnée par vos compétences chirurgicales dans tous les domaines du corps humain (même les sternums qui ne résistent pas longtemps !). Etre votre interne est un réel plaisir par le calme et la sérénité que vous dégagez lorsque vous opérez.

J'espère pouvoir profiter de mon clinicat dans votre service pour apprendre votre rapidité et votre précision.

Je suis également admirative de la multitude de projets que vous êtes capable de mener de front, de l'immense champ de vos connaissances, de votre dynamisme et de votre gentillesse.

Soyez assuré de ma plus grande admiration et de mon profond respect.

A mon Maître et membre du Jury,

Monsieur le Professeur Daniel OLIVE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous remercie également de m'avoir soutenue dans la conception et la réalisation de mon projet de Master.

Je suis admirative de la multitude de projets que vous êtes capable de mener de front et de l'immense champ de vos connaissances.

Soyez assuré de ma plus grande admiration et de mon profond respect.

A mon Maître et membre du Jury,

Monsieur le Professeur Eric LAMBAUDIE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Je suis impressionnée par vos compétences chirurgicales. Votre rigueur, votre minutie et l'énergie que vous mettez pour former vos internes et assistants sont une chance formidable pour notre formation.

J'espère pouvoir profiter de mon clinicat dans le service pour apprendre votre rapidité et votre précision.

Merci pour les cours que vous nous avez dispensés, à nous les internes.

Enfin, je vous remercie de m'avoir guidée dans la conception et la réalisation de mon projet de Master.

Soyez assuré de ma plus grande admiration et de mon profond respect.

A mon Maître et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Xavier CARCOPINO,

Je vous remercie de me faire l'honneur de diriger ma thèse.

Vous êtes pour moi un modèle depuis que j'ai ouvert votre livre de gynécologie obstétrique pendant mon externat et le moteur principal qui m'a poussée à choisir cette spécialité.

Le soin et l'énergie sans faille que vous mettez à l'enseignement est une chance extraordinaire pour nous et je vous en remercie.

Je suis également impressionnée par le champ de votre expertise allant de la colposcopie, à l'obstétrique et surtout en passant par vos compétences chirurgicales.

Par ailleurs, votre relation avec les patients, associant honnêteté, bienveillance et empathie, est pour nous un exemple à suivre.

Soyez assuré de ma plus grande admiration et de mon profond respect.

A mes Maîtres et Professeurs,

Pr Léon BOUBLI, Pr Claude D'ERCOLE, Pr Ludovic CRAVELLO, Pr Florence BRETELLE, Pr Aubert AGOSTINI, Pr Blandine COURBIERE,

Je vous remercie pour votre enseignement.

Je remercie

A l'Hôpital Nord

Dr CHAU pour votre enseignement en échographie, Dr PUPPO et Dr PIECHON, toujours agréable d'être en garde avec vous, *Julie* pour ton enseignement et ta passion pour l'obstétrique, ton envie d'améliorer notre apprentissage.

Mélinda, merci pour ta bonne humeur, ta passion pour l'échographie et l'obstétrique. C'est un immense plaisir de travailler avec toi. Merci de nous avoir fait découvrir Gabriel avec sérénité et compétence pendant la grossesse.

A toutes les sages-femmes de l'hôpital Nord : je ne peux pas toutes vous citer, mais vous êtes ma rencontre coup de cœur de mon 1^{er} semestre à l'APHM. Depuis ce semestre aux GRE, j'admire votre gentillesse et vos compétences. Merci de nous apprendre et de nous apporter autant à nous les internes. On a de la chance de vous avoir. Travailler avec vous va beaucoup me manquer.

A l'Hôpital de la Conception

Patrice, merci pour ton enseignement en chirurgie et ton implication dans notre formation.

Dr GUIDICELLI, Dr CAPELLE, *Claire, Audrey, Hélène, Emmanuelle*, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A l'Institut Paoli-Calmettes

Dr COHEN,

Vous êtes pour moi un modèle sur bien des aspects. Tout d'abord sur le plan humain, la qualité de vos relations avec les patientes, la patience et l'empathie dont vous faites preuve m'ont particulièrement marquée lors des consultations que j'ai eu la chance de partager avec vous.

Vous m'avez fait découvrir et adorer la chirurgie sénologique, sa richesse et sa complexité. Etre au bloc avec vous était un réel plaisir pendant ces deux semestres. J'ai hâte de pouvoir continuer d'apprendre à vos côtés. Soyez assuré de ma plus grande admiration et de mon profond respect.

Dr BUTARELLI,

Votre calme et vos compétences chirurgicales m'ont impressionnée pendant ces deux semestres à l'IPC.

Marie,

Marie l'artiste ! Tes reconstructions, c'est de l'art. Merci d'avoir à chaque fois la même patience pour nous expliquer à nous les internes, les différentes étapes des temps opératoires. C'est un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Sandrine,

Un immense Merci pour tout ce que tu m'as appris ! Tu es à la fois Speedy Gonzales et celle qui sait tout opérer, ça fait rêver ! Les reconstructions, les pelvis, la chirurgie mammaire ! La totale !! C'était une vraie chance et un réel plaisir d'apprendre à tes côtés. Merci aussi pour les pauses café qui ne sont pas volées au milieu de tout ce travail !

Je n'ai pas pu être assez au bloc avec toi à mon goût... j'espère qu'on se rattrapera !

Camille,

Trop dommage, on ne s'est pas beaucoup vu pendant ces deux semestres... :

En tout cas, le peu de fois où j'ai pu opérer avec toi, c'était génial ! J'ai énormément appris, tout est clair avec toi ! J'ai hâte de la suite.

Laura,

Il faudrait une page entière pour faire des remerciements dignes de ce nom. Depuis mon 3^{ème} semestre à la CO3, tu es l'assistante/PH qui m'as le plus appris (et pas que au bloc opératoire !). En même temps, est-ce qu'il y a une seule chose que tu ne saches pas faire ?!!

Merci pour la patience infinie que tu as eue à mon égard pour m'apprendre à opérer (mais tu as encore du boulot !)

Un spécial merci à ton canapé ! ;)

Mellie,

C'est grâce à toi que j'ai pu faire cette thèse ! Bravo pour ton travail initial et merci pour ton aide et tes réponses à mes multiples questions. Merci aussi pour ta patience et ce que tu m'as appris au bloc pendant ces deux semestres.

Oona, Julien et Guillaume, c'était un grand plaisir d'être au bloc avec vous, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A toute l'équipe de l'HDJ : Anne, Zoé, Hélène, Marion, Cécile, Charlotte, Delphine, Laurence et Houda et toutes les autres.

A toute l'équipe du service de Chirurgie Onco 2 : Corinne, Caro, Leslie, Barbara, Alex, Rose-Anne, Nour et toutes les autres.

A Avignon, Service du Dr LUNEAU

C'est chez vous que j'ai fait mes premiers pas.

Un merci particulier au Dr LUGANS qui nous a transmis, avec *Sophia* notre passion pour la chirurgie. C'est avec toi que j'ai fait ma première GEU et mes premiers jumeaux ! Une expérience incroyable.

Merci aux sages-femmes de l'hôpital d'Avignon qui m'ont appris à faire un accouchement. Ces moments étaient magiques. Merci pour votre gentillesse.

A Aix-en Provence, Service du Dr LINZBERGER

Ce stage avec vous était génial ! J'ai rarement autant rigolé et appris en même temps !

Merci à *Nathalie*, pour la bonne humeur que tu sais insuffler dans ton service et pour tout ce que tu m'as appris au bloc.

Merci à *Eric* pour ses saucisses et ses expressions mythiques, à *Rémi* « et tu le fends !! » (Qu'est-ce que c'était cool ces laparo de l'espace !).

Un immense merci à *Anne-Sophie* : coup de cœur pour toi dès le premier jour ! C'est trop triste que tu sois si loin ! J'ai adoré ces 6 mois avec toi.

A mes ainé(e)s en gynécologie

Charlotte, c'est grâce à toi que j'ai choisi gynéco depuis mon passage en tant qu'externe aux GRE à Nord. Tu étais l'interne trop belle, trop gentille et qui savait tout faire. Et, pas étonnant, tu es toujours la même en tant que chef. J'ai adoré faire mon semestre en salle d'accouchement avec toi. Un immense merci pour ces instants magiques que nous avons vécus avec Matthieu grâce à toi pour la naissance de Gabriel. C'était l'accouchement de mes rêves.

Imane, mais whaaaaou !! Tellement forte, autant en obstétrique qu'en chirurgie. Je me rappelle d'accouchements mémorables avec toi (incroyable ..., avec toi, ça passe toujours, même le col mais c'est vrai, il ne faut pas le dire). Semestre génial en salle avec toi.

Candice, la douceur et la beauté, *Fanny*, la gentillesse et le sourire, *Fabienne* la force tranquille, *Isabelle/Isa*, « on adore cette patiente », *Cécile*, tu étais là pour mes premiers pas aux GRE, *Audrey*, tes 6 premiers mois d'assistante, tu savais déjà tout faire !

Katia, merci pour ton suivi si agréable : compétence et zen-attitude.

A toutes les personnes que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de cette année de recherche

Olivia, bon ... on ne s'est pas vraiment rencontré cette année... Je me rappelle de notre sortie classe verte cheval en CM2 et des sessions élastiques dans la cours de récréation ! Tellement de chance d'être en Master avec toi cette année : tu es un soutien sans faille. Promis, je reviens très vite ! On a des sessions escalade à rattraper !

Clara, coup de cœur, j'ai trop de chance d'être encadrée par toi pour mon Master. Merci pour ta patience et tes corrections pour les demandes de bourses (mais le gros du boulot est à venir !)

Laurent, Merci pour ton aide précieuse pour la thèse, ta gentillesse, tes réponses rapides à mes mails toujours trop longs.

L'équipe d'ICEP (Emilie, Marion et Anne), j'ai adoré ce mois de janvier avec vous ! Merci pour votre gentillesse, votre accueil et vos conseils baby et IHC.

Julia (Maruani), coup de cœur des rempla ! Le modèle de gynéco que je voudrais être.

Et toute l'équipe de Gynetopia : Nadia, Edith, Dr Marchand, Isabelle et Marie-Ange.

A mes co-internes

A notre groupe de cagolettes

On ne pouvait pas rêver meilleure promo que vous au cours de cet internat : vous n'êtes pas que des co-internes, vous êtes surtout des amies.

Magalie, depuis l'opération Marseille-séduction du début d'internat, on ne se quitte plus pour mon plus grand bonheur.

Tu es la fille la plus motivée et dynamique de tous les temps. On se demande s'il t'arrive d'être parfois de mauvaise humeur. Finalement, on n'aura jamais été co-interne, dommage, on aurait tellement rigolé ! Du coup, on se rattrape en faisant des sorties escalades, marche dans les calanques et apéro... On adore et on espère continuer !!

On a une vraie chance de t'avoir eue comme interne marseillaise par le nombre incalculable de projets nouveaux que tu as su mener à bien pour améliorer la qualité de notre formation : AMIGO, ateliers en tous genres, soirées de folie... un grand merci !

Sophia, ce premier semestre à Avignon avec toi était tellement génial ! C'est avec toi que j'ai découvert les joies de nos premiers accouchements et première GEU en solo ! C'était un plaisir d'être ta co-interne. J'ai hâte que Gabriel rencontre sa future copine, je suis très heureuse pour vous. Un clin d'œil à *Cros-blanc* qui se reconnaitra... ou pas !

Delphine, je ne sais pas si tu te rends compte.... Tu as dormi avec l'ENFANT !!! Delphine, depuis ce premier semestre, c'est un réel plaisir de te côtoyer ! Tu as une énergie débordante, et un franc-parler que j'adore et que j'admire. Impossible de s'ennuyer avec toi, c'est fou rire garanti ! Bientôt un autre copain pour Gabriel, pour mon plus grand bonheur, toutes mes félicitations !

Margaux, tu es un élément indispensable de notre promo, à la fois dynamique, marrante et déterminée, le combo de choc.

Axelle, les cheveux toujours plus fous ! Nature-Peinture, Toujours une histoire marrante à raconter, dommage de n'avoir jamais été en stage avec toi !

A tous mes autres co-internes avec qui ça a été un réel plaisir de travailler

Antoine, c'est toi que je devrais mettre en tout premier dans les remerciements !! Sans toi, cette thèse aurait été de bien moindre qualité, ton aide a été inestimable !! Un immense merci pour le temps et l'énergie que tu y as mis. Je suis impressionnée par tes compétences en informatique, dans tous les domaines de la gynéco-obstétrique, par ta capacité de travail infini (mais garde un peu de temps pour toi !). C'est une vraie chance de t'avoir comme interne marseillais par le soin et le temps que tu mets à transmettre tes connaissances. Tu es fait pour l'enseignement et ça serait pour les internes une chance que tu restes dans le cursus hospitalo-universitaire. Avoir été co-interne avec toi était également un réel plaisir.

Emmanuelle, merci pour tous tes conseils pendant mon internat et ma grossesse ! Tu es un peu ma grande sœur de l'obstétrique et des babys ! Tu m'impressionnes par tous les projets que tu arrives à mener de front

Emilie, tellement génial ce semestre avec toi à l'IPC !! tu es une co-interne de rêve : douce, gentille, serviable, fun... et toujours partante pour un gros muffin cœur coulant chocolat !

Camille, co-interne de mon premier semestre à l'APHM aux GRE ! J'étais tellement impressionnée par toi ! Ton aide a été inestimable pour mes premiers pas de jeune interne balbutiante. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Elena et Elodie, douces et d'une compagnie toujours agréable, dommage de n'avoir jamais été co-interne avec vous ☺

Julia, ma binôme du DPN, tu étais mon soutien pendant ce semestre à la cave ! Tellement forte en DPN !! Dommage que tu sois si loin, j'espère qu'on aura à nouveau l'occasion de passer du temps ensemble. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite professionnelle et personnelle.

Edouard, 3 fois ta co-interne... on peut dire que c'est riche en émotions !! *Edouard* la machine à compliments !

Eva, Sophie, Pierre, Marie, Bérangère, Pauline, Sam-Sam tellement brillants et d'une compagnie si agréable, *Sara* et *Agathe* (Tic-Tac) vous avez illuminé ce semestre à l'hôpital Nord ! *Léa F.* c'était un réel plaisir d'être co-interne avec toi, *Aude* et *Dio, Alice...* et tous les autres

A ma famille

Maman, je te dédie cette thèse à toi aussi, je n'aurais jamais pu réussir à être médecin sans toi. Merci pour ton soutien inconditionnel à la fois moral et matériel pendant ces longues années d'étude (notamment lors des difficiles périodes de Noël, tu vois de quoi je parle).

Etre devenue maman me fait prendre conscience de tous les sacrifices que tu as faits pour nous élever, de toute l'énergie engagée et de tout l'amour que tu nous as donné.

Je n'aurais pas pu rêver meilleure maman que toi.

Papa, Merci beaucoup d'avoir relu ma thèse avec autant de soin.

Merci également pour ton écoute attentive tout au long de mon parcours. Tu es toujours de bon conseil. Tu es aussi probablement le seul de la famille à ne pas t'être perdu au milieu de mes DES/DESC/DIU/Master et autres noms barbares. C'est toi qui nous as insufflé cette passion pour le sport, je ne désespère pas un jour d'être devant toi en ski !

Je te trouve super comme grand-père pour Tim et Alix et je suis sûre que Gabriel a hâte de découvrir le plus possible son Papilou.

Maminou et Grand-Père,

Vous êtes des grands-parents exceptionnels, d'une gentillesse et d'une générosité débordantes.

Maminou, tu es impressionnante. Une vraie fusée en ski à maintenant 79 ans ! J'espère être comme toi quand je serai grand-mère, tu es mon modèle.

Grand-Père, toujours le mot juste et un puits sans fond de savoir et de culture.

Jean-Louis, Merci de rendre ma maman heureuse. Merci également pour votre soutien pendant ces années, notamment en 1^{ère} année. Vous êtes une personne rare, par votre bonne humeur, votre générosité et votre gentillesse. Maman a de la chance de vous avoir.

Martine, Merci de rendre mon Papa épanoui. Tu es un peu comme MacGyver, rien ne te résiste ! Merci pour ta gentillesse, ton franc-parler (et tes supers plats toujours meilleurs les uns que les autres, à chaque fois que l'on vient partager un repas chez vous !)

Stéphane et Christophe, mes grand frères, vous êtes mes piliers, le noyau indestructible de ma famille. Vous avez été mes modèles sur bien des aspects, et d'un soutien précieux dans les situations difficiles de notre enfance. En grandissant, nos relations sont devenues géniales faites de complicité et de partage.

A mes beautiful-sisters, Marie et Mélanie

Mes frères vous ont tellement bien choisies !! Je n'aurais pas pu rêver meilleures belles-sœurs que vous. Grâce à vous, les fous-rires se sont multipliés. J'adore nos réunions tous les 6 !

A mes neveux et nièces

Timothée, mon filleul tellement mignon ! Complètement irrésistible.

Alixette, et son petit caractère déjà bien trempé.

Et Baby en formation, une future cousine de l'âge de Gabriel ! Tellement cool !

Nicole, Pierre et Marianne. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

Nicole et Pierre, vous avez un fils exceptionnel, et lui avez inculqué vos valeurs de gentillesse et de générosité.

Alix et toute la famille Saint Sauveur

A tous nos moments merveilleux dans les montagnes de Vallorcine.

A mes Amis

De la fac

Juliette Mobilette, la fille qui parle le plus vite de tous les temps. Tu es à la fois extrêmement brillante, et hyper fun (selon tes propres mots!), un mélange pas banal. Tu es toujours motivée pour tout, que ce soit un déhanché sur le dance-floor ou une proposition sportive. Tu prends soin de tes amis et tu es toujours disponible et de bon conseil. J'ai de la chance de t'avoir rencontrée.

Floflo Belle-gosse, les cheveux d'or et le physique de rêve, le tout assorti d'un cerveau bien rempli, d'un déhanché de rêve sur le dance-floor et d'une compagnie très agréable ! On ne peut qu'être admirative devant toi ! J'ai beaucoup de chance de vous avoir rencontrées avec *Juju* et *Caro* pendant mon externat, vous y avez ajouté la touche de folie qui a rendu ces années magiques. *Lila* a beaucoup de chance de t'avoir comme maman.

Caro BB, à la fois douce, gentille et dynamique, c'est une chance d'être ton amie. Je suis vraiment très heureuse pour toi et *Marty*, tu sembles être épanouie et tu le mérites !

Jadou et *Marc*, le couple mytchique depuis le lycée !

Marcou, copain depuis le CM2 ! Toujours un plaisir de passer du temps avec toi.

Jadou, je suis la seule de la fac à connaître tes péripéties capillaires, à avoir rencontré ton serpent, et à avoir passé de folles soirées avec les deux *Max* entre autre ! Tellement de bons souvenirs !!

Marie, petite souris, tu es douce et très attentionnée pour tes amis. J'ai adoré nos vacances ensemble : Amsterdam, Bayonne, Madrid !! Tu as été d'un soutien sans faille pendant la D4 ! Je te souhaite plein de bonnes choses avec *Vincent*.

ChaCha, je suis ravie de te voir de plus en plus ces derniers mois. J'ai hâte de rencontrer *bébé Marius*. Il a de la chance de t'avoir pour Maman. Un immense merci pour toutes ces magnifiques photos que tu nous as faites pendant la grossesse et qui nous permettent d'avoir de supers souvenirs. Tu as un vrai talent et j'espère que tu réussiras à faire de la photographie ton métier.

Laurianne, c'est grâce à toi que nous nous sommes mis ensemble avec *Matt*, petite entremetteuse ! Vous êtes trop mimi avec *Tim* ! Bravo pour ton installation à Paris !

Vicky Bitch, un peu trop loin à mon goût à Montpellier, mais on reste quand même en contact et j'en suis ravie !! Tu es pétillante et dynamique, un vrai plaisir de passer du temps avec toi !

Amélie, on ne se voit vraiment pas assez à mon goût ! vivement une bonne sortie en ski de rando, un week-end escalade ou une ascension du sommet de ton choix !

Du Lycée

Gweno, *Hermine* et *Anaïs*, SHAG en force ! Un peu comme mes sœurs, je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre. Pas besoin de mots pour dire à quel point votre amitié compte à mes yeux.

Augustin, *Esme* et *Elisabeth*, votre famille est magnifique, je suis trop heureuse pour vous ! *Elisabeth* a l'air d'être un bébé bonheur, on a hâte de la présenter à Gabriel !

Clémence, copine depuis la grande maternelle ! Ce n'est quand même pas banal ! Tu es une amie fidèle même quand tu es à l'autre bout du monde ! Je suis très heureuse pour toi que tu sembles t'épanouir autant à Bastia ! ouf ! ce n'est pas trop loin ☺

Marine, meilleure voisine de classe possible en terminale, j'adore aller au Mac-Do avec toi.

Bitcho Machine

Camilla alpinicht moderna, loin des yeux mais très près du cœur, à la fois hâte que tu rentres mais en même temps tellement heureuse pour toi que tu réalises un de tes rêves.

Mika et *Laura*, vous êtes beaux tous les deux, on a hâte que vous rentriez pour vous présenter Gabriel et refaire des soirées avec vous et des week-ends/semaine grimpe.

Momo, joyeux farfadet, la force tranquille et la bonne humeur constantes, trop hâte de refaire des grandes voies avec toi

Charles, le seul dont les études sont plus longues que les miennes... une spéciale dédicace à ta sœur.

Chichi, j'espère que tu nous as fait des cookies ??

Toinou, *Charline* et *Candide*, va falloir que vous nous aidiez à faire le mur d'escalade pour Gabriel !

Do-Do, *Nicht*, être ton second de cordée à la Dent du Géant, c'est rigolade à tous les coups et parfum burlesque assuré.

Et vous tous que j'ai eu la chance de rencontrer au fil des années : *Rémi*, *Sophie* on a hâte que Gabriel fasse mieux la connaissance d'*Alice*, *Caro* et *Harry*, *Tot* et *Coralie* un grand bravo pour *Margaux*, *Victorine* et *Guigui*...

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. PATIENTS ET METHODES	3
1. Patientes de l'étude	3
2. Prélèvement et conservation des échantillons cervicaux.....	4
3. Extraction des ARN totaux	4
4. Expression transcriptomique par microarray	5
5. Analyse des transcrits dans les groupes.....	5
6. Ontologie des clusters de gènes	6
7. Analyse immunohistochimique	6
8. Analyse statistique des données de l'IHC.....	10
III. RESULTATS	10
1. Caractéristiques des patientes	10
2. Comparaison des signatures transcriptionnelles	10
3. Comparaison de l'expression protéique des MMPs en IHC	15
IV. DISCUSSION	18
V. CONCLUSION	20
VI. ANNEXES	21
Tableau supplémentaire 1 : <i>Types et caractéristiques de métalloprotéinases matricielles</i>	21
Tableau supplémentaire 2 : <i>Anticorps primaires utilisés pour l'analyse immunohistochimique</i>	23
VII. BIBLIOGRAPHIE	24

I. INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer chez la femme dans le monde (570 000 nouveaux cas en 2018), la quatrième cause de mortalité par cancer et la première dans les pays en voie de développement (1). S'il est moins fréquent dans les pays développés, son pronostic en fait néanmoins l'une des causes importantes de décès par cancer chez la femme. On comptait ainsi en 2017 en France, 2850 nouveaux cas et 1084 décès liés au cancer du col de l'utérus (2). L'initiation du processus oncogénique est lié à la persistance de l'infection à papillomavirus humain (HPV) qui peut être à l'origine d'une transformation de l'épithélium en lésion intra-épithéliale de haut grade (HSIL) puis en cancer invasif (3). Le traitement de référence des lésions HSIL est l'exérèse chirurgicale, typiquement à l'anse diathermique (RAD) (4). Il est associé à une morbidité obstétricale et néonatale élevée avec une augmentation du risque relatif d'accouchement prématuré, de césariennes et de mortalité périnatale (5–7). Malgré le fait que les HSIL soient d'authentiques lésions précancéreuses, l'évolution vers un cancer invasif n'est pas systématique (8). Chez la femme jeune, on estime que jusqu'à deux tiers des lésions HSIL pourraient régresser spontanément en 3 ans (9). Aujourd'hui, aucun élément prédictif de l'évolution des HSIL n'est suffisamment pertinent pour guider la prise en charge thérapeutique. La connaissance de ces facteurs prédictifs permettrait de mieux sélectionner les patientes à traiter par exérèse chirurgicale et celles pouvant bénéficier d'une simple surveillance.

La dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) et de la membrane basale font partie des étapes clefs de l'invasion tumorale et du développement des métastases (10,11). Les métalloprotéinases matricielles (MMPs) sont une famille d'endopeptidases dépendantes du zinc et du calcium capables de dégrader diverses protéines de la MEC et de la membrane basale (i.e. collagène, fibronectine, laminine, gélatine) (12). Les MMPs favorisent également la progression du cancer en liant des facteurs de croissance, des récepteurs tyrosines kinases et en modifiant diverses voies de signalisation au sein même de la cellule, aboutissant à une modification de son phénotype (12). On dénombre au moins 23 MMPs différentes chez l'homme, classées en fonction de leur structure et de leur spécificité vis-à-vis d'un substrat protéique (Tableau supplémentaire 1) (13). La surexpression des MMPs est associée

à un pronostic péjoratif pour un grand nombre de cancers. Pour le cancer du col de l'utérus, les MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12 et MMP-14 ont été décrites comme étant surexprimées dans les tumeurs cervicales et associées à un pronostic défavorable (14,14–21). La littérature est particulièrement riche concernant les MMP-1 et MMP-2 alors que les autres MMPs n'ont été étudiées que dans un nombre d'études restreint. Par ailleurs, seules quatre études s'intéressant aux lésions HSIL, ont permis d'identifier une surexpression des MMP-1, MMP-2, MMP-11 ou MMP-12 dans ces lésions (17,22–24). Seule une étude s'est intéressée à la localisation de l'expression des MMPs au sein des différentes structures histologiques composant le tissu cervical. Celle-ci montre une surexpression de MMP-1 et MMP-2 dans les cellules épithéliales dysplasiques ainsi que dans les cellules épithéliales malignes et les cellules stromales péri-tumorales (22). Une meilleure compréhension de l'expression des MMPs au sein des lésions cervicale permettrait d'apporter des pistes pour la recherche de facteurs prédictifs d'évolution vers un cancer et un meilleur ciblage des indications thérapeutiques. L'objectif de cette étude est de comparer l'expression des MMPs aux différentes étapes de l'histoire naturelle du cancer du col utérin et de localiser cette expression au sein des différentes structures histologiques composant les tissus cervicaux.

II. PATIENTS ET METHODES

1. Patientes de l'étude

Nous avons mené une étude multicentrique dans deux services de chirurgie gynécologique universitaires à l'Hôpital Nord et à l'institut Paoli-Calmette, Marseille, France. Des prélèvements cervicaux ont été réalisés à partir de trois groupes de patientes : des patientes traitées par hystérectomie pour lésion bénigne de l'utérus et ayant un col normal documenté par un frottis cervico-vaginal normal de moins de 3 ans (groupe normal), des patientes traitées par résection à l'anse diathermique (RAD) pour une lésion HSIL (groupe HSIL) et des patientes prises en charge pour un cancer invasif du col de l'utérus, quel qu'en soit le type histologique et le stade (groupe cancer). Les critères d'exclusion étaient : un antécédent de lésion de bas grade (LSIL), de HSIL, de cancer du col utérin ou du canal anal, un antécédent

d'hystérectomie totale, de traitement du col utérin quel qu'en soit la méthode, et un antécédent de radiothérapie pelvienne. Les patientes incluses ont donné leur consentement écrit et signé pour leur participation à l'étude, après avoir reçu une information écrite et orale. Le protocole de l'étude a été approuvé par un comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes, Sud Méditerranée V, N°2007-A01335-48).

2. Prélèvement et conservation des échantillons cervicaux

Pour le groupe normal, les prélèvements cervicaux ont été effectués sur pièce opératoire fraîche d'hystérectomie, au bloc opératoire, immédiatement après le geste et avant la fixation dans le formaldéhyde. Pour les groupes HSIL et cancer, les prélèvements ont systématiquement été réalisés par RAD sous contrôle colposcopique afin de garantir la présence de lésion sur l'échantillon. Pour le groupe HSIL, le prélèvement a été effectué directement à partir de la pièce de RAD, et localisé en pleine lésion, selon les axes du cadran horaire. Le reste de la pièce opératoire était envoyé pour lecture anatomopathologique dans le cadre de la prise en charge habituelle des patientes. Les échantillons cervicaux obtenus ont été sectionnés en deux. La première partie de l'échantillon a été placée dans du RNA later à 4°C pendant 24h, puis à -20°C pendant 24h et, enfin conservé à une température de -80°C pour l'analyse microarray. La seconde partie du prélèvement a été congelée à -80°C en vue de l'analyse immunohistochimique (IHC).

3. Extraction des ARN totaux

Les ARN totaux ont été extraits en utilisant le kit RNeasy (Qiagen®, Hilden, Allemagne) selon les recommandations du fabricant. Le tissu cervical a été lysé dans un tube Eppendorf avec une bille en acier et 350 µL de tampon RLT-β mercapto-ethanol. La lyse a été effectuée avec un tissu lyseur (Qiagen®, Hilden, Allemagne). Par la suite, le lysat a été déposé sur une colonne QIAshredder afin d'éliminer les fragments cellulaires. Après une centrifugation de 2 minutes à 13000 x g, l'éluât était récupéré, repris dans de l'éthanol à 70% volume pour volume, transféré sur une colonne permettant de retenir les acides nucléiques et centrifugé à 8700 x g pendant

15 secondes. Un traitement à la DNase (RNase-Free DNase Set, Qiagen®) a ensuite été réalisé pendant 20 minutes pour permettre l'élimination de l'ADN génomique. La qualité des ARN a été vérifiée en utilisant le Bioanalyseur Agilent 2100 et le RNA 6000 Nano Kit (Agilent Technologies®, Santa Clara, Californie, États-Unis). La concentration des ARN a été déterminée en utilisant un spectrophotomètre NanoDrop™ (Thermo Fisher Scientific®, Waltham, Massachusetts, États-Unis). Les ARN extraits ont ensuite été conservés à une température de -80°C avant leur utilisation.

4. Expression transcriptomique par microarray

Les ARN ont été analysés par la plateforme microarray en utilisant des puces pan-génomiques comprenant 44000 sondes correspondant à 33000 gènes (Whole Human Genome 4x44K, Agilent Technologies®). 300ng d'ARN totaux ont été transformés en ADN complémentaires par une réaction de rétro-transcription puis marqués par un fluorochrome (cyanine-3). Après le dépôt des échantillons sur la lame (en triplicata pour chaque prélèvement), l'hybridation a été effectuée pendant 17 heures à 65°C sous agitation (10 rpm) en utilisant le kit Gene Expression hybridization kit (Agilent Technologies®, Low Input Quick Amp Labeling) selon les recommandations du fabricant. L'analyse des images et la correction des signaux intra-arrays ont été effectuées avec le logiciel Feature Extractor Software A.9.1.3 (Agilent Technologies®).

5. Analyse des transcrits dans les groupes

L'analyse des données a été réalisée avec l'application Phantasus (<https://genome.ifmo.ru/phantasus>), une version de Morpheus du Broad institute (<https://software.broadinstitute.org/morpheus>) utilisant des scripts d'analyses transcriptomiques issus de Bioconductor (R software). Phantasus a permis la soustraction du bruit de fond, la normalisation par la méthode des quantiles ainsi que la transformation des valeurs d'expression en logarithme binaire. Pour l'analyse non supervisée des échantillons, le script *limma* (script Bioconductor inclus dans Phantasus) a été utilisé permettant la comparaison des échantillons du groupe

cancer avec le groupe sain. Suite à cette analyse, seuls les gènes dont l'expression était significativement différente ($p < 0.05$, log fold change >2 ou <-2) ont été retenus pour une deuxième analyse incluant le groupe HSIL. Sur cette signature transcriptionnelle, une analyse des K-moyennes a été effectuée, permettant de former des clusters de gènes en fonction de leur similarité d'expression et de leur comportement en fonction des échantillons.

6. Ontologie des clusters de gènes

Les clusters de gènes générés par analyse des K-moyennes, ont été analysés indépendamment afin de déterminer leurs fonctions. Les gènes présents dans chaque cluster ont été soumis à une analyse par EnrichR via Phantasus. EnrichR permet de définir une ontologie, une fonction putative, une voie de signalisation moléculaire ou une association avec une maladie particulière pour un set de gènes donné (25). Les ontologies significatives (valeur $p < 0.05$) ont été retenues pour chaque cluster de gènes.

7. Analyse immunohistochimique

Les MMPs surexprimés en analyse transcriptomique ont été retenues pour l'analyse en IHC. MMP-2 est décrite comme surexprimée dans le cancer du col utérin et associée à un pronostic défavorable dans de nombreuses études (14,22). Elle a donc également été retenue pour l'analyse IHC, bien que non retrouvée comme étant surexprimée en analyse transcriptomique. L'analyse immunohistochimique a été réalisée à partir de 4 prélèvements du groupe normal, 4 prélèvements du groupe HSIL et 4 prélèvements du groupe cancer. Les prélèvements retenus étaient pour chaque groupe ceux dont la moyenne des *fold changes* des MMPs analysées était la plus élevée. Après inclusion en Cell Path OCT, des coupes sériées de $4\mu\text{m}$ ont été effectuées au cryostat (CM3050S, Leica®, Solms, Allemagne) à une température de -23°C . Les lames ont été fixées avec de l'acétone pendant 10 minutes puis incubées avec du peroxyde d'hydrogène à 3% pendant 10 minutes. Elles ont ensuite été incubées avec les anticorps primaires des MMPs sélectionnées (Tableau supplémentaire 2) pendant 30 minutes, à température ambiante en chambre

humide, lavées, puis incubées 15 minutes en présence d'anticorps secondaires biotinylés, lavées et incubées avec de la streptavidine couplée à la peroxydase (Code K0675, Dako®, Glostrup, Danemark). La réaction a été révélée en incubant les lames avec le substrat chromogène pendant 10 minutes (Code K3468, Dako®, Glostrup, Danemark) puis par réalisation de la contre-coloration avec l'hématoxyline de Mayer. Les lames ont ensuite été montées en milieu non aqueux.

Pour chaque lame, un contrôle positif et un négatif ont été réalisés. Pour chaque patiente, une lame de tissus congelés a été colorée à l'hématoxyline-phloxine-safran pour la lecture anatomopathologique selon la méthode du fournisseur (Tissus Tek Prisma, Sakura®, Torrance, USA). Chaque lame a été lue par un anatomopathologiste qui a vérifié le diagnostic (normal, lésion HSIL ou cancer) et a validé la spécificité de l'anticorps utilisé. Secondairement, deux procédés de quantification informatisée ont été utilisés.

Le premier procédé de quantification informatisé de l'immunomarquage consistait à quantifier le marquage de l'anticorps sur l'ensemble de la lame d'IHC pour chacun des 12 patients et pour chaque anticorps (60 lames). Les images ont été acquises à l'aide du scanner de lames Hamamatsu Nanozoomer 2.0HT. Le logiciel CALOPIX a ensuite permis de définir des régions d'analyses par suppression des zones dépourvues de tissus puis de quantifier le signal à l'aide de l'algorithme « Morphometry ».

Le deuxième procédé a permis de quantifier le marquage de l'anticorps en fonction de sa localisation dans le tissu cervical pour chaque lame. Les images ont été acquises en utilisant le microscope DMI 6000 Leica® (Solms, Allemagne) à l'objectif x40 et une caméra couleur DFC 425C de 5 Mégapixels. Pour le groupe normal, 5 champs ont été réalisés au niveau de l'épithélium et 5 au niveau du stroma par lame et par anticorps. Pour le groupe HSIL, 5 champs ont été réalisés au niveau de l'épithélium dysplasique et 5 au niveau du stroma. Pour le groupe cancer, 5 champs ont été réalisés au niveau des cellules cancéreuses et 5 au niveau du stroma péri-tumoral. Les 600 champs étudiés ont été choisis au hasard. Un exemple de champ obtenu pour chacun des trois groupes est montré sur la **Figure1**. Chaque champ été réalisé au grossissement x40 et a été analysé via le programme d'analyse d'images GIMP 2.8.22 (<http://www.gimp.org/>) Premièrement, était calculé le nombre total de pixels de l'image. Deuxièmement, était calculé le nombre de pixels correspondant aux zones dépourvues de tissu. Après soustraction des pixels dépourvus de tissu au

nombre total de pixel, était obtenu le nombre de pixels correspondant au tissu d'intérêt. Troisièmement était calculé le nombre de pixels correspondant à l'immunomarquage de la MMP. La **Figure 2** illustre cette troisième étape. Le résultat final représente le pourcentage de pixels immunomarqués comparé au nombre de pixels du tissu d'intérêt.

La reproductibilité intra-observateur de l'analyse réalisée sur le logiciel GIMP a été évaluée. Toutes les images ont été relues deux fois par le même opérateur et 56 images ont été relues par un deuxième opérateur pour estimer la reproductibilité inter-observateurs. Deux coefficients de corrélation intra-classe ont été calculés à partir de ces observations.

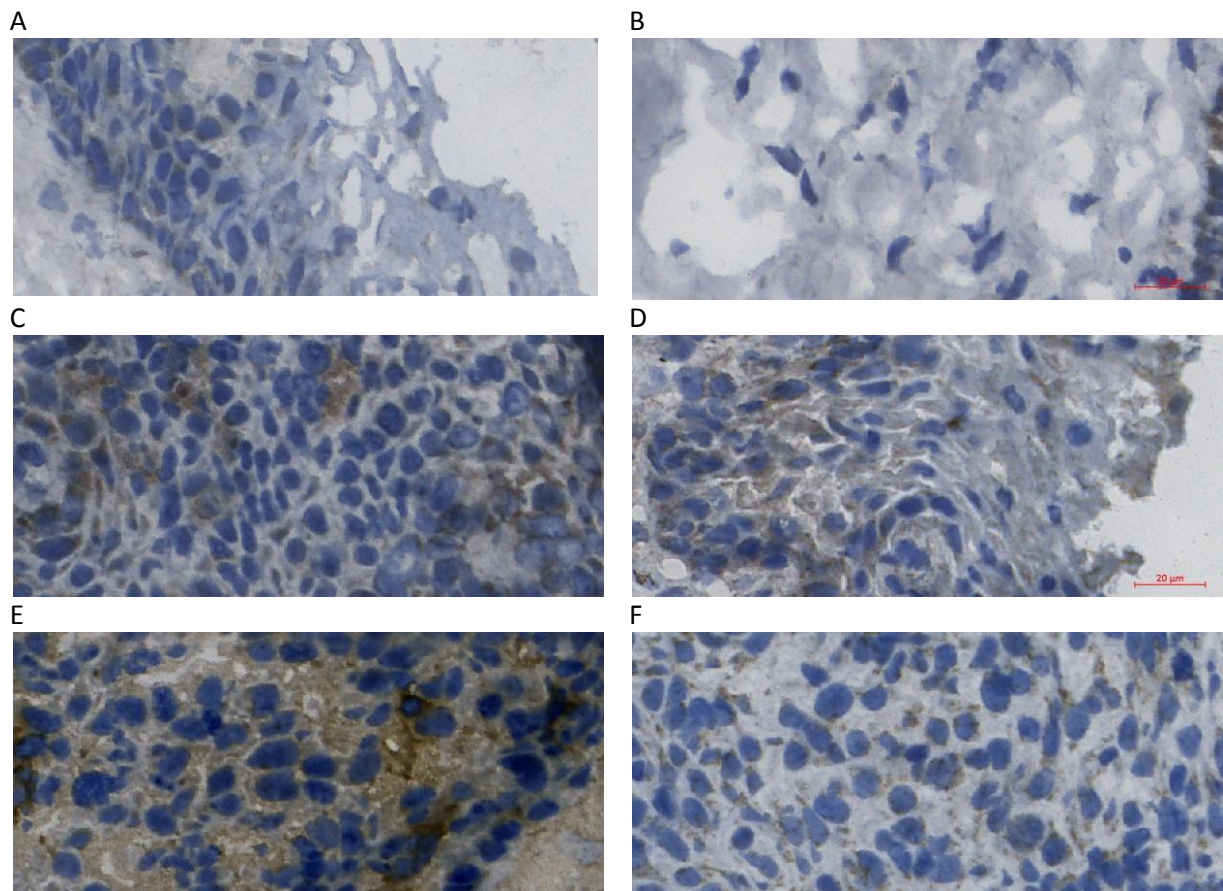


Figure 1 : Exemple de champs sélectionnés pour l'analyse en immunohistochimie des métalloprotéinases matricielles (objectif X40). Les résultats sont exprimés en pourcentage de surface marquée sur l'ensemble de la surface d'intérêt.

A : MMP-1, épithélium normal : 1,72% ; B : MMP-9, stroma normal : 0,36% ; C : MMP-12, lésion HSIL : 7,8% ; D : MMP-2, lésion HSIL : 6,68% ; E : MMP-10, cancer invasif : 10,39% ; F : MMP-1, cancer invasif : 5,79%.

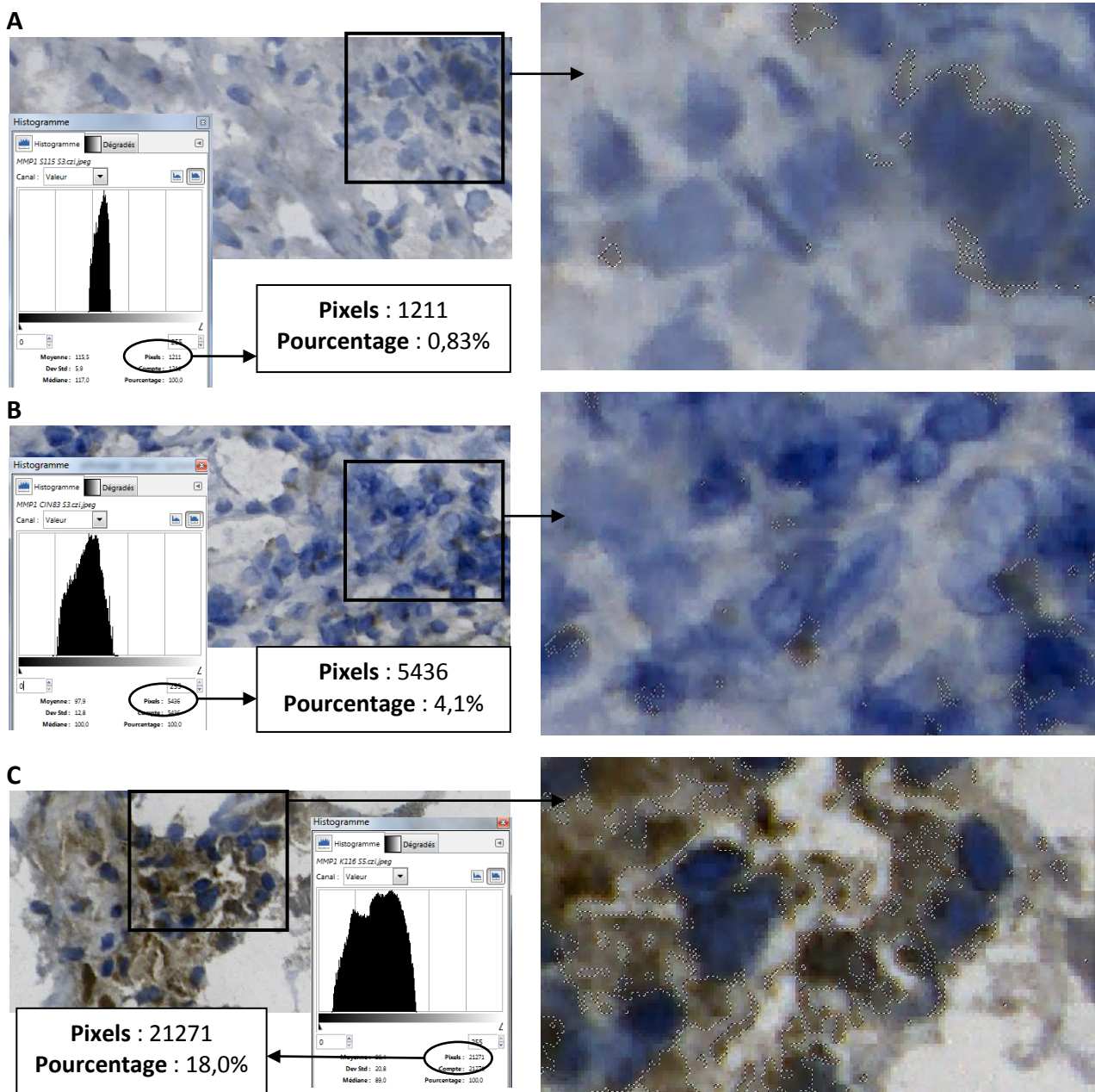


Figure 2 : Exemple du processus de quantification informatisée de la surface de tissu immunomarquée via le logiciel GIMP.

Premièrement, était calculé le nombre total de pixels de l'image.

Deuxièmement, était calculé le nombre de pixels correspondant aux zones dépourvues de tissu.

Troisièmement était calculé le nombre de pixels correspondant à l'immunomarquage de la MMP. La figure 2 illustre cette troisième étape.

A : MMP-1, Stroma normal : 1211 pixels 0,83% de surface immunomarquée; B : MMP-1, stroma HSIL: 5436 pixels 4,1% de surface immunomarquée, C : MMP-1 stroma péri-tumoral : 21271 pixels 18,0% de surface immunomarquée

8. Analyse statistique des données de l'IHC

Les statistiques sur les résultats de l'IHC ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM Inc., New York, NY, USA). Les données qualitatives sont présentées sous forme de fréquences absolues et de pourcentage « () ». Les données quantitatives sont décrites sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles « [] ». Les différences entre les groupes ont été évaluées par les tests statistiques appropriés (Test du X^2 et celui de Wilcoxon respectivement). Une comparaison 2 à 2 des trois groupes a ensuite été menée pour chacune des MMPs après transformation logarithmique à l'aide de modèles linéaires mixtes, prenant en compte le caractère répété des données (5 champs évalués). Les liaisons entre les variables quantitatives (pourcentage de surface tissulaire marquée) ont été évaluées par un coefficient de corrélation de Pearson. L'intervalle de confiance à 95% est donnée entre « [] ». Une valeur seuil de p à 0,05 est choisie pour considérer la différence comme statistiquement significative.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patientes

Entre Octobre 2009 et Octobre 2011, 70 patientes ont été incluses dans l'étude : 17 dans le groupe normal, 28 dans le groupe HSIL et 25 dans le groupe cancer. L'âge moyen des patientes était $46,8 \pm 6,6$ ans pour le groupe normal, $39,0 \pm 10,2$ pour le groupe HSIL, $52,5 \pm 10,4$ pour le groupe cancer ($p < 0,01$). Le groupe cancer comprenait 16 carcinomes épidermoïdes et 9 adénocarcinomes.

2. Comparaison des signatures transcriptionnelles

580 gènes avaient un fold change >2 ou <-2 avec une valeur $p < 0,05$ après comparaison entre les 3 groupes (**Figure 3**). Une classification hiérarchique des échantillons a été réalisée pour permettre l'observation de groupes de patients, et une classification par K-moyennes des gènes a permis de former 5 groupes de gènes. Les ontologies de chaque cluster surexprimé par K-moyennes ont été

évaluées à l'aide d'EnrichR et sont affichées par ordre de signification. Les gènes présents dans les clusters 1, 2, 3 et 4 sont surexprimés dans les prélèvements du groupe cancer en comparaison au groupe sain. Le cluster 1 regroupe des gènes impliqués dans la signalisation cellulaire. Parmi les trois premières ontologies les plus significatives, on retrouve le recrutement de cellules immunitaires par chimiokines et leurs récepteurs (CXCR chemokine receptor binding, chemokine activity). Le cluster 2 regroupe des gènes impliqués dans la fixation aux récepteurs aux Immunoglobulines et l'activité d'endopeptidases. Le cluster 3 regroupe des gènes impliqués dans le remodelage tissulaire. C'est dans ce cluster que l'on retrouve deux ontologies spécifiques (les deux ontologies les plus significatives) de l'activité des MMPs. Le cluster 4 comprend des gènes impliqués dans la réplication et l'altération/réparation de l'ADN.

La **Figure 4A** représente l'expression moyenne des MMPs au sein des trois groupes après transformation logarithmique. La moyenne d'expression génique des MMP-1, MMP-9, MMP-10 et MMP-12 est plus importante dans le groupe HSIL vs groupe normal et dans le groupe cancer vs groupe HSIL. La **Figure 4B** représente l'expression génique de chaque MMP pour chaque patiente. MMP-1 était significativement surexprimée dans le groupe cancer (moyenne de niveau d'expression $11,3 \pm 2,7$) vs. groupe HSIL ($8,1 \pm 1,7$; $p < 0,005$) et dans le groupe cancer vs. groupe normal ($7,1 \pm 1,2$; $p < 0,005$). MMP-9 était significativement surexprimée dans le groupe cancer ($13,2 \pm 1,7$) vs. groupe normal ($10,1 \pm 1,5$; $p < 0,005$) et dans le groupe HSIL ($12,0 \pm 1,2$) vs. groupe normal ($p < 0,01$). MMP-10 était significativement surexprimée dans le groupe cancer ($9,2 \pm 2,5$) vs. groupe normal ($6,8 \pm 1,5$; $p < 0,01$). MMP-12 était significativement surexprimée dans le groupe cancer ($10,7 \pm 2,2$) vs. groupe normal ($6,2 \pm 1,1$; $p < 0,005$), dans le groupe cancer vs. groupe HSIL ($8,1 \pm 1,4$; $p < 0,005$) et dans le groupe HSIL vs. groupe normal ($p < 0,05$).

A

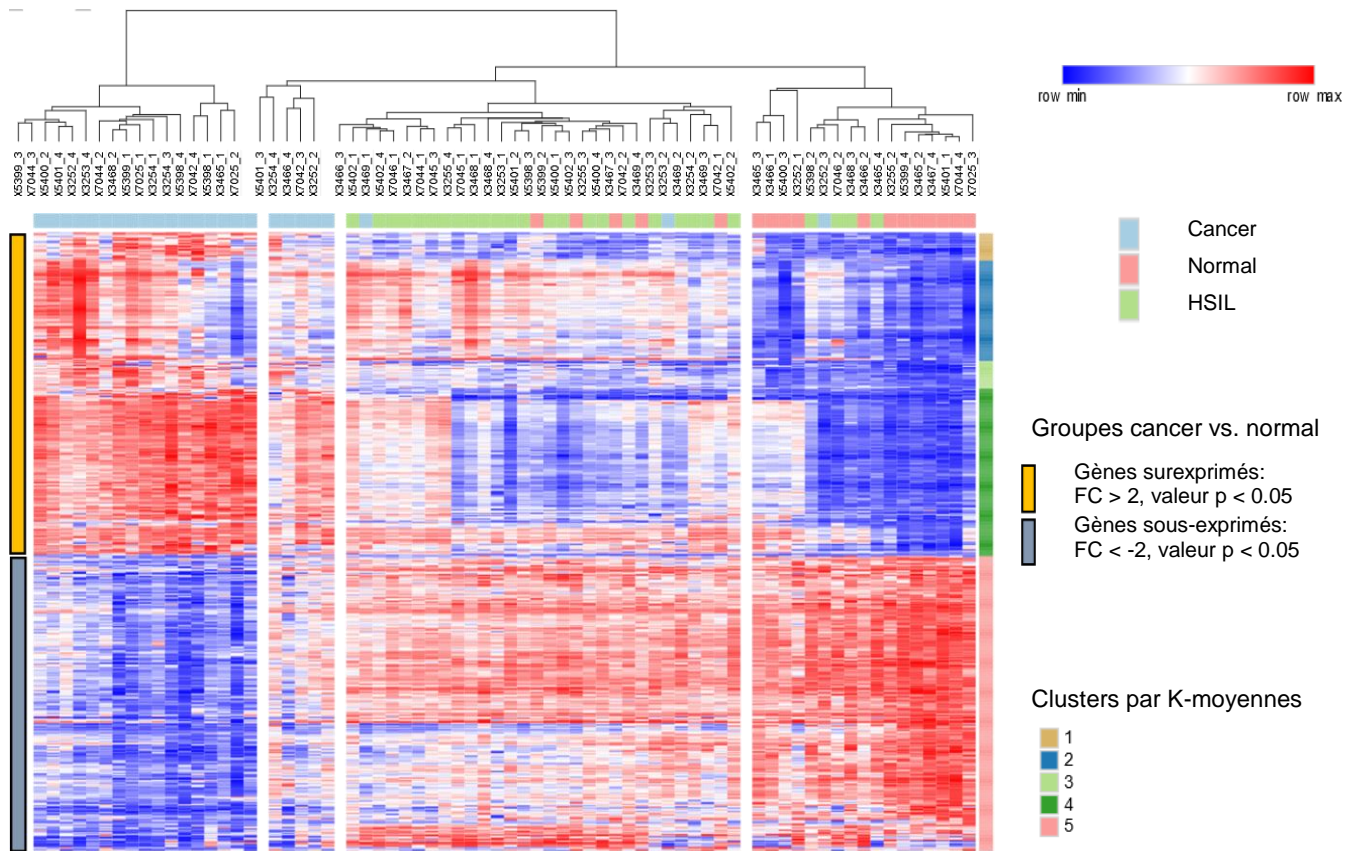


Figure 3 : Comparaison de l'expression génique entre les trois groupes (normal, HSIL et cancer).

A. Comparaison de l'expression génique entre le groupe normal et le groupe cancer. Seuls les gènes avec un fold change ≥ 2 ou ≤ -2 , pour une valeur $p < 0,05$ ont été retenus pour l'analyse. La répartition en cluster hiérarchique des prélèvements a permis de former quatre groupes de patientes, et cinq clusters de gène ont été déterminés en fonction des K-moyennes.

B

Ontologie du cluster 1

CXCR chemokine receptor binding (GO:0045236)
cAMP-dependent protein kinase regulator activity (GO:0008603)
chemokine activity (GO:0008009)
adenylyltransferase activity (GO:0070566)
phosphorylase activity (GO:0004645)
chemokine receptor binding (GO:0042379)
phospholipase inhibitor activity (GO:0004859)
phosphatidylcholine-sterol O-acyltransferase activator activity (GO:0060228)
lipase inhibitor activity (GO:0055102)
double-stranded RNA binding (GO:0003725)

Ontologie du cluster 2

immunoglobulin receptor binding (GO:0034987)
serine-type peptidase activity (GO:0008236)
serine-type endopeptidase activity (GO:0004252)
peptidoglycan binding (GO:0042834)
endopeptidase activity (GO:0004175)
RNA polymerase II core promoter sequence-specific DNA binding (GO:0000979)
RNA polymerase II transcription coactivator activity (GO:0001105)
transcriptional activator activity, RNA polymerase II transcription factor binding (GO:0001190)
phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase activity (GO:0046934)
single-stranded DNA binding (GO:0003697)

Ontologie du cluster 3

metalloendopeptidase activity (GO:0004222)
metallopeptidase activity (GO:0008237)
serine-type peptidase activity (GO:0008236)
peptidase activity, acting on L-amino acid peptides (GO:0070011)
serine-type endopeptidase activity (GO:0004252)
endopeptidase activity (GO:0004175)
chitinase activity (GO:0004568)
collagen binding (GO:0005518)
CCR chemokine receptor binding (GO:0048020)
zinc ion binding (GO:0008270)

Ontologie du cluster 4

annealing helicase activity (GO:0036310)
microtubule motor activity (GO:0003777)
histone serine kinase activity (GO:0035174)
ATPase activity (GO:0016887)
motor activity (GO:0003774)
histone kinase activity (GO:0035173)
annealing activity (GO:0097617)
microtubule binding (GO:0008017)
3'-5' DNA helicase activity (GO:0043138)
tubulin binding (GO:0015631)

Figure 3 : Comparaison de l'expression génique entre les trois groupes (normal, HSIL et cancer).

B. Ontologie de chaque cluster par K-moyenne obtenue par EnrichR et classés par ordre de significativité.

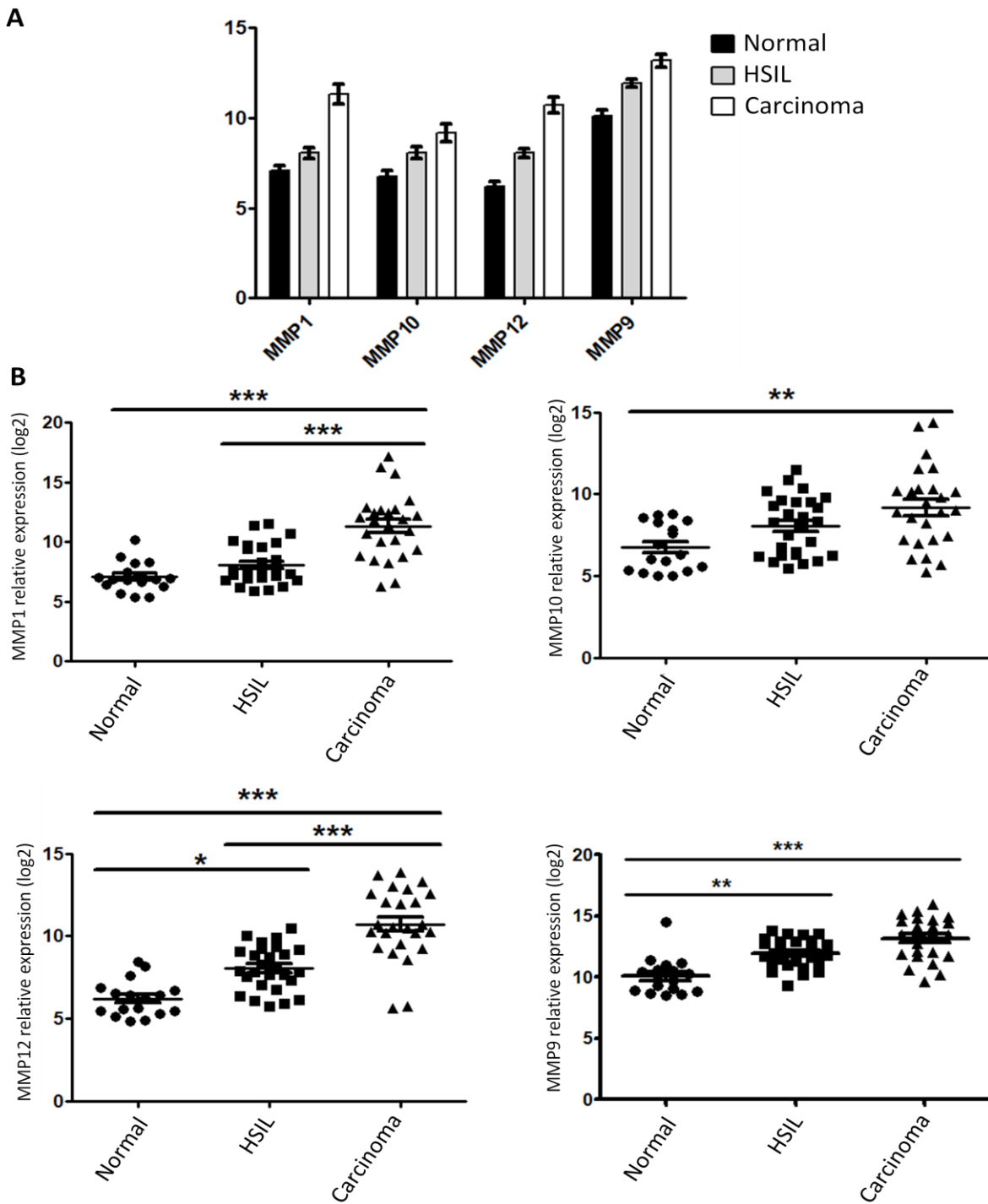


Figure 4 : Comparaison de l'expression génique des MMP-1, MMP-9, MMP-10 et MMP-12 entre les trois groupes (normal, HSIL, cancer).

A. Expression moyenne (log 2) des MMPs entre les trois groupes déterminée par microarrays.

B. Représentation de l'expression génique de chaque MMP pour chaque patiente. *** valeur $p < 0,005$; ** valeur $p < 0,01$; * valeur $p < 0,05$.

3. Comparaison de l'expression protéique des MMPs en IHC

Le coefficient de corrélation intra-observateur était de 0,89 (IC95% : [0,88 ; 0,91], $p < 0,01$), le coefficient de corrélation inter-observateur était de 0,91 (IC95% : [0,86 ; 0,95], $p < 0,01$).

Lorsque l'on analyse l'expression protéique des différentes MMPs sur l'ensemble de la lame, seule MMP-10 était significativement surexprimée dans le groupe cancer versus groupe normal (Différence de moyenne -2,04 IC (-3,45 à -0,63) $p = 0,01$) après transformation logarithmique (Tableau 1).

L'analyse de l'expression protéique des différentes MMPs en fonction de leur localisation tissulaire (représentée sur la **Figure 5**) permet plus de conclusions. MMP-1 était significativement surexprimée dans le stroma du groupe cancer (Moyenne des pourcentages de surface de tissu marquée par MMP-1 sur la totalité du tissu d'intérêt : $5,6 \pm 2,4$) vs. stroma du groupe HSIL ($1,6 \pm 1,0$; $p = 0,03$ après transformation logarithmique des moyennes) et significativement surexprimée dans le stroma du groupe HSIL vs. stroma du groupe normal ($0,8 \pm 0,8$; $p = 0,03$). La MMP-1 était également significativement surexprimée dans l'épithélium du groupe cancer ($4,8 \pm 2,3$) vs. épithélium du groupe normal ($1,5 \pm 2,4$; $p < 0,01$) et significativement surexprimée dans l'épithélium du groupe HSIL ($4,1 \pm 3,7$) vs. l'épithélium du groupe normal ($p = 0,02$). Les MMP-9 et MMP-10 étaient significativement surexprimées dans le stroma du groupe cancer (MMP-9 : $2,2 \pm 2,2$; MMP-10 : $19,8 \pm 16,0$) vs. stroma du groupe normal (MMP-9 : $0,2 \pm 0,2$; $p < 0,01$; MMP-10 : $5,3 \pm 3,2$; $p = 0,02$). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les trois groupes pour l'expression des MMP-2 et MMP-12.

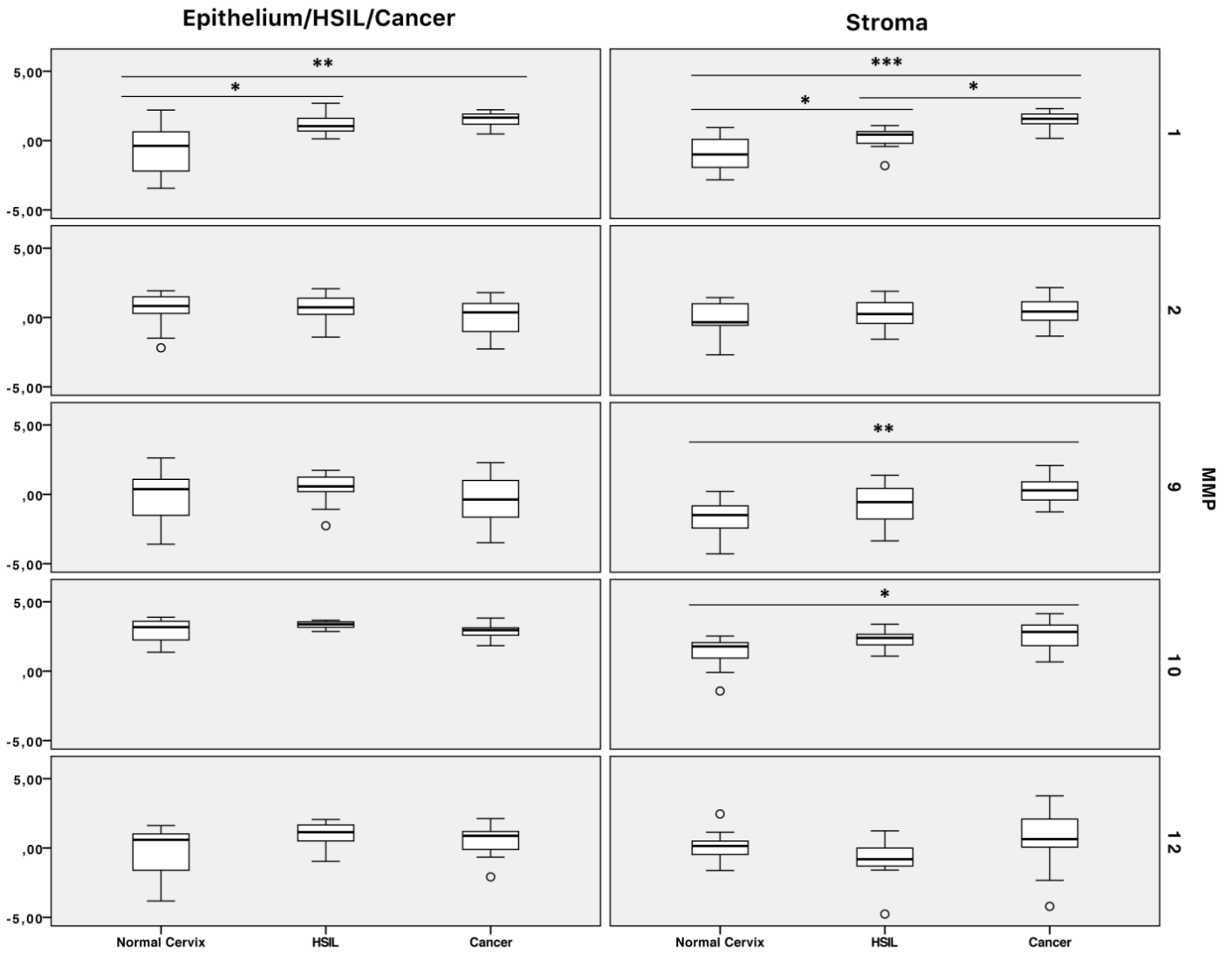


Figure 5 : Comparaison entre les trois groupes (normal, HSIL et cancer) des moyennes d'expression des différentes MMPs en immunohistochimie après transformation logarithmique.

** p<0,01 ; *p<0,05

Tableau 1 : Comparaison du pourcentage de surface immunomarquée sur lame entière en immunohistochimie par le logiciel CaloPix entre les groupes normal, HSIL et cancer après transformation logarithmique.

*p<0,05

MMP	Prélèvement Tissulaire	Prélèvement Tissulaire	valeur p	différence de moyenne (IC 95%)
1	Col sain	HSIL	0,80	0,24 (-1,83 à 2,30)
	Col sain	Cancer	0,45	-0,71 (-2,79 à 1,35)
	HSIL	Cancer	0,32	-0,95 (-3,03 à 1,12)
2	Col sain	HSIL	0,32	1,02 (-1,15 à 3,12)
	Col sain	Cancer	0,57	0,57 (-1,6 à 2,7)
	HSIL	Cancer	0,65	-0,45 (-2,63 à 1,72)
9	Col sain	HSIL	0,49	1,57 (0,01 à 3,13)
	Col sain	Cancer	0,35	0,68 (-0,88 à 2,24)
	HSIL	Cancer	0,23	-0,89 (-2,45 à 0,67)
10	Col sain	HSIL	0,16	-0,95 (-2,35 à 0,46)
	Col sain	Cancer	0,010*	-2,04 (-3,45 à -0,63)
	HSIL	Cancer	0,112	-1,10 (-2,50 à 0,31)
12	Col sain	HSIL	0,18	1,56 (-0,87 à 3,98)
	Col sain	Cancer	0,99	-0,02 (-2,44 à 2,41)
	HSIL	Cancer	0,18	-1,57 (-3,99 à 0,84)

IV. DISCUSSION

En analyse transcriptomique, nous avons identifié quatre MMPs (MMP-1, MMP-9, MMP-10 et MMP-12) dont l'expression est significativement augmentée dans les lésions cancéreuses du col utérin. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse IHC qui retrouve également une surexpression des MMP-1, MMP-9 et MMP-10 dans les lésions cancéreuses. En revanche, l'analyse en IHC ne permet pas de retrouver de différence d'expression pour MMP-12 entre les trois groupes.

A partir des années 2000, divers auteurs se sont intéressés à l'expression des MMPs dans le cancer du col de l'utérus. Il s'agit dans leur majorité d'études ciblées sur une à deux MMPs sélectionnées pour leur implication dans d'autres cancers. Ces études ont identifié avec des niveaux de fiabilité variables les MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12 et MMP-14 comme étant surexprimées dans les tumeurs cervicales et associées à un pronostic défavorable (14,14–21). Nous n'avons retrouvé que quatre études s'intéressant aux lésions HSIL, et permettant d'identifier une surexpression des MMP-1, MMP-2, MMP-11 ou MMP-12 dans ces lésions (17,22–24). Les MMPs ne sont à ce jour pas utilisées en pratique courante ni pour le diagnostic ni pour le traitement des cancers cervicaux.

A notre connaissance, notre étude est la première à utiliser une analyse transcriptomique pour identifier des différences d'expression des MMPs à différents stades du processus de cancérisation du col utérin. L'avantage de cette technique est qu'elle permet d'explorer les différences d'expression des MMPs de façon exhaustive. Les résultats de cette analyse ne sont que partiellement concordants avec les données de la littérature puisque la MMP-2 – dont le rôle déterminant est suspecté par plusieurs auteurs – n'est pas surexprimée dans notre étude. Les MMP-7, MMP-11 et MMP-14, en revanche, ont été étudiées dans un trop faible nombre d'études pour pouvoir conclure sur ce point.

Les MMP-1, MMP-9, MMP-10 et MMP-12 avaient déjà été identifiées comme des marqueurs de l'évolution péjorative de cancers invasifs du col de l'utérus. Notre étude, confirme d'une part que ces enzymes sont exprimées au sein du cancer du col utérin, mais surtout semble indiquer qu'il existe une augmentation significative de leur expression au cours du processus de cancérisation du col utérin avec un niveau d'expression intermédiaire pour les lésions HSIL. L'analyse en IHC, réalisée sur les

mêmes prélèvements confirme en partie les résultats. L'analyse sur lame entière ne permet pas de mettre en évidence de surexpression protéique des MMPs. En revanche, lorsque l'on s'intéresse plus précisément à la localisation de la surexpression des MMPs au sein des tissus, on retrouve une surexpression des MMP-1, MMP-9 et MMP-10 au sein du stroma des lésions cancéreuses avec une augmentation de l'expression de MMP-1 au cours du processus de cancérisation du col de l'utérus. Cette surexpression des MMPs au sein du stroma est concordant avec leur fonction de dégradation de la MEC et de la membrane basale (10,11).

Notre étude a permis de décrire un nouveau mode d'analyse du marquage en IHC. Cette technique simple présente l'avantage d'être objective, reproductible et de fournir une valeur chiffrée au marquage pour permettre des analyses statistiques de comparaison des groupes et éventuellement d'établir des seuils.

L'absence de concordance parfaite entre analyse transcriptomique et IHC, notamment pour MMP-12, peut-être expliqué en raison du faible nombre de prélèvements retenus pour l'analyse IHC. Ce choix, nécessaire en raison du grand nombre de champs étudiés pour chaque lame d'IHC, génère en effet, un manque de puissance. Il est également possible que l'absence de surexpression protéique de la MMP-12 s'explique par le fait que cette MMP, bien que transcrite, ne soit pas traduite en protéine.

La force de notre étude est de permettre une analyse d'échantillons de patientes ayant des lésions caractéristiques des différents stades de l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus allant du col normal au cancer en passant par des HSIL. S'il est impossible de disposer d'échantillons d'une même patiente aux différents stades du développement d'un cancer du col de l'utérus, notre modèle permet néanmoins de comparer l'expression des MMPs aux étapes clés de ce processus et d'identifier de potentiels facteurs prédictifs d'évolution des lésions. En montrant qu'il existe une augmentation de l'expression de certaines MMPs au cours du développement tumoral, nos résultats soulignent le rôle potentiel des MMPs dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Le rôle des MMPs dans la progression tumorale est d'ailleurs démontré. Elles sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, de la membrane basale et dans la modification de voies de signalisation cellulaire aboutissant à la progression tumorale et au développement de métastases (12,26).

V. CONCLUSION

En conclusion, au sein du stroma, l'expression de MMP-1 augmente de façon significative au cours des différentes étapes de l'histoire naturelle du cancer du col utérin. Les MMP-9 et 10 sont surexprimées dans le stroma du cancer du col utérin. L'analyse en IHC associée à une détection informatisée du marquage est une technique reproductible et chiffrée pour détecter de façon fine ces différences d'expression et pour localiser l'expression protéique au sein des tissus. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si les MMPs pourraient être utilisées comme facteurs prédictifs de l'évolution des lésions HSIL et leur rôle exact dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.

VI. ANNEXES

Tableau supplémentaire 1 : Types et caractéristiques de métalloprotéinases matricielles.

Groupe de MMP	MMP	Substrat	Distribution
Collagénases	MMP1	Collagène I, II, III, VII, VIII, X, gélatine, agrécane, protéoglycane	Endothélium, intima, fibroblastes, adventices vasculaires, plaquettes, varices, muscle lisse,
	MMP8	Collagène I, II, III, V, VII, VIII, X, gélatine, agrécane, elastine, fibronectine, laminine	Macrophages, neutrophiles
	MMP13	Collagène I, II, III, IV, gélatine, agrécane, fibronectine, laminine	Muscle lisse, macrophages, varices, prééclampsie, cancer du sein
Gélatinases	MMP2 = Gelatinase A	Collagène I, II, III, IV, V, VII, X, XI, gélatine, fibronectine, laminine, protéoglycane	Endothélium, muscle lisse vasculaire, adventice, plaquettes, leucocytes, anévrisme aortique, varices
	MMP9 = Gelatinase B	Collagène IV, V, VII, X, XIV, gélatine, Aggrécane, élastine, fibronectine, laminine, protéoglycane	Endothélium, muscle lisse vasculaire adventice, microvaisseaux, macrophages, anévrisme aortique, varices
Stromelysins	MMP3	Collagène II, III, IV, IX, X, XI, gélatine, Aggrécane, élastine, fibronectine, laminine, protéoglycane, pro-MMP-1, -8 et -9	Endothélium, intima, muscle lisse vasculaire, plaquettes, maladie coronarienne, hypertension, varices, fibroblastes synoviaux, invasion tumorale
	MMP10	Collagène III, IV, V, gélatine, Aggrécane, élastine, fibronectine, laminine, pro-MMP-1, -8 et -10	Athérosclérose, utérus, prééclampsie, arthrite, cellules de carcinome
Matrilysines	MMP7	Collagène IV, X, gélatine, Aggrécane, élastine, fibronectine, laminine, protéoglycane, pro-MMP-2, -7 et -8	Endothélium, intima, muscle lisse vasculaire, utérus, varices
	MMP26	Collagène IV, gélatine, Fibrinogène, fibronectine, vitronectine, pro-MMP-2	Cancer du sein, tumeurs de l'endomètre
MMP transmembranaires	MMP14	Collagène I, II, III, gélatine, Aggrécane, élastine, fibrine, fibronectine, laminine,	Muscle lisse vasculaire, fibroblastes, plaquettes, cerveau, utérus,

		protéoglycane	angiogenèse
	MMP15	Gélatine, Aggrécane, fibronectine, laminine, Pro-MMP-2 et -13	Fibroblastes, leucocytes, prééclampsie
	MMP16	Gélatine, Aggrécane, fibronectine, laminine, pro-MMP-2 et -13	Leucocytes, angiogenèse
	MMP17	Gélatine, Fibrine	Cerveau, cancer du sein
	MMP24	Gélatine, Pro-MMP-2 et -13	Leucocytes, poumon, pancréas, rein, cerveau, astrocytome, glioblastome
	MMP25	Collagène IV, gélatine, pro-MMP-2,	Leucocytes (Leukolysin), astrocytomes anaplasiques, glioblastomes
Groupe hétérogène	MMP12	Collagène IV, gélatine, Élastine, fibronectine, laminine, Caséine, plasminogène	Muscle lisse, fibroblastes, macrophages, grande veine saphène
	MMP19	Collagène I, IV, gélatine, agrecan, fibronectine, laminine, caséine	Foie
	MMP20	Collagène V, Agrécane, protéine oligomère du cartilage, amélogénine	Émail dentaire
	MMP21	α 1-antitrypsine	Fibroblastes, macrophages, placenta
	MMP23	Gélatine	Ovaire, testicule, prostate
	MMP27		Cœur, leucocytes, macrophages, reins, endomètre, menstruations, os, arthrose, cancer du sein
	MMP28	Caséine	Peau, kératinocytes

Tableau supplémentaire 2 : Anticorps primaires utilisés pour l'analyse immunohistochimique.

	Nom de l'anticorps	Laboratoire Fournisseur	Concentration d'utilisation	Témoin positif de l'anticorps primaire
MMP1	Monoclonal Antibody to MMP1-purified	Acris Antibodies (Herford, Allemagne)	1/250	Placenta
MMP2	Mouse monoclonal [A-Gel VC2] to MMP2	GeneTex (Hsinchu City, Taiwan)	1/50	Placenta
MMP9	Mouse monoclonal [GE-213] to MMP9	GeneTex (Hsinchu City, Taiwan)	1/25	Placenta
MMP10	Matrix Metalloproteinase 10 (MMP10/Stromelysiné) Rabbit anti-Human polyclonal Antibody	Labomics (Nivelles, Belgique)	1/500	Placenta
MMP12	Monoclonal Anti-Human HME-MMP12	Dentritics (Lyon, France)	5 µg/ml	Placenta

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov 1;68(6):394–424.
2. Woronoff A-S, Molinié F, Trétarre B. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France. *Bulletin du Cancer*. 2019 Mar 1;106(3):253–61.
3. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Feb 1;47:2–13.
4. INCA 2017 Conduite à tenir devant une patiente ayant une cytologie cervico-utérine anormale [Internet]. 2017. Available from: <https://ansfl.org/document/inca-2017-cat-devant-une-femme-ayant-une-cytologie-cervico-uterine-anormale/>
5. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Oct 28;349:g6192.
6. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008 Sep 18;337:a1284.
7. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 02;11:CD012847.
8. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with

cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008 May 1;9(5):425–34.

9. Moscicki A-B, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2010 Dec;116(6):1373–80.
10. Liotta LA. Tumor Invasion and Metastases—Role of the Extracellular Matrix: Rhoads Memorial Award Lecture. *Cancer Res*. 1986 Jan 1;46(1):1–7.
11. Liotta LA. Tumor invasion and metastases: role of the basement membrane. Warner-Lambert Parke-Davis Award lecture. *Am J Pathol*. 1984 Dec;117(3):339–48.
12. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002 Mar;2(3):161–74.
13. Cui N, Hu M, Khalil RA. Chapter One - Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. In: Khalil RA, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Academic Press; 2017 [cited 2019 Feb 26]. p. 1–73. (Matrix Metalloproteinases and Tissue Remodeling in Health and Disease: Cardiovascular Remodeling; vol. 147). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117317300327>
14. Wang P-H, Ko J-L, Tsai H-T, Yang S-F, Han C-P, Lin L-Y, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase-2 in cancer of uterine cervix: A semiquantitative study of immunoreactivities using tissue array. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):533–42.
15. Guo H, Dai Y, Wang A, Wang C, Sun L, Wang Z. Association between expression of MMP-7 and MMP-9 and pelvic lymph node and para-aortic lymph node metastasis in early cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2018;44(7):1274–83.
16. Zhang G, Miyake M, Lawton A, Goodison S, Rosser CJ. Matrix metalloproteinase-10 promotes tumor progression through regulation of

angiogenic and apoptotic pathways in cervical tumors. *BMC Cancer*. 2014 May 3;14:310.

17. Vazquez-Ortiz G, Pina-Sanchez P, Vazquez K, Duenas A, Taja L, Mendoza P, et al. Overexpression of cathepsin f, matrix metalloproteinases 11 and 12 in cervical cancer. *BMC Cancer*. 2005 Jun 30;5:68.
18. Lai HC, Chu CM, Lin YW, Chang CC, Nieh S, Yu MH, et al. Matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism as a prognostic predictor of invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):314–9.
19. Li Y, Wu T, Zhang B, Yao Y, Yin G. Matrix metalloproteinase-9 is a prognostic marker for patients with cervical cancer. *Med Oncol*. 2012 Dec 1;29(5):3394–9.
20. Singh H, Jain M, Mittal B. MMP-7 (-181A>G) promoter polymorphisms and risk for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Jul;110(1):71–5.
21. Wang H, Zhang X, Huang L, Li J, Qu S, Pan F. Matrix Metalloproteinase-14 Expression and Its Prognostic Value in Cervical Carcinoma. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Nov 1;70(2):729–34.
22. Brummer O, Bohmer G, Hollwitz B, Flemming P, Petry KU, Kuhnle H. MMP-1 and MMP-2 in the cervix uteri in different steps of malignant transformation - An immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb;84(2):222–7.
23. Nasr M, Ayyad SB, El-Lamie IKI, Mikhail MY. Expression of matrix metalloproteinase-2 in preinvasive and invasive carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(2):199–202.
24. Valdivia A, Peralta R, Matute-González M, García Cebada JM, Casasola I, Jiménez-Medrano C, et al. Co-expression of metalloproteinases 11 and 12 in cervical scrapes cells from cervical precursor lesions. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(7):674–82.
25. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/27141961>

26. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. FEBS J. 2011 Jan;278(1):16–27.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.