

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
*Université Saad Dahleb de Blida-I*



*Facultés des sciences de la nature et de la vie*  
*Département de biologie et physiologie cellulaire*  
*Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master*  
*Spécialité : Microbiologie –bactériologie*

*Thème*

***Recherche des papillomavirus humain à haut risque  
oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses  
chez les femmes Algériennes***

**Soutenu le : 20/09/2015**

**Présenté par :**

Mme MOUHOUBI Khadidja

Mme AHMEDI Rania Epouse BENNABI

**Devant le jury :**

Mr GUETARNI D	Professeur	USDB	Président
Mme CHERRALLAH A	Maitre-assistant A	USDB	Examinatrice
Mme ZARKAOUI A	Maitre-assistant A	USDB	Promotrice
Mme ZIANE H	Maitre-assistant	CPMC	Co promotrice
Mme KRAIBA R	Médecin spécialiste	CPMC	Invité

Promotion : 2014/2015

# Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance, et notre gratitude au **Dr. KRAIBA Radia**, médecin spécialiste au CPMC grâce à qui ce mémoire a pu être réalisé après nous avoir accueillies dans son laboratoire, et orientées dans le bon sens.

Parallèlement, Nous adressons nos sincères remerciements à Mme. **ZERKAOUI Ahlam** qui nous a encadré, orienté voire encouragé à oser traiter ce sujet, à qui nous devons beaucoup de respect, et d'amitié.

Nous tenons aussi à exprimer une reconnaissance particulière envers l'aimable **Mme. BENBETKA Chahrazed** pour sa gentillesse car elle n'a hésité en aucun moment à nous former, et à nous faire part de son savoir, et savoir faire.

En outre, nous remercions notre Co-promotrice **Mme. ZIANE Hnifa** de nous avoir aidé à la réalisation de ce travail, et de nous avoir toujours facilité les tâches administratives permettant son avancement.

Nous exprimons notre profonde gratitude à **Mr GUETARNI D**, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury

Nous remercions **Mme CHERRALLAH A** de bien vouloir accepter d'examiner ce modeste travail

Nous remercions les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la finalisation de ce mémoire, et qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions durant nos recherches.

# Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail,

À celui qui m'a assisté avec patience durant tout mon cursus universitaire, et qui ne cesse de m'encourager, mon mari et père de mes enfants :

Mr BENNABI Sid Ali.

A ceux à qui je dois la vie, l'éducation, et toutes les belles choses qu'ils m'ont transmis, mes adorables parents que je ne remercierai jamais assez : Mme MEROUANI Karima & Mr AHMEDI Fouzi.

A mon bonheur Mohamed, et mes chères sœurs :

Radja & Yousra.

A mes grands parents paternels que j'aime beaucoup : Mme. MOKRANI Roukia et l'inoubliable Mr. AHMEDI Khalifa que je souhaite tellement rendre fier de plus haut qu'il puisse être (Repose en paix grand père).et mes grands parents maternels BOUHAFS Souad et MEROUANI Mahmoud

A mon deuxième papa, mon oncle Mr. AHMEDI Tarek que dieu le protège pour ses enfants.

A toutes mes douces tantes (maternelles et paternelles) qui m'ont toujours entourée : Assia, Mounira, Awatef, Sihem, Sabiha, Mina, Hasna, et Djihen,

A tout mes cousins : Nada, Brahim, Sedki, Lyna, Manel, Yasmine, et Marame.

A ma belle famille, en particulier ma chère belle mère Mme. BELKAHLA Nadjma, et mon adorable beau père Mr. BELKAHLA Ahmed.

A mes belles sœurs Yasmina, Fatma, Nadia, Saliha, Amel, et Samira Avec une pensée particulière à Soumia paix à son âme.

A mes très chères et meilleures amie Bachir Kamillia et Mouhoubi Khadidja

A tous ceux que ma mémoire porte et mon mémoire ne peut supporter.

Rania

# Dédicaces

Je tiens à dédier ce mémoire à....

Mon mari et père de mes enfants : Mr Liazid Yacine, la personne qui a toujours été présente pour me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but. Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance à ton égard, puisse ce mémoire symboliser le fruit de tes années de sacrifices consentis pour mes études. Puisse ALLAH, le tout puissant, te protéger et t'accorder meilleur santé et longue vie,

Ceux que je dois la vie, l'éducation, et toutes les belles choses qu'ils m'ont transmis, mes adorables parents : Mr Mouhoubi Smail , que je souhaite tellement rendre fier de plus haut qu'il puisse être « repose en paix mon père » et ma mère Mme Ben Abbou Nadia que dieu me la protège toute la vie ,

Mon bonheur, mes enfants Wafae et Farid,

Mon frère et mes sœurs : Mouhoubi Abdellah , Sabiha, Amel, Nesrine et Nacera ,

Ma belle-famille, en particulier ma belle-mère : Mme Oumerzoug Baya, et mes belles sœurs et cousines : Nabila, Souad, Feriel et Yousra , avec une pensée particulière, à mon cousin Reda « paix à son âme » ,

Tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à l'université,

Enfin, à mon binôme et ma meilleure amie Ahmedi Rania pour sa gentillesse, sa compréhension et sa bonne humeur durant nos trois années passées ensemble, que je lui souhaite que du bonheur à elle et à sa famille.

Khadija

# Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

Résumé

<b>Introduction</b> .....	1
<b>1. Biologie des papillomavirus humains</b> .....	2
1.1 Définition:.....	3
1.2 Historique :.....	3
1.3 Classification:.....	3
1.3.1 Classification phylogénique.....	3
1.3.2 Classification selon le pouvoir oncogène.....	4
1.4 Structure de papillomavirus.....	5
1.4.1 Particule virale.....	5
1.4.2 Génome.....	5
1.4.3 Protéines virales.....	7
1.5 Pouvoir pathogène.....	7
1.5.1 Épidémiologie des infections à HPV.....	7
1.5.2 Infection à HPV.....	8
1.5.3 Cycle de multiplication.....	9
<b>2. Cancer du col de l'utérus</b> .....	11
2.1 Définition .....	11
2.2 Rappel anatomique et histologique du col utérin .....	11
2.2.1 Anatomie du col de l'utérus.....	11

2.2.2	Histologie du col.....	12
2.2.3	Epithélium malpighien.....	12
2.2.4	Epithélium cylindrique .....	12
2.2.5	La zone de jonction pavimento-cylindrique.....	12
2.3	Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	13
2.4	Pathologies du col de l'utérus.....	14
2.4.1	Dysplasies cervicales (lésions précancéreuses).....	14
2.4.2	Cancer invasifs du col.....	15
2.5	Facteurs de risque .....	16
<b>3.</b>	<b>Rôle de l'HPV dans le cancer du col utérin.....</b>	<b>17</b>
3.1	Carcinogénèse.....	18
3.1.1	Mécanisme de carcinogène.....	18
3.2	Transformation cellulaire liée aux HPV.....	19
3.2.1	Rôle de pRb et p53.....	19
3.2.2	Inhibition de l'activité des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb.....	20
3.2.3	Interaction de la protéine virale E7 avec les protéines pRb.....	21
<b>4.</b>	<b>Immunité et papillomavirus.....</b>	<b>21</b>
4.1	Immunité à médiation humorale.....	21
4.2	Immunité à médiation cellulaire.....	22
<b>5.</b>	<b>Prophylaxie des infections associées aux papillomavirus humains.....</b>	<b>22</b>
5.1	Dépistage des lésions gynécologiques dues à l'HPV .....	22
5.1.1	Différents examens de dépistage.....	22
5.2	Prophylaxie vaccinale.....	24
5.2.1	Vaccination prophylactique.....	24
5.2.2	Vaccination thérapeutique.....	24
5.3	Prophylaxie curative.....	25

# Matériel et méthodes

<b>1. Cadre d'étude</b> .....	25
2. Matériel et méthode.....	25
<b>2.1 Matériels</b> .....	25
2.1.1 Matériel biologique.....	25
A. Utilité du matériel biologique.....	25
B. Principe.....	25
C. Condition optimales du prélèvement.....	25
2.1.2 Matériel non biologique:.....	28
<b>2.2 Hybride capture 2 Digère</b> .....	30
2.2.1 Objectif .....	30
2.2.2 Principe:.....	30
2.2.3 Mode opératoire: .....	31

# Résultats et discussion

<b>1. Caractéristiques des femmes</b> .....	36
1.1 Age.....	37
1.2 Répartition des femmes selon la réalisation ou non d'un FCU.....	38
1.3 Résultats de la cytologie.....	39
1.4 L'âge du 1er rapport.....	40
1.5 Parité .....	41
1.6 Niveau d'enseignement.....	42
1.7 La profession.....	43
<b>2. Prévalence des résultats du test HPV dans les prélèvements cervicaux</b> .....	44
2.1 Prévalence des résultats du test HPV.....	44
2.2 Prévalence du HPV selon les tranches d'âge.....	45
2.3 Prévalence des femmes HPV positif en fonction des résultats cytologiques.....	46

2.4 Prévalence des femmes HPV positif selon l'âge du 1er rapport.....	47
2.5 Prévalence des femmes HPV positifs selon la parité.....	48
2.6 Prévalence des femmes HPV positifs selon la prise de contraception.....	49
2.7 Prévalence des femmes HPV positifs selon le niveau d'enseignement.....	50
2.8 Répartition des femmes HPV positifs selon les wilayas.....	51
<b>3. Evaluation de la charge viral .....</b>	<b>52</b>
Discussion.....	53

## **Conclusion**

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

# Liste des Figures

<b>Figure 01:</b> Arbre phylogénétique de 118 types de papillomavirus construit par l'analyse de séquences partielles gène L1 .....	03
<b>Figure 02:</b> Représentation d'une particule virale de HPV : model atomique de la capsid e et modèle schématique .....	04
<b>Figure 03 :</b> Représentation schématique du génome d'HPV 16 .....	05
<b>Figure 04 :</b> Carte génétique de HPV 18 l'utilisation de plusieurs promoteurs de transcription.....	05
<b>Figure 05:</b> Prévalence mondiale des différents types d'HPV.....	07
<b>Figure 06 :</b> Devenir des virus HPV dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin.....	10
<b>Figure 07 :</b> Schéma descriptif de l'utérus.....	11
<b>Figure 08 :</b> Épithélium pavimento-cylindrique.....	12
<b>Figure 09 :</b> Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus.....	14
<b>Figure 10 :</b> Mécanisme de l'infection par HPV et répl ication dans les cellules épithéliales.....	17
<b>Figure 11 :</b> Modèle de la progression en « multi-step » des cancers liés à une infection par un HPV à haut risque .....	18
<b>Figure 12 :</b> Influence de l'oncoprotéine virale E6 sur la protéine p53 et voie de réponse aux lésions de l'ADN.....	19
<b>Figure 13 :</b> Influence de l'oncoprotéine E7 sur les protéines pRb et p107.....	20
<b>Figure 14 :</b> Principes et méthodes de la cytologie classique.....	21

<b>Figure 15</b> : Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide, exemple de la méthode ThinPrep®Pap Test™.....	21
<b>Figure 16</b> : Système Bethesda 2001.....	22
<b>Figure 17</b> : vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV.....	23

## **Partie Matériel et méthodes**

<b>Figure 18</b> : Les étapes du frottis conventionnel.....	26
<b>Figure 19</b> : Les différentes étapes du test hybride capture 2 .....	30
<b>Figure 20</b> : Les étapes de la dénaturation .....	31
<b>Figure 21</b> : Etapes de l'hybridation.....	32
<b>Figure 22</b> : Les étapes de capture des hybride.....	33
<b>Figure 23</b> : Les étapes de la détection et révélation.....	34
<b>Figure 24</b> : Lecture et résultats.....	35

## **Partie résultats et discussion**

<b>Figure 25</b> : Répartition des femmes par tranche d'âge.....	37
<b>Figure 26</b> : Répartition des femmes selon le frottis réalisé.....	38
<b>Figure 27</b> : Répartition des femmes en fonction des résultats cytologique.....	39
<b>Figure 28</b> : Répartition des femmes selon l'âge du 1er rapport.....	40
<b>Figure 29</b> : Répartition des femmes selon la parité .....	41
<b>Figure 30</b> : Répartition des femmes selon le niveau d'enseignement.....	42
<b>Figure 31</b> : Répartition des femmes selon la profession.....	43
<b>Figure 32</b> : Prévalence des résultats du test HPV.....	44

<b>Figure 33 :</b> Prévalence des femmes HPV positif selon les tranches d'âge.....	45
<b>Figure 34:</b> Prévalence des femmes HPV positif en fonction des résultats cytologiques.....	46
<b>Figure 35:</b> Prévalence des femmes HPV positif selon l'âge du 1er rapport.....	47
<b>Figure 36:</b> Prévalence des femmes HPV positif selon la parité.....	48
<b>Figure 37:</b> Prévalence des femmes HPV positif selon la prise de contraception orale.....	49
<b>Figure 38:</b> Répartition des femmes HPV positif selon le niveau d'enseignement.....	50
<b>Figure 39 :</b> Répartition des femmes HPV positif selon les wilayas .....	51

# Liste des tableaux

**Tableau 01:** Classification des virus du papillomavirus humain selon leur potentiel oncogénique et leurs manifestations cliniques

**Tableau 02 :** Principales propriétés biologiques des protéines des HPV

**Tableau 03:** Différents cancers associés par une infection à HPV génital et rôle des HPV de type 16 et 18

**Tableau 04:** Classification des patientes selon la charge virale exprimée en valeurs des ratios de la technique HC2(Digère)

# Liste d'abréviation

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AGC** : Atypical Glandular Cell

**ANAES** : Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

**ARN**: Acide RuboNucléique

**ASC**: Atypical Squamous Cells

**ASC-H**: Atypical Squamous Cells, cannot exclude high grade lesion

**ASC-US**: Atypical Squamous Cells Undetermined Significance

**CDK**: Cycline Dependant Kinase

**CIN**: Cervical Intraepithelial Neoplasia

**CIN1**: Cervical Intraepithelial Neoplasia grade 1

**CIN2**: Cervical Intraépithélial Neoplasia grade 2

**CIN3**: Cervical Intraépithélial Neoplasia grade 3

**CMH** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**CTL** : Cytotoxic T Lymphocyte

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**E**: Early

**E6AP**:E6 Associated Protein

**FCU:** Frottis Cervico-Utérin

**HSIL:** High Squamous Intraepithelial Lesion

**HAS :** Haute Autorité de Santé

**HC2:** Hybrid Capture 2

**HLA:** Humain Leukocyte Antigen

**HPV:** Humain Papilloma Virus

**HPV-HR :** Human Papilloma Virus - Haut Risque

**HPV-BR:** Human Papilloma Virus -Bas Risk

**IgA :** Immunoglobuline A

**IgG :** Immunoglobuline G

**IST:** Infection Sexuellement Transmissible

**JPC :** Jonction Pavimonto-Cylindrique

**L:** Late

**LCR:** Long Control Region

**LSIL:** Low Squamous Intraepithelial Lesion

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**p53 :** protéine 53.

**PCR :** Polymerase Chain Reaction

**POL:** Phases Ouvertes de Lecture

**pRb :** protéine du Rétinoblastome

**RLU :** Relative Light Unit

**SIL :** Squamous Intraepithelial Lesion

**VIH:** Virus de L'Immunodéficience Humain

## *Résumé*

Les papillomavirus humains jouent un rôle étiologique dans le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin .En Algérie, ce cancer est à l'heure actuelle le deuxième cancer féminin .C'est un véritable problème de santé publique.

L'objectif de notre étude prospective est de rechercher les papillomavirus à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes.

Un total de 603 frottis en milieu liquide ont été reçu dans le laboratoire de cytologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger entre Novembre 2014 et Juillet 2015, avec plus de 80% de ces frottis appartiennent à des femmes âgées de 35 à 65ans. Les lésions de bas grade représentent 52% et les atypies des cellules malpigiennes de signification indéterminée (ASC-US) 19%, alors que les lésions de haut grade ne sont que dans 3% de l'ensemble de la population. Les résultats enregistrés ont montré une participation de 89% des femmes âgées de plus de 35ans durant cette année, mais il reste des objectifs visés par le programme national, lancé depuis l'an 2001, à adhérer les femmes de moins 35ans au dépistage.

Par ailleurs, notre étude réalisée pour la détection de HPV à haut risque (HPV-HR) par la technique Hybride Capture (HC2) , a révélé 54/603 échantillons HPV-HR positifs, qui appartiennent à des femmes ,dont la majorité ont un âge de 35 à 65ans, ayant des lésions de bas grade et ASC-US .Pour une meilleur prise en charge , ces patientes doivent être suivies d'une manière stricte .

L'introduction du test HPV permet une meilleure identification des lésions à risque, et compense les fautes de lecture des frottis cervico-utérin (FCU) en écartant du processus de prise en charge les femmes présentant des pseudos lésions à HPV négatif.

A travers notre étude, aucune association n'a été montrée entre les charges virales des prélèvements testés et le stade lésionnel.

La réduction de la mortalité liée à cette pathologie devra passer par : la lutte contre les facteurs favorisants, la détection précoce et un traitement adapté.

**Mots clés:** Papillomavirus, col de l'utérus, lésions bas grade, lésions haut grade

# *Abstract*

The human papillomavirus plays an etiological role in the development of cancerous and cancerous lesions of uterin collar in Algeria, this type of cancer is the second feminin cancer, it causes important problem for the public health.

The goal of our prospective study is to find the high papillomavirus oncogenic risk in the cervicals precancerous lesions among women.

A total of 603 smear in a liquid media have been received on cytology's laboratory of the center Pierre Marie Curie in Algiers, between november 2014 and july 2015 with more than 80% smear which belong to women aged between 35 and 65 years age, a low grad lesions can increase 52% with 19% of ASC-US but the high grade lesion were only in 3% of population.

The enregistred results have shown the participation of 89% of women in the 35 of age during this year, but other objectifs are covered by the national programme, launched since 2001 to add the woman less than 35 years at the screening.

Besides, our study realised to detect the high risk HPV by the hybrid capture technique (HC2), demonstrate that 54/603 sample HPV-HR positive, which belong to women aged between 35 and 65, having a low grade lesion and ASC-US for a better support, these patients must be followed strictly the 549 prelevements remaining were negative on HPV-HR, the thing which is reassuring these patients who the risk of cancer development in the coming years is almost impossible.

The introduction of HPV test let a better identification of risk lesions and compenciates the fault of FCU reading by spreading by the processus of support the woman presenting a pseudo lesions on HPV negative.

By this study, any association have demonstrated between the virals load of tested prelevements and the lesional stage.

The reduction of mortality related to this pathologie must pass by a fight against the factors favorating the earlier detection and an adequate treatment.

**Keywords:** Papillomavirus , uterin collar , high grade lesion , low grade lesion

## ملخص

فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) لدى الانسان يلعب دور اتولوجيا في تطور الآفات القبل السرطانية و سرطانية لعنق الرحم في الجزائر. يعتبر هذا السرطان ثاني سرطان انثوي يشكل خطر كبير في الصحة العمومية.

و الهدف من هذه الدراسة هو المحتملين للبحث عن المخاطر العالمية HPV الجين الورمي في الآفات السابقة للسرطن عنق الرحم لدى النساء.

و كان الاستقبال مجموعة 603 مسحة في الوسط السائل في مختبر علم الخلايا ببيرو ماري كوري مركز الجزائر العاصمة بين نوفمبر 2014 و يوليو 2015 مع أكثر من 80% من هؤلاء ينتمون الى مسحات من النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 35-65 عاما. الآفات بدرجة منخفضة 52% و 19% ASC-US في حين أن الآفات عالية الجودة ليست سوى 3% من مجموع السكان و أظهرت النتائج 89% من النساء فوق سن 35 عاما خلال هذا العام و لكنها لا تزال أهداف البرنامج الوطني التي بدأت منذ عام 2001 لضم نساء تحت عام 35 سنة من الفرز.

من جهة ثانية لدينا دراسة للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالية الجودة ( HPV-HR) من خلال تقنية التقاط الهجين (HC2), و كشفت HPV-HR 54/603 ايجابي من العينات التي تملكها النساء و اكثرهم له عمر 35-65 عاما مع الافات بدرجة منخفضة و ASC-US للحصول على دعم أفضل و ينبغي أن يتبع هؤلاء المرضى بطريقة صارمة المتبقية و 549+ العينات سلبية لفيروس الورم الحليمي البشري HRV الذي يبعث على الاطمئنان لأولئك المرضى بسبب خطر الإصابة بسرطان في السنوات المقبلة هو ما يقارب الصفر.

مقدمة من اختبار فيروس الورم الحليمي البشري يسمح التعرف بشكل أفضل على الآفات المخاطر و يعوض القراءة من أخطاء عن طريق ازالة عملية ادارة FCU النساء سلبي الآفات HPV كنية من خلال دراستنا تبين عدم وجود علاقة بين عينات الحمل الفيروسي اختبارها و الآفات المرحلة.

فان الانخفاض في معدل الوفيات الناجمة عن هذا المرض من خلال الذهاب مكافحة العوامل المساهمة و الاكتشاف المبكر و العلاج المناسب.

**الكلمات المفاتيح:** الورم الحليمي البشري. عنق الرحم. الآفات عالية. الآفات المنخفضة

## **Introduction :**

Le papillomavirus humains (Human Papillomavirus HPV) est un petit virus à ADN ayant un effet cytopathogène caractéristique avec une transformation cellulaire, il est transmis par voie sexuelle et responsable de lésions généralement bénignes qui peuvent être à l'origine de lésions malignes, en particulier le cancer du col de l'utérus (Baldauf et al, 2007).

Selon leur risque à développer un cancer, les HPV sont classés en deux grands groupes ; des HPV à bas risque et d'autres à haut risque oncogène [(Muñoz et al, 2006) ; (Monsonogo, 2006). l'existence d'une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin (Baldauf et al, 2007).

Ce type de cancer est un véritable problème de santé publique (Duport, 2008). En effet en Algérie, il occupe le deuxième rang des cancers féminins après le cancer du sein en termes d'incidence (Fritih et al. ,2010) et en premier rang en termes de mortalité (OMS, 2013)

L'évolution naturelle du cancer du col utérin, la possibilité d'effectuer des prélèvements réguliers et l'existence de traitements efficaces des lésions précancéreuses font de ce cancer un idéal candidat pour le dépistage (HAS, 2010) .Dans les pays développés un dépistage régulier a permis de réduire de plus de 90% l'incidence du cancer du col (HAS, 2010). tandis que dans les pays en développement, où vivent 95% des femmes touchées dans le monde [(IVS, 2008) ;(OMS, 2013)], le dépistage est inexistant ou bien ne touche qu'un faible pourcentage des femmes (Monsonogo, 2006) .En Algérie un programme national du dépistage organisé a été lancé depuis 2001(SAPVH, 2010).

D'après l'OMS si aucune action de prévention n'est programmée, les décès à cause d'un cancer du col utérin vont augmenter de 25% dans ces pays au cours des dix prochaines années (OMS, 2007)

A la lumière de ces données , nous avons entrepris cette étude qui est la recherche des papillomavirus à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses afin de d'évaluer l'activité du dépistage du cancer du cul utérin .Ainsi connaitre la prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène en Algérie et étudier l'impact des principaux facteurs de risque sur ces infections.

# Partie bibliographique

## 1 Biologie des papillomavirus humains

### 1.1 Définition:

Le terme papillomavirus est formé de la contraction du latin papilloma dérivé de "papula" et signifiant bouton et du suffixe grec \_ome qui désigne son caractère tumoral (**Baseman et Koutsky, 2005**).

Les papillomavirus sont spécifiques de leur hôte et constituent une classe de virus ubiquitaires résistants, très anciens, stables sur le plan génétique, et qui ont réussi à évoluer avec leurs hôtes respectifs (**De villiers et al, 2004**).

### 1.2 Historique :

En 1920, Shope à découvert le papillomavirus comme étant le premier model de virus à ADN agent de tumeur (**Monsonogo, 1988**). Durant les années 1960 et 1970, les papillomavirus humains (HPV) ont été découverts à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes (**Monsonogo, 1988**). En 1983 et 1984, Zur Hausen et ses collègues ont isolé pour la première fois un papillomavirus (HPV-16, HPV-18) directement à partir d'une biopsie du cancer du col de l'utérus, démontrant ainsi l'association entre les HPV et le cancer du col utérin (**Zur Hansen, 2009**).

### 1.3 Classification:

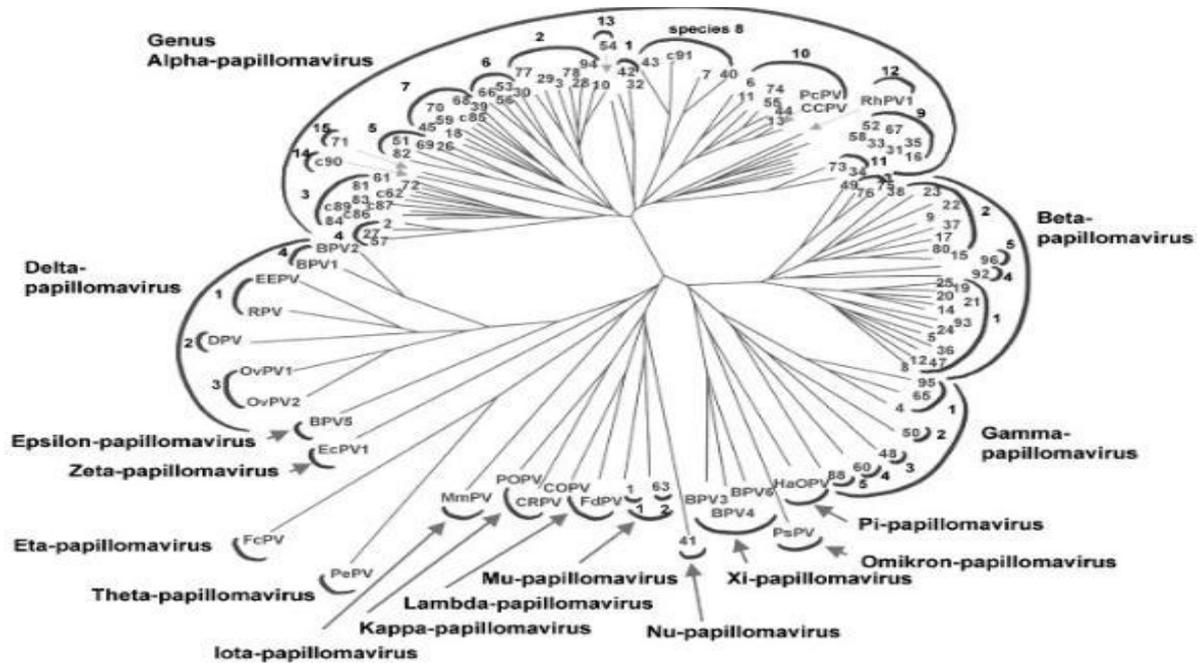
Les papillomavirus ont été classés en 1962 par Melnick sous la famille des *Papillomaviridae* (**Clerant et Seif, 1984**).

La taxonomie actuelle propose plusieurs classifications pour les papillomavirus humains :

#### 1.3.1 Classification phylogénique :

Devant le nombre de papillomavirus recensés, plus de 200 actuellement dont environ 100 humains, il était important d'établir les moyens de les ordonner. L'arbre phylogénique des papillomavirus (**Figure 01**) repose sur l'homologie de la phase ouverte de lecture du L1 qui est le gène codant d'une protéine de capsid L1. Ce gène est en particulier utilisé car très conservé entre les différents types d'HPV. Un minimum de 43 à 60% d'identité de séquence

permet de distinguer un genre, entre 60 à 70 % une espèce et entre 71 à 89 % un type (Bernard, 2006).



**Figure 01 :** Arbre phylogénétique de 118 types de papillomavirus construit par l'analyse de séquences partielles du gène L1 (De villiers et al, 2004)

**Légende :** Les types viraux représentés seulement par un numéro à la fin de chaque branche, correspondent aux papillomavirus humains (ex:18 HPV 18) les types viraux sont regroupés en espèces désignées par le numéro de son type de virus principale (ex: 16 ou existe HPV 16) et les espèces sont regroupées en 05 genres d'HPV, désignés par une lettre grec: alpha ( $\alpha$ ). Beta( $\beta$ ), gamma( $\delta$ ), mu( $\mu$ ), et nu ( $\nu$ ).

### 1.3.2 Classification selon le pouvoir oncogène:

Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon leur risque de développer un cancer en deux grands groupes :

\* HPV à haut risque oncogène (HPV-HR) : parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère anogénitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus, dont 12 sont clairement établies (Muñoz et al, 2003).

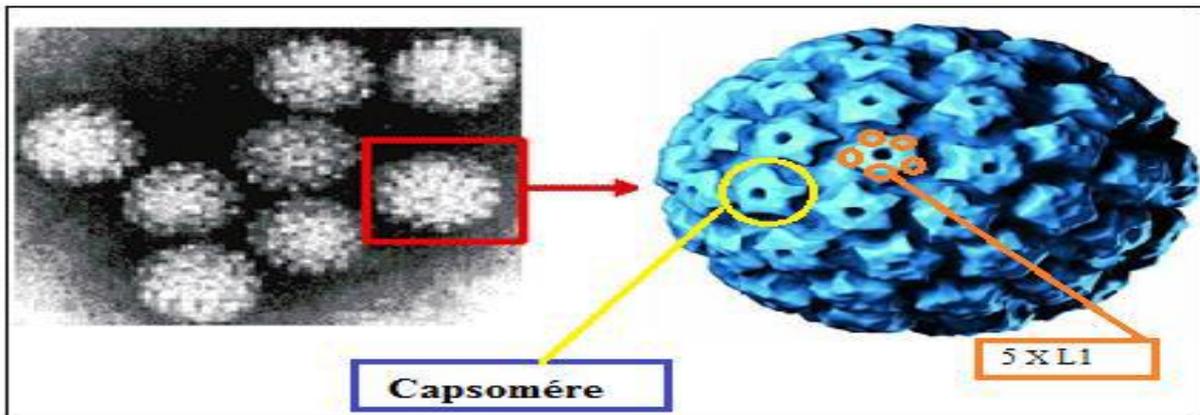
\* HPV à bas risque oncogène (HPV-BR) : sont responsables de lésions bénignes (Muñoz et al., 2006), le tableau (01) résume les principales caractéristiques des HPV selon le groupe auquel ils appartiennent. (Tableau 01: Annexe N°01).

Les papillomavirus humains sont aussi classés en HPV à tropisme muqueux et d'autres à tropisme cutané, selon leur tropisme tissulaire (Monsonégo, 2007).

## 1.4 Structure de papillomavirus :

### 1.4.1 Particule virale:

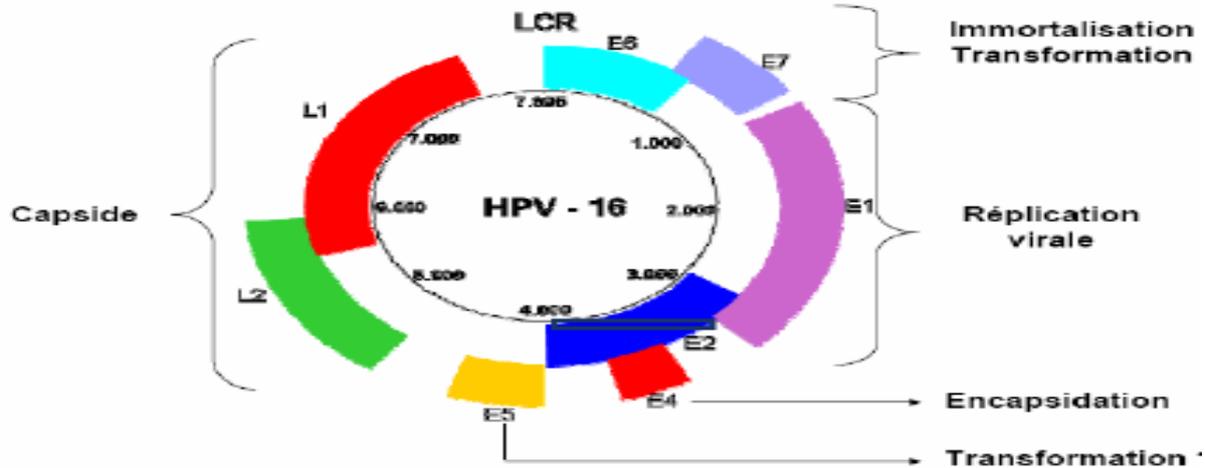
L'HPV est un virus nu, de petite taille (entre 52 et 55 nm), très résistant, dont la capsid est composée de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (figure 02) (Zherg et Baker, 2006). Cette capsid est constituée d'une protéine majeure L1 et d'une protéine mineure L2 [(Denis, 1999) ; (Monsonégo, 2007)].



**Figure 02** : Représentation d'une particule virale de HPV model atomique de la capsid (à gauche) et modèle schématique (à droite) (Bousarghin, 2009).

### 1.4.2 Génome:

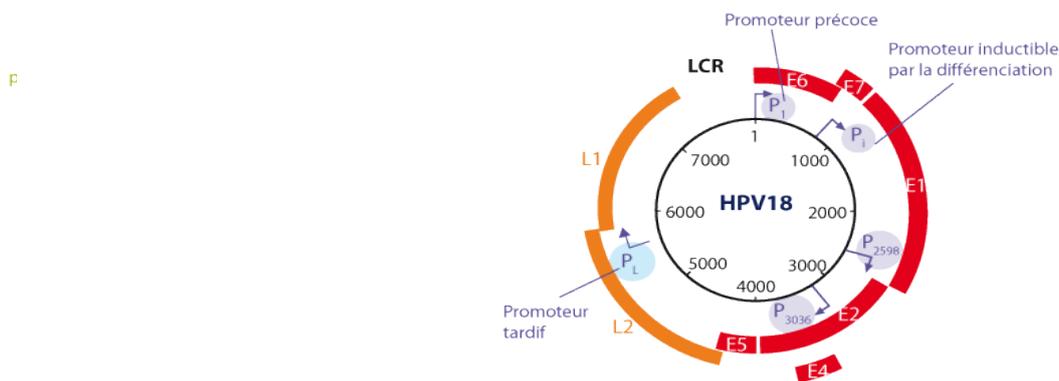
Le génome du papillomavirus est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 paires de bases qui code pour 8 à 10 protéines, une dizaine de phases de lecture (POL) sont groupées en région E (early) codant des protéines non structurales et une région L (late) codant les protéines de capsid (Sobhani,2000) , la région non codante LCR (Long Control Région ) est impliquée dans le contrôle de la réplication de l'ADN et dans le contrôle de la transcription des gènes viraux (Denis, 1999) ; (Monsonégo, 2006;2007) (Figure 03).



**Figure 03:** Représentation schématique du génome d'HPV 16 (Pretet *et al*, 2007)

Une curiosité du génome des papillomavirus est que les gènes sont exprimés à partir du même brin d'ADN. Grâce à l'utilisation des promoteurs et signaux de polyadénylation alternatifs, différents transcrits peuvent être générés, de sorte que malgré sa petite taille, le génome viral peut coder jusqu' une dizaine de protéines.

Les promoteurs de transcription sont régulés de façon à ce que les protéines virales soient exprimées en deux phases (précoce et tardive) les protéines précoces sont appelées E1, E2,.....(E pour early), les protéines tardives sont nommées L1, L2 (L pour late) (Howley *et Lowy*, 2007) (Figure 04).



**Figure 04:** Carte génétique de HPV 18 l'utilisation de plusieurs promoteurs de transcription (Howley *et Lowy*, 2007)

## 1.4.3 Protéines virales:

### a) Protéines précoces:

La majorité des protéines (6 à 8 protéines) qui sont exprimées de manière précoce, possèdent des fonctions régulatrices et interagissent avec les facteurs de la cellule prépondérants au pouvoir transformant des virus, en interagissant respectivement avec les protéines cellulaires p53 et p105Rb. Ces dernières sont des protéines suppresseurs de tumeurs en participant au contrôle négatif du cycle cellulaire (**Howley et Lowy, 2007**).

### b) Protéines tardives :

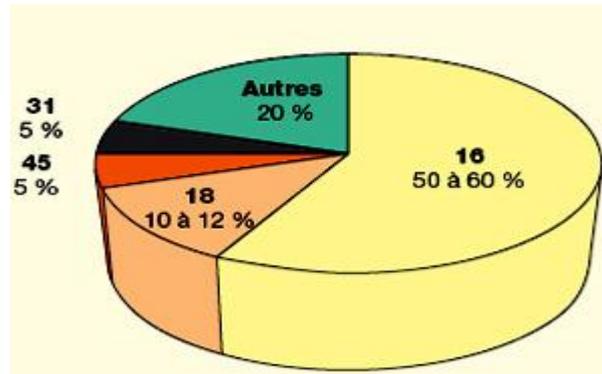
Deux protéines, L1 et L2 sont exprimées de manière tardive et correspondent aux protéines de la capsid ; L1 est une protéine de 55KDa et représente 80% des protéines du virion, L2 est une protéine de 70KDa moins abondante, elle participe à la sélectivité de l'encapsidation de l'ADN viral (**Howley et Lowy, 2007**). Le tableau 02 résume les principales propriétés des protéines virales des HPV (**Annexe 02**)

## 1.5 Pouvoir pathogène :

### 1.5.1 Épidémiologie des infections à HPV:

En 2014, le nombre de femmes dans le monde porteuses d'HPV sous la forme de lésions visibles ou invisibles est à 325 millions, L'infection par HPV est considérée comme infection sexuellement transmissible (IST) la plus répandue dans le monde (**Nelly, 2009**).

Selon Muñoz et al. (2003), des HPV sont retrouvés, sur une série de femmes atteintes du cancer du col de l'utérus et provenant de différents pays dans le monde. Dans près de 100% des cancers du col utérin, les génotypes d'HPV à haut risque oncogène impliqués dans le développement du cancer du col sont les type 16, 18, 31, 33 et 45 présents dans 83% des cas au niveau mondial. La prévalence de l'HPV 16 est prédominante (50 à 60%) suivie de celle de l'HPV 18 (10-12%), de l'HPV 31 et 45 (5% chacun) (**Figure 05**)



**Figure 05 :** Prévalence mondiale des différents types d'HPV (Muñoz *et al*, 2003)

Des HPV ont été identifiés dans pratiquement tous les organes contenant des épithéliums muqueux. Ces virus sont impliqués dans le développement d'autres cancers des muqueuses génitales (anus, vulve, et pénis) et de la cavité buccale (Goffard, 2012) (Tableau03:Annexe N° 03).

- Modes de transmission :

L'infection par un HPV peut se transmettre, via différents contacts, à travers les micros abrasions de l'épiderme ou des muqueuses. La transmission se fait par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés du sujet lui-même ou d'une personne atteinte (Akoum et Venne, 2002).

La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtement, serviettes de toilettes, draps...) et surfaces contaminées (piscine et douches). La transmission via les lésions anogénitales se fait, quant à elle, principalement par voie sexuelle, plaçant les infections à HPV parmi, les trois plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'herpès génitale et les infections à *Chlamydia trachomatis* (DGS, 2008). La transmission uro-génitale est également démontrée (Kjaer *et al*, 2001).

### 1.5.2 Infection à HPV :

Trois types d'infections peuvent être définis principalement selon l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

- Une infection productive :

Caractérisée par une production contrôlée en petites quantités des protéines E6-E7, ce sont surtout les gènes viraux impliqués dans la synthèse de la capsidie qui sont exprimés. Les

HPV arrivent à maturation et leur génome est toujours extra chromosomique .Lors d'une infection productive les sujets développent des tumeurs bénignes appelées condylomes plans.

- Une infection abortive (transformante) :

Caractérisée par une surexpression de E6-E7 et l'intégration de l'ADN viral des HPV dits à risque au génome de la cellule hôte ainsi que l'absence de production de particules virales et ce phénomène est toujours associé à la cancérisation.

- Une infection latente :

L'ADN viral ne se réplique pas, ne s'intègre pas, il persiste sous forme épisomale. C'est une infection asymptomatique qui ne conduit à aucune anomalie cytologique ou colposcopique.

Ces infections latentes constituent des réservoirs viraux à partir desquels les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication suite à un événement extérieur (immunodépression par exemple), s'intègrent et provoquent des lésions du col utérin (**Mougin et al, 1997**) ;(**Steenbergen et al.,2005**).

### 1.5.3 Cycle de multiplication:

Les papillomavirus sont remarquables par le fait qu'ils infectent de façon spécifique les cellules basales de l'épithélium stratifiés squameux, qui sont en différenciation constante, les conséquences de cette spécialisation est qu'il n'est pas possible d'étudier le cycle viral dans les cultures cellulaires classiques, in vitro (**Howley et Lowly ,2007**).

Le cycle viral correspondant à une infection productive se déroule selon les étapes suivantes:

#### 1. Entrée et décapsidation:

les HPV se fixent tout d'abord sur des récepteurs cellulaires des kératinocytes .Les particules virales sont adsorbées puis internalisées par endocytose (**Shafti Ketemal et al, 2003**).Les vésicules formées fusionnent en suite avec des endosomes à PH acide (**Bousarghin et al, 2003**) .Les virions plus ou moins dégradés sont relâchés dans le cytosol où ils utilisent un processus actif impliquant le cytosquelette pour rejoindre le noyau. L'incapacité physique du HPV à pénétrer dans le noyau, suggère que le désassemblage de la capsid en capsomère est nécessaire avant l'entrée du génome viral dans le noyau (**Li et al, 1998**).

## **2. Phase d'amplification:**

Au niveau de la couche basale de l'épithélium et après l'entrée du génome viral dans le noyau de la cellule hôte, celui-ci subit une phase d'amplification, sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2, jusqu'à atteindre un nombre de 50 à 100 copies par cellule. Jusque là, le cycle de multiplication est dit non productif car il n'y a pas de production de virions.

## **3. Phase de maintenance:**

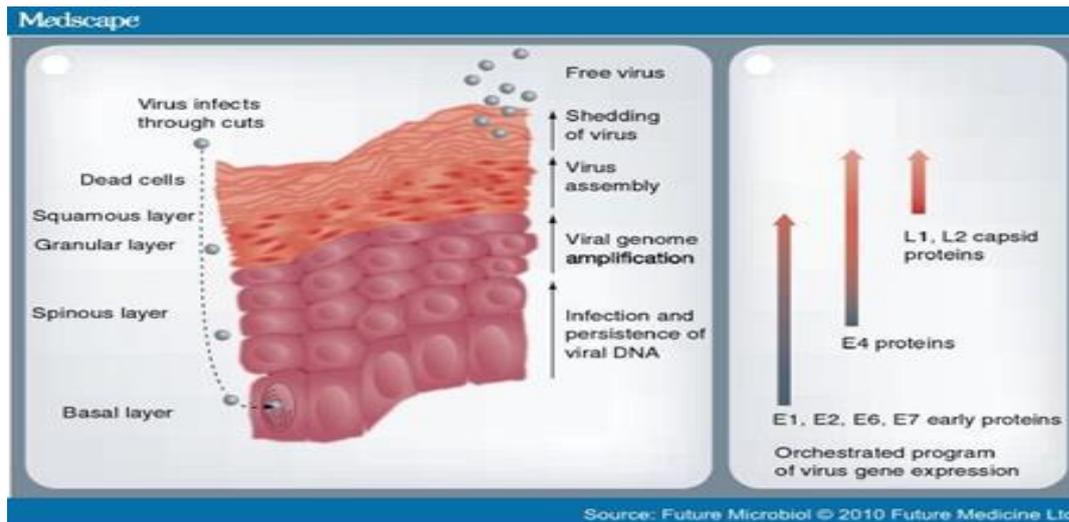
Elle correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires. Elle est observée dans les couches basales et supra basales de l'épithélium. Les génomes d'HPV épisomales nouvellement synthétisés se répartissent comme l'ADN cellulaire dans chaque cellule fille, sans intégration dans le génome sous le contrôle des protéines virales précoces E1 et E2 (**Doorbar, 2006**) ;(**Monsonogo, 2007**).

## **4. Phase de prolifération :**

Les cellules infectées par un HPV subissent une phase de prolifération intense, induite par les protéines virales E6 et E7, lors de leur migration vers les couches supra basales de l'épithélium et le processus de différenciation est ainsi retardé. Les protéines E6 et E7 sont des oncogènes viraux qui stimulent la progression en phase S du cycle cellulaire (**Madison, 2003**).

## **5. Synthèse de la particule virale :**

Pendant que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés, l'amplification du génome viral et l'induction de la transcription des gènes tardifs L1 et L2. Une fois synthétisées dans le cytoplasme, ces protéines rejoignent le noyau où de nouveaux virions infectieux vont se former par encapsidation du génome. Les HPV n'étant pas des virus lytiques, la sortie des particules virales se fait via la zone de desquamation. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV est très important (**Madison, 2003**) (**Figure 06**).



**Figure 06:** Devenir des virus HPV dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin (Sheila, 2010).

## 2 Cancer du col de l'utérus :

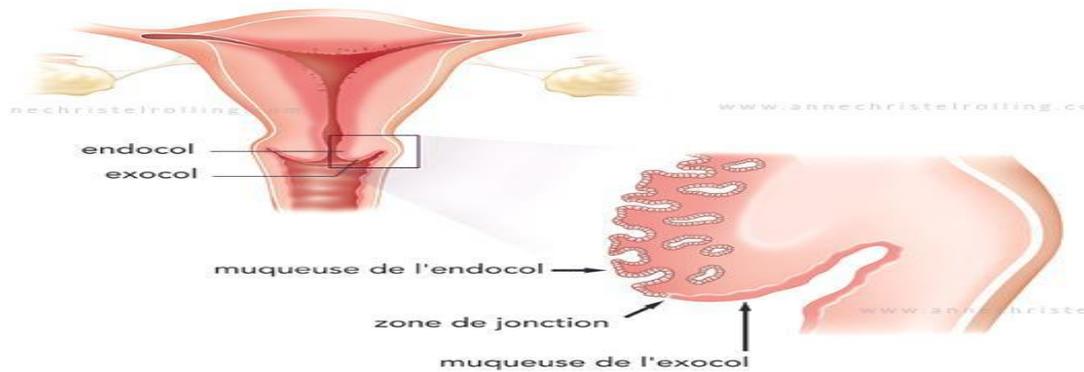
### 2.1 Définition :

Le cancer du col utérin est une affection maligne des cellules du col de l'utérus. On peut caractériser cette affection selon le degré d'atteinte dans l'épaisseur de l'épithélium utérin (Nelly, 2009).

### 2.2 Rappel anatomique et histologique du col utérin :

#### 2.2.1 Anatomie du col de l'utérus :

Le col constitue la partie inférieure de l'utérus, il est percé dans sa partie vaginale par l'orifice externe du col, cet orifice se prolonge pour former le canal cervical qui aboutit à un second orifice, l'orifice interne du col (**Figure 07**). La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelée exocol et la portion du col située au dessus de l'orifice externe est appelée endocol (Pisaneschi, 2009).



**Figure 07** : schéma descriptif de l'utérus (Rolling, 2014).

## 2.2.2 Histologie du col:

Le col est une portion fibromusculaire tapissée par deux types d'épithélium : l'épithélium non kératinisé (ou malpighien) et l'épithélium cylindrique, ceux-ci sont séparés par une zone de jonction pavimento- cylindrique (JPC).

## 2.2.3 Epithélium malpighien :

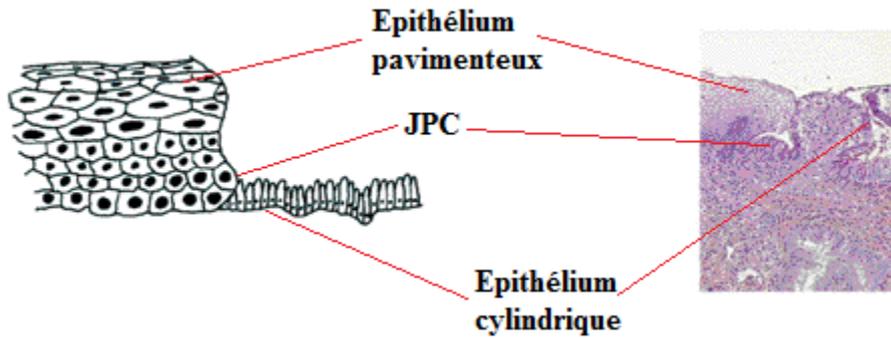
Il est de type pavimenteux et non kératinisé, il tapisse la partie du vagin et de l'exocol , et se caractérise par un renouvellement permanent des cellules de la partie basale vers la partie superficielle .

## 2.2.4 Epithélium cylindrique :

Il est également appelé épithélium glandulaire, il tapisse le canal endocervical et il est constitué d'une seule couche de cellules hautes aux noyaux sombres à la coloration et proches de la membrane basale (CIRC ,2015).

## 2.2.5 La zone de jonction pavimento-cylindrique:

Elle est aussi appelée zone de transformation. Elle résulte de la rencontre entre l'épithélium exocervical et endocervical qui a une importance capitale, car théoriquement cette jonction se fait de façon brutale, avec un passage instantané du revêtement malpighien au revêtement cylindrique, cette région représente une zone de fragilité à la fois mécanique et immunitaire (Pisaneschi, 2009) (Figure 08).



**Figure 08:** Épithélium pavimenco-cylindrique (Sellors et Sankaranarayanan 2004).

## 2.3 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus :

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus fait encore près d'un quart de million de victimes par an (OMS, 2013), c'est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde avec près de 500000 nouveaux cas estimé en 2005 et plus de 528000 en 2012 . Le cancer du col utérin a provoqué en 2012 plus de 266000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement où le cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (IVS.2008) ; (OMS, 2013).

En Algérie, l'incidence du cancer du col de l'utérus se situe aux alentours de 10-12/100000 femmes selon les registres du cancer d'Alger, de Sétif et d'Oran. Ainsi, le cancer du col est très fréquent avec 1600 nouveaux cas par an, présenté dans trois quart des cas , un diagnostic à un stade localement avancé ou métastatique, et provoquerait 1300 décès par an (Belhadeb, 2010) .

Cette maladie occupe la deuxième place des cancers qui touchent la femme après le cancer du sein (Frithih et al, 2010) .à Oran par exemples, il présente 20% des cancers féminins (Fouatif et al., 2008) et à Sétif 19% (Hamdi et al., 2010).

Dans les pays industrialisés, l'incidence du cancer du col est très basse et en régression depuis plus de 30 ans. En France le cancer du col de l'utérus été le deuxième cancer féminin au nombre de nouveaux cas, avec 3068 cas estimés en 2005 et 1067 décès (Duport, 2008).

Le taux d'incidence de ce cancer na cessé de diminuer en France entre 1978 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2.9 % (Duport, 2008). Ces baisses constantes sont très vraisemblablement expliquées par la pratique largement répandue du dépistage par le

frottis cervicale utérin. La diffusion des pratiques vaccinales contre l'HPV devrait contribuer à l'amélioration de la situation au niveau international (Nelly, 2009).

Tandis que, dans les pays en développement le dépistage est inexistant ou bien ne touche qu'un faible pourcentage des femmes.

## 2.4 Pathologies du col de l'utérus :

L'exposition des cellules épithéliales du col de l'utérus aux HPV est suivie d'une incubation qui dure environ 6 semaines à 8 mois. Cependant, la grande majorité des infections reste occulte ou latente .C'est à l'occasion d'une altération immunitaire que des lésions macroscopiques et microscopiques apparaîtront suggérant ainsi l'intervention de cofacteurs dans le développement de lésions précancéreuses (Boccardo et al .,2010).

### 2.4.1 Dysplasies cervicales (lésions précancéreuses):

Une dysplasie se définit par la présence d'anomalies cellulaires et architecturales de l'épithélium pavimenteux, généralement au niveau de la zone de jonction du col de l'utérus, il s'agit d'un état précancéreux.

La classification de Bethesda centrale propose deux types de dysplasies (Annexe N° 4) :

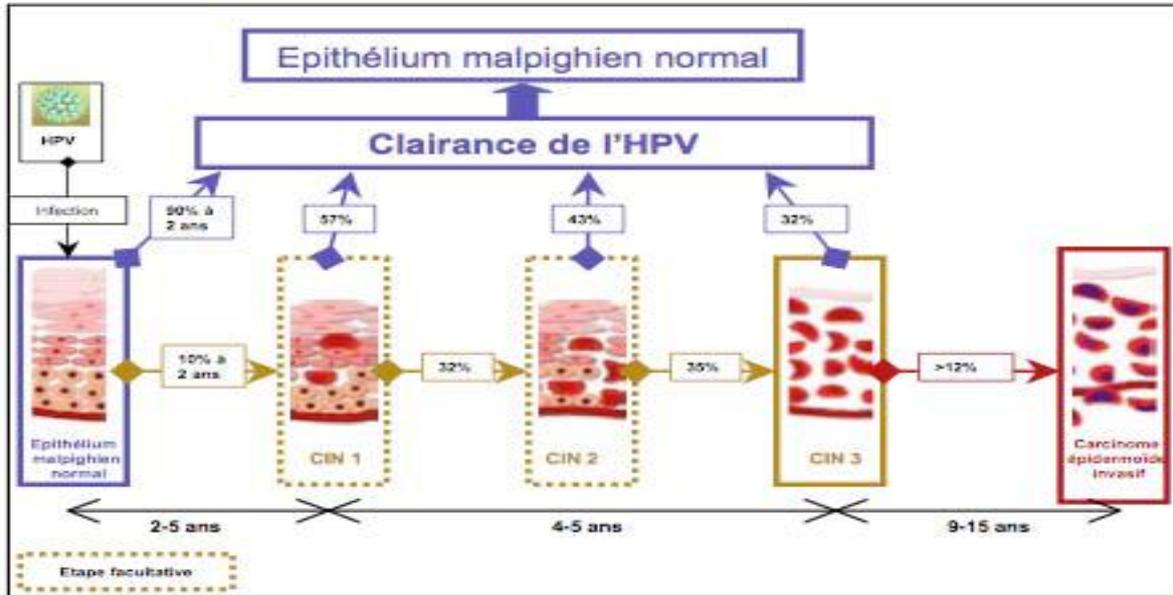
- Lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) :

Elles regroupent les condylomes et les CIN1. Les CIN1 correspondent aux dysplasies légères. On observe dans ce cas la présence de cellules basales et parabasales à noyau hyperchromatique, et ce jusqu'au tiers inférieur de l'épithélium (Pisanschi, 2009).

- Lésions intra-épithéliales de haut grade HSIL :

Elles regroupent les CIN2 et les CIN 3. Les CIN2 correspondent à la présence de cellules basales et parabasales avec des anomalies cytonucléaires plus marquées et des mitoses anormales, jusqu'aux deux tiers inférieurs de l'épithélium. Alors que, Le CIN3 correspondent aux dysplasies sévères associant une hyperplasie des cellules basales, une désorganisation de la stratification, d'importantes anomalies cyto-nucléaires et des mitoses anormales des cellules parabasales pouvant atteindre le tiers supérieur de l'épithélium. On observe aussi dans ce cas une disparition de la maturation de surface.

Nous pouvons retrouver des signes histologiques témoignant d'une infection à HPV, surtout dans le cas de dysplasies légères où persiste une certaine maturation épithéliale de la surface. En effet, l'HPV ne se multiplie que dans les cellules malpighiennes matures, causant un effet cytopathogène qui se traduit par la présence de koilocytes (cellules superficielles ou intermédiaires dont le cytoplasme contient une vacuole à contour irrégulier) (Pisaneschi, 2009) (Figure 09).



**Figure 09:** Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (Dupont, 2007).

- Evolution des lésions précancéreuses cervicales :

Lorsqu'on met en évidence une lésion précancéreuse, celle-ci peut avoir des évolutions différentes : la progression, la régression ou la persistance. Toutefois, la majorité des lésions ont une évolution bénigne, avec des taux de régression allant de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion (Ostor, 1993).

## 2.4.2 Cancer invasifs du col :

Lorsqu'une lésion précancéreuse persiste et qu'elle n'est pas dépistée, elle va progresser graduellement pendant un grand nombre d'années et arrive au stade cancer (Nelly, 2009).

Les tumeurs malignes du col utérin sont en majorité d'origine épithéliale et se partagent entre carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes (Pisaneschi, 2009).

- Carcinomes épidermoïdes :

Ils naissent de la jonction pavimento-cylindrique et qui sont le plus souvent exocervicales. Ils représentent environ 80 à 90 % des lésions invasives (**Aubin, 2003**).

- Adénocarcinomes:

Histologiquement l'adénocarcinome est d'origine endocervicale mais peut avoir une apparence macroscopique endo ou exocervicale. Ils représentent ainsi 10 à 20 % des lésions invasives (**Aubin, 2003**).

## 2.5 Facteurs de risque :

Les études statistiques sont difficiles à mettre en place car de nombreux facteurs entrent en jeu rendant difficile l'appréciation du rôle isolé d'un facteur :

### i. Les facteurs viraux :

\*Il est démontré que les femmes qui ont acquis des papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (**Aubin, 2003**).

\*Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à Haut risque (**Monsonogo, 2007**).

\*Une charge virale élevée est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et un indicateur de CIN sous-jacent (**Monsonogo, 2007**); (**Duport, 2007**).

### ii. Les facteurs liés à l'hôte :

\*Les rapports sexuels non protégés avec des partenaires multiples ou des rapports sexuels avec un homme qui a plusieurs partenaires sexuels (**ESMO, 2012**) représentent un risque de développer un cancer du col. En effet ce cancer est trois fois plus important chez les femmes ayant des partenaires différents, par rapport à celle ayant un seul partenaire (**Monsonogo, 2006**).

\*La perturbation des défenses immunitaires locales et générales est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogénèse cervicale. Chez des femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine HIV, la prévalence des

infections à HPV est accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection.

\*Il semble que le statut hormonal liée aux grossesses ou à la ménopause soit impliqué dans le risque carcinogène tout comme les défenses immunitaires propres à chaque individu (**IARC, 2005**).

\*Le nombre de grossesses du fait des modifications hormonales immunologiques et des traumatismes à l'accouchement, augmenteraient le risque d'un cancer cervical (**Monsonogo, 2007**).

### **iii. Facteurs environnementaux :**

\*La contraception entraîne une augmentation des ostéogènes et une éversion de la jonction. L'utilisation au long cours ( $\geq 5$ ans) des oestroprogestatifs par des femmes, présentant une infection à HPV persistante constitue un facteur favorisant l'apparition d'un cancer du col (**Green, 2003**).

\*Le tabagisme en diminuant la réponse immunitaire augmente le risque d'infection persistante. En effet, les CIN et le cancer du col sont plus fréquents chez les femmes fumeuses (**Blanc, 2008**) (**Duport, 2008**).

\*Les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée. Le contexte de poly IST dans lequel s'intègre l'infection HPV donne aux virus une virulence et une répllication accrue. (**Gallois et al., 2007**).

## **3 Rôle de l'HPV dans le cancer du col utérin :**

Le concept du cancer viro-induit fut confirmé depuis 1911. Et Depuis 1983, de multiples travaux fondamentaux et épidémiologiques ont démontré le rôle majeur des HPV 16 et 18 dans la carcinogénèse du col utérin .Cependant une faible proportion des femmes infectées par HPV développera une tumeur et l'apparition des cancers invasifs survient le plus souvent plusieurs années après le départ de l'infection virale. (**Mougin et al., 1999**)

Au cours de cette période, des modifications génétiques de la cellule infectée conditionnent l'oncogénèse (**Mougin et al, 1999**).

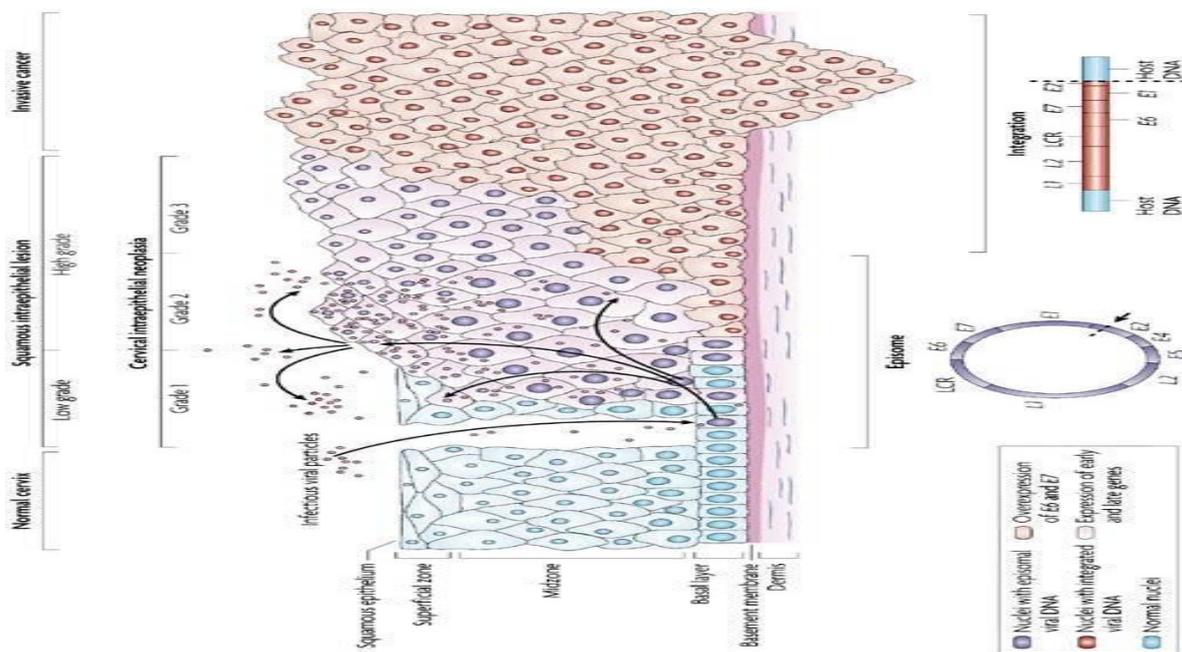
### 3.1 Carcinogénèse:

#### 3.1.1 Mécanisme de carcinogène:

A) Intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire :

L'intégration de l'ADN viral dans le matériel chromosomique de la cellule infectée est généralement observée dans les cancers invasifs. Elle est rare au stade de dysplasie légère et elle concerne les HPV à haut risque (type 16 et 18). Elle implique la linéarisation du génome, par rupture des phases ouvertes de lecture E1/E2 accompagnée de délétions- mutations de séquences E1/E2 et réarrangement du génome viral, c'est un événement important de la dérégulation de l'expression des gènes E6-E7. La transcription de ces gènes n'étant plus réprimée par la protéine E2, est augmentée (Dürst et al, 1985).

Quant aux transcrits L1 et L2, ils disparaissent en général au décours de la progression tumorale (Fuchs et Pfister, 1994) (Figure 10).



**Figure 10:** Mécanisme de l'infection par HPV et réplication dans les cellules épithéliales (Dürst et al, 1985)

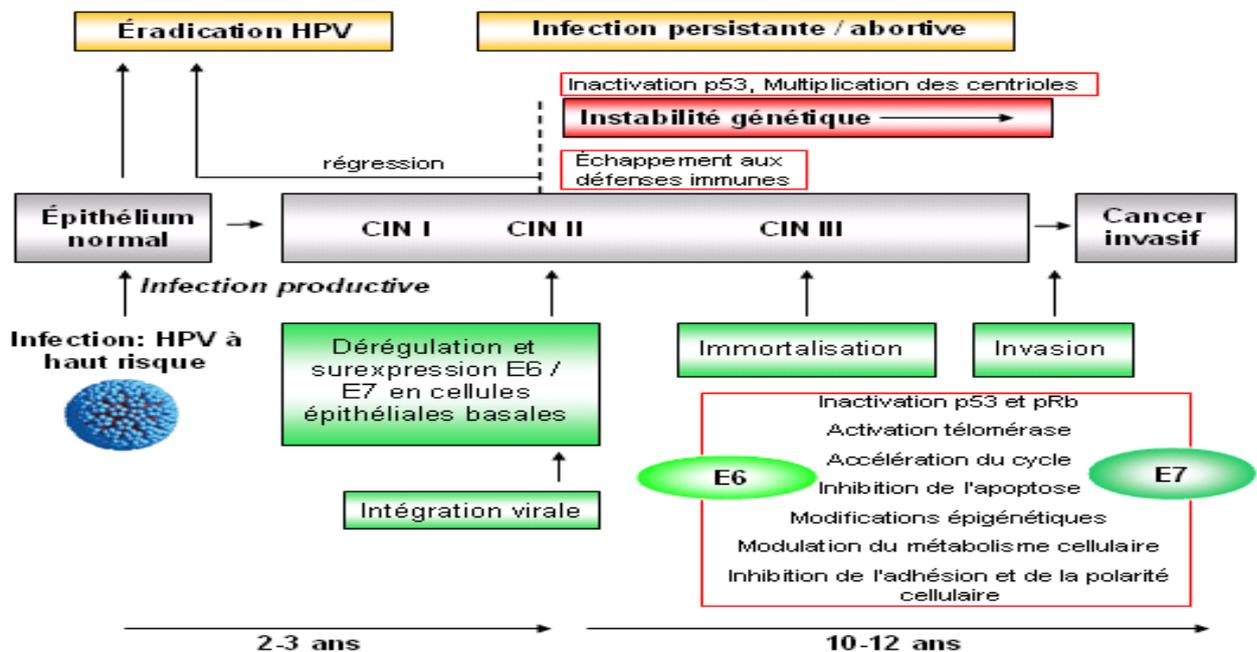
B) Mutations du génome viral:

Certains travaux (Ferlay et al, 2004) montrent que l'intégration de l'ADN viral n'est pas toujours observée, des mutations et des délétions au niveau de séquences de régulation

négatives peuvent conduire à une dérégulation de l'activité des promoteurs p97 d'HPV 16 .Des mutations dans le gène E2 seraient aussi responsables de l'expression accrue des gènes E6, E7.

## 3.2 Transformation cellulaire liée aux HPV :

Les protéines E6 et E7 agissent en synergie et contribuent aux différents stades de progression vers la phase de cancer invasif (**Figure 11**) .Ces protéines, suite à des interactions complexes avec des protéines cellulaires, vont conduire à la transformation et à l'immortalisation des cellules infectées.



**Figure 11** : Modèle de la progression en « multi-step » des cancers liés à une infection par un HPV à haut risque

### 3.2.1 Rôle de pRb et p53:

#### ➤ La protéine pRb :

Elle a la capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité du facteur de transcription E2F (**Boulade , 2009**).

## ➤ La protéine p53 :

Empêche la prolifération des cellules susceptibles de devenir cancéreuses, elle entraîne l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active (Monsenego, 2006).

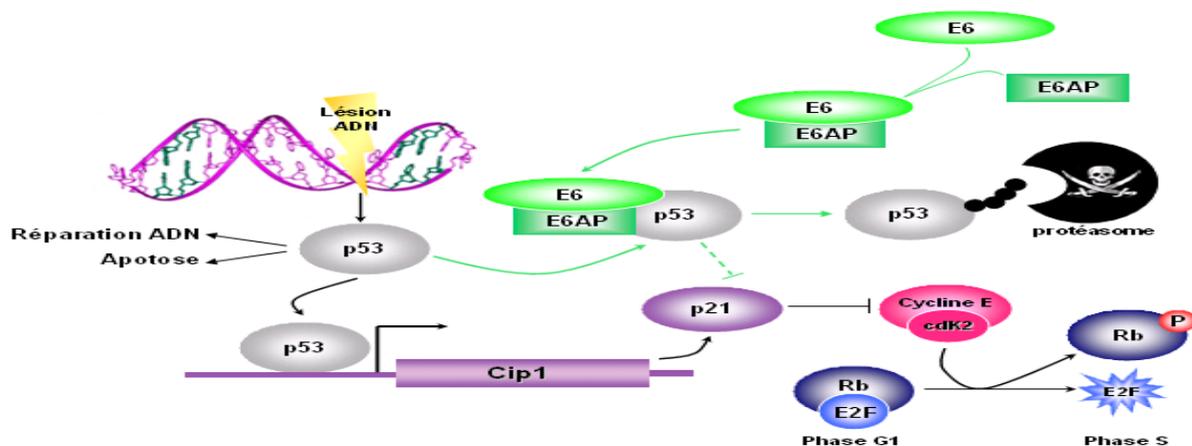
## 3.2.2 Inhibition de l'activité des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et pRb :

En condition de stress physiologique, l'activation post-traductionnelle de la p53, lui permet de stimuler la transcription du gène Cip1, à l'origine de la protéine p21 qui inhibe la cdK2/ cycline E impliquée dans le passage de la transition G1/S.

La protéine E6 des HPV oncogènes interagit avec la protéine cellulaire E6AP, une E3 ubiquitine ligase, cette interaction permet à E6AP d'ubiquitiner la p53, ciblant sa dégradation par le protéasome.

Ainsi, l'altération de p53 induit une instabilité chromosomique et génétique transmise aux cellules filles, d'où une implication majeure dans l'apparition de populations clonales malignes, ceci est amplifié par l'absence d'activation de l'apoptose des cellules dont l'ADN est lésé.

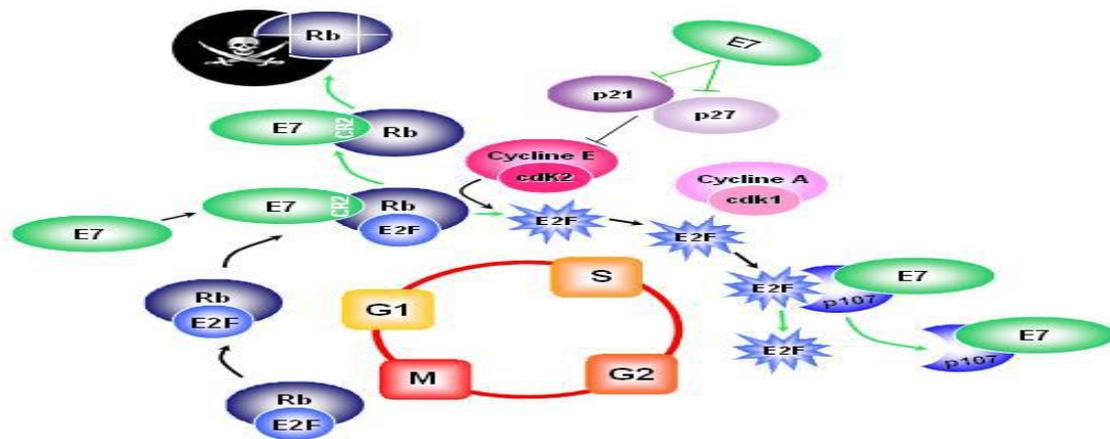
De plus, la dégradation de p53 empêche l'activation transcriptionnelle du gène Cip1, ce qui stimule la progression du cycle cellulaire en supprimant le point contrôle G1/S (**Figure 12**) (Talis et al.,1998).



**Figure 12:** Influence de l'oncoprotéine virale E6 sur la protéine p53 et voie de réponse aux lésions de l'ADN (Talis et al,1998)

## 3.2.3 Interaction de la protéine virale E7 avec les protéines pRb :

La Principale activité de E7 est la dégradation de pRb et aussi les protéines p107 et p130 (Cary et al, 2010). De plus, la protéine E7 a pour effet la dérégulation du cycle cellulaire en induisant la transactivation des promoteurs des cyclines E et A et neutralisant des inhibiteurs CDK (Cycline Dendant Kinase), p21 et p27 (Munoz et al, 2004) (Figure 13).



**Figure 13:** Influence de l'oncoprotéine E7 sur les protéines pRb et p107 (Talis et al, 1998)

Les oncoprotéines E6 et E7, sont des protéines multifonctionnelles majeurs des HPV à haut risque, elles induisent d'autres changements au sein de la cellule hôte tels que ; accélération de la progression du cycle cellulaire et inhibition de la différenciation cellulaire, l'immortalisation après une inhibition de la sénescence cellulaire et de l'apoptose, instabilité génomique avec des défauts mitotiques et des aneuploïdies (Duensing et al, 2000). Ainsi, des tumeurs à l'origine de la perte d'adhésion cellulaire et l'induction d'un métabolisme cellulaire caractéristiques des cellules tumorales (Zwerscke et al, 2000).

## 4 Immunité et papillomavirus :

L'infection génitale préférentiellement localisée aux cellules du col utérin s'accompagne d'une réponse immunitaire locale (muqueuse), puis systémique, On distingue :

### 4.1 Immunité à médiation humorale :

La réponse humorale se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse des anticorps de classe IgA et IgG respectivement dirigés contre les épitopes conformationnelles portés par les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV (Alain et al., 2010).

## 4.2 Immunité à médiation cellulaire:

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA), à la fois : aux lymphocytes T CD4 auxiliaires qui jouent un rôle important dans la clairance du virus qui sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6 , ou aux lymphocytes T CD8 dites cytotoxiques (CTL), qui sont dirigés contre les protéines E6 et E7 (**Leggatt et al., 2002**).

## 5 Prophylaxie des infections associées aux papillomavirus humains :

Les stratégies de prévention ciblent essentiellement le cancer du col. Elles reposent essentiellement sur le dépistage et la vaccination (**Segondy, 2013**).

### 5.1 Dépistage des lésions gynécologiques dues à l'HPV :

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est l'utilisation systématique d'un test pour déceler les anomalies du col de l'utérus dans une population asymptomatiques. Les femmes ciblées par ce dépistage peuvent se sentir en parfaite santé et ne voient aucune raison de se rendre dans une structure de soins (**OMS, 2013**).

#### 5.1.1 Différents examens de dépistage:

##### A) Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU) :

Le frottis cervical est l'outil de dépistage utilisé pour détecter les lésions précancéreuses du col utérin et qui a réduit l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus .Les recommandations nationales proposent un dépistage entre 25 et 65ans ,en laissant un intervalle de 3ans entre chaque frottis après deux frottis annuels normaux .Le frottis conventionnel et le frottis en milieu liquide ont des performances de diagnostic équivalentes .Le frottis en milieu liquide permet en plus de faire des analyses de biologie moléculaire (**Doris et al.,2014**)( **Figure14:Annexe 05**);(**Figure 15: Annexe 06**).

**Interprétation du FCU:** Se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 (**Figure 16: Annexe N:4**) (**Solomonn et al., 2001**) Selon ce système, le compte rendu précise le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les

catégories générales (frottis négatif ou présences d'anomalies). Les anomalies cytologiques réparties en anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif) sont hiérarchisées (**Duport, 2008**). La découverte de cellules suspectes, dysplasiques, ou de cellules tumorales doit être confirmée par l'examen histologique d'un prélèvement Biopsique.

### **B) Examens histologiques :**

La colposcopie et la biopsie sont seules utilisées. La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique (**OMS, 2007**).

### **C) Le test HPV :**

L'apport du test HPV dans le dépistage primaire ouvre une perspective prometteuse de protection optimale (**Monsonogo, 2007**). Les techniques de biologie moléculaire ont comme principe, de détecter l'ADN viral soit sur suspension cellulaire ou coupe histologique sans extraction de l'ADN contenu dans le prélèvement : hybridation in vitro.

Plusieurs méthodes ont été proposées, Southern Blot très spécifique et pour longtemps une méthode de référence.

L'évolution actuelle est à l'utilisation de :

\*La PCR, méthode d'amplification génique, est la technique de détection de l'HPV la plus récente. Elle consiste à amplifier préalablement une séquence spécifique de l'ADN viral cible. Le produit d'amplification est ensuite hybridé avec une oligosonde marquée. La très grande sensibilité et la spécificité de la PCR en font une méthode de choix pour le diagnostic des infections à HPV.

\*L'hybridation en phase liquide, Hybride Capture (HC), méthode de réalisation simple, rapide, reproductible et applicable en routine à de grandes séries. Elle permet la détection en microplaque d'ADN viral en utilisant des sondes ARN (**HAS, 2012**). Avec la version actuelle

HC2 , on peut rechercher tout types d'HPV mais la majorité des équipes , pour des problèmes de cout , se contentent de chercher les HPV à haut risque .

Hybride capture n'est pas réellement une méthode quantitative mais il est possible d'apprécier la charge virale en comparant le résultat individuel d'un test mesuré sur un luminomètre à la valeur seuil .Elle s'exprime en RLU (Relative Light Unit) (**Sevestre et Boulanger, 2005**) .

## **5.2 Prophylaxie vaccinale :**

Le fait que le cancer du col utérin soit la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV procure l'extraordinaire opportunité de les prévenir par la vaccination. Le vaccin anti-HPV est le premier vaccin présenté comme une immunisation anti cancer (**Mougin et al., 2000**). Pour lutter contre l'infection HPV et /ou ses conséquences, deux approches vaccinales différentes ont été développées :

### **5.2.1 Vaccination prophylactiques :**

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 de la capsid virale des virus HPV.

### **5.2.2 Vaccination thérapeutique :**

Le but de la vaccination thérapeutique est de sensibiliser les cellules immunocompétentes pour neutraliser l'infection HPV déjà installée et faire régresser les lésions précancéreuses, voire les cancrs du col. Elle peut être formée à partir de protéines recombinantes de virus ou de bactéries recombinants associées à des gènes codant pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ou ADN. Tous stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe 1 ou 2 afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+ (**Brun et Riethmuller, 2007**).(Figure 17;Annexe N° 07

## **5.3 Prophylaxie curative :**

Le traitement des lésions précancéreuses dépend du degré des anomalies histologiques car le potentiel évolutif est différent selon qu'il s'agit d'une CIN de bas grade ou d'une CIN de haut grade (**Cartier, 2008**).

- Prise en charge d'une CIN 1 :

Selon les recommandations de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, 2002), deux options sont envisageables :

\*Surveillance sans traitement si la lésion est bien vue et que la garantie d'une surveillance régulière sur deux ans est obtenue.

\*Traitement destructeur de la lésion : la vaporisation de CO<sub>2</sub> au laser est la méthode la plus souvent employée .cette méthode est efficace dans 95% des cas.

- Traitement d'une lésion CIN 2/3 :

Ici, aucune hésitation n'est permise : une lésion de haut grade est directement pré-invasive et on doit absolument la détruire (ANAES) :

\*On peut recourir à la vaporisation de CO<sub>2</sub> au laser si la surface lésionnelle n'excède pas 2 cm<sup>2</sup>, si la lésion est entièrement exocervicale et si la jonction squamo-cylindrique est bien vue en colposcopie.

\*Le plus souvent, on préfère l'exérèse totale de la lésion par conisation : on enlève un petit cône de col, d'environ 1cm sur 2cm, autour de l'orifice externe. La résection peut se faire au bistouri mais la méthode de choix aujourd'hui l'electrorésection à l'anase diathermique La encore le pronostic est excellent : 95 à 98% des guérisons sont définitives.

## **1 Cadre d'étude :**

Le laboratoire de biologie cellulaire du Centre Pierre et Marie Curie [CPMC], établissement spécialisé en cancérologie, a été le lieu de notre stage de fin d'étude, qui s'est déroulé du 10 février au 16 juillet 2015, dans l'objectif de déterminer la fréquence de l'infections à HPV chez des femmes ayant des lésions cervicales précancéreuses, par une étude prospective.

## **2 Matériels et méthodes :**

### **2.1 Matériels:**

#### **2.1.1 Matériel biologique :**

Le matériel biologique est constitué d'un prélèvement cytologique cervical, obtenu à l'aide d'un frottis cervico- utérin (FCU) effectué au niveau de différents services de gynécologie du territoire national sur 603 femmes âgées de 20 à 80 ans

#### **A) Intérêt du frottis cervico-utérin :**

Le frottis cervico utérin est un prélèvement de dépistage, il permet de mettre en évidence de façon précoce des lésions précancéreuses et donne également la possibilité de rechercher le virus HPV.

#### **B) Principe :**

Le gynécologue prélève des cellules superficielles du col de l'utérus au niveau des trois zones, jonction, endocol et exocol, qui sont ensuite analysées dans le laboratoire de cytologie

## **a. Transport et traitement des échantillons :**

Les échantillons cervicaux peuvent être conservés pendant une période maximale de 2 semaines à température ambiante et expédiés sans réfrigération au site qui effectuera le test diagnostique. Au laboratoire, on reçoit des enveloppes contenant à la fois la fiche des renseignements (voir annexe N°8) et les dispositifs de prélèvement qu'on doit les enregistrer et les garder au réfrigérateur (-20°C) jusqu'à la manipulation

Le CPMC est le seul centre hospitalier qui effectue le test HPV (hybride capture 2). En effet, des échantillons de prélèvements arrivent de plusieurs wilayas d'Algérie telle que les wilayas ; Alger, Blida, Tizi Ouzou, Oran, Sidi Bel Abbès, Sétif, Biskra, Tlemcen, Bejaïa, Médéa...etc.

## **2.1.2 Matériel non biologique :**

Le matériel non biologique est représenté en **Annexe 09**.

### **A) Matériel du frottis cervical utérin [FCU]:**

- Speculum à deux valves
- Spatule en plastique (spatule d'Ayre)
- Brosse endocervicale (type cytobrush), écouvillon
- Lames et lamelles
- Fixateur (cytospray) pour le frottis sur lame
- Flacon contenant un milieu de conservation
- Pince et coton

### **B) Test HPV hybride capture 2 [HC2] de Digène :**

#### **➤ Kit HybridCapture2-test HPV DNA Haut risque :**

- Réactif de dénaturation
- Calibrateurs et contrôles (négatif calibrator NC-high risque calibrator HC-low quality control LQC-high quality control HQC)
- Réactifs de détection : CDP-Star® (conjugué-substrat)
- Tampon de lavage
- Microplaque de 96 puits

➤ **Accessoires :**

- Portoir pour micro tube et Micro tubes
- Extra long Embouts
- Portoir pour tubes de prélèvement
- Feuilles adhésives
- Micropipette (20,200n1000)
- Embouts

➤ **Instrumentation :**

- Agitateur rotatif
- Bain marie
- Luminomètre DML 2000 lié avec un logiciel DMS 2.0

## 2.2 Hybride capture 2 Digère :

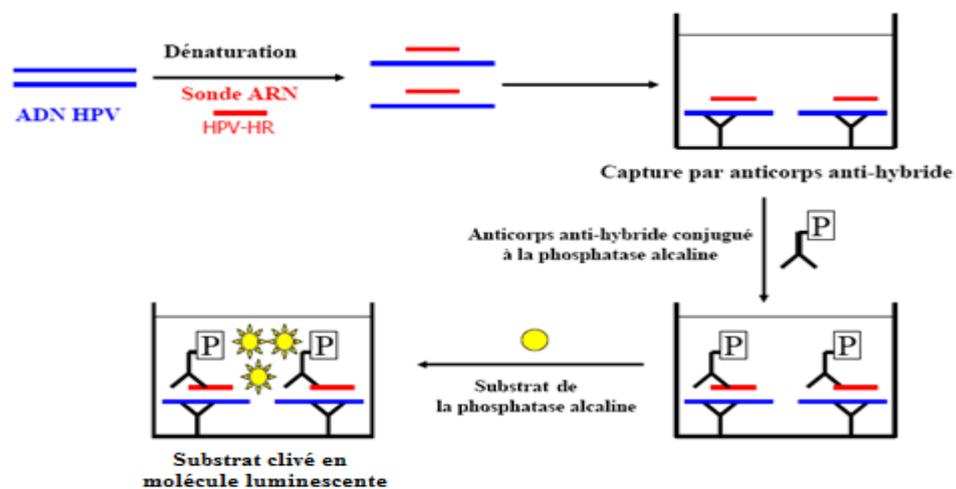
### 2.2.1 Objectif :

Le test Hybride Capture2 (HC2) est une hybridation en phase liquide , elle permet la détection de 13 types d'HPV-HR (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) retrouvés dans la quasi-totalité des cancers du col utérin .

### 2.2.2 Principe :

Le principe est le suivant : **(Figure 19)**

- l'ADN de l'HPV est dénaturé et hybridé avec une sonde ARN spécifique de 13 HPV-HR,
- l'hybride ADN-ARN est capturé par un anticorps anti-hybride fixé au fond d'un micro puit,
- la présence de l'hybride est révélée par un anticorps anti hybride secondaire à une molécule de phosphatase alcaline, en présence d'ADN d'HPV. Le substrat de la phosphatase alcaline est clivé en molécule luminescente qui pourra alors être détectée.



**Figure 19:** Les différentes étapes du Test Hybride Capture II® (Segondy, 2007)

Cette technique permet de détecter environ 1pg/ml d'ADN d'HPV soit environ 5000 copies /ml quantifiées en RLU (relative light unit) supérieur ou égale à la valeur seuil calculé à partir de standards présents à chaque série , une valeur inférieure au seuil est considérée négative , des contrôles positifs et négatifs sont incorporés à chaque série .

## 2.2.3 Mode opératoire :

Le test HC2 de la gamme Digène repose sur cinq étapes :

### 1. Dénaturation :(Figure 20)

- ✓ Ajouter aux tubes des prélèvements, calibrateurs et contrôles 500ul de dénaturant additionné à 5 gouttes d'indicateur coloré (le NC demande 1000 µl),
- ✓ incuber ces tubes, placés dans un portoir, au bain marie à 65°C pendant 45 min (l'apparition d'une couleur violette indique le début de la dénaturation).



Ajout de la solution dénaturante  
(NAOH)



Incubation des tubes à 65°C



Apparition de la couleur violette

**Figure 20** : Etapes de la dénaturation

## 2. Hybridation : (Figure 21)

- ✓ Transférer 75 µl de chaque échantillon dénaturé dans un micro tube,
- ✓ ajouter 25 µl de la sonde ARN diluée des HPV-HR dans les micros tubes et couvrir d'une feuille adhésive,
- ✓ incuber à température ambiante pendant 10 minutes sous agitation rotative à 1100 rpm pendant 3 minutes (l'apparition de la couleur jaune signifie qu'il ya eu hybridation de la sonde à l'ADN cible),
- ✓ incuber au bain marie à 65°C pendant 60 minutes.



(1)



(2)

a) Transfert des échantillons dans les microtubes



b) Ajout de la sonde diluée au 1/25



c) Incubation sous agitation pendant 3 min



d) Incubation au bain marie à 65°C

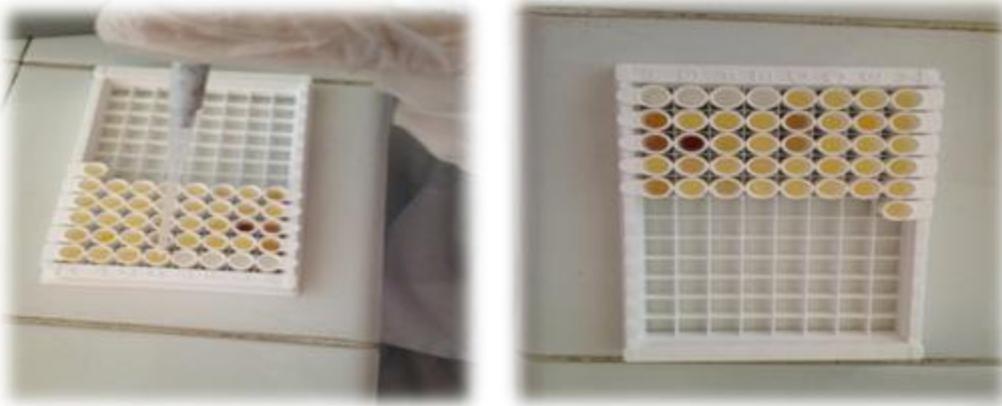
**Figure 21** : Etapes de l'hybridation

### 3. Capture des hybrides :(Figure 22)

- ✓ Transférer tout le contenu de chaque micro tube dans une cupule d'une microplaque recouverte d'anticorps anti hybride ARN/ADN spécifique,
- ✓ couvrir la microplaque d'une feuille adhésive et incuber 60 minutes sous agitateur rotatif à 1100 rpm,
- ✓ la microplaque est ensuite vidée et décantée sur papier absorbant.

### 4. Détection des hybrides :(Figure 23)

- ✓ Ajouter à chaque cupule le réactif de détection (1) contenant les anticorps anti hybride (ADN/ARN) spécifiques conjugués à la phosphatase alcaline,
- ✓ incuber à température ambiante pendant 30 à 45 minutes,
- ✓ la plaque est ensuite vidée et lavée 6 fois,
- ✓ ajouter 75 µl du réactif de détection (2) composé du substrat CDP-Star ®,
- ✓ la microplaque est ainsi incubée à température ambiante 15 à 30 minutes à l'obscurité.



Transfert du contenu des microtubes dans les cupules de la microplaque



Incubation de la microplaque sur l'agitateur rotatif

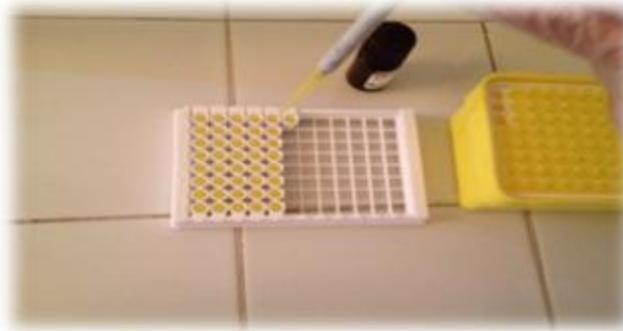
**Figure 22** : Etapes de capture des hybride



Ajout du réactif de détection (1)



06 Cycles de lavage



Ajout du réactif de détection (2)

**Figure 23** : Etapes de détection et révélation

## 5. Mesure du signal :

Le produit de la réaction est mesuré par un luminomètre (DML 2000). Les résultats obtenus seront interprétés à l'aide du logiciel DMS 2.0 en comparant le résultat individuel d'un test mesuré à la valeur seuil.

### ➤ Contrôle de qualité :

Le logiciel interprète les résultats des patients si l'ensemble des critères de qualité cité ci-dessous est validé :

$$10 \leq NC \leq 250 \text{ (RLU)}$$

$$2 \leq \text{HRC/NC} \leq 15$$

$$0.001 \leq \text{QC1-LR} \leq 1$$

$$2 \leq \text{QC2-HR} \leq 8$$

Les échantillons révélés HPV-HR positifs par le logiciel sont ceux qui ont un ratio supérieur à la valeur 1 (le ratio (R) = RLU/moy calibrateur HR)



Dépôts de la microplaque dans le luminomètre



Mesure du signal

**Figure 24** : Lecture des résultats

## Résultats :

Au cours de notre étude menée de février à juillet 2015, au service de cytologie, au CPMC, 603 femmes étaient incluses.

### 1. Caractéristique des femmes :

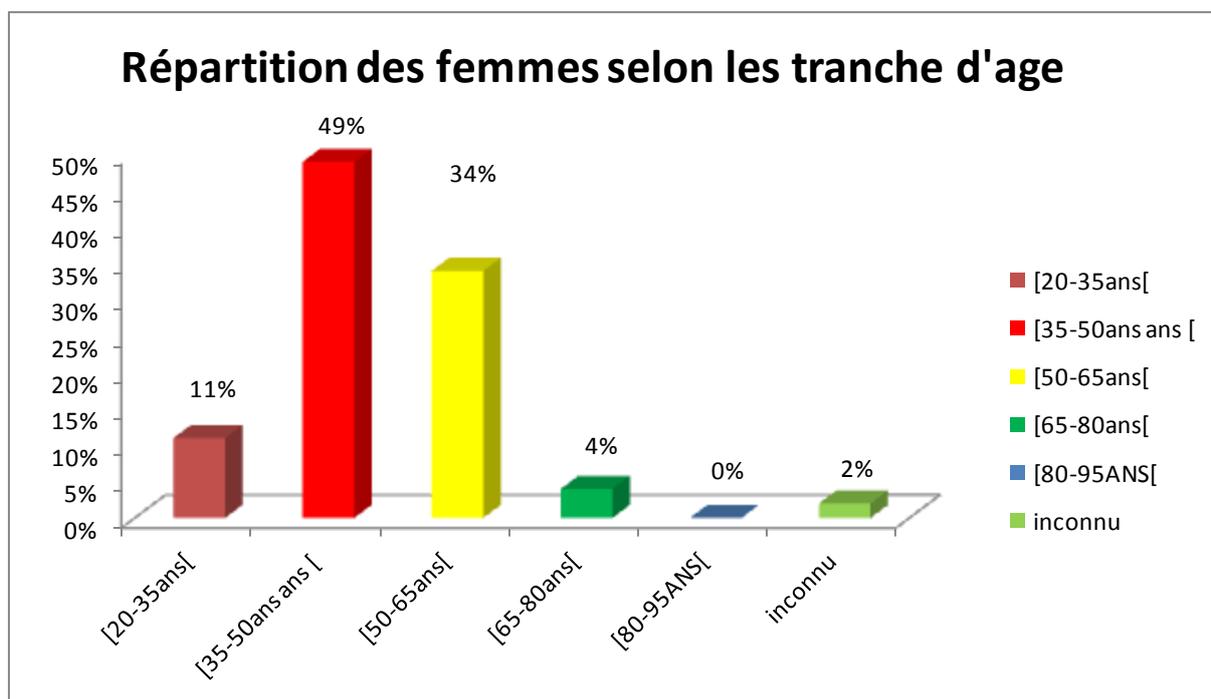
Nous avons fait appel dans notre étude aux fiches des malades, ce qui nous a permis de relever les paramètres suivants :

- L'âge des patientes
- La parité
- Les résultats du Frottis Cervico-Utérin (FCU)
- L'âge du premier rapport sexuel
- Le niveau d'enseignement
- Le type de contraception

Pour cela les résultats seront exprimés en fonction :

## 1.1-L'âge :

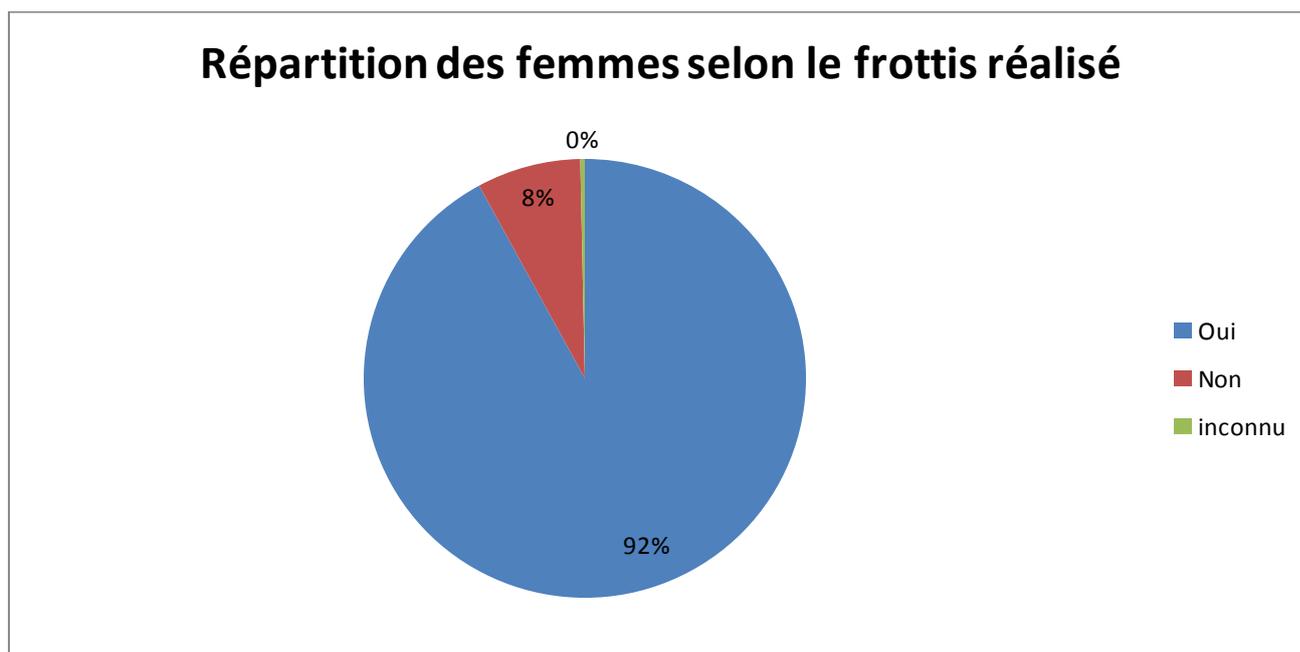
Avec un nombre total de 603 femmes, nos patientes étaient âgées de 20 à 80 ans, dont la majorité 49 % (n=295) avait un âge de 35 à 50 ans. Trente quatre pour cent des femmes étaient âgées entre 50 et 65 ans. Cependant, le pourcentage des femmes âgées de plus de 65 ans ne dépasse pas les 4 % (**Figure 25**).



**Figure 25:** Répartition des femmes par tranche d'âge

## 1-2 Répartition des femmes selon la réalisation ou non d'un FCU:

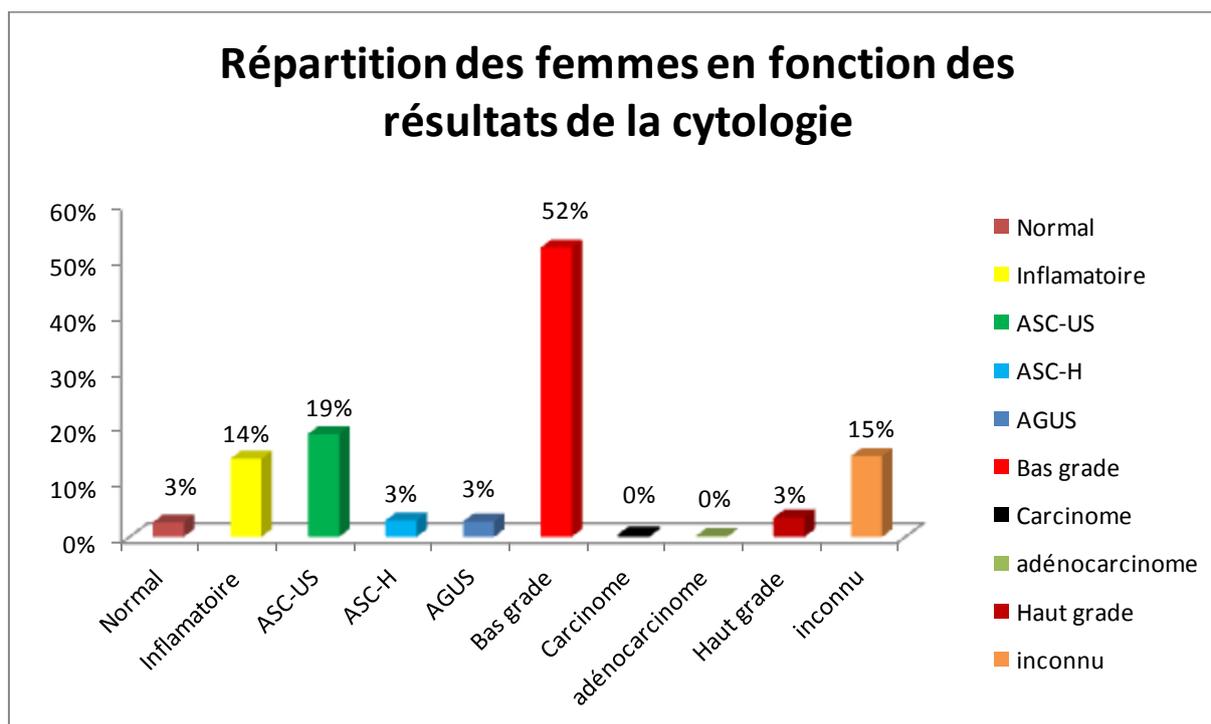
La plupart des femmes (92 %) ont fait un FCU où le test HPV a été réalisé en dépistage secondaire, alors que seulement 8 % (n=46) n'ont pas accédé à la cytologie, elles se sont présentées directement pour un test HPV dans le cadre d'un dépistage primaire (**figure 26**).



**Figure 26** : Répartition des femmes selon le frottis réalisé

## 1-3 Résultats de la cytologie:

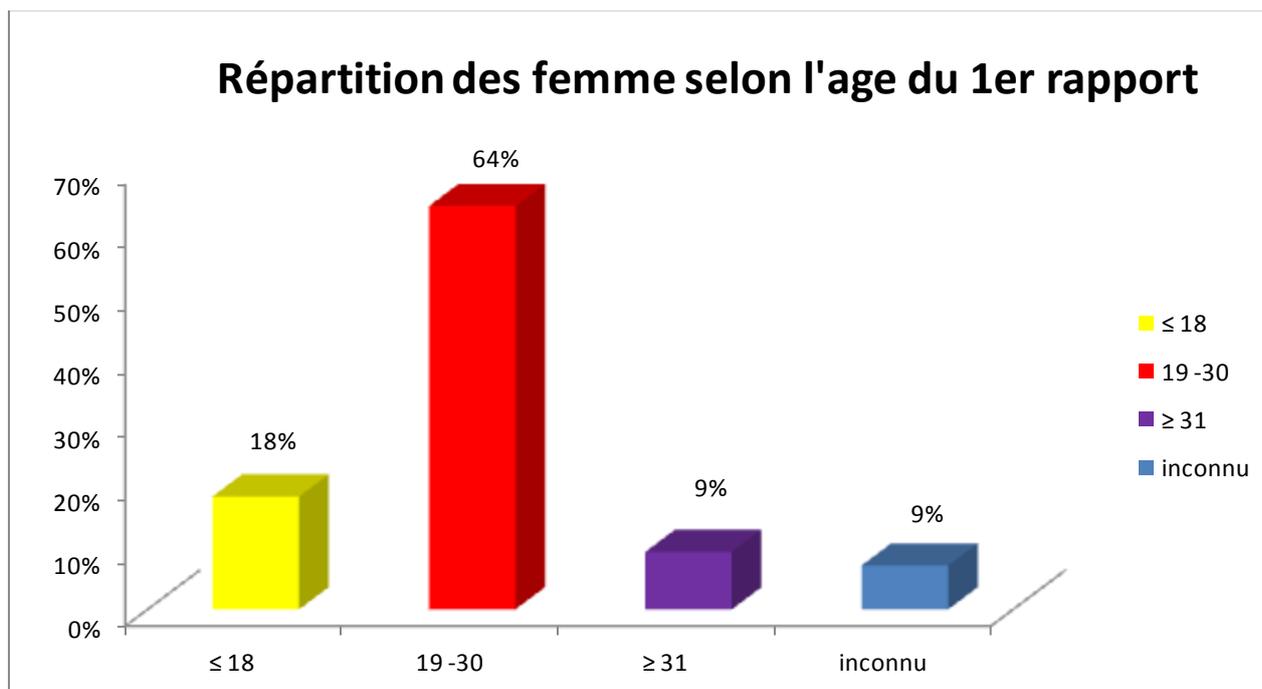
Les résultats cytologique de la majorité des femmes ayant subi un test HPV ont présenté des lésions de bas grade (52 % soit n=315) de la totalité des patientes, quand 19 % (n=112) d'entre elles avaient une ASC-US et seulement 3 % (n=21) avec des lésions de haut grade (**Figure 27**).



**Figure 27 :** Répartition des femmes en fonction des résultats cytologiques

## 1-4 L'âge du 1er rapport :

La majorité des patientes ont eu leurs premiers rapports sexuels entre 19 et 30 ans avec une proportion de 64 % (N=386) et 18 % (n=108) d'entre elles avant 19ans, alors que 9 % seulement l'ont eu après 30 ans (**Figure 28**).



**Figure 28:** Répartition des femmes selon l'âge du 1er rapport sexuel

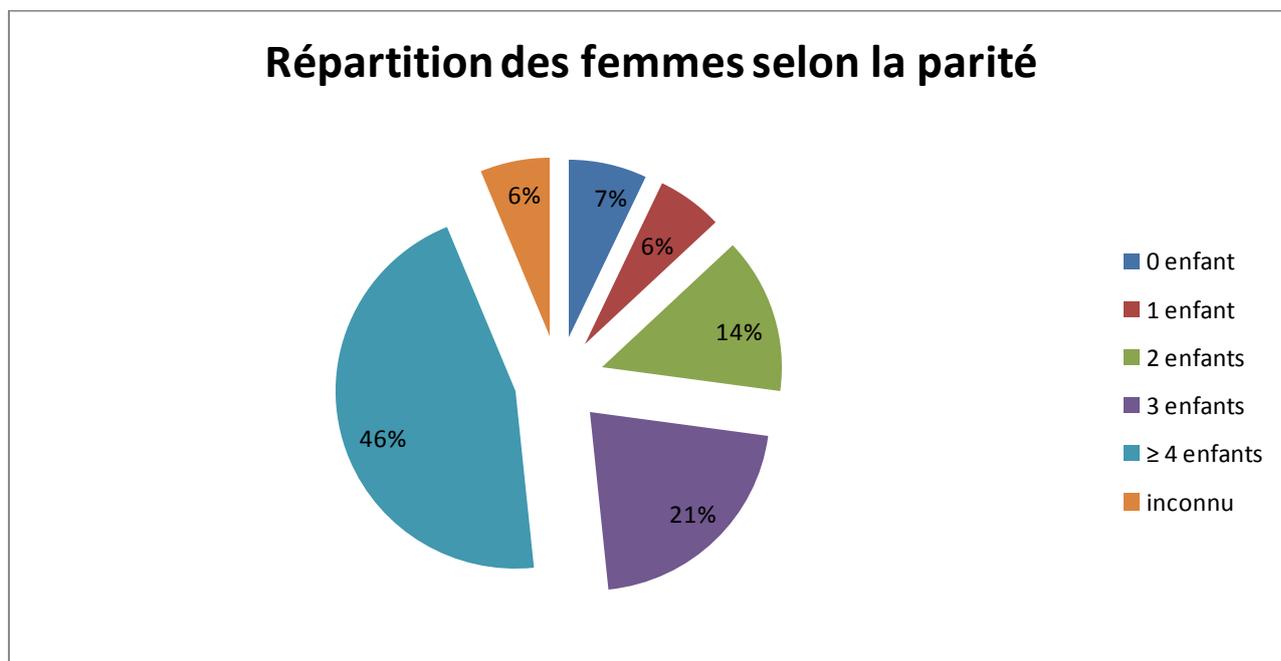
## 1.5 La parité :

En considérant la parité des femmes (**Figure 29**), il est à noter :

\*La majorité des femmes soit 46 % (n=276) ont eu 4 enfants ou plus,

\*Seulement 7 % des femmes n'avait pas d'enfants,

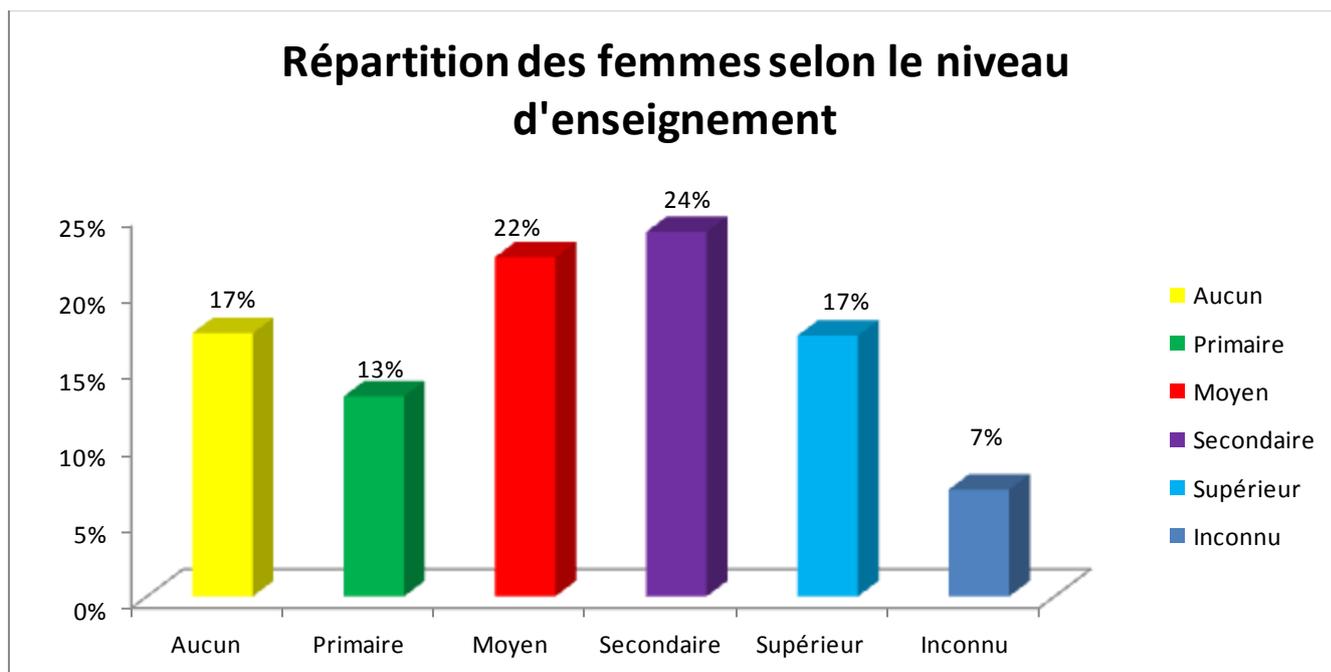
\*6 % des femmes étudiées n'ont pas mentionné combien elles ont d'enfants.



**Figure 29:** Répartition des femmes selon la parité

## 1-6 Niveau d'enseignement :

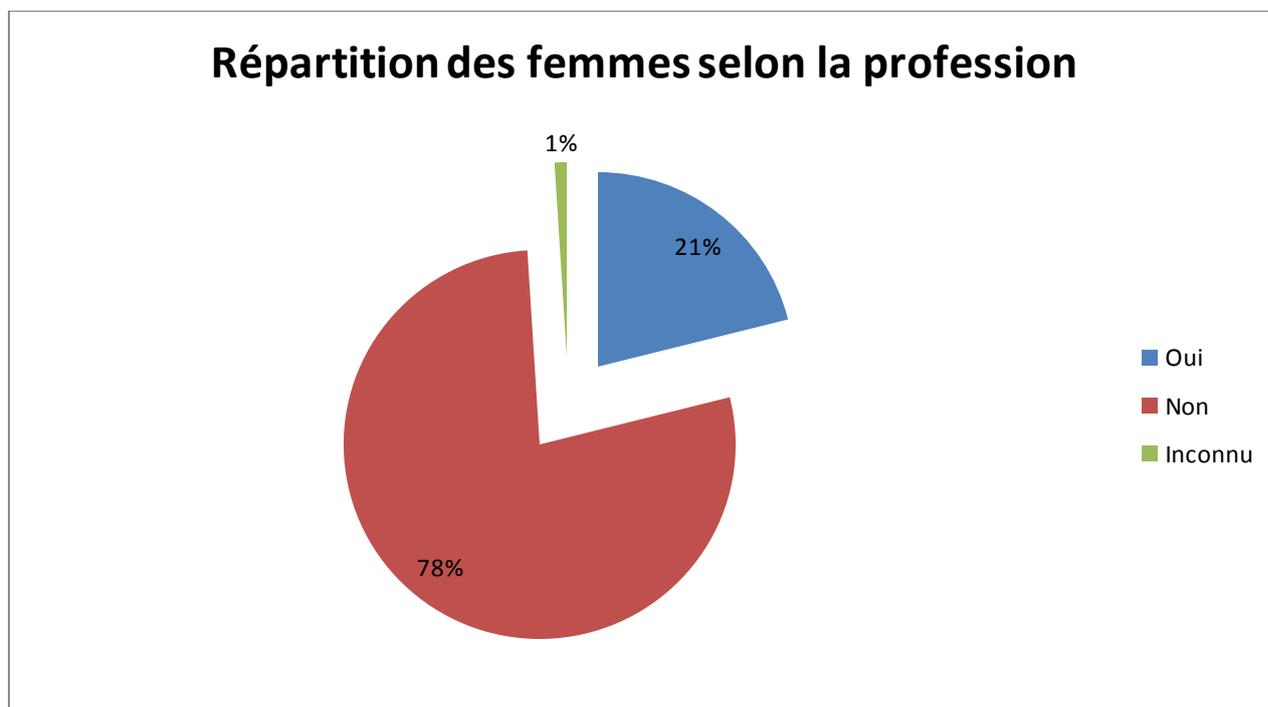
Les femmes de notre étude sont de divers niveaux d'enseignement : 24 % de femmes sont à un niveau secondaire, 22 % à un niveau moyen et 17 % à un niveau supérieur. Alors que 17 % d'entre elles n'ont aucun niveau (**Figure 30**).



**Figure 30:** Répartition des femmes selon le niveau d'enseignement

## 1-7 La profession :

Une proportion très élevée (78 %) des femmes de notre étude sont des femmes sans emploi (Figure 31).

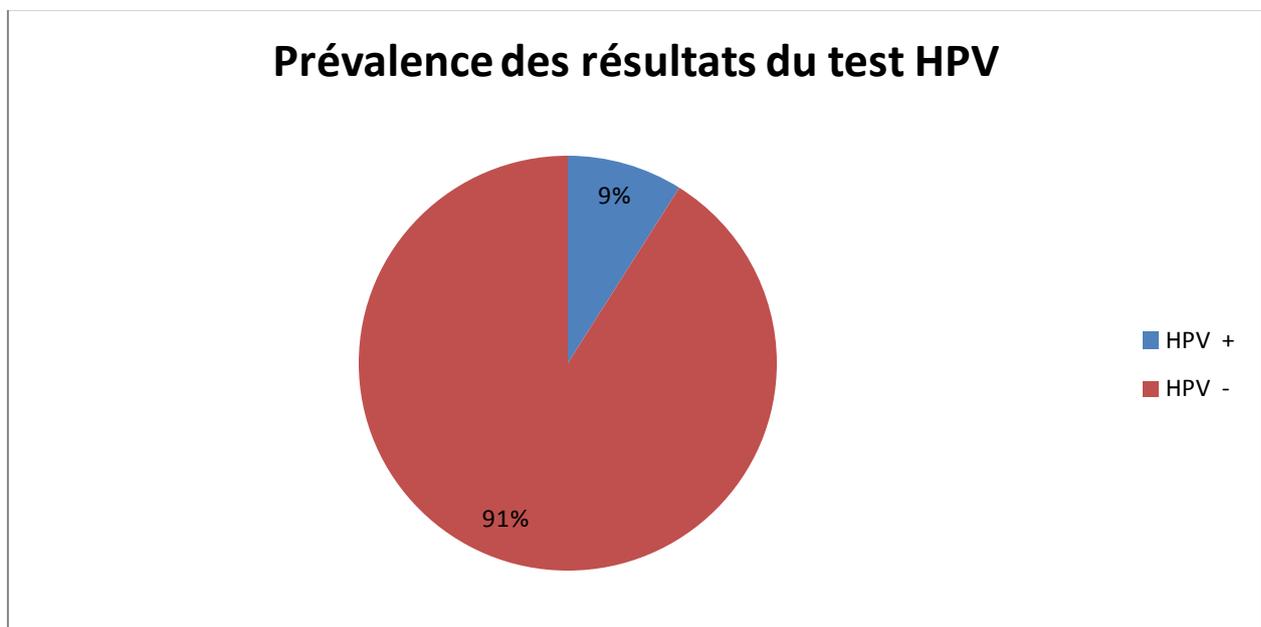


**Figure 31 :** Répartition des femmes selon la profession

## 2- La prévalence des résultats du test HPV dans les prélèvements cervicaux

### 2-1 Prévalence des résultats du test HPV :

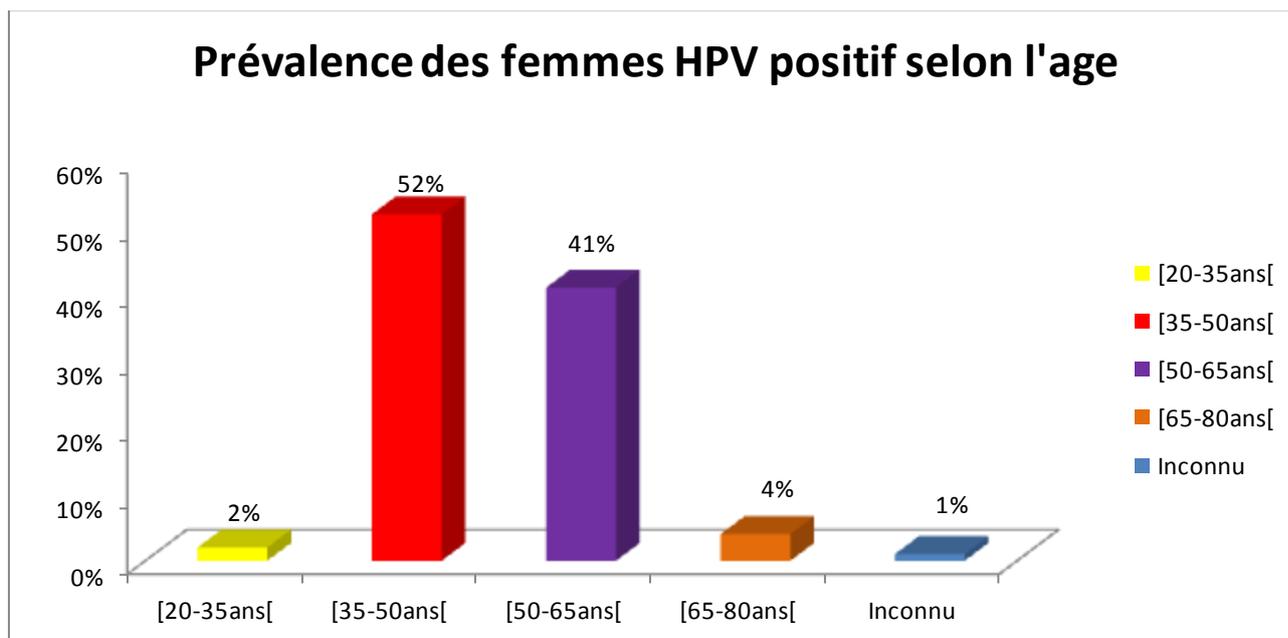
Sur la totalité des test HPV effectués (n=603) , la prévalence du portage d'HPV-HR est évaluée à 9 % (n=54) sans tenir compte de l'âge ni du cas cytologique indiqué , alors que le reste 91 % (n=549) présentaient un test à HPV négatif (**Figure 32**) .



**Figure 32** : Prévalence des résultats du test HPV

## 2.2- Prévalence des femmes HPV positif selon les tranches d'âge:

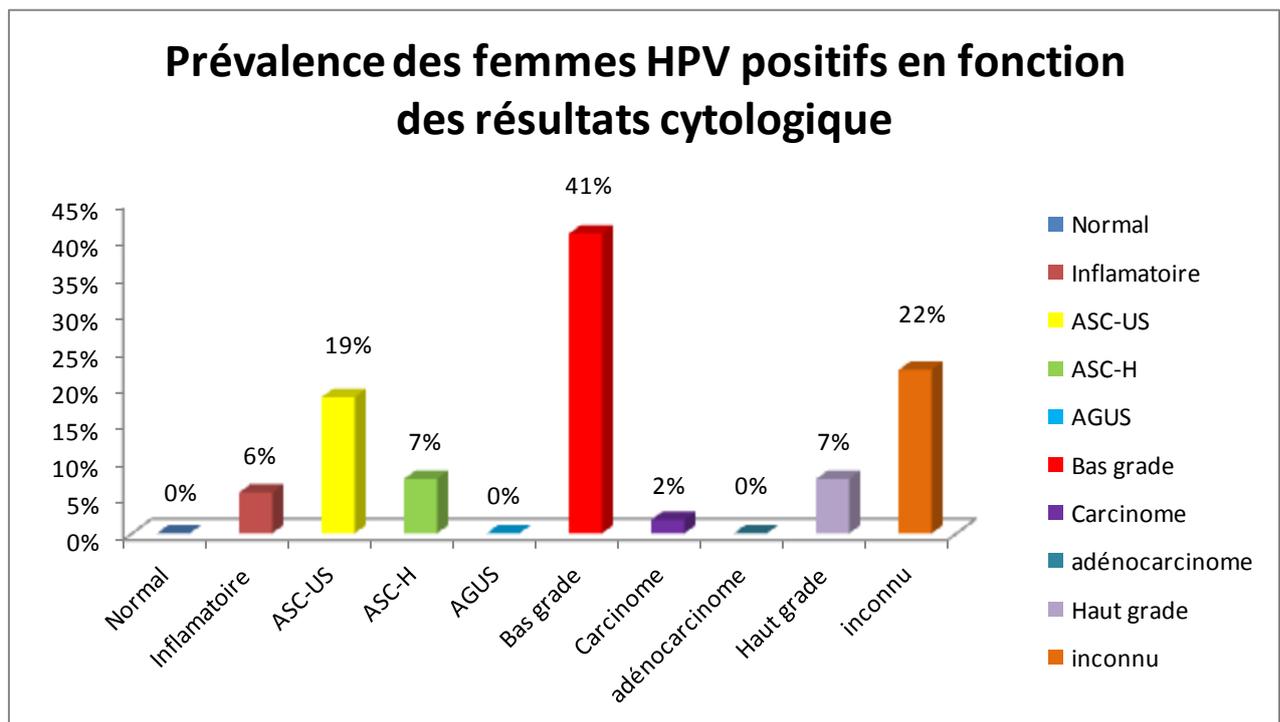
La prévalence du portage HPV à haut risque oncogène est très élevée chez les femmes ayant de 35 à 65 ans avec un pic de 52 % au niveau de la tranche d'âge de 35 à 50 ans, alors que celle de moins 35 ans n'a représenté que 2 % seulement (**Figure 33**).



**Figure 33** : Prévalence des femmes HPV positif selon les tranches d'âge

## 2.3 Résultats de la cytologie :

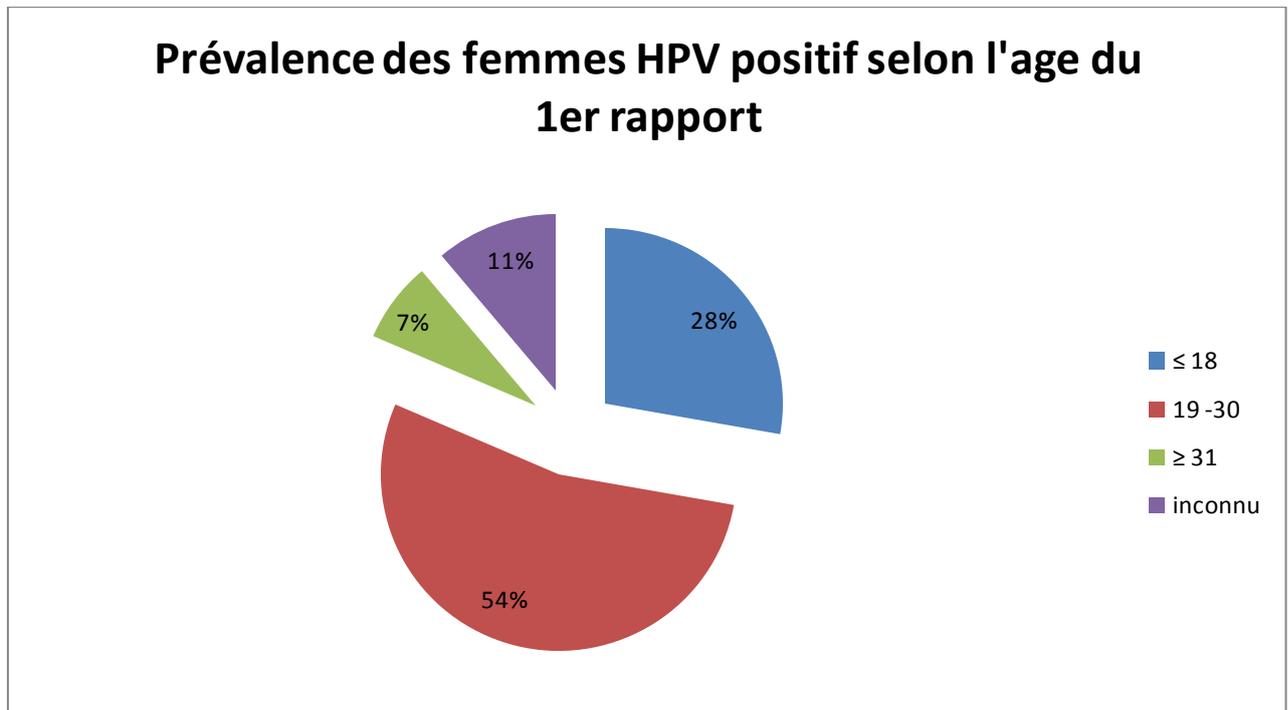
Chez les femmes avec un test HPV-HR positif, 41 % avaient des lésions de bas grade, et 19 % avec des ASC-US. Cependant, 22 % de ces résultats HPV-HR positifs n'avait aucune lésion associée (**Figure 34**).



**Figure 34:** Prévalence des résultats positifs du test HPV en fonction des résultats cytologiques

## 2.4 1er rapport sexuel :

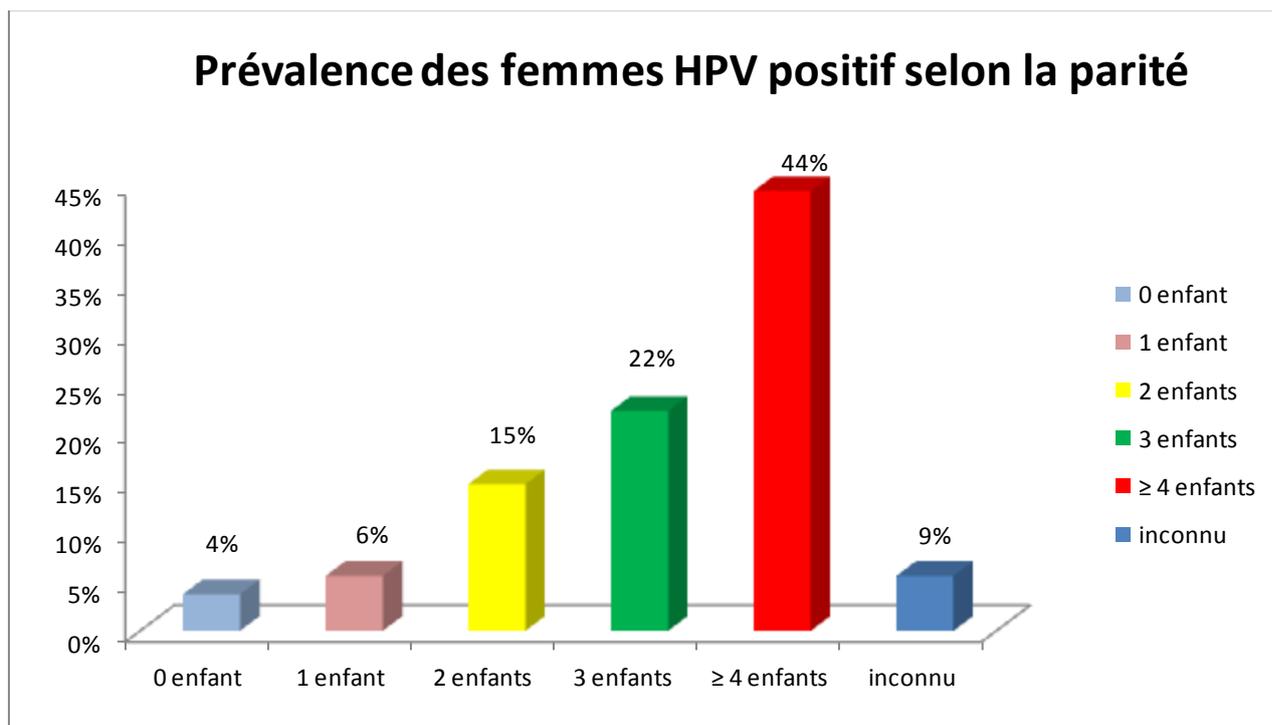
Des femmes HPV-HR positif avec 54 % (n=22) ont eu leurs 1er rapport sexuel entre 19 et 30 ans ,28 % avant 19 ans et seulement 7 % après l'âge de 30 ans (**Figure 35**).



**Figure 35:** Prévalence des femmes HPV positif selon l'âge du 1er rapport sexuel

## 2.5 Parité :

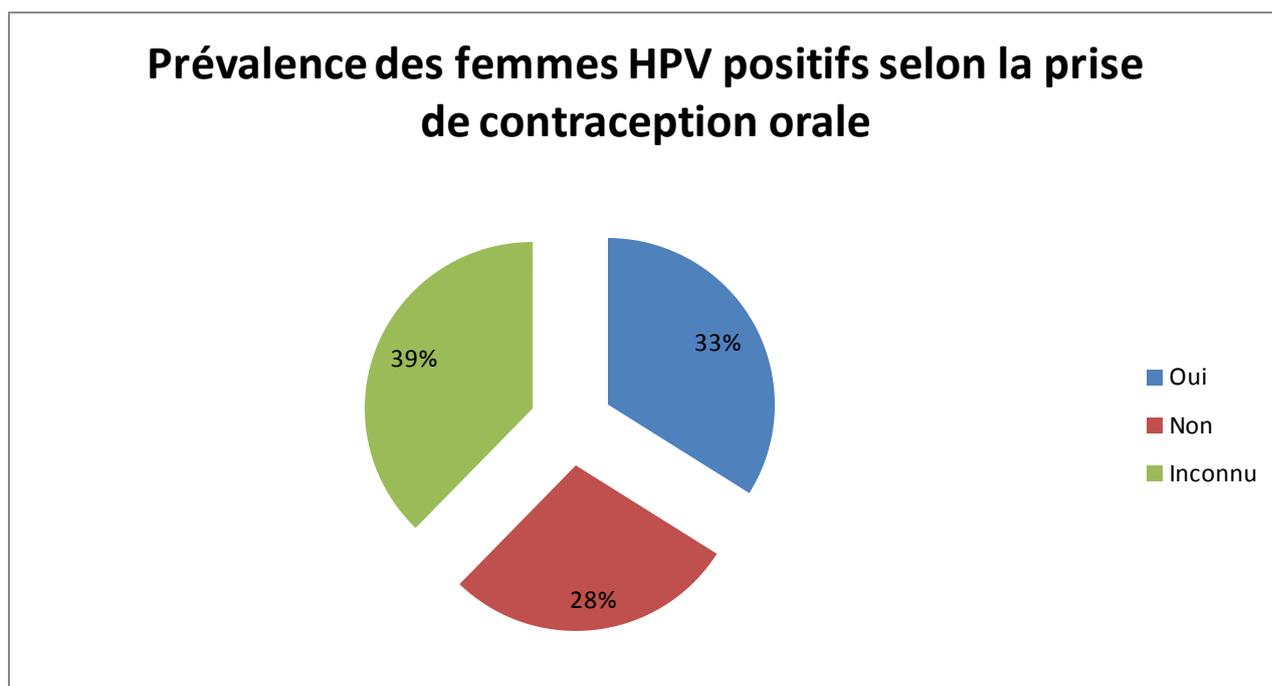
Nous avons constaté que le risque du portage d'HPV-HR augmente en fonction du nombre d'enfants de la femme jusqu'à atteindre 44 % chez les femmes ayant 4 enfants ou plus (**Figure 36**).



**Figure 36:** Prévalence des femmes HPV positif selon la parité.

## 2.6 Contraception orale:

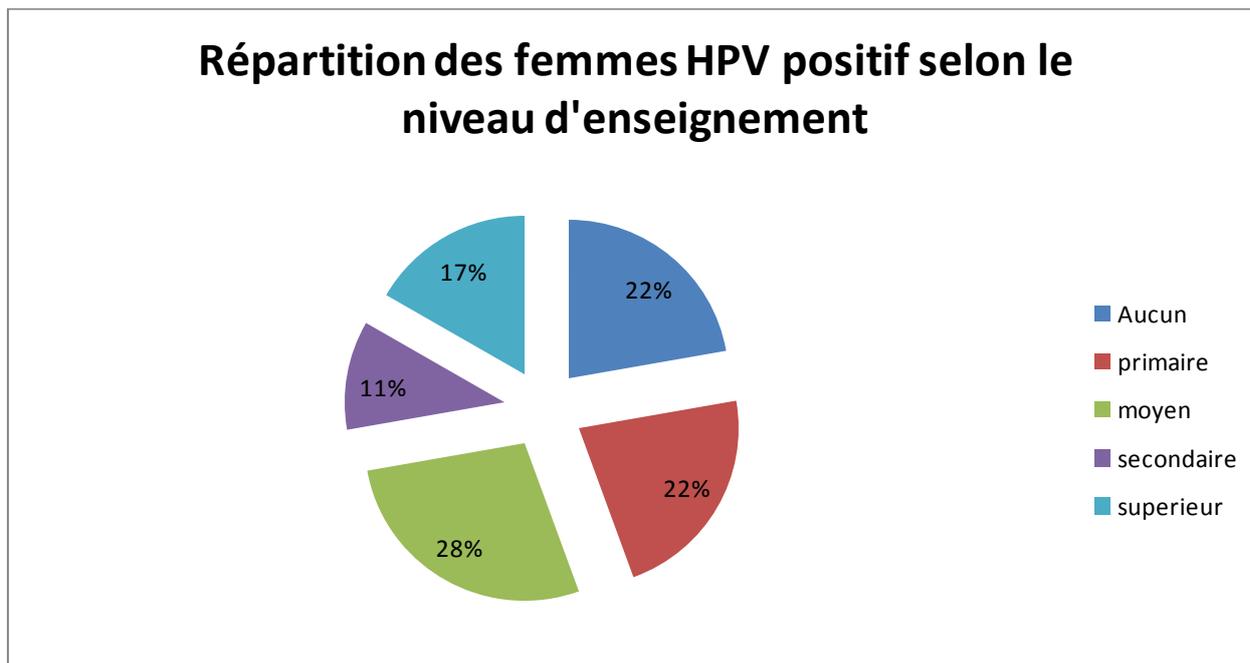
Nous ne pouvons pas estimer la prévalence de contraceptifs oraux, vue le manque d'informations (dans 39 %) sur les fiches de renseignements des patientes (**figure 37**)



**Figure 37:** Prévalence des femmes HPV positifs selon la prise de contraception orale

## 2.7 Niveau d'enseignement :

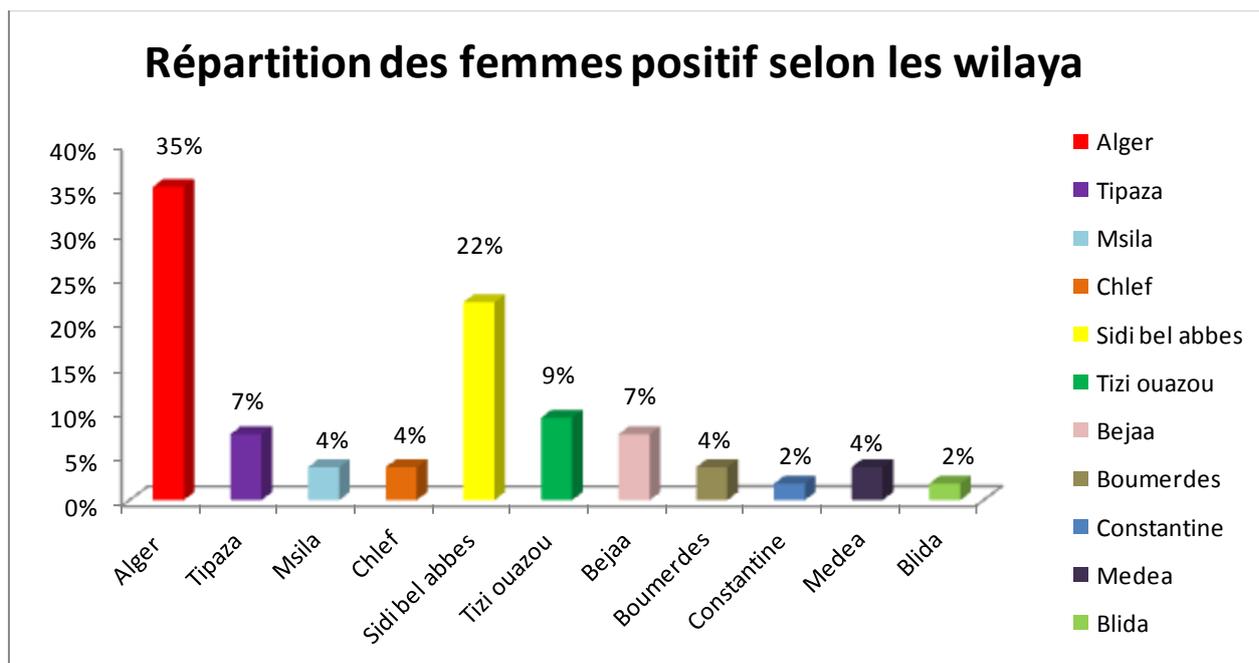
Il ya une prévalence du niveau d'enseignement moyen chez les patientes HPV-HR positif avec 28 %. Aussi une égalité entre les femmes ayant le niveau primaire et celles d'aucun niveau de 22 %, alors que le niveau supérieur n'est que pour 17 % de ces femmes HPV-HR positif (**Figure 38**)



**Figure 38:** Répartition des femmes HPV positif selon le niveau d'enseignement

## 2.8 Provenance:

Dans notre étude, 35 % (n=19) des femmes HPV-HR positifs habitent dans la capitale et 22 % (n=12) à Sidi Bel abbes, alors que des proportions, qui varient de 2 à 9 %, sont réparties sur les autres wilayas de l'Algérie (**Figure 39**).



**Figure 39 :** Répartition des femmes positives selon les wilayas

### 3. Evaluation de la charge virale :

Le mesure du signal par chimioluminescence nous a permit d'obtenir une semi – quantification sous forme de ratio (R). De l'ADN d'HPV dans les prélèvements cervicaux (Tableau 04)

**Tableau 04:** Classification des patientes selon la charge virale exprimée en valeurs des ratios de la technique HC2 (Digéne).

Charge viral (R)	Nombre de patiente
<b>Inférieur à 1</b>	549
<b>1 à 10</b>	29
<b>10 à 20</b>	4
<b>Supérieur à 20</b>	21

L'étude que nous avons menée cette année 2015 pendant six mois, a concerné 603 prélèvements cervicaux de femmes âgées de 20 à 80 ans, dont la plupart ont présentés des atypies cytologiques révélées par FCU. Cette étude a consisté en la recherche des HPV à haut risque oncogène [HPV-HR] dans les lésions précancéreuses chez les femmes en Algérie afin de déterminer la prévalence de l'infection HPV et sa corrélation avec le grade lésionnel.

Notre population d'étude sont des femmes majoritairement , âgées de 35 à 65ans avec un pic de 49% (295 femmes) à la tranche d'âge de 35 à 50 ans , alors que les femmes de moins de 35 ans ne représentaient que 11% (66 femmes) de cette population cela est dû du fait que le dépistage cible les femmes de plus de 35 ans qui ont tendance à avoir une infection persistante à HPV. Contrairement aux femmes de moins de 35 ans, qui ne sont pas concerné par ce dépistage car elles éliminent généralement de façon spontanée l'infection à HPV.

Toute fois, la plus faible proportion qui est de 4% est celle des femmes âgées de plus de 65 ans pour la simple raison que ces femmes soit ; se sont présentées au dépistage à un stade tardif et leurs FCU ont révélé des lésions de haut grade, ce qui incite le gynécologue à commencer en urgence le traitement .Ou bien, elles avaient besoins d'un test HPV pour un contrôle médicale dans le cadre de la prise en charge d'une autre pathologie.

Dans la quasi-totalité des cas (92%), le test HPV à été réalisé dans le contexte d'un dépistage secondaire, c'est à dire, après un FCU conventionnel. Le reste des femmes ,8% seulement, ont participé à un dépistage, primaire comme il est conseillé pour les femmes de 25 à 65 ans et sexuellement actives devront le faire régulièrement dans le but d'un dépistage du cancer du col de l'utérus (**ESMO, 2012**).

En effet, le test HPV est réalisé à l'initiative des gynécologues, exceptionnellement à la demande des femmes. Le dépistage se fait en grande partie à l'occasion d'une consultation médicale, dans le cadre d'un suivi de contraception, d'une grossesse ou de ménopause (**Diouri, 2008**)

La détection des génomes viraux d'HPV-HR par Hybride Capture 2 dans les prélèvements cervico-utérins de notre population d'étude (n=603) a marqué une prévalence de l'infection à HPV-HR de 9% (54 femmes, sans tenir compte de l'âge ou du stade lésionnel), alors que 91% des femmes étaient à HPV-HR négatif.

Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés dans la littérature, qui indique que le taux de détection des HPV chez les femmes varie entre 1 et 48% selon les populations (**Melkert et al., 1993**). Ainsi, notre résultat est comparatif avec celui retrouvé par Hammouda et al (2010) (qui est de 8%) et proche de la proportion 5% obtenue par Dr Kraïba et Zoubir , Oudafal et Benkherroubi en 2011 .

Les patientes de moins de 30 ans sont moins représentées dans notre étude avec une prévalence de portage des HPV-HR très faible de 2% seulement .Cela nous semble évident puisque les femmes au delà de 35ans étaient au préalable la fraction dominante et qui sont considérées comme réel groupe à risque du cancer du col de l'utérus (**Monsonogo, 2007**) .Ainsi, ça confirme que ces infections sont transitoires avant 30 ans et plus que la moitié des lésions régressent spontanément (5% seulement qui évolue vers un cancer ) (**Gillian, 2014**) .

En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) HPV est assez rapide et fréquente, en moyenne 70% des infections disparaissent en un an et 90% en 2 ans (**Baseman et koutsky, 2005**)

Nos résultats ne sont pas en accord, ni avec ceux trouvés par les étudiantes Oudafal et Benkherroubi de l'université Saad Dahlab à Blida en 2011, ni avec ceux trouvés par d'autres études menées dans d'autre pays, et qui ont montré que le portage très élevée des HPV était chez les femmes de moins de 30 ans avec un pic situé entre 20 à 25 ans (**Oudafal et Benkherroubi, 2011**) ;(**Yanofsky et al., 2012**).

La prévalence de cette infection est très hétérogène, elle est présente en Europe et en Amérique du Nord, continents libérés sexuellement, ou l'activité sexuelle commence à l'adolescence (**Eduardo, 2005**). En effet, aux Etats Units, bien que sa prévalence soit élevée (prés de 25% de la population pubère), elle est particulièrement importante chez les jeunes femmes de moins 20 ans (**Eilleen, 2007**).

Dans les pays occidentaux, une femme sur 4 est infectée par HPV vers l'age de 20 ans puis ce taux diminue. A 40 ans, seule 10% des femmes montre une telle infection. Dans les pays Arabes et musulmans, au contraire, la prévalence est faible telle que celle de l'Algérie qui est d'environ 4% seulement (**Hmmouda et al, 2010**) ;(**Kraïba et Zoubir, 2011**) où les femmes jeunes y seront moins exposées.

L'explication possible, selon ces arguments est que les facteurs, religion, coutumes et éducation qui déterminent le comportement sexuel des populations arabes et musulmanes, comme celle que nous avons étudié, rendent la comparaison de la prévalence des infections à HPV en fonction de l'âge très difficile avec d'autres populations.

Quant aux résultats de l'étude réalisée par Oudafal et Benkherroubi, (2011), une incompatibilité est marquée dans la portage très élevé des HPV-HR chez les femmes de moins 30ans, malgré qu'elle n'a représenté que 1% de leur population d'étude.

Il est très probable que l'incidence très faible de ces infections dans les pays musulmans, a une relation avec la circoncision, puisque cette infection sexuellement transmissible a une prévalence élevée chez les hommes non circoncisés à tout âge (**Guiliano et al., 2011**).

Dans la littérature, il est rapporté que l'âge entre 30 et 49 ans, le statut marital et l'âge du 1er rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection génitale à HPV (**Monsonogo, 2007**). Les femmes de notre population d'étude sont presque toutes mariées, et il est vraisemblable que plus de 50% des femmes en activité sexuelle ont été exposées aux HPV oncogènes (**Monsonogo, 2007**).

De plus, une majorité de 64% des femmes de notre étude ont eu leur premier rapport sexuel à l'âge de 19 à 30 ans, tandis que les femmes qui se sont mariées avant 19ans ne représentent que 18% de cette population.

D'après Collins, le taux d'infection par HPV oncogène est de 46% après 3ans du 1er rapport sexuel et peut atteindre presque 60% après 5 ans cela explique pourquoi on a obtenu 54% de femmes à HPV-HR positif quand que leur premiers rapports sexuels étaient entre 19-30ans et 28% chez les femmes qui ont eu leur 1er rapport avant même 18 ans.

Dans notre étude, nous constatons que le risque d'infection par HPV augmente avec le nombre d'enfants jusqu'à atteindre 66% chez les multipares (3enfants ou +) avec un pic de 44% chez les femmes ayant 4 enfants ou plus de 44%.

D'une manière générale, le niveau d'enseignement, le statut socio-économique, l'âge du mariage, l'accessibilité à un emploi, sont des facteurs ayant une influence sur l'habilité de la femme d'avoir plusieurs enfants (**HAS, 2010**).

En effet, une multiparité remarquable a caractérisé notre population féminine (67% des femmes ont 3 enfants ou plus) avec 46% d'entre elles ayant plus de 3 naissances. Cela est dû en grande partie à l'âge précoce du mariage avec 82% de femmes mariées avant 30 ans et plus d'un quart d'entre elles (23%) avant même 19 ans .

Nos observations rejoignent celles de Bayo et al,(2002) , Kraiba et Zoubir (multiparité de 43.7%) ,Oudafal et Benkherroubi ( 50% ) en 2011 .L'explication probable de la prévalence élevée de l'infection à HPV-HR chez les femmes multipares est donnée par ( Monnier-Benoit,2007) et (Monsonogo,2007) qui pensent que les nombreuses grossesses, du fait des modifications hormonales , immunologiques et des traumatismes à l'accouchement , augmenterait le risque de persistance ou de progression de l'infection .

De plus, lorsque la plupart des femmes sont au foyer (avec une proportion de 78%), malgré que leur niveau d'enseignement dans 43% des cas leur permet de travailler surtout celles qui ont un niveau supérieur (17% de l'ensemble de la population), cela leur convoque d'avoir plusieurs enfants

L'étude du rôle de la contraception orale dans l'infection à HPV et sa progression vers un cancer, n'était pas accessible dans notre population à cause du manque des informations qui était sur 20% des fiches de renseignement des patientes, concernant la prise des contraceptifs oraux et sa durée ce qui a créé, dans nos résultats, une balance entre la prise et le refus de la contraception oral.

Cependant, l'impacte de la prise des ces contraceptifs reste controversé. Selon les résultats d'Oudafal et Benkherroubi en 2011, 50% des femmes à HPV-HR positifs étaient sous contraception orale dont 38% parmi elles l'on pris sur une longue période.

La plupart des résultats confirment que l'emploi des contraceptifs oraux à long terme pourrait augmenter le risque de développer un cancer du col chez les femmes HPV positifs , comme le montre les résultats de Jane Green et al,2007 , portés sur 24 études réalisées partout dans le monde .

Dans notre population, nous avons reçu un prélèvement cervicale d'une femme VIH positifs a atypie cytologique inconnue mais le test HC2 a révèlé un portage élevé des HPV-HR (149.50 pg/ml) .Cela confirme que l'immunodéficience de la femme est un autre cofacteur de l'infection à HPV oncogène (**Monnier Benoit, 2007**).

L'origine des femmes est très hétérogène dans notre population, des prélèvements arrivent de plusieurs wilayas d'Algérie, la majorité des cas HPV-HR positifs étaient de la wilaya d'Alger, avec un pourcentage de 35% ce qui est évident devant l'accessibilité du FCU et la facilité du transport au CPMC des prélèvements des patientes habitants dans la capitale. Mais ce qui est intéressant, est le pourcentage très élevé par rapport aux autres wilayas des femmes à HPV-HR positif au niveau de Sidi Bel abbes . Il est probable qu'un facteur de risque ou une contribution de plusieurs facteurs qui a joué un rôle dans l'incidence assez fréquente des HPV à haut risque oncogène chez les femmes de Sidi Bel abbes .

La présence des HPV-HR dans les lésions précancéreuses a été depuis longtemps prouvée, et la probabilité de les trouver dans les atypies cellulaires décrites est ainsi forte. Cela est clairement observé à travers nos résultats où la répartition des femmes HPV positifs entre les différents cas cytologiques était hétérogène avec une prédominance de 41% au niveau des lésions de bas grade, suivie par 19% des ASC-US.

D'après nos résultats, nous constatons une prédominance de 71%, de la totalité des femmes étudiées, des comptes rendus de frottis type ASC-US et SIL de bas grade .Alors que les SIL de haut grade n'a représenté que 3% des femmes étudiées. En effet, en pratique, ce sont surtout ces types de lésions qui posent un problème fréquent (**Monsonogo et al., 1999**).

Dans la littérature, la recherche des HPV-HR dans les lésions de bas grade est positive dans plus de 80%, ce qui a conduit les recommandations européennes à ne pas la considérer comme première intention dans la prise en charge de ces atypies cellulaires. Cependant, le test HPV était positif dans seulement 7% (22 /315) des nos prélèvements à SIL de bas grade, au lieu qu'il le soit dans en moins 252 prélèvements de ce type de lésion.

Ces résultats ne concordent pas avec la littérature , ce la est expliqué par l'incertitude au niveau de l'évaluation diagnostique à l'origine du manque des critères morphologiques servant à différencier les SIL de bas grade de leurs homologues dysplasiques dans le système Bethesda (**Davey et al,1994**) et donc l'existence de pseudolésions révélant des résultats HPV-HR négatifs ,ce qui est probablement le cas de la plupart des lésions SIL de bas grades à résultats négatifs .

En effet, un nombre important de frottis de type ASC-US a été classé dans le SIL de bas grade (**Davey et al, 1994**) et environ 8% des patientes avec un frottis ASC-US présentant en réalité une SIL de haut grade (**Montz et al, 1992**).

En conséquent, l'introduction du test HPV a été proposé pour optimiser le triage des lésions à risque (ASC-US et LSIL) chez les patientes HPV positif. Alors, le dépistage de l'ADN des HPV, à l'aide de la technique HC2, semble constituer une approche de sélection performante avec son taux de réussite supérieur à 90% dans la sélection des SIL de haut grade chez les patientes ayant un frottis ASC-US (**Wright et al.,1998**);(**Hatch et al.,1995**), et la moins coûteuse en invitant seulement 10% des femmes à HPV positif à adapter un rythme de dépistage plus rapproché.

Par ailleurs, ce test a révélé l'absence d'HPV-HR chez 81% des patientes présentant des SIL de haut grade (le test devrait être positif dans plus de 80% (**Boulanger et al. ; 2004**)). Ces résultats n'excluent pas la présence d'HPV-HR et peuvent être une conséquence d'un manque de sensibilité du test. En effet, ceci aurait pour explications : l'absence de détection de certains types d'HPV-HR comme le 69 ou le 73, la présence d'un nouveau type d'HPV-HR non encore identifié ou alors une intégration totale de l'ADN du HPV-HR au sein du génome cellulaire de l'hôte dans les stades les plus avancés (HSIL, cancer invasif). (**Aguis et Beby-Defaux ,2003**).

A travers notre étude, nous avons essayé d'étudier la variation de la charge virale selon le grade d'évolution des lésions cervicales. En conséquent, nos résultats n'ont pas montré une association entre la charge virale élevée des prélèvements testés et leur stade lésionnel. La charge virale la plus élevée (Ratio=2312.66) était d'une femme ayant une lésion de type bas grade, suivie par la charge R=985.11 d'une lésion de bas grade. Alors qu'une lésion de haut grade a révélé une charge virale faible où le ratio était de 2.07 seulement.

Très peu d'études ont évalué l'impact de la charge virale en HPV sur le devenir et le pronostic des cancer du col (**Warnam,2009**). Les données concernant la signification de la charge virale sont controversées : certaines études suggèrent que cette charge est le reflet de la persistance de l'infection HPV (Monnier et al,2006) et que les charges virales élevées sont liées à un risque plus important d'évolution vers la carcinogénèse, d'autres études ne retrouvent pas d'association et d'autres encore trouvent des charges virales plus élevées à un stade peu avancé des lésions cervicales (**Heard et al.,2000**),(**Lillo et al.,2005**).

# Conclusion

---

Selon les estimations, environ 2.3 millions de femmes dans le monde seraient atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus. Il existe un grand nombre d'HPV à haut risque oncogène sont responsables de 70 % des cancers du col. Dans les pays en développement, il est le cancer le plus répandu chez les femmes. Le diagnostic se fait encore le plus souvent à des stades évolués, ce qui rend les résultats thérapeutiques modestes et le coût de prise en charge élevé.

L'introduction du frottis cervico-utérin, il y a une cinquantaine d'années a réduit considérablement l'incidence et la mortalité due à ce type de cancer dans les pays développés. Cependant, il reste encore une large proportion de femmes ne se faisant pas dépister dans ces pays.

L'évaluation des activités de dépistage dans notre étude, a montré une faible participation de femmes âgées de moins de 35 ans et que le dépistage est réalisé à un âge tardif où plus de 89 % des femmes l'ont réalisé après 35 ans. Cela est dû en grande partie, selon nos résultats, à la faible incidence de l'infection à HPV-HR avant les trentaines en Algérie, et au facteur âge du premier rapport sexuel qui est le plus souvent dans les vingtaines. Cependant, la négligence et la méconnaissance du test sont les principaux freins à l'adhésion des femmes au dépistage.

Par ailleurs, nous avons réalisé une méthode de détection moléculaire de l'HPV-HR par la technique Hybride Capture 2, ce qui a révélé positif en HPV-HR 9 % des échantillons analysés. Cette technique permet une meilleure identification des lésions précancéreuses HPV-HR positif et écarte de la prise en charge les femmes présentant des pseudo-lésions à HPV-HR négatif causées par une mauvaise lecture du FCU de ces patientes.

L'association du test HPV au frottis de dépistage permettrait une approche plus ciblée, si les perspectives de moduler le rythme du dépistage cytologique en fonction du risque HPV seront prises en considération, surtout après plusieurs essais cliniques effectués dans les pays industrialisés, qui ont utilisé le test HPV avec ou sans frottis de contrôles où il a été rapporté que le triage des ASC-US et les SIL de bas grade avec le test HPV est plus performant et moins coûteux.

# Conclusion

---

Ces perspectives, devraient inciter l'ANAES à reconsidérer les recommandations proposés depuis Septembre 2002, et dans lesquelles le test HPV est reconnu comme troisième options, après un FCU et une colposcopie, en prenant compte les conséquences en terme de coût bénéfice qui doivent être évaluées.

En Algérie, une politique de prévention consistant à réduire son incidence doit être instaurée, et cela par :

- \* la généralisation du FCU du dépistage et l'amélioration de la qualité du prélèvement ainsi de la lecture de ces frottis,
- \* la communication en termes de prévention du cancer du col,
- \* associer les médecins des centres de santé et les gynécologues dans la sensibilisation pour améliorer le recours au dépistage,
- \* l'introduction du test HPV dans les grands centres de santé algériens,
- \* préparer le terrain pour la réussite de l'introduction du vaccin anti-papillomavirus oncogène

En conclusion, la réduction des mortalités liée au cancer du col de l'utérus devra passer par la lutte contre les facteurs favorisants, la détection précoce et un traitement adapté.

# Références bibliographiques

---

## Références bibliographiques

### A

**Alain, S., Hantz, S. et Denis, F. (2010) :** Papillomavirus, les virus et la physiopathologie de l'infection, Service de bactériologie-virologie-hygiène, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges. Doi: 10.1684/mtp. vol. 13, n°1. **P 17.**

**Akom E., Venne S (2002) :** Institut National de Santé Publique du Québec, L'infection au virus du papillome humain (VPH) : ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Novembre

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

**Aubin F., Pretet JL., Mougin CH. (2003) :** Papillomavirus humains – Biologie et pathologie tumorale. Éditions EM inter, Éditions TEC & DOC

### B

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

**Baldauf, J.-J. (2006) :** oncologie clinique onco-hématologie. Faculté de médecine de Strasbourg.Paris

**Baldauf J , Baulon E , & Fender M , (2007) :** Département de gynécologie et d'obstétrique , hopital haute pierre strasbourg cedex, France

**Belhadeb, (2010) :**1er journée scientifique de la société Algérienne du papillomavirus humain

**Bernard, S. & Herzel, H. (2006):** Why do cells cycle with a 24 hour period? *Genome Inform*, 17, 72-9.

**Bernard H . U , Burk R.D ,Van Doorslaerk , Zur hausen H ,& De villiers E -M . (2010):** Classification of papillomavirus (pvs) based on 189 pv types and proposal of taxonomic amendments *virology* , 401 (1) :70-79

# Références bibliographiques

---

**Blanc B (2005).** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Éditions Springer.

**Boccardo E , Le pique , A , Lina villa, L.(2010) :** The role of inflammation in HPV carcinogenesis

**Boulade-Ladame. (2009) :** Cancer du col de l'utérus: Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux. Mémoire.7 septembre 2009. **P 18.**

**Bousarghin, L., Touze, A., Gaud, G., Iochmann, S. et Coursaget, P. (2009):** Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. *Mol Cancer Ther* 8:357-65.

**Bousarghin L, Touzé A, Sizaret PY et al (2003):** Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *Journal of virology*, **77** : 3846-50

**Brun, J.-L. et Riethmuller, D. (2007) :** Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36 (2007) 631–641.

**Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, Hehoutez JA, et al.(1996) :**Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors . *Sex Transm Dis* ; 23(4):333-341

## C

**Cartier (2008) :** Prise en charge des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN°1,2et3), Réalités en Gynécologie-Obstétrique .N°131, Juin : 2-6

**Clertant P, & Seif I (1984):** A common function for polyomavirus large-tand and papilloma virus E1 proteins. *Nature*, 311 (5983) : 276-279

**Centre International de Recherche sur le Cancer (2015):**.Colposcopie et Traitement de Néoplasies Cervicales Intraépithéliales /chapitre 1 : Introduction à l'anatomie du col de l'utérus.

## D

**Dalstein, V., Briolat, J., Birembaut, P. et Clavel, C. (2007):** Méthodes de PCR. Apport de l'Amplificor et du génotypage. In : Monsonogo J. *Traité des infections et pathologie génitales à papillomavirus*. Springer. France, Paris **P 52.**

## Références bibliographiques

---

**Daye DD, Naryshkin S. Nilsen M. L, Kline J.S.,(1994):** Atypical squamous cells of indeterminate significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn. Cytopath.* 11(1994) 30-396.

**Denis, F. (1999) :** Les virus transmissibles de la mère à l'enfant, Paris, John Libbey Eurotext, Paris. 461 pags. ISBN : 2-7420-0195-6

**De villiers E. M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., & Zur Hausen H (2004) :** Classification of papillomavirus, *virology* 324.17-27

**Diouri.M.K.(2008):** Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de Rabat et Skhirat Temara : Etat des lieux et perspectives. Institut National. Administration Sanitaire. Royaume Du Maroc. P :52.

**Doorbar J. (2006):** Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Su (Lond)* .110:525-41

**Doris, B., Boyer L., Lavoué, V., Riou, F., Henno, S., Tas, P., Sévène, L. et Levêque, J. (2014)** Pratique du frottis cervico-utérin dans une population épidémiologiquement exposée : idées reçues, faits et arguments *Cervical papsmear in an epidemiologically exposed population: Ideas, facts and arguments. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43, 26-34.

**Duport N (2008) :** Institut de Veille Sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances – Actualisation 2008. Mai

**Dürst M , Kleinheinz A , Holz M , Gissman L (1985):** The physical state of human papillomavirus type 16 DNA , in benign and malignant genital tumors , *J Gen Virol* ;66:1515-22

**Direction Générale de la Santé (DGS),(2008):** Comité technique de vaccination.

**Doris, B., Boyer L., Lavoué, V., Riou, F., Henno, S., Tas, P., Sévène, L., et Levêque, J.(2014):** Pratique du frottis cervico-utérin dans une population épidémiologiquement exposée : idées reçues, faits et arguments *Cervical papsmear in an epidemiologically exposed population : Ideas ,facts and arguments .Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43,26-34

**Duensing S, Munger K(2004) :** Mechanisms of genomic instability in human cancers : insights from studies with human papillomavirus oncoprotein, *int j cancer* 109,157-62

### E

**ESMO. (2012) :** European Society for Medical Oncology, le cancer du col utérin. **P 15.**

## Références bibliographiques

---

**Eileen F. Dunne, Elizabeth R. Unger, Maya Stenberg, Geraldine Mc Quillan et al. (2007).** « Prévalence of HPV infection among females in the United States ». JAMA. 2007; 297: 813-819.

### F

**Ferlay J , Bray F , Pisani P , Parkin DM , GLOBOCAN (2004):** Cancer incidence, mortality and prevalence world wide . IARC cancer base N: 5 version 2 Olyon ; IARC press, editor .2004

**Fouatih Z.A , Midoun N , Ammour F , Lahouel O , & Mokhtari (2008) ,** Registry of Oran , ten years of registration : 1996-2005

**Fritih R , Yousfia Y ., Malouma N., Hadj Hammouaf ., Benserai F., Amir -Tidaini Z.G , Benamiroucheb A ., Oukrifbs S., Khiahi N ., Ben dib A ., & Asselaha F .(2010) .** Cancer du col de l'utérus en Algérie Annales de pathologie 30S , S123-S 125

**Fuchs PG , Pfister H (1994).** Transcription of papillomavirus genomes *intervirology* ; 37:159-67

### G

**Gallois P, Vallee JP, LE Noc Y(2007).** Cancer du col de l'utérus : l'urgence reste le dépistage. *Médecine*, 3(5) : 215-20

**Gage JR , Meyers C , Wettstein FD (1990) .**The E7 proteins of the nononcogenic human papillomavirus type 6b (HPV-6b) and of the oncogenic HPV-16 differ in metinoblastoma protein binding and other properties, *Journal of virology* ; 64(2):723-30

**Goffard, A. (2012)** Papillomavirus. Université Lille 2 droit et santé. Paris.

**Green J (2003).** Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British Journal of Cancer* 88(11): 1713-20

**Green J.2007.** Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Royaume-Uni et l'équipe de la collaboration internationale des études épidémiologiques du cancer du col de l'utérus. *The Lancet* Volume 370, NUM2RO 9599 . 2007 .

**Gillian Prue,(2014).** « Protecting boys as well as girls by vaccinating against human papillomavirus may cut the incidence of genital warts and several cancers among both sexes ». *British Medical Journal*, Vol.349.

**Guiliano AR, Lee J, Fulp W, Villall, Lazcano E, Papenfuss MR, et al .(2011)** Incidence and clearance study. *Lancet* 2011 ; 377(9769):932-940

# Références bibliographiques

---

## H

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

**Hammouda, D., Gary, M., Clifford ., Pallordy, S., Ayyach, G., Chékiri, A., Boudrich, A., et al. (2010).** Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria . *International Journal of Cancer* .

**Hamdi M C ., Ziadi Z ., Abdellouche D ., Hamdi S ., Lakhari N , Djema Ben djazia A et al (2010) .** Registre du cancer de Setif (Algerie) : incidence , tendance et survie , 1986-2005, *J . Afr . cancer* 2010.2:245-258

**Hatch K.D., Schneider A., Abdel-Nour M.W (1995),** An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate and High- risk types as triage before colposcopy , *Am.J.Obstet. Gynecol.* 172(1995) 1150-1157 .

**Head I, Tassie J.M., Schmitz V., Mandelbrot L., Kazatchkine M.D. et Orth G.(2000)** Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infection women with high human papillomavirus.(1). *Obstet Gynecol.* 2000, 96:403-9 .

**Howley P.M and Lowy D.R(2007)** ,papillomavirus, pp 2299-2354 in *Fields Virologie* (Fifth edition), Knipe and Howley Ed. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins.

## I

**IVS (2008) .** Institut de Veille Sanitaire . Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - état des connaissances -Actualisation 2008

**IARC. (2005)** IARC handbooks of cancer prevention Vol. 10: cervix cancer screening. Lyon.

## K

**Kjaer SK et al (2001) .**High-risk human papillomavirus is sexually transmitted : evidence from a follow -up study of virgins starting sexual activity . *Cancer epidemiology , biomarkers and prevention* ,10(2) :101-106

**Kyusun, T.-H et Jeong-Im, S. (2013)** DNA vaccines targeting human papillomavirus-associated diseases: progresses in animal and clinical studies. *Clin Exp Vaccine Res.* (2013) 2(2): 106-114.

# Références bibliographiques

---

## L

**Levique J , Classe JM , Marret H et al (2005).** Place du typage virale dans les anomalies cytologiques du col utérin , journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction ;34(5):427-429

**Leggatt, G.R., Dunn, L.A., De Kluyver, R.L., Stewart, T. et Frazer, I.H. (2002)** Interferon-gamma enhances cytotoxic T lymphocyte recognition of endogenous peptide in keratinocytes without lowering the requirement for surface peptide. *Immunology and Cell Biology*, 80(5), 415-424.

**Lehmann V, Kiep E, Pobel C.(2005)** .Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature. *J Pharm Clin*, 24(2) : 61-9

**Melkert PWJ , Hopman E, Van Den Brule ACJ, Bisse EKJ , Van Diest PJ, Bleker OP et al .(1993)** Prévalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Tnt J Cancer* 1993., 53:919-923 .

**Li, M., Beard, P., Estes, P.A., Lyon, M.K. et Garcea, R.L. (1998)** Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J Virol* 72:2160-7.

**Lillo F.B., Lodinis., Ferrari D., Stayton C., Taccagni G., Galli L., et al.(2005)** Dtermination of human papillomavirus (HPV) load and type in high-grade cervical lésions surgically resected from HIV-infected women during follow- up of HPV infection. *Clin Infect Dis*. 2005, 40: 451-7.

## M

**Mougin CH, Bernard B, LAB M (1997).** Biologie des infections à papillomavirus. Caractéristiques générales. *Annales de Biologie Clinique*, 55(6) : 555-63

**Mogin Ch , Humbey O , Gay C , Riethmuller .,Lab M .(1999).**J.Gynocol obstetbio reprod , 29:13-20

**Monsonogo, J. (1988)** Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains, Paris, Maloine. ISBN / 2-224-01805-1?978-2-224-01805-4.181 pages

**Monsonogo J. Beumont M ., Semaille C., Datchez R., Zeral L.,Biachi A, et al. (1999)** .Protection of high grade CIN with Hybrid Capture 2HPV-AND teating/ Personnel communication .

# Références bibliographiques

---

**Monsonogo J (2006)** , Infection à papillomavirus : état des connaissances pratiques et prévention vaccinale ,Editions Springer , Paris

**Monsonogo J (2007)** . Traité des infections et pathologie génitales à papillomavirus ,Paris : Springer - Verlag France

**Monnier-Benoit S., Dalsten V., Rirthmuller D., Lalaoui N., Mougin C et Pretet J.L. (2006)** Dynamicsof HPV 16 DNA load reflect the naturel-history of cervical HPV- associated lesions . J Clin Virol. 2006, 35:270-7 .

**Monnier-Benoit, S.(2007)**. Statut viral et immunité muqueuse : des marqueurs prédictifs de l'histoire naturelle des lésions cervicales .

**Münoz N ., & Bosch FX .(2003)** . Epidemiologic classification of human papillomasvirus type associated with cervical cancer . Eng .J .Med,348,518-27

**Münoz N , Castellsagué X , de Gonzalez AB ., & Gissmannl . (2006)**. Chapitre 1 : HPV in the etiology of human cancer vaccine , 24 suppl 3: 53/1-10

## N

**Nelly Rouquille (2009)**.Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage , les recommandations et la prophylaxie vaccinale Université Joseph Fourier

## O

**OMS (2007)** . La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratique essentielles ; p287

**OMS 2013** . Centre international de recherche sur le cancer .Organisation mondiale de la sante .communiqué de presse , N° 223 . P 2-3

**Ostor AG (1993)** , Natural history of cervical intra epithelial neoplasia : acritical review . Int J gynenol Pathol , 12(2) :186-92

**Oudafafal B et Benkherroubi (2010)**. Recherche des papillomavirus humain à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes Algériennes, thèse d'ingénieur,100P, université de Saad Dahleb Blida

## P

**Pisaneschi Mélanie (2009)** . Démorohe d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus par les sage femmes à la maternité , Régional Universitaire de Nancy

# Références bibliographiques

---

## S

**Shafti-Kerama T S, Handisury A, Kreiehuber E et al (2003).** Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses.

Journal of virology, 2003, **77**(24) : 13125-35

**Segondy, M. (2013)** Agents infectieux et cancers. Revue francophone des laboratoires Papillomavirus et cancer - N°456.

**Sevestre, H. et Boulanger, J.C. (2005)** La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques In Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus

**Sevestre, H. et Boulanger, J.-C. (2005)** La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques. In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. **P 118-180**

**Sheila, V.G. (2010)** Human Papillomaviruses: Gene Expression, Regulation and Prospects for Novel Diagnostic Methods and Antiviral Therapies. Future Microbiol. ; 5(10):1493-1506.

**Sobhani (2000)** . Virus et cancer de l'anus , Lett Hepath gastro enterol ;5:235-40

**Solomon D et al. The ( 2001)** Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. Journal of the American Medical Association, 2002, 287(16) : 2114-2119

**Steenbergen SD, De wilde J, Wilting SM et al (2005)** . HPV-mediated transformation of the anogenital tract. J. Clin. Virol, 32(S1) : S25-33

## T

**Talis AL , Huibregtse JM , Howley PM (1998)** . The role of E6 AP in the regulation of p53 protein levels in human papillomavirus (HPV ) positive and HPV négative cell .J.biol .Chem ;273:6439-6445

## W

**Wanram S, Limpaboon T, Leelayuwat C, Yuenyao P, Guiney DG, Lulitanond V, et al.(2009)** The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16 .Am J Obstet Gynecol 2009;201(1) ,79-7 .

**Wright TC., Lorincz A., Ferris D.G. Richart R.M., et al.(1998)** Reflex human papillomavirus DNA testing in women with abnormal Papanicolaou arrears , Am, J.Obstet. Gynecol .178(1998)962-966.

## Références bibliographiques

---

### Y

**Yanofsky V R, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review . J Clin Aesthet Dermatol 2012 ;5(61):25-36 .**

### Z

**Zherg Z .M . , Baker C.C .(2006) Papillomavirus genome structure expression and post - transcriptional regulation . Front Biosci 11, 2286-302**

**Zur Hausen ,H (2009). Human papillomavirus & cervical cancer Indique J Med Res 130,209**

**Zwerschke W , Mannhardt B , Massimi P , Nau enburg S , Pim D , Nickel W et al (2000). Allosteric activation of acid alpha-glucosidase by the human papillomavirus E7 protein , the journal of biological chemistry ;275(13):9534-41**

## Annexe N°2 :

**Tableau 02:** Principales propriétés biologiques des protéines des HPV (Monsonogo, 2006)

Protéine	HPV à bas risque	HPV à haut risque
<b>E1</b>	Activation de la réplication de l'ADN viral	
<b>E2</b>	Localisation nucléaire : activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 Répression de la transcription de E6 et E7	
		Localisation cytoplasmique : induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
<b>E3</b>	Pas de fonction connue	
<b>E4</b>	Maturation des virions	
<b>E5</b>		Stimulation de la prolifération cellulaire : recyclage des récepteurs à l'EGF et au PDGF Inhibition de l'expression membranaire du CMH de classe I
<b>E6</b>	Liaison à p53 : répression de son activité transcriptionnelle	
		Protéine oncogène, favorise la dégradation de p53 par le protéasome
<b>E7</b>	Liaison à p130 : favorise l'entrée en cycle des cellules	
		Protéines oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb (tumeur maligne de la rétine)
<b>E8</b>	Pas de fonction connue	
<b>L1</b>	Protéine majeure de capsid ; auto-assemblage si <i>in vitro</i>	
<b>L2</b>	Protéine mineure de capsid	

## Annexe 03 :

**Tableau 03:** Différents cancers associés par une infection à HPV à tropisme génital et rôle des HPV de types 16 et 18

<b>Cancers</b>	<b>Proportion liée aux HPV</b>	<b>Proportion dans l'ensemble des cancers attribuables aux HPV</b>	<b>Prévalence des types 16 et 18</b>
Col de l'utérus	100%	70-80%	70%
Pénis	40%	2%	60%
Vulve et vagin	40-60%	3%	80%
Anus	90%	5%	> 90%
Cavité orale	3-30%	1-10%	> 90%
Oropharynx	12-36%	1-10%	90%

## Annexe 04:

## CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE BETHESDA 2001 POUR FORMULER LES RESULTATS DU FROTIS (Anaes 2002)

### 1- QUALITE DE L'ECHANTILLON

- Satisfaisant pour évaluation
- Insatisfaisant pour évaluation

### 2- INTERPRETATION / RESULTATS

#### ❖ FROTIS NEGATIF POUR LA RECHERCHE D'UNE LESION INTRA-EPITHELIALE OU MALIGNE (NIL/M)

S'il y a lieu, préciser : présence de micro-organismes (Ex : trichomonas vaginalis ou éléments mycéliens évoquant le candida, modifications cellulaires évoquant un herpès simplex) ou autres modifications non néoplasiques (modifications réactionnelles : inflammation, irradiation / présence de cellules glandulaires bénignes posthystérectomie / atrophie)

#### ❖ ANOMALIES DES CELLULES EPITHELIALES

- Cellules malpighiennes atypiques (ASC)  
   - de signification indéterminée (ASC-US)  
   - ne pouvant exclure une HGSIL (ASC-H)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LGSIL = BG)
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HGSIL = HG)
- HGSIL avec suspicion d'invasion
- Carcinome malpighien

#### ❖ CELLULES GLANDULAIRES

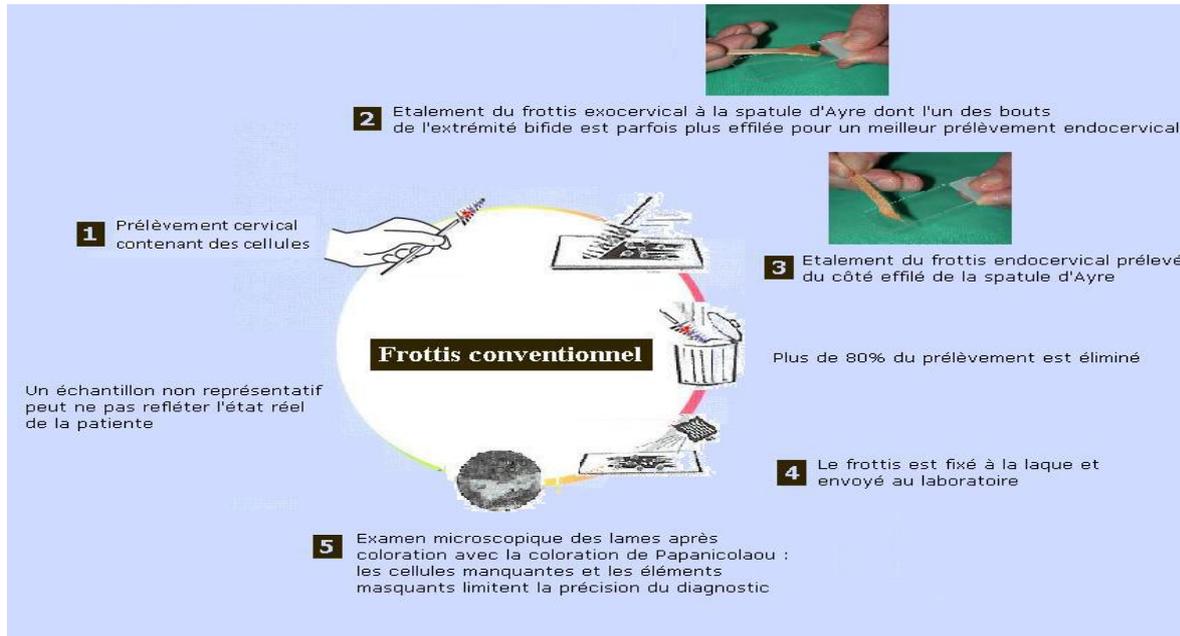
- Atypiques (sans spécification ou avec commentaire) : (AGC)
  - i. Endocervicale
  - ii. Endométriale
  - iii. Atypies cellulaires glandulaires de signification indéterminée (AGUS)
  - iv. sans autre précision
- Atypiques, en faveur d'une néoplasie
  - i. Endocervicale
  - ii. Sans autre précision
- Adénocarcinome in situ endocervical (AIS)
- Adénocarcinome

#### ❖ AUTRES

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus

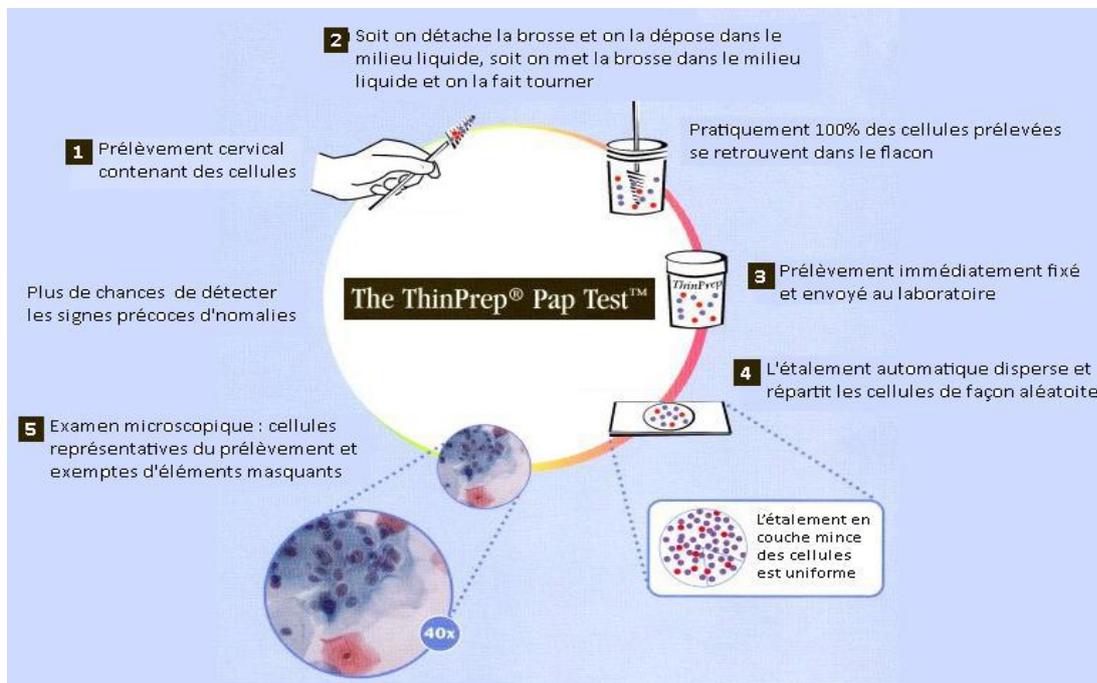
**Figure 16 :** Système Bethesda 2001

## Annexe 05:



**Figure 14 :** Principes et méthodes de la cytologie classique (Aubin F,2003)

## Annexe 06 :



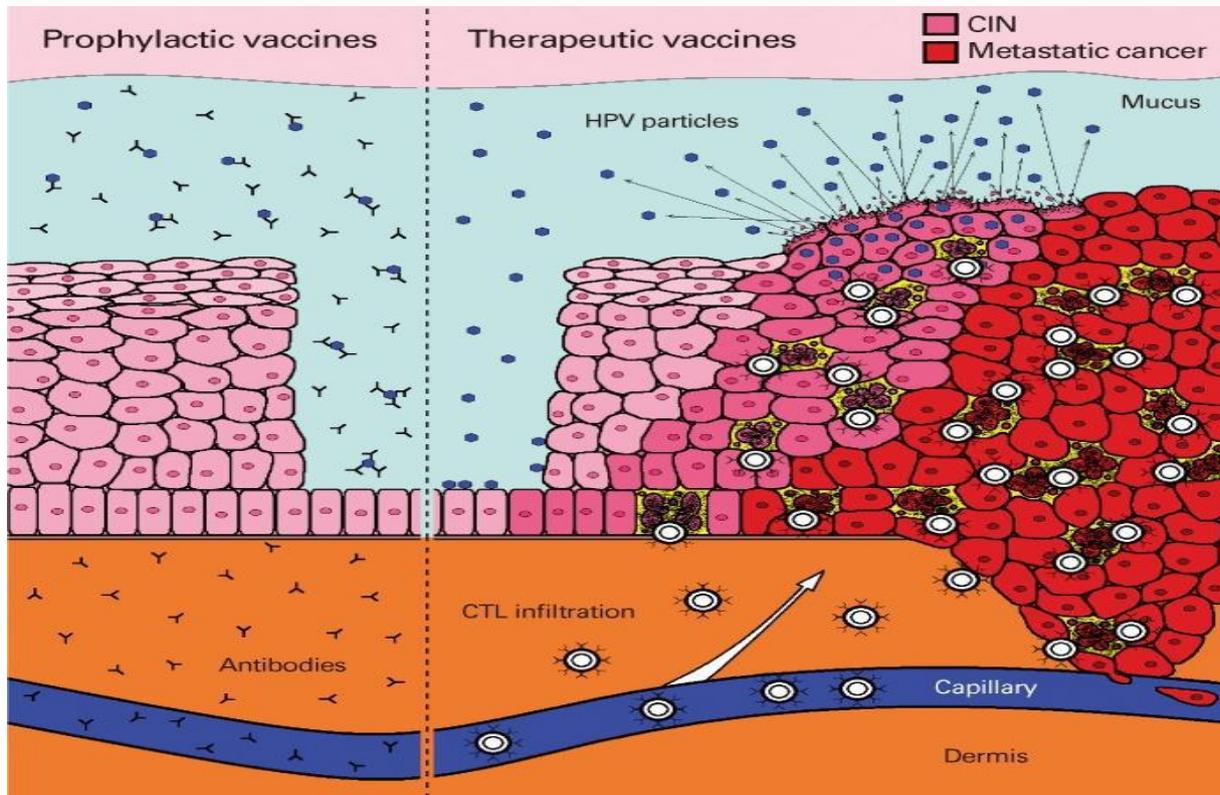
**Figure 15:** Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide, exemple de la méthode ThinPrep® Pap Test™ (Aubin F, 2003), (ANAES, 2002)

## Annexe 01:

**Tableau 01:** Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (Segondy, 2008).

<b>Classification</b>	<b>Types</b>
<b>Haut risque</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
<b>Haut risque probable</b>	26, 53, 66, 68, 73, 82
<b>Bas risque</b>	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

## Annexe 07:



**Figure 17 :** vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV (Kyusun, 2013).



## Annexe 09 :

### A) Matériel du frottis cervical utérin [FCU]:

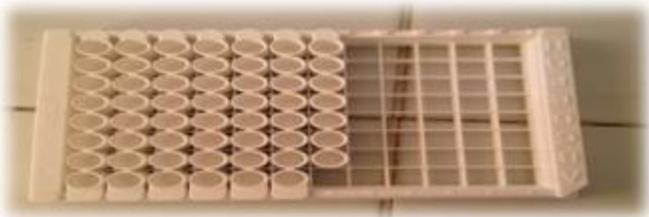
<p>Matériels pour frottis</p>	
<p>Speculum à deux valves</p>	
<p>Spatule en plastique (spatule d'Ayre)</p>	
<p>Brosse endocervicale (type cytobrush) , écouvillon</p>	
<p>Lames et lamelles</p>	
<p>Fixateur (cytospray) pour le frottis sur lame</p>	

<p>Flacon contenant un milieu de conservation</p>	
<p>Pince et coton</p>	

## B) Test HPV hybride capture 2 [HC2] de Digère :

### ➤ Kit HybridCature2-test HPV DNA Haut risque :

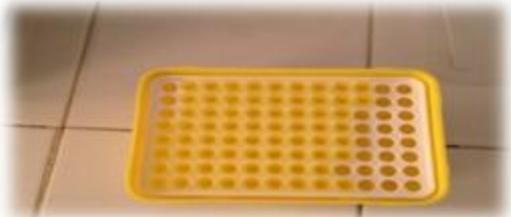
<p>Réactif de dénaturation</p>	
<p>Calibrateurs et contrôles (négatif calibrator NC-high risk calibrator HC-low quality control LQC-high quality control HQC)</p>	
<p>Réactifs de détection : CDP-Star® (conjugué-substrat)</p>	
<p>Tampon de lavage</p>	

Microplaque de 96 puits	
-------------------------	--

➤ **Accessoires :**

Portoir pour microtubes	
Microtubes	
Extra long Embouts	
Portoir pour tubes de prélèvement	
Feuilles adhésives	

Micropipette (,200-1000 ul)	
-----------------------------	--

Embouts	
---------	--

➤ **Instrumentation :**

Agitateur rotatif	
Bain marie	
Luminomètre DML 2000 lié avec un logiciel DMS 2.0	