

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université SAAD DAHLAB - Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département De Biologie

**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans  
le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

**Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**Thème**

**Analyse cytologique et bio-informatique  
du virus HPV18 persistant vers des lésions  
cancéreuses dans une population de  
femmes dans la wilaya de Tipza**

Présenté par :

Belhouari Nousseiba  
Saadoudi Ibrahim

Date de la soutenance

12-07-2021

Devant le jury :

|                         |                |                        |                     |
|-------------------------|----------------|------------------------|---------------------|
| <b>Challal. N</b>       | <b>MCB</b>     | <b>USDB1</b>           | <b>Présidente</b>   |
| <b>Mokrane. A</b>       | <b>MCB</b>     | <b>USDB1</b>           | <b>Examinatrice</b> |
| <b>AbdulHusain. A.S</b> | <b>MCA</b>     | <b>USDB1</b>           | <b>Promotrice</b>   |
| <b>Merasli. D</b>       | <b>Docteur</b> | <b>Ben Azouz Kolea</b> | <b>Co-promoteur</b> |

**Promotion : 2020-2021**

# Résumé

L'HPV a été identifié comme la cause d'environ 5% de tous les cancers dans le monde. C'est une infection sexuellement transmissible responsable du développement du cancer cervical.

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique en Algérie, il représente 12,5% de tous les cancers féminins selon l'enquête nationale menée par INSP en 2010.

L'HPV est classé selon 2 catégories, HR-HPV (oncogène) et LR-HPV (non oncogène), l'HPV18 infect les cellules épithéliales et progresse vers le cancer, cette progression est assurée par une surexpression des oncoprotéines E6 et E7.

Dans notre travail on a réalisé une étude rétrospective statistique sur une population de femmes dont le total est 12055, une étude de dépistage de la présence de l'HPV dans les frottis et une étude bio-informatique sur l'HPV18

D'après l'étude statistique, on a déterminé que la majorité des femmes dépistées ont réalisé leur frottis entre [40- 44] ans et [45- 49] ans avec des taux de 17.25% et 17.23% respectivement, Cependant les individus les plus touchés par l'infection à HPV sont situés entre [40- 44] ans, dont le pourcentage est de 19.88%, les résultats obtenus nous ont permis de confirmer que le dépistage s'effectue assez tardivement, puisqu'il faut généralement plus de 10 ans entre la première infection et le développement du cancer donc, le dépistage doit être effectué avant 30 ans.

Ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de plus grandes cohortes et intégrant d'autres paramètres et d'autres méthodes.

Mots clés : HPV, dépistage, E6, E7, cancer cervical

# Abstract

HPV has been identified as the cause of approximately 5% of all cancers in the world. It's a sexually transmitted infection responsible for the development of cervix cancer.

Cervical cancer is the second gynecological cancer in Algeria, it represents 12.5% of all female cancers according to the national survey conducted by the INSP in 2010.

HPV is classified into two categories, HR-HPV (oncogene) and LR-HPV (non-oncogenic), HPV18 infects epithelial cells and progresses to cancer, this progression is ensured by overexpression of oncoproteins E6 and E7.

In our work we carried out a statistical retrospective study on a population of women whose total is 12,055, a screening study for the presence of HPV in smears and a bioinformatics study on HPV18

According to the statistical study, it can be determined that the majority of women screened took their smears between [40- 44] years and [45- 49] years with rates of 17.25% and 17.23% respectively, however, the individuals most affected by HPV infection are between [40-44] years old, whose percentages are 19.88%, the results obtained allowed us to confirm that the screening takes place quite late, since it generally takes more than 10 years between the first infection and the development of the cancer, therefore, the screening must be done before 30 years.

These results must be supplemented by other studies carried out on larger cohorts and integrating other parameters and other methods.

Keywords: HPV, screening, E6, E7, cervical cancer

# ملخص

تم تحديد فيروس الورم الحليمي البشري كسبب لما يقرب من 5% من جميع السرطانات في العالم. إنها عدوى تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي مسؤولة عن الإصابة بسرطان الرحم.

يعتبر سرطان الرحم ثاني سرطان نسائي في الجزائر، ويمثل 12.5% من جميع السرطانات النسائية بحسب المسح الوطني الذي أجراه المعهد الوطني للإحصاء في عام 2010.

يصنف فيروس الورم الحليمي البشري إلى فئتين، HR-HPV (الجين الورمي) و LR-HPV (غير مسرطنة)، يصيب فيروس الورم الحليمي البشري الخلايا الظهارية ويتطور إلى السرطان، ويتم ضمان هذا التقدم عن طريق الإفراط في التعبير عن البروتينات المسرطنة E6 و E7.

في عملنا، أجرينا دراسة إحصائية بأثر رجعي على مجموعة من النساء يبلغ مجموعهن 12055، ودراسة فحص لوجود فيروس الورم الحليمي البشري في المسحات ودراسة المعلوماتية الحيوية على فيروس الورم الحليمي البشري.

وفقاً للدراسة الإحصائية، يمكن تحديد أن غالبية النساء اللائي خضعن للفحص أخذن مسحاتهن بين [44-40] عامًا و [49-45] عامًا بمعدلات 17.25% و 17.23% على التوالي، ومع ذلك، فإن الأفراد الأكثر تضرراً من تتراوح الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري بين [44-40] عامًا، ونسبتها المئوية 19.88%، وقد أتاحت لنا النتائج التي تم الحصول عليها تأكيد إجراء الفحص في وقت متأخر جداً، حيث يستغرق الأمر عموماً أكثر من 10 سنوات بين الإصابة الأولى وتطور الإصابة. لذلك يجب أن يتم الفحص قبل 30 سنة.

يجب استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى أجريت على مجموعات أكبر ودمج معلمات أخرى وطرق أخرى الكلمات المفتاحية: فيروس الورم الحليمي البشري، الفحص، E6، E7، سرطان عنق الرحم

# *Remerciements*

Nous remercions d'abord le bon Dieu qui nous a aidés et qui nous a donné le courage et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Notre profonde gratitude et sincère remerciement vont à nos promoteurs M<sup>me</sup> Abdulhusain et M<sup>r</sup> Merasli de nous avoir encadré, pour leur suivi et leur orientation, également, pour le temps précieux qu'ils nous ont consacré, leurs remarques pertinentes et précieuses, leurs conseils et leurs encouragements.

Notre profonde gratitude à Mme Yamouni et toute l'équipe de travail au niveau de la polyclinique de Ben Azouz pour nous diriger pendant la période de stage.

Notre profonde gratitude à Mme Belaid pour faciliter notre étude à l'hôpital de Kolea.

Nos remerciements vont aussi aux membres de jury pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous tenons à remercier nos enseignants qui nous ont transmis le savoir et le bien.

Nous tenons à remercier également tous ceux qui nous ont aidé et contribué de près ou de loin à la réalisation de notre projet.

# *Dédicaces*

*I still remember 5 years ago when I first got into college. Here I am today, in a blink of an eye, a graduate.*

*I went through so many ups and downs along this journey; but I overcame them thanks to the people whom cared about my success.*

*For that I would like to dedicate this work:*

*- To my mother Souad who was always there for me in time of need and moments of happiness, pushed me beyond my limits so I can deliver more, supported my dreams and my wishes, no words can fulfill the sacrifices you made to help me become the person I am today, may Allah bless you and keep you by my side.*

*- To my dear father Omar, the pillar of my existence, I hope I will be the successful daughter you wanted me to be. And always make you proud to call me your daughter.*

*- To my baby brother Mohamed amine, my friend, my only sibling, I could never asked for a better brother, wishing you all the joy and success in the world isn't even near enough of what I want you to have, may Allah protect you and bless you.*

*- To my best friends Rym and Sihem, sisters from another mother, I wish you nothing but happiness in everything you set foot into, we went through so much together, and yet to come. May Allah bless you.*

*- My sweet friends Selsabil, Sihem, Wissem, Tamim, Fedoua, Sara, Safouane, and my dear colleague Ibrahim, best partner ever, which I am certain I wouldn't have done it without you, you helped me a lot and dedicated a lot for this work. I wish you all the success in the future.*

*- To my dear family, both sides, big and small, and to everyone who had a role in accomplishing this humble work.*

# *Dédicaces*

*Merci mon dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire, de réfléchir et la force de croire, Je dédie ce modeste travail à :*

*Nos promoteurs Madame Abdulhusain A.S et Monsieur Merasli D qui nous ont donné tout ce qu'il peut, nous avons appris beaucoup de chose avec eux, nous les remercions pour leurs efforts.*

*L'équipe de travail à la polyclinique de Ben Azouz surtout à madame Yamouni*

*Mes chers parents Malek et Nedjouda qui représentent mes deux yeux.*

*Mes frères Hichem et Adem.*

*Mes chères Amies Imene, Tamim et Wissem.*

*Ma Binôme Nousseiba : elle était sérieuse toute la période de la réalisation du projet, je te remercie pour tes efforts.*

*Tous mes enseignants en université Saad Dahlab Blida 1 et tous mes amis(es) et surtout la promo Master 2020/2021*

**Saadoudi Ibrahim**

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Introduction.....</b>  | <b>01</b> |
| <b>Partie I : Rappels Bibliographiques</b>  |           |
| <b>1. Anatomie de l'appareil génitale femelle .....</b>   | <b>03</b> |
| 1.1 Les organes génitaux internes.....  | 03        |
| 1.2 Les organes génitaux externes.....  | 04        |
| 1.3 Anatomie du col utérin.....   | 04        |
| 1.3.1 L'exocol.....   | 04        |
| 1.3.2 L'endocol.....  | 04        |
| 1.3.3 La zone de jonction.....  | 04        |
| <b>2. Histologie du col de l'utérus.....</b>  | <b>05</b> |
| 2.1 Au niveau de l'exocol.....  | 05        |
| 2.1.1 Epithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié non kératinisé.....                               | 05        |
| 2.2 Epithélium de l'endocol.....  | 05        |
| <b>3. Cytologie du col de l'utérus.....</b>   | <b>06</b> |
| 3.1 Au niveau de l'exocol.....  | 06        |
| 3.2 Au niveau de l'endocol.....   | 07        |
| <b>4. Cancer du col utérin.....</b>   | <b>08</b> |
| 4.1 Epidémiologie.....  | 08        |
| 4.2 Facteurs de risques.....  | 09        |
| <b>5. Human papillomavirus.....</b>   | <b>10</b> |
| 5.1 Mode de transmission.....   | 11        |
| 5.2 Classification du human papillomavirus.....   | 11        |
| 5.3 La structure génomique de l'HPV18.....  | 13        |
| 5.4 Cycle de vie du HPV .....   | 14        |
| 5.5 Carcinogenèse médiée par le HPV.....  | 16        |
| 5.6 Les Interactions des voies de signalisations dans la progression vers le cancer du col de l'utérus..... | 17        |
| 5.6.1 Les altérations induites par l'E6 .....   | 17        |
| 5.6.2 Les altérations induites par l'E7.....  | 18        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>6. Lésions précancéreuses et cancéreuses selon le system</b> |           |
| Bethesda.....   | 20        |
| <b>7. Rappels sur la bio-informatique.....</b>                  | <b>23</b> |
| 7.1 Base de donnée.....   | 23        |
| 7.1.1 NCBI.....   | 23        |
| 7.1.2 PDB.....  | 24        |
| 7.1.3 UniProt.....  | 24        |
| 7.1.4 PubChem.....  | 24        |

## **Partie II : Etude expérimentale**

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>1. Matériels et méthodes.....</b> | <b>25</b> |
| 1.1 Matériels.....                   | 26        |
| 1.2 Méthodes.....                    | 26        |
| <b>2. Résultats et Discussion</b>    |           |
| 2.1 Résultats statistiques .....     | 29        |
| 2.2 Résultats cytologiques.....      | 38        |
| 2.3 Résultats Bio-informatiques..... | 53        |
| <b>3. Discussion.....</b>            | <b>58</b> |
| <b>Conclusion.....</b>               | <b>64</b> |

## Liste des figures

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figure 01</b> : illustration de l'appareil génital de la femme.....   | <b>03</b> |
| <b>Figure 02</b> : Photomicrographie de l'épithélium malpighien stratifié non kératinisé observé par un microscope optique x10.....                      | <b>05</b> |
| <b>Figure 03</b> : Photomicrographie d'épithélium de l'endocol qui montre en <b>a</b> les cryptes et en <b>b</b> la couche de cellules cylindriques..... | <b>05</b> |
| <b>Figure 04</b> : Photomicrographie des cellules basales observé avec un microscope optique x40.....  | <b>06</b> |
| <b>Figure 05</b> : Photomicrographie des cellules intermédiaire observé avec un microscope optique x40.....  | <b>06</b> |
| <b>Figure 06</b> : Photomicrographie des cellules superficiel observé avec un microscope optique x40.....  | <b>07</b> |
| <b>Figure 07</b> : Photomicrographie des cellules glandulaires normales.....   | <b>07</b> |
| <b>Figure 08</b> : carte qui montre incidences mondiales de cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes en 2012.....                                   | <b>08</b> |
| <b>Figure 09</b> : La structure génomique de l'HPV18 et le rôle des protéines virales.....   | <b>13</b> |
| <b>Figure 10</b> : Le cycle de vie du HPV.....   | <b>14</b> |
| <b>Figure 11</b> : La dégradation de P53.....  | <b>18</b> |
| <b>Figure 12</b> : L'association d'E7 avec la Prb.....   | <b>19</b> |
| <b>Figure 13</b> : page et URL de NCBI.....  | <b>23</b> |
| <b>Figure 14</b> : page et URL de la base de donnée PDB.....   | <b>24</b> |
| <b>Figure 15</b> : page et URL de UniProt.....   | <b>24</b> |
| <b>Figure 16</b> : page et URL de PubChem.....   | <b>24</b> |
| <b>Figure 17</b> : Cartes de localisation des unités d'étude Ben Azouz, EPH de Kolea et Sidi Rached.....   | <b>25</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 18</b> : Pourcentage des femmes admis en fonction d'âge durant la période 2018-2019-2020.....   | <b>29</b> |
| <b>Figure 19</b> : Pourcentage des cas d'HPV+ et HPV- dans les 3 unités durant la période 2018-2019-2020.....   | <b>30</b> |
| <b>Figure 20</b> : Pourcentage de la prévalence d'HPV pour chaque unité pendant la période 2018-2019-2020.....  | <b>31</b> |
| <b>Figure 21</b> : Pourcentage des patientes HPV+ en fonction d'âge dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.....  | <b>32</b> |
| <b>Figure 22</b> : Pourcentage des patientes HPV selon les facteurs de risques dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020 .....  | <b>33</b> |
| <b>Figure 23</b> : Pourcentage des cas HPV oncogène en non oncogène dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.....  | <b>34</b> |
| <b>Figure 24</b> : Pourcentage des HPV oncogène selon le type de lésion dans les trois unités.....  | <b>35</b> |
| <b>Figure 25</b> : Pourcentage des frottis HPV oncogène selon le type de lésion et la tranche d'âge.....  | <b>36</b> |
| <b>Figure 26</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des koilocytes (infection à HPV) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1225/20.....                    | <b>39</b> |
| <b>Figure 27</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des koilocytes (infection à HPV) observé par un microscope optique (x40) du frottis 250/19.....                     | <b>40</b> |
| <b>Figure 28</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 333/18.....  | <b>40</b> |
| <b>Figure 29</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 333/18.....  | <b>41</b> |
| <b>Figure 30</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1400/20..... | <b>41</b> |
| <b>Figure 31</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 120/19.....  | <b>42</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 32</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 479/20.....              | <b>43</b> |
| <b>Figure 33</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes immature lésionnelles (ASC-H) observé par un microscope optique (x40) du frottis 49/18...             | <b>44</b> |
| <b>Figure 34</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature lésionnelles (HG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1256/19..... | <b>44</b> |
| <b>Figure 35</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature lésionnelles (HG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1256/19..... | <b>45</b> |
| <b>Figure 36</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature lésionnelles (HG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 945/19.....  | <b>46</b> |
| <b>Figure 37</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes immature lésionnelles (CIN3) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1378/20..             | <b>47</b> |
| <b>Figure 38</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)...               | <b>47</b> |
| <b>Figure 39</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)...               | <b>48</b> |
| <b>Figure 40</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)...               | <b>49</b> |
| <b>Figure 41</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)...               | <b>49</b> |
| <b>Figure 42</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC réactionnelle) observé par un microscope optique (x40).....             | <b>50</b> |
| <b>Figure 43</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC Lésionnelle) observé par un microscope optique (x40).....               | <b>51</b> |
| <b>Figure 44</b> : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC réactionnelle) observé par un microscope optique (x40).....             | <b>51</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 45</b> : Page d'informations sur l'HPV18 dans NCBI.....   | <b>53</b> |
| <b>Figure 46</b> : Représentation de la structure génomique du HPV18 sur la base de données NCBI.....   | <b>54</b> |
| <b>Figure 47</b> : Page d'information de PDB de l'identifiant 6SJV.....   | <b>54</b> |
| <b>Figure 48</b> : Structure 3D du complexe E6/E6AP sur Discovery Studio Visualizer.....  | <b>55</b> |
| <b>Figure 49</b> : Structure 3D du complexe E6/E6AP sur UniProt.....  | <b>55</b> |
| <b>Figure 50</b> : Structure 3D en <b>a</b> et 2D en <b>b</b> de la protéine capsidale L1 liée au Héparin avec légende et le nombre d'interaction en <b>c</b> sur NCBI..... | <b>56</b> |
| <b>Figure 51</b> : Structure 2D de peptide KLPDLCTEL dérivé de la protéine E6 et le nombre de protéine similaire.....   | <b>57</b> |

## **Listes des tableaux**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau 01</b> : les organes génitaux internes.....  | <b>03</b> |
| <b>Tableau 02</b> : les organes externes.....   | <b>04</b> |
| <b>Tableau 03</b> : Classification générale des HPV en fonction du risque oncogène et des maladies associées, selon l'évaluation du Centre international de recherche sur le cancer.... | <b>12</b> |
| <b>Tableau 04</b> : les régions fonctionnelles du génome de l'HPV18.....  | <b>13</b> |
| <b>Tableau 05</b> : Classification des lésions selon le system Bethesda.....  | <b>23</b> |
| <b>Tableau 06</b> : représentation des anomalies cytologiques.....  | <b>38</b> |

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AFSI** : Age of First Sexual Intercourse

**AGC** : Atypie des cellules glandulaire

**AKT** : protéine kinase B

**APOBEC** : apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like

**ASC-H** : Anomalies des cellules malpighiennes pouvant évoquer une lésion de haut grade

**ASC-US** : Atypies cytologiques des cellules malpighiennes de signification indéterminée

**Cdk** : kinase cycline dépendant

**CIN** : Néoplasies cervicales intraépithéliales

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**CO** : Contraceptif oraux

**E6AP** : Protéine Associé-E6

**FCU** : Frottis Cervical Utérin

**HPV** : Human Papillomavirus

**HPV** : papillomavirus humains

**HPV-HR** : Human Papillomavirus Haut Risque

**HSIL** : Lésion squameuse intraépithéliale de haut grade

**LCR** : Long control region

**LSIL** : Lésion squameuse intraépithéliale de bas grade

**OMS** : Organisation Mondial de la Santé

**PI3K** : phosphatidylinositol-3-kinase

**pRb** : protéine du rétinoblastome

**PTEN** : Phosphatase and tensin homolog

**PTEN** : Phosphatase and tensin homolog

**UB** : ubiquitine

**URR** : upstream regulatory region

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

## Glossaire

- ❖ **APOBEC3B** : Est une source importante des mutations génétiques dans les cancers multiples, y compris les cancers de sein, de vessie, cervicaux, de poumon, ovariens et principaux et de col.
- ❖ **Auto-inoculation**: est le fait d'introduire par une zone de son corps, un germe provenant d'une autre zone du même corps
- ❖ **Cancers anogénitaux** : cancer du col de l'utérus et de l'anus on comprend : le cancer de vulve, vagin, de pénis et anus.
- ❖ **Cancers oropharyngés** : Les cancers oropharyngés comprennent l'ensemble des proliférations tumorales malignes de l'oropharynx (la gorge). Cela peut donc toucher l'amygdale, le voile du palais et/ou la base de la langue.
- ❖ **E2** : La protéine virale multifonctionnelle E2 (facteur de transcription, médiateur de la ségrégation du génome)
- ❖ **E4** : protéine virale qui contribue à l'amplification du génome virale
- ❖ **E6** : oncoprotéine qui cause la dégradation de P53
- ❖ **E6AP** : Ubiquitin-protein ligase E3A (UBE3A), est une enzyme qui, chez l'homme, est codée par le gène UBE3A. Cette enzyme est impliquée dans le ciblage des protéines pour leur dégradation à l'intérieur des cellules.
- ❖ **E7** : oncoprotéine qui cause la dégradation de pRb
- ❖ **Fomites** : Objet inerte pouvant être vecteur d'agents infectieux (bactéries, virus, parasites). Tout objet inanimé ou substance capable de transporter des organismes infectieux (germes, parasites, etc.) et donc de les transférer d'un individu à un autre.
- ❖ **Helicobacter pylori** : un agent pathogène gastrique fréquent, responsable de gastrites, d'ulcères gastroduodénaux, d'adénocarcinomes gastriques et de lymphomes gastriques de bas grade.
- ❖ **Hétéroinoculation** : contact innocent par le soignant avec des lésions buccales ou de la main
- ❖ **HR HPV** : HPV haut risque ou HPV oncogène  
Il représente un quart des cancers des voies aéro-digestives supérieures, Les voies aéro-digestives supérieures correspondent aux muqueuses tapissant le nez, les fosses nasales, le cavum ou rhino-pharynx (cavité en arrière des fosses nasales), l'oropharynx, le larynx (où se situe les cordes vocales), la bouche œsophagienne (le début de l'œsophage) et la trachée.

- ❖ **L'APOBEC** : Apolipoprotéins B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like « enzyme d'édition d'ARNm de l'apolipoprotéine B, qui se comporte comme un polypeptide catalytique »
- ❖ **La desquamation des tissus** : désigne l'élimination normale ou pathologique de la couche cornée (stratum corneum) de la peau, c'est la couche externe de l'épiderme.
- ❖ **Le virus de l'hépatite** : une infection virale qui s'attaque au foie. Le virus se transmet par contact avec le sang ou lors de rapports sexuels
- ❖ **Le virus d'Epstein-Barr** : appartient à la famille des virus Herpès. La maladie la plus fréquente en cas d'infection par le virus de l'EBV est la mononucléose infectieuse
- ❖ **Micro abrasion** : Séparation, par petits fragments, de l'épithélium qui recouvre les membranes muqueuses.
- ❖ **Notch1** : Notch homolog 1, translocation-associated (Drosophila)
- ❖ **Oncoprotéine** : Protéine dont la synthèse dans l'organisme est commandée par un oncogène, c'est-à-dire par un gène altéré, susceptible d'être impliqué dans l'apparition d'une tumeur.
- ❖ **P53** : La protéine p53 est un facteur de transcription, elle se lie à l'ADN et favorise l'expression de gènes qui doivent réparer les dommages cellulaires
- ❖ **pRb** : protéine du rétinoblastome qui a un mécanisme de suppression tumorale, qui bloque le cycle cellulaire en phase G1 via la séquestration du facteur de transcription E2F
- ❖ **Protéine de Notch1** : La protéine produite par le gène NOTCH1 a des fonctions si diverses que le gène est considéré à la fois comme un oncogène et un suppresseur de tumeur. Les oncogènes favorisent généralement la prolifération ou la survie des cellules et, lorsqu'ils mutent, ils ont le potentiel de rendre des cellules normales cancéreuses. À l'inverse, les suppresseurs de tumeurs empêchent les cellules de croître et de se diviser trop rapidement ou de manière incontrôlée, prévenant ainsi le développement d'un cancer ; les mutations qui altèrent les suppresseurs de tumeurs peuvent entraîner un cancer...)
- ❖ **Protéines PDZ** : Signifie les protéines PSD-95, Dlg, ZO-1. Les protéines PDZ sont une famille de protéines qui contiennent le domaine PDZ. Cette séquence d'acides aminés se retrouve dans plusieurs milliers de protéines connues. Les protéines à domaine PDZ sont très répandues chez les eucaryotes et les eubactéries, alors qu'il y a très peu d'exemples de la protéine chez les archées.

## Introduction

Environ 13 % des cancers diagnostiqués dans le monde en 2018 étaient causés par des infections cancérogènes, notamment *Helicobacter pylori*, le HPV, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus d'Epstein Barr (OMS, 2021 ; Martel *et al.*, 2020).

Toutes les femmes sont à risque de cancer du col de l'utérus, il survient le plus souvent chez les femmes de plus de 30 ans, l'infection de longue durée par certains types de virus du HPV est la principale cause de cancer du col de l'utérus (CDC, 2021).

Les virus HPV sont classés en deux types : haut risque et bas risque, le type à haut risque est impliqué dans le développement du cancer du col de l'utérus, Les principaux types à haut risque sont les HPV18 et 16 (Tampa *et al.*, 2020 ; Masson, 2008).

Les oncoprotéines E6 et E7 sont les principaux facteurs viraux responsables de l'initiation et de la progression du cancer cervical, ils perturbent respectivement les fonctions p53 et pRb, un événement crucial pour la transformation cellulaire (Artaza-Irigaray *et al.*, 2020).

Tous les HPV contiennent un génome d'ADN circulaire double brin, divisé en trois régions : précoce, tardive et LCR (Pinidis *et al.*, 2016).

HPV infecte les cellules squameuses qui tapissent les surfaces internes du col de l'utérus. Ces cancers sont appelés carcinome épidermoïde. Certains cancers du col de l'utérus proviennent d'une infection par le HPV des cellules glandulaires du col de l'utérus et sont appelés adénocarcinomes (NIH, 2021).

En 2018 dans le monde avec environ 570 000 cas et 311 000 décès, le cancer du col de l'utérus se classe au quatrième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et à la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes (Bray *et al.*, 2018).

Le dépistage des femmes a un but de détecter les lésions précancéreuses, qui se rapprochent le plus histopathologiquement de carcinome in situ et l'adénocarcinome in situ, afin de prévenir la mortalité et la morbidité par cancer (Demarco *et al.*, 2020).

Notre étude est répartie en trois parties : La partie bibliographique contient toute l'information sur l'anatomie de l'appareil génital féminin, cancer cervical et l'HPV (cycle de vie, classification, voies de signalisation et relation des oncoprotéines E6 et E7 avec le cancer).

La partie pratique dans laquelle nous avons étudié les particularités du dépistage du cancer du col utérin chez les femmes Algériennes dans la wilaya de Tipaza au niveau du laboratoire de cytologie de Ben Azouz, Hôpital de Kolea et Sidi Rached et les techniques employées pour lire les frottis cervicaux.

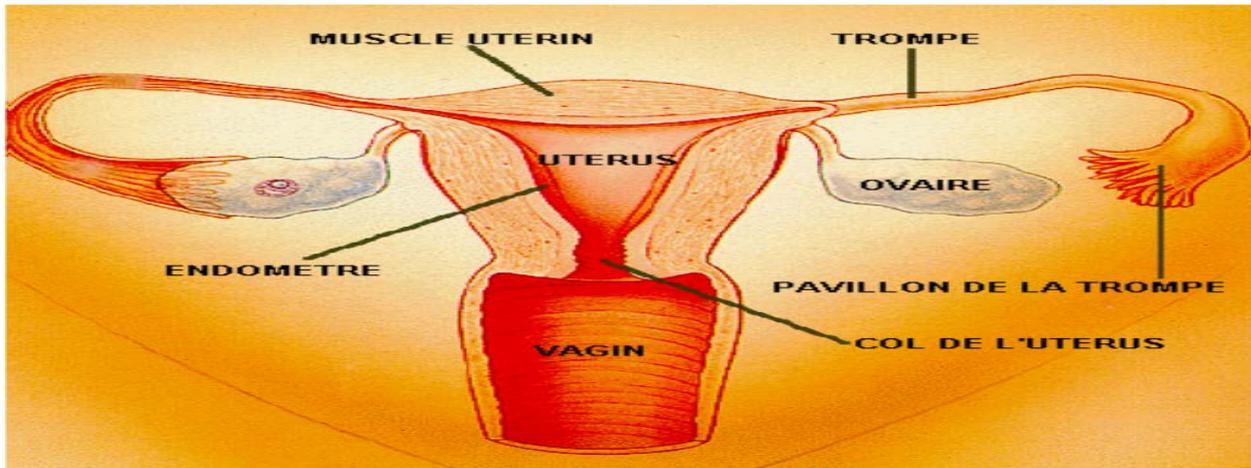
Avec une comparaison de nos résultats statistiques à d'autres pays, présentation des résultats cytologiques (différentes lésions cancéreuses et précancéreuses) et Bio-informatique (structure 3D de l'HPV et l'interaction de protéines E6 avec différentes molécules).

On demande si l'HPV peut persister vers des lésions précancéreuses et cancéreuses ? et si le dépistage peut aider à prédire et prévenir ces lésions ? et si le HPV contribue au développement des lésions cancéreuses ?

Dont le but est d'essayer de répondre aux questions précédentes, d'identifier les principaux facteurs de risques dans une wilaya algérienne, d'insister sur l'importance de dépistage et évaluer la persistance de l'HPV vers des lésions cancéreuses.

## 1. Anatomie de l'appareil génitale femelle

Il est nécessaire de connaître l'anatomie normale du col de l'utérus pour une meilleure compréhension des modifications morphologiques observables sur des lésions précancéreuses et cancéreuses (Rasoloson, 2018).



**Figure 01** : illustration de l'appareil génital de la femme (Bouhaded et *al.*, 2016).

Anatomie de l'appareil génital de la femme comprend : des organes génitaux externes accessibles par l'examen clinique (la vulve, le vagin, le col), des organes génitaux internes (l'utérus, les tubes utérins et les ovaires) (Bouhaded et *al.*, 2016).

### 1.1 Les organes génitaux internes

**Tableau 01** : les organes génitaux internes

|                   |  |
|-------------------|--|
| L'Utérus          | Se compose de 3 couches le périmètre le plus externe, le myomètre musculaire et l'endomètre le plus interne, l'utérus est situé dans le bassin, en avant du rectum et en arrière de la vessie (Stranding, 2020).                                   |
| Les tubes utérins | Sont des canaux bilatéraux qui s'étendent de l'utérus jusqu'au les ovaires, avec la fonction de capturer et conduire l'ovocyte vers la cavité utérine. Ils permettent aux spermatozoïdes de rencontrer l'ovocyte (Favorito, 2021).                 |
| Les Ovaires       | Sont les organes sexuels primaires de la femme, produisent des ovocytes (ovules) et des hormones sexuelles (les œstrogènes et la progestérone) (Williams et <i>al.</i> , 1995), Les ovaires sont situés dans la cavité pelvienne (Favorito, 2021). |

### 1.2 Les organes génitaux externes

**Tableau 02** : les organes externes

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>La vulve</b>           | Composée de : grandes lèvres, le mont de Vénus, les petites lèvres, le vestibule, les glandes, un tissu érectile, comprenant le clitoris et les bulbes vestibulaires (Bouhadeb et <i>al.</i> , 2016). |
| <b>Le vagin</b>           | Un conduit musculomembraneux s'étendant de l'utérus à la vulve. Il est situé en avant du rectum et en arrière de la vessie et de l'urètre (Bouhadeb et <i>al.</i> , 2016).                            |
| <b>Le col de l'utérus</b> | Est sailli dans le fond vaginal. C'est la partie du col explorable cliniquement, visible au colposcope.   |

### 1.3 Anatomie du col utérin

Le col utérin correspond à la portion basse de l'utérus, de forme cylindrique ou conique. Ses dimensions et sa forme varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal (Sankaranarayanan et *al.*, 2004).

Le col utérin est constitué de deux parties et une zone de passage : l'exocol et l'endocol et la zone de jonction.

#### 1.3.1 L'exocol

C'est la portion visible à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malpighien ou pavimenteux stratifié non kératinisé (Rasoloson, 2018).

#### 1.3.2 L'endocol

C'est la portion là moins visible, tapissé par un épithélium cylindrique glandulaire muco-sécrétant de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes (Lansac et *al.*, 2002 ; John et *al.*, 2004).

#### 1.3.3 La zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'exocol et l'endocol, où les épithélium squameux et glandulaire entrent en collision. Cette jonction migre dans la vie, et elle est la principale région de l'infection par le virus du papillome humain (HPV) (Fadare et Roma, 2019 ; OMS, 2007).

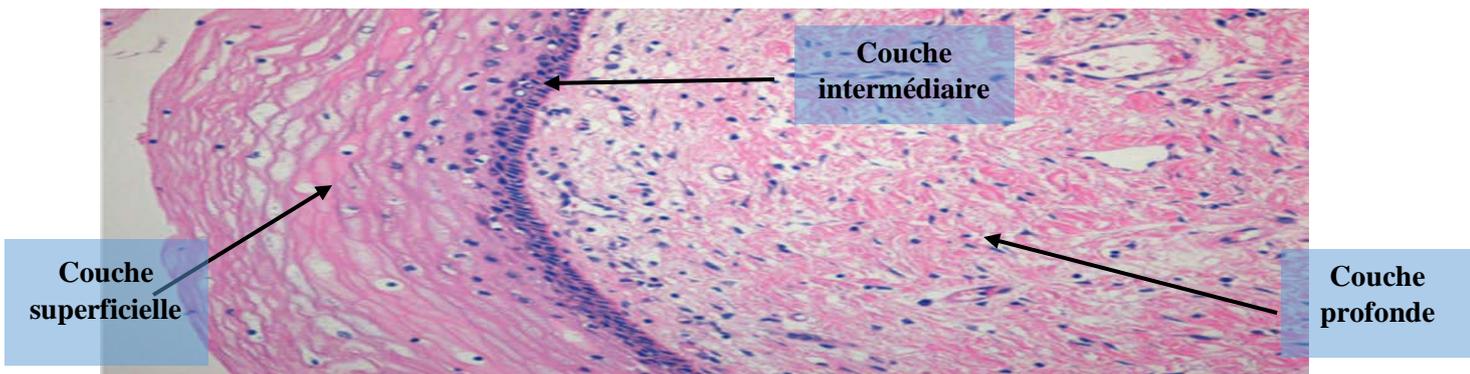
## 2. Histologie du col de l'utérus

Les différents tissus trouvés dans le col utérin sont les suivants :

### 2.1 Au niveau de l'exocol

#### 2.1.1 Epithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié non kératinisé

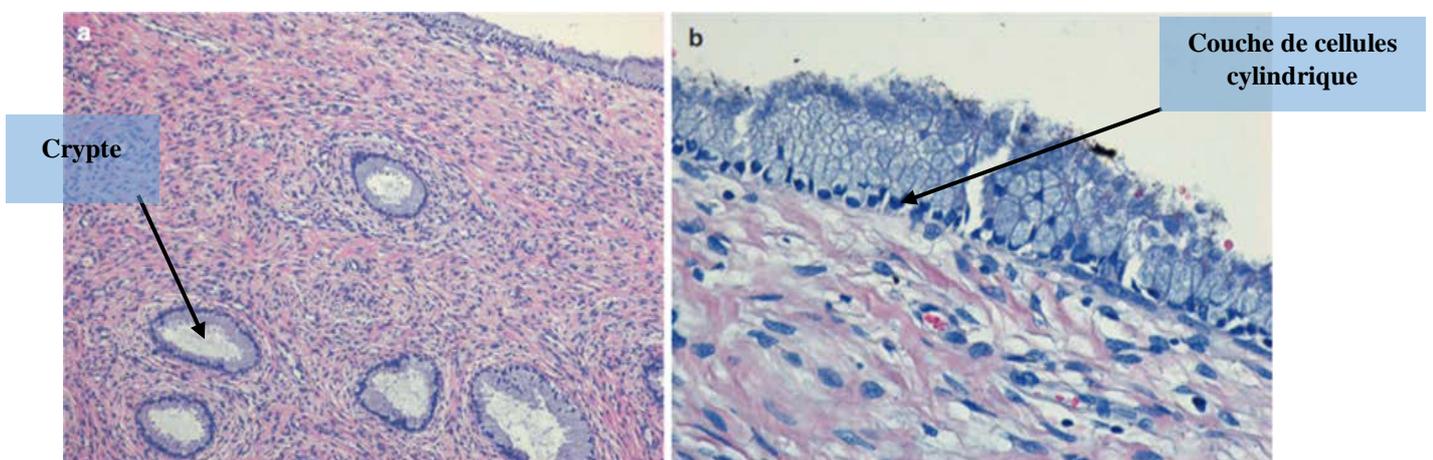
Dans l'épithélium malpighien cervical mature, trois couches peuvent être distinguées : la couche profonde (basale et parabasale), la couche intermédiaire et la couche superficielle (Stolnicu et Goldfrank, 2021).



**Figure 02 :** Photomicrographie de l'épithélium malpighien stratifié non kératinisé observé par un microscope optique x10, trois couches peuvent être distinguées : la couche profonde, la couche intermédiaire et la couche superficielle (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

### 2.2 Epithélium de l'endocol

L'épithélium endocervical est composé d'une seule couche de cellules cylindriques, avec de petits noyaux allongés contenant de la chromatine dense, disposés à la base de la cellule, avec un cytoplasme abondant dû à la sécrétion de mucine (Stolnicu et Goldfrank, 2021).



**Figure 03 :** Photomicrographie d'épithélium de l'endocol qui montre en a les cryptes et en b la couche de cellules cylindriques (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

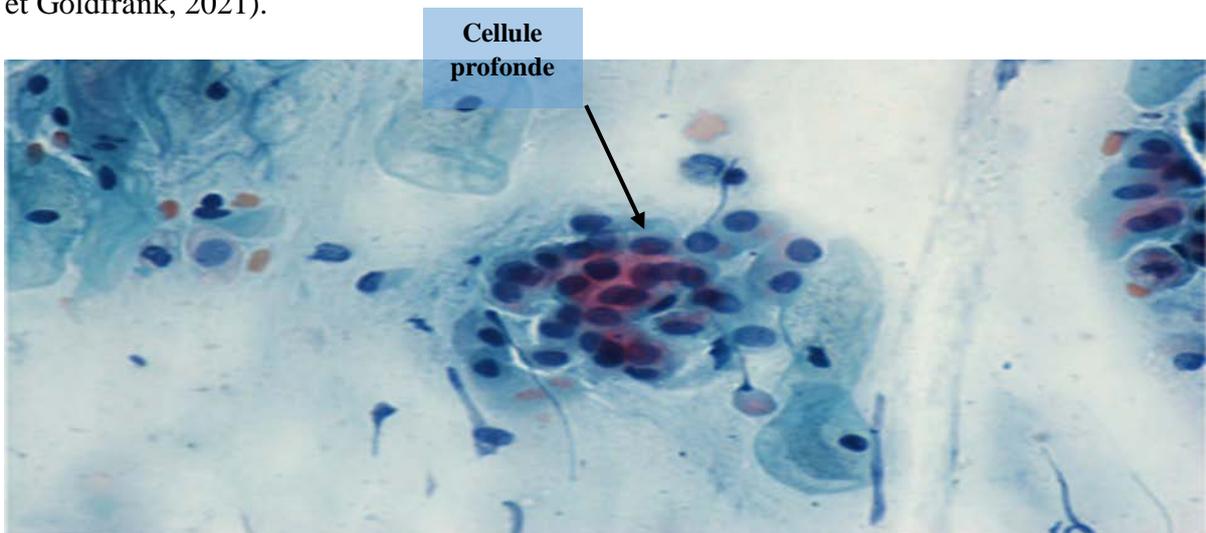
### 3. Cytologie du col de l'utérus

Les éléments cellulaires présents dans le col de l'utérus sont :

#### 3.1 Au niveau de l'exocol

##### a) Cellule profonde

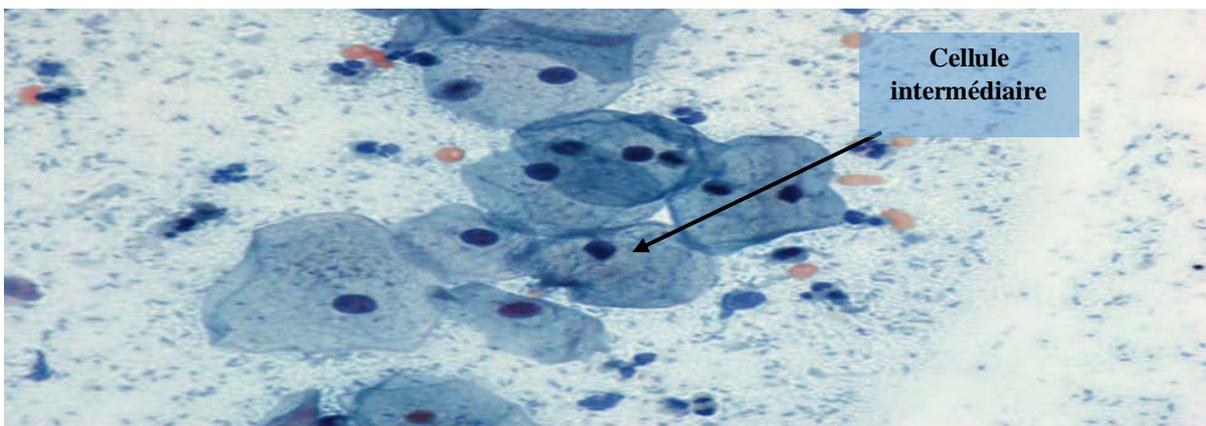
Ils sont les plus petites avec un cytoplasme dense, vert/bleu et un gros noyau sombre qui occupe la majeure partie de la cellule avec une chromatine uniformément répartie (Stolnicu et Goldfrank, 2021).



**Figure 04 :** Photomicrographie des cellules basales observé avec un microscope optique x40 (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

##### b) Cellule intermédiaire

Les cellules intermédiaires sont plus grandes, ont un cytoplasme bleu pâle et des noyaux ronds plus petits que ceux des cellules profondes, avec une chromatine finement granulaire (Bouhadeh et *al.*, 2016).



**Figure 05 :** photomicrographie des cellules intermédiaire observé avec un microscope optique x40 (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

c) Cellule superficielle

Ce sont des cellules de grande taille, d'aspect polyédrique, à contour bien limité, à noyau pycnotique noir (Grover et Pandey, 2017) ou violet, à cytoplasme clair, transparent, éosinophile ou cyanophile (Bouhadef et *al.*, 2016).

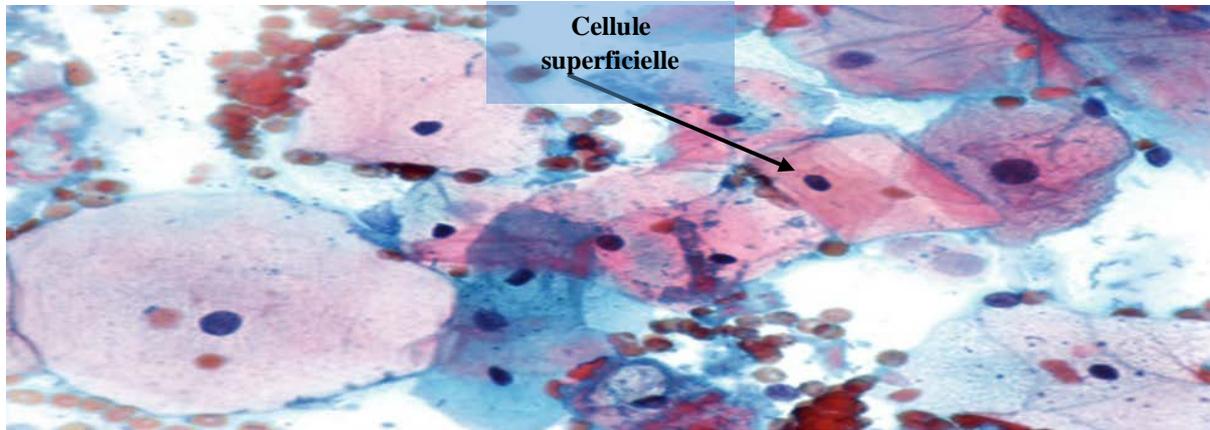


Figure 06 : Photomicrographie des cellules superficielles observées avec un microscope optique x40 (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

3.2 Au niveau de l'endocol

a) Cellule glandulaire

Ils ont des noyaux ronds ou allongés avec une chromatine finement granulaire, parfois avec de petits nucléoles et un cytoplasme bleu/gris pâle, abondant, généralement vacuolés, avec des bordures cellulaires indistinctes, la cyto-morphologie de ses cellules dépend de leur orientation si on les observe du côté on observe une forme palissade (Kurtycz et *al.*, 2015) et si on les observe en face on observe une forme de nid d'abeille (Stolnicu et Goldfrank, 2021).

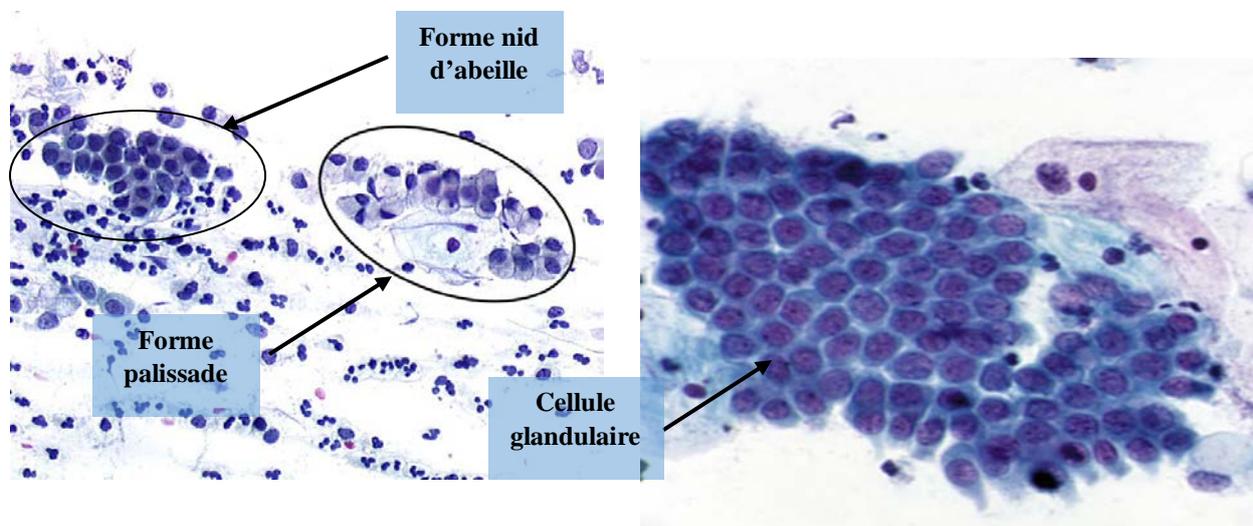
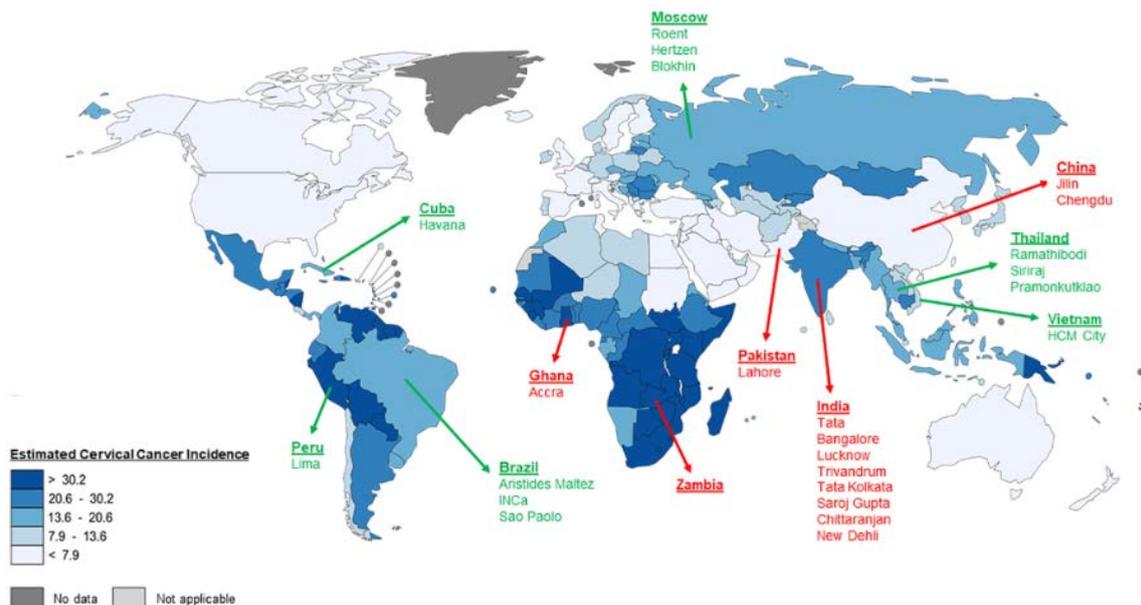


Figure 07 : Photomicrographie des cellules glandulaires normales (OMS, 2004 ; Kurtycz et *al.*, 2015).

## 4. Cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus est un type de cancer qui survient dans les cellules du col de l'utérus, la partie inférieure de l'utérus qui se connecte au vagin (Mayo Clinic, 2019 ; NIH, 2011).

Une femme meurt d'un cancer du col de l'utérus toutes les 2 minutes, ce qui représente plus de 270 000 décès par an dans le monde (Gaffney et al., 2018).



**Figure 08** : carte qui montre l'incidences mondiales de cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes en 2012 (Gaffney et al., 2018).

### 4.1 Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde (Vu et al., 2018).

#### ➤ Dans le Monde

Selon les estimations de l'OMS et CIRC, l'année 2008 a vu 529 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus dans le monde.

Dans les pays en développement, le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus était de 452 000 et se classait au deuxième rang des tumeurs malignes chez les patientes (Zhang et al., 2020).

En 2018 dans le monde avec environ 570 000 cas et 311 000 décès, le cancer du col de l'utérus se classe au quatrième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et à la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes (Bray et *al.*, 2018).

### ➤ **En Europe**

Le cancer du col de l'utérus est le septième type de cancer par importance chez les femmes de la Région européenne de l'OMS et concourt à 3,8 % du nombre total de cas de cancer.

Il est relativement rare dans les pays à revenu élevé qui possèdent une longue tradition en matière de programmes de dépistage.

Le cancer du col de l'utérus reste un important problème de santé publique en Europe. En 2008, il a été diagnostiqué chez environ 61 000 femmes, et était à l'origine de 28 000 décès (OMS, 2008).

### ➤ **En Algérie**

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique en Algérie, avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. Il représente 12,5% de tous les cancers féminins selon l'enquête nationale menée par l'Institut national de la santé publique en Algérie en 2010 (Meziani et *al.*, 2020).

## **4.2 Facteurs de risques**

L'identification des facteurs de risque principaux de joue un rôle important dans la prévention du cancer du col de l'utérus.

### ➤ **Infection au Human Papilloma Virus**

La principale cause des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus est l'infection par un type de HPV-HR ou oncogène. La plupart des cas de cancer du col de l'utérus surviennent à la suite d'une infection par les HPV18 et 16 (OMS, 2020 ; Zhang et *al.*, 2020 ; Wardak, 2016).

L'infection est généralement transmise par contact sexuel, provoquant des lésions intraépithéliales squameuses, La plupart des lésions disparaissent après 6 à 12 mois en raison d'une intervention immunologique mais un petit pourcentage de ces lésions persiste et provoque le cancer (Zur Hausen, 2002).

### ➤ **Âge au premier rapport sexuel**

Les femmes dont l'âge au premier rapport sexuel est <23 ans présentaient le risque le plus élevé d'infection HPV-HR (Yang et *al.*, 2020 ; Adoch et *al.*, 2020).

### ➤ **Multiparité**

Plusieurs études ont montré qu'une grossesse à terme augmente le risque de cancer invasif du col de l'utérus (Hildesheim et *al.*, 2001 ; Muñoz et *al.*, 2002).

### ➤ **Contraceptifs oraux**

L'utilisation de la méthode CO pendant 5 ans ou plus peut doubler le risque de cancer (Momenimovahed et Salehiniya., 2017).

### ➤ **Multipartenaire**

Un risque accru de cancer du col de l'utérus est observé chez les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels (Castellsagué et *al.*, 2003 ; Adoch et *al.*, 2020).

### ➤ **Tabagisme**

Le risque de cancer a été réduit de 50 % chez les personnes qui ont arrêté de fumer pendant 10 ans par rapport à ceux qui ont continué à fumer (Roura et *al.*, 2014).

## **5. Human papillomavirus**

HPV a été identifié comme la cause d'environ 5% de tous les cancers dans le monde, l'infection par le HPV est associée à pratiquement tous les cancers du col de l'utérus et à une proportion significative de cancers anogénitaux (vulve, vagin, pénis et anus) et oropharyngés. (Bosch et *al.*, 2013).

L'infection par le HPV est également associée à d'autres lésions de la peau et des muqueuses, comme les verrues et les papillomes bénins. La majorité des infections à HPV ne provoquent pas de symptômes ou de maladie et disparaissent dans les 12 à 24 mois suivant l'infection, seule une petite fraction des infections qui persistent évoluent vers une lésion pré-néoplasique qui donne lieu à un cancer (de Sanjosé et *al.*, 2018).

La connaissance d'histoire naturelle de l'infection par le HPV est essentielle pour développer de nouveaux outils permettant d'améliorer la gestion des lésions positives au HPV et la prévention, la détection précoce et le traitement des cancers associés au HPV (de Martel et *al.*, 2012).

L'HPV infecte aussi bien les hommes que les femmes, bien que la charge de la maladie attribuable soit beaucoup plus importante chez les femmes en raison de la grande sensibilité des cellules cervicales à l'infection par le HPV (de Sanjosé et *al.*, 2018).

### 5.1 Mode de transmission

#### a. Transmission sexuelle

Les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale d'HPV, des études ont permis de confirmer ce mode de transmission (Castellsague et *al.*, 1997 ; Bleeker et *al.*, 2005).

Plus la charge virale HPV est importante chez l'un des partenaires, plus le risque que l'autre partenaire ait un statut HPV identique positif est élevé (Gavillon et *al.*, 2010).

#### b. Transmission non sexuelle

- Transmission verticale

Se produit du père ou de la mère à la progéniture. De la mère, le virus peut être transmis à l'embryon, au fœtus ou pendant la grossesse ou l'accouchement. L'infection peut également survenir au moment de la fécondation via un ovocyte ou un spermatozoïde infecté (Syrjänen, 2010).

- Modes de transmission horizontaux

L'HPV peut être transmis horizontalement chez les adultes et les enfants sexuellement non exposés par auto-inoculation, hétéro-inoculation ou via des fomites (Sabeena et *al.*, 2017).

### 5.2 Classification du human papillomavirus

Plus de 200 génotypes d'HPV ont été identifiés au cours du dernier siècle (Van Doorslaer et *al.*, 2017).

#### a. Classification selon le génotype

Les HPV sont classés en 5 genres (Tampa et *al.*, 2020), chaque genre diffère d'un d'autre par une différence de séquence d'au moins 10 % dans la région hautement conservée du gène L1 (Kocjan et *al.*, 2015).

Actuellement, cinq groupes de génotypes évolutifs de HPV ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  et  $\nu$ ) ont été définis (Van Doorslaer et *al.*, 2017 ; Tampa et *al.*, 2020).

- Le groupe le plus important est  $\alpha$ , il contient 64 HPV qui infectent principalement les épithéliums des muqueuses, environ 40 de ces HPV peuvent infecter le tractus anogénital (Tommasino, 2017).
- Le groupe  $\beta$  infecte principalement les épithéliums cutanés. Il est généralement asymptomatique, mais les états d'immunosuppression (comme les infections par le VIH) peuvent produire des papillomes cutanés ou augmenter la prédisposition au cancer de la peau (Tommasino, 2017).
- Les HPV des trois autres groupes ( $\gamma$ ,  $\mu$  et  $\nu$ ) ne provoquent que des maladies bénignes (Graham, 2017).

### b. Classification selon le risque oncogène

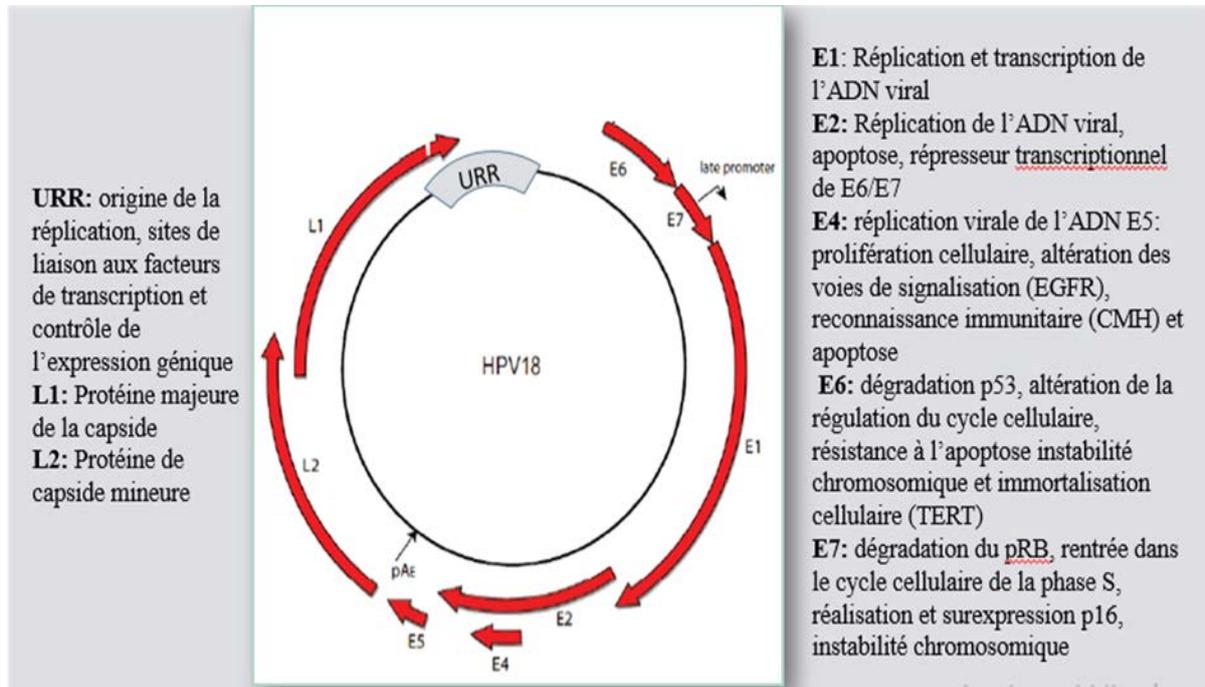
Les HPV-HR : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82 qui ont été classés comme oncogènes et se révèlent être à l'origine de cancers anogénitaux (tableau 03). La majorité des adultes sont infectés par le HPV-HR lors de leurs premiers rapports sexuels et la tranche d'âge d'incidence la plus élevée de l'infection se situe entre 20 et 25 ans dans les pays développés (Hammer et *al.*, 2016).

**Tableau 03** : Classification générale des HPV en fonction du risque oncogène et des maladies associées, selon l'évaluation du Centre international de recherche sur le cancer (de Sanjosé et *al.*, 2018).

| Human papillomavirus   | Genotypes  | Associated disease   |
|------------------------|--|--|
| High risk or oncogenic | HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59     | Cervical, anal, vaginal, vulvar, penile, and oropharyngeal cancer and associated precursor lesions |
| Low-risk types         | HPV 6, 11  | Genital warts, recurrent respiratory papillomatosis  |
| Probable carcinogenic  | HPV 68   | Cervical cancer  |
| Possible carcinogenic  | HPV 5, 8   | Squamous cell carcinoma of the skin in patients affected by epidermodysplasia verruciformis        |
| Possible carcinogenic  | HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, and 97 | Uncertain  |

### 5.3 La structure génomique de l'HPV18

Bien que la famille des papillomavirus représente un groupe de virus remarquablement hétérogène, ils partagent la même structure et organisation génomique (Bravo et Féléz-Sánchez, 2015).



**Figure 09 :** La structure génomique de l'HPV18 et le rôle des protéines virales (de Sanjosé et al., 2018 ; McBride et Jang, 2013).

Les HPV sont des virus à ADN non enveloppés, dont la capside icosaédrique est constituée d'un double brin d'ADN circulaire de 7900 pb de long. (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

Selon l'expression des protéines au cours du cycle viral, deux régions fonctionnelles du génome ont été identifiées :

**Tableau 04 :** les régions fonctionnelles du génome de l'HPV18 (Baker et al., 1991).

| La région précoce (E)   | La région tardive (L)  | Une région non codante  |
|---|--|---|
| code les gènes nécessaires au cycle viral et jouant un rôle important dans la transformation cellulaire (E1, E2, E4, E5, E6 et E7). | code pour les protéines de capside L1 (majeure) et L2 (mineure). | Appelée longue région de contrôle (LCR), qui inclut la plupart des éléments régulateurs impliqués dans la réplication et la transcription de l'ADN viral. |

## 5.4 Cycle de vie du HPV

Le cycle de vie du HPV est lié à l'état de différenciation du kératinocyte de la cellule hôte, et se caractérise par des phases distinctes de réplication (McBride, 2017).

Les HPV à haut risque et à faible risque initient l'infection en accédant aux cellules basales en prolifération de l'épithélium stratifié par une microabrasion. (Pyeon *et al.*, 2009).

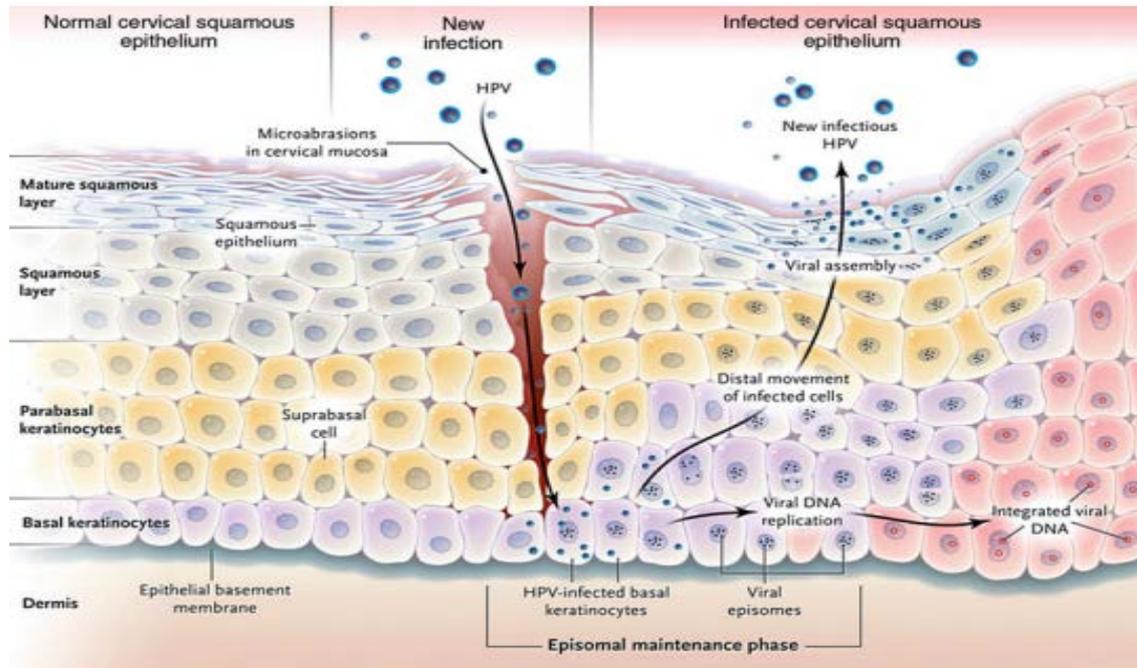


Figure 10 : Le cycle de vie du HPV (Kahn *et al.*, 2009).

### a) Entrée des cellules HPV

Le HPV atteint les cellules basales par des microabrasion dans l'épithélium cervical, Le HPV pénètre dans les cellules par endocytose, et la pénétration cellulaire est facilitée par les protéines virales L1 et L2 est médiée par divers composants tels que le sulfate d'héparane, les protéoglycanes et l'annexine A2, le récepteur cellulaire reste inconnu (Tampa *et al.*, 2020).

Au cours de l'infection productive, le génome viral est maintenu à un faible nombre de copies sous forme d'épisome dans les cellules indifférenciées basales de l'épithélium (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

Le HPV subit un cycle de réplication transitoire appelé "réplication d'établissement", qui aboutit à un nombre de copies de 50 à 100 génomes viraux par cellule. Ces épisomes viraux sont maintenus dans les cellules basales indifférenciées en se répliquant en même temps que les chromosomes de la cellule hôte. Par la suite, le cycle de vie viral est étroitement lié au

programme de différenciation des kératinocytes, et repose sur plusieurs facteurs cellulaires et de protéines virales (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

### **b) La phase précoce du cycle de réplication virale : E1 et E2**

La réplication du génome viral nécessite la protéine virale multifonctionnelle E2, qui recrute la protéine E1 (hélicase) sur l'ADN viral. E1 s'oligomérisse et s'assemble en un double hexamère à l'origine virale de la réplication de l'ADN, et interagit avec plusieurs facteurs de hôtes (a polymérase  $\alpha$ -primase, la protéine de réplication A, la topoisomérase I et la cycline E/Cdk2) (Hebner et Laimins, 2006).

Lorsque les cellules infectées subissent une différenciation, l'expression des gènes tardifs et la réplication du génome viral sont induites.

### **c) Les protéines virales E4 et E5**

E4 et E5 sont nécessaires pour l'amplification virale. Pour maintenir la machinerie de réplication cellulaire (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

### **d) La phase : E6 et E7**

Les protéines virales E6 et E7 inactivent la p53 et pRb ce qui induit à l'augmentation de la différenciation virale. L'inactivation de pRb par E7 permet aux cellules infectées à rester dans un état prolifératif et à échapper à la sortie du cycle cellulaire, tandis que l'inhibition de p53 par E6 assure la survie des cellules en empêchant l'apoptose (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

### **e) La phase productive du cycle de vie viral**

Est activée plus avant lors de la différenciation épithéliale, ce qui entraîne l'amplification des génomes viraux jusqu'à des milliers de copies virales par cellule, dans les couches supra-basales, ainsi que l'activation de l'expression des gènes tardifs (Ga et *al.*, 2011, Longworth et Laimins, 2004).

Les génomes amplifiés sont ensuite empaquetés en virions infectieux par les protéines L1 et L2, qui forment les sous-unités de la capsidie icosaédrique (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

Enfin, l'échappement viral se produit par la desquamation naturelle des tissus.

### 5.5 Carcinogenèse médiée par le HPV

Les protéines précoces E6 et E7 jouent leur rôle principal dans le processus carcinogène en inhibant les suppresseurs de tumeurs p53 et pRB. (Psyrrri et DiMaio, 2008).

Les fonctions d'E6 comprennent également l'activation de l'activité télomérase et la dérégulation des voies impliquées dans la réponse du système immunitaire, la différenciation épithéliale, la prolifération cellulaire et la signalisation de la survie.

Outre la dérégulation du cycle cellulaire et la prolifération, E7 renforce l'instabilité génomique et favorise l'accumulation d'anomalies chromosomiques. La dérégulation du cycle cellulaire, l'activation de l'activité télomérase et l'instabilité génomique créent un environnement favorable à la transformation des cellules épithéliales (de Sanjosé *et al.*, 2018).

L'intégration du HPV peut également favoriser le processus carcinogène par l'inactivation de l'expression d'E2, le principal inhibiteur d'E6 et E7, et la perturbation des gènes de l'hôte en raison de l'insertion de la séquence virale (McBride et Warburton, 2017).

Le processus carcinogène, initié par l'activation d'E6 et E7, doit être complété par l'accumulation d'altérations supplémentaires dans le gène hôte pour aboutir au phénotype de cancer invasif (de Sanjosé *et al.*, 2018).

Les gènes qui ont subi des mutations significatives dans les tumeurs du col de l'utérus associées au HPV (de Sanjosé *et al.*, 2018), sont les gènes qui codent pour l'APOBEC et l'APOBEC3B.

Un pourcentage élevé des mutations identifiées sont liés avec l'activité de l'APOBEC, un système immunitaire inné qui peut se lier à l'ADN viral et le modifier, limitant ainsi l'infection virale.

APOBEC3B peut être activé, à son tour, par les oncoprotéines E6 et E7 (Wang *et al.*, 2014, Vieira *et al.*, 2014). Ainsi, APOBEC pourrait être une source importante de mutagenèse dans les cancers associés au HPV, comme cela a été signalé dans de nombreux cancers humains (Roberts *et al.*, 2013).

La variation génétique du HPV, pourrait expliquer en partie les différences de clairance, de persistance et de risque de développer un cancer parmi les infections positives pour le même type. Les papillomavirus sont classés en types selon le séquençage L1, définissant un nouveau type lorsque son génome diffère d'au moins 10 % de celui de tous les autres types classés (Burk

et *al.*, 2013). Les isolats de HPV du même type qui diffèrent de moins de 10 % dans la séquence du génome sont classés en lignées et sous-lignées de variants.

Ces variantes ont montré que les différences sont associées au risque de cancer. Par exemple, les femmes présentant un variant non-A du HPV18 (B, C et D) présentaient systématiquement un risque élevé de cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes présentant d'autres variants.

De plus en plus de données suggèrent que les altérations épigénétiques directement ou indirectement liées à l'activité d'E6 et E7 sont des événements courants au cours des premières étapes de la malignification épithéliale et ont été décrites comme des biomarqueurs potentiels du cancer du col de l'utérus (Clarke et *al.*, 2012, Verlaet et *al.*, 2017).

### **5.6 Les Interactions des voies de signalisations dans la progression vers le cancer du col de l'utérus**

De multiples processus et voies de signalisation sont modifiés par les oncoprotéines E6 et E7 du HR-HPV dans la carcinogenèse cervicale (Tommasino, 2014).

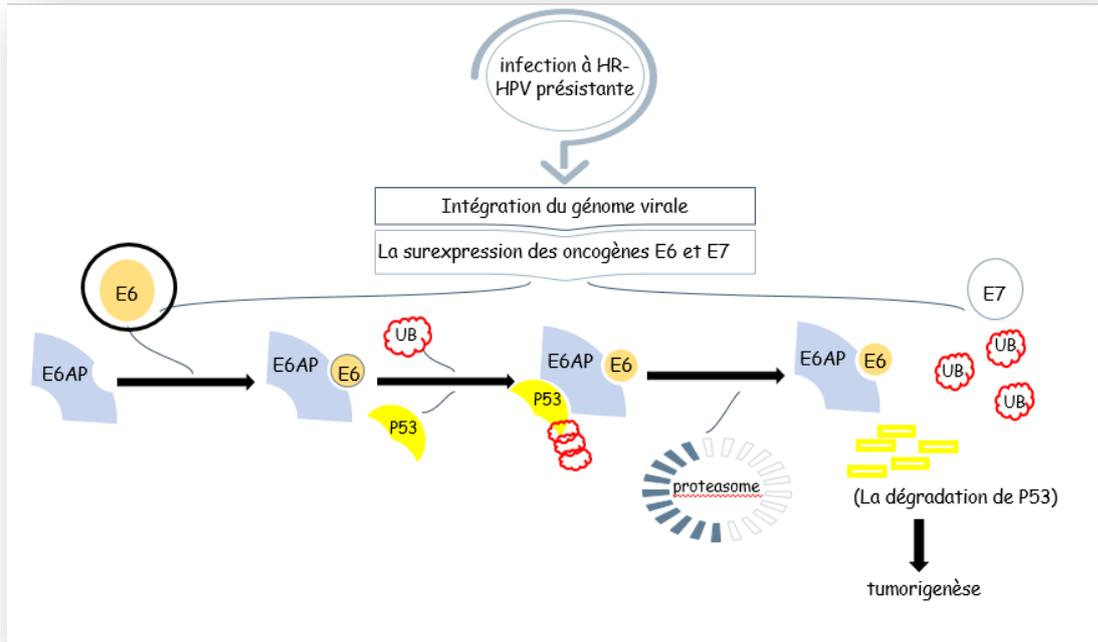
Parmi les processus affectés, l'instabilité génomique joue un rôle central, entraînant des mutations dans les gènes cellulaires, qui coopèrent avec les étapes initiales nécessaires induites par les oncoprotéines du HR-HPV, notamment l'inactivation de deux importantes voies de suppression des tumeurs (pRB et p53) (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

#### **5.6.1 Les altérations induites par l'E6**

##### **- la voie p53**

E6 est capable d'induire la dégradation de p53 via une liaison directe à l'ubiquitine ligase E6AP, inhibant la signalisation dépendante de p53 lors de stimuli de stress, et contribuant à la tumorigenèse (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

Récemment, le produit du gène Notch1 a été identifié comme une nouvelle cible de p53. Dans le cancer du col de l'utérus, E6 peut réguler à la baisse l'expression de Notch1 par l'inactivation de p53. Par conséquent, sa régulation négative par le biais de p53 avec E6/E6AP s'est révélée être un nouveau mécanisme de suppression des tumeurs qui bloque le cancer du col de l'utérus.(Yugawa et *al.*, 2007).



**Figure 11:** La dégradation de P53 (originale ; 2021)

L'activation et la dérégulation de la signalisation Notch peuvent fournir un environnement permissif pour le développement de lésions précancéreuses précoces qui peuvent conduire à la prolifération de tumeurs cervicales associées au HR-HPV (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).

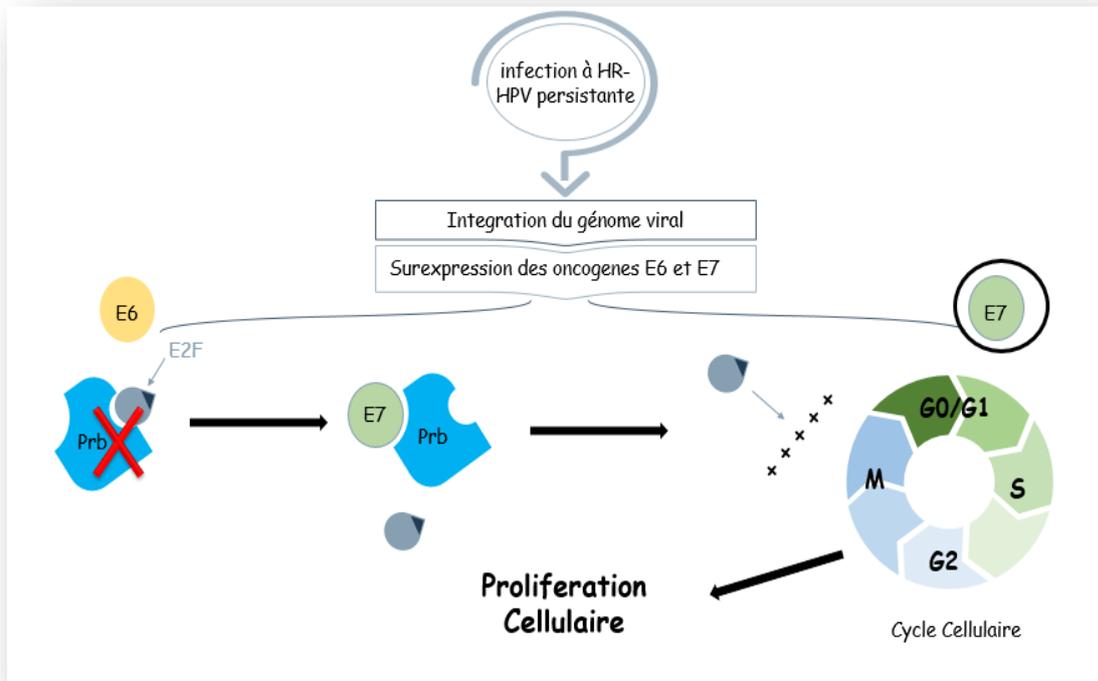
La voie de signalisation Notch, qui est nécessaire à plusieurs processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaires, est considérée comme une voie oncogène (Takebe et *al.*, 2015).

### 5.6.2 Les altérations induites par l'E7

#### - la voie pRB

Au cours du cycle cellulaire, pRB est phosphorylé, et la forme sous-phosphorylée est détectée uniquement dans la phase G0/G1. Cette forme sous-phosphorylée est la forme active de pRB, agissant comme un régulateur négatif du cycle cellulaire. Pendant la transition vers la phase S, le pRB est phosphorylé par les kinases cycline-dépendantes (cdk), ce qui entraîne l'inactivation de ses fonctions de régulation du cycle cellulaire.

Les membres de la famille E2F des facteurs de transcription cellulaire se lient préférentiellement à la forme sous-phosphorylée de pRB, et en complexe avec pRB ne peuvent pas activer la transcription. La phosphorylation de pRB ou la formation d'un complexe avec E7 entraîne la libération des facteurs E2F, ce qui leur permet de fonctionner comme activateurs de la transcription des gènes cellulaires impliqués dans la synthèse de l'ADN cellulaire et la progression vers la phase S du cycle cellulaire (Gupta et Mania-Pramanik, 2019).



**Figure 12** : L'association d'E7 avec la Prb (Originale ; 2021)

Outre les voies mentionnées ci-dessus, E6 et E7 peuvent altérer d'autres voies de signalisation telles que la voie PI3K/AKT.

Plusieurs études indiquent qu'E6 peut activer la voie PI3K/Akt par différents mécanismes. E6 inactive PTEN par l'intermédiaire des protéines PDZ, ce qui entraîne une augmentation de pAkt ainsi qu'une augmentation de la prolifération cellulaire (Contreras-Paredes et *al.*, 2009).

E6 agit directement sur c-myc, conduisant à l'activation de l'activité télomérase (Veldman et *al.*, 2003). Ce qui est essentiel pour l'immortalisation des kératinocytes humains primaires par le HPV à haut risque E6 (Yang, 2013).

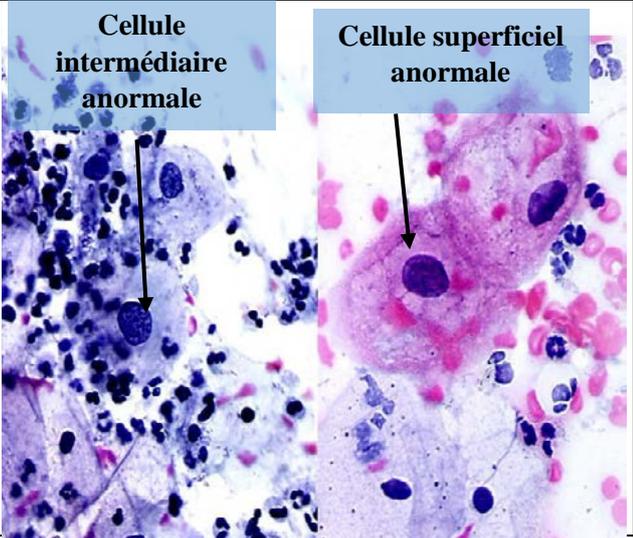
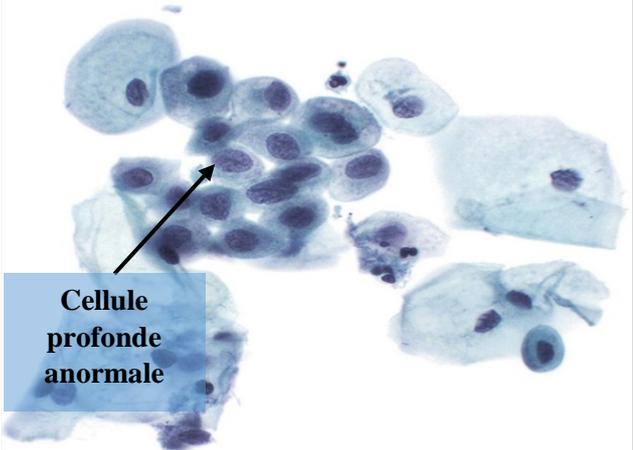
Plusieurs études ont montré qu'E7 peut également activer la voie PI3K/Akt. La capacité d'E7 à augmenter l'activité d'Akt est corrélée à sa capacité à se lier à Rb et à l'inactiver.

Deuxièmement, la réduction au silence de Rb par des ARN en épingle à cheveux courts dans les kératinocytes différenciés entraîne une augmentation de l'activité d'Akt (Chen, 2015).

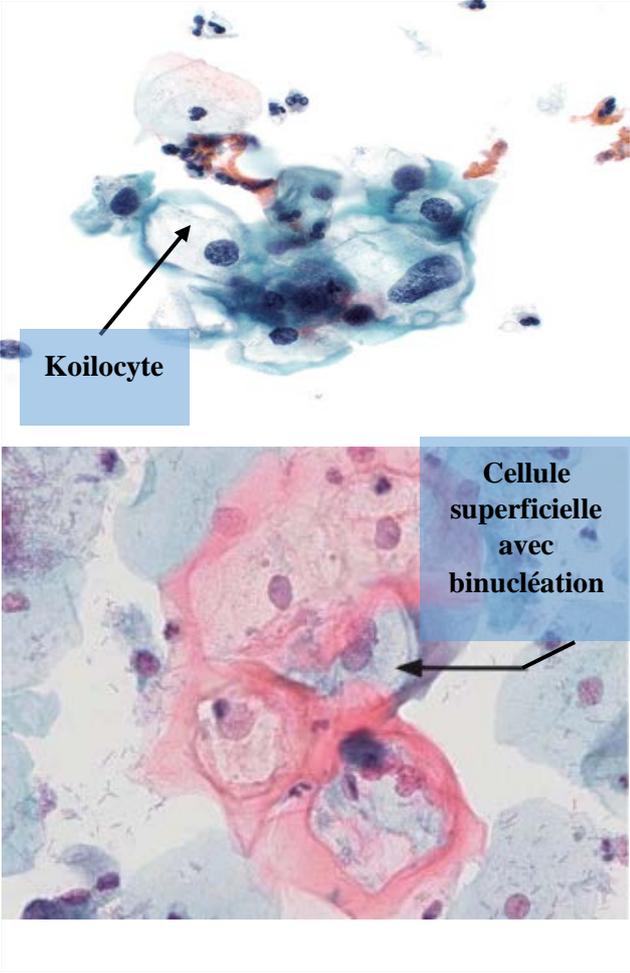
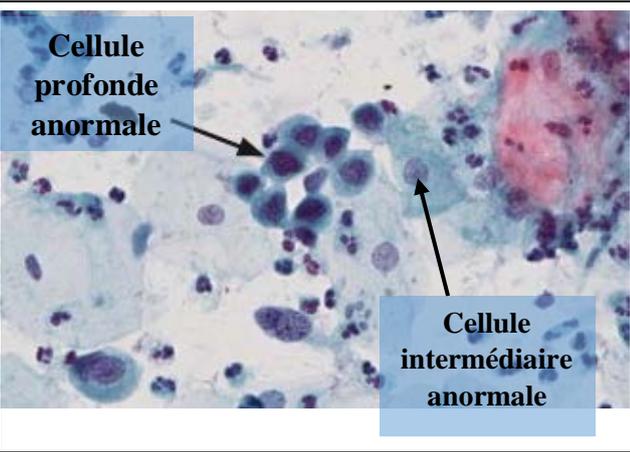
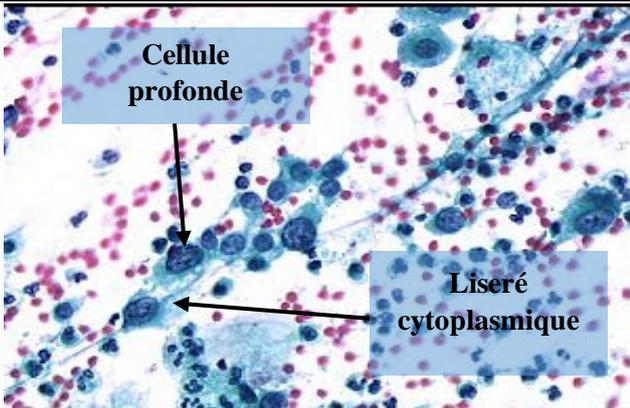
Troisièmement, l'augmentation de l'activité d'Akt et la perte de Rb ont également été corrélées dans les lésions intraépithéliales squameuses de haut grade du col de l'utérus HPV-positives (Chen, 2015).

**6. Lésion précancéreuse et cancéreuse selon le system Bethesda**

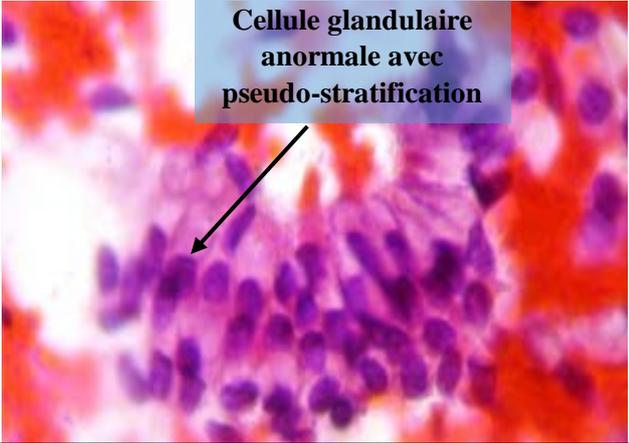
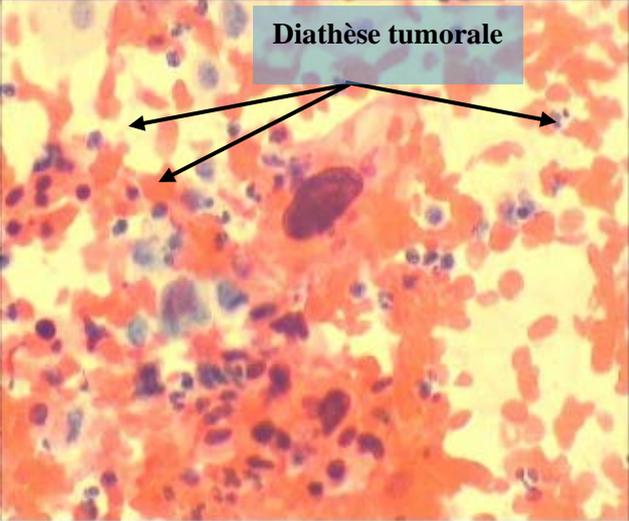
**Tableau 05 : Classification des lésions selon le system Bethesda**

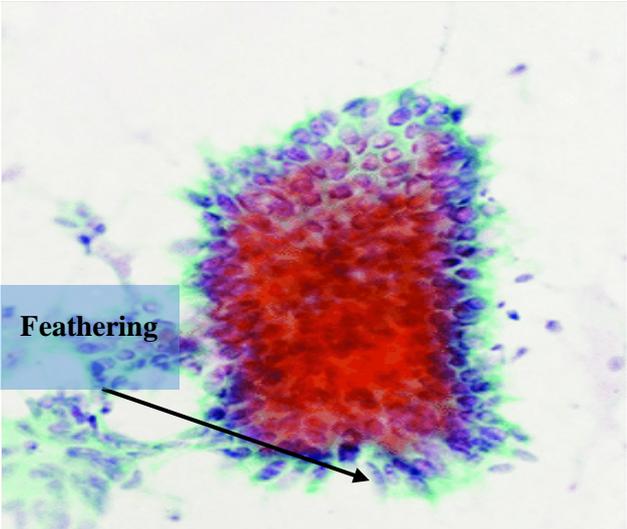
| Type de lésion/atypie   | Cellule importante pour le critère   | Critère cyto-nucléaire (Bouhadef et al.,2016 ; OMS,2004).  | Photomicrographie observée par un microscope optique x40 (OMS ,2021 ; Wright et al.,2018 ; Bergeron, 2008 ; Bouhadef et al.,2016 ; Umezaw et al., 2015). |
|---|--------------------------------------|--|--|
| ASC-US (Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée)                       | Cellule superficiel et intermédiaire | - Noyau agrandis de 2.5 à 3 fois la taille d'un noyau d'une cellule normal superficiel ou intermédiaire<br><br>- Cellules atypiques peu nombreuses |    |
| ASC-H (atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade) | Cellule profonde                     | - Noyau agrandis de 2 fois la taille d'un noyau d'une cellule normal profonde<br><br>- Cellules profondes atypiques peu nombreuses                 |    |

## Partie I : Rappels Bibliographiques

|                                    |   |  |   |
|------------------------------------|---|--|---|
| <p>Bas grade<br/>(LSIL)(CIN1)</p>  | <p>Cellule superficielle et intermédiaire</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytoplasme abondant</li> <li>- Noyau agrandis &gt; 3 fois la taille d'un noyau d'une cellule normal</li> <li>- Noyau hyperchrome</li> <li>- Chromatine finement granuleuse et uniformément répartie</li> <li>- Présence de halo péri-nucléaire (se développe en koilocytes)</li> <li>- Présence de Koilocytes (moins de 10)</li> <li>- Cellules atypiques nombreuses</li> </ul> |  <p><b>Koilocyte</b></p> <p><b>Cellule superficielle avec binucléation</b></p>         |
| <p>Haut grade<br/>(HSIL)(CIN2)</p> | <p>Cellule profonde et intermédiaire</p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prédominance de cellule profonde et superficielle dyscaryotique</li> <li>- Hyperchromasie</li> <li>- Chromatine grossièrement granuleuse, réticulaire et distribué irrégulièrement</li> </ul>   |  <p><b>Cellule profonde anormale</b></p> <p><b>Cellule intermédiaire anormale</b></p> |
| <p>Carcinome in situ (CIN3)</p>    | <p>Cellule profonde</p>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prédominance de cellule basale</li> <li>- liseré cytoplasmique</li> <li>- Chromatine grossièrement granuleuse, très irrégulière</li> <li>- Hyperchromasie</li> </ul>  |  <p><b>Cellule profonde</b></p> <p><b>Liseré cytoplasmique</b></p>                    |

## Partie I : Rappels Bibliographiques

|                          |                            |  |  |
|--------------------------|----------------------------|--|--|
| <p>AGC réactionnelle</p> | <p>Cellule glandulaire</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- noyau petit, rond du même taille d'un noyau d'une cellule intermédiaire</li> <li>- cellule isolé ou en amas</li> <li>- cytoplasme basophile</li> </ul>  | <p>Voir partie résultat (figure 43)</p>  |
| <p>AGC lésionnelle</p>   | <p>Cellule glandulaire</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- cellule en amas (5 à 10 par groupe) parfois avec pseudo-stratification</li> <li>- Noyau légèrement hyperchrome</li> <li>- cytoplasme parfois vacuolaire</li> <li>- les 3 critères doit être pour dire AGC lésionnelle</li> </ul>      |   |
| <p>Carcinome</p>         |                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diathèse tumorale (présence de sang, inflammation et nécrose)</li> <li>- fond sale</li> <li>- modification cyto-nucléaire</li> <li>- Les noyaux sont très atypiques parfois multiples réalisant des cellules multi nucléés</li> </ul> |  |

|                |  |  |  |
|----------------|--|--|--|
| Adénocarcinome |  | <ul style="list-style-type: none"><li>- absence de diathèse tumoral</li><li>- cellules mitotiques</li><li>- apparition de 'Feathering'</li></ul> |  |
|----------------|--|--|--|

### 7. Rappels sur la bio-informatique

La bio-informatique est une science à l'interface des disciplines numériques (l'informatique et les mathématiques) et des sciences de la vie (biochimie, biologie, microbiologie, écologie, épidémiologie). Étant donné que les scientifiques de la vie génèrent une quantité croissante de nouvelles données portant sur les génomes, les biomolécules, les organismes, leurs interactions et leur évolution, il y a un besoin croissant d'approches informatiques pour la manipulation, le stockage, la visualisation et l'analyse de ces données souvent très complexes.

#### 7.1 Bases de données

Une base de données permet de stocker et de retrouver des données structurées, semi-structurées ou des données brutes ou de l'information.

##### 7.1.1 NCBI

Le Centre National d'information biotechnologie donnent accès à des informations biomédicales et génomiques (NCBI, 2021).



Figure 13 : page et URL de NCBI

### 7.1.2 PDB

Cette ressource est alimentée par les informations d'archives de la Protein Data Bank sur les formes 3D des protéines, des acides nucléiques et des assemblages complexes (PDB, 2021).



Figure 14 : page et URL de la base de donnée PDB

### 7.1.3 UniProt

UniProt fournit à la communauté scientifique des ressources complètes, de haute qualité et librement accessible de séquences protéiques et d'informations fonctionnelles (UniProt, 2021).



Figure 15 : page et URL de UniProt

### 7.1.4 PubChem

PubChem est la collection d'information la plus grande au monde d'informations chimiques librement accessibles (PubChem, 2021).



Figure 16 : page et URL de PubChem

### 1. Matériels et méthodes

Notre stage pratique a duré 03 mois (mars 2021 au mai 2021) au niveau des 3 unités Ben Azouz, EPH de Kolea et Sidi Rached à Tipaza.

Notre étude est composée de trois parties principales : une étude rétrospective statistique réalisée sur une population de femmes dont le total est 12055, une étude de dépistage de la présence d'HPV dans les frottis et une étude bio-informatique sur l'HPV18.

Notre étude rétrospective et de dépistage été réalisé sur les fiches (voir annexe I) et les frottis (voir annexe II) des années 2018-2019-2020.

L'objectif de notre étude est : l'évaluation de la prévalence de l'HPV, les lésions précancéreuses et cancéreuses. L'aspect cytologique des cellules de l'endocol et l'exocol modifié. Montré la structure 3D de l'HPV18 et ses protéines en utilisant la bio-informatique.



**Figure 17 :** Cartes de localisation des unités d'étude Ben Azouz, EPH de Kolea et Sidi Rached

### 1.1 Matériels

L'étude cytologique des frottis cervicaux vaginaux nécessite des matériels biologiques et non biologiques.

#### ➤ **Matériels Biologique**

Les frottis (voir annexe II) des patientes qui sont obtenu après un examen gynécologique.

#### ➤ **Matériels non biologique**

- Crayon a diamant (voir annexe III)
- Portoir des lames (voir annexe IV)
- Batterie de coloration (voir annexe V)
- Eukitt (voir annexe VI)
- Lamelle (voir annexe VI)
- Pince (voir annexe VI)
- Microscope optique (voir annexe VII)
- Réactif (Xylène, Alcool a différent concentration, Hématoxyline de Harris, Orange G 6, Eosinophile Azure 50) (voir annexe VIII) (voir annexe IX)
- Eau Distillé

### 1.2 Méthodes

#### a. Préparation des délutions d'alcool

En suivant la formule  $N1*V1=N2*V2$  on prépare les concentration d'alcool 50°, 70° et 80° dans 2L d'eau distillé à partir d'alcool pure de 97°.

$$V1 = 70^{\circ} * 2L / 97^{\circ} = 1.44L$$

$$V1 = 50^{\circ} * 2L / 97^{\circ} = 1.03L$$

$$V1 = 80^{\circ} * 2L / 97^{\circ} = 1.64L$$

On ajoute l'alcool calculé dans un bécher et on remplit le reste avec l'eau distillé jusqu'au 2 litre.

#### b. Gravage

On écrit sure les lames avec un crayon de diamant le numéro de frottis et le numéro du lame, exemple : 154/I ça veut dire le frottis 154 la lame 1.

### c. La coloration Papanicolaou

La coloration de Papanicolaou est une coloration utilisée en cytologie, en anatomo-pathologie, et en gynécologie. Elle permet de différencier les cellules en fonction de leur maturité et de leur activité métabolique.

Elle est composée de trois colorants:

- **L'hématoxyline de Harris** colore les noyaux des cellules grâce à son affinité avec l'ADN.
- **L'Orange G (OG 6)** un colorant acide qui réagit avec les cellules squameuses matures par son affinité avec la kératine.
- **L'Eosine-Azur (EA 50)** un colorant acide polychrome (éosine) qui réagit avec le cytoplasme des cellules squameuses non matures (cellules basales et intermédiaires) ainsi qu'avec les cellules glandulaires et les hématies.

C'est grâce à cette coloration qu'il est possible de dépister la présence éventuelle des cellules cancéreuses.

#### ❖ Les étapes de la coloration

- Remplir le portoir des lames avec les frottis (chaque frottis = 2 lames)
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 80° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 70° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 50° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'eau distillée pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac de l'Hématoxyline de Harris pendant 1mn 30s.
- Rincé avec l'eau courant jusqu'à ce que la couleur du bac devient claire
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'eau distillée pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 50° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 70° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac d'alcool Ethylique à 80° pendant 30s.
- Mettre le portoir des lames dans le bac de l'EA50 durant 1mn
- Mettre le portoir des lames dans le bac de l'OG6 durant 1mn
- Mettre le portoir des lames dans le bac de Xylène pendant 15mn

### **d. Le montage**

Mettre l'Eukitt entre lame et lamelle et faire baigner l'ensemble dans le xylène à l'aide d'une pince ou mettre l'Eukitt dans la lame et faire baigner la lamelle dans le xylène avec une pince puis la combiner avec la lame.

### **e. Séchage**

Laisser l'ensemble lame lamelle se sécher pendant une période de temps (plus de 15 minutes).

### **f. La lecture**

La dernière étape est assurée à l'aide d'un microscope optique pour pouvoir observer les lames et voir es qu'il existe des anomalies au niveau des cellules.

## **1.3 Matériels et méthodes pour la partie statistique**

La partie statistique a été réalisé par l'Excel

## 2. Résultats et discussion

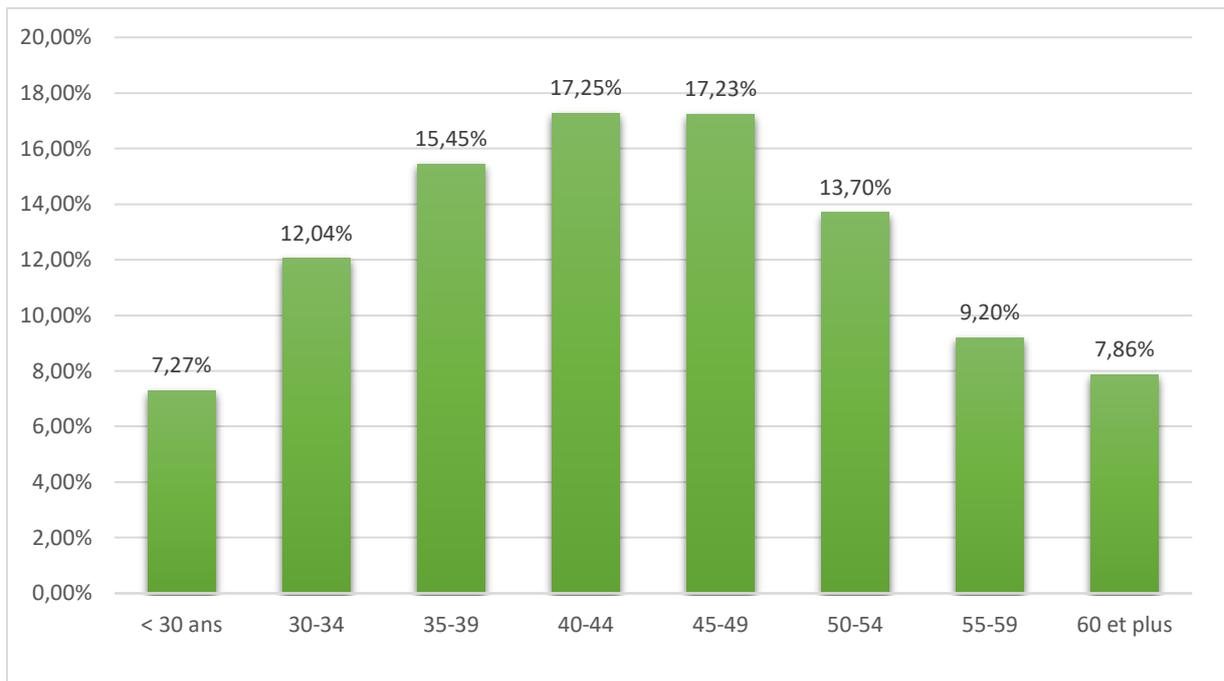
Notre partie résultats est divisé en 3 : résultats statistiques, cytologiques et bio-informatiques.

### 2.1 Résultats Statistiques

Les résultats statistiques ont été réalisé par des calculs en utilisant l'Excel.

#### 2.1.1 Répartition des femmes admis dans les trois unités selon la tranche d'âge durant la période 2018-2019-2020

Selon notre étude on a pu travailler sur une population de femmes de 12055, le résultat au-dessous représente une répartition en pourcentage selon la tranche d'âge (4 ans pour chaque tranche).

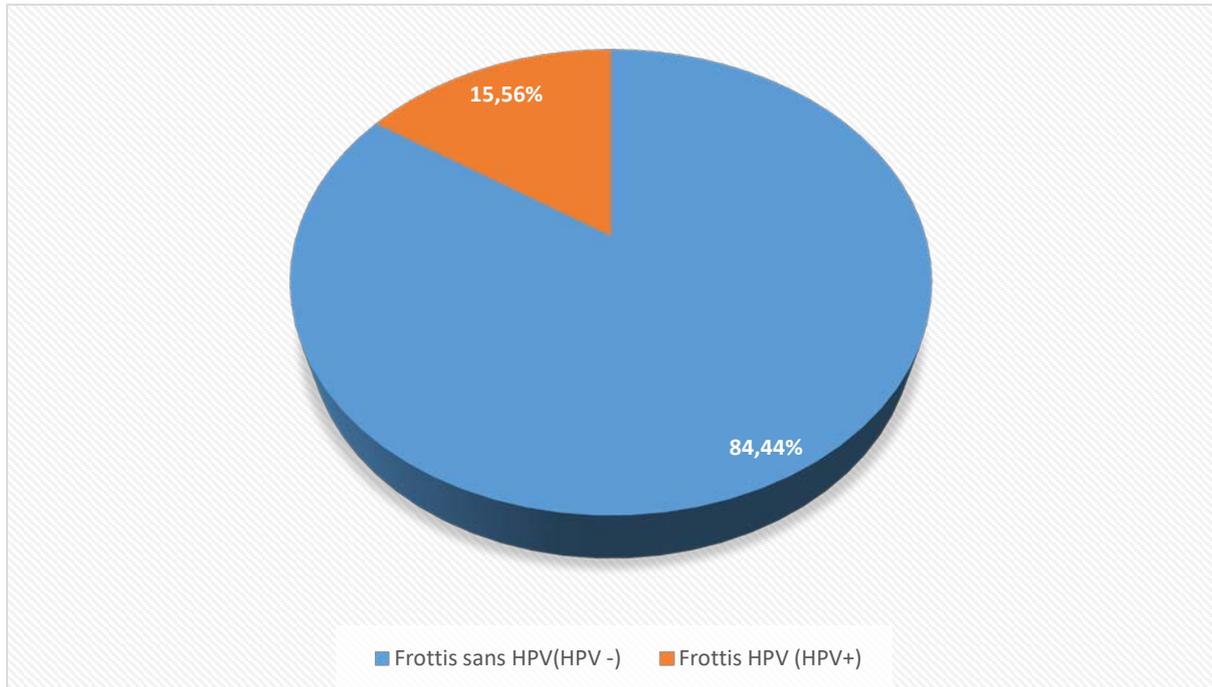


**Figure 18** : Pourcentage des femmes admis en fonction d'âge durant la période 2018-2019-2020.

Le résultat de répartition de nombre de patientes selon la tranche d'âge donne un pic pour la tranche d'âge de [40- 44] ans de 17.25% suivi par la tranche d'âge de [45-49] a 17,23%, et enfin, le taux minimal 7.27% pour la tranche d'âge moins de 30 ans.

**2.1.2 Répartition de cas d'HPV+ et les HPV- dans les trois unités durant la période 2018-2019-2020**

Le résultat suivant représente en pourcentage le nombre de femmes atteintes en HPV du total de nombre de femmes qui ont dépister pendant la période 2018-2019-2020 dans les 3 unités.

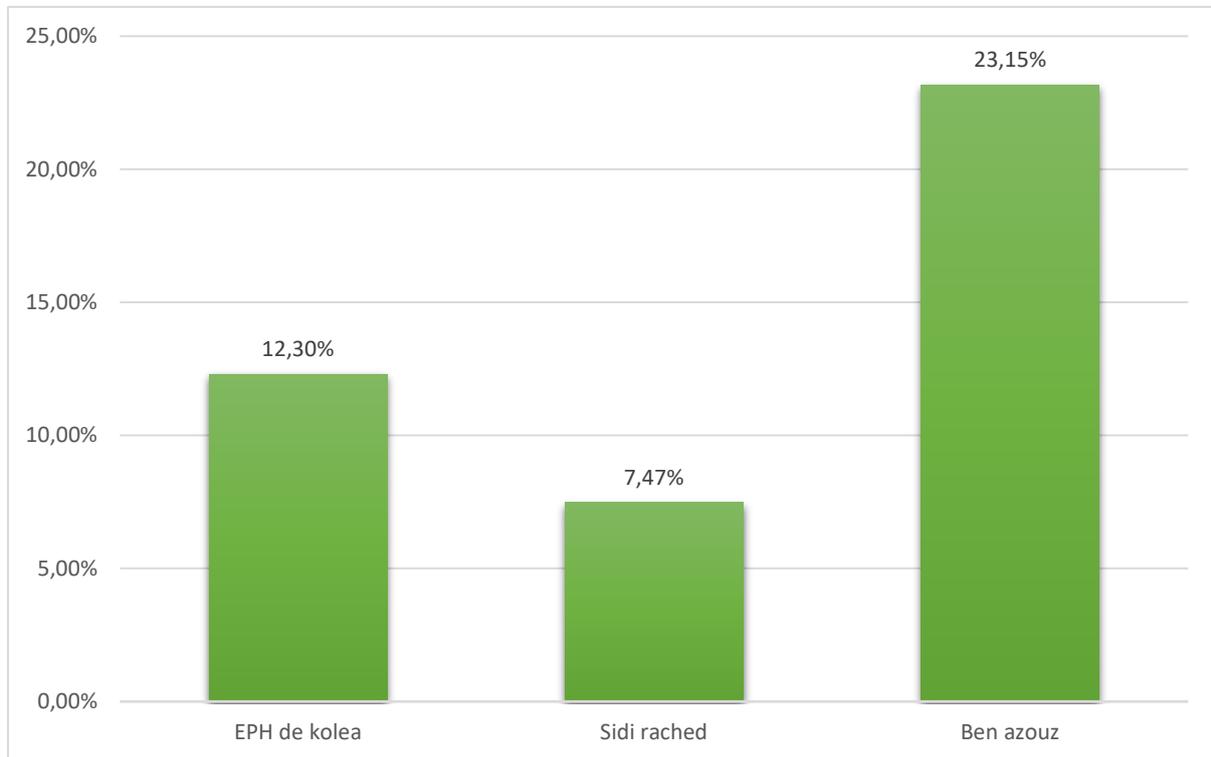


**Figure 19 :** Pourcentage des cas d'HPV+ et HPV- dans les 3 unités durant la période 2018-2019-2020.

Ce résultat montre que 15.56% des femmes admises ont été atteintes en HPV et 84.44% des femmes admises ont eu d'autre diagnostic.

**2.1.3 Répartition de nombre HPV par unité pendant la période 2019-2019-2020 dans chaque unités**

Le résultat suivant représente en pourcentage le nombre de cas HPV dans chaque unités ( EPH Kolea, Sidi Rached, Ben Azouz) pendant la période 2018-2019-2020.

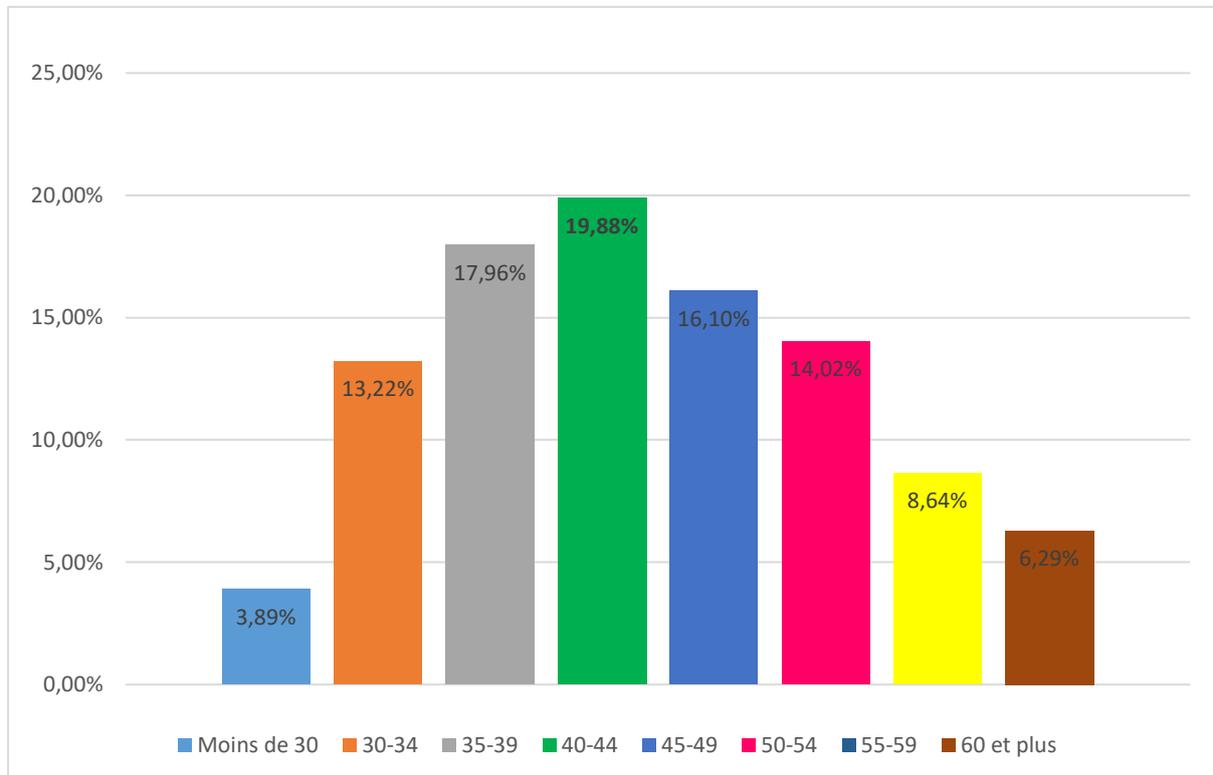


**Figure 20 :** Pourcentage de la prévalence d'HPV pour chaque unité pendant la période 2018-2019-2020.

Le résultat de prévalence de nombre d'HPV par unité montre un pic à l'unité Ben Azouz (23.15%) suivit par EPH de Kolea (12.3%) et une valeur minimale à Sidi Rached (7.47%).

### 2.1.4 Répartition des patientes HPV+ dans les trois unités selon la tranche d'âge pendant la période 2018-2019-2020

Le résultat suivant représente en pourcentage le nombre de cas HPV selon la tranche d'âge (4 ans pour chaque tranche) pendant les années 2018-2019-2020.

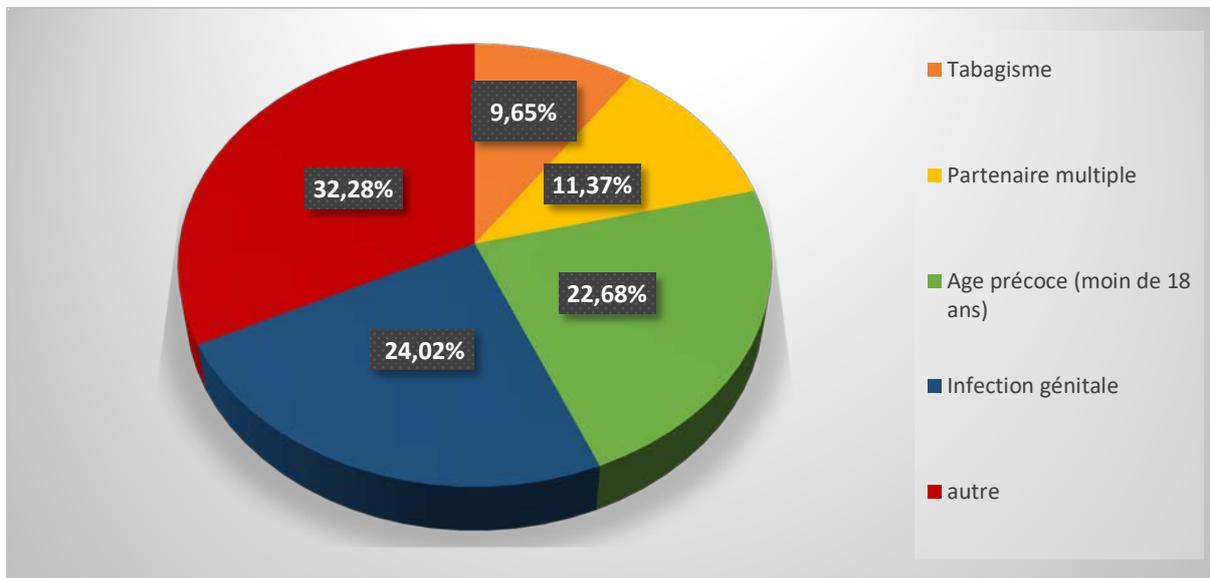


**Figure 21** : Pourcentage des patientes HPV+ en fonction d'âge dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.

Le résultat des patientes HPV+ (atteintes en HPV) dans les trois unités selon la tranche d'âge montre un pic pour la tranche d'âge 40-44 ans (19.88%) et une valeur minimale pour la tranche d'âge moins de 30 ans (3.89%).

**2.1.5 Répartition des patientes HPV selon les facteurs de risques dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020**

Le résultat suivant représente en pourcentage la distribution des cas d'HPV selon les facteurs de risques.

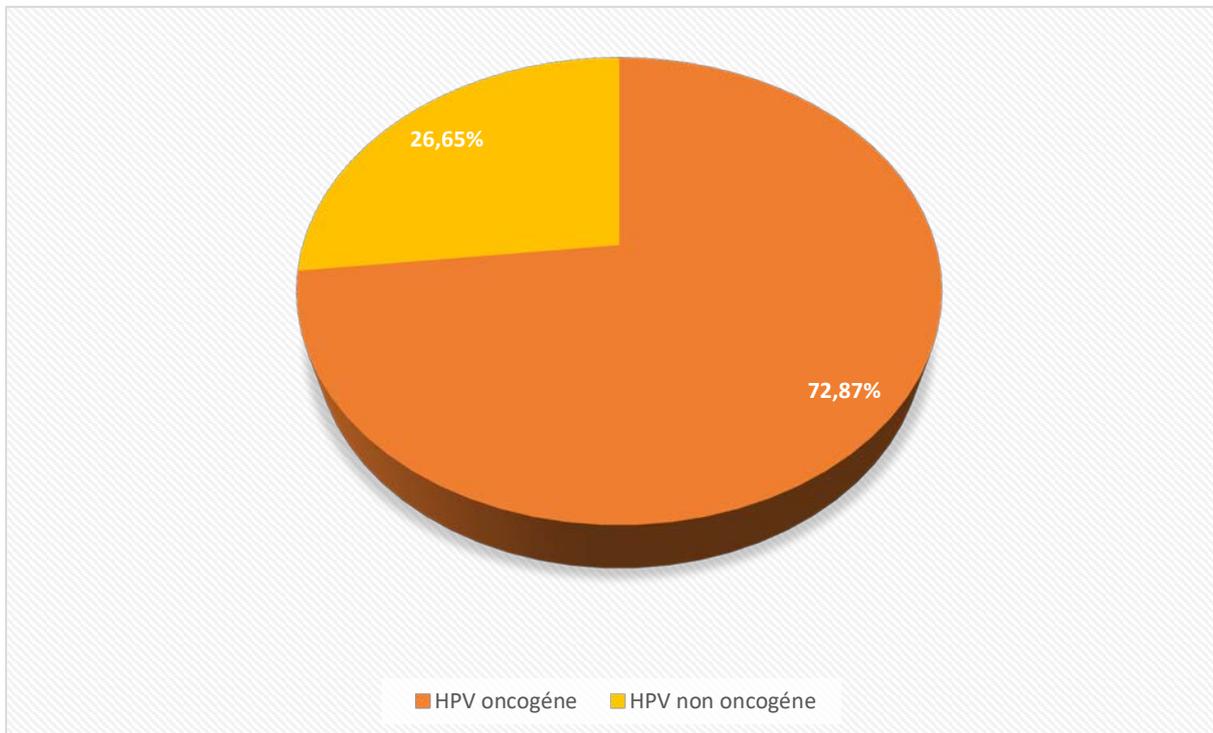


**Figure 22** : Pourcentage des patientes HPV selon les facteurs de risques dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.

Selon la répartition des patientes HPV selon les facteurs de risques on observe une valeur maximale de 32.28% pour autre, 24.02% pour infection génitale, 22.68% pour l'âge précoce, 11.37% pour partenaire multiple et une valeur minimale de 9.65% pour le tabagisme.

### 2.1.6 Répartition des frottis HPV oncogène et non oncogène dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020

Le résultat suivant représente le pourcentage des HPV selon le caractère oncogénique dans les 3 unités pendant une période de 2018-2019-2020.

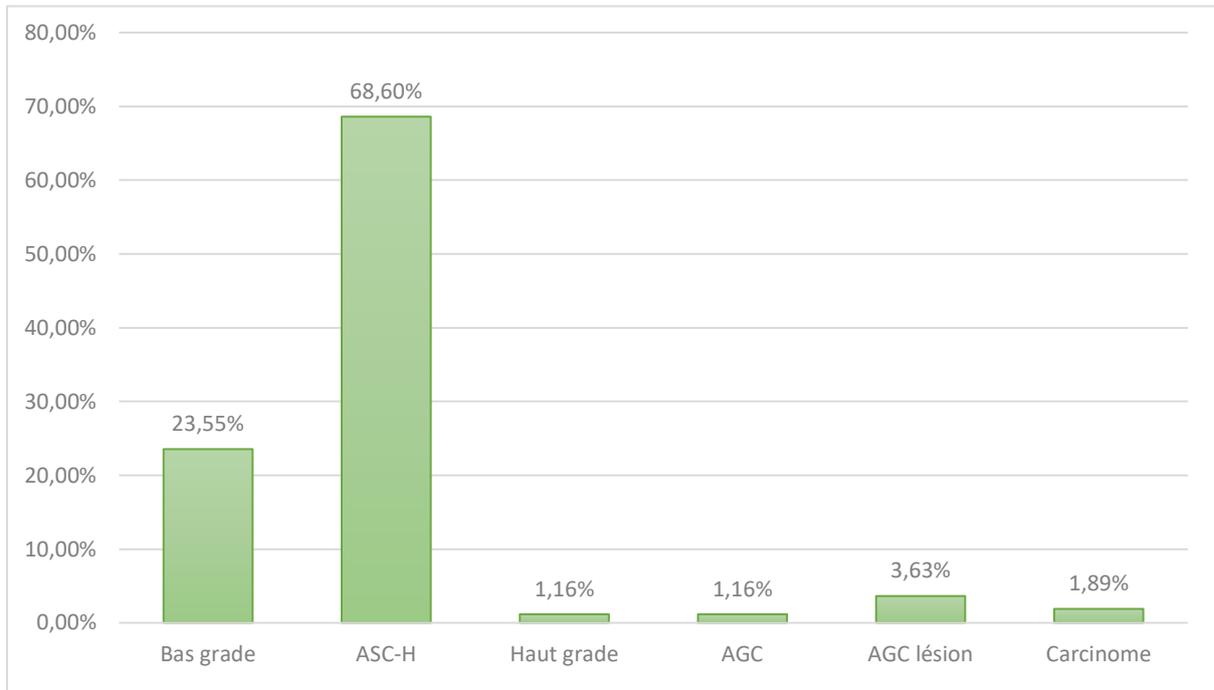


**Figure 23 :** Pourcentage des cas HPV oncogène en non oncogène dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.

Selon la répartition des frottis d'HPV oncogène et non oncogène on observe que le taux des oncogènes est élevé (86.12%) par rapport à les non oncogènes (13.88%).

**2.1.7 Répartition des HPV oncogène évolué vers des lésions dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020**

Le résultat suivant représente en pourcentage les cas HPV oncogène évolué vers des lésions précancéreuses et cancéreuses dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.

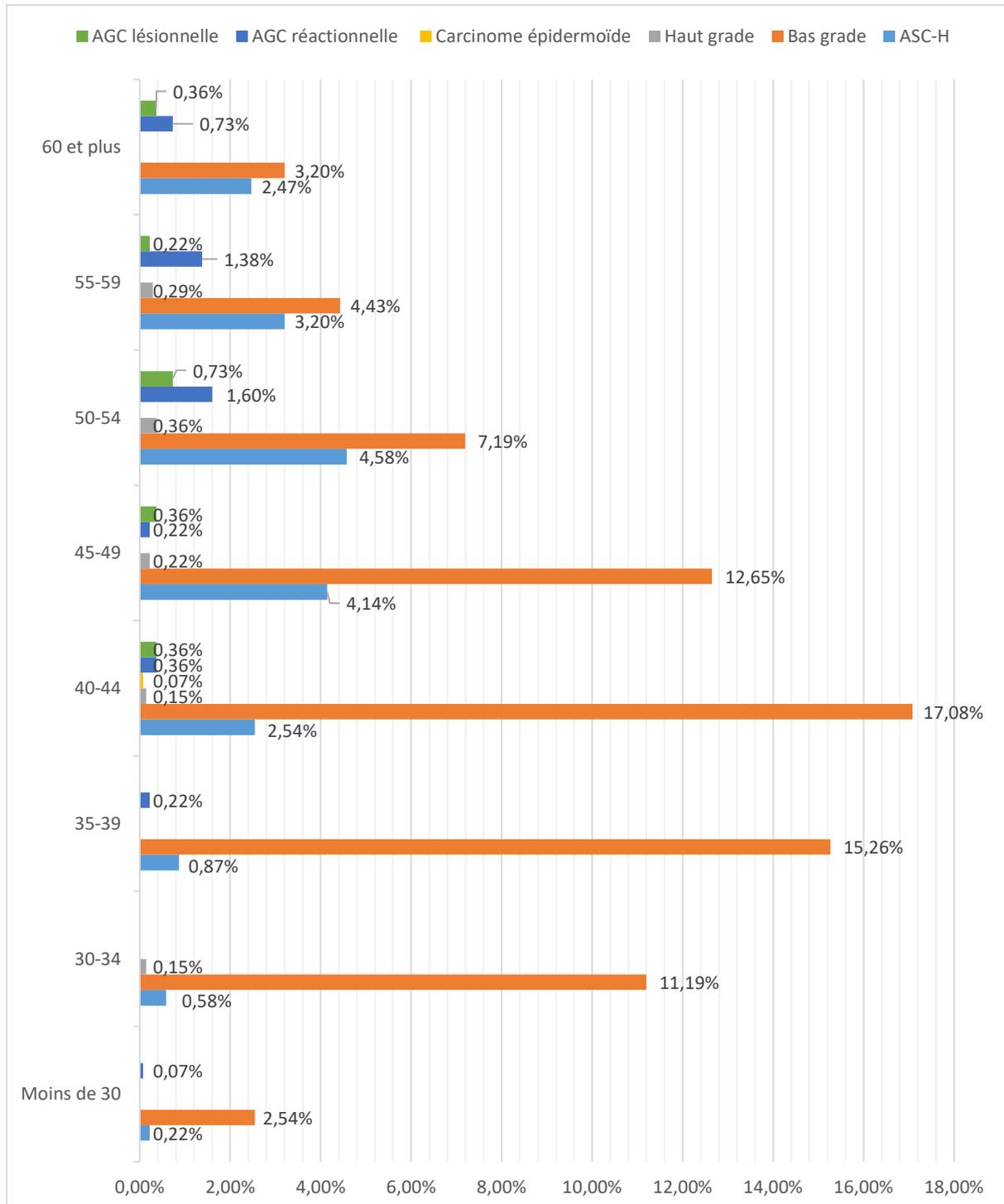


**Figure 24 :** Pourcentage des HPV oncogène selon le type de lésion dans les trois unités.

Selon la répartition des frottis d'HPV oncogène selon le type de lésion on observe que 68.6% ont évolué vers lésion ASC-H (valeur maximal), 23.55% ont évolué vers Bas grade et 1.89% vers Carcinome avec 1.16% comme valeur minimale d'AGC et Haut grade.

**2.1.8 Répartition des frottis HPV oncogène selon les types de lésion et la tranche d'âge dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020**

Le résultat suivant représente la distribution des frottis HPV selon le type de lésion et la tranche d'âge dans les trois unités pendant la période 2018-2019-2020.



**Figure 25 :** Pourcentage des frottis HPV oncogène selon le type de lésion et la tranche d'âge.

Selon la répartition des frottis HPV selon les type de lésion et la tranche d'âge dans les trois unités du 2018-2019-2020 on observe pour les :

- Bas Grade : une valeur maximale de 17.08% pour la tranche d'âge 40-44 ans et une valeur minimale de 2.54% pour la tranche d'âge moins de 30 ans.
- ASC-H : une valeur maximale de 4.58% pour la tranche d'âge 50-54 ans et une valeur minimale de 0.22% pour la tranche d'âge moins de 30 ans.
- Haut grade : une valeur maximale de 0.36% pour la tranche d'âge 50-54 ans.
- Carcinome : une valeur maximale de 0.07% pour la tranche d'âge de 40-44 ans et 0% comme valeur minimale pour tous les autres tranches.
- AGC réactionnelle : une valeur maximale de 1.6% pour la tranche d'âge 50-54 ans.
- AGC lésionnelle : une valeur maximale de 0.73% pour la tranche d'âge 50-54 ans.

## 2.2 Résultats cytologiques

Nous avons choisi quelque frottis comme model pour observer les anomalies cellulaires de chaque lésion

**Tableau 06 :** représentation des anomalies cytologiques.

| Numéro de frottis | Anomalie cytologique |
|-------------------|----------------------|
| 1225/20           | Infection HPV        |
| 250/19            | Infection HPV        |
| 333/18            | Bas grade            |
| 1400/20           | Bas grade            |
| 120/19            | Bas grade            |
| 479/20            | Bas grade            |
| 49/18             | ASC-H                |
| 1256/19           | Haut grade           |
| 945/19            | Haut grade           |
| 1378/20           | Carcinome in situ    |
| 1745/18           | Carcinome            |
| 22/19             | AGC réactionnelle    |
| 1374/20           | AGC lésionnelle      |
| 71/20             | AGC lésionnelle      |

Ce tableau représente la répartition des anomalies selon le numéro de frottis comme model pour renforcer les résultats statistiques.

**a) Koilocytes**

Les koilocytes sont des cellules du col de l'utérus qui présentent une vacuole inhabituelle entourant le noyau cellulaire. La présence de koilocytes est un indicateur d'infection par l'HPV.

Les frottis 1225/20 et 250/19 montre les koilocytes.

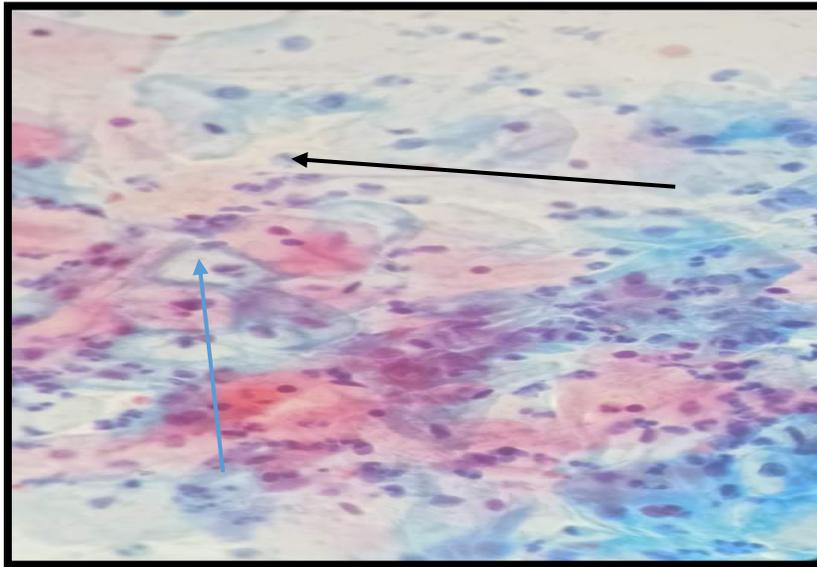
**FCU 1225/20**



**Figure 26 :** Photomicrographie d'une représentation cytologique des koilocytes (infection à HPV) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1225/20

- Une cellule superficielle normale (noyau pycnotique)
- Koilocyte (cellule clair avec noyau expulsé vers le périphérie)
- Une cellule intermédiaire normale

FCU 250/19



**Figure 27 :** Photomicrographie d'une représentation cytotologique des koilocytes (infection à HPV) observé par un microscope optique (x40) du frottis 250/19

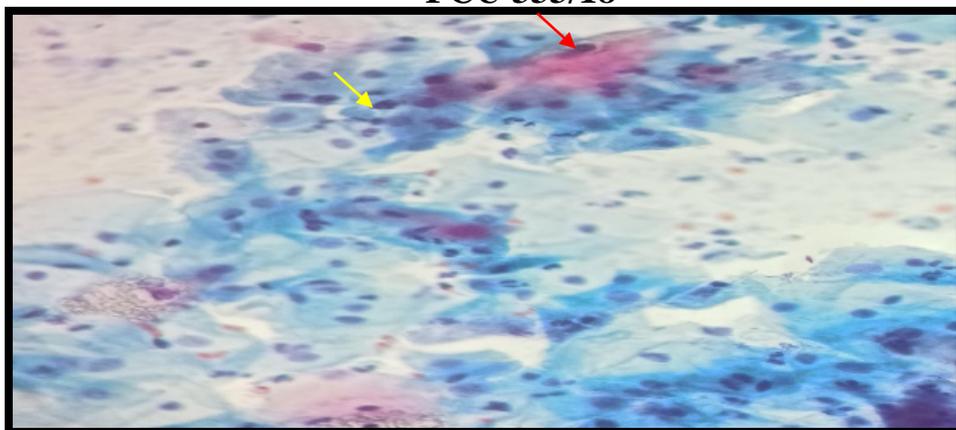
—→ Koilocyte

—→ PN

**b) Bas grade**

Les lésions malpighiennes intraépithéliales affectent le col de l'utérus et plus exactement un des tissus le recouvrant (l'épithélium malpighien). Elles se traduisent par l'apparition de cellules anormales. On dit que ce sont des lésions précancéreuses car elles peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus.

FCU 333/18

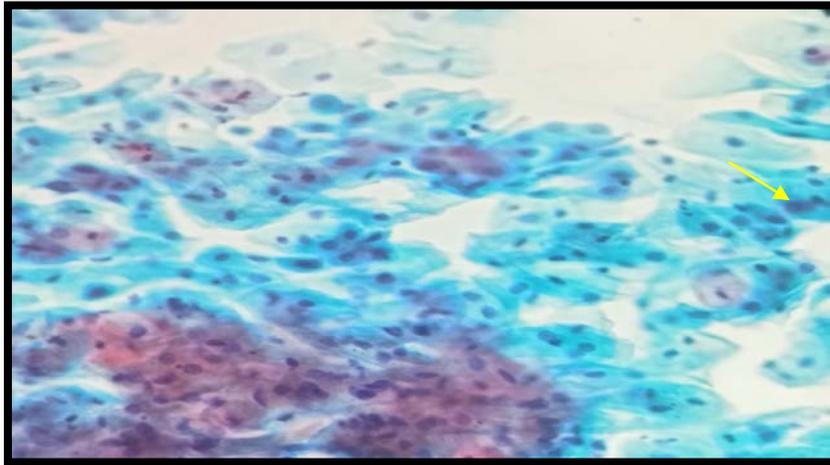


**Figure 28 :** Photomicrographie d'une représentation cytotologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 333/18

→ Représente une cellule intermédiaire qui a subi des modifications cytonucléaires dont le NX est augmenté du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule intermédiaire normale) et la chromatine est perturbée (hyperchrome).

→ Une cellule superficielle qui a subi des modifications cytonucléaires dont le NX est augmenté du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule superficielle normale) et la chromatine est perturbée (hyperchrome).

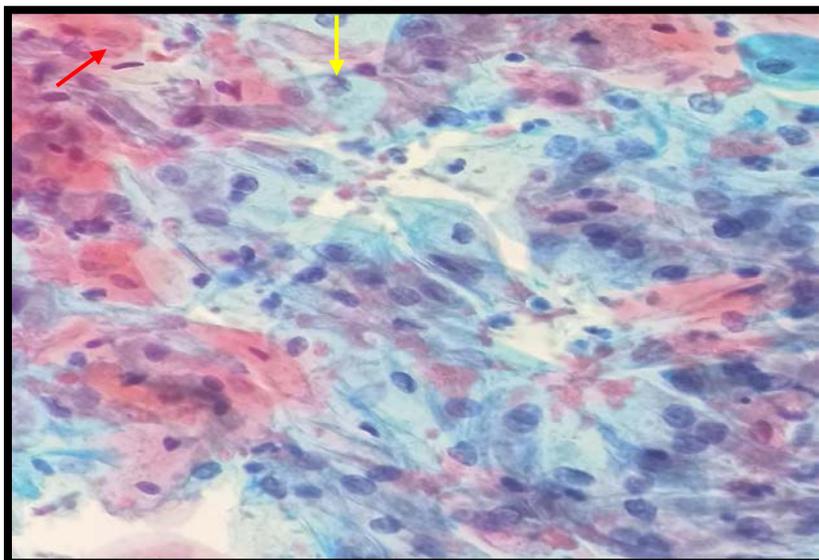
### FCU 333/18



**Figure 29** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observée par un microscope optique (x40) du frottis 333/18

→ Représente une cellule intermédiaire qui a subi des modifications cytonucléaires dont le NX est augmenté du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule intermédiaire normale) et la chromatine est perturbée (hyperchrome).

### FCU 1400/20

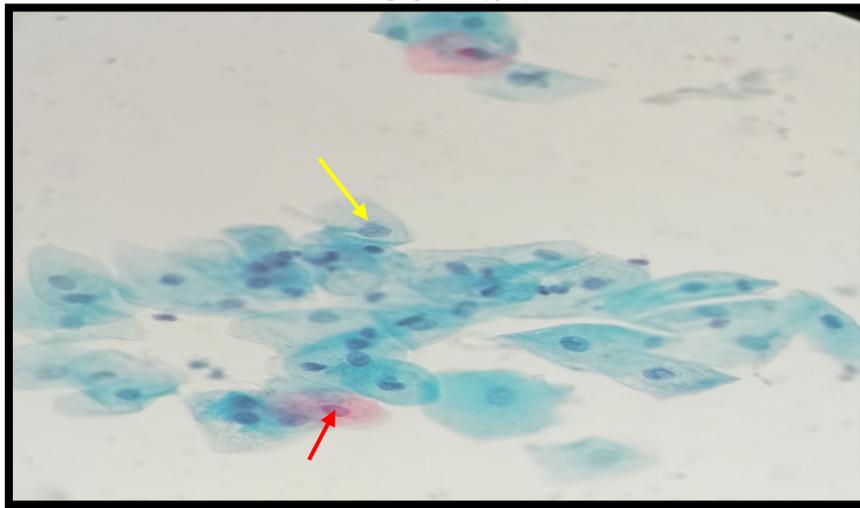


**Figure 30** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1400/20

→ Représente une cellule intermédiaire qui a subit des modifications cytonucléaire dont le NX est augmenter du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule intermédiaire normale) et chromatine : perturbé (filment granulaire).

→ Une cellule superficielle qui a subit des modifications cytonucléaire dont le NX est augmenter du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule superficiel normale) et la chromatine est perturbé (hyperchrome).

### FCU 120/19

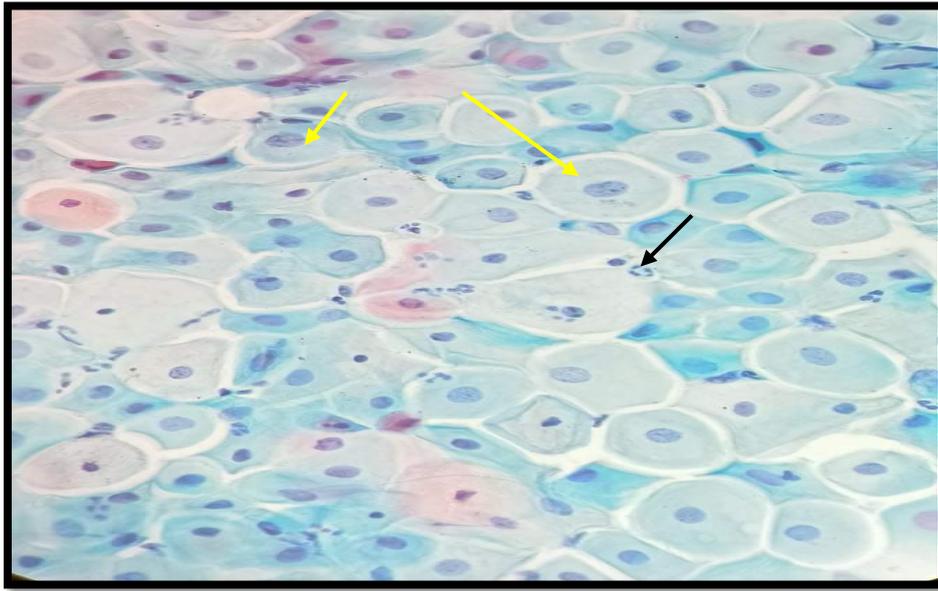


**Figure 31** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 120/19

→ Représente une cellule intermédiaire qui a subit des modifications cytonucléaire dont le NX est augmenter du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule intermédiaire normale) et la chromatine est perturbé (hyperchrome)

→ Une cellule superficielle qui a subit des modifications cytonucléaire dont le NX est augmenter du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule superficiel normale) et la chromatine : perturbé (hyperchrome)

FCU 479/20



**Figure 32 :** Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures lésionnelles (BG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 479/20

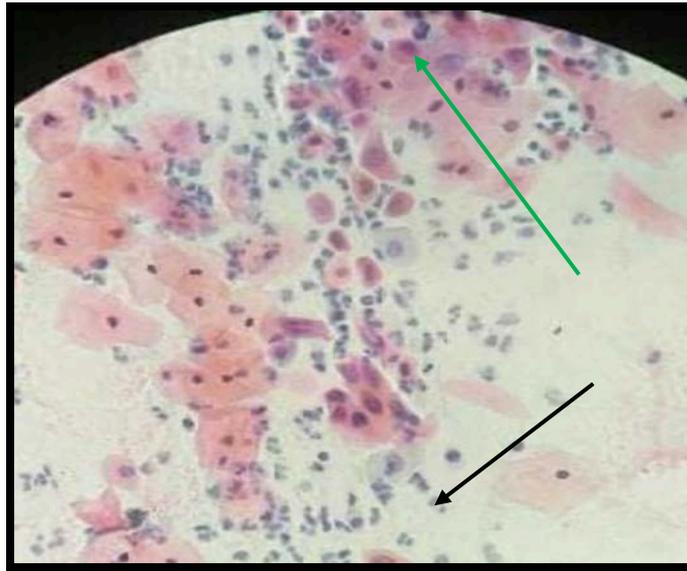
→ Représente une cellule intermédiaire qui a subi des modifications cytonucléaires dont le NX est augmenté du volume (3 fois et plus par rapport à une cellule intermédiaire normale) et la Chromatine est perturbée (filament granulaire, bi-nucléation)

→ PN

**c) ASC-H**

L'ASC-H peut être le signe d'une lésion intraépithéliale squameuse de haut grade (HSIL), qui peut devenir un cancer du col de l'utérus si elle n'est pas traitée.

**FCU 49/18**



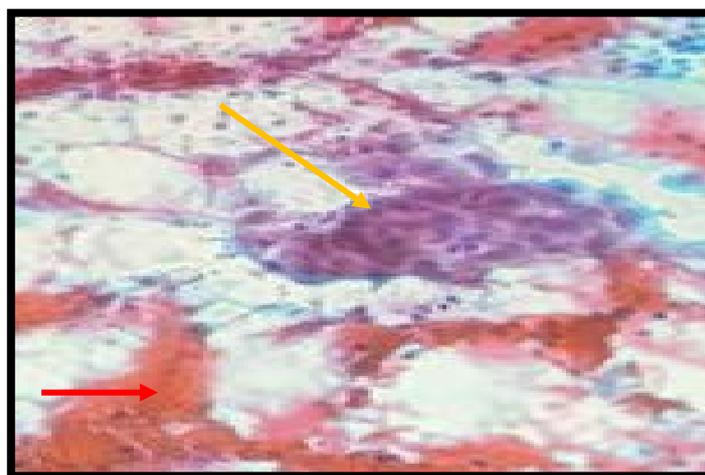
**Figure 33** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes immature lésionnelles (ASC-H) observé par un microscope optique (x40) du frottis 49/18

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est de volume augmentée et la chromatine est perturbé (hyperchrome).
- Représente les PNs : le fond inflammatoire.

**d) Haut Grade**

Une dysplasie de haut grade correspond à un état précancéreux du col de l'utérus, ces lésions peuvent évoluer après plusieurs années vers un cancer.

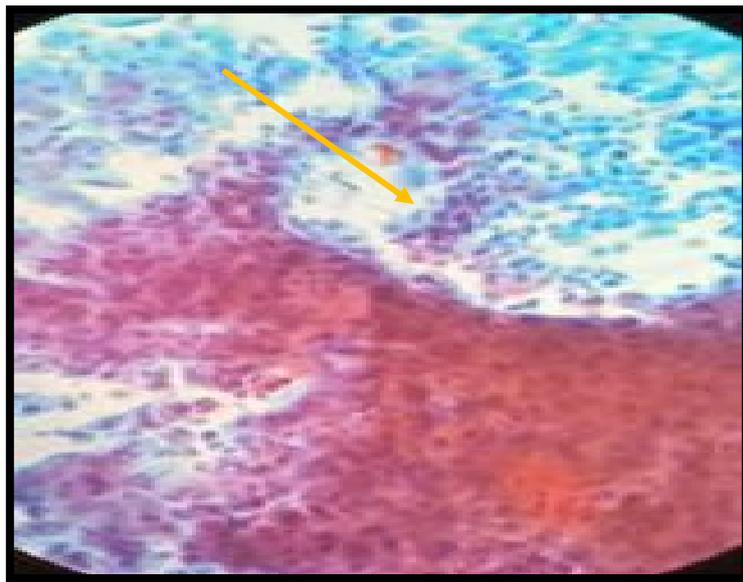
**FCU 1256/19**



**Figure 34** : Photomicrographie d'une représentation cyto logique des cellules épidermoïdes matures et immature lésionnelles (HG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1256/19

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le volume de noyau est augmenté et la chromatine est perturbé (hyperchrome).
- Représente le fond hémorragique.

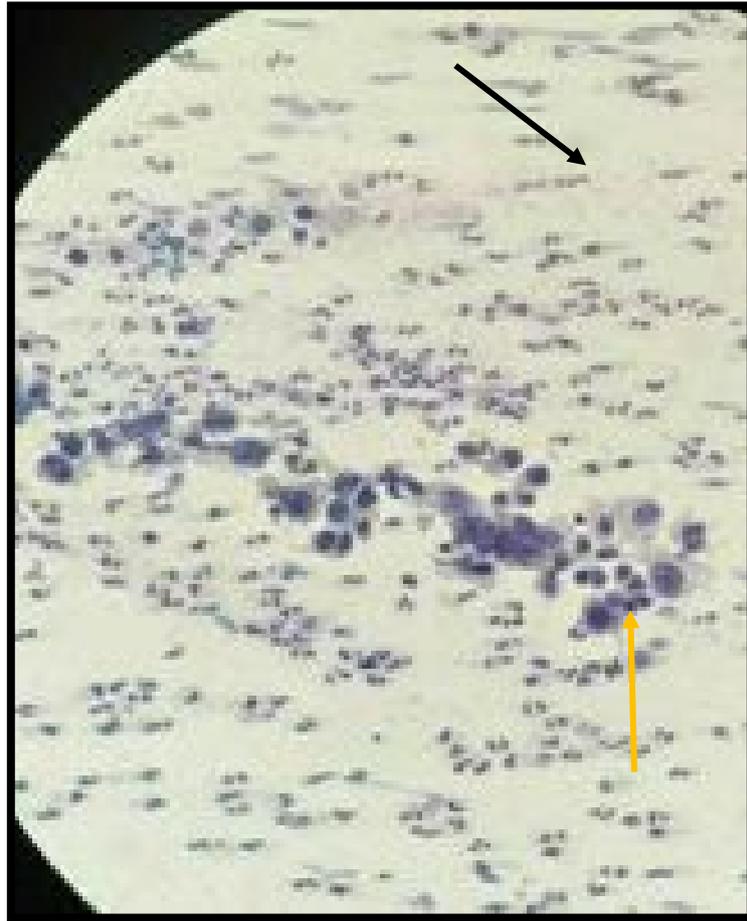
### FCU 1256/19



**Figure 35** : Photomicrographie d'une représentation cyto logique des cellules épidermoïdes matures et immature lésionnelles (HG) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1256/19

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est de volume augmentée et la chromatine est perturbé (hyperchrome).

FCU 945/19



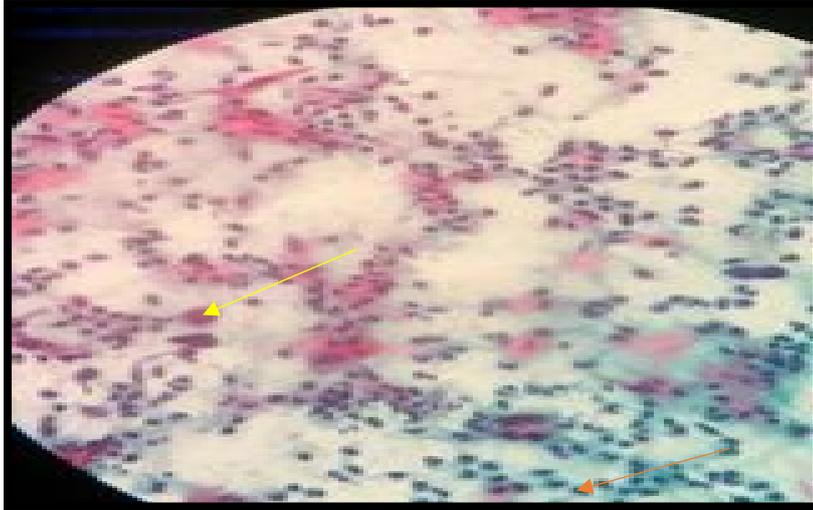
**Figure 36** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immatures lésionnelles (HG) observée par un microscope optique (x40) du frottis 945/19

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est de volume augmentée, la chromatine est perturbée (hyperchromatique) et la membrane nucléaire est irrégulière.
- Représente les **PNs** : le fond inflammatoire.

e) **Carcinome in situ**

Le carcinome in situ ou CIN3 appartient aux lésions haut grade

FCU 1378/20



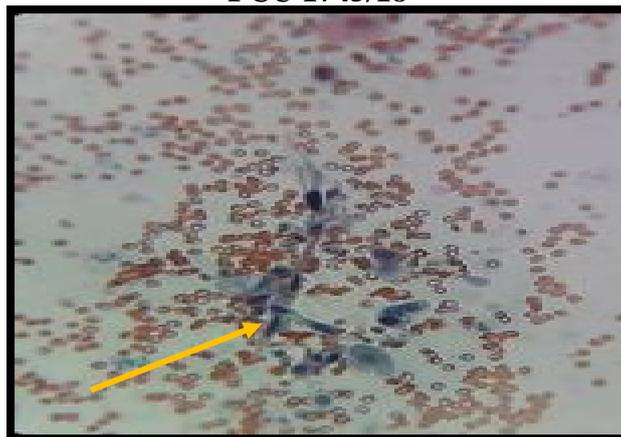
**Figure 37** : Photomicrographie d'une représentation cytotologique des cellules épidermoïdes immature lésionnelles (CIN3) observé par un microscope optique (x40) du frottis 1378/20

- > Représente la prédominance des cellules profondes
- > Représente une cellule profonde qui a subi des modifications dont le NX est très volumineux (rapport N/C très augmenté en faveur du noyaux) et la chromatine perturbé (Hyperchrome).

f) **Carcinome**

Le carcinome épidermoïde du col utérin est le cancer le plus fréquent. Il se développe à partir de l'épithélium de surface, envahit le chorion cervical, après avoir franchi la membrane basale

FCU 1745/18

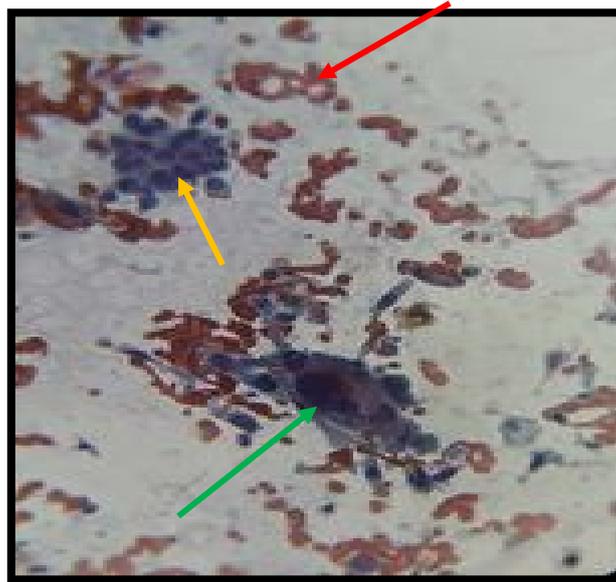




**Figure 38** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est aplatis à volume augmentée et la chromatine est perturbé (hyperchrome).
- Représente le fond hématique.

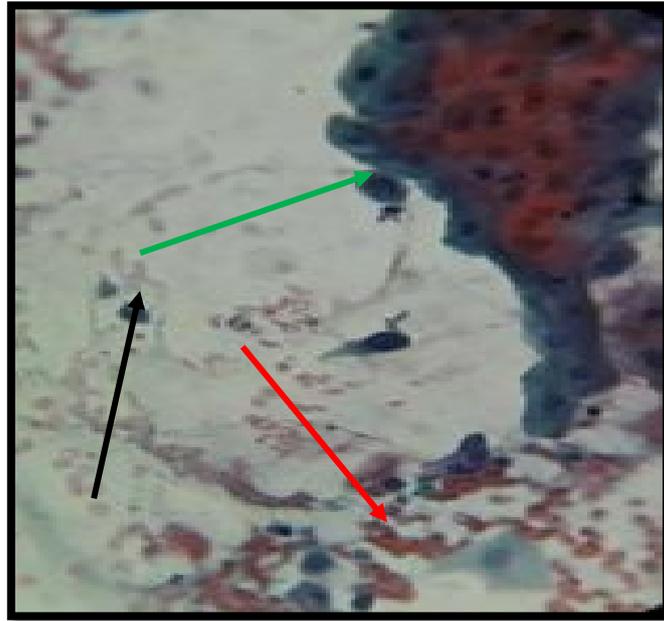
FCU 1745/18



**Figure 39** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est à volume augmentée et la chromatine est perturbé (hyperchrome).
- Représente le fond hématique.
- Représente une cellule intermédiaire modifié grâce à plusieurs lésions dont le NX est de taille très large et la chromatine est perturbé (hyperchrome).

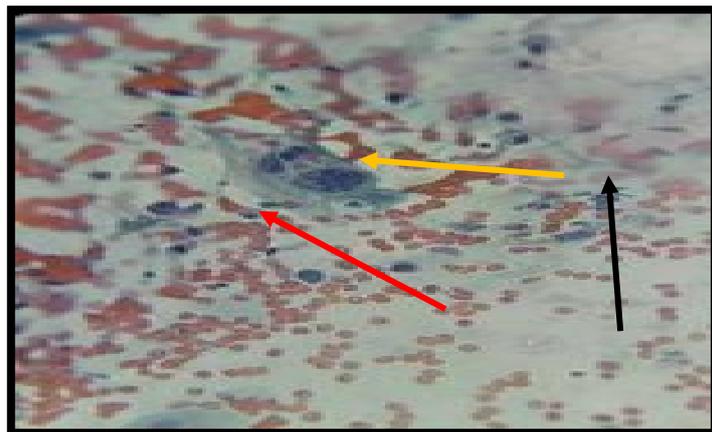
FCU 1745/18



**Figure 40** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)

- Représente une cellule profonde modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est très large avec chromatine perturbé (granuleuse).
- Représente le fond inflammatoire
- Représente le fond hématique

FCU 1745/18



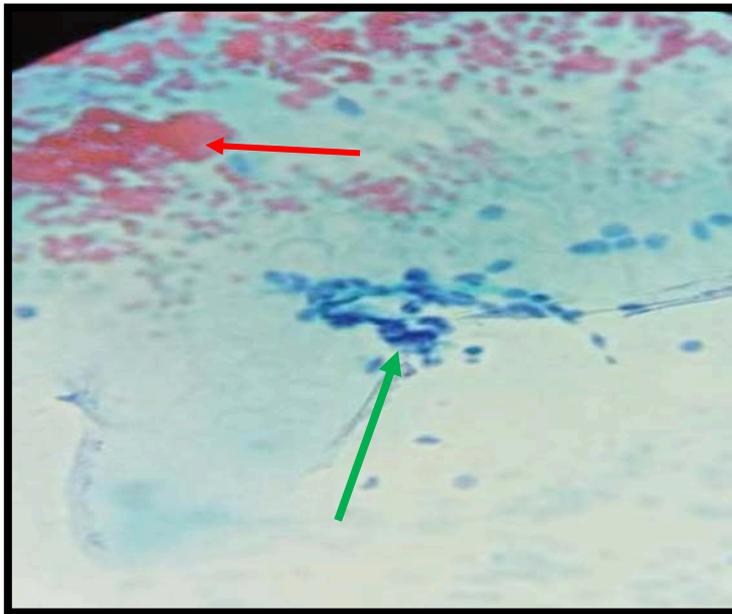
**Figure 41** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes matures et immature évolué vers un carcinome observé par un microscope optique (x40)

- Représente une cellule intermédiaire modifiée grâce à plusieurs lésions dont le NX est très large avec chromatine perturbé (granuleuse).
- Représente le fond inflammatoire
- Représente le fond hématique

### g) AGC réactionnelle

L'AGC réactionnelle est considéré comme une lésion précancéreuse et moins grave que l'AGC lésionnelle.

FCU 22/19



**Figure 42** : Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC réactionnelle) observé par un microscope optique (x40)

- Représente un amas des cellules épidermoïde glandulaire qui a subit des modification cytonucléaire dont le NX est augmenter du volume avec chromatine perturbé (hyperchrome).
- Représente le fond hémorragique.

**h) AGC lésionnelle**

Pour pouvoir diagnostiqué un frottis comme AGC lésionnelle il faut la présence des 3 critères (voir tableau 05).

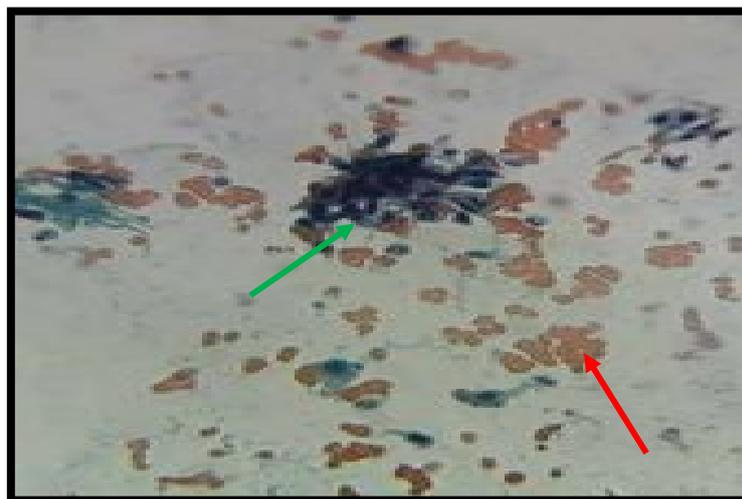
**FCU 1374/20**



**Figure 43 :** Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC Lésionnelle) observé par un microscope optique (x40)

- Représente un amas des cellules épidermoïde glandulaire qui a subit des modification cytonucléaire dont la chromatine est perturbée (hyperchrome).
- Représente les **PNs** : le fond inflammatoire.

**FCU 71/20**



**Figure 44 :** Photomicrographie d'une représentation cytologique des cellules épidermoïdes glandulaire lésionnelles (AGC réactionnelle) observé par un microscope optique (x40)

- Représente un amas des cellules épidermoïde glandulaire qui a subit des modification cytonucleaire dont la chromatine est perturbé (hyperchrome).
- Représente le fond hémorragique.

### 2.3 Résultats bio-informatiques

L'utilisation de la bio-informatiques pour l'analyse d'HPV18 à travers les différentes bases de données (NCBI, UniProt, swissprot et PDB) nous renseigne sur sa composition structurale et fonctionnel.

#### a) Analyse de la structure génomique d'HPV18 sur NCBI

### Human papillomavirus - 18, complete genome

NCBI Reference Sequence: NC\_001357.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

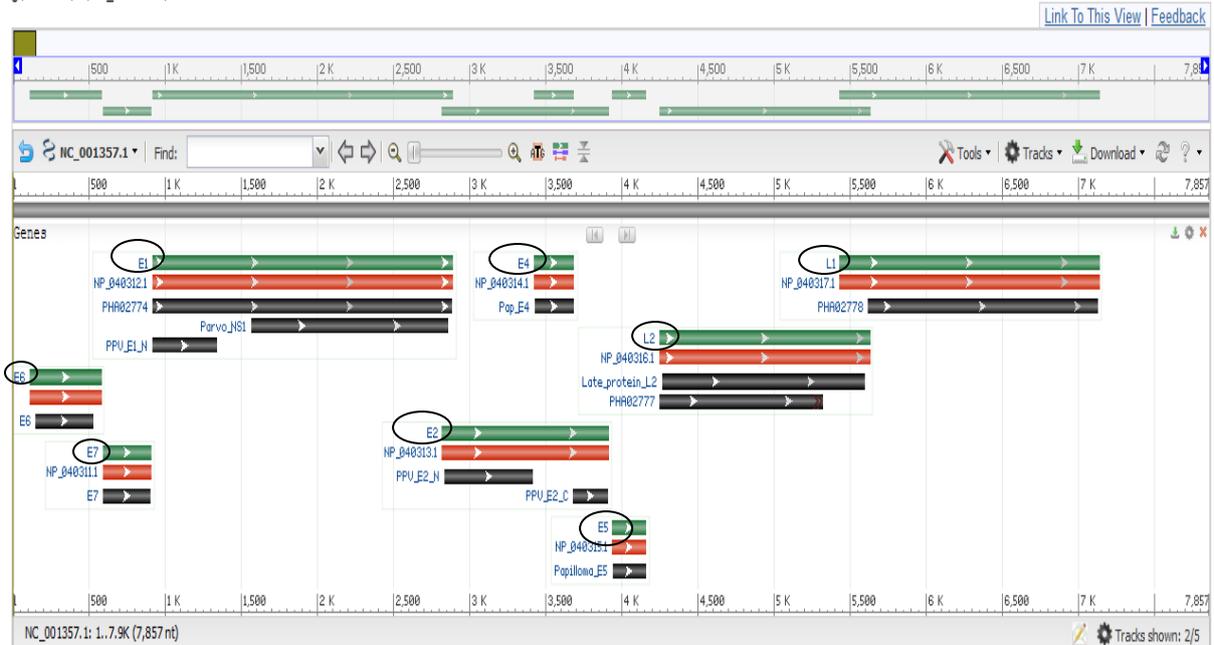
```

LOCUS       NC_001357                477 bp    DNA     linear   VRL 13-AUG-2018
DEFINITION  Human papillomavirus - 18, complete genome.
ACCESSION   NC_001357 REGION: 105..581
VERSION     NC_001357.1
DBLINK      BioProject: PRJNA485481
KEYWORDS    RefSeq; E1 gene; E2 gene; E5 gene; E6 gene; E7 gene; L1 gene; L2
            gene.
SOURCE      Alphapapillomavirus 7
ORGANISM    Alphapapillomavirus 7
            Viruses; Monodnaviria; Shotokuvirae; Cossaviricota;
            Papovaviricetes; Zurhausenvirales; Papillomaviridae;
            Firstpapillomavirinae; Alphapapillomavirus.
REFERENCE   1
AUTHORS     Cole,S.T. and Danos,O.
TITLE       Nucleotide sequence and comparative analysis of the human
            papillomavirus type 18 genome. Phylogeny of papillomaviruses and
            repeated structure of the E6 and E7 gene products
JOURNAL     J. Mol. Biol. 193 (4), 599-608 (1987)
PUBMED      3039146
REFERENCE   2 (bases 1 to 477)
CONSRSTM    NCBI Genome Project
TITLE       Direct Submission
JOURNAL     Submitted (01-AUG-2000) National Center for Biotechnology
            Information, NIH, Bethesda, MD 20894, USA
COMMENT     VALIDATED REFSEQ: This record has undergone validation or
            preliminary review. The reference sequence was derived from X05015.
            Data kindly reviewed (14-AUG-1987) by Danos O.
            COMPLETENESS: full length.
FEATURES             Location/Qualifiers
     source           1..477
                     /organism="Alphapapillomavirus 7"
ORIGIN
1  atggcgcgct ttgaggatcc aacacggcga ccctacaagc tacctgatct gtgcacggaa
61  ctgaacactt cactgcaaga catagaaata acctgtgtat attgcaagac agtattggaa
121 cttacagagg tatttgaatt tgcatttaaa gatttatttg tgggtgtatag agacagtata
181 ccccatgctg catgccataa atgtatagat ttttattcta gaattagaga attaagacat
241 tattcagact ctgtgtatgg agacacattg gaaaaactaa ctaacactgg gttatacaat
301 ttattaataa ggtgcctgcg gtgccagaaa cggttgaatc cagcagaaaa acttagacac
361 cttaatgaaa aacgacgatt tcacaacata gctgggcact atagaggcca gtgccattcg
421 tgctgcaacc gagcacgaca ggaacgactc caacgacgca gagaaacaca agtataa
//
    
```

**Figure 45** : informations sur l'HPV18 dans NCBI

La figure nous montre plusieurs informations comme la séquence nucléaire de l'HPV18 et son locus NC\_001357.

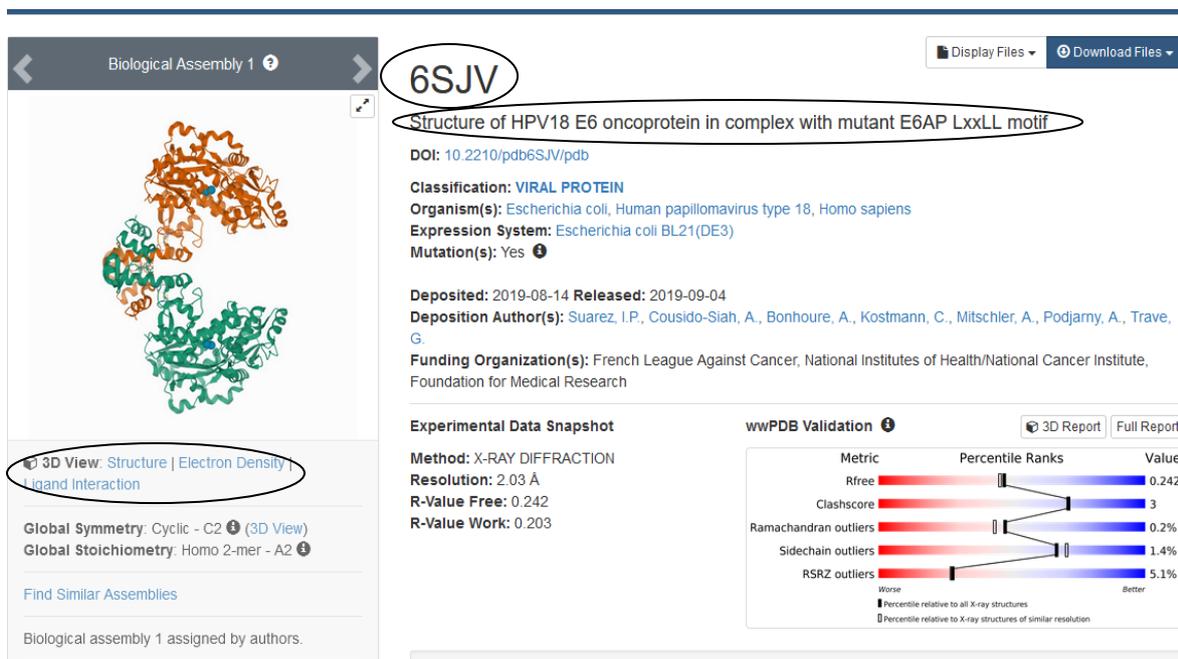
Human papillomavirus - 18, complete genome  
gi|9626069|ref|NC\_001357.1|



**Figure 46 :** Représentation de la structure génomique du HPV18 sur la base de données NCBI.

Cette figure nous montre la structure génomique de l'HPV18 et ses différents gènes qui codent pour les protéines de même noms (en vert), la structure des ARNm (en rouge) et structure des protéines (en noir).

### b) Analyse de la protéine E6 sur PDB



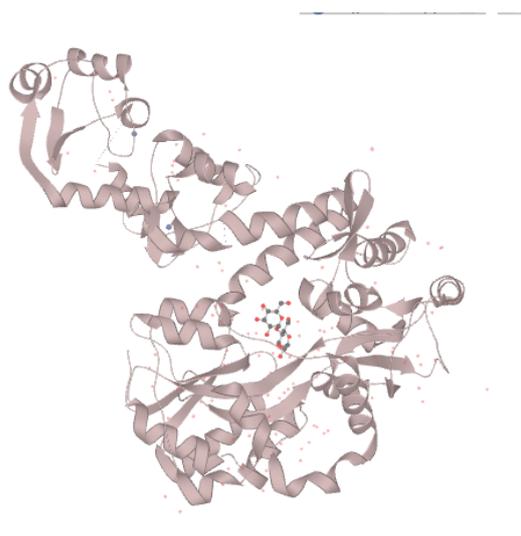
**Figure 47 :** page d'information de PDB de l'identifiant 6SJV.

La figure nous montre l'identifiant (6SJV) de la structure de l'E6 avec E6AP et la capacité à accéder à la structure 3D et voire l'interaction aussi.

### c) Analyse du complexe E6/E6AP sur Discovery Studio et UniProt



**Figure 48 :** Structure 3D du complexe E6/E6AP sur Discovery Studio Visualizer.

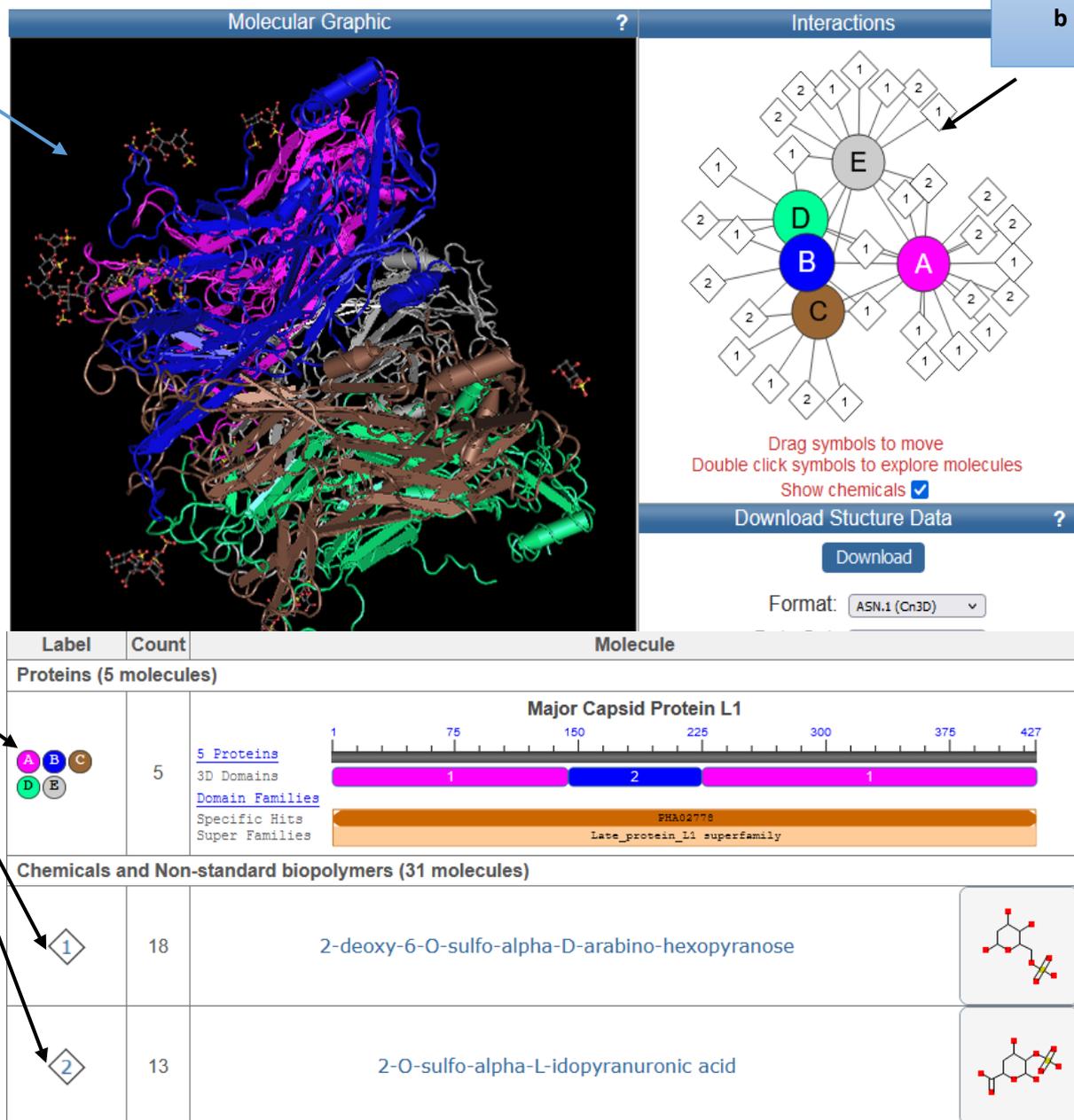


| PDB Entry | Method | Resolution | Chain | Positions | Links  |
|-----------|--------|------------|-------|-----------|--|
| 4JOR      | X-ray  | 1.34 Å     | C/D   | 149-158   | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |
| 5IC3      | X-ray  | 1.70 Å     | C/D   | 149-158   | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |
| 5K4F      | X-ray  | 1.36 Å     | C/D   | 149-158   | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |
| 6SJV      | X-ray  | 2.03 Å     | A     | 1-152     | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |
| 6ZFD      | X-ray  | 1.90 Å     | A/B   | 152-158   | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |
| 6ZFC      | X-ray  | 1.95 Å     | A/B   | 152-158   | <a href="#">PDB</a><br><a href="#">RCSB P...</a><br><a href="#">PDBj</a><br><a href="#">PDBsum</a> |

**Figure 49 :** Structure 3D du complexe E6/E6AP sur UniProt.

Dans les 2 figure on peut observer et manipuler avec la structure 3D du complexe E6/E6AP et même cliquer sur chaque protéine si on veut.

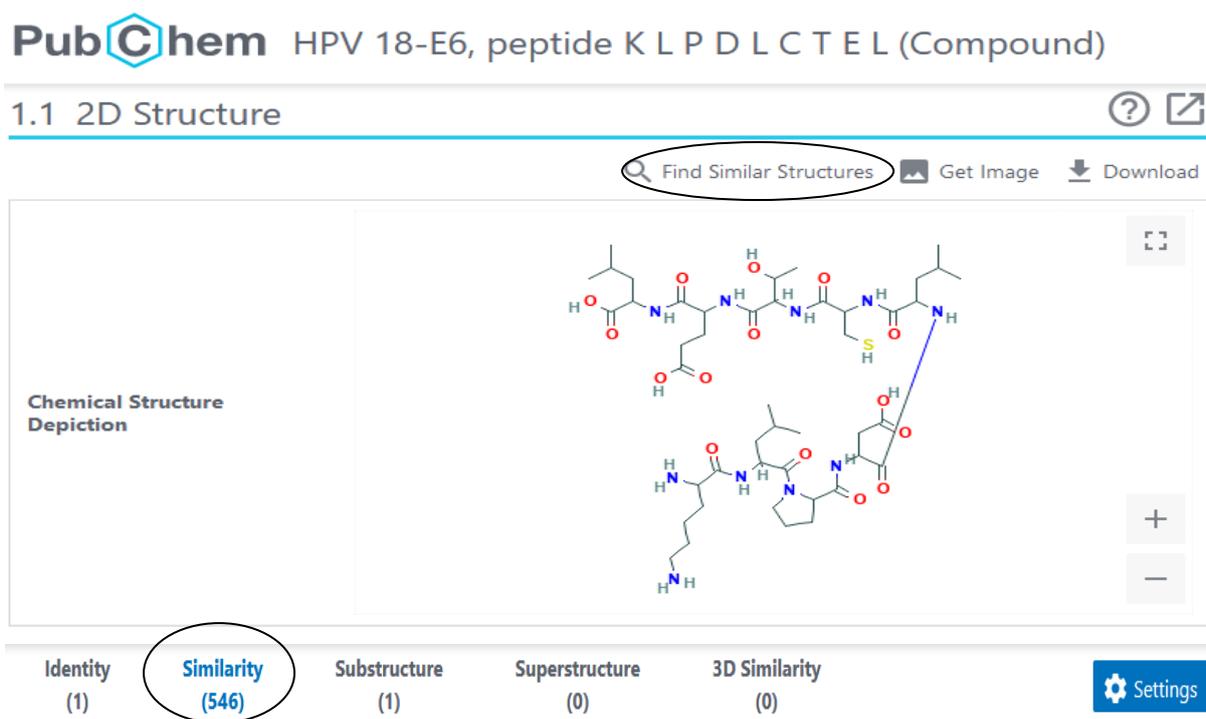
d) Analyse de l'interaction protéine L1 et l'héparin



**Figure 50** : Structure 3D en a et 2D en b de la protéine capsid L1 lié au Héparin avec légende et le nombre d'interaction en c sur NCBI.

Cette figure nous montre que la protéine L1 de la capsid s'interagit avec l'héparin par 5 protéine (domaine).

## e) Analyse de la structure 2D du peptide dérivé de l'E6



**Figure 51** : Structure chimique de peptide KLPDLCTEL dérivé de la protéine E6 et le nombre de protéine similaire.

Cette figure montre la structure 2D du dérivé de la protéine E6 et permet aussi de trouver des structures chimiquement similaires de différentes espèces à cette peptide si on clique sur Find Similar Structures.

### 3. Discussion

Dans cette partie on essaye de discuter nos résultats pour répondre aux questions posées en comparant nos résultats avec d'autres et en donnant nos avis et les renforçant par des informations crédibles.

#### 3.1 Répartition de nombre de frottis en fonction d'âge

Nous avons trouvé que les femmes dans les trois unités ont fait leur frottis cervical très tardivement entre 40-44 ans et 45-49 ans 17.25% et 17.23% respectivement, alors que faire le dépistage avant 30 ans est efficace pour détecter les lésions précancéreuses à un stade précoce (Phillips *et al.*, 2020). Les États-Unis, le Japon, la Suisse, l'Autriche et l'Allemagne commencent et recommandent à faire un dépistage à 21 ans (Phillips *et al.*, 2020).

Nous avons déduit qu'il faut faire le dépistage avant 30 ans pour pouvoir détecter les lésions à un stade précoce parce que, il faut généralement plus de 10 ans entre la première infection et le développement du cancer (Moscicki *et al.*, 2010).

#### 3.2 Prévalence de nombre HPV par unité

Les résultats des frottis HPV+ dans les sous unités Ben Azouz, PH de Kolea et Sidi Rached 23.15%, 12.3% et 7.47% respectivement.

Ben Azouz est l'unité de référence ce qui explique le pourcentage élevé dans cette unité par rapport aux autres unités, aussi les pourcentages des 3 unités sont l'accumulation des efforts de cette région et leurs sensibilités vers les maladies sexuellement transmissibles (Un séminaire de formation sur la prise en charge thérapeutique des infections sexuellement transmissibles en 2007 par Ouahdi, préparation de plusieurs mémoires avec les étudiants de Blida).

Il est important d'organiser un programme à l'échelle nationale pour la sensibilisation des algériens sur les infections sexuellement transmissibles et les femmes sur l'importance de dépistage.

#### 3.3 Répartition des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge

Selon les résultats obtenus, la tranche d'âge la plus atteinte est la tranche entre [40-44] ans. L'HPV atteint son maximum chez les jeunes femmes autour de l'âge des premiers rapports sexuels. Mais puisque le mariage se fait de plus en plus tard pour les algériennes. Selon les statistiques, ils sont près de huit millions à être encore célibataires.

Un rapport publié par l'ONS révèle qu'en 2008 l'âge moyen au premier mariage en Algérie était de 33 ans pour l'homme et 29 ans pour la femme, alors qu'il était de 31 ans pour les hommes et 27 ans pour les femmes, en 1998. Ce qui signifie qu'avec chaque nouvelle année, le mariage tardif devient une nouvelle tendance. Donc ces résultats sont peut-être à cause d'un mariage tardif, signifiant un premier rapport sexuel tardif.

Une deuxième hypothèse est possible. Il y a parfois un deuxième pic autour de l'âge de la ménopause. Une étude publiée en 2013 sur des femmes âgées de 35 à 60 ans a révélé que l'HPV chez les femmes à la ménopause ou après celle-ci peut représenter une infection acquise il y a des années. L'HPV ressemble à la varicelle car ce virus peut rester dormant dans le corps des personnes qui ont été infectées dans leur enfance, puis revenir en force sous forme de zona plus tard dans la vie, lorsque le système immunitaire s'affaiblit. C'est la même chose avec l'HPV (NAMS, 2021).

Le risque de réactivation peut augmenter vers l'âge de 50 ans. Surtout si le nombre de partenaires sexuels s'augmente (Pe et *al.*, 2013).

Ces résultats peuvent signifier que les femmes doivent faire le dépistage avant 30 ans, et le refaire après l'âge de 40 ans (NAMS, 2021).

### **3.4 Les facteurs de risques**

#### **a) Tabagisme**

Nous avons trouvé que le pourcentage du tabagisme dans les 3 unités est 9.65%, si on compare à une étude faite en Allemagne dans une population de 823 femmes le tabagisme été l'un des facteurs de risque le plus élevé 30.1% (Remschmidt et *al.*, 2019) et si on compare à une étude faite en Qatar dans une population de 225 femmes le tabagisme été de 3.1% (Elmi et *al.*, 2017).

Par rapport aux autres pays les femmes algériennes fument moins que les femmes des pays européens par exemple, dans une études épidémiologique faite par la branche de l'OMS en Algérie en 2017 dans une population de 7450 0.4% été des femmes fumeurs (Tarfani et *al.*, 2020).

Une association entre le nombre de cigarettes fumées par jour et la prévalence orale d'HPV a été observée (Fakhry et *al.*, 2014 ; Gillison et *al.*, 2012 ; Chaturvedi et *al.*, 2014).

Nous déduisant que le taux du tabagisme est une valeur loin de la réalité, à cause des facteurs sociaux et les facteurs religieux sans oublié que certaines femmes sont exposées au tabac par leurs partenaires ce qui explique la différence du taux de tabagisme par rapport aux autres payés.

### **b) Multipartenaire**

Nous avons constaté que le pourcentage de multipartenaire dans les 3 unités est de 11.36% si on compare avec une étude faite en Niger en 2014 dans une population de 262 femmes 63.9% avez 2 ou plus partenaires (Ezech et *al.*, 2014).

HPV est une infection sexuellement transmissible plus que le nombre de partenaire augmente plus qu'on est exposé au HPV.

Il est connu que le fait d'avoir plusieurs partenaires sexuels est l'un des facteurs de risque d'infection par l'HPV qui est une cause majeure de cancer du col de l'utérus (Liu et *al.*, 2015).

Nous avons trouvé que notre résultat est très inférieur aux autre études et on pense que parce que en Algérie à cause des facteurs religieux, sociaux et la confidentialité de ce sujet patiente gynécologue c'est un sujet tabou, plusieurs études ont démontré que le multipartenaire est un facteur de risque très élever dans plusieurs payé.

### **c) Infection génitale**

Nous avons trouvé que le pourcentage d'infection dans les 3 unités est de 24.02% si on compare avec une étude faite en Chine en 2020 dans une population de 137,943 femmes 25.7% de ses femmes avez plus de 2 infection (Liao et *al.*, 2020).

L'HPV et Chlamydia trachomatis sont les causes les plus courantes de maladies sexuellement transmissibles dans le monde, si non traité cause le cancer du col de l'utérus et l'infertilité, Chlamydia trachomatis augmente la sensibilité à l'infection par le HPV et contribuer à la persistance virale (Di Pietro et *al.*, 2018).

### **d) L'âge précoce**

Nous avons trouvé que le pourcentage d'âge précoce dans les 3 unités est de 22.68% si on compare avec une étude faite par Vinodhini et *al* (2011), ils ont trouvé l'âge précoce de 18.09% qui est proche de notre résulta.

L'âge précoce des premiers rapports sexuels a été associé à un risque accru d'infection par l'HPV-HR. Y'a également une hypothèse que le risque accru de HPV est dû à une prédisposition biologique du col de l'utérus immature pendant l'adolescence, qui peut être plus sensible aux infections persistantes par le HPV, et donc avoir un plus grand risque de développement du cancer. Un certain nombre d'études ont identifié un risque accru de lésions de haut grade et/ou de cancer du col de l'utérus avec l'AFSI (âge de 1<sup>er</sup> rapport sexuel) précoce. Et/ou de cancer du col de l'utérus avec l'AFSI précoce, tandis que d'autres n'ont pas (Louie et *al.*, 2009).

### e) Autre :

Le papillomavirus humain (HPV) est le principal facteur étiologique des néoplasies cervicales (Finan et *al.*, 2006).

Cependant, l'incidence élevée et la longue latence d'HPV suggèrent que d'autres facteurs sont impliqués dans l'induction du néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), notamment le virus de l'herpès simplex (HSV) et Chlamydia trachomatis (Silins et *al.*, 2005).

La présence du virus HSV-2 (Herpès simplex de type 2) dans les cas de HPV-positifs suggère qu'il pourrait initier des mutations et une carcinogenèse, et pourrait agir avec le HPV en augmentant le risque de CIN (Guillaume et *al.*, 2002).

### 3.5 Répartition des frottis HPV + par type de lésion

Selon notre étude statistique on estime que de la population de 1876 cas d'HPV 26.65% sont non oncogène et 72.87% sont oncogène, ce qui signifie que 1376 de cas HPV sont oncogène parmi ces cas on estime 23,55% de cas de Bas grade, 68,60% cas de ASC-H, 1,16% de cas Haut grade, 1,16% d'AGC réactionnelle, 3,63% d'AGC lésionnelle et 1,89% de carcinome.

Si on compare nos résultats à une étude faite dans la wilaya d'Alger par Mouhoubi et Ahemdi (2015) elles ont trouvé le carcinome a 2% ce qui est compatible avec notre résultat (1.16%), si on compare avec une autre étude faite par Fetouhi et Zemrane (2018) elles ont trouvé le haut grade a 1.88% et c'est compatible avec notre résultat aussi.

Les maladies du col de l'utérus sont classées soit en trois stades, appelés "néoplasie cervicale intraépithéliale" (CIN), soit en deux stades, appelés "lésions malpighiennes intraépithéliales" (LSI) (Baldwin et *al.*, 2003).

Les CIN sont classées en CIN1, CIN2 et CIN3, et il existe de bonnes preuves d'une progression de CIN1 à 3 (ou de LSIL à HSIL) qui sous-tend la formation du cancer du col (Doorbar et *al.*, 2015).

CIN1 représente une infection HPV transitoire dont la probabilité d'évolution vers un cancer du col est faible (Martin et O'Leary, 2011).

L'infection par plusieurs types de HPV est très fréquente dans les CIN1 (Cuschieri et *al.*, 2004), mais le système immunitaire finit par éliminer l'infection sur une période de plusieurs mois. Environ 80 à 90 % des cas de CIN1 régressent (Martin et O'Leary, 2011).

Les CIN2 ou CIN3 (SIL de haut grade (H)) représentent dans la plupart des cas une infection persistante et improductive. Cela équivaut à une maladie précancéreuse, mais même pour les CIN3, jusqu'à 60 % des lésions régressent spontanément (Martin et O'Leary, 2011). Les lésions de CIN de haut grade abritent une gamme de HPV anogénitaux infectieux similaire à celle que l'on trouve dans le cancer du col de l'utérus (Mesher et *al.*, 2015).

Comme on l'a vu plus haut, le HR-HPV peut être à l'origine d'autres maladies préneoplasiques anogénitales et de cancers tels que les cancers de la vulve, du vagin et de l'anus chez les femmes, et les cancers de l'anus et du pénis chez les hommes. La distribution des génotypes HPV dans ces cancers est encore en cours d'élaboration. Cependant, au moins pour les cancers anogénitaux féminins, ils semblent héberger le même ensemble HR-HPV que celui observé dans les cancers du col de l'utérus, et des lésions multifocales associées au HR-HPV sont fréquemment observées (Serrano et *al.*, 2015).

le HR-HPV a été détecté dans 84 % des néoplasies intraépithéliales de la vulve (De Vuyst et *al.*, 2009). et dans 74 % des cancers du vagin (Alemany et *al.*, 2014).

Les infections anales sont fréquentes chez les femmes et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, elles régressent généralement chez les individus immunologiquement compétents (Benevolo et *al.*, 2016), mais les maladies précancéreuses et les cancers de l'anus constituent un problème important chez les patients séropositifs (Wang et *al.*, 2017). Les femmes qui souffrent d'une maladie cervicale de haut grade (CIN3) ou d'un cancer de la vulve sont plus susceptibles de développer un cancer de l'anus en raison de l'infection persistante par le HPV dans la région anogénitale (Moscicki et *al.*, 2012).

Il a été démontré aussi que l'expression des oncoprotéines E6 et E7 varie du bas grade vers le haut grade, E6 et E7 sont à faible concentration dans le bas grade et surexprimé dans CIN3 (Graham, 2017).

La répression de la protéine E7 active la voie Rb mais pas la voie p53 et déclenche la sénescence, tandis que la répression de la protéine E6 active la voie p53 mais pas la voie Rb et déclenche la sénescence, l'apoptose (DeFilippis et *al.*, 2003).

Les koilocytes sont indicatifs et spécifiques de l'infection par l'HPV car il induit la transformation des cellules et il est associé à des entités malignes, comme certains carcinomes du col de l'utérus (Krause et *al.*, 2021).

Nous déduisant que l'HPV est directement lié aux différentes lésions car il est présent en bas grade (lésion précancéreuses) sous forme des cellules infectée (Koilocytes) et l'expression des oncoprotéines (E6 et E7) responsable de l'inhibition de pRb et p53 ce qui favorise l'activité oncogène. Il est logique de déterminer qu'il existe une relation avec les HR-HPV et les lésions cancéreuses.

### Conclusion

Dans notre étude avons noté l'évolution de l'HPV vers des lésions précancéreuses et cancéreuses via les oncoprotéines E6 et E7, l'importance de dépistage avant 30ans et après 40ans et les facteurs de risque majeur dans une wilaya Algérienne (Tipaza).

Il est nécessaire aussi d'utilisé et de généralisé en Algérie d'autre moyen de détection d'HPV comme le test HPV ou test de détection des biomarqueur E6 et E7.

Aussi le vaccin d'HPV est couramment indisponible en Algérie, il faut employer une étude sur l'efficacité de vaccin et le programme que l'OMS a employé en 2021 dont le but est d'éliminer le cancer du col en 2050.

Nos résultats prouvent être utilisé pour développer de future recherche et étude, par exemple l'étude d'autre facteur de risque (Age de 1<sup>er</sup> rapport sexuel et Multiparité), Etude génétique en utilisant le test HPV, Colposcopie des différent lésion étudié, Etablissement d'une technique pour détecter l'expression d'E6 et E7 dans les patientes de différent lésion et notre étude statistique sert à la comparaison avec d'autre étude.

## Références

### A

Adoch, W., Garimoi, C.O., Scott, S.E., Okeny, G.G., Moodley, J., Komakech, H., Walter, F.M., Mwaka, A.D., 2020. Knowledge of cervical cancer risk factors and symptoms among women in a refugee settlement: a cross-sectional study in northern Uganda. *Confl Health* 14, 85. <https://doi.org/10.1186/s13031-020-00328-3>

Aleman, L., Saunier, M., Tinoco, L., Quirós, B., Alvarado-Cabrero, I., Alejo, M., Joura, E.A., Maldonado, P., Klaustermeier, J., Salmerón, J., Bergeron, C., Petry, K.U., Guimerà, N., Clavero, O., Murillo, R., Clavel, C., Wain, V., Geraets, D.T., Jach, R., Cross, P., Carrilho, C., Molina, C., Shin, H.R., Mandys, V., Nowakowski, A.M., Vidal, A., Lombardi, L., Kitchener, H., Sica, A.R., Magaña-León, C., Pawlita, M., Quint, W., Bravo, I.G., Muñoz, N., de Sanjosé, S., Bosch, F.X., HPV VVAP study group, 2014. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 50, 2846–2854. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.018>

Artaza-Irigaray, C., Molina-Pineda, A., Aguilar-Lemarroy, A., Ortiz-Lazareno, P., Limón-Toledo, L.P., Pereira-Suárez, A.L., Rojo-Contreras, W., Jave-Suárez, L.F., 2019. E6/E7 and E6\* From HPV16 and HPV18 Upregulate IL-6 Expression Independently of p53 in Keratinocytes. *Front. Immunol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01676>

### B

Baker, T.S., Newcomb, W.W., Olson, N.H., Cowser, L.M., Olson, C., Brown, J.C., 1991. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys. J.* 60, 1445–1456. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(91\)82181-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(91)82181-6)

Baldwin, P., Laskey, R., Coleman, N., 2003. Translational approaches to improving cervical screening. *Nat. Rev. Cancer* 3, 217–226. <https://doi.org/10.1038/nrc1010>

Basic Information About Cervical Cancer | CDC, 2021. URL [https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic\\_info/index.htm](https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/index.htm) (accessed 6.20.21).

Bekhouche, A., Pottier, E., Wahab, C.A., Milon, A., Kermarrec, É., Bazot, M., Thomassin-Naggara, I., 2019. Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). *Imagerie de la Femme* 29, 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2019.09.002>

Benevolo, M., Donà, M.G., Ravenda, P.S., Chiocca, S., 2016. Anal human papillomavirus infection: prevalence, diagnosis and treatment of related lesions. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 14, 465–477. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1174065>

Bergeron, C., 2008. HVP et cancer : classification des lésions. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008, 43–50. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74277-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74277-1)

Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. Concordance of specific human Papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis* 2005;41:612–20.

Bosch, F.X., Broker, T.R., Forman, D., Moscicki, A.-B., Gillison, M.L., Doorbar, J., Stern, P.L., Stanley, M., Arbyn, M., Poljak, M., Cuzick, J., Castle, P.E., Schiller, J.T., Markowitz, L.E., Fisher, W.A., Canfell, K., Denny, L.A., Franco, E.L., Steben, M., Kane, M.A., Schiffman, M., Meijer, C.J.L.M., Sankaranarayanan, R., Castellsagué, X., Kim, J.J., Brotons, M., Alemany, L., Albero, G., Diaz, M., de Sanjosé, S., ICO Monograph “Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases” Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012, 2013. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 31 Suppl 6, G1-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.002>

Bouhadeh, A., Asselah, F., Boudrichen, A., Chaoui, N., Benserai, F.Z., Kaddouri, A., 2016. *Cytopathologie De Dépistage Des Précurseurs Et Du Cancer Du Col De L’Utérus.* (2nd Ed.), Institut National De Sante Publique.

Bravo, I.G., Félez-Sánchez, M., 2015. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol. Med. Public Health* 2015, 32–51. <https://doi.org/10.1093/emph/eov003>

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Burk, R.D., Harari, A., Chen, Z., 2013. Human papillomavirus genome variants. *Virology, Special Issue: The Papillomavirus Episteme* 445, 232–243. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.018>

-----C-----

Camargo, M., Del Río-Ospina, L., Soto-De León, S.C., Sánchez, R., Pineda-Peña, A.C., Sussmann, O., Patarroyo, M.E., Patarroyo, M.A., 2018. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. *Trop. Med. Int. Health* 23, 1259–1268. <https://doi.org/10.1111/tmi.13142>

Cancer OMS 2021, n.d. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 6.20.21).

Castellsague X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Munoz N, Shah KV. Prevalence of penile human Papilloma virus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia : a study in Spain and Colombia. *J Infect Dis* 1997;176:353–61.

Castellsagué, X., Bosch, F.X., Muñoz, N., 2003. The male role in cervical cancer. *Salud Pública de México* 45, 345–353.

Chaturvedi, A.K., Graubard, B.I., Pickard, R.K.L., Xiao, W., Gillison, M.L., 2014. High-risk oral human papillomavirus load in the US population, National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. *J Infect Dis* 210, 441–447. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu116>

Chau, N.G., Rabinowits, G., Haddad, R.I., 2014. Human papillomavirus-associated oropharynx cancer (HPV-OPC): treatment options. *Curr. Treat. Options Oncol.* 15, 595–610. <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0309-1>

Chen, J., 2015. Signaling pathways in HPV-associated cancers and therapeutic implications. *Rev. Med. Virol.* 25 Suppl 1, 24–53. <https://doi.org/10.1002/rmv.1823>

Clarke, M.A., Wentzensen, N., Mirabello, L., Ghosh, A., Wacholder, S., Harari, A., Lorincz, A., Schiffman, M., Burk, R.D., 2012. Human papillomavirus DNA methylation as a potential biomarker for cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 21, 2125–2137. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0905>

Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants, n.d. URL <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=2> (accessed 6.12.21).

Contreras-Paredes, A., De la Cruz-Hernández, E., Martínez-Ramírez, I., Dueñas-González, A., Lizano, M., 2009. E6 variants of human papillomavirus 18 differentially modulate the protein kinase B/phosphatidylinositol 3-kinase (akt/PI3K) signaling pathway. *Virology* 383, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.040>

Crosbie, E.J., Einstein, M.H., Franceschi, S., Kitchener, H.C., 2013. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond. Engl.* 382, 889–899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)

Cuschieri, K.S., Cubie, H.A., Whitley, M.W., Seagar, A.L., Arends, M.J., Moore, C., Gilkisson, G., McGoogan, E., 2004. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J. Clin. Pathol.* 57, 68–72. <https://doi.org/10.1136/jcp.57.1.68>

Cytopathologie du col utérin - atlas numérique, n.d. URL [https://screening.iarc.fr/atlascyto\\_detail.php?flag=0&lang=2&Id=cyto7771&cat=D2a](https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=2&Id=cyto7771&cat=D2a) (accessed 3.25.21).

---

## D

---

DeFilippis, R.A., Goodwin, E.C., Wu, L., DiMaio, D., 2003. Endogenous Human Papillomavirus E6 and E7 Proteins Differentially Regulate Proliferation, Senescence, and Apoptosis in HeLa Cervical Carcinoma Cells. *J Virol* 77, 1551–1563. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.2.1551-1563.2003>

de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., Plummer, M., 2012. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 13, 607–615. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)

de Sanjosé, S., Brotons, M., Pavón, M.A., 2018. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>

De Vuyst, H., Clifford, G.M., Nascimento, M.C., Madeleine, M.M., Franceschi, S., 2009. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 124, 1626–1636. <https://doi.org/10.1002/ijc.24116>

Definition of cervical cancer - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute, 2011. URL <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cervical-cancer> (accessed 3.25.21).

Demarco, M., Hyun, N., Carter-Pokras, O., Raine-Bennett, T.R., Cheung, L., Chen, X., Hammer, A., Campos, N., Kinney, W., Gage, J.C., Befano, B., Perkins, R.B., He, X., Dallal, C., Chen, J., Poitras, N., Mayrand, M.-H., Coutlee, F., Burk, R.D., Lorey, T., Castle, P.E., Wentzensen, N., Schiffman, M., 2020. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine* 22, 100293. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100293>

Di Pietro, M., Filardo, S., Porpora, M.G., Recine, N., Latino, M.A., Sessa, R., 2018. HPV/Chlamydia trachomatis co-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women. *New Microbiol* 41, 34–41.

Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., Murakami, I., 2015. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 25 Suppl 1, 2–23. <https://doi.org/10.1002/rmv.1822>

-----**E**-----

Elmi, A.A., Bansal, D., Acharya, A., Skariah, S., Dargham, S.R., Abu-Raddad, L.J., Mohamed-Nady, N., Amuna, P., Al-Thani, A.A.J., Sultan, A.A., 2017. Human Papillomavirus (HPV) Infection: Molecular Epidemiology, Genotyping, Seroprevalence and Associated Risk Factors among Arab Women in Qatar. *PLOS ONE* 12, e0169197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169197>

Ezechi, O.C., Ostergren, P.O., Nwaokorie, F.O., Ujah, I.A.O., Odberg Pettersson, K., 2014. The burden, distribution and risk factors for cervical oncogenic human papilloma virus infection in HIV positive Nigerian women. *Virology Journal* 11, 5. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-5>

-----**F**-----

Fadare, O., Roma, A.A., 2019. Normal Anatomy of the Uterine Cervix, in: Fadare, O., Roma, A.A. (Eds.), *Atlas of Uterine Pathology, Atlas of Anatomic Pathology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 193–196. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-17931-1\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17931-1_8)

Fakhry, C., Gillison, M.L., D'Souza, G., 2014. Tobacco use and oral HPV16 infection. *JAMA* 312, 1465–1467. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13183>

Favorito, L.A., 2021. Basic Anatomy of the Female Genital Tract, in: Favorito, L.A. (Ed.), *Translational Research in Pediatric Urology: Basic and Clinical Aspects*. Springer International Publishing, Cham, pp. 49–57. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-50220-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-50220-1_4)

Finan, R.R., Musharrafieh, U., Almawi, W.Y., 2006. Detection of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus type 1 or 2 in cervical samples in human papilloma virus (HPV)-positive and HPV-negative women. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 12, 927–930. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01479.x>

---

## G

---

- Ga, M., P, M., J, D., 2011. Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* 414, 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.03.019>
- Gaffney, D.K., Hashibe, M., Kepka, D., Maurer, K.A., Werner, T.L., 2018. Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. *Gynecologic Oncology* 151, 547–554. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.004>
- Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., Quereux, C., 2010. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 38, 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.01.003>
- Gillison, M.L., Broutian, T., Pickard, R.K.L., Tong, Z., Xiao, W., Kahle, L., Graubard, B.I., Chaturvedi, A.K., 2012. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 307, 693–703. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.101>
- Graham, S.V., 2017. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 131, 2201–2221. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>
- Graham, S.V., 2017. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)* 131, 2201–2221. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>
- Grover, A., Pandey, D., 2017. Anatomy and Physiology of Cervix, in: Mehta, S., Sachdeva, P. (Eds.), *Colposcopy of Female Genital Tract*. Springer, Singapore, pp. 3–16. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-1705-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-10-1705-6_1)
- Guillaume, B., Heyman, P., Lafontaine, S., Vandenvelde, C., Delmée, M., Bigaignon, G., 2002. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis infection in Belgium. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 21, 397–400. <https://doi.org/10.1007/s10096-002-0720-6>
- Gupta, S.M., Mania-Pramanik, J., 2019. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J. Biomed. Sci.* 26, 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>
- Gupta, S.M., Mania-Pramanik, J., 2019. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *J. Biomed. Sci.* 26, 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0520-2>

---

## H

---

- Hammer, A., Rositch, A., Qeadan, F., Gravitt, P.E., Blaakaer, J., 2016. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer* 138, 2795–2803. <https://doi.org/10.1002/ijc.29959>
- Hebner, C.M., Laimins, L.A., 2006. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev. Med. Virol.* 16, 83–97. <https://doi.org/10.1002/rmv.488>

Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P.E., Wacholder, S., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Lorincz, A.T., Burk, R.D., Morales, J., Rodriguez, A.C., Helgesen, K., Alfaro, M., Hutchinson, M., Balmaceda, I., Greenberg, M., Schiffman, M., 2001. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer* 84, 1219–1226. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1779>

Histopathologie et cytopathologie du col utérin - atlas numérique - glossaire, n.d. URL <https://screening.iarc.fr/atlasglossdef.php?lang=2&key=ASC-H&img=cyto7310> (accessed 6.11.21).

HPV and Cancer - National Cancer Institute, 2019. URL <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer> (accessed 6.21.21).

-----**K**-----

Kahn JA (2009) HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 361:273

Kocjan, B.J., Bzhalava, D., Forslund, O., Dillner, J., Poljak, M., 2015. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 21, 808–816. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.011>

Krause, K.A., Neelon, D., Butler, S.L., 2021. Koilocytosis, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Kurtycz, D.F.I., Staats, P.N., Young, N.A., Bibbo, M., Colgan, T.J., Prey, M.U., Nayar, R., 2015. Non-Neoplastic Findings, in: Nayar, R., Wilbur, D.C. (Eds.), *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. Springer International Publishing, Cham, pp. 29–89. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5_2)

-----**L**-----

Liao, G., Jiang, X., She, B., Tang, H., Wang, Z., Zhou, H., Ma, Y., Xu, W., Xu, H., Chen, W., Ji, J., Xi, M., Chen, T., 2020. Multi-Infection Patterns and Co-infection Preference of 27 Human Papillomavirus Types Among 137,943 Gynecological Outpatients Across China. *Front. Oncol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00449>

Liu, Z.-C., Liu, W.-D., Liu, Y.-H., Ye, X.-H., Chen, S.-D., 2015. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 16, 3893–3900. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.9.3893>

Longworth, M.S., Laimins, L.A., 2004. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR* 68, 362–372. <https://doi.org/10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004>

Louie, K.S., de Sanjose, S., Diaz, M., Castellsagué, X., Herrero, R., Meijer, C.J., Shah, K., Franceschi, S., Muñoz, N., Bosch, F.X., International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group, 2009. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br. J. Cancer* 100, 1191–1197. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604974>

- Manus, J.-M., 2021. OMS : une stratégie pour éliminer le cancer du col de l'utérus. *Rev Francoph Lab* 2021, 9. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00011-3)
- Martel, C. de, Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., Clifford, G.M., 2020. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health* 8, e180–e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
- Martin, C.M., O'Leary, J.J., 2011. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25, 605–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005>
- Masson, E., n.d. Classification des papillomavirus (HPV). EM-Consulte. URL <https://www.em-consulte.com/article/185830/classification-des-papillomavirus-lhpvr> (accessed 6.21.21).
- Mayoclinic, 2019. Cervical cancer - Symptoms and causes. Mayo Clinic. URL <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501> (accessed 3.25.21).
- McBride, A.A., 2017. Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biol. Chem.* 398, 919–927. <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0113>
- Meshher, D., Cuschieri, K., Hibbitts, S., Jamison, J., Sargent, A., Pollock, K.G., Powell, N., Wilson, R., McCall, F., Fiander, A., Soldan, K., 2015. Type-specific HPV prevalence in invasive cervical cancer in the UK prior to national HPV immunisation programme: baseline for monitoring the effects of immunisation. *J. Clin. Pathol.* 68, 135–140. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202681>
- Meziani, S., Haoud, K., Mehida, H., Menadi, N., Chenni, F.Z., Bekhaled, I., Drici, F.Z., Demmouche, A., Benali, M., 2020. Epidemiological Approach and Precocious Diagnosis of Precancerous Cervical Lesion in Sidi Bel Abbes Region (North-West of Algeria). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 10, 72–78. <https://doi.org/10.22270/jddt.v10i1-s.3887>
- Momenimovahed, Z., Salehiniya, H., 2017. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world. *Biomed. Res. Ther.* 4, 1795–1811. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v4i12.386>
- Moscicki, A.-B., Ma, Y., Wibbelsman, C., Darragh, T.M., Powers, A., Farhat, S., Shiboski, S., 2010. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 116, 1373–1380. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fe777f>
- Moscicki, A.-B., Schiffman, M., Burchell, A., Albero, G., Giuliano, A.R., Goodman, M.T., Kjaer, S.K., Palefsky, J., 2012. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 30 Suppl 5, F24-33. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.089>
- Mukonoweshuro, P., Oriowolo, A., Smith, M., 2005. Audit of the histological definition of cervical transformation zone. *J Clin Pathol* 58, 671.

Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J.S., Shah, K.V., Meijer, C.J.L.M., Bosch, F.X., International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group, 2002. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359, 1093–1101.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08151-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08151-5)

-----N-----

NCBI, n.d. National Center for Biotechnology Information. URL

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 6.26.21).

-----O-----

OMS, 2020. Papillomavirus humain (PVH) et cancer du col de l'utérus. URL

[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (accessed 3.26.21).

Organisation mondiale de la santé (OMS). La lutte contre le cancer du col de l'utérus, guide des pratiques essentielles. Suisse, Genève: OMS.2007: 32.

-----P-----

Pe, G., Af, R., Mi, S., Ma, M., K, C., Ae, B., Rp, V., 2013. A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States. *J. Infect. Dis.* 207. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis660>

Phillips, S.P., Bates, S., Mavriplis, C., Greiver, M., Patel, T., Hayes, M.J., Dickinson, J.A., 2020. Cervical cancer screening for young women. *Can Fam Physician* 66, 14–18.

Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., Zervoudis, S., Koukouli, Z., Bothou, A., Galazios, G., Vladareanu, S., 2016. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica (Bucur)* 11, 48–54.

Psyrrri, A., DiMaio, D., 2008. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 5, 24–31. <https://doi.org/10.1038/ncponc0984>

Pyeon, D., Pearce, S., Lank, S., Ahlquist, P., Lambert, P., 2009. Establishment of Human Papillomavirus Infection Requires Cell Cycle Progression. *PLoS Pathog.* 5, e1000318.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000318>

-----R-----

Rasoloson, L.J., 2018. Frottis Cervico-utérins de Dépistage L'UPFR Anatomie Et Cytologie Pathologique Du Centre Hospitalier Universitaire-Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

Thèse de doctorat, Université D'Antananarivo. [biblio.univ-antananarivo.mg/pdfs/rasolosonLucJ\\_MED\\_DOC\\_18.pdf](http://biblio.univ-antananarivo.mg/pdfs/rasolosonLucJ_MED_DOC_18.pdf)

RCSB PDB: Homepage. URL <https://www.rcsb.org/> (accessed 6.26.21).

Remschmidt, C., Fesenfeld, M., Kaufmann, A.M., Deléré, Y., 2014. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC Public Health* 14, 1248. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1248>

Riethmuller D, Seilles E. Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. *J Gynecol Obstét Biol Reprod. Paris.* 2000; 29(8): 729-40.

Roberts, S.A., Lawrence, M.S., Klimczak, L.J., Grimm, S.A., Fargo, D., Stojanov, P., Kiezun, A., Kryukov, G.V., Carter, S.L., Saksena, G., Harris, S., Shah, R.R., Resnick, M.A., Getz, G., Gordenin, D.A., 2013. An APOBEC cytidine deaminase mutagenesis pattern is widespread in human cancers. *Nat. Genet.* 45, 970–976. <https://doi.org/10.1038/ng.2702>

Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Bosch, F.X., Sanjosé, S. de, Dillner, J., Gram, I.T., Tjønneland, A., Munk, C., Pala, V., Palli, D., Khaw, K.-T., Barnabas, R.V., Overvad, K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Fagherazzi, G., Kaaks, R., Lukanova, A., Steffen, A., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Klinaki, E., Tumino, R., Sacerdote, C., Panico, S., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Lund, E., Weiderpass, E., Redondo, M.L., Sánchez, M.-J., Tormo, M.-J., Barricarte, A., Larrañaga, N., Ekström, J., Hortlund, M., Lindquist, D., Wareham, N., Travis, R.C., Rinaldi, S., Tommasino, M., Franceschi, S., Riboli, E., 2014. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer* 135, 453–466. <https://doi.org/10.1002/ijc.28666>

-----S-----

Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., Arunkumar, G., 2017. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 43, 429–435. <https://doi.org/10.1111/jog.13248>

Sankaranarayanan R, Ramani S, Wesley. *Guide Pratique pour le Dépistage Visuel des Néoplasies Cervicales.* IARC Press Lyon. 2004;(41): 1.

Serrano, B., de Sanjosé, S., Tous, S., Quiros, B., Muñoz, N., Bosch, X., Alemany, L., 2015. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 51, 1732–1741. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.001>

Silins, I., Ryd, W., Strand, A., Wadell, G., Törnberg, S., Hansson, B.G., Wang, X., Arnheim, L., Dahl, V., Bremell, D., Persson, K., Dillner, J., Rylander, E., 2005. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int. J. Cancer* 116, 110–115. <https://doi.org/10.1002/ijc.20970>

Standring, S., 2020. *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* Elsevier Health Sciences.

Stolnicu, S., Goldfrank, D., 2021. Anatomy, Histology, Cytology, and Colposcopy of the Cervix, in: Soslow, R.A., Park, K.J., Stolnicu, S. (Eds.), *Atlas of Diagnostic Pathology of the Cervix: A Case-Based Approach.* Springer International Publishing, Cham, pp. 1–23. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49954-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49954-9_1)

Syrjänen, S., 2010. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 118, 494–509. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x>

-----T-----

Takebe, N., Miele, L., Harris, P.J., Jeong, W., Bando, H., Kahn, M., Yang, S.X., Ivy, S.P., 2015. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 12, 445–464. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.61>

Tampa, M., Mitran, C.I., Mitran, M.I., Nicolae, I., Dumitru, A., Matei, C., Manolescu, L., Popa, G.L., Caruntu, C., Georgescu, S.R., 2020. The Role of Beta HPV Types and HPV-Associated Inflammatory Processes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Immunology Research* 2020, e5701639. <https://doi.org/10.1155/2020/5701639>

Tarfani, Y., Nadir, D., Touami, S., 2020. Épidémiologie du tabagisme en Algérie. *Tob. Prev. Cessation* 6. <https://doi.org/10.18332/tpc/128559>

Tavassoli FA, Stratton. Pathology and genetics of tumours of the Breast and Femal Genital Organs (WHO classification of Tumours). IARC Press Lyon. 2003:875.

The North American Menopause Society, HPV and Menopause, NAMS , n.d. URL <https://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/sexual-health/hpv-and-menopause-what-women-of-the-sexual-revolution-need-to-know> (accessed 6.14.21).

Tommasino, M., 2014. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 26, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>

Tommasino, M., 2017. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus Res.* 231, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.013>

-----U-----

Umezawa, T., Umemori, M., Horiguchi, A., Nomura, K., Takahashi, H., Yamada, K., Ochiai, K., Okamoto, A., Ikegami, M., Sawabe, M., 2015. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ: A retrospective study of 74 cases. *CytoJournal* 12. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.156081>

UniProt, n.d. URL <https://www.uniprot.org/> (accessed 6.26.21).

-----V-----

Van Doorslaer, K., Li, Z., Xirasagar, S., Maes, P., Kaminsky, D., Liou, D., Sun, Q., Kaur, R., Huyen, Y., McBride, A.A., 2017a. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res.* 45, D499–D506. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw879>

Van Doorslaer, K., Li, Z., Xirasagar, S., Maes, P., Kaminsky, D., Liou, D., Sun, Q., Kaur, R., Huyen, Y., McBride, A.A., 2017b. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res.* 45, D499–D506. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw879>

Veldman, T., Liu, X., Yuan, H., Schlegel, R., 2003. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8211–8216. <https://doi.org/10.1073/pnas.1435900100>

Verlaat, W., Snijders, P.J.F., Novianti, P.W., Wilting, S.M., De Strooper, L.M.A., Trooskens, G., Vandersmissen, J., Van Criekinge, W., Wisman, G.B.A., Meijer, C.J.L.M., Heideman, D.A.M., Steenbergen, R.D.M., 2017. Genome-wide DNA Methylation Profiling Reveals Methylation Markers Associated with 3q Gain for Detection of Cervical Precancer and Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 23, 3813–3822. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2641>

Vieira, V.C., Leonard, B., White, E.A., Starrett, G.J., Temiz, N.A., Lorenz, L.D., Lee, D., Soares, M.A., Lambert, P.F., Howley, P.M., Harris, R.S., 2014. Human papillomavirus E6 triggers upregulation of the antiviral and cancer genomic DNA deaminase APOBEC3B. *mBio* 5. <https://doi.org/10.1128/mBio.02234-14>

Vinodhini, K., Shanmughapriya, S., Das, B.C., Natarajaseenivasan, K., 2012. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet* 285, 771–777. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2155-8>

Vu, M., Yu, J., Awolude, O.A., Chuang, L., 2018. Cervical cancer worldwide. *Current Problems in Cancer, HPV related Cancers* 42, 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.003>

-----W-----

Wang, C.-C.J., Sparano, J., Palefsky, J.M., 2017. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 26, 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.010>

Wardak, S., 2016. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol* 68, 73–84.

Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's anatomy*. 38th ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 1995.

Wright, T.C., Ronnett, B.M., Kurman, R.J., 2018. Precancerous Lesions of the Cervix, in: Kurman, R.J., Hedrick Ellenson, L., Ronnett, B.M. (Eds.), *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer US, New York, NY, pp. 1–75. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3165-7\\_5-2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3165-7_5-2)

-----Y-----

Yang, H.-J., 2013. Aberrant DNA methylation in cervical carcinogenesis. *Chin. J. Cancer* 32, 42–48. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10033>

Yang, J., Wang, W., Wang, Zhe, Wang, Zhilian, Wang, Y., Wang, J., Zhao, W., Li, D., Liu, H., Hao, M., 2020. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 16, 1645–1652. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1689743>

Yugawa, T., Handa, K., Narisawa-Saito, M., Ohno, S., Fujita, M., Kiyono, T., 2007. Regulation of Notch1 gene expression by p53 in epithelial cells. *Mol. Cell. Biol.* 27, 3732–3742. <https://doi.org/10.1128/MCB.02119-06>

-----Z-----

Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., Qiao, Y., 2020. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res* 32, 720–728. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>

zur Hausen, H., 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2, 342–350. <https://doi.org/10.1038/nrc798>

## Annexe

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE LA SANTE  
DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

### PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET DES CANCERS DU COL UTERIN .FROTTIS CERVICO-UTERIN

Wilaya ..... Centre de prélèvement ..... N° dossier .....

Frottis N° ..... Fait par..... Date /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/

Nom de jeune fille ..... Prénom ..... Nom de l'époux .....

Age : /\_/\_/ Fonction ..... Assurance sociale oui /\_/ non /\_/

Adresse ..... Tél .....

Gestation :..... Parité :..... ABRT ..... DDR ..... Ménopause depuis .....

Contraception : Orale /\_/ DIU /\_/ Autres /\_/

Age du 1<sup>er</sup> rapport : /\_/\_/ Nombre de partenaires : Patiente /\_/ époux /\_/

Tabagisme : actif /\_/ passif /\_/ non concernée /\_/

Antécédents :-Gynécologiques : ..... -Généraux .....

- Thérapeutiques : TRT hormonal /\_/ Chimiothérapie /\_/ Radiothérapie /\_/ Autre /\_/

Motif de la consultation .....

N° du Frottis antérieur..... lieu..... Résultat.....

Signe cliniques..... Aspect du col.....

Nombre de lames envoyées au laboratoire :

EXOCOL /\_/ ENDOCOL /\_/ ENDOMETRE /\_/

**Annexe I : fiche de renseignement**



**Annexe II : frottis**



**Annexe III : crayon a diamant**



**Annexe IV : portoir de lame**



**Annexe V : bac de coloration**



**Annexe VI : Eukitt + pince + lamelle**



**Annexe VII : microscope optique KERN**



**Annexe VIII : Hématoxyline de Harris, Orange G 6, Eosinophile Azure 50**



**Annexe IX : Xylène**