

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE SAAD DAHLEB 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 Science Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème :

*Analyse cytogénétique et bioinformatique du virus
HPV16 persistant vers des lésions cancéreuses dans
une population de femmes de la wilaya de Tipaza*

Présenté par :

Date de la soutenance : 11/07/2021

- M^{lle} Roumani Ouissem
- M^r Tayane Tamim

Devant le jury :

Nom	Grade	/Lieu	Qualité
• M ^{me} Rahim I.	MCB	USDB-1	Présidente
• M ^{me} Aissani R.	MCB	USDB-1	Examinatrice
• M ^{me} Abdulhussain A.	MCA	USDB-1	Promotrice
• M ^r Merasli Dj.	Chef de service	Polyclinique.Koléa	Co-promoteur

Promotion : 2020/2021

Remerciements

Nous remercions Allah qui nous a permis avec sa clémence et sa grâce de poursuivre à terme la réalisation de ce travail.

*On voudrait dans un premier temps remercier et exprimer toute notre reconnaissance à notre encadreur de mémoire «**M^{me} ABDULHUSSAIN A.** », Maître de Conférences "A" à la faculté de S.N.V à l'Université de Blida -I- pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion, qu'elle trouve ici notre profonde gratitude.*

*On voudrait également exprimer nos plus vifs remerciements à notre Co-promoteur «**Mr Merasli Dj.** », Chef de service en laboratoire de cytologie de la polyclinique de BENAZOUZ (Koléa) de nous avoir aidé durant la partie expérimentale de ce mémoire.*

On adresse nos plus sincères remerciements, notre respect et notre gratitude aux membres du jury :

*A « **M^{me} RAHIM I.** » Maître de Conférences "B" à la faculté de S.N.V à l'Université de Blida -I-, qui a fait l'honneur d'accepter de présider le jury et de nous faire ainsi bénéficier de leurs compétences et de leurs connaissances. A « **M^{me} AISSANI R.** » Maître de Conférences "B" à la faculté de S.N.V à l'Université de Blida -I-, qui a bien voulu consacrer de son temps pour lire et juger notre travail.*

*Que nos vifs remerciements aillent au «**M^{me} YAMOUNI M.** » biologiste en laboratoire de cytologie de la polyclinique de BENAZOUZ (Koléa) de nous avoir orienté et conseillé pendant toute la durée du travail.*

Nous remercions aussi toute l'équipe du laboratoire de cytologie de la polyclinique de BENAZOUZ (Koléa) pour nous aider.

Enfin, à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette étude on présente nos remerciements et notre gratitude.

Dédicaces

D'un sentiment plein d'amour, de sincérité et fidélité, je dédie ce travail

A mes très chers parents :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour tous les sacrifices et le soutien que vous avez consenti au long de mes études. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés. Puisse Dieu, vous accordez la santé, le bonheur et une longue vie.

A mon frère Zinedine et mes sœurs Douaa et Ilina :

Pour leurs encouragements permanents, leur affection et leur soutien moral.

A ma chère Roufaïda :

Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ton précieux soutien, ton encouragement, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je te souhaite beaucoup de succès, et une vie pleine de bonheur.

A tous mes chers ami(e)s en particulier : Tamim, Ibrahim, Noussaïba

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et mon affection.

Une spéciale dédicace au Madame Yamouni M :

Qui je porte beaucoup de respect pour elle, merci pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils. Je vous souhaite à tous succès et santé dans votre vie.

A ma famille.

Ouissem

Dédicaces

Avant toute chose je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la santé, la patience et le courage pour réaliser ce travail que je dédie.

A mes très chers parents :

Pour tous leurs sacrifices, leur patience, soutien et leurs prières tout au long de mes études vous étiez toujours là pour m'écouter, me reconforter et m'encourager dans les moments de doute, tous les mots ne suffiraient pas Qu'Allah le Tout Puissant vous procure, santé et longue vie.

A mes frères Akram, Gholam, Zakaria et Taha

Pour leurs encouragements permanents, leur affection et leur soutien moral.

A tous mes chers ami(e)s en particulier : , Ibrahim, Ouissem, Noussaiba ,Gryes

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et mon affection.

A M^{me} ABDULHUSSAIN A

Je tiens à vous remercier beaucoup pour votre aide et votre gentillesse envers moi.

Une spéciale dédicace au Madame Yamouni M :

Qui je porte beaucoup de respect pour elle, merci pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils. Je vous souhaite à tous succès et santé dans votre vie.

A ma famille.

A toutes mes amis.

Tamim

Résumé

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une étude épidémiologie ayant portée sur 12055 patientes, prises en charge au niveau de trois laboratoires de cytologie dans la wilaya de Tipaza, pour la période de 2018,2019 et 2020, dont l'objectif est l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col utérin et des lésions précancéreuses au niveau de la wilaya de Tipaza.

Au terme de cette étude, les principaux résultats des patientes atteintes papillomavirus humain (HPV) obtenus, révèlent une augmentation pour la tranche d'âge [40- 44] ans, accompagnée d'une diminution pour les patientes jeunes [≤ 30 ans]. Cependant, le pourcentage des patientes atteintes d'HPV selon le type de lésions précancéreuses et cancéreuses présentent un taux élevé des cas de Bas grade pour toutes les unités, suivi par l'ASC-US et l'ASC-H. Par contre nous avons observé un faible pourcentage pour les lésions qui restent.

Le plus important facteur de risque du cancer du col de l'utérus est l'infection à HPV, mais elle ne cause pas toujours la maladie à elle seule. D'autres facteurs associés semblent augmenter le risque. Et dans ce contexte s'insère cette étude, car nous avons trouvé que le facteur de risque qui englobe multiples maladies (diabète, VIH etc.), affecte l'HPV en 1^{er} lieu, suivi par l'âge précoce et les infections répétées.

Enfin, l'examen cytologique des cellules infectées par l'HPV n'a fait que confirmer l'ensemble de ces résultats.

Mots clés : Cancer du col utérin, papillomavirus humain, lésions précancéreuses, Bas grade, ASC-H.

Abstract

In our research study, we conducted an epidemiological study of 12055 patients, managed at three cytology laboratories in the wilaya of Tipaza, for the period of 2018, 2019 and 2020, which the objective is the evaluation of cervical cancer testing activities and precancerous lesions in the wilaya of Tipaza.

At the end of this study, the main results of patients with human papillomavirus (HPV), obtained, reveal an increase for the group age [40- 44] years, accompanied by a decrease for young patients [≤ 30 years]. However, the percentage of patients with HPV according to the type of pre-cancerous and cancerous lesions show a high rate of low-grade cases for all units, followed by ASC-US and ASC-H. On the other hand, a low percentage is noted for the other lesions in all three units.

The most important risk factor for cervical cancer is HPV infection, but it does not always cause the disease alone. Other associated factors appear to increase the risk. And in this context this study comes in, because we found that the risk factor that includes multiple diseases (diabetes, VIH etc.), affects HPV in first place, followed by early age and repeated infections.

Finally, cytological study of the HPV-infected cells confirmed all of these results.

Mots clés : Cervical cancer, human papillomavirus, pre-cancerous lesions, low-grade, ASC-H.

الملخص

خلال هذا العمل، قمنا بإجراء دراسة في علم الأوبئة شملت 12055 مريضا، عولجوا في ثلاثة مختبرات لتحليل أنسجة الخلايا في ولاية تيبازة، خلال الفترة الزمنية 2018 و2019 و2020، بهدف تقييم أنشطة فحص سرطان عنق الرحم والإصابات قبل السرطانية في ولاية تيبازة.

في نهاية هذه الدراسة، تكشف النتائج الرئيسية للمرضى الذين يعانون من فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) عن قيم عالية بالنسبة للفئة العمرية [40-44] سنة، مصحوبة بقيم منخفضة بالنسبة للنساء اللواتي أعمارهن ≥ 30 عاما. بالإضافة، فإن النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من فيروس الورم الحليمي البشري حسب نوع الإصابات قبل السرطانية والسرطانية أوضحت معدل مرتفع بالنسبة ل Bas grade في جميع الوحدات، تليها ASC-US و ASC-H. من ناحية أخرى، يلاحظ وجود نسب مئوية منخفضة بالنسبة للإصابات الأخرى في الوحدات الثلاث.

إن أهم عامل خطر يساهم في الإصابة بسرطان عنق الرحم هو عدوى فيروس الورم الحليمي البشري، ولكنه لا يتسبب بذلك وحده دائما. بحيث أن عوامل الخطر الأخرى المرتبطة بذلك تزيد من احتمال الإصابة بالمرض. ومن أجل ذلك تأتي هذه الدراسة، بحيث وجدنا أن عامل الخطر الذي يضم أمراضا متعددة (منها السكري، فيروس عوز المناعة البشري وما إلى ذلك)، يؤثر على فيروس الورم الحليمي البشري في المقام الأول، يليه بعد ذلك الزواج في سن مبكر والعدوى المتكررة. وأخيرا، أكدت الدراسة الخلوية للخلايا المصابة بفيروس الورم الحليمي البشري كل هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم، فيروس الورم الحليمي البشري، إصابات قبل السرطانية، Bas grade، ASC-H

Liste des abréviations

ASC : Atypical Squamous Cells.

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

ASU US: Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance.

CCU : Le cancer du col utérin.

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia.

CIN 1 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 1.

CIN 2 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 2.

CIN 3 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 3.

E6AP : L'ubiquitine Ligase E6-Associated Protein.

HPV : Humain Papillomavirus.

HSIL : High Squamous Intraepithelial Lesion (lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade).

HSPG : Les Héparanes Sulfates Protéoglycanes.

hTERT : Human Telomerase Reverse Transcriptase.

LCR : Long Control Region.

LSIL : Low Squamous Intraepithelial Lesion (Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade).

MGMT : Méthylguanine-ADN Méthyltransférase.

NCBI : National Center for Biotechnology Information.

P105Rb : Protéine du Rétinoblastome.

p53 : Protéine 53.

POL : Phases Ouvertes de Lecture.

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

XRCC1 : X-ray repair cross-complementing 1.

Glossaire

Adénocarcinome : est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire, le diagnostic cytologique est difficile.

Cancer invasif : se développe dans les tissus voisins (infiltrant), ou qui s'est propagée hors des tissus dans lesquels elle a pris naissance (envahissante).

Desquamation : élimination des couches superficielles de l'épiderme sous forme de petites lamelles (squames).

Gène suppresseur de tumeurs : sont des gènes normaux qui ralentissent la croissance et la division des cellules, réparent les erreurs dans l'ADN et disent aux cellules quand mourir.

Koilocytes : est le nom de la cellule malpighienne ayant subi une infection au papillomavirus humain.

La coloscopie : est une procédure qui consiste à examiner de près votre col de l'utérus, votre vagin et votre vulve à la recherche de signes de maladie.

La métaplasie : est la transformation d'un tissu cellulaire différencié en un autre tissu cellulaire différencié.

La néoplasie cervical intra-épithélial (CIN) : est un concept introduit en 1968 par Richart et qui recouvre en grande partie les notions de dysplasie définies au début des années 60 par l'OMS. Il est destiné à aplanir les difficultés d'interprétation entre dysplasie sévère et carcinome *in situ*.

Le fond : sont les éléments épithéliaux malpighiens et/ou glandulaires observés sur un frottis.

Les cellules atypiques : sont des cellules précancéreuses ou cancéreuses n'ayant pas une apparence normale lorsqu'on les examine au microscope.

L'ubiquitination : est une modification post-traductionnelle biochimique nécessitant plusieurs étapes pour aboutir in fine à la fixation covalente d'une ou de plusieurs protéines d'ubiquitine sur une ou plusieurs lysines acceptrices de la protéine substrat.

Nécrotico- hémorragique : est un œdème qui infiltre la glande. Une hémorragie et une nécrose qui la détruisent aboutissant à des coulées de nécrose.

Oncoprotéine : est une protéine responsable de la prolifération de tumeurs du col de l'utérus. Les protéines sont les constituants structurels et fonctionnels des tissus et des organes.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Anatomie de l'appareil génitale femelle.	2
2	Les muqueuses du col utérin.	5
3	Une coupe histologique de la muqueuse vaginale.	5
4	Les cellules basales.	6
5	Les cellules parabasales.	7
6	Les cellules intermédiaires.	7
7	Les cellules superficielles éosinophiles et cynophiles.	8
8	Les cellules de l'endocol en "nid d'abeilles".	8
9	Représentation schématique du génome circulaire HPV16.	10
10	Modèle de l'entrée d'HPV16.	11
11	Les étapes essentielles de cycle viral.	12
12	L'histoire naturelle de cancer du col utérin.	15
13	Schéma de la zone de transformation ou jonction montrant les cellules malpighiennes, les cellules cylindriques et les cellules de réserve.	16
14	Coloration des frottis cervico-vaginaux.	21
15	Le montage des lames avec les lamelles via l'eukitt.	21
16 (A,B et C)	Répartition des frottis admis selon les tranches d'âge (l'unité de Ben azouz, EPH Koléa, l'unité de Sidi rached).	23
17	Répartition de patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge	24
18 (A, B et C)	Répartition des frottis HPV selon les facteurs de risque (l'unité de Ben azouz, EPH Koléa, l'unité de Sidi rached).	25
19 (A, B et C)	Répartition des cas d'HPV selon le type de lésion et les tranches d'âge (l'unité de Ben azouz, EPH koléa, l'unité de Sidi rached).	29-30
20 (a,b et c)	Photomicrographie des frottis représentant des différents cas de l'infection à l'HPV montrant : des cellules superficielles et intermédiaires normales, la présence des koilocytes, et des polynucléaires ; observé par un microscope optique (x40). CS : cellule superficielle, CI : cellule intermédiaire, KC : koilocyte, PN : polynucléaires.	32-33

21 (a,b et c)	Photomicrographie des frottis représentant des lésions Bas grade montrant : des cellules superficielles et intermédiaires anormales, la présence des polynucléaires ; observé par un microscope optique (x40). CSA : cellule superficielle anormale, CIA : cellule intermédiaire anormale, PN : polynucléaires.	34-35
22	Photomicrographie des frottis représentant des lésions ASC-H montrant : des cellules superficielles normales et des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40). CS: cellule superficielle, CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.	36
23	Photomicrographie des frottis représentant des lésions Haut grade montrant : des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40). CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.	37
24	Photomicrographie des frottis représentant des lésions AGC réactionnelle montrant : un amas des cellules épidermoïdes glandulaires, la présence d'un fond hémorragique ; observé par un microscope optique (x40). ACEG : amas des cellules épidermoïdes glandulaires, FE : un fond hémorragique.	37
25	Photomicrographie des frottis représentant des lésions AGC lésionnelle montrant : un amas des cellules épidermoïdes glandulaires, la présence d'un fond hémorragique par endroit ; observé par un microscope optique (x40). ACEG : amas des cellules épidermoïdes glandulaires, FEe : un fond hémorragique par endroit.	38
26	Photomicrographie des frottis représentant des lésions Carcinome montrant : des cellules intermédiaires et des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40). CIA: cellule intermédiaire anormale, CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.	39
27	Photomicrographie des frottis représentant des lésions Carcinome <i>in situ</i> montrant : des cellules profondes prédominantes et quelques cellules anormales; observé par un microscope optique (x40). CPs: cellules profondes prédominantes, CPA : cellule profonde anormale.	40
28	Représentation d'une partie de génome HPV16 par FASTA.	41
29	Représentation des informations de la composition de l'HPV16.	41

30	Représentation graphique de génome du HPV16 par NCBI.	42
31	Représentation de la structure 3D du l'HPV16 par NCBI.	42
32	Représentation de PDB ID du l'HPV16 par NCBI.	42
33	Représentation des informations de l'oncoprotéine E6.	43
34	Représentation de l'enchaînement des acides aminés qui compose l'oncoprotéine E6.	43
35	Représentation des interactions de protéine E6 avec d'autres substances.	44
36	Représentation de la structure 3D du complexe E6-E6AP avec les liaisons entre eux.	44

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Les principales fonctions des protéines virales.	9
II	Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN.	16
III	Les différentes étapes de la coloration.	20

Table des matières

Remerciement	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
الملخص	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Première partie : Etude bibliographique	
Chapitre I : Généralité sur l'appareil génital	
I.1. Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin	2
I.1.1. Les organes génitaux internes	2
I.2. Histologie des muqueuses génitales de la femme	4
I.2.1 Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé	4
I.2.2. Epithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié stratifié non kératinisé	4
I.2.3 Le chorion	5
I.2.4 Jonction exo-endocervicale	5
I.3. Cytologie du col utérin	6
I.3.1. Au niveau de l'exocol	6
I.3.2. Au niveau de l'endocol	8
Chapitre II : Papillomavirus humain (HPV)	
II.1. Classification et structure des papillomavirus	9
II.2. Génome de papillomavirus humain	9
II.3. Infection et réplication virale	10
II.3.1. Le cycle viral de virus HPV	10
II.4. Mécanismes moléculaires de la carcinogenèse associée aux papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR)	12
II.4.1. Intégration du génome viral dans le génome cellulaire	12
II.4.2. Intégration de l'ADN	12

II.4.3.	Rôle d'E6 et d'E7 dans la carcinogénèse	13
II.5.	Épidémiologie des infections par HPV	14
II.5.1.	Épidémiologie des cancers associés aux HPV	14
II.6.	Histoire naturelle de col utérin	15
II.6.1.	Lésions histologiques cervicales	15
II.6.2.	Lésions malpighiennes intraépithéliales	16
II.6.2.1.	Critères cytologiques des anomalies des cellules épithéliales malpighiennes	16
Deuxième partie : Etude expérimentale		
Chapitre I : Matériel et méthodes		
I.1.	Matériel	19
I.1.1.	Matériel non biologique	19
I.1.2.	Matériel biologique	19
I.2.	Méthodes	19
I.2.1.	Protocole de l'étude cytologique	19
Chapitre II : Résultats et discussion		
II.1.	Répartition des frottis selon les tranches d'âge	22
II.1.2.	Répartition des patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge	24
II.1.3.	Corrélation entre les facteurs de risque et le nombre d'atteinte par l'HPV	24
II.1.4.	Répartition des patientes atteintes d'HPV selon les lésions précancéreuse et cancéreuse en corrélation avec les tranches d'âge	28
II.2.	Les résultats de l'examen cytologique	32
II.2.1.	L'infection à l'HPV	32
II.2.1.1.	L'infection à l'HPV selon le type de lésions	33
II.3.	Les résultats de la bioinformatique	40
II.3.1.	La composition de l'HPV16 sur NCBI	40
II.3.2.	La structure 3D de l'HPV16	42
II.3.3.	La protéine E6	43
II.3.3.1.	Interaction de protéine E6 avec des autres substances	43
II.3.3.2.	La structure 3D du complexe E6 et E6AP	44
Conclusion et perspectives		45
Références bibliographiques		
Annexes		

Introduction

Le cancer du col de l'utérus (CCU) reste le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde (**Bosch et De Sanjosé, 2003**). L'infection au Papillomavirus humain (HPV), la plus commune des maladies sexuellement transmissibles (**Winer et al., 2003 ; Bekkers et al., 2004**), est à l'origine du développement de la dysplasie cervicale précancéreuse et du CCU (**Koshiol et al., 2008**).

Parmi les 13 types d'HPV à haut risque qui sont considérés comme des responsables du cancer du col de l'utérus (**Clifford et al., 2019**), 'l'HPV16' est de loin le plus cancérigène (**Guan et al., 2012**), car il représente plus de la moitié des 620 000 cancers du col de l'utérus diagnostiqués chaque année dans le monde (**De Martel et al., 2017**).

Les cofacteurs comportementaux (exemple: précocité des rapports sexuels, nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie, tabagisme et les infections répétées etc.), jouent un rôle majeur dans l'acquisition du HPV (**Plummer et al., 2012 ; Louie et al., 2009**), tandis que les facteurs exogènes comme les autres infections sexuellement transmissibles (IST) contribuent également dans la persistance de l'infection à HPV (**Schlott et al., 2005 ; Smith et al., 2002**). Plus de 80% des femmes sexuellement actives dans la population générale sont susceptibles d'être infectées par un ou plusieurs HPV au cours de leur vie (**Winer et al., 2003 ; Bekkers et al., 2004**).

Suite à une infection à HPV on peut rencontrer différents types de lésions (**Orth, 2005**). Les lésions épithéliales précancéreuses malpighiennes ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) qui sont définies par l'analyse histologique des biopsies. Elles sont classées en 3 grades (CIN1, CIN 2 et CIN 3) selon la hauteur des anomalies morphologiques de l'épithélium. Les CIN 1 et 2 sont des lésions considérées comme des stades facultatifs de la carcinogénèse, à la différence des CIN3 qui sont considérées comme des lésions précancéreuses directes nécessaires au développement d'un cancer invasif (**Woodman et al., 2001**).

Dans les pays développés depuis des décennies, la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus découle du fait qu'il s'agit d'une maladie progressive, qui débute par des lésions intraépithéliales pouvant aboutir au développement d'un cancer *in situ* ou d'un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée. Le dépistage cytologique des précurseurs intra-épithéliaux ainsi qu'un traitement et une surveillance adéquats des femmes présentant des frottis anormaux ont permis une diminution remarquable de la morbidité et de la mortalité dues à ce cancer, dans les pays où un dépistage organisé a été mis en place (**Orth, 2005**).

La présente étude consistait à effectuer une étude statistique et cytologique ayant porté sur 12055 patientes, prises en charge au niveau des différentes unités dans la wilaya de Tipaza pendant les 03 années (2018-2019-2020), dont l'objectif est l'évaluation de la prévalence de dépistage du virus HPV et des lésions précancéreuses du col utérin.

Etude Bibliographique

I.1. Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin comprend des organes internes (l'utérus, les trompes utérines et les ovaires), et externes (la vulve, le vagin, le col) (Asselah, *et al.*, 2004) (Figure 01).

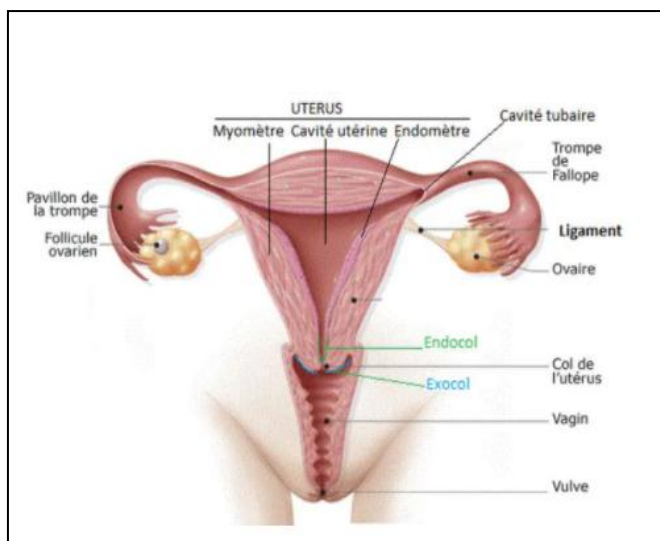


Figure 01 : Anatomie de l'appareil génitale femelle (Cotran *et al.*,1999) .

I.1.1. Les organes génitaux internes

a) L'utérus

L'utérus est l'organe de la nidation. C'est un muscle ayant la forme d'un cône tronqué dont le sommet est inférieur. Il comporte : une partie supérieure, le corps, une partie haute renflée ouverte au niveau des deux cornes utérines par les deux minuscules orifices des trompes, et une partie inférieure le col faisant saillie dans le fond vaginal. C'est la partie du col explorable cliniquement, bien visible au colposcope. Elle fait donc partie des organes génitaux externes. L'utérus est creusé d'une cavité aplatie d'avant en arrière. Un étranglement, appelé isthme, divise l'utérus en deux parties: le corps et le col. Au niveau du corps la cavité est triangulaire et ses deux parois, antérieure et postérieure sont accolées. La longueur de la cavité utérine est de 5.5 cm chez la nullipare et de 6 à 6.5 cm chez la multipare. L'utérus est irrigué principalement par les artères utérines (Asselah *et al.*,2004).

b) Les trompes utérines

Les trompes utérines s'étendent des angles latéro-supérieurs de l'utérus (cornes utérines) aux ovaires. Elles mesurent de 8 cm de long et 6 à 8 mm de diamètre. Les trompes sont irriguées par les artères tubaires (Chaouki *et al.*,1998).

c) Les ovaires

Les ovaires ont une forme ovoïde et mesurent environ 3 cm de hauteur, 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur. Le stroma ovarien contient les ovules qui sont soit au repos soit en voie de maturation. Il contient également des cellules spécialisées qui produisent diverses hormones. L'ovaire est irrigué par les artères ovariennes et utérines (**Chaouki et al., 1998**).

d) Col utérin**d.1) L'exocol**

L'exocol est une partie du col visible lors de l'examen clinique. Il n'est pas synonyme d'épithélium pavimenteux qui est sensé le recouvrir (**Kurman, 2001**).

d.2) L'endocol

L'endocol est la partie du canal cervical qui n'est pas visible spontanément lors de l'examen au spéculum. Il n'est pas synonyme d'épithélium cylindrique qui est sensé le recouvrir (**Kurman, 2001**).

d.3) L'orifice cervical externe

L'orifice cervical externe est plutôt anatomique et se définit comme la zone à partir de laquelle les parois antérieures et postérieures du canal cervical commencent à s'écarter ; il peut donc être recouvert par l'épithélium pavimenteux ou par le glandulaire (**Kurmana, 2001**).

d.4) Jonction pavimento-cylindrique

La jonction de pavimento-cylindrique ou squamo-cylindrique est strictement histologique et se définit comme l'endroit où s'affrontent l'épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisé et l'épithélium glandulaire cylindrique unistratifié endocervical, en formant un relief rendant cette ligne de démarcation évidente pour le colposcopiste et le pathologiste. Elle se trouve idéalement confondue avec l'orifice cervical externe. Mais anormalement et assez souvent cette zone de jonction se trouve sur l'exocol en cas d'ectropion et même au niveau du vagin en cas d'adénose cervico vaginale ; mais elle peut se retrouver dans l'endocol, jusqu'à être non visible à l'examen clinique et colposcopique dans les orifices cervicaux fermés fréquents pendant la ménopause, les carences ostrogéniques et les traitements progestatifs à doses thérapeutiques (**Kurman, 2001**).

I.2. Histologie des muqueuses génitales de la femme

I.2.1 Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé

L'épithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé constitue l'épithélium cutané qui tapisse les grandes lèvres et la vulve. Il est riche en glandes sudoripares, en glandes sébacées et en follicules pileux (Nayar et Solomon, 2004 (Figure 02)).

I.2.2. Epithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié stratifié non kératinisé

L'épithélium malpighien ou pavimenteux pluristratifié stratifié non kératinisé tapisse la face interne des petites lèvres, le vagin et la partie externe du col (exocol) Schématiquement, il est divisé en 4 couches (Nayar et Solomon, 2004) (Figure 03).

a) Couche basale

La couche basale fait d'une assise de cellules basales reposant sur la lame basale. Ces cellules sont petites (environ 15 μ de diamètre), arrondies, à noyau volumineux, fortement coloré, doté d'une chromatine fine. Le cytoplasme est peu abondant, cynophile, le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé. Ces cellules permettent le renouvellement de l'épithélium en 4 jours environ.

b) Couche parabasale

La couche parabasale est constituée de 2 à 3 assises de cellules, de 20 à 25 μ de diamètre, rondes ou ovalaires, avec un noyau rond.

c) Couche intermédiaire

La couche intermédiaire est la couche la plus épaisse de l'épithélium normal, composée de 5 à 10 assises de cellules plus volumineuses (30 à 40 μ de diamètre) à noyau arrondi (8 à 10 μ), chromatine finement granuleuse ; le cytoplasme est cynophile et contient du glycogène. La desquamation est souvent en placards parfois sous forme d'éléments isolés.

d) Couche superficielle

La couche superficielle comporte 3 à 4 assises de grandes cellules polyédriques (50 μ et plus), le noyau est dense et pycnotique. Il est souvent entouré d'un halo clair, provoqué par sa rétraction. Le cytoplasme est clair éosinophile, riche en glycogène ; les bords sont parfois plicatures. Ces cellules desquament souvent sous forme d'éléments isolés. On observe des effets spécifiques des différentes hormones sur l'épithélium malpighien.

I.2.3 Le chorion

Le chorion est sous la membrane basale, comporte de nombreux vaisseaux dans un tissu conjonctif. Il s'agit d'un tissu nourricier et de soutien (Mahfouf et al.,2004).

I.2.4 Jonction exo-endocervicale

La jonction exo-endocervicale est la zone de rencontre de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique. À l'état normal, cette dernière se situe à l'orifice externe du col, mais cette localisation varie avec l'âge. Chez la femme jeune, l'épithélium cylindrique déborde sur l'exocol et peut constituer un ectropion. Chez la femme âgée, la zone de jonction remonte dans l'endocol. L'orifice cervical externe est fermé. En colposcopie, il est possible de visualiser la zone de jonction par l'acide acétique, qui blanchit parfois le point de rencontre où existent des cellules basales surplombant le tissu glandulaire (Mahfouf et al.,2004).

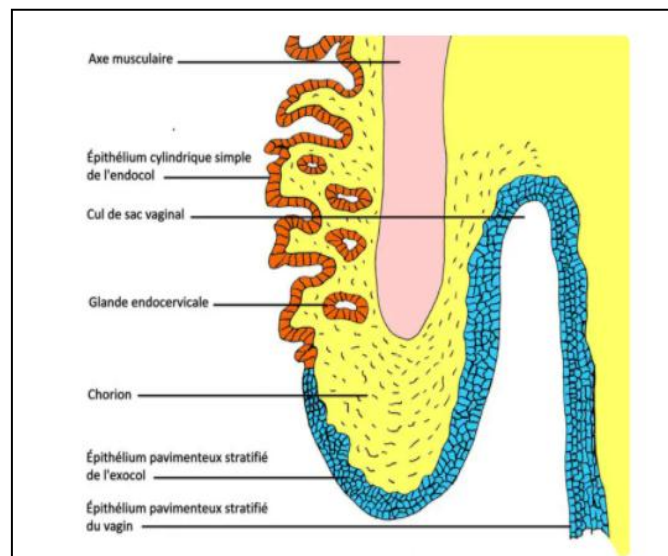


Figure 02 : Les muqueuses du col utérin (Mahfouf et al.,2004).

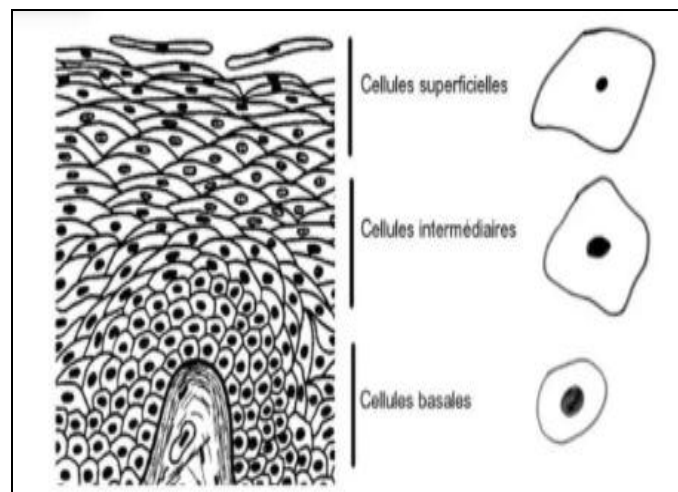


Figure 03 : Une coupe histologique de la muqueuse vaginale (Mahfouf et al.,2004).

I.3. Cytologie du col utérin

Dans le col utérin il existe plusieurs types des cellules dans l'exocol et l'endocol :

I.3.1. Au niveau de l'exocol

a) Cellules basales profondes

Les cellules basales profondes ne sont pas présentes normalement dans le frottis. Elles ne se retrouvent quand cas d'érosion du col ou lorsque le prélèvement a été vigoureux. En effet, même dans l'atrophie vaginale elles sont surmontées par quelques assises de cellules parabasales. Ces cellules sont les plus petites, rondes ou ovalaires à cytoplasme cynophile, foncé et à noyau rond, et volumineux (Ferczy et *al.*,1996) (Figure 04).

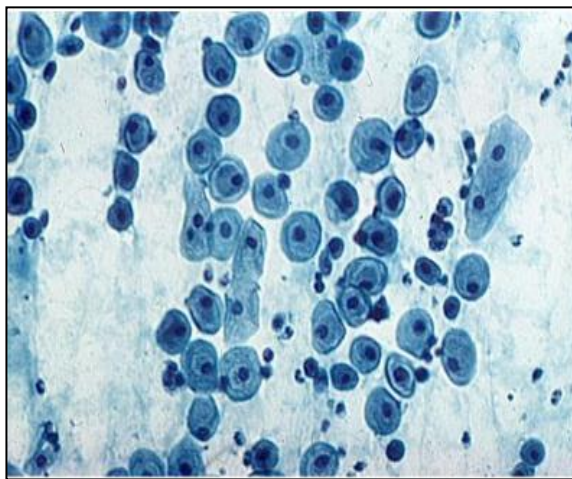


Figure 04 : Les cellules basales (Ferczy et *al.*,1996)

b) Cellules parabasales

Les cellules parabasales desquament en placards parce qu'elles possèdent de nombreux désossâmes (ponts d'union intercellulaires). Plus volumineuses que les cellules basales, elles sont arrondies, à cytoplasme cynophile, parfois dotées de vacuoles. Le noyau est rond volumineux. Elles prédominent dans les frottis atrophiques et sont rares chez la femme en activité génital (Frappart et *al.*,1968) (Figure 05).

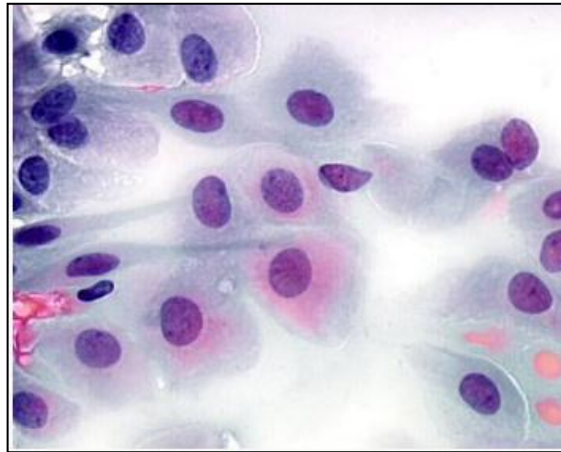


Figure 05 : Les cellules parabasales (Frappart et *al.*,1968)

c) Cellules intermédiaires

Les cellules intermédiaires sont des cellules de taille moyenne de forme polyédrique, à cytoplasme cytophile et noyau vésiculaire. L'abondance des désossâmes dans les couches intermédiaires explique leur mode de desquamation en placards. Il faut également noter le plissement du cytoplasme (Gestin et *al.*,1983) (Figure 06).

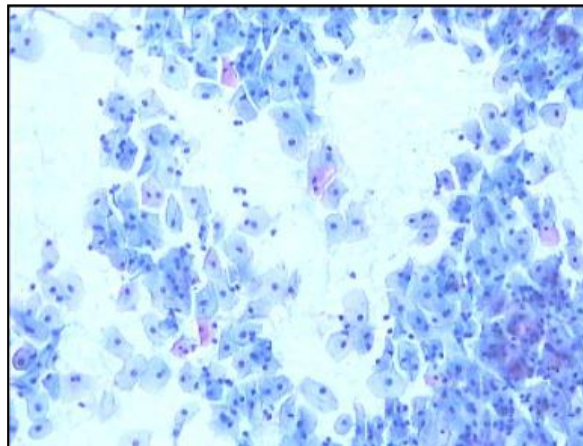


Figure 06 : Les cellules intermédiaires (Chaoui, 2016).

d) Cellules superficielles

Les cellules superficielles sont des cellules de grande taille, d'aspect polyédrique, à contour bien limité, à noyau pycnotique noir ou violet, à cytoplasme clair, transparent, éosinophile. Ces affinités tinctoriales varient suivant le degré de maturation de la cellule. Elle desquame en placards ou sous forme isolée (Gompel et Koss, 1996) (Figure 07).

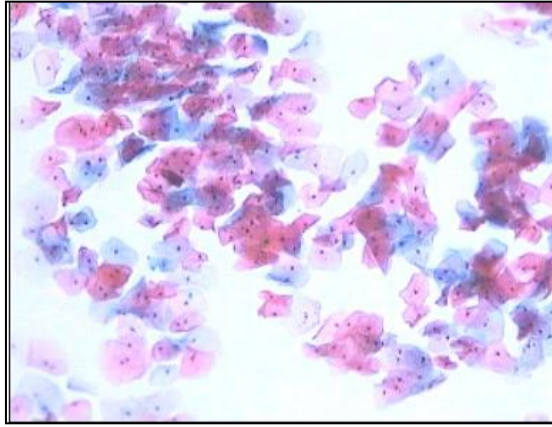


Figure 07 : Les cellules superficielles éosinophiles et cynophiles (Chaoui, 2016).

I.3.2. Au niveau de l'endocol

a) Les cellules endocervicales

La cellule endocervicale est faite d'une assise de cellules de forme cylindrique, de 20 à 30 μ de diamètre, à noyau allongé, situé à la partie basale. Ces cellules montrent :

- Vues par leur pôle apical, un aspect « d'alvéoles de la cire d'abeille ».
- Vues par leurs faces latérales, une disposition « palissadique ». Les cellules sont cynophiles et présentent parfois une bordure ciliée (Hadjeres, 1999) (Figure 08).

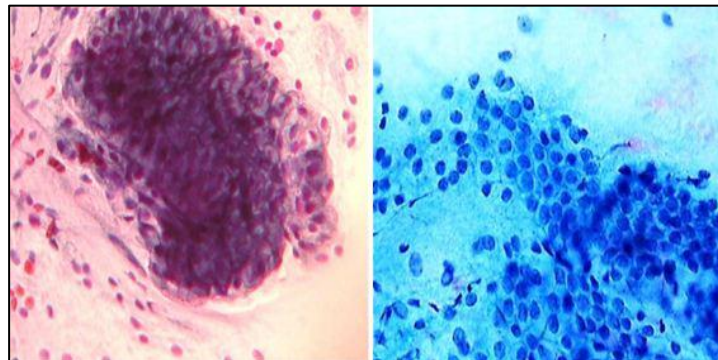


Figure 08 : Les cellules de l'endocol en "nid d'abeilles" (Chaoui, 2016).

II.1. Classification et structure des papillomavirus

Les papillomavirus humain (HPV) appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont de petits virus nus à acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin infectant la plupart des mammifères, des oiseaux, certains reptiles et poissons. Chaque HPV infecte une seule espèce hôte et l'on parle de papillomavirus humains (HPV) pour les génotypes infectant l'homme (**McBride, 2017**).

II.2. Génome de papillomavirus humain

Les génomes des HPV ont une taille d'environ 8000 Pb. Ils présentent d'une région non codante régulatrice (LCR) impliquée dans la régulation de l'expression des gènes viraux et dans la réplication de l'ADN viral ; une région codant les protéines précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) et une région codant les protéines tardives L1 et L2. La capsidie icosaédrique des HPV est composée de 360 protéines L1, assemblées en 72 capsomères, et d'un nombre variable de protéines L2 (**Buck et al., 2008**) (**Tableau I**) (**Figure 09**).

Tableau I : Les principales fonctions des protéines virales (**Buck et al., 2008**) .

Protéines	Fonctions
E1	Réplication du génome viral
E2	Réplication du génome viral Transcription des gènes viraux (répresseur de l'expression de E6 et E7) Maintenance des génomes viraux
E4	Désorganisation du cytosquelette facilitant la libération des virions
E5	Prolifération cellulaire par le recyclage de récepteurs aux facteurs de croissance (EGFR, PDGFR)
E6	Réactivation de la prolifération cellulaire, immortalisation et inhibition de l'apoptose (cible notamment p53)
E7	Réactivation de la prolifération cellulaire, instabilité génomique, inhibition de l'apoptose (cible notamment pRB)
L1	Protéine majeure de capsidie
L2	Protéine mineure de capsidie

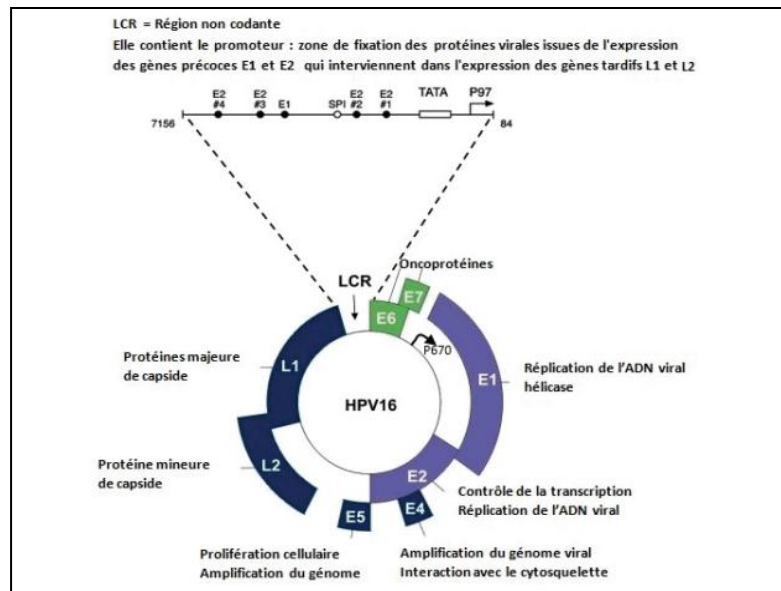


Figure 09: Représentation schématique du génome circulaire HPV16 (Naspetti *et al.*,2015).

II.3. Infection et réplication virale

Les infections par les HPV sont les infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes. Les HPV sont transmis lors des rapports sexuels, mais aussi à l'occasion de contacts cutanés. Au niveau du col de l'utérus, les cellules cibles des HPV sont les cellules basales de l'épithélium malpighien de l'exocol ou les cellules glandulaires de l'endocol (Schiffman *et al.*,2016).

Une population discrète de cellules cuboïdes localisées au niveau de la jonction squamo-cylindrique pourrait, après avoir été infectées, être à l'origine du développement des cancers du col de l'utérus (Herfs *et al.*,2012).

II.3.1. Le cycle viral de virus HPV

Le cycle viral de virus HPV peut être divisé en 4 étapes essentielles : l'entrée, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie du virus (Figure 11).

- **La rencontre et l'attachement du virus et de la cellule cible :** Le premier stade de l'infection est la rencontre du virus et de la cellule cible (Beaudin *et al.*,2014). La particule virale se lie au facteur d'attachement : les héparanes sulfates protéoglycanes de type 1 (HSPG1), présents au niveau de la matrice extracellulaire ou à la surface de la cellule, ensuite la capsid virale est transférée à un second site de liaison aux HSPG2 présents à la surface de la cellule. Le changement conformationnel induit, conduit à l'exposition de la partie N-terminale de la protéine L2 et au clivage de la furine. La cyclophiline B va favoriser cette étape. Ces événements semblent induire d'autres changements conformationnels qui conduisent à une perte d'affinité pour les HSPG et conduisent à l'endocytose du virus (Monsonogo, 2009) (Figure10).

- **Entrée et décapsidation** : Il est établi que le mécanisme d'entrée des HPV dans les cellules cibles diffère selon génotype viral : l'entrée du virus dans la cellule hôte se fait par endocytose à clathrines pour HPV 16. Les étapes de pénétration et de décapsidation aboutissent à la libération du génome viral dans le noyau de la cellule cible. Au cours de la pénétration du génome viral dans la cellule, celui-ci est partiellement ou totalement débarrassé des protéines qui le protégeaient dans le virions : ce processus de déshabillage est appelé « décapsidation ». Le génome qui pénètre dans le noyau de la cellule peut rester sous forme épisomale ou s'intégrer aux chromosomes de la cellule infectée (c'est le cas des cellules des lésions précancéreuses et cancéreuses) (Naspetti et al.,2015).
- **Expression des gènes viraux et amplification du génome viral** : Au sein de la cellule, le génome viral joue deux rôles distincts. D'une part, il permet l'expression des protéines virales nécessaires à la réplication du virus et ensuite à la formation de nouvelles particules virales. D'autre part, il est répliqué avant d'être encapsidé pour former de nouvelles particules virales (Montixi et al.,2015).
- **Assemblage et régalage des virions nouvellement formés** : Cette étape permet la diffusion du virus et la propagation de l'infection (Montixi et al.,2015).

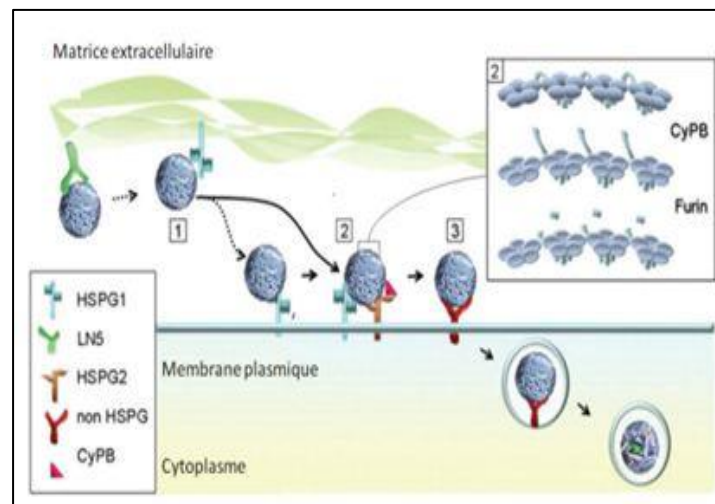


Figure 10 : Modèle de l'entrée d'HPV16 (Monsonogo, 2009).

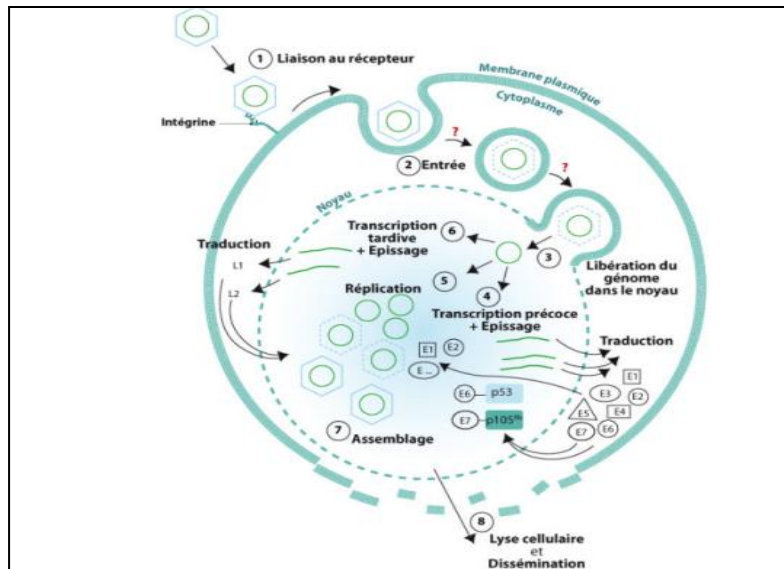


Figure 11 : Les étapes essentielles de cycle viral (Naspetti *et al.*, 2015).

II.4. Mécanismes moléculaires de la carcinogenèse associée aux papillomavirus humains à haut risque (HPV-HR)

II.4.1. Intégration du génome viral dans le génome cellulaire

La majorité des cancers invasifs comporte des séquences d'ADN d'HPV intégrées au génome cellulaire. Cette intégration, propre aux HPV-HR, est observée dès les stades précancéreux (Saunier *et al.*, 2008) et constitue une impasse dans le cycle de vie du virus qui ne pourra plus se répliquer. En effet, une partie du génome viral, comprenant tout ou une partie des phases ouvertes de lecture (POL) E1 et E2, est le plus souvent perdue après l'intégration. L'altération de la POL E2 entraîne une perte d'expression de la protéine correspondante, qui ne peut plus exercer son action inhibitrice sur le promoteur viral. Cela conduit à une surexpression des oncoprotéines virales E6 et E7 responsables du processus d'immortalisation et de transformation (Naspetti *et al.*, 2014).

II.4.2. Intégration de l'ADN

Dans le génome cellulaire se fait généralement au hasard, parfois à proximité de proto-oncogène comme MYC (Sastre-Garau *et al.*, 2000). Un exemple de mutagenèse insertionnelle a été décrit, conduisant à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs (affectée par l'intégration de l'ADN du HPV dans les cellules ME180 [APM-1]) (Reuter *et al.*, 1998). Aujourd'hui, l'utilisation des techniques de séquençage à haut débit apporte une meilleure caractérisation des modalités d'intégration des génomes d'HPV et une meilleure définition des jonctions virocellulaires (Holmes *et al.*, 2016).

II.4.3. Rôle d'E6 et d'E7 dans la carcinogénèse

De par sa structure (la présence de deux doigts de zinc et d'un domaine de liaison aux protéines à domaine PDZ), la protéine E6 possède de nombreux partenaires cellulaires et dérégule de nombreuses voies de signalisation. En association avec l'ubiquitine-protéine-ligase (E6AP), E6 favorise l'ubiquitinylation de p53 (**Scheffner et al.,1993**). Et sa dégradation par le protéasome 26S. E6 piège aussi p53 dans le cytoplasme et limite son activité transcriptionnelle nécessaire, par exemple, à la régulation du cycle cellulaire, à la réparation de l'ADN ou à l'induction de l'apoptose. E6 peut perturber l'activité de protéines de réparation de l'ADN comme 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) (**Srivenugopal et al.,2003**). Ou protéine de réparation de l'ADN (XRCC1) (**Iftner et al.,2002**). E6 dérégule aussi les mécanismes d'induction de l'apoptose. E6 joue un rôle fondamental dans l'immortalisation des cellules infectées en favorisant l'expression de la sous-unité catalytique la transcriptase inverse de la télomérase (hTERT) (**Gewin et al.,2001**). C'est en fait le complexe E6/E6AP qui interagit avec, et induit la dégradation de facteur de la transcription nucléaire, liaison Xbox 1 (NFX1)-91, un répresseur de l'expression de hTERT (**Xu M, et al.,2008**). Les transcrits codant hTERT sont aussi stabilisés par l'isoforme NFX1-123 (**Katzenellenbogen et al.,2009**). Par ailleurs, E6 active l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (**Clere et al.,2007**), et favorise le processus métastatique en ciblant les jonctions d'adhérence cellules-cellules ou cellules-matrice extracellulaire.

E7 est une protéine présentant deux motifs en doigt de zinc capables de se lier à et d'inactiver la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb (**Dyson et al.,1989**). Cette phosphoprotéine nucléaire, lorsqu'elle est hypophosphorylée, piège les facteurs de transcription de la famille E2F et bloque la cellule en phase G0/G1. En séquestrant et en induisant l'ubiquitinylation et la dégradation de p105Rb par le protéasome (**Gonzalez et al.,2001**), E7 favorise l'entrée des cellules en cycle et la transition G1/S. Il induit aussi l'expression des cyclines E et A et neutralise les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines p21 et p27 favorisant d'autant plus la prolifération cellulaire. Par ailleurs, E7 induit des instabilités génomiques caractérisées, notamment par des mitoses multipolaires (**Duensing et al.,2002**), suite à l'activation de sérine/thréonine kinases mitotiques comme Aurora B ou polo-like (**Thierry et al.,2004**).

Au final l'action combinée d'E7 et E6 sur plus de 200 partenaires cellulaires dérégule de très nombreuses voies moléculaires associées à la prolifération, à l'apoptose, aux réponses immunitaires, à la transition épithélio-mésenchymateuse et à l'invasion, conduisant à la transformation de la cellule (**Gupta et al.,2018**).

II.5. Épidémiologie des infections par HPV

La prévalence mondiale des infections par HPV (HR et BR) dans des frottis du col de l'utérus normaux est d'environ 12 % avec une grande disparité géographique : de 35,4 % dans les Caraïbes jusqu'à 1,7 % en Turquie. Il existe aussi une variation de prévalence en fonction de l'âge, qui est de l'ordre de 20 % chez les jeunes femmes de 18 à 25 ans et de moins de 10 % chez les femmes de plus de 65 ans (**Bruni et al.,2010**).

Le taux de détection d'ADN d'HPV augmente avec la sévérité des lésions du col de l'utérus. Dans une méta-analyse regroupant les résultats obtenus chez plus de 100 000 femmes, il a été évalué à 12 % dans des frottis normaux, à 52 % dans les frottis atypique squameuse celles indéterminés significances (ASC-US), à 76 % dans les frottis évocateurs d'une LIE-BG, à 85 % dans les frottis évocateurs d'une LIE-HG et dans 89 % des cancers du col de l'utérus (**Guan et al.,2012**). En réalité, il est admis que la totalité des cancers du col de l'utérus est associée à une infection par HPV ont démontré sur une série de plus de 1000 cas une prévalence d'ADN d'HPV-HR de 99,7 % en utilisant des techniques très sensibles (**Walboomers et al.,1999**). C'est l'HPV16 qui est le plus fréquemment détecté dans les frottis normaux et anormaux. Ce génotype représente 20 à 25 % des HPV dans les frottis normaux, ASC-US ou de bas grade. Cette proportion augmente à 47 % dans les LIE-HG pour atteindre plus de 60 % dans les cancers (**Guan et al.,2012**).

II.5.1. Épidémiologie des cancers associés aux HPV

Les HPV sont responsables d'environ 630 000 nouveaux cas de cancers se répartissant en 530 000 cas de cancers du col de l'utérus, 35 000 cas de cancers de l'anus, 29 000 cas de cancers de l'oropharynx, 8500 cas de cancer de la vulve, 13 000 cas de cancers du pénis, 12 000 cas de cancers du vagin, 4400 cas de cancers de la cavité orale et 3800 cas de cancers du larynx. Ce sont les pays les moins développés qui sont les plus touchés par les cancers associés aux HPV puisque plus des deux tiers des nouveaux cas de cancers du col de l'utérus y sont diagnostiqués. L'HPV16 est, à lui seul, responsable de près des deux tiers des cancers du col de l'utérus, et de la quasi-totalité des cancers HPV positifs aux autres localisations (**Martel et al.,2017**).

II.6. Histoire naturelle de col utérin

II.6.1. Lésions histologiques cervicales

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (**Figure 12**), comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) (**Woodman et al.,2001**), et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais l'histoire naturelle est moins connue (**Hantz et al.,2006**).

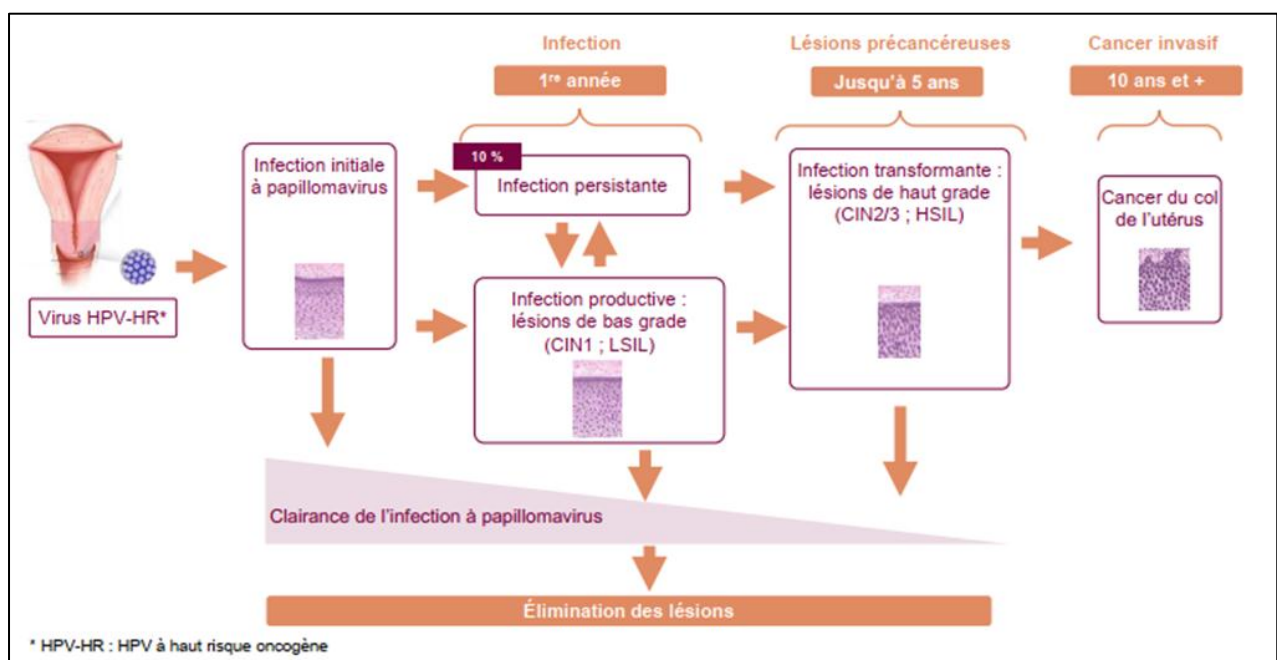


Figure 12 : L'histoire naturelle de cancer du col utérin (**Shiffman et al.,2020**).

Pour chaque lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion), vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN 3 (ne pouvant être dissociées d'un carcinome *in situ*) (**Tableau II**) (**Franco et al.,2002**). La clairance virale est attestée par la non-détection de l'ADN viral par les tests actuellement disponibles, les connaissances actuelles ne nous permettent cependant pas de dire avec certitude que le virus a complètement disparu ou qu'il est plutôt dans un état latent indétectable (**Moscicki et al.,2006**).

Tableau II : Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN.

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieur	Progression vers un cancer invasif
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	<56%	-	>12%

(Ostor, 1993)

II.6.2. Lésions malpighiennes intraépithéliales

Les lésions débutent à la zone de jonction, zone de transformation, puis évoluent de différentes manières. Celles-ci assurent la régénération de l'épithélium normal, et donnent naissance aux cellules métaplasiques et atypiques à l'origine de néoplasies cervicales (Hammouda, 2014) (Figure 13).

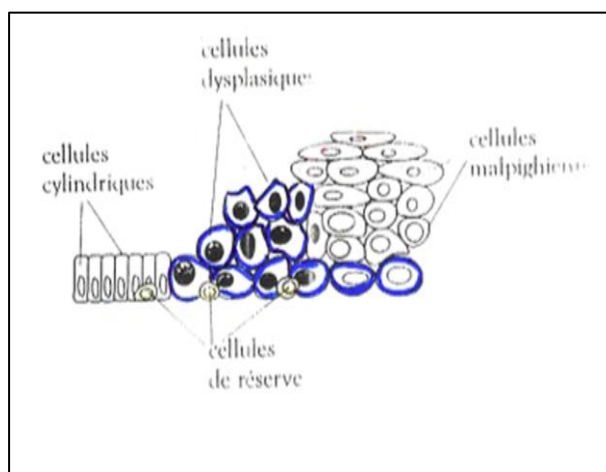


Figure 13 : Schéma de la zone de transformation ou jonction montrant les cellules malpighiennes, les cellules cylindriques et les cellules de réserve (Hammouda, 2014).

II.6.2.1. Critères cytologiques des anomalies des cellules épithéliales malpighiennes

Les anomalies des cellules épithéliales malpighiennes comportent quatre groupes : ASC, Bas grade, Haut grade et le carcinome épidermoïde infiltrant.

a. Cellules malpighiennes atypiques (ASC)

Il est à souligner que le groupe des lésions ASC a été créé pour désigner une interprétation d'un ensemble de cellules, et non pas pour l'interprétation de cellules individuelles « isolément ». Ce groupe est subdivisé en ASC-US et ASC-H (Franceschi et al., 2004).

a.1) Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US)

Les lésions d'ASC-US correspondent à des atypies cellulaires évoquant le diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade, mais qualitativement ou quantitativement, elles sont insuffisantes pour l'affirmer. Ces atypies intéressent les cellules malpighiennes matures. Les cellules atypiques sont peu nombreuses, isolées ou groupées en petits amas. Le noyau est peu modifié, sa taille est de deux et demi à trois fois la taille du noyau d'une cellule intermédiaire. Le rapport nucléo/cytoplasmique est légèrement augmenté avec une discrète variation de la forme du noyau. Dans ce type de lésion, il ne doit pas exister de cellules koilocytaires (**Franceschi et al.,2004**).

a.2) Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (ASC-H)

Le terme de lésion d'ASC-H est réservé à un petit sous-groupe des lésions ASC correspondant à des cellules atypiques évoquant une lésion de Haut grade, mais qualitativement ou quantitativement, elles sont insuffisantes pour l'affirmer, soit par exemple les noyaux de ces cellules sont augmentés de taille, leur rapport nucléo/cytoplasmique est élevé, mais que la texture chromatinienne n'est pas perturbée, soit que le nombre des cellules avec atypies est si faible qu'il ne permet pas d'affirmer le diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL). Le taux des ASC-H ne doit pas dépasser 10% de l'ensemble des ASC. Dans le sous-groupe ASC-H, les cellules atypiques sont peu nombreuses intéressant surtout des cellules en métaplasie immature, groupées en petits amas ou des cellules isolées. Le noyau est augmenté de volume, le rapport nucléo/cytoplasmique est très élevé. Les modifications chromatiniennes sont moins prononcées que dans les Haut grade (**Franceschi et al.,2004**).

b. Lésion malpighienne intra épithéliale de Bas grade (LSIL)

Les Bas grade (LSIL) sont des atypies cellulaires, englobant la « dysplasie légère », « CIN1 » et « Koilocytose ». Ces lésions sont toutes associées à l'infection HPV, elles ont le même comportement biologique et la même conduite à tenir. Dans la lésion de Bas grade, les atypies intéressent, de nombreuses cellules, de type intermédiaire ou superficiel, isolées ou groupées en amas. Les noyaux sont légèrement augmentés de volume; les cellules sont parfois binucléées. La chromatine est homogène, régulièrement répartie ou finement granulaire. Le nucléole est généralement absent. La membrane nucléaire est variable, elle peut être lisse ou irrégulière. Le cytoplasme est abondant aux limites précises avec un rapport nucléo/cytoplasmique légèrement élevé. Ces cellules peuvent montrer des aspects de kératinisation marquée. Lorsque en plus des atypies sus décrites, la cellule atypique comporte une vacuole perinucléaire et en périphérie une densification cytoplasmique, on parle de « koilocyte » (**Franceschi et al.,2004**).

c. Lésion malpighienne intra épithéliale de Haut grade (HSIL)

Les lésions Haut grade (HSIL) correspondent à des atypies des cellules profondes. Les cellules sont donc le plus souvent de petite taille, au cytoplasme réduit, les cellules atypiques sont nombreuses ; elles desquament isolément ou en amas. La taille des noyaux est très variable, le plus souvent volumineux, il est hyperchrome irrégulier, la chromatine est hétérogène, granulaire. La membrane nucléaire est irrégulière, anfractueuse. Le nucléole peut apparaître. Le cytoplasme est réduit, il peut être kératinisé ; le rapport nucléo/cytoplasmique est très élevé (Marsan *et al.*,2004).

d. Carcinome épidermoïde

C'est une prolifération néoplasique maligne, infiltrant faite de cellules malpighiennes, présentant des degrés variables de différenciation. Bethesda distingue le carcinome épidermoïde kératinisant et le carcinome épidermoïde non kératinisant. Le diagnostic cytologique du carcinome épidermoïde est relativement facile (Bouhadaf *et al.*,2016).

d.1) Carcinome épidermoïde kératinisant

Les cellules tumorales desquament le plus souvent en éléments isolés, plus rarement en placards. Le fond est nécrotico-hémorragique. Les cellules malpighiennes tumorales, sont le plus souvent ovales ou allongées (en têtard) ou de forme monstrueuse. Elles comportent un cytoplasme dense orangéophile, présence de perles cornées. Les noyaux sont de taille et de forme très variable. La chromatine est dense irrégulière, mottée. Les nucléoles sont présents mais moins apparents que dans le carcinome épidermoïde non kératinisant (Bouhadaf *et al.*,2016).

d.2) Carcinome épidermoïde non kératinisant

Le diagnostic se fait parfois au faible grossissement avec un fond nécrotico-hémorragique marqué et une population cellulaire très riche et hétérogène. Cette dernière est représentée par de nombreuses cellules et placards cellulaires syncytiaux aux limites imprécises. Les cellules sont de taille et de forme variée. Les noyaux sont très atypiques parfois multiples réalisant des cellules multinucléés tumorales et des aspects de cannibalisme. Les nucléoles sont proéminents (macronucléoles) (Marsan *et al.*,2004).

Matériel et Méthodes

La présente étude a été réalisée sur une période de 03 mois, s'étalant du mois de Mars au mois de Juin 2021. Le diagnostic cytologique de la population féminine a été effectué dans les structures suivantes :

- L'unité de Ben azouz – Wilaya de Tipaza.
- EPH Koléa – Wilaya de Tipaza.
- L'unité de Sidi rached – Wilaya de Tipaza.

Par ailleurs, l'objectif assigné à cette étude consistait à déterminer l'évaluation de la prévalence de dépistage du HPV, et des lésions précancéreuses du col utérin au niveau de plusieurs unités de la wilaya de Tipaza pendant les 03 années (2018-2019-2020).

I.1. Matériel

L'étude cytologique du frottis cervical-vaginal nécessite un matériel spécifique, et des éléments pré-analytiques, et toute une procédure pour obtenir un frottis prêt à l'analyse.

I.1.1. Matériel non biologique (annexe 01)

I.1.2. Matériel biologique

Les différents prélèvements sont accompagnés d'un document comprenant des renseignements personnels et cliniques (**annexe 02**), et de deux lames portant le matériel biologique prélevé par biopsie au niveau l'exocol et l'endocol. Ces dernières seront adressées au laboratoire de cytologie, où ces documents seront étiquetés et les lames gravées.

I.2. Méthodes

I.2.1. Protocole de l'étude cytologique

- **Gravage** : Il se fait à l'aide d'un crayon à diamant.
- **La coloration de Papanicolaou**

a) Principe

La coloration Papanicolaou (**1956**), est une coloration polychrome qui permet de différencier les cellules en fonction de leurs maturités et de leurs activités métaboliques. Elle est composée de trois colorants:

- L'hématoxyline de Harris qui 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 grâce à 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. Cette coloration est spécifique pour les frottis cervico-vaginaux (FCV), et elle a un grand intérêt dans le diagnostic précoce du cancer du col utérin et des lésions précancéreuses.

b) Les étapes de la coloration

Elle se fait à l'aide d'une batterie (**Figure 14**), selon les étapes suivantes (**Tableau III**).

Tableau III : Les différentes étapes de la coloration.

Étapes	Bains utilisés
01	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alcool Ethylique à 80° pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 70° pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 50° pendant 30s. ➤ Eau distillée pendant 30s. ➤ Hématoxyline de Harris pendant 1min 30s à 2 mn. ➤ Lavage eau courante ➤ Eau distillée pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 50° pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 70° pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 80° pendant 30s. ➤ L'orange G (OG 6) pendant 1min 30s. ➤ Alcool Ethylique à 95° pendant 30s.
02	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alcool Ethylique à 95° pendant 30s. ➤ Eosine-Azur (EA 50) pendant 1min 30s. ➤ Alcool Ethylique à 95° pendant 30s. ➤ Alcool Ethylique à 95° pendant 30s. ➤ Alcool Absolu pendant 30s. ➤ Xylène.

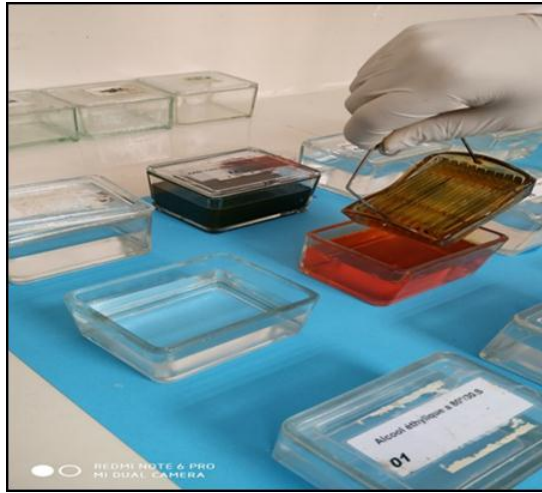


Figure 14 : Coloration des frottis cervico-vaginaux (photo originale).

- **Montage** : Quelques gouttes d'eukitt ont été déposées sur des lames avant d'être placées sur les lamelles. L'ensemble lame et lamelle a été par la suite séché à l'air libre (**Figure 15**).

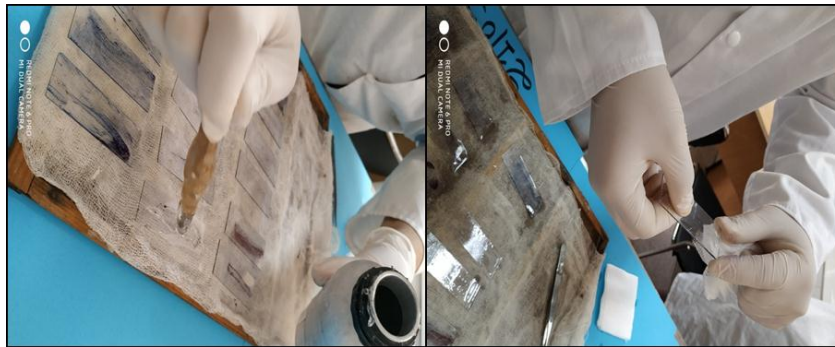


Figure 15 : Le montage des lames avec les lamelles via l'eukitt (photo originale).

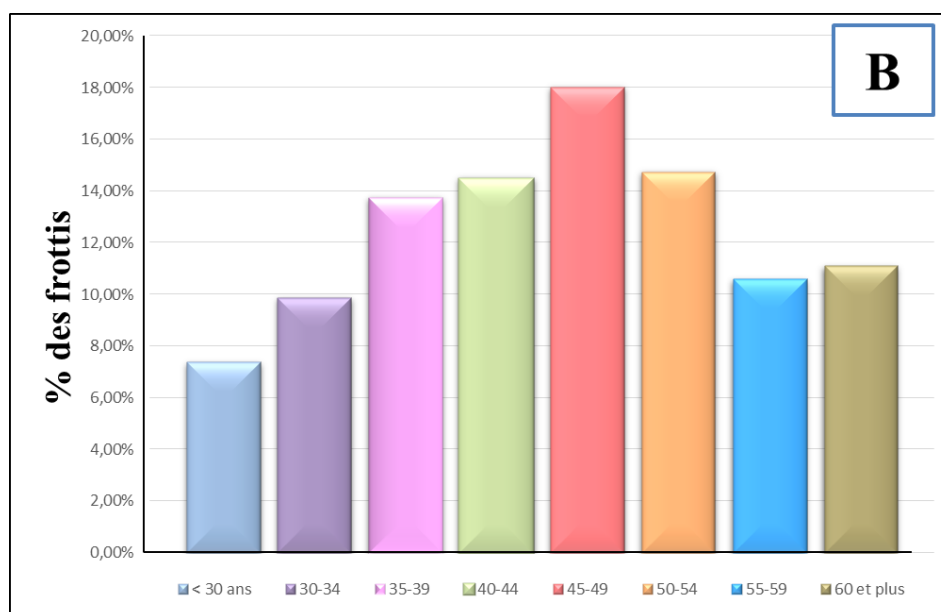
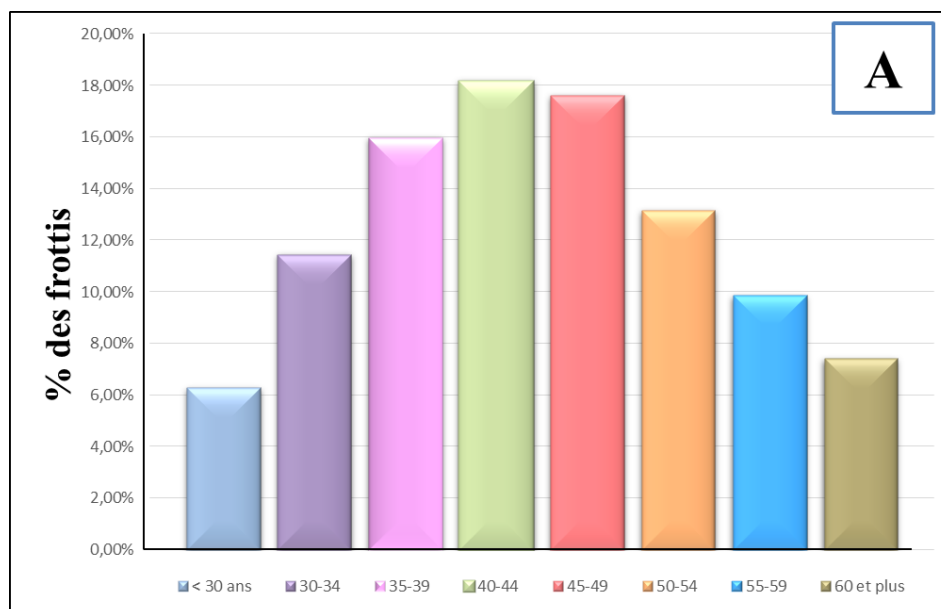
- **La lecture** : Une fois la cytologie terminée, les lames ont été observées à l'aide d'un microscope optique à Gr : *40. Les images obtenues à l'aide d'une caméra de téléphone.

Résultats et Discussion

Les résultats sont obtenus à partir d'une étude réalisée entre 2018 et 2020 de l'HPV, au sein d'un échantillon pris de trois unités « Tipaza ». Ce qui a permis l'obtention de la répartition par unité; répartition par tranche d'âge, infection par l'HPV, facteurs de risque ainsi que les lésions associées sur un plan cytologique.

II.1. Répartition des frottis selon les tranches d'âge

Le pourcentage des frottis admis de l'unité de Ben azouz, de EPH Koléa et de Sidi rached selon les tranches d'âge (**Annexe 03**), est représenté dans la figure 16.A, la figure 16.B et la figure 16.C :



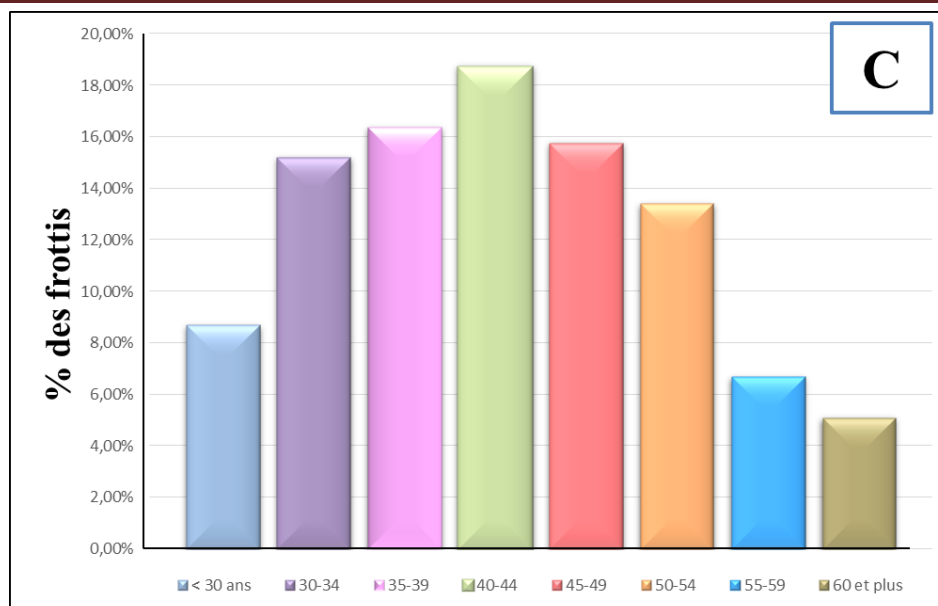


Figure 16 (A,B et C) : Répartition des frottis admis selon les tranches d'âge (l'unité de Ben azouz, EPH Koléa, l'unité de Sidi rached).

Les résultats obtenus lors de la présente étude révèlent une valeur maximale pour la tranche d'âge [40- 44]ans au niveau de deux unités, on trouve donc en premier lieu l'unité de Sidi rached avec un pourcentage de 18,73% (**Figure 16.C**), suivi par l'unité de Ben azouz avec un pourcentage de 18,16% (**Figure 16.A**). Par contre, concernant la dernière unité de EPH Koléa, nous avons obtenu une valeur maximale pour la tranche d'âge [45- 49]ans avec un pourcentage de 18,03% (**Figure 16.B**). Les mêmes observations ont été déjà signalées par Ferruccio et *al.*, (2004), où ils ont trouvé que les femmes âgées entre 35 et 44 ans sont les plus participantes à l'étude (197 femmes). Par contre nos résultats ne rejoignent pas ceux de Lazcano-Ponce et *al.*, qui lors de leur étude menée en 2001, ont rapporté que les participantes sont plus nombreuses pour la tranche d'âge 25-34ans (20,9%).

Concernant le taux le plus bas, il est enregistré au niveau de l'unité de Sidi rached pour la tranche d'âge de 60ans et plus avec un pourcentage de 5,11% (**Figure 16.C**), suivi par l'unité de Ben azouz et de EPH Koléa avec un pourcentage de 6,29% et 7,38% (**Figure 16.A et la figure 16.B**) respectivement, pour la tranche d'âge moins de 30 ans. A partir de notre étude nous avons constaté que le dépistage s'effectue assez tardivement, peut être due à l'absence de la sensibilisation et la nécessité de réaliser ces frottis avant les trentaines. Il est à noter que nos résultats corroborent avec ceux de Molano et *al.*, (2002), qui ont observé une diminution de participation (5,7%) pour les femmes avaient plus de 55ans.

II.1.2. Répartition des patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge

Le pourcentage des frottis HPV^{positif} des patientes selon les tranches d'âge (**Annexe 04**), est représenté dans la figure 17 :

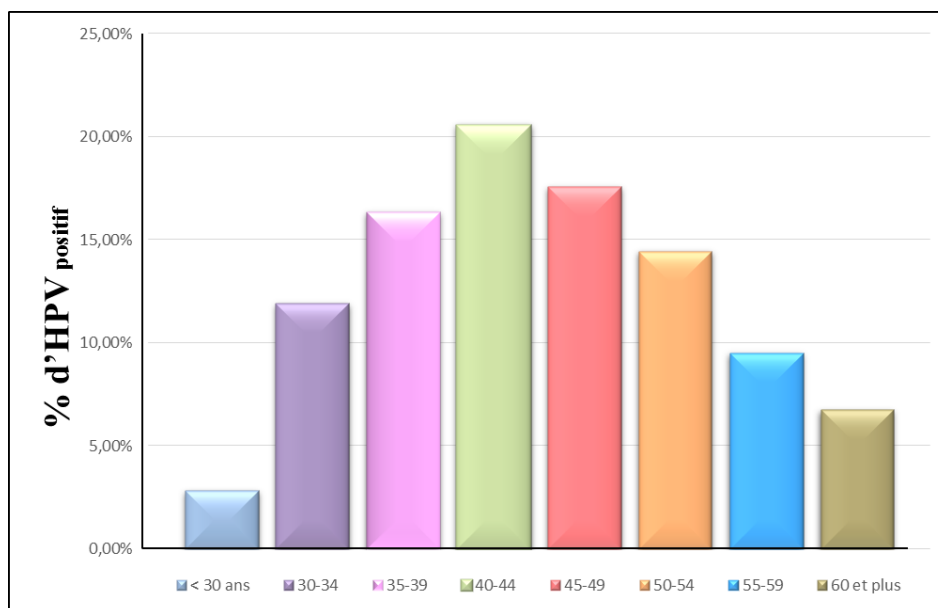


Figure 17 : Répartition de patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge.

A partir de ces résultats, nous avons observé un taux élevé (21%) pour la tranche d'âge [40- 44] ans, suivi par des taux de 18% et 16% pour les tranches d'âge [45- 49]ans et [35- 39]ans respectivement. Par contre, nous avons remarqué un taux plus ou moins faible (3%) pour les patientes jeunes [≤ 30 ans] (**Figure 17**).

Il est à noter que nos résultats ne corroborent pas avec ceux de Gonthier (**2019**), qui a rapporté que les femmes de moins de 30 ans sont la catégorie la plus touchée par l'HPV avec un pourcentage de 40%. D'autres recherches réalisées par Colleen (**2013**), a montré que 29,3% des femmes de moins de 30 ans sont les plus infectées par l'HPV. Ces mêmes observations ont été déjà signalé par De vuyst et *al.*, (**2009**), suite à 18 études incluant entre 897-46 900 femmes de 14 pays (principalement l'Europe), où ils ont remarqué un pic pour l'HPV à haut risque avant l'âge de 25 ou 30ans.

II.1.3. Corrélation entre les facteurs de risque et le nombre d'atteinte par l'HPV

Le pourcentage des frottis HPV^{positif} en fonction des facteurs de risque (tabagisme, nombre de partenaire, âge précoce de premier rapport, infections répétées, autres facteurs) (**Annexe 05**), est représenté dans la figure 18.A, la figure 18.B et la figure 18.C :

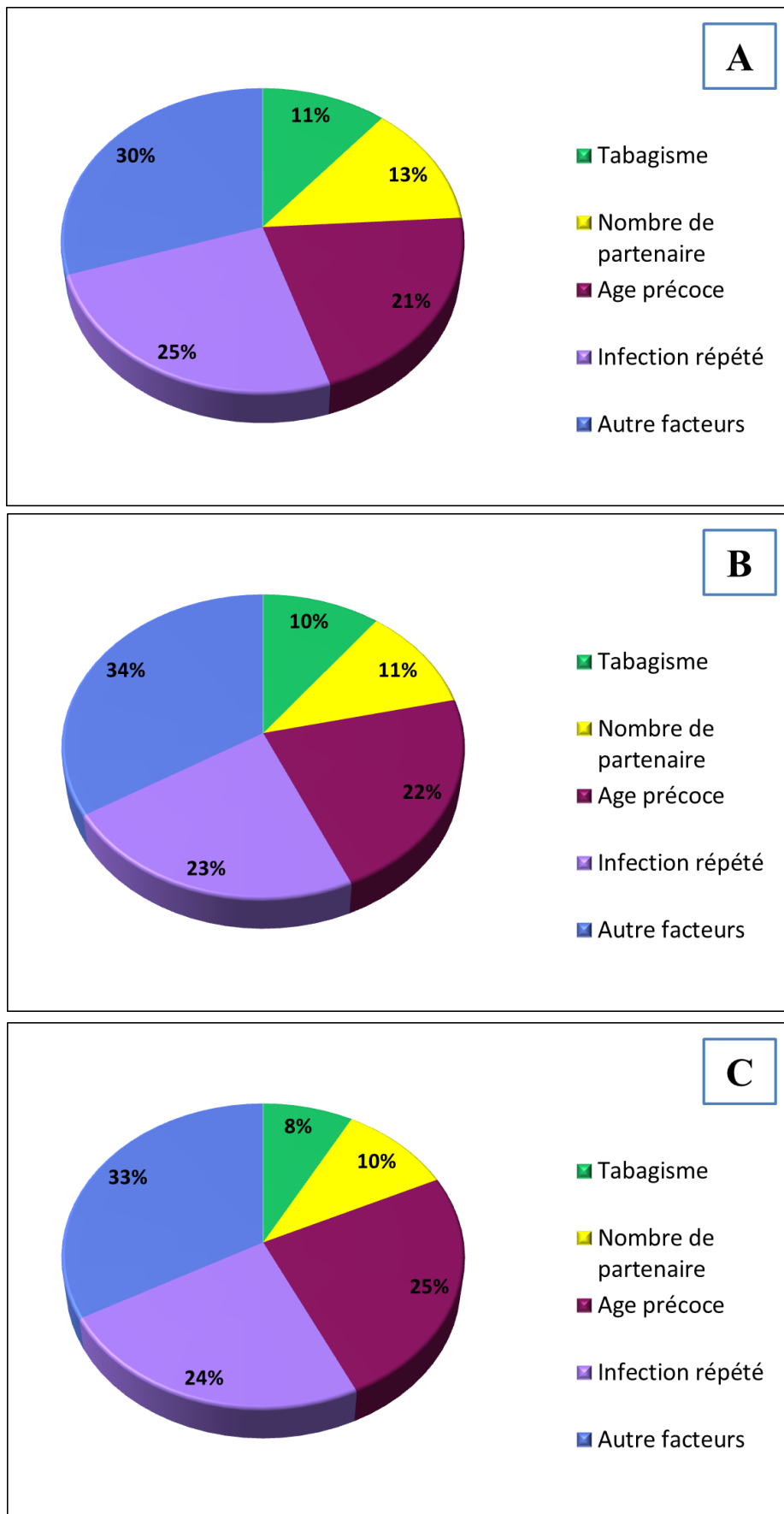


Figure 18 (A, B et C) : Répartition des frottis HPV selon les facteurs de risque (l'unité de Ben azouz, EPH Koléa, l'unité de Sidi rached).

a) Tabagisme

En vu des résultats obtenus lors de l'étude des frottis signalés HPV^{positifs} en fonction de facteur de risque (tabagisme), un taux minimal est observé par rapport aux autres facteurs de risques pour les trois unités : 7,90% pour l'unité de Sidi rached (**Figure 18.C**), suivi par EPH Koléa avec un pourcentage de 10,04% (**Figure 18.B**), et en dernier l'unité de Ben azouz avec un pourcentage de 11% (**Figure 18.A**). Cette diminution peut être expliquée par le fait que la consommation du tabac est considérée comme un sujet tabou.

Notons que nos résultats ne rejoignent pas ceux de Tifaoui et *al.*, qui lors de leur étude menée en 2018, ont observé que le tabagisme était le principal facteur de risque par rapport aux autres facteurs, avec un pourcentage de 37,5% . Cinq ans auparavant, Clark et *al.*, ont énoncé une prévalence importante d'HPV (63,5%) chez les sujets fumeurs, pour la tranche d'âge de 18 à 25ans. D'ailleurs, Oh et *al.*, (2008), avaient aboutie à des résultats similaires, où ils ont montré un taux élevé des patientes infecté par l'HPV (41,7%) chez des étudiantes cornéennes âgées de 17 à 26ans qui fument déjà.

Dans la majorité des études épidémiologiques, le tabagisme a été associé de manière significative aux lésions intraépithéliales squameuses (LIS) et au cancer du col de l'utérus (**Winkelstein, 1986 ; Winkelstein, 1990**), car il augmente la durée des infections par l'HPV oncogène et diminue l'élimination de ces dernières (**Giuliano et al., 2002**). La concentration élevée de nicotine, de cotinine et de nitrosamines spécifiques du tabac dans le mucus cervical, entraîne une altération de la fonction immunitaire, l'accumulation de radicaux libres et la stimulation de l'infection par l'HPV et du carcinome cervical (**Szarewski et al., 1998**).

b) Nombre de partenaire

Concernant les résultats de nombre de partenaire, un taux minimal est observé dans l'unité de Sidi rached avec un pourcentage de 10,02% (**Figure 18.C**), suivi par EPH Koléa avec un pourcentage de 11,08% (**Figure 18.B**), et en dernier lieu avec un pourcentage de 13% pris de l'unité de Ben azouz (**Figure 18.A**). Ces valeurs sont dues au fait que le nombre réel de partenaires qui n'est pas déclaré correctement, aussi considéré comme sujet tabou pour les algériennes.

Il est a noté que nos résultats avec ceux de Vinodhini et *al.*, (2012) ne sont pas similaire, l'étude de 2012 a signalé que ce facteur de risque est le plus important par rapport aux restes des facteurs, où ils ont trouvés que 66,96% des femmes infectées par l'HPV avaient déjà plus d'un partenaire. Un an plus tard, Colleen a constaté lui aussi que les femmes qui avaient plus d'un partenaire, étaient les plus susceptibles d'être infectée par l'HPV (83,4%). D'après Munoz et *al.*, (1996), ont montré que parmi 630 femmes infectées par l'HPV, ont eu déjà un statut sexuel très actif (+6 partenaires : 33,3% HPV^{Positif}).

Le comportement sexuel et les caractéristiques du partenaire sont les principaux facteurs de risque d'infection par l'HPV chez les jeunes femmes (**Burk et al., 1996**).

c) Age précoce de premier rapport

D'après nos résultats, nous avons remarqué que ce facteur de risque est classée en 3^{ème} place par rapport aux autres facteurs pour les trois unités, tandis que le taux le plus élevé était au niveau de l'unité de Sidi rached (25,02%) (**Figure 18.C**), on trouve ensuite le résultat des deux autres unités (EPH Koléa et l'unité de Ben azouz) montrant un pourcentage de 22,03% et 21%, respectivement (**Figure 18.B et la figure 18.A**). Cela peut être expliqué que les femmes de cette étude ont déjà eu des rapports sexuels très précoces (à partir de l'âge 12 ans jusqu'à 18 ans), ce résultat est tiré à partir de quelque fiches.

D'après Colleen (**2013**), sur 283 femmes, 41,3% qui ont été infectées par l'HPV, ont eu déjà des rapports sexuels à un âge précoce. Dans la même année, Sarma et *al.*, ont constaté eux aussi que les femmes mariées avant l'âge de 16 ans présentaient une prévalence accrue du l'HPV (15,0%) . Le risque accru d'infection par l'HPV chez les femmes qui ont leur premier rapport sexuel à un âge très précoce, s'explique par le fait que ce dernier peut introduire un agent carcinogène dans l'épithélium cervical, ce qui peut rendre ces femmes plus sensibles à l'infection par l'HPV (**Biswas et al.,1997**).

d) Infections répétées

A partir des résultats ; les infections répétées sont classées en 2^{ème} place par rapport aux autres facteurs de risque pour les trois unités, avec un taux élevé de 25% au niveau de l'unité de Ben azouz (**Figure 18.A**), suivi par un pourcentage de 24,05% à l'unité de Sidi rached (**Figure 18.C**), et 23,02% à EPH Koléa (**Figure 18.B**).

D'ailleurs Wenbo et *al.*, (**2018**), ont rapporté que 19,84% des femmes infectées par l'HPV, ont eu déjà présentées des cervicites.

Cependant, l'incidence élevée et la longue durée du HPV suggèrent que d'autres facteurs sont impliqués dans l'induction du néoplasie cervical intraépithéliale (CIN) (**Daling et al.,2002 ; Lehtinen et al.,2003**), notamment le virus de l'herpès simplex (HSV) (**Smith et al.,2002**) et *Chlamydia trachomatis* (**Smith et al.,2004 ; Silins et al., 2005**). Il est probable que l'HPV et *C. trachomatis* soient des co-variables/cofacteurs liés au comportement sexuel, où ils induisent des CIN de manière synergique. Les données disponibles indiquent une association possible entre les infections à HPV et à *C. trachomatis* et l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus, en induisant l'expression de médiateurs pro-inflammatoires, en modifiant l'adhésion cellulaire et en affectant la différenciation cellulaire (**Simonetti et al.,2009**). En 2006, Finan et *al.*, rapportent que les femmes infectées par le

virus de l'herpès simplex, sont les plus touchées par l'HPV (HSV-1 : 43,3% HPV^{Positif} , HSV-2 : 20,9% HPV^{Positif}).

e) Autre facteurs

Ce résultat englobe multiples maladies, dont le diabète, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), etc. Nous avons remarqué que ce dernier affecte l'infection par l'HPV en premier lieu par rapport aux autres facteurs, avec un taux maximal de 33,83% au niveau de EPH Koléa (**Figure 18.B**), suivi par l'unité de Sidi rachad (33,01%) (**Figure 18.C**), et en dernier l'unité de Ben azouz (30%) (**Figure 18.A**).

La prévalence de l'infection par l'HPV est plus élevée chez les femmes infectées par le VIH (**Loui et al.,2008**). Les altérations du système immunitaire liées au VIH semblent augmenter le risque de progression vers le cancer du col (**Hawes et al.,2006 ; Strickler et al.,2003**).

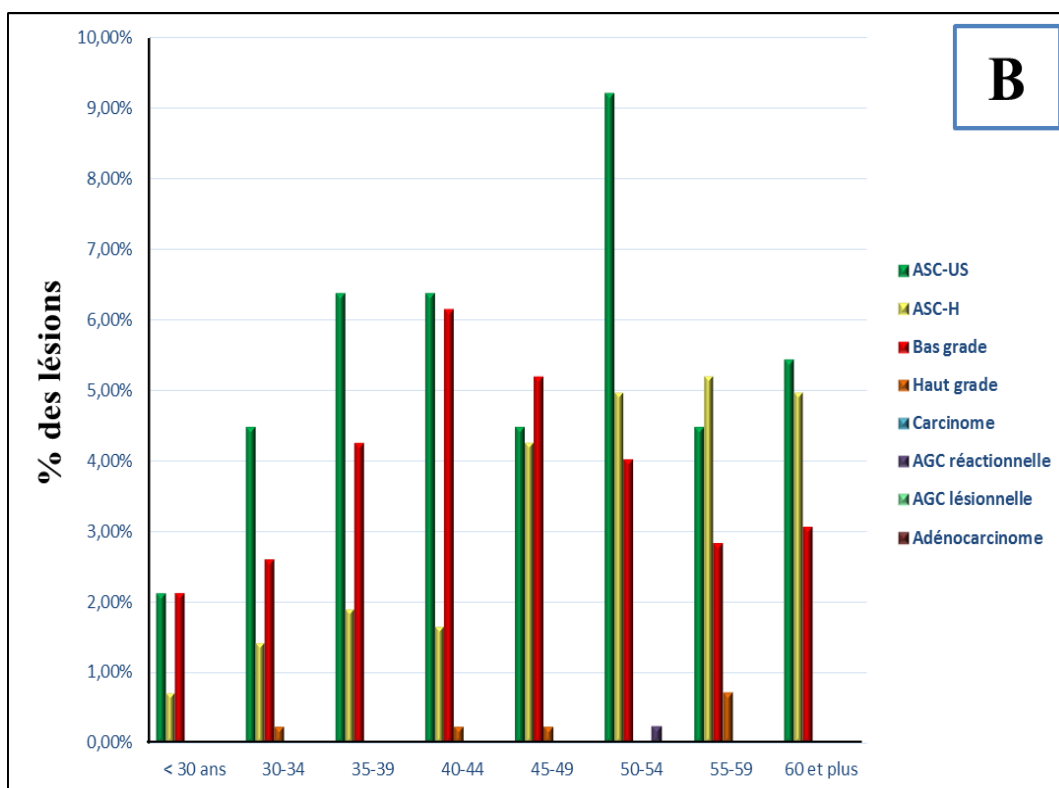
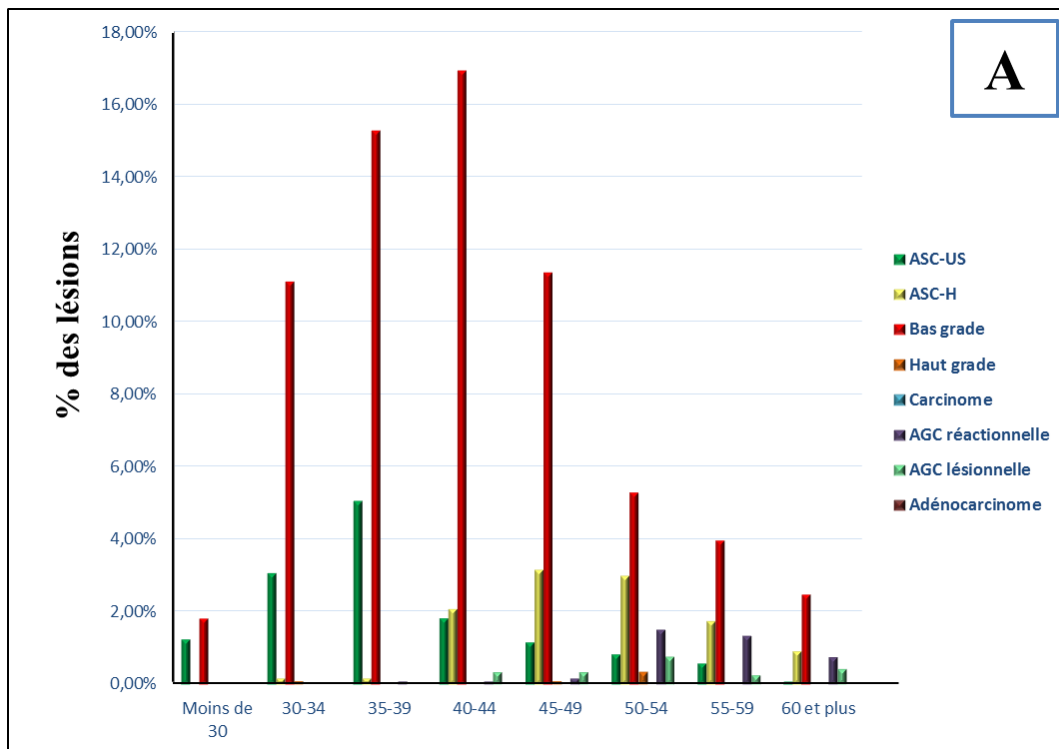
L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) et la multiparité sont des facteurs de risque potentiels de pré-cancer du col de l'utérus, le néoplasie cervical intraépithélial 3 (CIN3), d'ailleurs les femmes qui sont infectées par l'HPV (45%), étaient déjà des utilisatrices de CO (**Castle et al.,2005**). De-Villiers (**2003**) suggère que l'utilisation de CO, agissant via des éléments de réponse des hormones stéroïdiennes dans le génome du HPV, qui augmente l'expression virale de E6 et E7. Il est donc concevable que l'utilisation des CO pourrait favoriser la transition de CIN3 vers un cancer invasif, peut-être en augmentant l'expression de ces oncoprotéines.

D'après Munoz et al., (**2002**) lors d'une étude internationale multicentrique, ont observé un risque élevé de cancer du col de l'utérus chez les femmes multipares, le risque étant multiplié par 4 chez les femmes ayant eu 7 naissances ou plus.

Selon Liu et al., (**2015**) et Lee et al., (**2010**), ont rapporté que le diabète augmente la pathogénicité du l'HPV dans différentes maladies. Par exemple, les patients atteints de diabète de type II présentent un risque accru de cancers associés au HPV, notamment le cancer du col de l'utérus et le cancer de la tête et du cou.

II.1.4. Répartition des patientes atteintes d'HPV selon les lésions précancéreuse et cancéreuse en corrélation avec les tranches d'âge

Le pourcentage des frottis HPV en fonction des lésions précancéreuse et cancéreuse avec les tranche d'âges (**Annexe 06**), est représenté dans la figure 19.A, la figure 19.B et la figure 19.C :



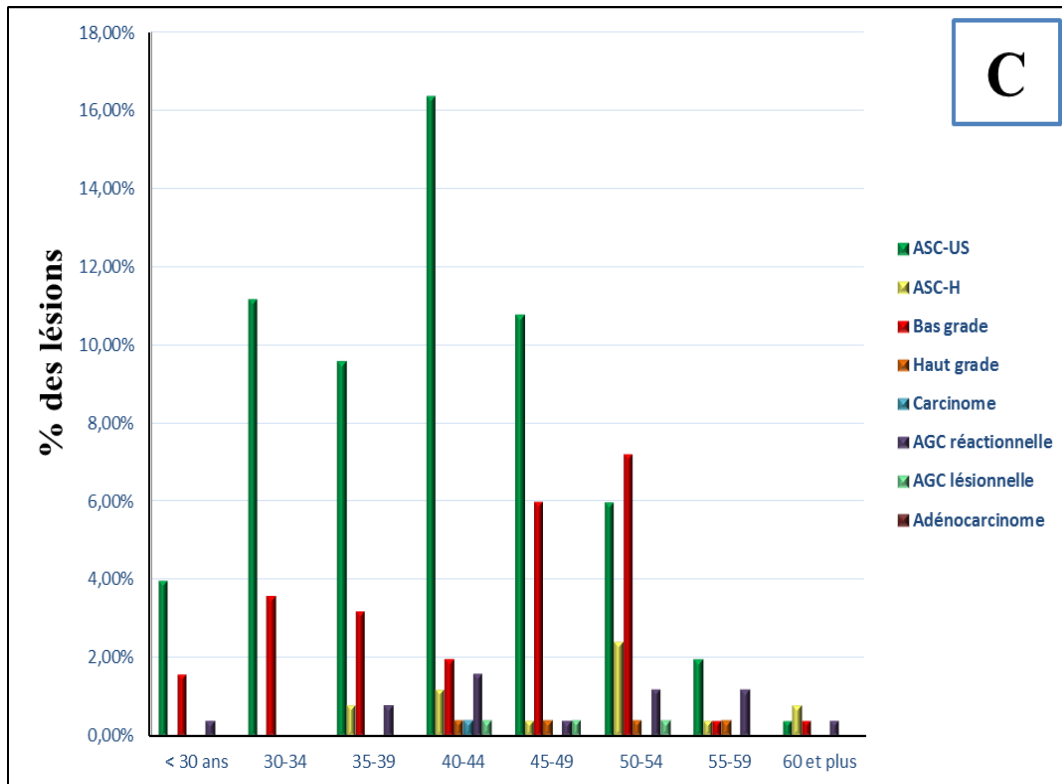


Figure 19 (A, B et C) : Répartition des cas d'HPV selon le type de lésion et les tranches d'âge (l'unité de Ben azouz, EPH koléa, l'unité de Sidi rached).

En ce qui concerne le pourcentage des cas d'HPV et plus précisément l'ASC-US, nous avons trouvé que le taux le plus élevé est représenté au niveau de l'unité de Sidi rached pour la tranche d'âge 40-44 ans (16,4%) (**Figure 19.C**), suivi par EPH Koléa (9,22%) pour la tranche d'âge 50-54 ans (**Figure 19.B**), et en dernier lieu l'unité de Ben azouz (5,07%) pour la tranche d'âge 35-39ans (**Figure 19.A**).

Concernant les taux de lésions d'ASC-H, nous avons obtenu un taux élevé (5,2%) pour la tranche d'âge [55-59]ans au niveau de EPH Koléa (**Figure 19.B**), suivi par un taux (3,16%) pour la tranche d'âge [45-49]ans à l'unité de Ben Azouz (**Figure 19.A**), et en dernier lieu de l'unité de Sidi rached qui représente un taux (2,4%) pour la tranche d'âge [50-54]ans (**Figure 19.C**). D'ailleurs nous avons remarqué des taux différents pour les lésions Bas grade qui sont présentées pour la tranche d'âge [40-44]ans au niveau de deux unités avec (16,96% à l'unité de Ben azouz et 6,15% à EPH Koléa) (**Figure 19.A, B**), par contre au niveau de l'unité de Sidi rached, le taux (7,2%) est représenté pour la tranche d'âge [50-54]ans (**Figure 19.C**). Pour les lésions de haut grade, le taux le plus élevé (0,71%) est signalé pour la tranche d'âge [55-59] ans à EPH Koléa (**Figure 19.B**), suivi par un taux (0,4%) à l'unité de Sidi rached mais avec une tranche d'âge différente [40-59]ans (**Figure 19.C**), et en dernier lieu un taux (0,33%) à l'unité de Ben azouz (**Figure 19.A**). À partir les résultats des lésions carcinome, nous n'avons pas trouvé des cas représentant ce type de lésions pour tous les deux unités de Ben azouz

et de EPH Koléa (**Figure 19.A, B**), par contre à l'unité de Sidi rached nous avons trouvé un taux bas (0,4%) pour la tranche d'âge [40-44]ans (**Figure 19.C**).

Pour les résultats des lésions de type AGC réactionnelle, nous avons remarqué pour la tranche d'âge [50-54]ans des taux différents pour tous les deux unités de Ben azouz et de EPH Koléa (1,5% et 0,24%) respectivement (**Figure 19.A, B**), et par rapport le taux le plus élevée enregistrée (1,6%), est montré pour la tranche d'âge [40-44]ans à l'unité de Sidi rached (**Figure 19.C**). Concernant les lésions de AGC lésionnelle, nous n'avons pas trouvé des cas représentant ce type de lésions au niveau de EPH Koléa (**Figure 19.B**), alors qu'au niveau des autres unités nous avons obtenu des taux faibles (0,75% et 0,4%) pour des tranches d'âge différentes (50-54 ans, 40-54 ans) pour l'unité de Ben azouz et l'unité de Sidi rached respectivement (**Figure 19.A, C**). Pour le dernier type de lésions Adénocarcinome, nous n'avons enregistré aucun cas pour les trois unités, cela est peut-être dû au manque d'un grand nombre de femmes qui ont fait des frottis.

De nombreuses études réalisées sur des lésions précancéreuses et cancéreuses ont aboutis à des résultats similaires que les notre, un exemple de Kjær et *al.*, (1998), qui ont signalé que parmi 155 patientes âgées de 20-29 ans, sont présentées des lésions précancéreuse de type Bas grade avec un pourcentage de 72,2%, et 89,9% des lésions cancéreuses de type Haut grade. Selon leur étude, cette forte augmentation est due au nombre de partenaires (≥ 15) de ces femmes. Deux ans après, Herrero et *al.*, ont énoncé que la prévalence de la détection de tous les types de l'HPV était de 20% dans ASC-US, 73% dans le Bas grade, de 89 % dans le Haut grade et de 88 % dans les cancers. D'ailleurs la détection de ASC-US était fortement associée à l'âge, car il était élevée chez les femmes les plus jeunes et diminuant rapidement pour atteindre un niveau bas chez les femmes d'environ 35 ans (**Melkert et al., 1993 ; Burk et al., 1996**).

D'abord, Herrero et *al.*, (2000) n'avons pas observé de second pic de Bas grade chez les femmes plus âgées, cela pourrait indiquer qu'elles sont moins susceptibles de développer un néoplasie cervical intraépithélial, en raison de l'atrophie cervicale ou de l'épithélium métaplasique mature dans la zone de transformation.

Sherman et *al.*, (2006) ont démontré que 45% des femmes âgées entre 20 et 24 ans sont présentées un ASC-H.

Notons que nos résultats des lésions cancéreuses de type Carcinome était très faible (1 cas), contrairement aux résultats de Correnti et *al.*, (2011), qui ont trouvé que 150 patientes sur 200, ont présentées ce type de lésion, bien que leurs âges varient entre 21-76 ans. D'après Andersson *al.*, (2001), l'âge moyen des femmes présentant des adénocarcinomes *in situ* (AIS) était de 42 ans, elles présentaient une distribution par âge similaire à celle des carcinomes épidermiques cervicaux, avec un

maximum d'âge de 40-49 ans. Tandis que Verdoodt et *al.*, (2016) ont signalé également que le risque de CIN2+/AIS+ a diminué de 23,2% chez les femmes <40 ans, à 9,1% chez les femmes 40-50 ans, et à 3,8% chez les femmes ≥ 50 ans.

Enfin, Katki et *al.*, (2013) ont observé après 7 ans d'études chez des femmes âgées de 30 à 64 ans, que l'AGC était la plus susceptible d'entraîner un adénocarcinome (AGC : 1,5% , ASC-H : 0,2%, Haut grade : 0,6%).

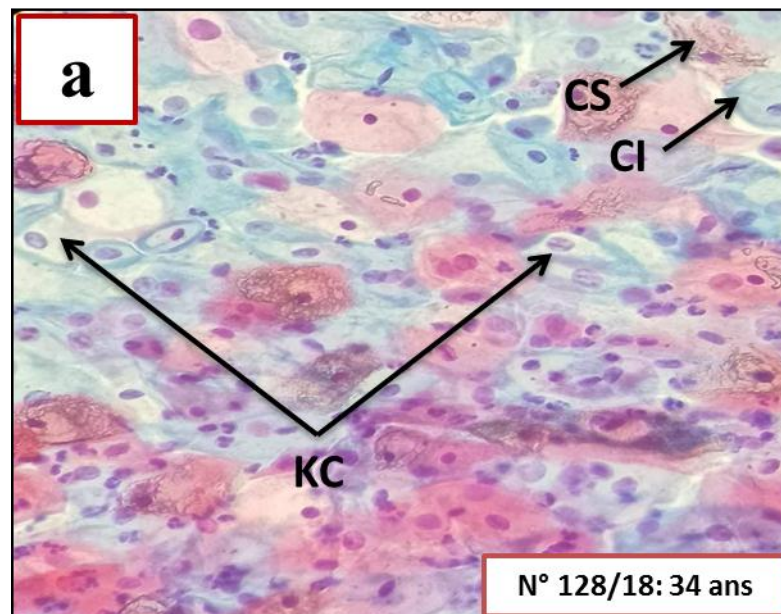
II.2. Les résultats de l'examen cytologique

Parmi le nombre de frottis des femmes admises aux différents laboratoires cytologiques dans la wilaya de Tipaza, on a choisi des différents cas présentant des lésions liées à l'infection à l'HPV.

II.2.1. L'infection à l'HPV

Pour confirmer l'ensemble des résultats statistiques obtenus lors de cette étude, un examen cytologique a été réalisé.

L'examen cytologique des différents cas présentant l'infection à l'HPV montre, des cellules superficielles et intermédiaires normales (**Figure 20.a**). Par contre nous avons remarqué la présence des koilocytes qui sont un indicateur de l'infection à l'HPV (**Figure 20.a, figure 20.b et figure 20.c**). Nous avons également noté la présence des polynucléaires (**Figure 20.b**).



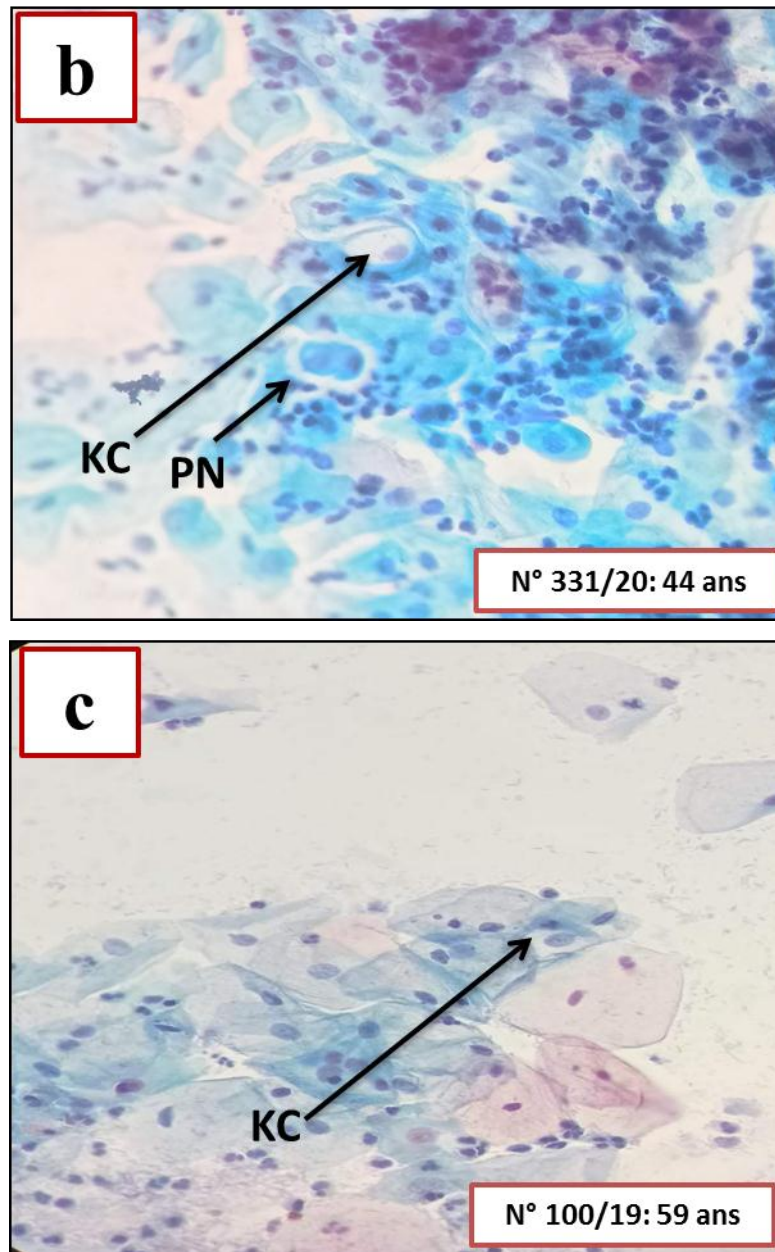
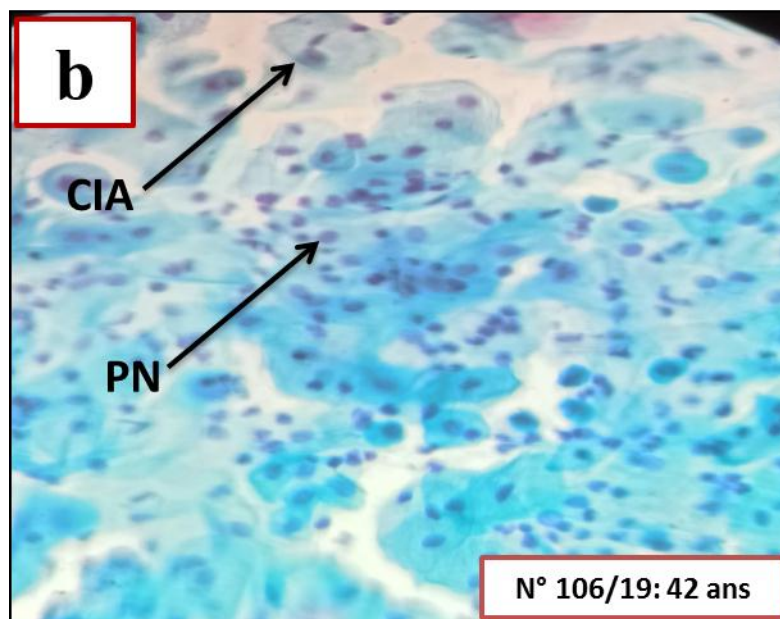
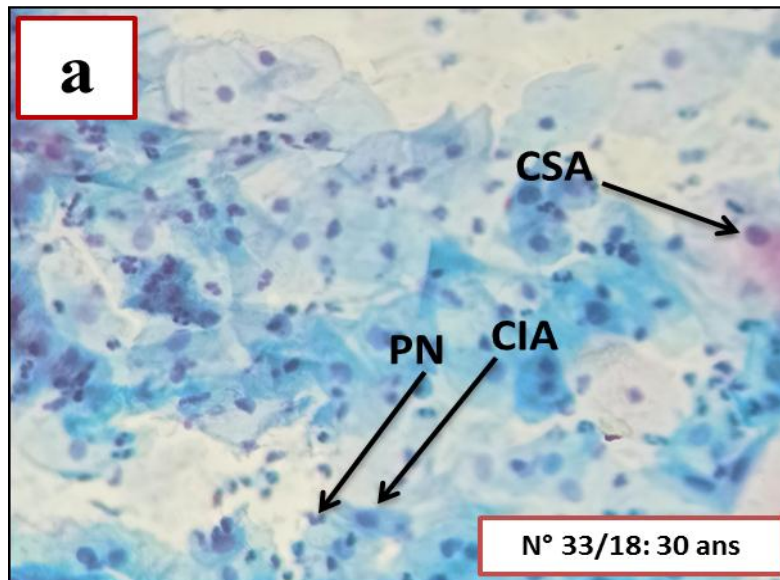


Figure 20 (a,b et c) : Photomicrographie des frottis représentant des différents cas de l'infection à l'HPV montrant : des cellules superficielles et intermédiaires normales, la présence des koilocytes, et des polynucléaires ; observé par un microscope optique (x40). CS : cellule superficielle, CI : cellule intermédiaire, KC : koilocyte, PN : polynucléaires.

II.2.1.1. L'infection à l'HPV selon le type de lésions

A. Des lésions Bas grade

Concernant les frottis des patientes qui représentent des lésions Bas grade, ont montré des cellules superficielles et intermédiaires anormales, car elles ont subi à des modifications cytonucleaires, avec l'augmentation de volume de leurs noyaux (3X plus grand par rapport à un noyau d'une cellule intermédiaire ou superficielle normale), et la perturbation de leurs chromatines (hyperchromes). Ainsi, la présence des polynucléaires (**Figure 21.a, figure 21.b et figure 21.c**).



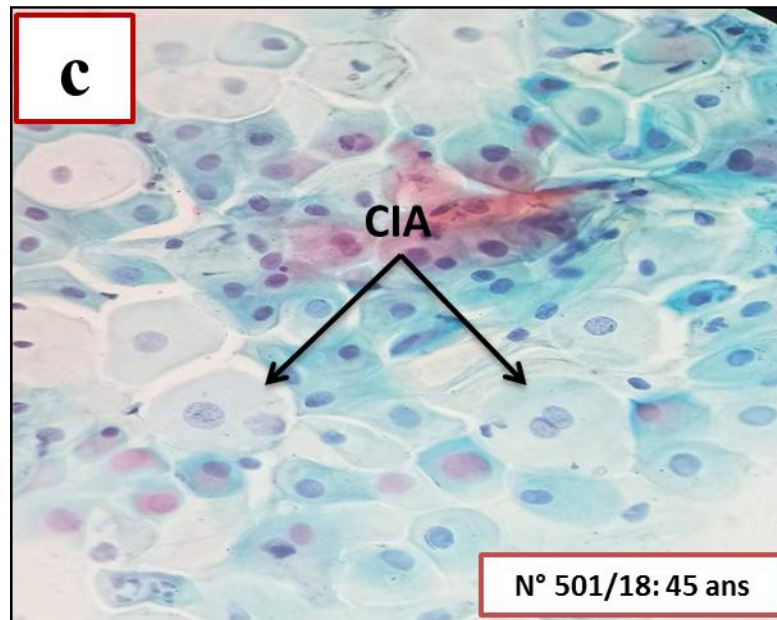


Figure 21 (a,b et c) : Photomicrographie des frottis représentant des lésions Bas grade montrant : des cellules superficielles et intermédiaires anormales, la présence des polynucléaires ; observé par un microscope optique (x40). CSA : cellule superficielle anormale, CIA : cellule intermédiaire anormale, PN : polynucléaires.

B. Des lésions ASC-H

Cependant les coupes cytologiques des lésions ASC-H obtenues, ont montré des cellules superficielles normales, et des cellules profondes qui sont modifiées suite à plusieurs lésions, dont le volume de noyau est augmenté avec la perturbation de chromatine. En outre la présence d'un fond inflammatoire (**Figure 22**).

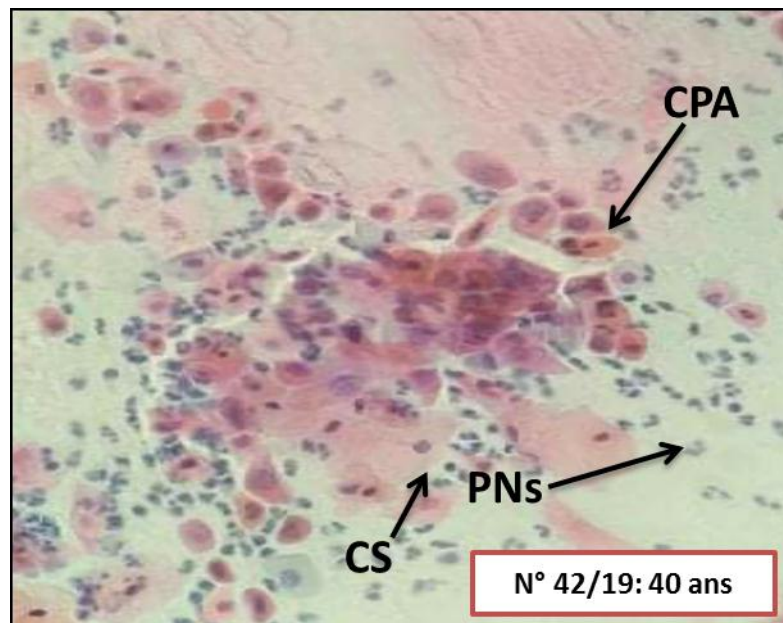


Figure 22 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions ASC-H montrant : des cellules superficielles normales et des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40). CS: cellule superficielle, CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.

C. Des lésions Haut grade

D'après les coupes cytologiques des lésions Haut grade obtenues, nous avons observé des cellules profondes qui ont subi des modifications due à plusieurs lésions, avec l'augmentation de noyau dont la chromatine est perturbée (hyperchrome). De plus, la présence d'un fond inflammatoire (**Figure 23**).

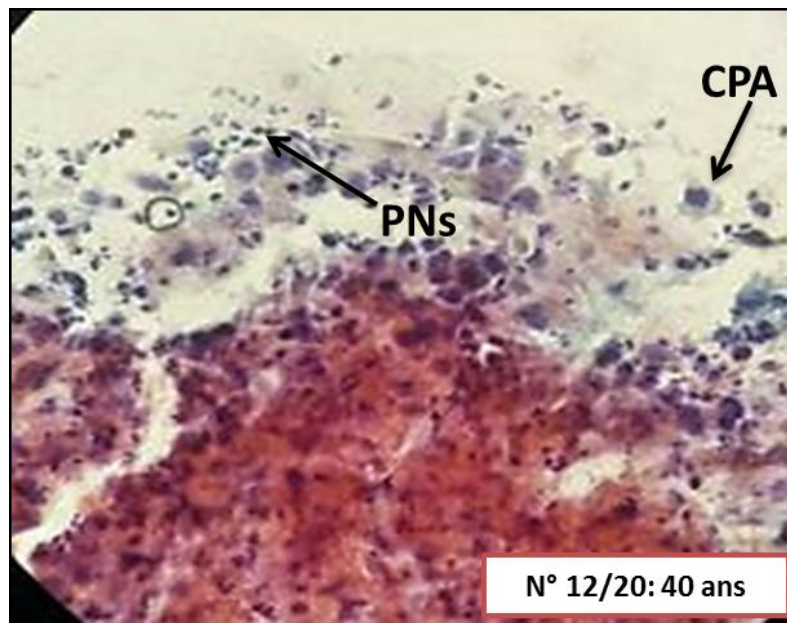


Figure 23 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions Haut grade montrant : des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40).

CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.

D. Des lésions AGC réactionnelle

Pour les coupes cytologiques des lésions AGC réactionnelle obtenues, nous avons observé un amas des cellules épidermoïdes glandulaires modifiées, dont la chromatine est perturbée (hyperchrome), et avec la présence d'un fond hémorragique (**Figure 24**).

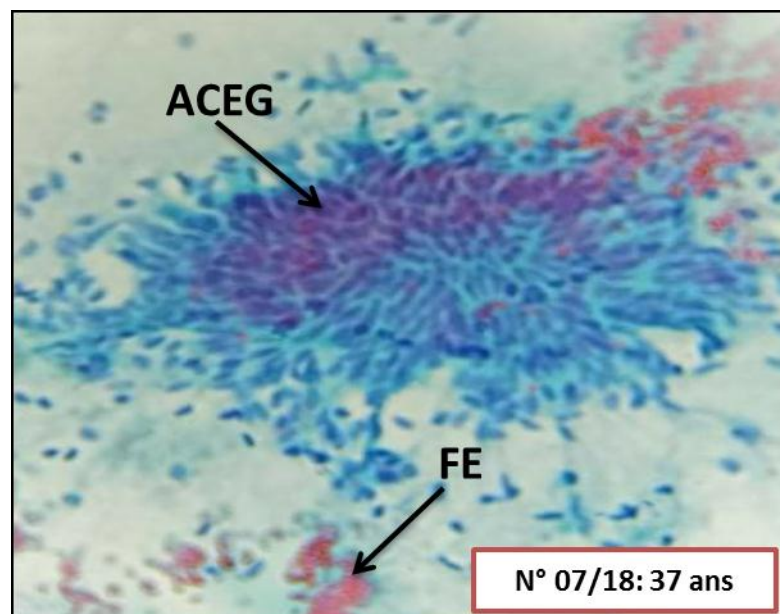


Figure 24 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions AGC réactionnelle montrant : un amas des cellules épidermoïdes glandulaires, la présence d'un fond hémorragique ; observé par un microscope optique (x40). ACEG : amas des cellules épidermoïdes glandulaires, FE : un fond hémorragique.

E. Des lésions AGC lésionnelle

D'ailleurs, les coupes cytologiques des lésions AGC lésionnelle, ont montré un amas des cellules épidermoïdes glandulaires qui ont subi à des modifications, dont la chromatine est perturbée. Avec la présence d'un fond hémorragique par endroit (**Figure 25**).

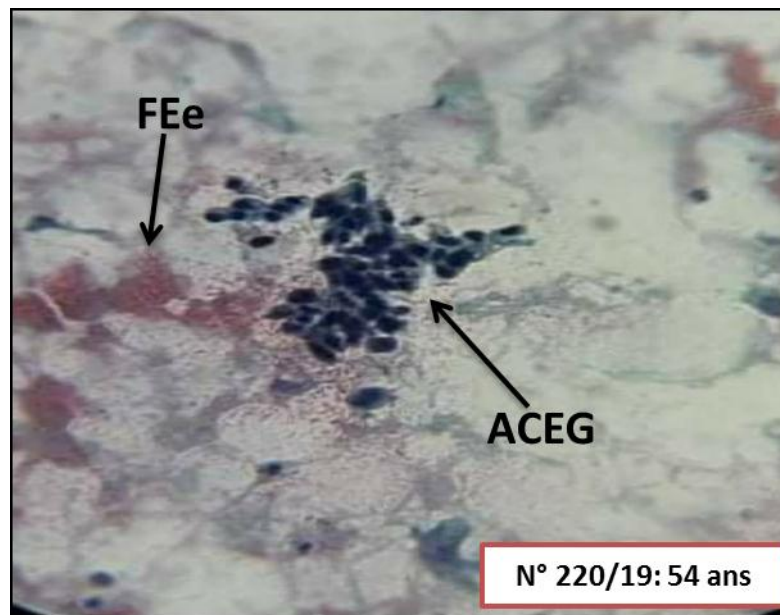


Figure 25 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions AGC lésionnelle montrant : un amas des cellules épidermoïdes glandulaires, la présence d'un fond hémorragique par endroit ; observé par un microscope optique (x40). ACEG : amas des cellules épidermoïdes glandulaires, FEe : un fond hémorragique par endroit.

F. Des lésions Carcinome

D'après les coupes cytologiques des lésions Carcinome, nous avons trouvé des cellules profondes et intermédiaires modifiées suite à plusieurs lésions, dont le volume de noyau est augmenté (une bi-nucléation), avec la présence d'une chromatine perturbée (granuleuse) et d'un fond inflammatoire (**Figure 26**).

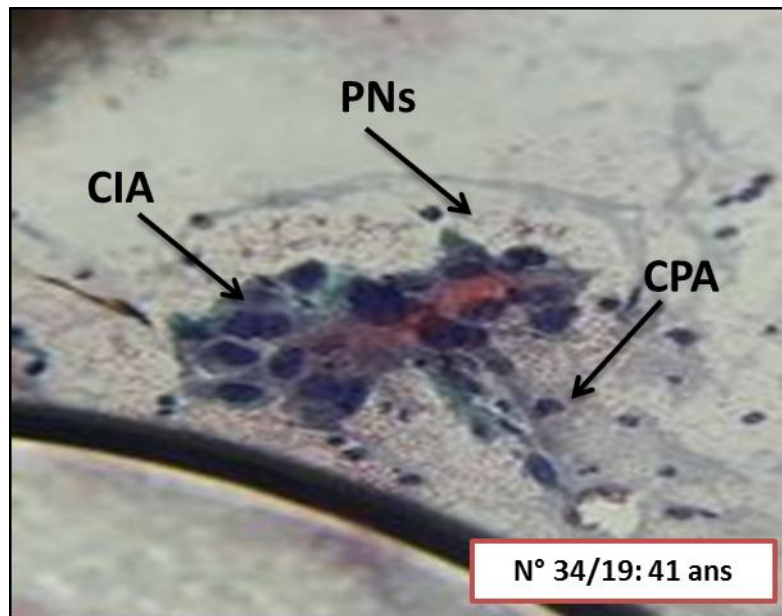


Figure 26 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions Carcinome montrant : des cellules intermédiaires et des cellules profondes anormales, la présence d'un fond inflammatoire ; observé par un microscope optique (x40). CIA: cellule intermédiaire anormale, CPA : cellule profonde anormale, PNs : un fond inflammatoire.

G. Des lésions Carcinome *in situ*

Cependant, les lésions Carcinome ont montré la prédominance des cellules profondes, avec la présence de certains cellules qui ont subi à des modifications, dont le noyau est très volumineux (rapport N/C très augmenté en faveur de noyaux), avec la chromatine qui est perturbée (hyperchrome) (**Figure 27**).

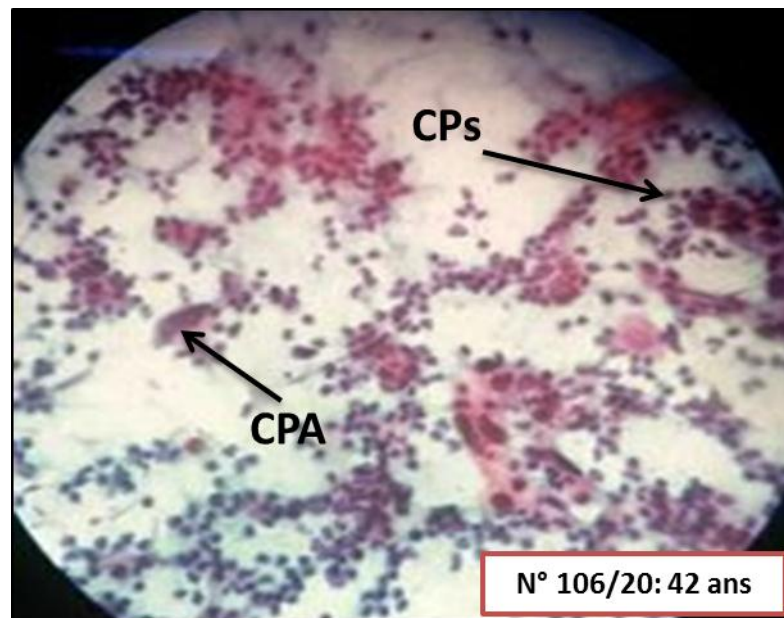


Figure 27 : Photomicrographie des frottis représentant des lésions Carcinome *in situ* montrant : des cellules profondes prédominantes et quelques cellules anormales; observé par un microscope optique (x40). CPs: cellules profondes prédominantes, CPA : cellule profonde anormale.

II.3. Les résultats de la bioinformatique

L'utilisation de différentes bases de données comme NCBI, est nécessaire pour l'analyse de l'HPV16, sa structure et sa composition.

II.3.1. La composition de l'HPV16 sur NCBI

Le génome complet du virus HPV16 (**Figure 28**), est répertorié sous l'ID : NCBI Reference Sequence: NC_001526.4.

Nous avons remarqué à partir de la figure 29, plusieurs informations relatives à la structure du virus à savoir, sa taille de 7,91Kb, le nombre des protéines (09) dans sa structure, avec un pourcentage CG=36,5% (régions chromosomiques riches en GC sont en moyenne enrichies en gènes, et les gènes sont alors plus compactes (c'est-à-dire que la proportion d'introns par rapport aux exons est plus faible).

```

Human papillomavirus type 16 strain Northeast, complete genome
GenBank: MW320358.1
GenBank Graphics
>MW320358.1 Human papillomavirus type 16 strain Northeast, complete genome
ACTACAATAATCCATGTATAAACTAAGGGCGTAACCGAATCGGTTGAACCGAACCAGGTTAGTATAAA
AGCAGACATTTTATGCACCAAAAGAGAAGTGCATGTTTCAGGACCCACAGGAGCGACCCAGAAAAGTTAC
CACAGTTTATGCACAGAGCTGCAAACTATAACATGAGATAATATTAGAATGTGTGTACTGCAAGCAACA
GTTACTGCGACGTGAGGTATATGACTTTTCTTTTCGGGATTTATGCATAGTATATAGAGATGGGAATCCA
TATGCTGTATGTGATAAATGTTTAAAGTTTATTCTAAAATTAGTGAGTATAGACATTATTGTTATAGTT
TGTATGGAACAACATCAGAACAGCAATACAACAACCCGTTGTGTGATTGTTAATTAGGTGTATTAACTG
TCAAAAGCCACTGTGTCCTGAAGAAAAGCAAAGACATCTGGACAAAAGCAAAGATTCCATAATATAAGG
GGTCGGTGGACCGGTCGATGTATGCTTGTTCAGATCATCAAGAACACGTAGAGAAACCCAGCTGTAAT
CATGCATGGAGATACACCTACATTGCATGAATATATGTTAGATTGCAACCAGAGACAACCTGATCTCTAC
    
```

Figure 28 : Représentation d’une partie de génome HPV16 par FASTA.

Organism Overview ID: 5607

Human papillomavirus type 16

Identification of HPV16 in Anhui, China

Lineage: Viruses[22882]; Monodnaviria[2271]; Shotokuvirae[1736]; Cossaviricota[550]; Papovaviricetes[380]; Zurhausenvirales[240]; Papillomaviridae[240]; Firstpapillomavirinae[214]; Alphapapillomavirus[25]; Alphapapillomavirus 9[2]; Human papillomavirus type 16[1]
 Identification of HPV16 from cervical cancer in Anhui, China

Summary

Assembly level: Complete Genome
 Assembly: GCF_000863945.3 ViralProj15505 scaffolds: 1 contigs: 1 N50: 0 L50: 0
 Statistics: total length (Mb): 0.007906
 protein count: 9
 GC%: 36.5

Replicon Info

Type	Name	RefSeq	INSDC	Size (Kb)	GC%	Protein	Gene
Chr	-	NC_001526.4	-	7.91	36.5	9	8

Figure 29 : Représentation des informations de la composition de l’HPV16.

La représentation graphique de l’HPV16 par NCBI, montre que les flèches vertes désigne la localisation des différents gènes (E1, E2...E5...L1, L2 – protéines de réplifications et les protéines mineurs/ majeures capsidiques). Et les flèches rouge représentent les ARNm des oncoprotéines, tels que E6-E7 etc. Et les flèches noir représentent les protéines matures fonctionnelles (**Figure 30**).

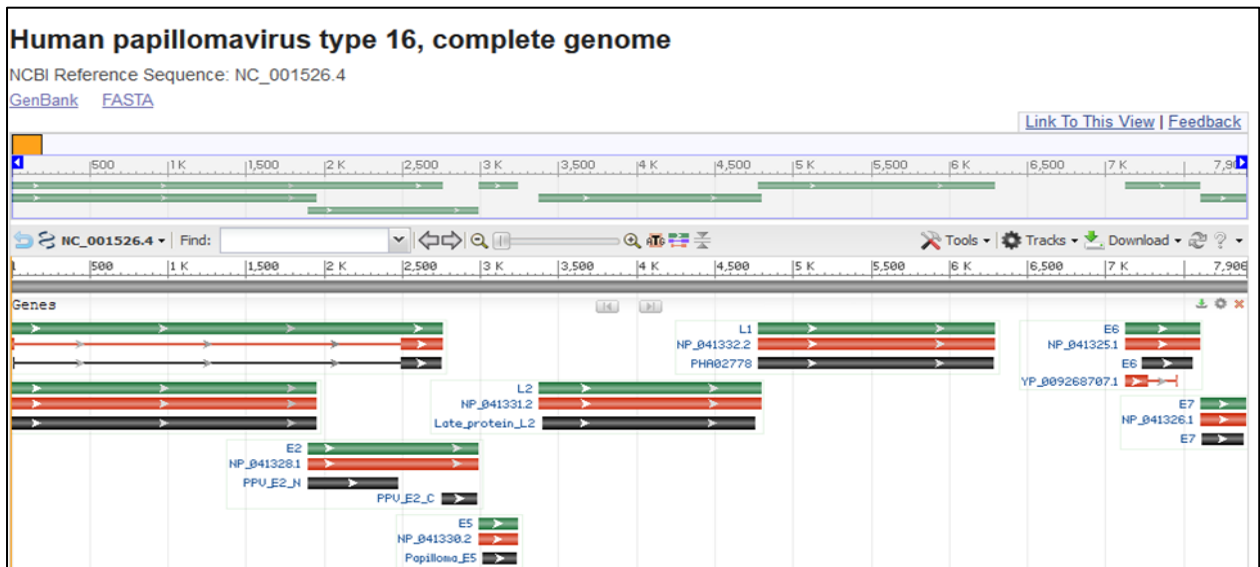


Figure 30 : Représentation graphique de génome du HPV16 par NCBI.

II.3.2. La structure 3D de l'HPV16

Par NCBI, on peut connaître le modèle 3D de l'HPV16 (Figure 31), chaque substance située dans NCBI comporte un code spéciale appelé PDB ID (Figure 32).

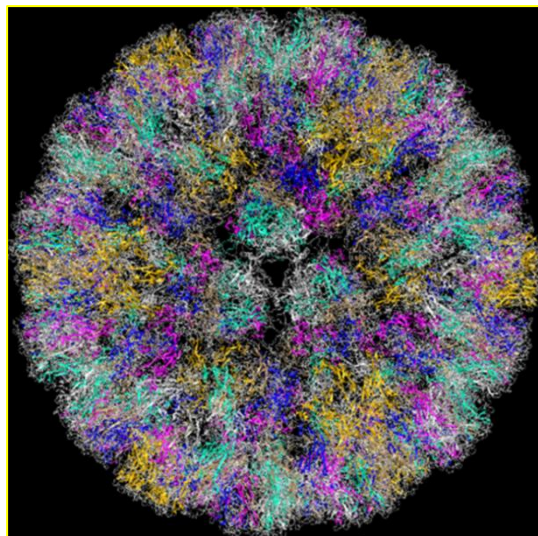


Figure 31: Représentation de la structure 3D du l'HPV16 par NCBI.



Figure 32 : Représentation de PDB ID du l'HPV16 par NCBI.

II.3.3. La protéine E6

C'est une oncoprotéine du HPV possède un rôle important dans le cycle virale. Cependant, la figure 33 représente la localisation de l'oncoprotéine (E6) dans le virus, et le nombre d'acide aminé qui compose l'E6, ainsi leurs enchainements (**Figure 34**).

protein E6* [Human papillomavirus type 16]
 NCBI Reference Sequence: YP_009268707.1
[Identical Proteins](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

LOCUS YP_009268707 50 aa linear VRL 13-AUG-2018
 DEFINITION protein E6* [Human papillomavirus type 16].
 ACCESSION YP_009268707
 VERSION YP_009268707.1
 DBLINK BioProject: [PRJNA485481](#)
 DBSOURCE REFSEQ: accession [NC_001526.4](#)
 KEYWORDS RefSeq.
 SOURCE Human papillomavirus type 16
 ORGANISM [Human papillomavirus type 16](#)
 Viruses; Monodnaviria; Shotokuvirae; Cossaviricota;
 Papovaviricetes; Zurhausenvirales; Papillomaviridae;
 Firstpapillomavirinae; Alphapapillomavirus.

Figure 33 : Représentation des informations de l'oncoprotéine E6.

FASTA ▾

E6 [Human papillomavirus type 16]
 GenBank: QMJ54367.1
[GenPept](#) [Identical Proteins](#) [Graphics](#)

```
>QMJ54367.1 E6 [Human papillomavirus type 16]
MHQKRTAMFEDPQERPRKLPFLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFAFRDLCIVYRDGNPYAVC
DKCLKFYSKISEYRYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCKPLCPEEKQRHLDDKKQRFHNIQRWT
GRCMSCCRSSRTRRETQL
```

Figure 34 : Représentation de l'enchainement des acides aminés qui compose l'oncoprotéine E6.

II.3.3.1. Interaction de protéine E6 avec des autres substances

L'oncoprotéine E6 associée avec d'autres protéines dans le cycle viral pour plusieurs rôles, tels que la prolifération et le ciblage de p53 etc. (**Figure 35**). E6AP et E6 est un complexe qui permet l'ubiquitination et la dégradation de la p53 et le développement de cycle viral.

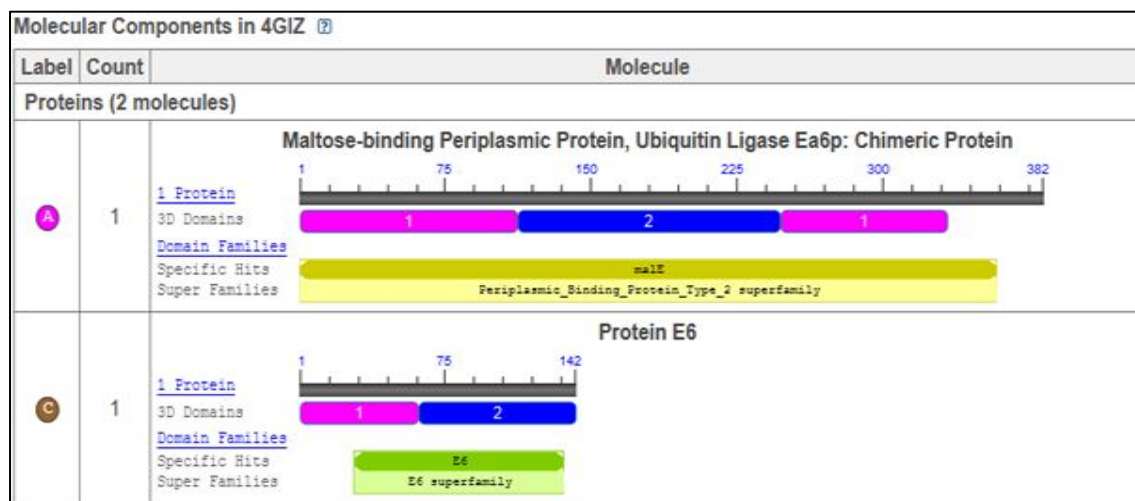


Figure 35 : Représentation des interactions de protéine E6 avec d'autres substances.

II.3.3.2. La structure 3D du complexe E6 et E6AP

La modélisation de la structure du complexe E6-E6AP, se fait par la base de données NCBI (Figure 36).

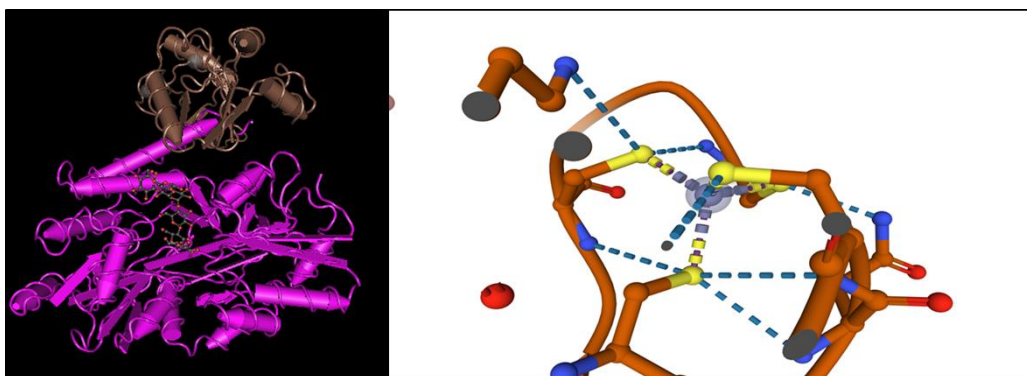


Figure 36 : Représentation de la structure 3D du complexe E6-E6AP avec les liaisons entre eux.

Conclusion et perspectives

Dans la présente étude, notre travail consistait à effectuer une étude statistique et cytologique ayant portée sur 12055 patientes, prises en charge au niveau des différents unités dans la wilaya de Tipaza pendant les 03 années (2018-2019-2020), dont l'objectif est l'évaluation de la prévalence de dépistage du virus HPV et des lésions précancéreuses du col utérin au niveau de l'unité de Ben azouz, EPH Koléa et l'unité de Sidi rached .

Au terme de cette étude expérimentale, il ressort clairement que :

- **Pourcentage des frottis selon les tranches d'âge :** nous avons obtenu une valeur maximale pour la tranche d'âge [40- 44] ans au niveau de deux unités (l'unité de Sidi rached et l'unité de Ben azouz), suivi par EPH koléa pour la tranche d'âge [45- 49] ans. Par contre nous avons noté une valeur minimale au niveau de l'unité de Sidi rached pour la tranche d'âge de 60ans et plus, suivi par l'unité de Ben azouz et l'unité de EPH Koléa pour la tranche d'âge moins de 30ans. Ces résultats peuvent être expliquées par le faite que le dépistage s'effectue assez tardivement, et aussi à l'absence de la sensibilisation et de la nécessité de réaliser ces frottis avant les trentaines.
- **Pourcentage des patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge:** les résultats obtenus montrent une augmentation pour la tranche d'âge [40- 44] ans, accompagnée d'une diminution pour les patientes jeunes [≤ 30 ans].
- **Pourcentage des frottis HPV en fonction des facteurs de risque :** nous avons observé que le facteur de risque qui englobe des multiples maladies dont le diabète, VIH etc. affecte l'HPV en premier lieu, suivi par l'âge précoce et les infections répétées. Par contre le tabagisme et le nombre de partenaire ont un moindre impact sur ce dernier, en raison que la consommation du tabac et le nombre réel de partenaires ne sont pas déclaré correctement, car ils sont considérés comme un sujet tabou pour les algériennes.
- **Pourcentage des patientes atteintes d'HPV en fonction des lésions précancéreuse et cancéreuse avec les tranches d'âge :** nous avons signalé un pourcentage très élevé dans le Bas grade chez les patientes étudiées dans les trois unités, suivi par l'ASC-US et l'ASC-H. Par contre nous avons observé un faible pourcentage pour les lésions qui restent.
- **Sur le plan cytologique :** l'examen cytologique des cellules infectées par l'HPV, a montré des cellules superficielles et intermédiaires normales, par contre nous avons remarqué la présence des koilocytes qui sont un indicateur de l'infection par l'HPV. Concernant les lésions de Bas grade, nous avons observé des cellules superficielles et intermédiaires anormales. Par contre, pour les lésions ASC-H, nous avons obtenus des cellules superficielles normales mais les cellules profondes sont modifiées, avec la présence d'un fond inflammatoire. Des mêmes observations ont été obtenus pour les lésions Haut grade. Pour les lésions AGC réactionnelles et lésionnelles, nous avons remarqué la présence d'un amas épidermoïde glandulaire modifié, avec un fond hémorragique.

Enfin, nous avons obtenus des cellules profondes modifiées et un fond hématique pour le Carcinome.

A l'issue de ce travail plusieurs orientations d'études peuvent être envisagées et pourront faire l'objet de travaux ultérieurs :

- Réaliser des études au niveau de plusieurs wilayas, et même hors l'Algérie.
- Utiliser d'autres techniques de détection comme la PCR en temps réel pour le dépistage et le diagnostic précoce des lésions précancéreuses.
- Des études plus précises devraient être faites sur les maladies qui affectent l'infection par l'HPV.
- Augmenter le nombre des participants et la durée d'étude, avec la diversité de genre (Hommes/Femmes).
- Réaliser des études sur des participantes déjà vaccinées par l'Anti-HPV.
- Trouver un lien entre l'HPV et d'autres types de cancers.

Références

Bibliographiques

1. Agius, G. (2006). Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. *Communication personnelle*.
2. Bekkers, R. L., Massuger, L. F., Bulten, J., & Melchers, W. J. (2004). Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Reviews in medical virology*, 14(2), 95-105.
3. Bern-Klug, M., Connolly, R., Downes, D., Galambos, C., Kusmaul, N., Kane, R., ... & National Nursing Home Social Work Network. (2016). Responding to the 2015 CMS proposed rule changes for LTC facilities: A call to redouble efforts to prepare students and practitioners for nursing homes. *Journal of gerontological social work*, 59(2), 98-127.
4. Biswas, C., Kell, B., Mant, C., Jewers, R. J., Cason, J., Muir, P., ... & Best, J. M. (1997). Detection of human papillomavirus type 16 early-gene transcription by reverse transcription-PCR is associated with abnormal cervical cytology. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(6), 1560-1564.
5. Bosch, F. X., & De Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. JNCI monographs, 2003(31), 3-13.
6. Bouhadaf .A, Asselah .F ;Boudrichen .A , Chaoui .N, Benserai .F Z , Kaddouri .A ,2016 cytologie de dépistage des précurseurs .(2nd ED) , Institut National de sante publique .
7. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
8. Buck, C. B., Cheng, N., Thompson, C. D., Lowy, D. R., Steven, A. C., Schiller, J. T., & Trus, B. L. (2008). Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *Journal of virology*, 82(11), 5190-5197.
9. Burk, R. D., Ho, G. Y., Beardsley, L., Lempa, M., Peters, M., & Bierman, R. (1996). Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of Infectious Diseases*, 174(4), 679-689.
10. Burk, R. D., Kelly, P., Feldman, J., Bromberg, J., Vermund, S. H., Dehovitz, J. A., & Landesman, S. H. (1996). Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sexually transmitted diseases*, 23(4), 333-341.
11. C. Marsan, AM Bergemer, JL Gripari, V. Molinié. Cytopathologie du col utérin -CD ROM Atlas ADICAP Editions.2004.
12. Castle, P. E., Walker, J. L., Schiffman, M., & Wheeler, C. M. (2005). Hormonal contraceptive use, pregnancy and parity, and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 among oncogenic HPV DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *International journal of cancer*, 117(6), 1007-1012.

13. Clarke, M., Schiffman, M., Wacholder, S., Rodriguez, A. C., Hildesheim, A., & Quint, W. (2013). A prospective study of absolute risk and determinants of human papillomavirus incidence among young women in Costa Rica. *BMC infectious diseases*, *13*(1), 1-9.
14. Clere, N., Bermont, L., Fauconnet, S., Lascombe, I., Saunier, M., Vettoretti, L., ... & Mougín, C. (2007). The human papillomavirus type 18 E6 oncoprotein induces Vascular Endothelial Growth Factor 121 (VEGF121) transcription from the promoter through a p53-independent mechanism. *Experimental cell research*, *313*(15), 3239-3250.
15. Clifford, G. M., Tenet, V., Georges, D., Alemany, L., Pavón, M. A., Chen, Z., ... & Mirabello, L. (2019). Human papillomavirus 16 sub-lineage dispersal and cervical cancer risk worldwide: Whole viral genome sequences from 7116 HPV16-positive women. *Papillomavirus Research*, *7*, 67-74.
16. Correnti, M., Medina, F., Cavazza, M. E., Rennola, A., Ávila, M., & Fernández, A. (2011). Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecologic oncology*, *121*(3), 527-531.
17. Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (1999). Robbins Pathologic Basis of Disease. WB Saunders Co. *Philadelphia, PA*.
18. D.Hammouda-Etude cas témoins sur le papilloma virus et ses cofacteurs de risque dans la génèse des cancers du col utérin. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales Alger 2004.
19. Daling, J. R., Madeleine, M. M., Schwartz, S. M., Shera, K. A., Carter, J. J., McKnight, B., ... & Tamimi, H. (2002). A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecologic oncology*, *84*(2), 263-270.
20. de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*, *141*(4), 664-670.
21. de Villiers, E. M. (2003). Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *International journal of cancer*, *103*(6), 705-708.
22. De Vuyst, H., Clifford, G., Li, N., & Franceschi, S. (2009). HPV infection in Europe. *European journal of cancer*, *45*(15), 2632-2639.
23. Duensing, S., & Münger, K. (2002). Human papillomaviruses and centrosome duplication errors: modeling the origins of genomic instability. *Oncogene*, *21*(40), 6241-6248.
24. Dyson, N., Howley, P. M., Munger, K., & Harlow, E. D. (1989). The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*, *243*(4893), 934-937.
25. E. V. Koonin and M. Galperin, Sequence—evolution—function: computational approaches in comparative genomics: Springer Science & Business Media, 2013

26. F. Asselah, A. Boudriche(coordinateurs)-Cytopathologie des précurseurs et du cancer du col utérin-Polycopié: Formation des professeurs d'enseignement paramédicale-Institut National Pédagogique de la Formation Paramédicale Alger 2004.
27. Ferenczy, A., Robitaille, J., Franco, E., Arseneau, J., Richart, R. M., & Wright, T. C. (1996). Conventional cervical cytologic smears vs. ThinPrep smears. A paired comparison study on cervical cytology. *Acta cytologica*, 40(6), 1136-1142.
28. Ferreccio, C., Prado, R. B., Luzoro, A. V., Ampuero, S. L., Snijders, P. J., Meijer, C. J., ... & Ojeda, J. M. (2004). Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(12), 2271-2276.
29. Franco, E. L., & Ferenczy, A. (2002). Cervix. In *Cancer Precursors* (pp. 249-286). Springer, New York, NY.
30. Gestin E, Marsan C-Aspects cytologiques pseudo condylomateux des frottis de ménopause -Etude de 100 cas et revue de la littérature. *Sem. Hop. Paris*1983, 64, 3023 -3030.
31. Gewin, L., & Galloway, D. A. (2001). E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. *Journal of virology*, 75(15), 7198-7201.
32. Giuliano, A. R., Sedjo, R. L., Roe, D. J., Harris, R., Baldwin, S., Papenfuss, M. R., ... & Inserra, P. (2002). Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes & Control*, 13(9), 839-846.
33. Gompel, LG. KossCytologie Gynécologique. Ed Pradel 1996.
34. Gonthier, C., Zira, M., Colé, P., & Blaye, A. (2019). Evidencing the developmental shift from reactive to proactive control in early childhood and its relationship to working memory. *Journal of experimental child psychology*, 177, 1-16.
35. Gonzalez, S. L., Stremlau, M., He, X., Basile, J. R., & Münger, K. (2001). Degradation of the retinoblastoma tumor suppressor by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is important for functional inactivation and is separable from proteasomal degradation of E7. *Journal of virology*, 75(16), 7583-7591.
36. Grodzki, M., Besson, G., Clavel, C., Arslan, A., Franceschi, S., Birembaut, P., ... & Zehbe, I. (2006). Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 15(4), 820-822.

37. Guan, P., Howell-Jones, R., Li, N., Bruni, L., de Sanjosé, S., Franceschi, S., & Clifford, G. M. (2012). Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *International journal of cancer*, *131*(10), 2349-2359.
38. Gupta, S., Kumar, P., & Das, B. C. (2018). HPV: Molecular pathways and targets. *Current problems in cancer*, *42*(2), 161-174.
39. H. Mahfouf, K. Bouzid -Cancer du col. Le fascicule de la santé 2004 -n°1, 25 –29.
40. Hammouda, D., Munoz, N., Herrero, R., Arslan, A., Bouhadeh, A., Oublil, M., ... & Franceschi, S. (2005). Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors. *International journal of cancer*, *113*(3), 483-489.
41. Hantz, S. (2021). Papillomavirus humains: dépistage et prévention. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2021*(530), 60-70.
42. Hantz, S., Alain, S., & Denis, F. (2006). Vaccins prophylactiques antipapillomavirus: enjeux et perspectives. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, *34*(7-8), 647-655.
43. Hawes, S. E., Critchlow, C. W., Sow, P. S., Touré, P., N'Doye, I., Diop, A., ... & Kiviat, N. B. (2006). Incident high-grade squamous intraepithelial lesions in Senegalese women with and without human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2. *Journal of the National Cancer Institute*, *98*(2), 100-109.
44. He, L., Law, P. T., Boon, S. S., Zhang, C., Ho, W. C., Banks, L., ... & Chan, P. K. (2016). Increased Growth of a Newly Established Mouse Epithelial Cell Line Transformed with HPV-16 E7 in Diabetic Mice. *PloS one*, *11*(10), e0164490.
45. Herfs, M., Yamamoto, Y., Laury, A., Wang, X., Nucci, M. R., McLaughlin-Drubin, M. E., ... & Crum, C. P. (2012). A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(26), 10516-10521.
46. Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M. E., Hutchinson, M., Morales, J., ... & Schiffman, M. (2000). Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *Journal of the National Cancer Institute*, *92*(6), 464-474.
47. Hogeweg, P. (2011). The roots of bioinformatics in theoretical biology. *PLoS Comput Biol*, *7*(3), e1002021.
48. Holmes, A., Lameiras, S., Jeannot, E., Marie, Y., Castera, L., Sastre-Garau, X., & Nicolas, A. (2016). Mechanistic signatures of HPV insertions in cervical carcinomas. *NPJ genomic medicine*, *1*(1), 1-16.

49. Iftner, T., Elbel, M., Schopp, B., Hiller, T., Loizou, J. I., Caldecott, K. W., & Stubenrauch, F. (2002). Interference of papillomavirus E6 protein with single-strand break repair by interaction with XRCC1. *The EMBO journal*, 21(17), 4741-4748.
50. Joseph .Monsonogo, Les papillomavirus humains actualisation des connaissances. école normale supérieure de lyon –INSERUM U1111 .2009.
51. Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., Fetterman, B., Poitras, N. E., Lorey, T., ... & Kinney, W. K. (2013). Five-year risk of CIN3+ and cervical cancer for women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *Journal of lower genital tract disease*, 17(5 0 1), S50.
52. Katzenellenbogen, R. A., Vliet-Gregg, P., Xu, M., & Galloway, D. A. (2009). NFX1-123 increases hTERT expression and telomerase activity posttranscriptionally in human papillomavirus type 16 E6 keratinocytes. *Journal of virology*, 83(13), 6446-6456.
53. Koshiol, J., Lindsay, L., Pimenta, J. M., Poole, C., Jenkins, D., & Smith, J. S. (2008). Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 168(2), 123-137.
54. Krüger-Kjær, S., Van den Brule, A. J., Svare, E. I., Engholm, G., Sherman, M. E., Poll, P. A., ... & Meijer, C. J. (1998). Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *International journal of cancer*, 76(5), 613-619.
55. Kurman, R. J. (Ed.). (2013). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer Science & Business Media.2001.
56. L. Frappart, B.Fontanière, E. Lucas, R. Sankaranarayanan-Histopathologie et Cytropathologie du col utérin-Atlas numérique OMS.R. Gabe Techniques Histologiques Masson 1968.
57. Lazcano-Ponce, E., Herrero, R., Muñoz, N., Cruz, A., Shah, K. V., Alonso, P., ... & Hernández, M. (2001). Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *International Journal of Cancer*, 91(3), 412-420.
58. Lee, C. H., Yang, S. F., Peng, C. Y., Li, R. N., Chen, Y. C., Chan, T. F., ... & Wu, M. T. (2010). The precancerous effect of emitted cooking oil fumes on precursor lesions of cervical cancer. *International journal of cancer*, 127(4), 932-941.
59. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E et al. Herpes simplex virus and the risk of cervical cancer: a longitudinal nestedcontrol 2002 study in Nordic countries. *Am J Epidemiol* 2003; 156: 687–692.
60. Liu, C. J., Chang, W. J., Chen, C. Y., Sun, F. J., Cheng, H. W., Chen, T. Y., ... & Li, W. C. (2015). Dynamic cellular and molecular modulations of diabetes mediated head and neck carcinogenesis. *Oncotarget*, 6(30), 29268.

61. Long, W., Yang, Z., Li, X., Chen, M., Liu, J., Zhang, Y., & Sun, X. (2018). HPV-16, HPV-58, and HPV-33 are the most carcinogenic HPV genotypes in Southwestern China and their viral loads are associated with severity of premalignant lesions in the cervix. *Virology journal*, 15(1), 1-8.
62. Louie, K. S., De Sanjose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Herrero, R., Meijer, C. J., ... & Bosch, F. X. (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *British journal of cancer*, 100(7), 1191-1197.
63. Louie, K., Didelot, M. N., Damay, A., Nagot, N., Mayaud, P., & Segondy, M. (2008). Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés: aspects épidémiologiques. *Revue francophone des laboratoires*, 2008(405), 27-34.
64. M. Naspetti, S. Beaudin, Ch. Montixi, et al. Les papillomavirus humains actualisation des connaissances. école normale supérieure de lyon –INSERUM U1111 .2015.
65. Mehmood, M. A., Sehar, U., & Ahmad, N. (2014). Use of bioinformatics tools in different spheres of life sciences. *Journal of Data Mining in Genomics & Proteomics*, 5(2), 1.
66. Melkert, P. W., van den Brule, A. J., Risse, E. K., van Diest, P. J., Meijer, C. J., Walboomers, J. M., ... & Schipper, M. E. (1993). Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *International journal of cancer*, 53(6), 919-923.
67. Mirabello, L., Yeager, M., Yu, K., Clifford, G. M., Xiao, Y., Zhu, B., ... & Schiffman, M. (2017). HPV16 E7 genetic conservation is critical to carcinogenesis. *Cell*, 170(6), 1164-1174.
68. Montixi.Ch , S.Beaudin, M. Naspetti, et al. Les papillomavirus humains actualisation des connaissances. école normale supérieure de lyon –INSERUM U1111 .2015.
69. Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., ... & International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. (2002). Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*, 359(9312), 1093-1101.
70. Munoz, N., Kato, I., BOSCH, X. F., Eluf-Neto, J., De Sanjosé, S., Ascunce, N., ... & Shah, K. V. (1996). Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sexually transmitted diseases*, 23(6), 504-510.
71. N. Chaouki–The viral origin of cervical cancer in Rabat, Marrocco-Coll-Int. J. Cancer: 75,545, 554 -1998.
72. Oh, J. K., Ju, Y. H., Franceschi, S., Quint, W., & Shin, H. R. (2008). Acquisition of new infection and clearance of type-specific human papillomavirus infections in female students in Busan, South Korea: a follow-up study. *BMC Infectious Diseases*, 8(1), 1-6.

73. Orth, G. (2005). Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris, 15-33.
74. Ostör, A. G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 12(2), 186-192.
75. Papanicolaou, G. N., Holmquist, D. G., Bader, G. M., & Falk, E. A. (1958). Exfoliative cytology of the human mammary gland and its value in the diagnosis of cancer and other diseases of the breast. *Cancer*, 11(2), 377-409.
76. Plummer, M., Peto, J., Franceschi, S., & International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2012). Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *International journal of cancer*, 130(11), 2638-2644.
77. R.Hadjeres-Cours cytopathologie-Montréal Canada-révision 1999.
78. Redding, B., Liew, S. F., Sarma, R., & Cao, H. (2013). Compact spectrometer based on a disordered photonic chip. *Nature Photonics*, 7(9), 746-751.
79. Reuter, S., Bartelmann, M., Vogt, M., Geisen, C., Napierski, I., Kahn, T., ... & Schwarz, E. (1998). APM-1, a novel human gene, identified by aberrant co-transcription with papillomavirus oncogenes in a cervical carcinoma cell line, encodes a BTB/POZ-zinc finger protein with growth inhibitory activity. *The EMBO journal*, 17(1), 215-222.
80. Richardson, H., Kelsall, G., Tellier, P., Voyer, H., Abrahamowicz, M., Ferenczy, A., ... & Franco, E. L. (2003). The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 12(6), 485-490.
81. Riethmuller, D., Schaal, J. P., & Mougin, C. (2002). Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 30(2), 139-146.
82. Rositch, A. F., Koshiol, J., Hudgens, M. G., Razzaghi, H., Backes, D. M., Pimenta, J. M., ... & Smith, J. S. (2013). Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 133(6), 1271-1285.
83. S .Beaudin, M. Naspetti, Ch .Montixi, et al .Les papillomavirus humains actualisation des connaissances. école normale supérieure de lyon –INSERUM U1111 .2014.
84. Sastre-Garau, X., Favre, M., Couturier, J., & Orth, G. (2000). Distinct patterns of alteration of myc genes associated with integration of human papillomavirus type 16 or type 45 DNA in two genital tumoursThe EMBL accession numbers of the sequences of the IC4-EX-8kb and IC2-BE-3kb fragments are AJ242956 and Y13217. *Journal of General Virology*, 81(8), 1983-1993.


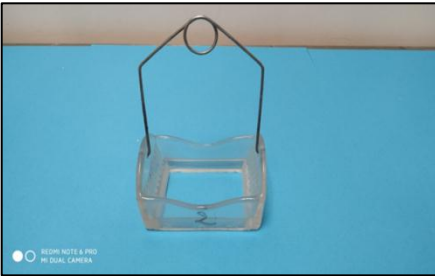



- 85.** Saunier, M., Monnier-Benoit, S., Mauny, F., Dalstein, V., Briolat, J., Riethmuller, D., ... & Prétet, J. L. (2008). Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions or cervical carcinoma. *Journal of clinical microbiology*, 46(11), 3678-3685.
- 86.** Schabath MB, Villa LL, Lin HY, Fulp WJ, Lazcano-Ponce E, Salmeron J, Abrahamsen ME, Papenfuss MR, Quiterio M, Giuliano AR (2013) A prospective analysis of smoking and human papillomavirus infection among men in the HPV in Men Study. *Int J Cancer J Int Cancer*. doi:10.1002/ijc.28567.
- 87.** Scheffner, M., Huibregtse, J. M., Vierstra, R. D., & Howley, P. M. (1993). The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*, 75(3), 495-505.
- 88.** Schlott, T., Eiffert, H., Bohne, W., Landgrebe, J., Brunner, E., Spielbauer, B., & Knight, B. (2005). Chlamydia trachomatis modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. *Gynecologic oncology*, 98(3), 409-419.
- 89.** Sherman, M. E., Castle, P. E., Solomon, D., & ASCUS LSIL Triage Group. (2006). Cervical cytology of atypical squamous cells—cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) Characteristics and histologic outcomes. *Cancer cytopathology*, 108(5), 298-305.
- 90.** Shiffman et al., Carcinogenic human papillomavirus, *Nat Rev Dis Primers*, 2016, Schiffman, Emerging Paradigms in Cervical Cancer Screening, 2017 : INCa, Fiche repère Papillomavirus et Cancer, 2020.
- 91.** Silins, I., Ryd, W., Strand, A., Wadell, G., Törnberg, S., Hansson, B. G., ... & Rylander, E. (2005). Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *International journal of cancer*, 116(1), 110-115.
- 92.** Simonetti, A. C., de Lima Melo, J. H., de Souza, P. R. E., Bruneska, D., & de Lima Filho, J. L. (2009). Immunological's host profile for HPV and Chlamydia trachomatis, a cervical cancer cofactor. *Microbes and Infection*, 11(4), 435-442.
- 93.** Smith, J. S., Bosetti, C., Muñoz, N., Herrero, R., Bosch, F. X., Eluf-Neto, J., ... & Peeling, R. W. (2004). Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: A pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *International journal of cancer*, 111(3), 431-439.
- 94.** Smith, J. S., Herrero, R., Bosetti, C., Muñoz, N., Bosch, F. X., Eluf-Neto, J., ... & Ashley, R. (2002). Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(21), 1604-1613.

95. Solomon, D., & Nayar, R. (2004). *The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. Springer Verlag.
96. Srivenugopal, K. S., & Ali-Osman, F. (2002). The DNA repair protein, O 6-methylguanine-DNA methyltransferase is a proteolytic target for the E6 human papillomavirus oncoprotein. *Oncogene*, 21(38), 5940-5945.
97. Stoler, M. H., Wright Jr, T. C., Parvu, V., Yanson, K., Eckert, K., Kods, S., & Cooper, C. (2019). HPV testing with 16, 18, and 45 genotyping stratifies cancer risk for women with normal cytology: data from the baseline phase of the Onclarity trial. *American journal of clinical pathology*, 151(4), 433-442.
98. Strickler, H. D., Palefsky, J. M., Shah, K. V., Anastos, K., Klein, R. S., Minkoff, H., ... & Burk, R. D. (2003). Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(14), 1062-1071.
99. Swinney, D. C., & Xia, S. (2014). The discovery of medicines for rare diseases. *Future medicinal chemistry*, 6(9), 987-1002.
100. Szarewski A, Cuzick J et al (1998) Smoking and cervical neoplasia:a review of the evidence. *J Epidemiol Biostat* 3:229–256 .
101. T. Braun, T. Casavant, D. Kristensen, and M. Schnieders. (2018). Bioinformatics Track | Biomedical Engineering. Available.
102. Thierry, F., Benotmane, M. A., Demeret, C., Mori, M., Teissier, S., & Desaintes, C. (2004). A genomic approach reveals a novel mitotic pathway in papillomavirus carcinogenesis. *Cancer research*, 64(3), 895-903.
103. Tifaoui, N., Maudelonde, T., Combecal, J., Vallo, R., Doutre, S., Didelot, M. N., ... & Boulle, N. (2018). High-risk HPV detection and associated cervical lesions in a population of French menopausal women. *Journal of Clinical Virology*, 108, 12-18.
104. 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. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(3), 771-777.
105. Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., ... & Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology*, 189(1), 12-19.
106. Wang, S. S., & Hildesheim, A. (2003). Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *JNCI Monographs*, 2003(31), 35-40.

- 107.** Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q., Xi, L. F., Cherne, S., O'Reilly, S., ... & Koutsky, L. A. (2003). Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 20(4), 699-707.
- 108.** Winkelstein Jr, W. (1986). Cigarette smoking and cancer of the uterine cervix. *Banbury report*.
- 109.** WINKELSTEIN JR, W. A. R. R. E. N. (1990). Smoking and cervical cancer—current status: a review. *American Journal of Epidemiology*, 131(6), 945-957.
- 110.** Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., Bailey, A., Ellis, J., Prior, P., ... & Young, L. S. (2001). Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 357(9271), 1831-1836.
- 111.** Xu, H., Egger, S., Velentzis, L. S., O'Connell, D. L., Banks, E., Darlington-Brown, J., ... & Sitas, F. (2018). Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer epidemiology*, 55, 162-169.
- 112.** Xu, M., Luo, W., Elzi, D. J., Grandori, C., & Galloway, D. A. (2008). NFX1 interacts with mSin3A/histone deacetylase to repress hTERT transcription in keratinocytes. *Molecular and cellular biology*, 28(15), 4819-4828.

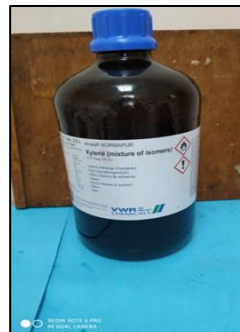
Annexes

Annexe 01 :

<ul style="list-style-type: none">• Le crayon à diamant.	
<ul style="list-style-type: none">• Un portoir des lames.	
<ul style="list-style-type: none">• Une batterie.	
<ul style="list-style-type: none">• L'eukitt, une lamelle et le pince.	
<ul style="list-style-type: none">• Microscope optique.	

- **Les réactifs :**

- L'hématoxyline de Harris.
- l'Orange G (OG 6).
- l'Eosine-Azur (EA 50).
- Xylène.
- Alcool chirurgicale à des différentes concentrations.



Annexe 02 : Fiche de renseignement.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE DE BOU-ISMAIL

DEPISTAGE DU CANCER DU COL

Wilaya de TIPAZA, centre de prélèvement ; Etablissement public de santé de proximité de Bou-Ismaïl

Date : PMI : fait par :

Nom : Prénom : Epouse :

Age :

Fonction : Adresse :

Tél :

Gestation : parité : Abrt : DDR :
ménopausée depuis : .

Contraception orale : DIU : locale :
autres :

Age du premier rapport : Nombre de partenaire :

Tabagisme :

Traitement hormonal : antécédents :

Aspect du col : frottis

précédent N° :

Annexe 03 :**Tableau I :** Nombre de frottis en fonction des tranches d'âge au niveau de 03 unités (wilaya de Tipaza) entre 2018 et 2020.

Age (ans)	<30	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60 et plus	total
EPH Kolèa	259	347	483	509	633	518	372	390	3511
Ben Azouz	327	596	831	944	916	684	513	386	5197
Sidi Rached	291	509	548	627	528	449	224	171	3347

Annexe 04 :**Tableau II :** Pourcentage des patientes atteintes d'HPV selon les tranches d'âge.

L'âge	HPV +
Moins de 30	2,83%
30-34	11,92%
35-39	16,35%
40-44	20,57%
45-49	17,59%
50-54	14,46%
55-59	9,52%
60 et plus	6,76%

Annexe 05 :**Tableau III :** Pourcentage des frottis en fonction des facteurs de risque au niveau de 03 unités (wilaya de Tipaza) entre 2018 et 2020.

Facteur de risque	Tabagisme	Partenaire multiple	Age précoce	Infection répétée	Autre facteurs
EPH Kolèa	10,04%	11,08%	22,03%	23,02%	33,83%
Ben Azouz	11%	13%	21%	25%	30%
Sidi Rached	7,90%	10,02%	25,02%	24,05%	33,01%

Annexe 06 :**Tableau IV :** Pourcentage des cas d'HPV selon le type de lésion et les tranches d'âge au niveau de 03 unités (wilaya de Tipaza) entre 2018 et 2020.

Age/Lésion	ASC-US	ASC-H	Bas grade	Haut grade	Carcinome épidermoïde	AGC	AGC-lésion
Moins de 30	1,81%	0,16%	1,87%	0,00%	0,00%	0,05%	0,00%
30-34	4,48%	0,43%	8,21%	0,11%	0,00%	0,00%	0,00%
35-39	5,97%	0,64%	11,19%	0,00%	0,00%	0,16%	0,00%
40-44	4,80%	1,87%	12,53%	0,11%	0,05%	0,27%	0,27%
45-49	3,20%	3,04%	9,28%	0,16%	0,00%	0,16%	0,27%
50-54	3,41%	3,36%	5,28%	0,27%	0,00%	1,17%	0,53%
55-59	1,65%	2,35%	3,25%	0,21%	0,00%	1,01%	0,16%
60 et plus	1,33%	1,81%	2,35%	0,00%	0,00%	0,53%	0,27%