

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahlab Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie



**Projet de fin d'étude**  
**en vue de l'obtention du diplôme de Master en**  
**sciences de la nature et de la vie**

Filière : sciences biologiques

Option : Génétique

**Thème**

*Epidémiologie et caractérisation des génotypes  
de Papillomavirus Humain dans une population de  
femmes dans la wilaya de Tipaza*

Présenté par : M<sup>me</sup> Koudache Saliha

Soutenue le : 27 /09/2021

*Devant le jury composé de :*

<u>Nom et Prénom</u>	<u>Grade</u>	<u>Lieu</u>	<u>Qualité</u>
M <sup>er</sup> Mohammed Said.R	MCB	USDB- 1	Président
M <sup>me</sup> Abdelhossine.A	MCA	USDB-1	Examinatrice
M <sup>me</sup> Benmansour .N	MCB	USDB-1	Promotrice

**Promotion 2020/2021**

## *Résumé*

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

L'objectif de notre étude se base sur une étude comparative entre les résultats découverts par MOUSSA (2018) et MOUHOUBI et AHMEDI (2015) sur la recherche des papillomavirus à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes.

Un total de 603 frottis en milieu liquide ont été reçus dans le laboratoire de cytologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger entre Novembre 2014 et Juillet 2015, avec plus de 80% de ces frottis appartenant à des femmes âgées de 35 à 65ans. Les lésions de bas grade représentent 52% et les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) 19%, alors que les lésions de haut grade ne sont que dans 3% de l'ensemble de la population (MOUHOUBI et AHMEDI, 2015). Selon MOUSSA (2018), Les différentes unités de la wilaya de Tipaza ont reçu 1944 frottis dont 132 montrant une infection à HPV. Les infections HPV ont touché les tranches d'âge avec une prédominance entre 30 à 59 ans.

Le nombre d'HPV constaté dans l'étude dans les différents laboratoires de cytologie est 132 cas leur conduite à tenir selon le système de Bethesda est considéré comme lésions de bas grade (infection à HPV sont orienté soit pour une colposcopie soit une cytocerviance après 6 mois. 76%.de patientes sont orienté pour une colposcopie dont 65% présentent une Biopsie positive. et parmi les biopsies positives 76% présentent une lésion de bas grade et 24% présentent une lésion de haut grade).

la détection des HPV à haut risque (HPV-HR) par la technique Hybride Capture (HC2) réalisée par MOUHOUBI et AHMEDI, (2015) a révélé 54/603 échantillons HPV-HR positifs, qui appartiennent à des femmes ,dont la majorité ont un âge de 35 à 65ans, ayant des lésions de bas grade et ASC-US (Atypical squamous cells of Undetermined Significance) .Pour une meilleure prise en charge , ces patientes doivent être suivies d'une manière stricte .

Moussa (2018) à pu en déduire des tests cytologiques des 10 cas étudiées que les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles sont les plus touchées correspondant à des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et de leur structure chromatinienne.

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

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

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

**Mots clés:** Papillomavirus, col de l'utérus, dépistage ; cytologie, FCV .Test HPV

## Abstrat

Human papillomaviruses play an etiological role in the development of precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix. In Algeria, this cancer is currently the second female cancer. It is a real public health problem.

The objective of our study is based on a comparative study between the results discovered by MOUSSA (2018) and MOUHOUBI and AHMEDI (2015) on the search for high-risk oncogenic papillomaviruses in precancerous cervical lesions in women.

A total of 603 smears in liquid medium were received in the cytology laboratory of the Pierre and Marie Curie Center in Algiers between November 2014 and July 2015, with more than 80% of these smears belonging to women aged 35 to 65 years. Low-grade lesions represent 52% and atypia of malpighial cells of undetermined significance (ASC-US) 19%, while high-grade lesions are only in 3% of the whole population (MOUHOUBI and AHMEDI, 2015). According to MOUSSA (2018), the different units of the wilaya of Tipaza received 1944 smears, 132 of which showed an HPV infection. HPV infections have affected the age groups with a predominance between 30 and 59 years.

The number of HPV observed in the study in the different cytology laboratories is 132 cases, their behavior according to the Bethesda system is considered to be low-grade lesions (HPV infection are referred either for colposcopy or cytocerivance after 6 months. 76% .of patients are referred for colposcopy, 65% of whom present with a positive biopsy. and among the positive biopsies, 76% present a low-grade lesion and 24% present a high-grade lesion). the detection of high-risk HPV (HPV-HR) by the Hybrid Capture (HC2) technique carried out by MOUHOUBI and AHMEDI, (2015) revealed 54/603 positive HPV-HR samples, which belong to women, the majority of which have an age of 35 to 65 years, with low grade lesions and ASC-US (Atypical squamous cells of Undetermined Significance). For better management, these patients should be followed strictly.

Moussa (2018) was able to deduce from the cytological tests of the 10 cases studied that the intermediate and superficial squamous cells are the most affected corresponding to nuclear anomalies or atypias, that is to say abnormalities of the size, shape nuclei and their chromatin structure.

The introduction of the HPV test allows better identification of lesions at risk, and compensates for misreading of cervico-uterine smears (FCU) by excluding from the care process women with pseudo-lesions with HPV negative.

Through our study, no association was shown between the viral loads of the samples tested and the stage of injury.

The reduction in mortality linked to this pathology will have to go through: the fight against the contributing factors, early detection and appropriate treatment.

**Keywords:** Papillomavirus, cervix, screening; cytology, FCV. HPV test

## الملخص:

تلعب فيروسات الورم الحليمي البشري دورًا مسبقًا في تطور الآفات السرطانية والسرطانية في عنق الرحم. في الجزائر ، يعتبر هذا السرطان حاليًا ثاني سرطان أُنثوي ، وهو مشكلة صحية عامة حقيقية.

يعتمد الهدف من دراستنا على دراسة مقارنة بين النتائج التي اكتشفها موسى (2018) وموهوي وأحمدي (2015) حول البحث عن فيروسات الورم الحليمي الورمية عالية الخطورة في آفات عنق الرحم السابقة للسرطن لدى النساء. تم تلقي ما مجموعه 603 مسحات في الوسط السائل في مختبر علم الخلايا التابع لمركز بيبير وماري كوري في الجزائر العاصمة بين نوفمبر 2014 ويوليو 2015 ، مع أكثر من 80 ٪ من هذه اللطاخات لنساء تتراوح أعمارهن بين 35 و 65 عامًا. تمثل الآفات منخفضة الدرجة 52 ٪ ، في حين أن الآفات عالية الدرجة موجودة فقط في 3 ٪ من إجمالي 19 (ASC-US) وانمطية الخلايا الحبيثة ذات الأهمية غير المحددة السكان (موهوي وأحمدي ، 2015).

وبحسب موسى (2018) ، تلقت مختلف وحدات ولاية تيبازة 1944 مسحة ، 132 منها أظهرت إصابة بفيروس الورم الحليمي عدد حالات فيروس الورم الحليمي البشري. أثرت عدوى فيروس الورم الحليمي البشري على الفئات العمرية بغلبة تتراوح بين 30 و 59 عامًا البشري التي لوحظت في الدراسة في مختبرات الخلايا المختلفة هو 132 حالة ، ويعتبر سلوكهم وفقًا لنظام بيتسدا آفات منخفضة الدرجة (تم إحالة عدوى فيروس الورم الحليمي البشري إما للتنظير المهلي أو الفحص الخلوي بعد 6 أشهر. 76٪ من تم إحالة المرضى لإجراء التنظير المهلي ، حيث حصل 65 ٪ منهم على خزعة إيجابية. ومن بين الخزعات الإيجابية ، هناك 76 ٪ يعانون من آفة منخفضة الدرجة و 24 ٪ يعانون من آفة عالية الدرجة).

الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي (HPV-HR) بواسطة تقنية الالتقاط الهجين (HC2) التي نفذتها موهوي وأحمدي (2015) كشف عن 603/54 عينة إيجابية من فيروس الورم الحليمي البشري ، والتي تنتمي إلى النساء ، ومعظمها لديهن من 35 الخطورة خلايا حرشفية غير نمطية ذات أهمية غير محددة) ، لتحسين الإدارة ، يجب اتباع (ASC-US إلى 65 سنة ، مع آفات منخفضة الدرجة و هؤلاء المرضى بدقة.

استطاع موسى (2018) أن يستنتج من الاختبارات الخلوية للحالات العشر التي تمت دراستها أن الخلايا الحرشفية الوسيطة والسطحية هي الأكثر تضررًا من الشذوذ النووي أو اللانمطية ، أي تشوهات في الحجم والشكل وبنية الكروماتين.

يسمح إدخال اختبار فيروس الورم الحليمي البشري بتحديد أفضل للآفات المعرضة للخطر ، ويعوض عن الخطأ في قراءة مسحات عن طريق استبعاد النساء المصابات بآفات زائفة مصابة بفيروس الورم الحليمي البشري من عملية المعالجة (FCU) عنق الرحم من خلال دراستنا ، لم يظهر أي ارتباط بين الأحمال الفيروسية للعينات المختبرة ومرحلة الإصابة يجب أن يبرر خفض معدل الوفيات المرتبط بهذا المرض من خلال: مكافحة العوامل المساهمة ، والكشف المبكر والعلاج المناسب.

**الكلمات المفتاحية:** فيروس الورم الحليمي ، عنق الرحم ، الفحص ، علم الخلايا ، اختبار فيروس الورم الحليمي البشري

## LISTE DES ABREVIATIONS

- FCV**: Frottis Cervico-Vaginal
- **ADN**: Acide Désoxyribo-Nucléique.
- **CDK**: Cyclin Dependant Kinase.
- **E1**: Early genes 1..
- **FIGO**: Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique.
- **HSV2**: Herpès Virus type 2..
- **LCR**: long Control Region..
- **ME**: Microscopie Electronique.
- **MST**: Maladie Sexuellement Transmissible.
- **OMS**: Organisation Mondiale de la Santé
- CHU** :Centre Hospitalier Universitaire
- CCU** : cancer du col de l'utérus
- CIN** :Cervical Intraepithelial Neoplasia - Néoplasie Cervicale
- CIN1** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers Inferieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.
- CIN2** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers a deux tiers de l'épaisseur épithéliale.
- CIN3** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.
- CIRC** :Centre International de Recherche sur le Cancer
- E** : Early
- FCU** : Frottis Cervico-Utérin
- FIGO** : Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens
- HAS** :Haute Autorité de Santé
- HPV** : Human Papilloma Virus (papillomavirus humain)
- HSIL**: High Squamous Intraepithelial lesion (lésion malpighiennes intraépithéliales de haut grade)
- IARC**: International Agency for Research on Cancer Intraepithelial
- IST** : Infection sexuellement transmissible
- JPC** : Jonction pavimento-cylindrique
- L** : Late
- **LSIL** : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion - Lésion malpighiennes intraépithéliales de bas grade
- VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine
- ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
- PED** : Pays en voie de développement.
- SIDA** : Le syndrome d'immunodéficience acquise.
- CIS** : carcinome in situ.

## LISTE DES FIGURES

	<b>Page</b>
<b>Figure 1:</b> Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde	01
<b>Figure 2 :</b> Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde	02
<b>Figure 3 :</b> Fréquence du cancer du col utérin dans le monde	02
<b>Figure 4 :</b> Anatomie de l'appareil reproductif de la femme	04
<b>Figure 5 :</b> Histologie de l'endocol, de la JCP et de l'exocol	05
<b>Figure 6:</b> Epithélium pavimenteux stratifié	06
<b>Figure 7:</b> Epithélium cylindrique	06
<b>Figure 8:</b> Epithélium cylindrique (x40)	07
<b>Figure 9:</b> Jonction pavimento-cylindrique	08
<b>Figure 10:</b> Zone de remaniement du col de l'utérus	10
<b>Figure 11:</b> Technique de prélèvement d'un frottis cervico-vaginal	09
<b>Figure 12 :</b> Cellules basales profondes	12
<b>Figure 13 :</b> Cellules intermédiaires	12
<b>Figure 14 :</b> Cellules superficielles et intermédiaires	12
<b>Figure 15 :</b> Cellules endocervicales	12
<b>Figure 16:</b> Histoire naturelle du cancer du col	14
<b>Figure 17:</b> Schèmes des étapes d'une infection à l'HPV	15
<b>Figure 18 :</b> Attachement et pénétration de l'HPV	19
<b>Figure 19 :</b> Cycle lytique (productif) du HPV	19
Figure 20 : Intégration de génome du papillome humain	22
<b>Figure 21:</b> Interactions d'E6/E7 avec les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb	24
Figure 22 : représentation d'une particule virale de HPV	26
<b>Figure 23:</b> Représentation de la capsid virale de l'HPV	27
<b>Figure 24:</b> Schéma de la LCR d'HPV16	29
<b>Figure 25 :</b> Représentation schématique du génome d'HPV15	30
<b>Figure 26 :</b> arbre phylogénique des	31
Figure 27: Test HPV hybride capture 2 [HC2] de Digène	40
Figure 28 : Répartition des FCV totaux selon l'âge	41
Figure 29 : Répartition des HPV totaux selon l'âge	42
Figure 30 : Répartition des HPV selon les facteurs de risque	42

<b>Figure 31:</b> Répartition des lésions des HPV (colposcopie et cytoserviance)	43
<b>Figure 32-33-34 :</b> FCV412( GX10 )(GX40)	45
<b>Figure 35-36-37 :</b> FCV248 (GX10)(GX40)	45
<b>Figure 38-39-40 :</b> FCV 238 (GX 40)( GX 10)	46
<b>Figure 41-42-43 :</b> FCV 146( GX10)(GX40 )	47
<b>Figure 44-45-46 :</b> FCV230(GX 10) (G X 40 )	47
<b>Figure 47-48-49 :</b> FCV 256 (G X 40 )	48
<b>Figure 50-51-52 :</b> FCV 286( G x 40 )(GX10)	48
<b>Figure 53-54-55 :</b> FCV 290( GX10)( GX 40 )	49
<b>Figure :</b> 56-57-58 FCV 293 ( GX10) (GX40)	49
<b>Figure :</b> 59-60-61 FCV 295 -1 (GX10) (GX 40 )	59
Figure 62 : Répartition des femmes par tranche d'âge	50
<b>Figure 63 :</b> Répartition des femmes selon le frottis réalisé	50
<b>Figure 64:</b> Répartition des femmes en fonction des résultats cytologiques	51
<b>Figure 65 :</b> Répartition des femmes selon l'âge du 1er rapport sexuel	51
<b>Figure 66 :</b> Répartition des femmes selon la parité	52
<b>Figure 67 :</b> Répartition des femmes selon le niveau d'enseignement	52
<b>Figure 68 :</b> Répartition des femmes selon la profession	53
<b>Figure 69 :</b> Prévalence des résultats du test HPV	53
<b>Figure 70 :</b> Prévalence des femmes HPV positif selon les tranches d'âge	54
<b>Figure 71 :</b> Prévalence des résultats positifs du test HPV en fonction des résultats Cytologiques	54
<b>Figure 72 :</b> Prévalence des femmes HPV positif selon l'âge du 1er rapport sexuel	55
<b>Figure 73:</b> Prévalence des femmes HPV positif selon la parité	55
<b>Figure 74 :</b> Prévalence des femmes HPV positifs selon la prise de contraception orale	56
<b>Figure 75 :</b> Répartition des femmes HPV positif selon le niveau d'enseignement	56
Figure 76 : Répartition des femmes positives selon les wilayas	57

## LISTE DES TABLEAUX

	Page
<b>Tableau 1</b> : Propriétés biologiques des protéines des HPV à haut risque	28
<b>Tableau 2</b> : Propriétés biologiques des protéines de la capside de HPV-HR	29
<b>Tableau 3</b> : Distribution des types de VPH selon leur tropisme	30
<b>Tableau 4</b> : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène	31
<b>Tableau 5</b> : les Lésions précancéreuses du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu des résultats de la cytologie et de l'histologie	32

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : système Bethesda .....	69
Annexe 2 : fiche de renseignement.....	72
Annexe 3 : Matériel utilisé dans le laboratoire de cytologie.....	73
Annexe 4 : Gravage.....	74
Annexe 5 : Batterie de coloration .....	74
Annexe 6 : Hôte de montage.....	74
Annexe 7 : Microscope optique.....	74
Annexe 8 : Réaction à acide acétique.....	75
Annexe 9 : Réaction au Lugo.....	75
Annexe 10 : Coloration hémato-Eosine .....	76



*DÉDICACES*



Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à ...



La mémoire de mon cher **papa, Koudache Hamid « Débas »** : Ton éducation, Ton amour pour le savoir, que tu ma transmis, ma donné le courage et la patience, de poursuivre mes études malgré toutes les difficultés et les tous obstacles que j'ai rencontré. Trouve ici le témoignage de mon affection éternelle.

Ma chère **maman, Lamara M'hammed Sekoura** : Tes sacrifices, Ton encouragements, Ta générosité sans limite, ma permis de terminer mes études. Pour tout ce que je te dois, aucun mot ne serait exprimer ma reconnaissance et mon amour le plus sincère.

Mon **Mari, Karim** : Ton encouragement, ta confiance en moi, ton aide, mon permis de mener à terme mes études durant ces trois années passées, dieu te garde et te protège.

Ma petite princesse adorée **Malek Sekoura** : J'espère que tu poursuivras mon chemin, tu réussiras dans ta vie et tu seras l'élève qui a dépassé son maitre, Mon ange adoré, mon cher amour, je t'aime ma petite chérie.

Ma chère sœur **Docteur Koudache Djamila** : Merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant la dure épreuve de ma maladie que j'ai traversée cette année 2021, et ainsi que toute ma famille. Mille Merci.



*REMERCIEMENTS*



Mes sincères et respectueux remerciements s'adressèrent à toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste projet de fin d'études, qu'il trouve dans ce travail l'expression de ma très grande sympathie et mon respect le plus absolu.

Ma profonde gratitude, s'adresse à ma promotrice en l'occurrence Mme Benmansour Nabahat, pour sa bonne collaboration et précieuse aide.

Comme je tiens à remercier très sincèrement, Mr Mohamed Saïd Ramdhane, chef d'option de génétique et enseignant auprès de la faculté SNV- université Saad Dahlab –Blida 1, pour son savoir faire et ces connaissances qu'il nous a inculqué et transmis durant ces trois années d'études.

Je remercie très chaleureusement les membres du jury :

M<sup>er</sup>, Mohammed Said. R, qui a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury ;

M<sup>r</sup> Abdelhossine. A, qui a accepté d'examiner ce modeste travail.

Enfin, mes remerciements vont de même à M<sup>me</sup> la chef de département de Biologie, M<sup>me</sup> Boudjma.N, ainsi que tout le personnel de la faculté de SNV, en particulier le département des sciences biologiques, ainsi qu'à M<sup>r</sup> Elaichi Mohammed, pour son aide et ces services qu'il nous a rendu.

# Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Table de matières	

## **INTRODUCTION**

### **CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

I.1.Epidémiologie .....	01
I.1. Cancer du col dans le monde .....	01
I.2. Cancer du col en Afrique .....	03
I.2. Cancer du col en Algérie .....	03
I.2. Anatomie du col utérin :.....	04
I.3. Histologie.....	05
I.3.1. Histologie du col normal.....	05
I.4. Cytologie .....	09
I.4.1.Dépistage cytologique du cancer du col utérin .....	10
I.4.2. But du dépistage.....	10
I.4.3.Lecture du résultat du dépistage cytologique .....	11
I.5 Histoire naturelle du cancer du col .....	13
I.6. L'infection génitale au HPV.....	14
I.7. Mode de transmission du HPV .....	15
I.8. les facteurs et cofacteurs de risque .....	16
I.9. Cycle viral de l'HPV.....	18
I.10. Papillomavirus .....	25
I.11. Les différents outils de diagnostiques de l'HPV.....	33

### **CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES**

II.1. Objectif.....	36
II.2. Population d'étude.....	37
II.3.Matériel biologique .....	37
II.3.1.Matériel biologique utilisé par MOUSSA (2018).....	37
II.3.2.Matériel biologique utilisé par MOUHOUBI et AHMEDI (2015) .....	37
A) Intérêt du frottis cervico-utérin.....	37
B) Principe.....	37
C) Transport et traitement des échantillons .....	38



# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le Papillomavirus est un virus très courant qui se transmet sexuellement. La plupart des nouvelles infections s'éliminent spontanément, mais quand elles persistent, elles peuvent entraîner le développement de lésions précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, sont susceptibles d'évoluer en cancer (**Baldauf et al, 2007**).

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 intra épithéliales pouvant aboutir au développement d'un cancer in situ ou d'un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée.

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

L'évolution naturelle du cancer du col utérin, la possibilité d'effectuer des prélèvements réguliers et l'existence de traitements efficaces des lésions précancéreuses font de ce cancer un idéal candidat pour le dépistage (**HAS, 2010**).

Dans les pays développés un dépistage régulier a permis de réduire de plus de 90% l'incidence du cancer du col (**HAS, 2010**), tandis que dans les pays en développement, où vivent 95% des femmes touchées dans le monde [(**IVS, 2008**) ;(**OMS, 2013**)], le dépistage est inexistant ou bien ne touche qu'un faible pourcentage des femmes (**Monsonogo, 2006**).En Algérie un programme national du dépistage organisé a été lancé depuis 2001.

A la lumière de ces données , nous avons entrepris une étude comparatives entre deux travaux antérieurs : MOUSSA (2018 ) et MOUHOUBI et AHMEDI, (2015) basant sur la recherche des papillomavirus à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses en utilisant deux tests différents : test cytologique et test HPV afin de d'évaluer l'activité du dépistage du cancer du cul utérin .Ainsi connaitre la prévalence de l'infection à HPV à haut risque oncogène dans quelque wilayas d'Algérie et étudier l'impact des principaux facteurs de risque sur ces infections.

**Mots clés** : Le Papillomavirus, test cytologique, test HPV, dépistage du cancer du col de l'utérus

# CHAPITRE I

## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

## I.1.Epidémiologie :

### I.1.1.Le cancer du col dans le monde :

Le cancer du col de l'utérus est une maladie qui demeure un problème majeur de santé publique dans le monde, surtout dans les pays à faible revenu.

En 2018, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a estimé, le nombre de nouveaux cas à 569 887 avec 311 365 décès dus au cancer du col de l'utérus chaque année dans le monde, plus de 85 % surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. (<http://gco.iarc.fr/today/home>)

Il est le quatrième cancer féminin en termes d'incidence (Figure1), et de prévalence et de mortalité dans le monde. (Figure 2).

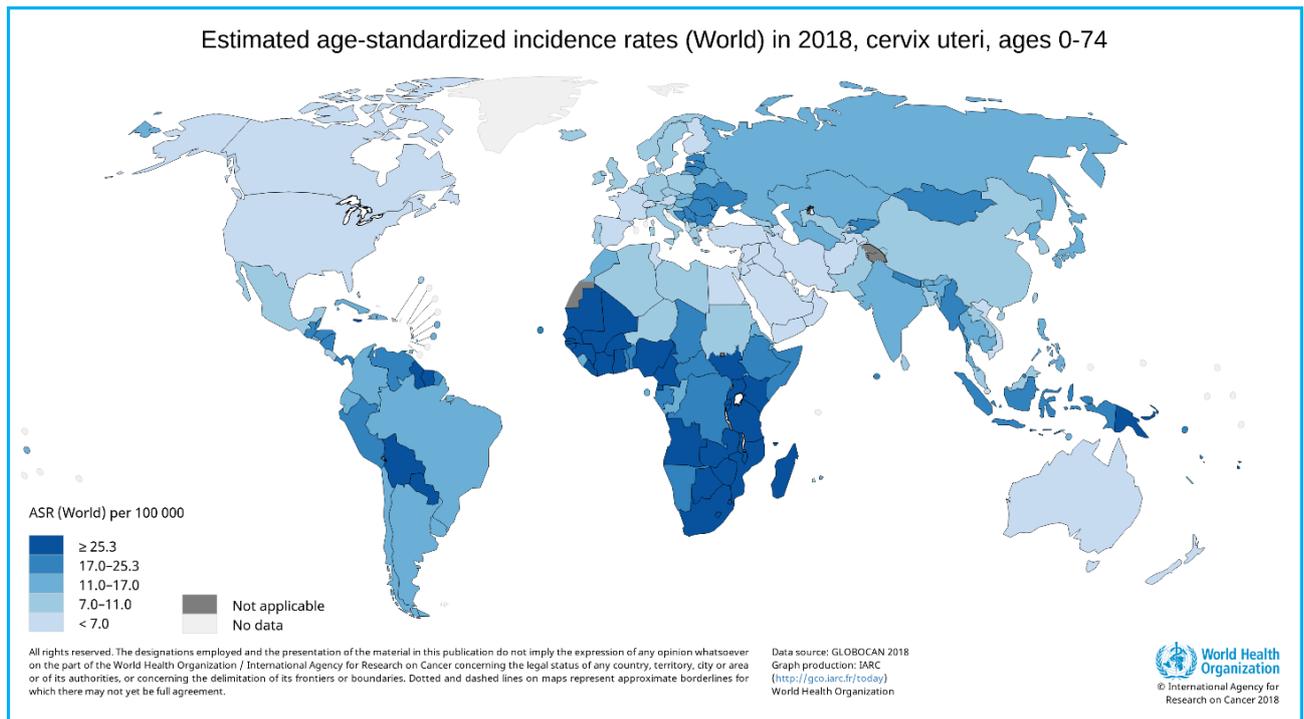


Figure 1: Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde

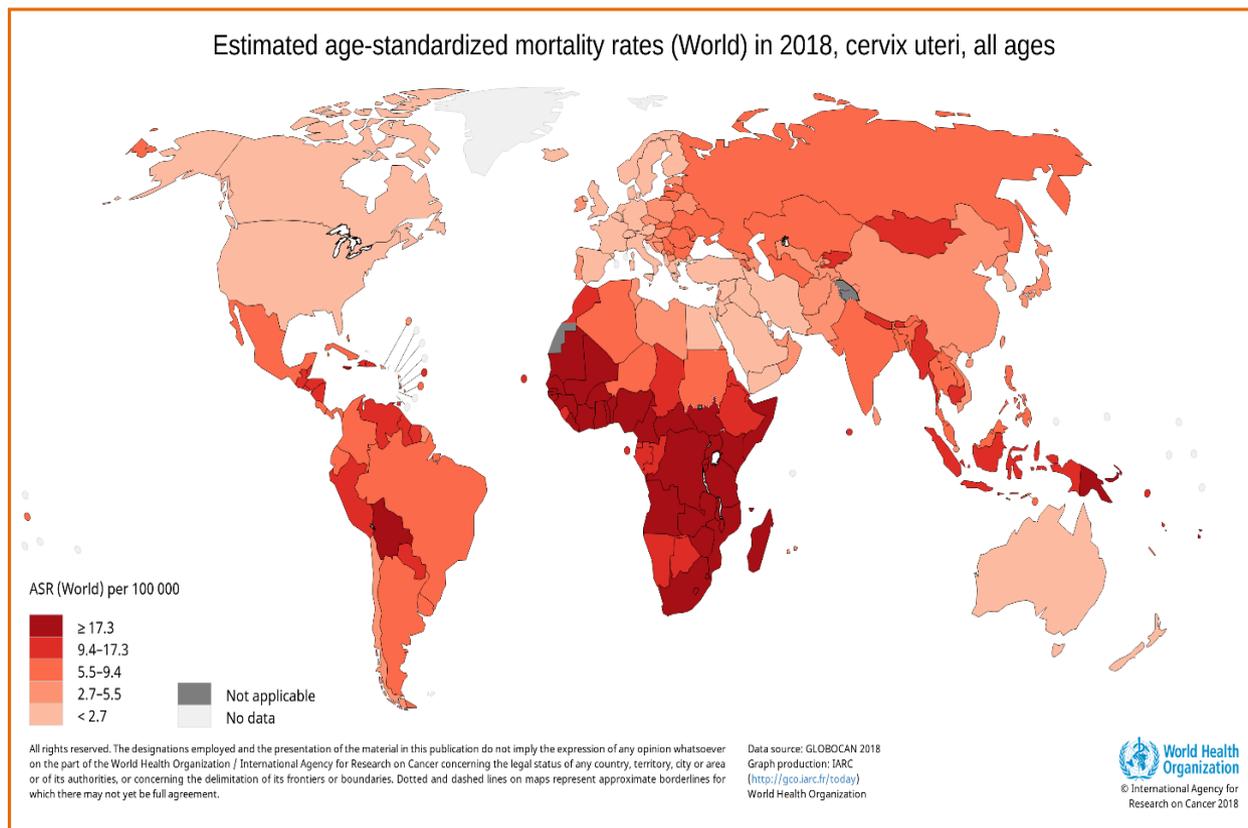


Figure 2 : Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde

Dans l'Union européenne, 32 700 nouveaux cas de CCU ont été estimés en 2018. La France présente le 8e taux d'incidence le plus faible, derrière notamment l'Espagne, les Pays-Bas, et la Finlande. (<http://gco.iarc.fr/today/home>)

Ainsi, la prévalence est plus élevée dans certaines régions et au sein de certaines populations, comme en Afrique subsaharienne, en Asie centrale du Sud et en Asie du Sud-Est, en Amérique latine et dans les Caraïbes .Il s'agit de l'une des maladies transmises sexuellement les plus courantes en Amérique du Nord, où sa prévalence atteint 25 millions de cas, de 1 à 5,5 millions de nouveaux cas sont signalés chaque année aux États-Unis. (**Globacan., 2008**).

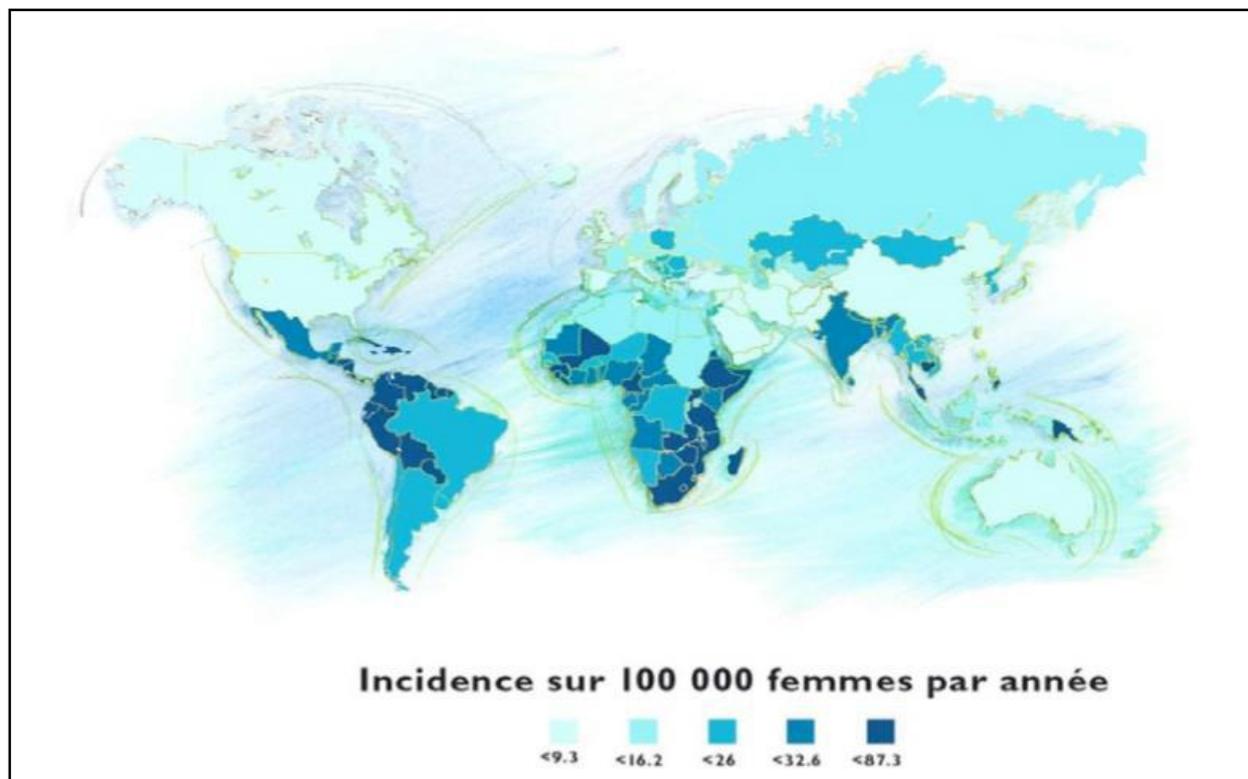
### I.1.2. Le cancer du col en Afrique :

Pour l'Afrique, Le fardeau du cancer du col de l'utérus pèse lourdement et d'une manière inéquitable, en effet sur le continent africain, on retrouve 19 des 20 pays sont les plus touchés par cette maladie dans le monde.

En 2018, dans la région africaine, on a estimé plus 81 000 décès dus au cancer du col de l'utérus avec un taux de mortalité normalisé selon l'âge estimé à 20 pour 100 000 habitants, ce taux est de loin le plus élevé parmi les cinq continents, qui est de 6,2 en Asie, 7,1 en Amérique latine et les caraïbes, 3,8 en Europe, 1,9 en Amérique du Nord et 4,8 en Océanie(1,2). (Mansouri., 2016)

### I.1.3.Le cancer du col en Algérie :

En Algérie, l'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus est estimé à 15,5 pour 100.000 ou 1726 femmes sont diagnostiquées par an avec un cancer du col utérin dont 1391 sont décédé. Les dernières estimations de Globacan avancent une incidence de 10,4 pour 100.000 femmes et un taux de mortalité de 6,1, ce qui place ce cancer en deuxième position après celui du sein (figure3). (Globacan, 2008).



**Figure 3:** Fréquence du cancer du col utérin dans le monde (El aarji., 2006).

## I.2. Anatomie du col utérin :

L'utérus est l'organe de la gestation, un muscle lisse creux ayant une forme de poire, mesure 3 cm de long pour 2,5 cm de haut, situé entre la vessie et le rectum, au dessous des anses intestinales et du colon iléo-pelvien et au dessus du vagin. Il représente vers sa partie moyenne un rétrécissement appelé isthme et qui le divise en 2 parties : supérieure qui est le corps et inférieure qui est le col. (Figure 4)

Le col de l'utérus est situé à l'intérieur de l'appareil génital, entre le vagin et l'utérus où se développe le bébé au cours de la grossesse.

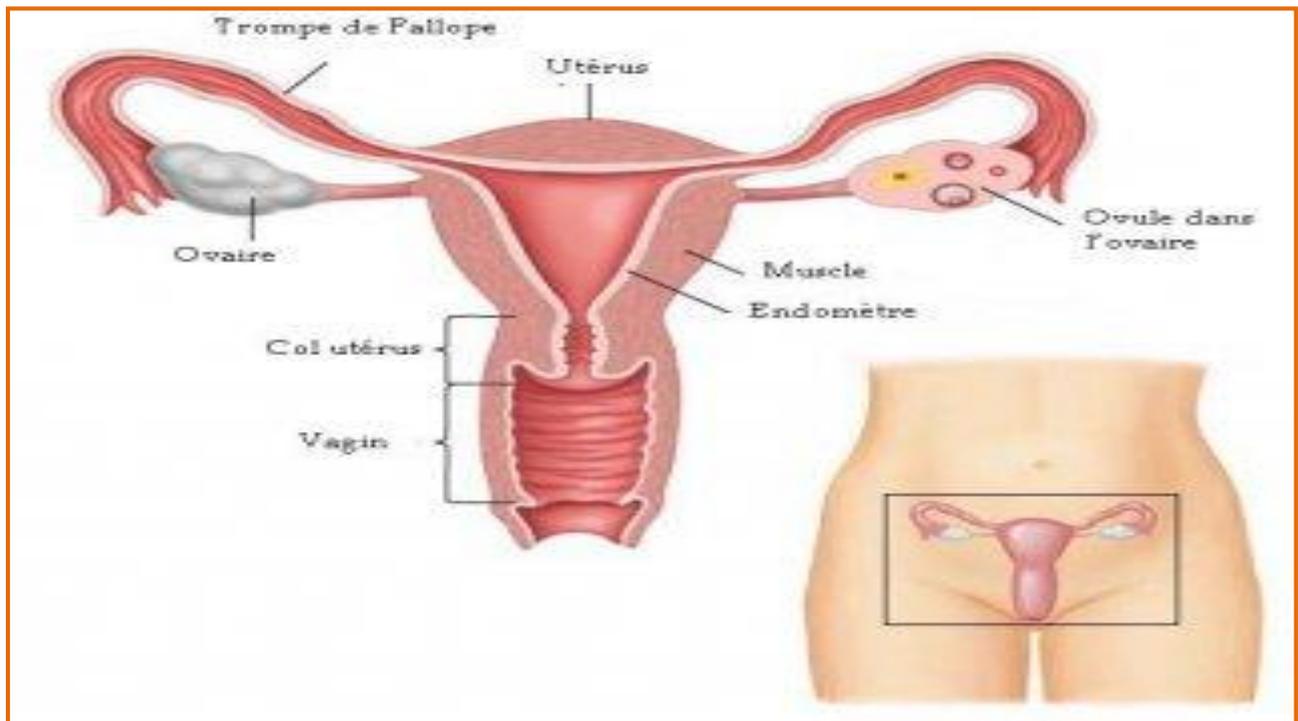


Figure 4 : Anatomie de l'appareil reproductif de la femme

(L'Afrique progresse vers l'objectif d'éliminer le cancer du col de l'utérus [Internet]. Régional Office for Africa. 2020).

### I.3. Histologie :

#### I.3.1. Histologie du col normal

Le col de l'utérus est constitué d'un tissu fibromusculaire dense tapissé de deux épithéliums, correspond au tiers inférieur de l'utérus, mesure 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. Il se compose de deux parties ou portions, l'exocol et l'endocol.

- **Portion de L'endocol** : correspond aux deux tiers supérieurs, situé au-dessus du vagin est constitué d'un épithélium unistratifié cylindrique glandulaire ;

- **Portion de L'exocol** : qui correspond à la partie inférieure du col, s'avance dans le vagin, est constitué d'un épithélium pluristratifié pavimenteux de type malpighien, (visible lors d'un examen au spéculum), ces deux parties sont reliés par :

- **La zone de jonction** : appelée jonction cylindro-malpighienne, C'est la zone de transformation (Siège du développement du cancer du col).

L'histologie de la muqueuse du col utérin est très différente selon que l'on se situe au niveau de l'endocol ou de l'exocol. L'endocol possède un épithélium cylindrique simple et l'exocol présente un épithélium non kératinisé, semblable à l'épithélium vaginal. La Figure 5 résume les principales caractéristiques histologiques de chacune des zones du col de l'utérus

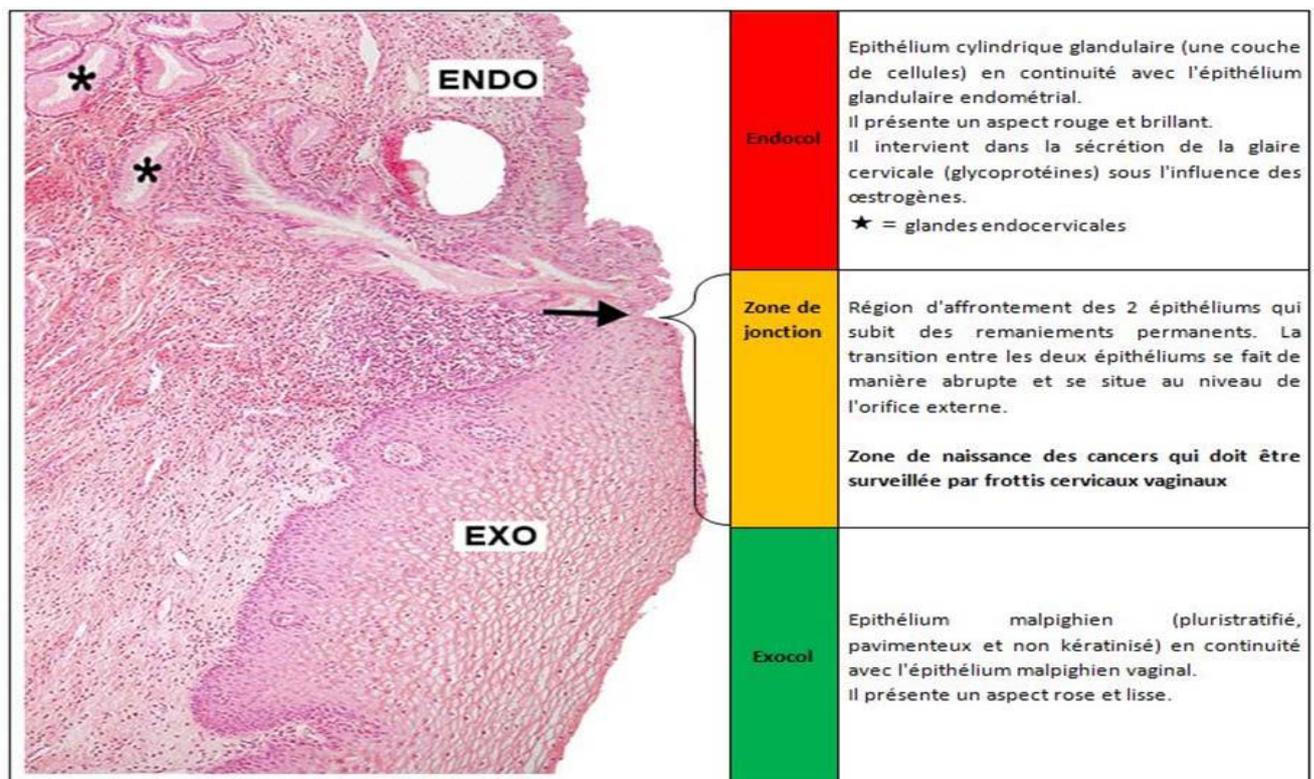
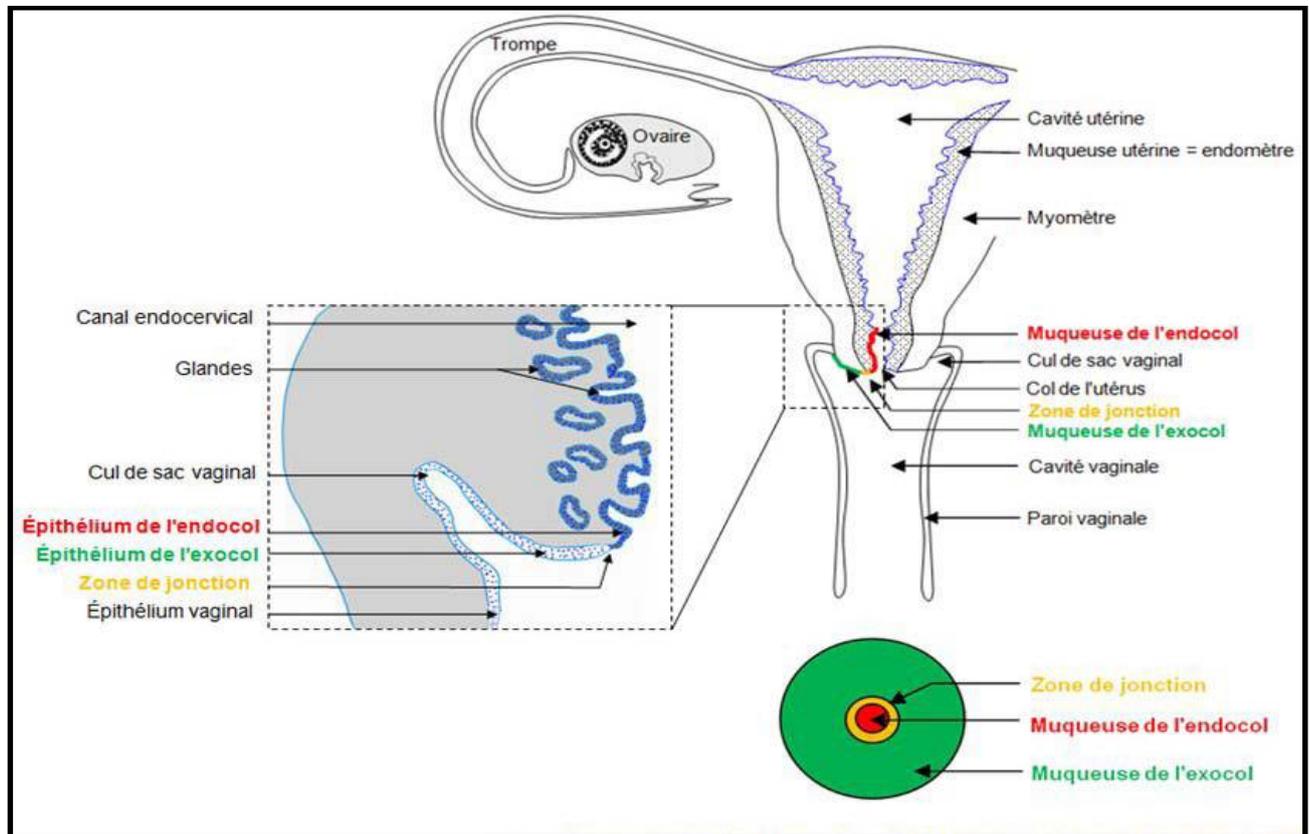


Figure 5 : Histologie de l'endocol, de la JCP et de l'exocol. (KADIO., 2020)

Aussi, la figure 6, montre les deux types d'épithélium qui tapisse le col de l'utérus :  
 Épithélium pavimenteux ou appelé également épithélium malpighien,  
 Épithélium cylindrique ou appelé également épithélium glandulaire, et aussi ;  
 La zone de jonction ou de transition séparant ces deux types d'épithélium.



**Figure 6:** schéma de l'épithélium endocervical, l'épithélium exocervical et la zone de transition (Belnap et al., 1996)

**I.3.2. L'épithélium pavimenteux stratifié :** est constitué de plusieurs couches de cellules de plus en plus plates. Il tapisse la plus grande partie de l'exocol et du vagin. Il est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause (figure 7). Sa couche inférieure (basale), constituée de cellules rondes, est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent.

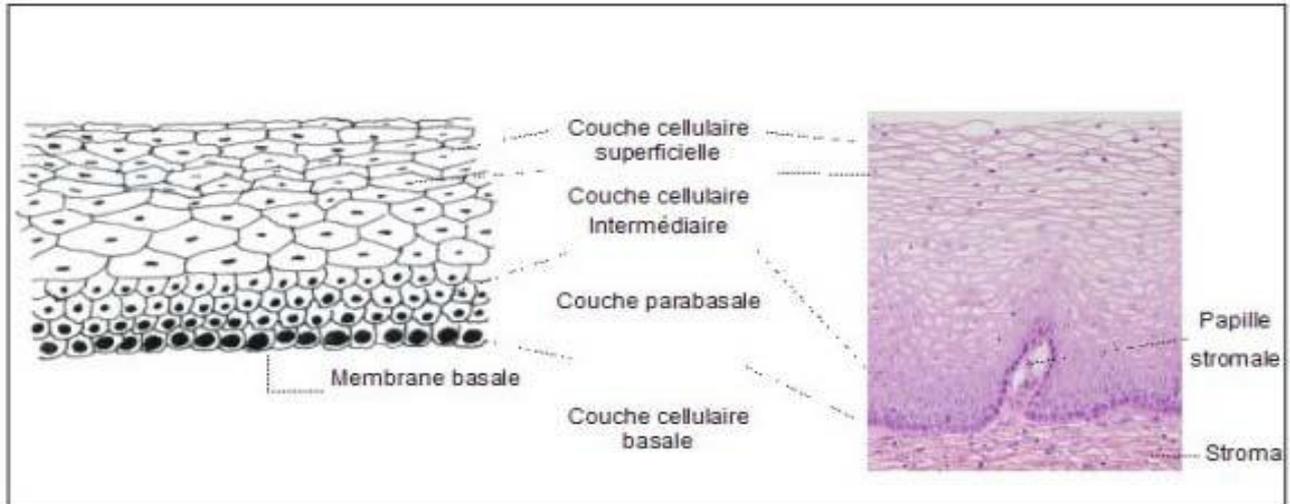


Figure 7: Epithélium pavimenteux stratifié. (ECHAFI ., 2019)

**I.3.3. L'épithélium cylindrique :** tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol. Il est constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. Cet épithélium est donc beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux qui tapisse l'exocol. A l'examen au spéculum endocervical, il apparaît d'un rouge brillant. (Figure 8)

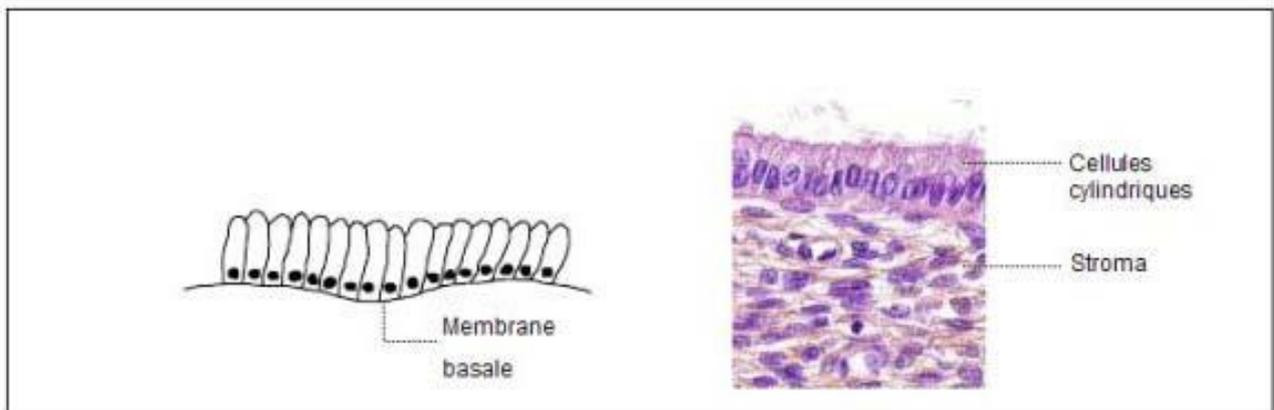


Figure 8: Epithélium cylindrique (x40) (ECHAFI ., 2019)

**1.3.4. La jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) :** Elle se présente sous la forme d'une ligne étroite, marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. (Figure 9)

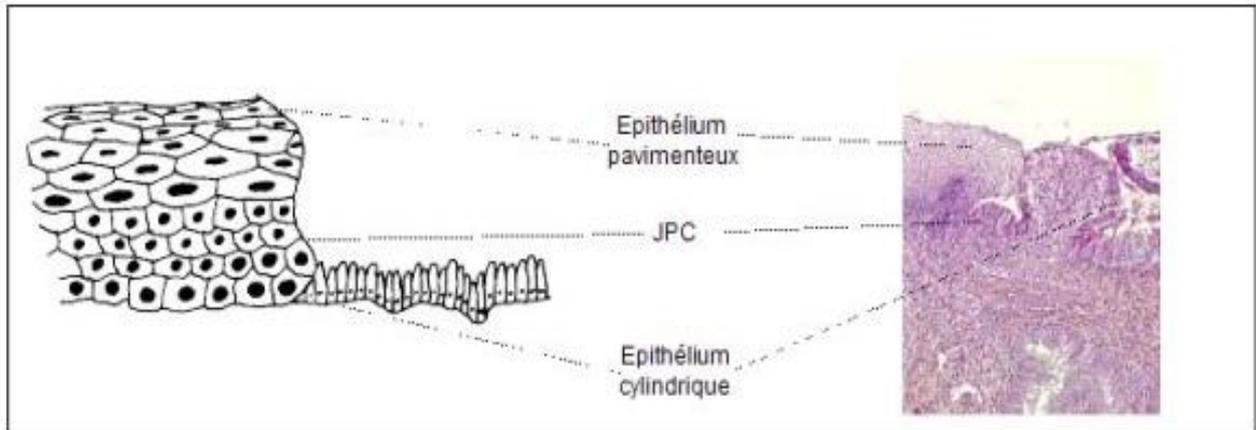


Figure 9 : Jonction pavimento-cylindrique (x10) (ECHAFI ., 2019)

**I.3.5. Métaplasie et zone de remaniement :** Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium malpighien, ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium appelé métaplasie pavimenteuse donne naissance à une nouvelle JPC. La zone où se produit la métaplasie s'appelle la zone de remaniement (ZR) ou de transformation, situé donc entre la JPC originelle et la JPC nouvellement formé (Figure 10). (KODIO.,2020)

Ce processus de métaplasie dure toute la période reproductive jusqu'à la péri- ménopause. Chez la femme ménopausée, il n'y a qu'une seule jonction dans le canal endocervical (Globacan., 2008).

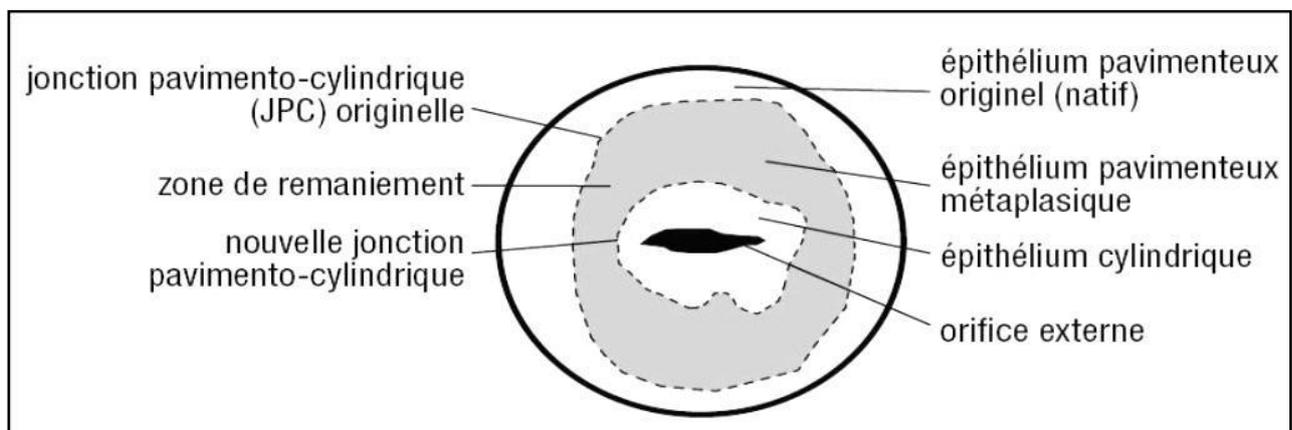


Figure 10: Zone de remaniement du col de l'utérus chez une femme en âge de procréer (KHENCHOUCHE., 2014)

C'est au niveau de la zone de remaniement que se développent la plupart des carcinomes épidermoïdes. En effet, cette zone de jonction est très sensible, par sa complexité, sa fragilité mécanique et la fréquence de ses micro-érosions, dues en particulier aux relations sexuelles. (RAPPILARD A.2010)

#### **I.4. La cytologie :**

A l'échelle mondiale, la cytologie est le test le plus utilisé pour le dépistage du CCU (frottis). Il a été rapporté que l'implantation des programmes de dépistage du CCU basés sur la cytologie pourrait permettre de réduire les taux d'incidence du CCU de 60% à 90% dans les 3 ans qui suivent son introduction. (RAPPILARD A.,2010)

Elle est définie comme étant l'étude microscopique des cellules et de leurs structures et utilisée en dépistage du CCU pour identifier la présence de modifications cellulaires précancéreuses au niveau du col utérin. Il existe deux types de cytologie :

1. **cytologie conventionnelle** : (également appelée Papanicolaou ou Pap test) : Elle implique la collecte de cellules à la surface du col de l'utérus, ensuite ces cellules sont étalées sur une lame et examinées au microscope pour détecter la présence des anomalies cervicales.

2. **cytologie en phase liquide** : les cellules sont recueillies dans des flacons liquides et préparées de manière semi-automatique au laboratoire, puis examinées.

Autrement dit, Le frottis dit en suspension liquide, consiste à prélever les cellules à la surface du col et à les transférer dans un milieu liquide adéquat. Le procédé consiste à ronderiser l'échantillon, à éliminer de ce liquide le mucus, le sang et les globules blancs qui peuvent gêner l'interprétation.

Les cellules sont ensuite transférées sur une couche mince permettant ainsi une interprétation plus aisée des anomalies cytologiques. Avec les techniques validées, il est démontré qu'on améliore la qualité des échantillons mais aussi la performance diagnostique de la détection cytologique des lésions dysplasiques. (Korika Tounkara., 2021)

##### **I.4.1.Dépistage cytologique du cancer du col utérin :**

Le dépistage du cancer du col est, en théorie, un des plus efficaces puisqu'il permet de détecter des lésions précancéreuses et d'éviter la survenue du cancer.

Une fois le processus de cancérisation enclenché, il permet de détecter des lésions in situ, c'est-à-dire à un stade où 100% des malades peuvent être guéries. (Nelly, R., 2009)

Le dépistage cytologique est basé sur la pratique régulière et systématique de frottis cervico-vaginal tous les trois ans dès la période d'activité sexuelle et jusqu'à 65 ans.

C'est un examen simple non douloureux ayant pour but de recueillir des cellules au niveau de cul de sac vaginal postérieur, de l'exocol et de l'endocol pour détecter des anomalies cellulaires par une observation microscopique des étalements (Figure 11). (Nelly, R., 2009)

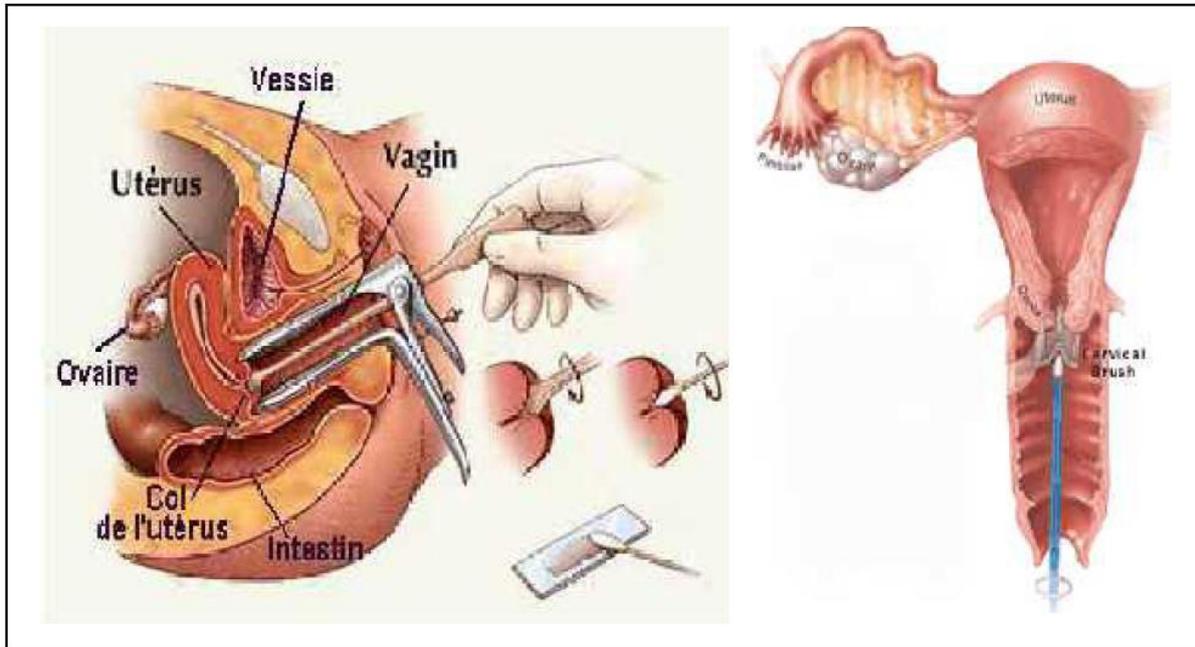


Figure 11: Technique de prélèvement d'un frottis cervico-vaginal.(Nelly,2009)

#### **I.4.2. But du dépistage :**

Le but du dépistage est de vérifier chez une femme en bonne santé qui ne se plaint de rien, qu'il n'y a pas un HPV chronique au niveau du col et déjà des lésions précancéreuses. En cas de lésion précancéreuse, il existe des traitements simples et efficaces pour guérir la lésion et éviter une évolution future vers un cancer du col utérin. (Nelly, R., 2009)

Le dépistage permet de détecter et d'agir le plus tôt possible ! Très récemment, fin 2019, il y a eu de nouvelles recommandations en France pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. D'une part, le dépistage doit être « organisé » au niveau national, comme par exemple pour le dépistage du cancer du sein. Cela revient à envoyer des courriers aux femmes qui n'ont pas fait leur dépistage à temps pour qu'elle le fasse. (Nelly, R., 2009)

Ensuite, le dépistage qui était basé jusque-là sur un examen cytologique (c'est-à-dire l'analyse de l'aspect des cellules du col utérin) pour toutes les femmes de 25 à 65 ans, devient à partir de 2020 différent selon l'âge : de 25 à 30 ans, il reste basé sur un examen cytologique (avec 2 frottis à un an d'intervalle puis tous les 3 ans), puis à partir de 30 ans, sur un test de détection des HPV à haut Col de l'utérus Vagin Utérus Trompe. (Nelly, R., 2009)

### **I.4.3.Lecture du résultat du dépistage cytologique :**

Les résultats des dépistages sont obtenus après coloration des frottis soit par :

- la méthode de **Papanicolaou**, la plus ancienne datant de plus de 50 ans en grande partie abandonnée mais encore utilisée. Elle comporte 4 classes :

- classe I : frottis propre
- classe II : frottis inflammatoire
- classe III : frottis suspect
- classe IV : présence de cellules carcinomateuses

- soit la méthode de **Bethesda** (voir annexes 2 et 3), datant de 1988, elle fait intervenir la notion d'infection à papilloma virus humain (HPV) dans le développement des cancers génitaux

Elle identifie :

- Les lésions de bas grade incluant les CIN 1 ;
- Les lésions de haut grade incluant les CIN 2 et 3.

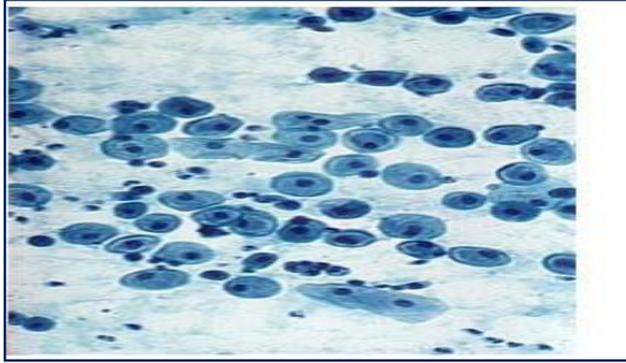
Les Néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) En 1953, Reagan propose une classification des dysplasies en trois stades de gravité :

- dysplasie légère (correspond à CIN 1) .
- dysplasie modérée (correspond à CIN 2)
- dysplasie sévère, et à un CIS (correspond à CIN 3)

A cette époque, le carcinome in situ (CIS) est considéré comme une lésion distincte et non pas comme une étape suivante de gravité de la dysplasie

#### **▪ Les éléments cellulaires présents dans un Frottis:** (Bouhadaf et al, 2006)

- Cellules basales profondes : (Figure 12)
- Cellules parabasales :
- Cellules intermédiaires : (Figure 13)
- Cellules superficielles et intermédiaires : (Figure 14)



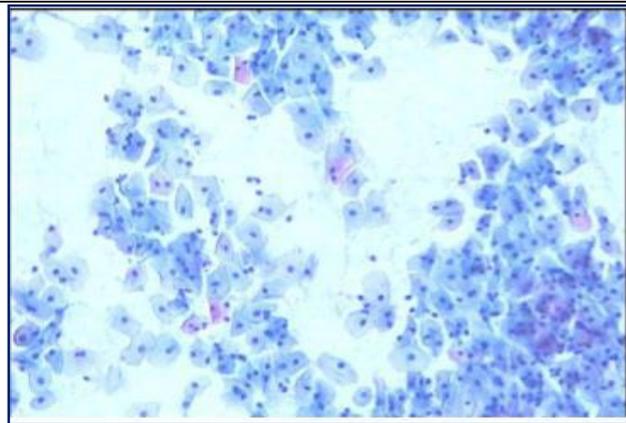
**Figure 12 : Image de cellules basales**

Elles ne sont pas présentes normalement dans le frottis, mais elles ne se retrouvent quand cas d'érosion du col, ou lorsque le prélèvement a été vigoureux .En effet, même dans l'atrophie elles sont surmontées par quelques assises de cellules parabasales.

Se sont des cellules très petites, rondes ou ovalaires à cytoplasme cynophile foncé et à noyau rond volumineux

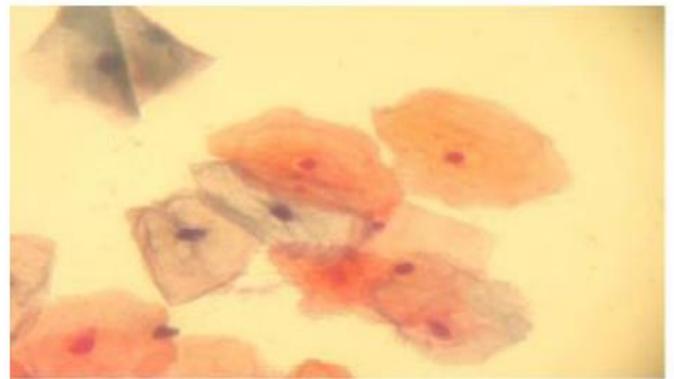
**les cellules parabasales**

Elles desquament en placards parce qu'elles possèdent de nombreux desmosomes (ponts d'union intercellulaires), sont plus volumineuses que les cellules basales, arrondies, à cytoplasme cyanophile parfois dotés de vacuoles et noyau rond volumineux. Elles prédominent dans les frottis atrophilques et sont rares chez la femme en activité génitale.

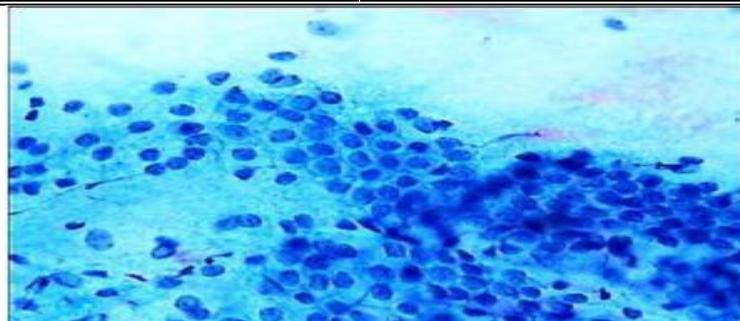


**Figure 13: cellules intermédiaires**

Ce sont des cellules de taille moyenne, forme polyédrique à cytoplasme cyanophile et noyau vésiculaire. L'abondance des desmosomes dans les couches intermédiaires explique leur mode de desquamation en placards. Il faut également noter le plissement du cytoplasme. (3)



**Figure 14: Cellules superficielles et intermédiaires (3)**



**Figure15 : Cellules de l'endocol en "nid d'abeille"**

Ces cellules desquament isolément ou en placards. Elles sont nombreuses dans les grattages de l'endocol ou de l'exocol, en cas d'ectropion

### ▪ Les éléments cellulaires extra-épithéliaux :

- Cellules conjonctives du stroma :
- Histiocytes ;
- Polynucléaires ;
- Lymphocytes ;
- Hématies.

### **I.5. Histoire naturelle du cancer du col :**

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène dont certaines sont des stades facultatifs (C11 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif.

#### **1. Élimination spontanée :**

Compte tenu du mode de transmission du virus, le préservatif ne protège pas complètement contre les infections à HPV. La plus part des femmes vont être infectées par un HPV à haut risque à un moment donné de leur vie mais toutes ne vont pas développer des modifications cellulaires anormales.

En effet, la majorité (plus de 80%) des infections à HPV sont transitoires, asymptomatiques et guérissent spontanément (KADRO., 2020)

#### **2. Évolution possible vers un cancer :**

Les lésions précancéreuses peuvent persister pendant plusieurs années, mais peuvent aussi régresser pour donner des formes subcliniques, voire des formes latentes. La charge virale diminue progressivement et de façon linéaire de la forme clinique à la forme subclinique puis latente.

Les lésions subcliniques et latentes, plus difficiles à détecter, sont probablement les plus courantes. Les lésions de bas grade incluant les condylomes plans et les CIN 1 et les lésions indéterminées ou ASCUS seraient les plus communes. Ces lésions apparaissent en général un à deux ans après le début de l'infection (KADRO., 2020)

Le cancer du col utérin peut survenir si l'infection par un HPV à haut risque devient persistante. Les facteurs suivants sont également associés au développement du cancer du col chez la femme infectée par un type à haut risque de HPV : l'âge précoce du début des relations sexuelles, un nombre de grossesse élevé, le tabagisme, l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux et des antécédents d'infections sexuellement transmissibles (Chlamydia, Herpes simplex de type 2, HIV).

Ces cofacteurs accroissent le risque de cancer cervical d'un facteur variant de deux à quatre (Nelly, R., 2009) Le cancer du col utérin se développe lentement. Il apparaît généralement 10 à 15 ans après l'infection initiale par le HPV et seulement si l'infection persiste au cours de cette période de temps.

Depuis le début de l'infection par le HPV et jusqu'à l'apparition du cancer, les cellules du col passent par plusieurs stades qui peuvent être identifiés grâce à la présence des cellules anormales dans un frottis. Cependant, ce processus peut régresser si le système immunitaire élimine le virus (Figure 16) (KADRO., 2020)

Dans ce cas, des frottis réalisés régulièrement par le gynécologue permettent d'observer la disparition des anomalies (KADRO., 2020)

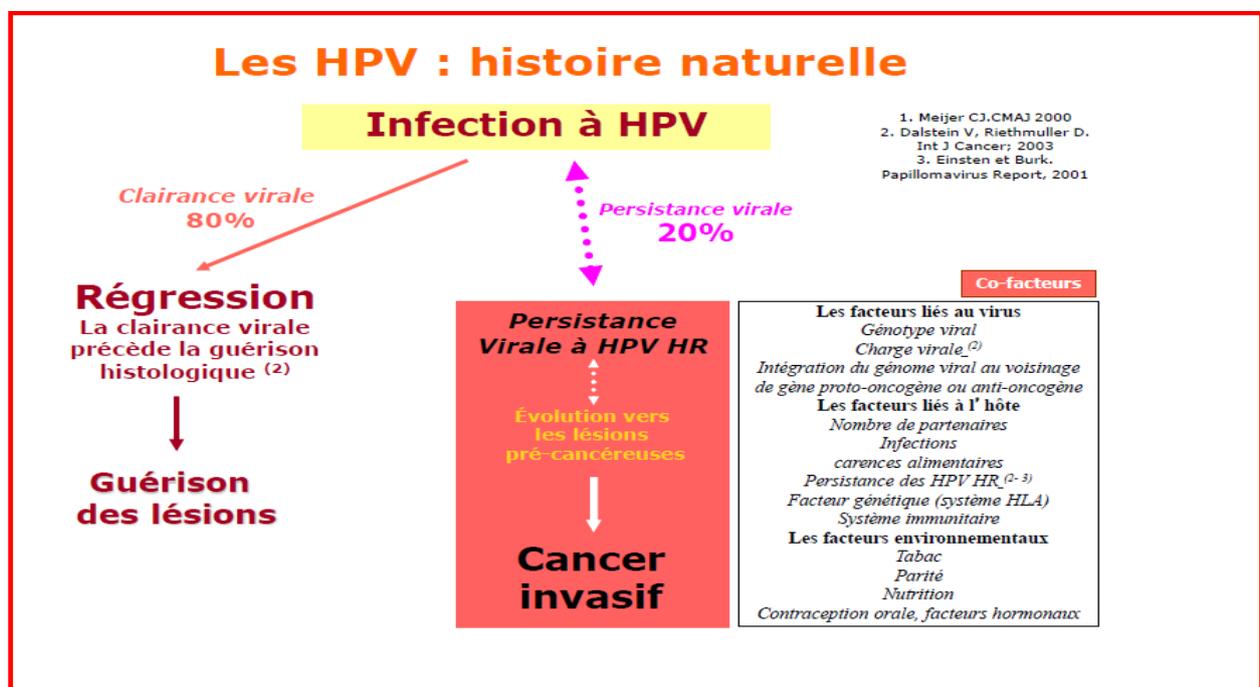
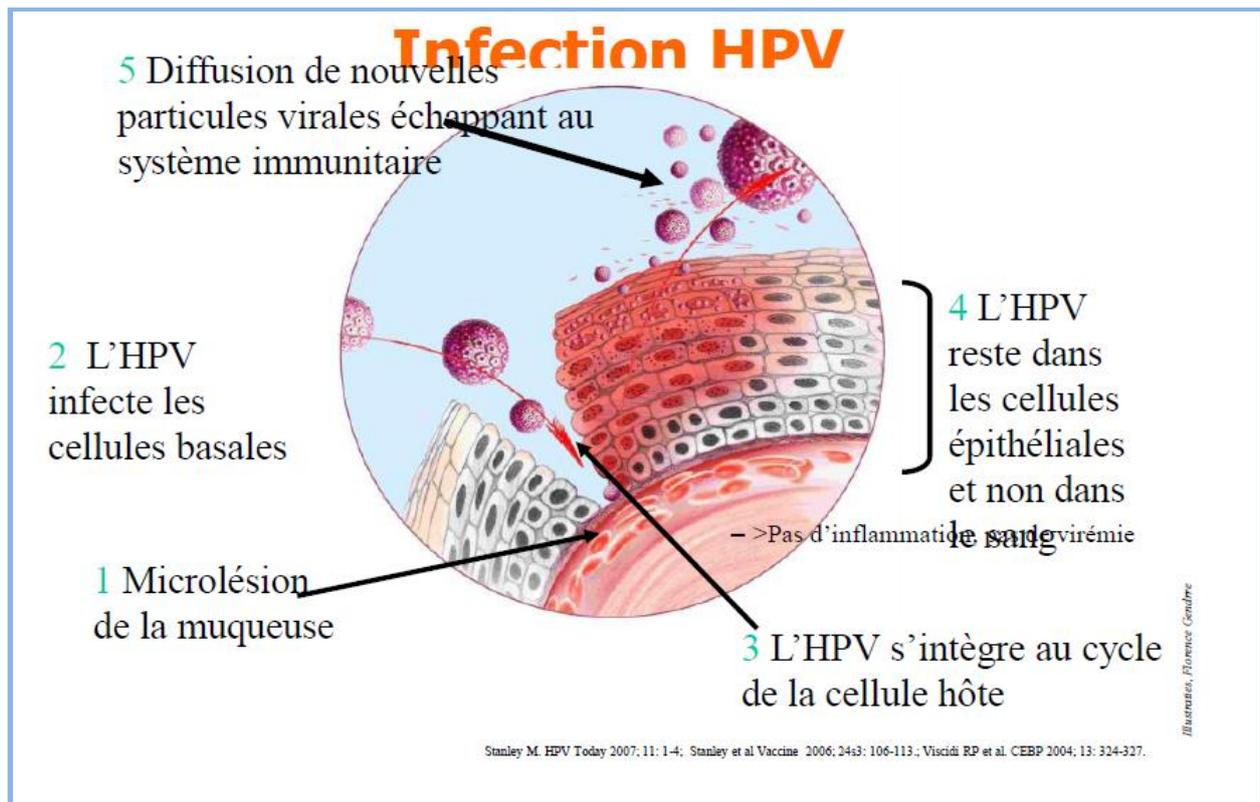


Figure 16: Histoire naturelle du cancer du col (ECHAFI ., 2019)

## I.6. L'infection génitale au HPV

Au niveau du col utérin, le virus va pénétrer les cellules épithéliales basales grâce à des micro-érosions ou directement au niveau de la zone de jonction qui est fragile, zone située entre endocol et exocol de l'utérus. L'infection cutanéomuqueuse au VPH entrainera en fonction du type viral et de la localisation, soit une disparition spontanée, soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes (condylomes, verrues), soit des lésions malignes ou potentiellement malignes (cancer, dysplasie). L'infection au VPH est à l'origine de condylomes dans 5% des cas, de frottis anormaux dans 35% des cas, de lésions intra-épithéliales dans 25% des cas et de cancers invasifs dans moins de 1% des cas (ECHAFI ., 2019)



**Figure 17: Infection à l'HPV (ECHAFI ., 2019)**

### I.7. Modes de transmission :

#### 1. Transmission sexuelle :

L'infection au VPH est une infection sexuellement transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

Ainsi, le papillomavirus humain est l'infection sexuellement transmissible la plus courante (**Braaten et Laufer, 2008**). Il est apparu que la prévalence de l'infection à HPV chez la femme augmentait avec le nombre de partenaires sexuels qu'elle avait pu avoir durant sa vie. Ce phénomène apparaît aussi chez l'homme mais à un degré moindre (**Gavillon et al., 2010**).

70 à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à ce virus au cours de leur vie sexuelle, ce qui montre une importante contagiosité (**Monsonogo, 2007**).

#### 2. Transmission non sexuelle :

La transmission peut également être non sexuelle, qui se fait par : Contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps...) et surfaces contaminés (piscines et douches favorisent la propagation des verrues plantaires). La voie «médicale» : l'infection pourrait être transmise par les instruments médicaux contaminés par le virus mais elle est rare (**Czegledy, 2001**).

### **3. La transmission mère-enfant :**

Il apparaît que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire. Le taux de transmission des HPV serait plus important lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne (**Park et al., 2012**).

**4. La transmission oro-génitale :** est également démontrée par différentes recherches scientifiques. (**Kjaer SK et al., 2001**).

#### **I.8. Les facteurs et cofacteurs de risque :**

Une infection à HPV se résorbe spontanément dans plus de 80 % des cas y compris en l'absence de traitement phénomène appelé « **clairance virale** ». Environ 70 % des infections se résorbent spontanément un an après l'infection par le HPV et 90 % deux ans après l'infection.

Les anomalies cytologiques observées sur le frottis cervico-vaginal disparaissent dans les mêmes délais. Certains facteurs favorisent le passage de l'infection à la chronicité (facteurs dits « cofacteurs »). La persistance dans le temps d'une infection à HPV oncogène et la présence de ces cofacteurs augmente le risque de survenue d'un cancer du col utérin.

##### **► Les facteurs de l'infection au virus HPV :**

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du CCU. Le fait que la grande majorité des femmes infectées par un papillomavirus à haut risque ne développe pas de CCU, ainsi que le long temps de latence entre l'infection et le développement du cancer, suggèrent l'intervention de cofacteurs qui agiraient en même temps que le papillomavirus humain.

La persistance d'une infection génitale par l'HPV est le facteur de risque majeur de CCU. Lors d'une infection HPV, le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium de la muqueuse du col cervical, à la suite d'un microtraumatisme ou d'une lésion tissulaire.

##### **► Les Cofacteurs de l'infection au virus HPV :**

###### **▪ Les Cofacteurs de risque d'infection persistante et de progression :**

Le rôle spécifique des cofacteurs dans la persistance et la progression des infections cervicales à HPV n'est pas parfaitement connu. Les cofacteurs de risque incluent des facteurs viraux, des facteurs endogènes liés à l'hôte et des facteurs comportementaux liés à l'hôte. L'influence des facteurs comportementaux est relativement modeste, comparativement aux facteurs viraux et endogènes de réponse immunitaire de l'hôte

**I.8.1. Les cofacteurs viraux :** les facteurs viraux, incluant les différences génétiques (et aussi épigénétiques) des HPV, ont une très grande influence sur le risque de développement de lésions précancéreuses. Par exemple, une infection à HPV16 est associée à un risque de lésion

précancéreuse environ 10 fois supérieur à celui d'autres types également classés comme HPV à haut risque comme les HPV 51, 56 et 59.

❖ **Génotype viral** : Il est démontré que les femmes qui ont acquis des Papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (Nelly, R., 2009)

❖ **Charge virale** : Une charge virale élevée (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule) est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente (Nelly, R., 2009)

❖ **Persistance virale** : Le risque de développer une lésion de haut grade est corrélé à la persistance de l'infection à HPV à risque.

### **I.8.2. Les cofacteurs endogènes (liés à l'hôte) :**

**Le Système immunitaire** Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement

#### **Les Facteurs génétiques (Prédisposition génétique):**

La prédisposition génétique pourrait être un cofacteur important, comme dans la plupart des cancers mais, elle n'intervient probablement que dans une faible proportion de cancers du col de l'utérus. Les gènes HLA ont été étudiés et il a été démontré que certains gènes HLA auraient un effet protecteur alors que d'autres seraient des facteurs de risque de malignité.

Des études portant sur les familles suggèrent également que le fait d'avoir une mère ou une soeur atteinte d'un cancer du col de l'utérus augmente le risque

### **I.8.3. Les facteurs environnementaux :**

✓ **Le tabagisme** : Le tabagisme actif (plus de 15 cigarettes par jour) est significativement et indépendamment associé aux lésions cervicales. Il diminue la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infections persistantes. Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin. En fait, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie

✓ **Les contraceptifs oraux** : L'utilisation au long cours (plus de 5 ans) des oestroprogestatifs par des femmes présentant une infection à HPV persistante constitue un facteur favorisant l'apparition d'un cancer du col. On pense actuellement que ce risque est multiplié par un facteur pouvant aller jusqu'à deux

✓ **Facteurs diététiques** : un déficit en vitamine A favoriserait le développement des lésions intraépithéliales, En revanche, Des études ont souligné que les fruits et légumes riches en vitamine C, fougères ou caroténoïdes, auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade.

✓ **Coïnfection à d'autres maladies sexuellement transmissibles** : Une enquête cas-témoin a montré que chez des femmes HPV positives, la présence d'anticorps contre les *Chlamydiae* était associée à un risque de cancer du col de l'utérus deux fois plus important que chez les femmes n'ayant pas ces anticorps Une autre enquête a montré qu'une infection par un virus *herpès simplex* de type 2 était un cofacteur de l'infection à HPV et augmentait le risque de cancer cervical du col utérin est multiplié par 3 chez les femmes porteuses du virus *herpès simplex* de type 2 .

#### **I.8.4.Facteurs comportementaux :**

##### **- Âge au premier rapport sexuel :**

Etant donné que le comportement sexuel détermine l'exposition au VPH, l'âge au premier rapport sexuel revêt un intérêt :

Les preuves sur les associations entre le nombre de partenaires sexuels nouveaux et récents et la détection de l'ADN du VPH dans des échantillons cervicaux sont fortes et cohérentes.

Une étude réalisée aux Pays-Bas a rapporté une prévalence de VPH de 32% et 50% respectivement chez les femmes ayant eu ((Nelly, R., 2009) , et plus de 10 partenaires sexuels au cours de la vie.<sup>80</sup> Une association a été également observée entre le nombre élevé de partenaires sexuels et le risque de survenue des lésions précancéreuses.

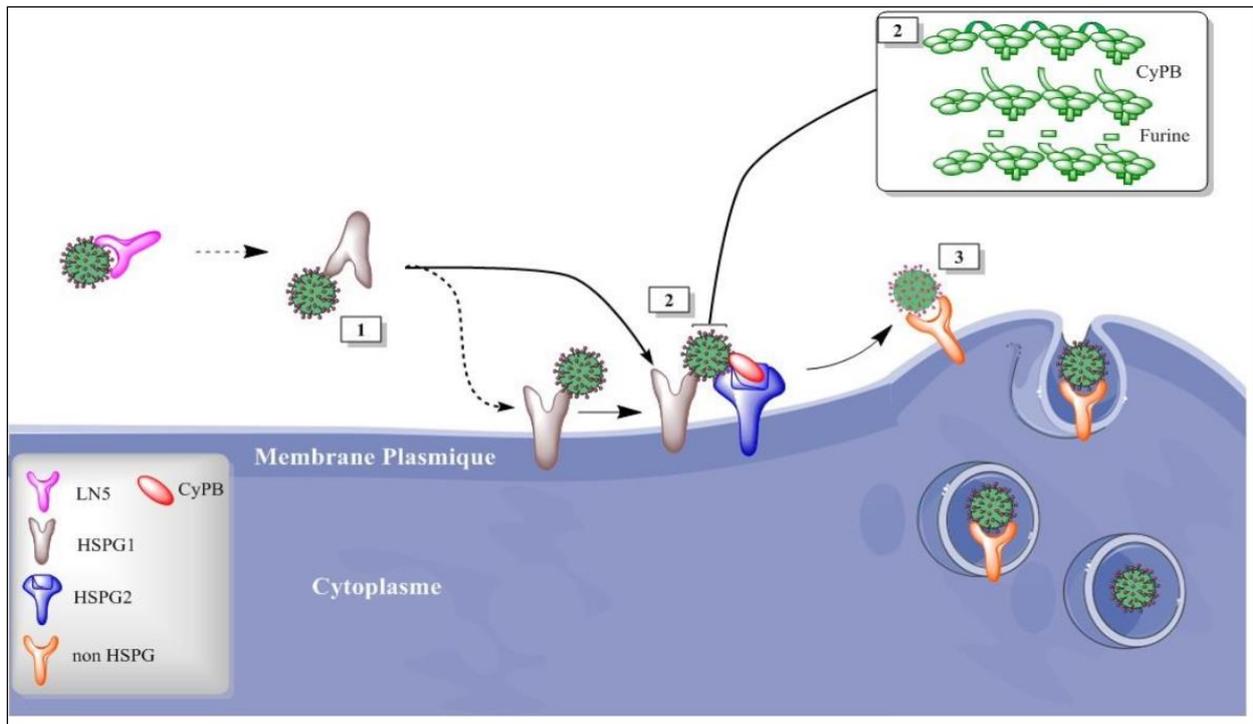
##### **- Parité (un nombre élevé d'accouchement) :**

Le nombre de grossesses élevé a été trouvé associé à un risque augmenté de cancer du col dans la plupart des études. Dans une analyse réalisée par le CIRC, le risque est quatre fois plus élevé chez les femmes ayant mené sept grossesses à terme que chez les nullipares et le risque augmente linéairement avec le nombre de grossesses.

#### **I.9. Cycle viral de l'HPV :**

Les HPVs infectent les cellules souches des épithéliums stratifiés via des lésions ou des microtraumatismes de la muqueuse cervicale permettant au virus de pénétrer jusqu'à la base de ces épithéliums. L'attachement se fait grâce à des héparanes sulfates à la surface des cellules (25). La pénétration dans la cellule est favorisée par des récepteurs comme la sous-unité  $\alpha 6$  des intégrines (25) ou des composants de la matrice extracellulaire comme la laminine 6.

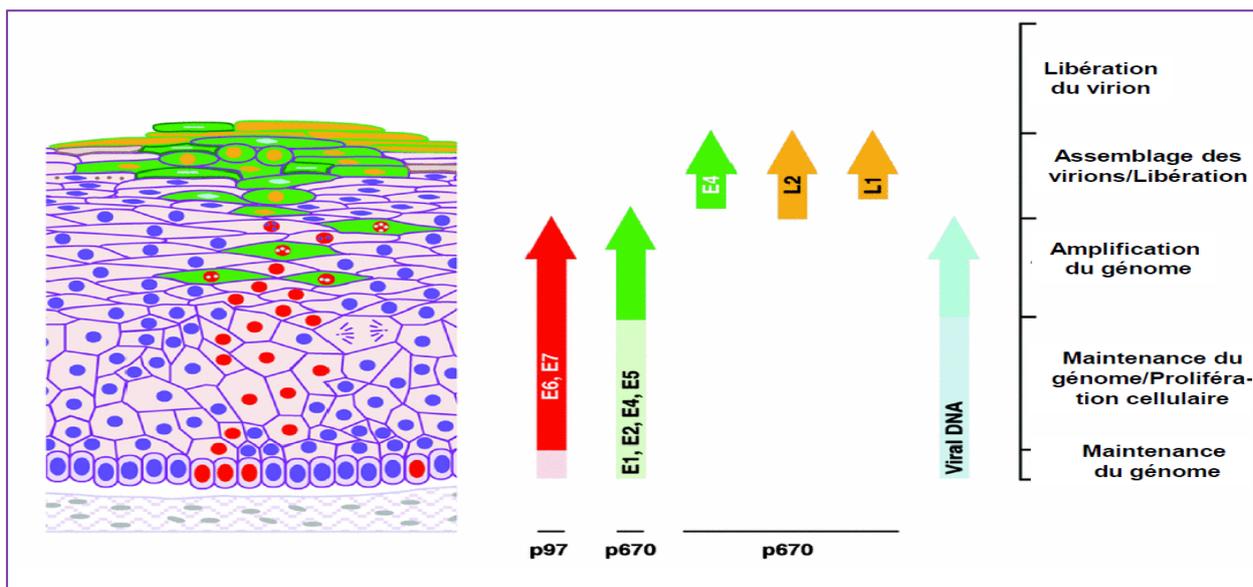
Les particules virales sont ensuite internalisées par endocytose. (Figure 18)



**Figure 18 : Attachement et pénétration de l'HPV (ECHAFFI ., 2019)**

Le génome viral est décapsidé dans le cytoplasme et entre ensuite dans le noyau. il est guidé par le cytosquelette à l'aide d'un processus actif (25). Les HPV se multiplient alors au rythme des divisions de la cellule hôte. Leur cycle réplcatif est étroitement lié à la différenciation des kératinocytes.

Deux types de cycles viraux peuvent avoir lieu, soit un cycle productif avec génération de nouveaux virions, ou un cycle abortif transformant la cellule infectée donnant une tumeur si les mécanismes immunitaires n'arrivent pas à l'éliminer de l'organisme. (Figure19) 25



**Figure 19 : Cycle lytique (productif) du HPV (ECHAFFI ., 2019)**

## 1. Cycle viral productif :

### A/.Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose :

Pour que l'infection ait lieu, les particules virales doivent avoir accès aux cellules de la couche basale de l'épithélium. En effet, ces cellules s'avèrent peu différenciées et mitotiquement très actives. (Sapp and Day, 2009).

Premièrement l'infection commence par la rencontre du virus et de la cellule cible. L'attachement du virus à la cellule survient, suite à la reconnaissance d'un motif antigénique figurant à la surface du virus (protéines L1 et L2 de la capsid) avec un récepteur de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible. (Marianne Naspetti, 2016). Mais, les héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG) joueraient un rôle dans l'attachement à la cellule hôte et dans l'internalisation virale (Johnson et al., 2009). Deux familles d'HSPG de surface existent : les syndécanes et les glypicanes.

Comme pour d'autres virus, un récepteur secondaire serait requis et ce rôle serait tenu par l'intégrine  $\alpha 6$  (Culp et al., 2007). Après la première liaison, plusieurs changements structuraux discrets de la HPV ont été décrits. De plus, un changement conformationnel critique expose l'extrémité amino-terminale de L2, qui est pénétré initialement dans la capsid contenant un site de clivage furine / proprotéine convertase, qui est conservé parmi la plupart des HPV.

In vitro, ce site est clivé par protéolyse à la surface de la cellule et le clivage est essentiel au succès de l'infection.

Les particules de papillomavirus sont internalisées lentement et ce par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour l'HPV16 (Culp and Christensen, 2004).

Cependant, ce mode d'entrée ne semble pas être conservé entre les différents types d'HPV (Sapp and Day, 2009). Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 et par le démantèlement des ponts disulfures intracapsomérique dans l'environnement réducteur de la cellule (Li et al., 1998).

**B/. Phase de maintenance :** Suite à l'endocytose des particules virales au sein des épithélia, le génome viral est maintenu sous forme épisomique dans les cellules basales (de 10 à 200 copies extrachromosomiques).

Deux protéines virales précoces vont jouer un rôle clé dans ce processus : les protéines E1 et E2 (Wilson et al., 2002). En se liant à l'origine de réplication virale, elles vont permettre le recrutement de la machinerie répliquative cellulaire de l'hôte et leur expression va faciliter la ségrégation des génomes au cours de la division cellulaire.

Le recrutement de E1 au niveau de l'origine virale va être dépendant de la liaison préalable de la protéine E2. Suite à cette interaction, E1 va lier les protéines cellulaires de la réplication.

La protéine E2 joue plusieurs rôles durant la production virale. Ainsi, dans les cellules basales, son expression est importante pour commencer la réplication virale et la ségrégation des chromosomes. E2 est une protéine de liaison à l'ADN qui reconnaît les motifs palindromiques (AACCg(N) 4cGGTT) présents dans la LCR du génome. Exprimées à partir du promoteur précoce, les protéines E1 et E2 participent ainsi au contrôle du nombre de copies du génome viral dans les cellules différenciées. (Dell et al., 2003).

**C/. Phase de prolifération :** L'entrée du papillomavirus dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyper prolifération des cellules de l'épithélium supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Ainsi, au cours de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellules entretenant le virus sous forme épisomique. (Doorbar, 2005).

Dans les épithélia sains, les cellules de la couche basale migrent vers les couches suprabasales. Elles quittent alors le cycle cellulaire et débutent un processus de différenciation terminal afin de produire une barrière de protection. Au sein des kératinocytes infectés par HPV, ce processus de différenciation n'a pas lieu et le cycle cellulaire est maintenu. Le mécanisme par lequel les papillomavirus stimulent la progression du cycle cellulaire est bien connu et est similaire à d'autres virus tumorigènes. (Sherman et al., 1997).

**D/. Phase d'amplification :** Lorsque les cellules infectées par les HPV quittent la couche basale pour migrer progressivement vers la surface de l'épithélium, elles se différencient. Ainsi, l'expression des gènes viraux tardifs et l'activation de la phase productive sont dépendantes de la différenciation épithéliale. En réponse à cette différenciation, le promoteur tardif P670 situé dans l'ORF d'E7 est activé et va induire de hauts niveaux de synthèse des protéines virales E1, E2, E1,E4, E4 et E5, sans affecter l'expression des protéines E6 et E7 nécessaires à l'entrée en phase S du cycle cellulaire. Le nombre de copies virales va ainsi passer d'une centaine de copies à plusieurs milliers de copies virales par cellule (Nakahara et al., 2002).

**8. Phase d'assemblage :** Les protéines E1,E4 et E5 sont impliquées dans la régulation des gènes tardifs viraux L1 et L2 , qui sont hautement immunogènes et donc ne sont exprimés que dans la couche épithéliale la plus différenciée. Ces protéines qui constituent une capsidie icosaédrique sont donc assemblées tardivement permettant la formation de virions complets infectieux. Les HPV n'étant pas des virus lytiques, les virions assemblés et matures sont libérés lors de la desquamation des cellules superficielles de l'épithélium (Middleton et al., 2003).

**E/.Intégration des HPV et Carcinogénèse :**

### **1. Intégration virale :**

L'intégration du génome des HPV dans celui de la cellule hôte est une étape cruciale,

propre aux HPV-HR. Dans le cas de lésions évoluant vers un cancer, le génome de HPV passe le plus souvent d'une forme épisomale à une forme linéaire intégrée dans l'ADN de la cellule épithéliale hôte (**Monsénégo, 2007**).

Cette linéarisation du génome viral qui intervient généralement par la rupture des POL d'E1 et E2, ce qui induit une perte de l'activité répressive d'E2 et donc une forte augmentation d'expression et de stabilité des transcrits E6/E7. L'intégration de l'ADN viral qui s'accompagne souvent de délétions des gènes viraux, est probablement un événement accidentel au cours du cycle de vie de l'HPV-HR: la capacité à produire de nouveaux virions devient alors impossible (**Ramanakumar et al., 2010**).

Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte avec malgré tout une certaine préférence pour des régions dites fragiles. Ainsi, par exemple, l'intégration peut survenir sur le chromosome 8q4 (région FRA8C) proche du locus du protooncogène c-myc. (**Wentzensen et al., 2004**)

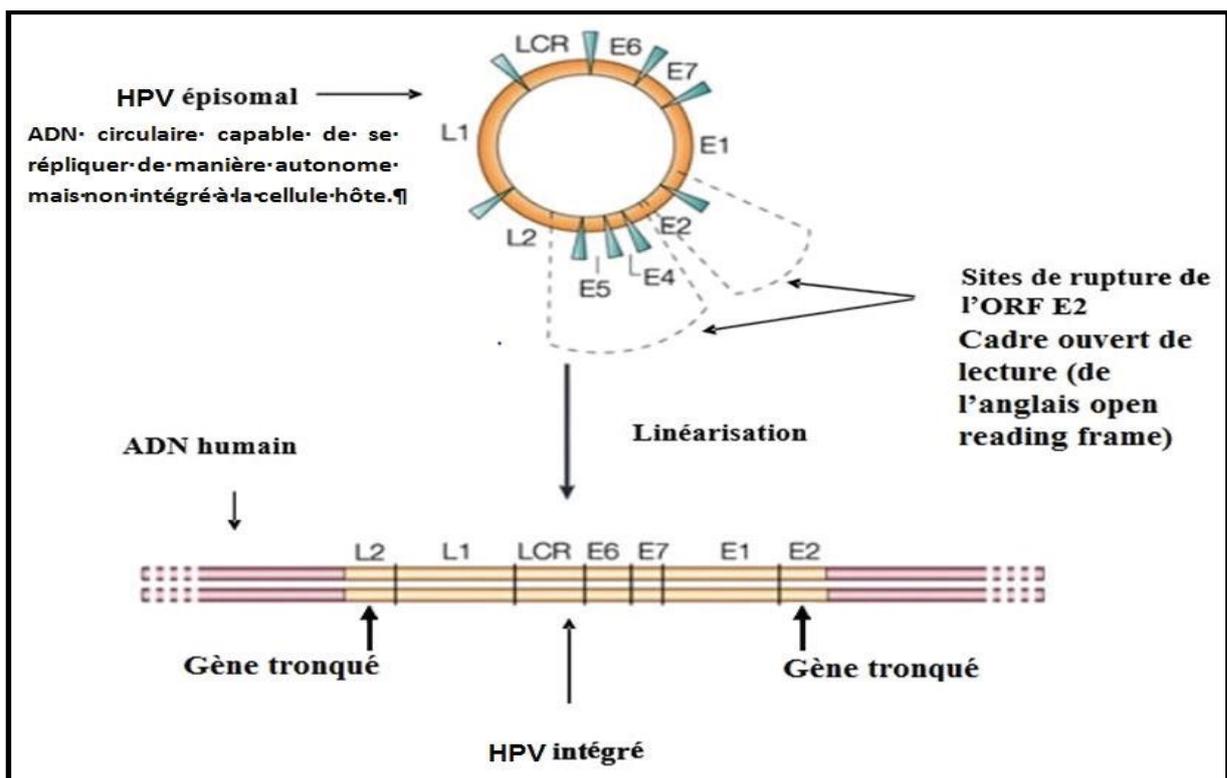


Figure 20 : Intégration de génome du papillome humain (Chiad.,2014).

## 2. La carcinogénèse :

Après l'intégration du génome viral au sein de la cellule hôte et à la perte d'expression d'E2, les oncoprotéines E6 et E7 vont être fortement exprimées et vont jouer des rôles clé dans le processus de carcinogénèse.

### • L'oncoprotéine E6 :

E6 est une protéine composée de 150 acides aminés et qui possède quatre motifs Cys-XX-Cys qui forment deux domaines de liaison au zinc, elle a la propriété d'interagir avec la protéine suppresseur de tumeur p53. Cette protéine fonctionne comme un intégrateur de signaux et peut percevoir un stress cellulaire tel que des agressions génotoxiques ou cytotoxiques. La protéine p53 est notamment impliquée dans la réponse aux lésions de l'ADN et retarde la progression du cycle cellulaire dont l'ADN est altéré afin de permettre sa réparation. Si les lésions sont irréversibles, la protéine p53 peut initier la voie apoptotique conduisant à la mort cellulaire. E6 favorise la dégradation de p53, ce qui stimule la progression du cycle cellulaire (**Aubin et al., 2003**).

La dégradation de p53 se déroule à travers la formation du complexe E6/E6AP/p53 au sein duquel E6AP ubiquitine p53 et la cible pour être dégradée par le protéasome 26S (**Beaudenon et Huibregtse, 2008**).

- Sous l'influence d'E6 d'HPV-HR et E6AP, la protéine p53 dégradé ne pourra plus jouer son rôle proapoptotique Suite à des dommages de l'ADN et le cycle cellulaire peut se poursuivre.

- Une des fonctions les plus importantes d'E6 des HPV-HR dans l'immortalisation des cellules, est d'activer l'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase : hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase). Dans des cellules normales, les télomères se réduisent à chaque division cellulaire ce qui limite le nombre de divisions cellulaires. Cependant, dans les cellules HPV positives, la réactivation de la télomérase permet de maintenir des télomères intacts (**Klingelhutz et al., 1996; Liu et al., 2009**).

### • L'oncoprotéine E7 :

E7 est une protéine composée de 100 acides aminés (**Münger and Howley, 2002**) divisée en trois régions conservées : CR1, CR2 et CR3 . La principale protéine cible d'E7 correspond à la **protéine pRb** qui est un suppresseur de tumeur et qui joue un rôle dans la réplication et la réparation de l'ADN.

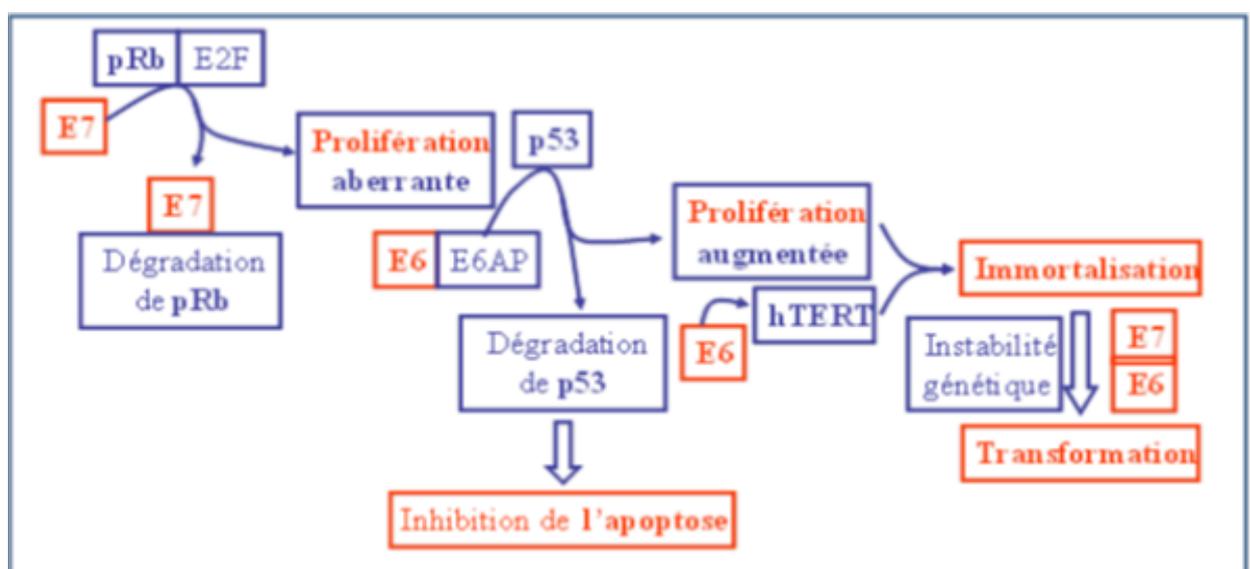
La **pRb** est une protéine active sous sa forme non phosphorylée qui peut ainsi interagir avec le facteur de transcription E2F et réprimer la transcription des gènes cibles d'E2F nécessaires pour cette entrée en phase S.

Dans les cellules non infectées en fin de phase G1, les complexes **cycline D1/CDK4** et **cycline E/CDK2** ont pour rôle de phosphoryler **pRb**, induisant ainsi sa dissociation avec **E2F** pour activer la transcription des gènes spécifiques de la phase S et permettre la progression normale du cycle cellulaire en phase S (**Chellappan et al., 1992; Stevaux et Dyson, 2002**).

Lors d'une infection à HPV-HR, E7 se lie à pRb non phosphorylée et empêche l'interaction pRb/E2F, d'où une perte de contrôle de la transition G1/S. La **libération du facteur E2F** lui permet d'être constitutivement actif : la transcription des gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire n'est plus contrôlée, la prolifération cellulaire est continue et l'apoptose est inhibée (**Dyson, 1998**). Après le complexe **culline 2** ubiquitine ligase se lie à E7/pRb pour ubiquitiner la protéine pRb qui sera inactivée puis dégradée par la voie du protéasome. (**Moody et Laimins, 2010**);).

### 3. Immortalisation et transformation cellulaire par l'action simultanée d'E6 et E7 :

Dans les cellules de carcinomes cervicaux, les oncoprotéines E6 et E7 d'HPV-HR ont un effet en continu sur la prolifération cellulaire et leurs actions respectives sont simultanées et complémentaires pour renforcer l'efficacité d'immortalisation et de transformation des cellules HPV positives. La dissociation du complexe pRb/E2F par E7 induit une prolifération cellulaire aberrante. Cette prolifération est renforcée par la dégradation de p53 induite par E6, inhibant ainsi l'apoptose. La réactivation de la sous-unité catalytique de la télomérase, hTERT, par E6 induit une immortalisation des cellules. Finalement, la coopération entre E6 et E7 va permettre d'induire un nombre de centrosomes anormaux, la formation d'un fuseau mitotique aberrant et une instabilité génomique menant à la transformation cellulaire.



**Figure 21:** Interactions d'E6/E7 avec les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb( **K Münger, 2005**).

### **C. Latence virale :**

La latence virale peut être définie comme la présence d'un faible nombre de copies d'ADN viral en l'absence de production de virions dépendante de la différenciation. Dans la plupart des cas, le système immunitaire va pouvoir contrôler une infection à HPV pour que celle-ci reste latente. Le maintien du génome viral en état de latence nécessiterait uniquement l'expression des protéines virales E1 et E2. Une infection virale latente peut être réactivée suite à une immunodépression (Gravitt, 2011).

### **2. Cycle intégratif :**

L'ADN viral peut aussi s'intégrer au sein du génome cellulaire, aboutissant à un cycle viral abortif, caractérisé par l'absence de production de particules virales. Lors de cette intégration, le génome viral se linéarise au niveau de la POL E2 qui devient tronquée et dont le produit (E2 délété) n'inhibant plus l'expression des protéines E6 et E7. L'infection provoque une lésion de haut grade (dysplasie sévère = CIN 2/3 ou carcinome *in situ*), on assiste progressivement à l'expression des gènes viraux E6-E7 qui s'accumulent dans la cellule.

A ce stade, le contrôle intercellulaire entre la cellule infectée et les cellules immunitaires (macrophages, immunité à médiation cellulaire) est inopérant. C'est alors qu'on constate l'intégration de l'ADN viral des HPV-HR au génome de la cellule hôte ainsi que l'absence de production de particules virales. Ce phénomène est toujours associé à la cancérisation. Les gènes E6 et E7 sont toujours surexprimés dans les cancers du col de l'utérus, témoignant de leur rôle dans les différentes étapes de la carcinogenèse. (ECHAFI., 2019).

### **I.10. les Papillomavirus :**

L'HPV est l'abréviation pour Human Papilloma Virus (ou Papillomavirus Humains), C'est tout simplement le nom d'une famille de Virus qui atteignent la peau (verrues) et les muqueuses (notamment la muqueuse génitale: condylomes), qui se déclinent en plus de 100 souches différentes et qui peuvent engendrer des problèmes sans gravité mais aussi des problèmes graves.

Les HPV, appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*, composée de plus de 120 génotypes différents et identifiés à ce jour, comme responsables d'une infection génitale. Mais, tous ne sont pas associés au cancer du col de l'utérus. Seuls les HPV dits à risque (on dit aussi oncogènes) le sont ; on en dénombre aujourd'hui plus d'une dizaine (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, ...). ([https://www.frottis.info/faq\\_gal\\_h.html](https://www.frottis.info/faq_gal_h.html))

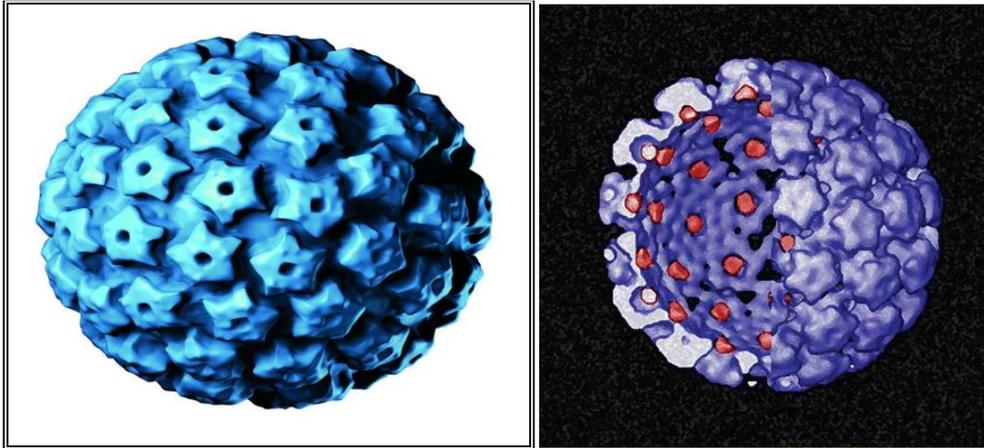


Figure 22 : représentation d'une particule virale de HPV (Mansouri., 2016).

### I.10.1. Caractéristiques de l'HPV :

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN bicaténaire, circulaire, fermé situé dans une capsidie icosaédrique, de 55 nm de diamètre (petite taille), très résistants, qui infectent les épithéliums.

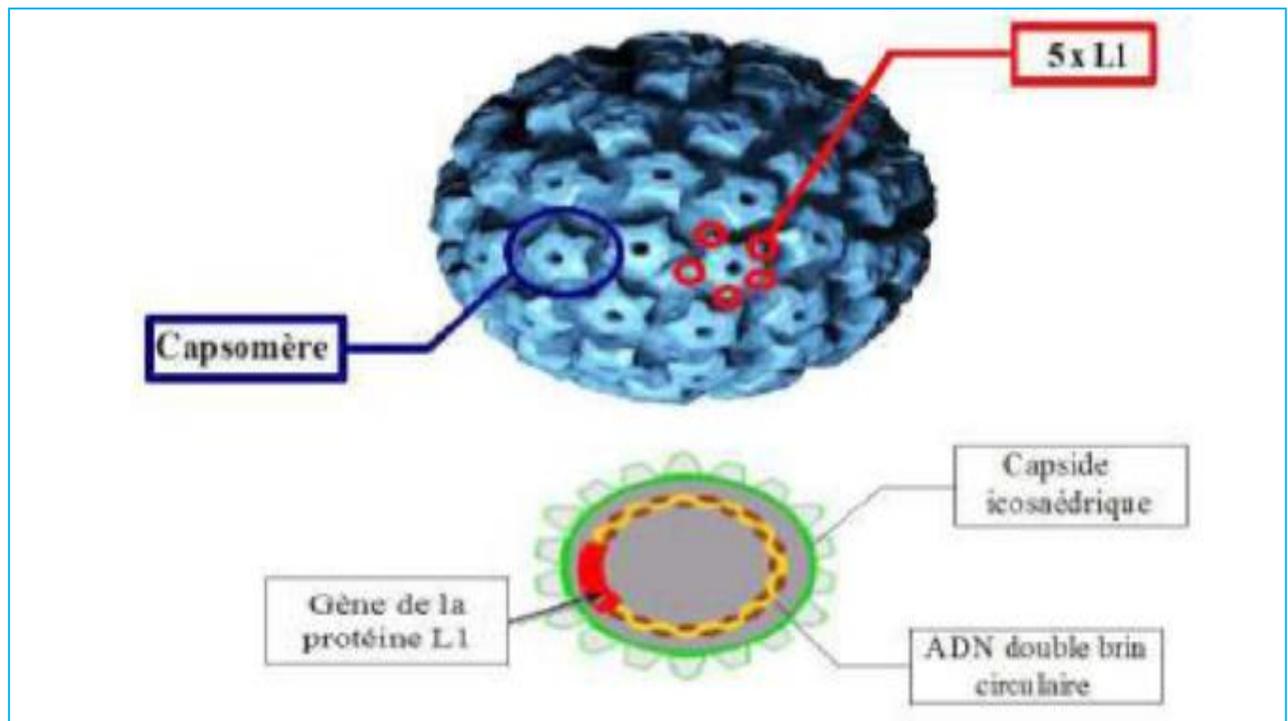
Ils ne sont pas enveloppés (virus nu), sont des virus très anciens et très stables. Ils ont évolué avec leur hôte naturel depuis plus de 100 millions d'années. Environ 80 d'entre eux sont strictement spécifiques à l'homme et dénommés « HPV » (*Human Papillomavirus*) qui sont transmis d'individu à individu, par contact cutané ou muqueux.

Plus de 100 types ont été identifiés, dont 80 ont vu leur séquence génomique établie, et il en existe plus de 200 types à la lumière des résultats obtenus lors du séquençage partiel de divers fragments. (Bouhadef.,2006)

Enfin, ce virus est à l'origine d'une maladie transmise sexuellement courante, dont plus de 50 types différents entraînent des infections anogénitales. De ce nombre, il a été montré que 25 ont des propriétés cancérogènes sûres ou potentielles chez l'humain. (Belnap et al.,2010)

### I.10.2. Structure de l'HPV :

Les papillomavirus sont des virus nus donc très résistant aux conditions environnantes. En particulier, ils sont peu sensibles à la chaleur ou encore au chlore utilisé dans les piscines. Ce sont des petits virus de 52 à 55 nm de diamètre dont **la capsidie** est composée de 72 capsomères qui s'organisent en une symétrie. (Duport, 2008). Le génome des HPV est constitué d'un **ADN circulaire double brin** d'environ 8 000 paires de base. L'ensemble des gènes est transcrit à partir d'un seul brin. (Figure 19)



**Figure 23 : Représentation de la capsid virale de l'HPV.** (Modis et al., 2002)

L'analyse de la séquence de chacun des nombreux HPV étudiés révèle une organisation génétique similaire, constituée de 8 à 10 phases ouvertes de lecture (POL) codant pour des protéines de type précoce E (Early) ou tardif L (Late) ainsi que d'une région non codante (RNC), appelée également longue région de contrôle (LCR)

Dans les lésions contenant des HPV oncogènes de type 16 et 18, les protéines des gènes E6 et E7 fixent les protéines cellulaires p53 et pRb (rétinoblastome) dont la conséquence est la dérégulation du cycle cellulaire et la transformation tumorale (figure 20).

### **I.2 Organisation génomique**

Le génome viral consiste à une molécule ADN double brin circulaire, super-enroulé, de 8 000 paires de bases environ (Mougin et al., 2000) avec huit cadres de lecture ouverts (ORF) bien définis, qui sont tous transcrits à partir du même brin d'ADN (Lowe et al., 2008).

Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome (figure. 10).

- **Une région précoce ou E (pour Early) (Traduite précocement) ;**

Codant pour les six gènes (E1, E2, E4, E5, E6, E7) non structural impliqués dans de multiples fonctions, y compris la réplication virale et la transformation cellulaire (Bravo et Félez-Sanchez., 2015) , occupe plus de 50% du génome de virus (Zheng et Baker, 2006).

**Tableau 1 : Propriétés biologiques des protéines des HPV à haut risque (Monsonogo, 2007)**

Protéine	Fonctions
<b>E1</b>	Est un ADN hélicase dépendant de l'ATP, est la seule enzyme codée par les papillomavirus (PV) qui doit s'assembler à l'ori pour être actif dans la réplication de l'ADN. Il est nécessaire tout au long du cycle de réplication virale pour : - Augmenter le nombre de copies de l'épisome viral lors de l'infection des kératinocytes basaux. - Maintenir un niveau constant d'épisomes dans les cellules qui migrent vers le haut de l'épithélium et commencent à se différencier. - Promouvoir l'amplification du génome viral au cours de la phase productive du cycle de vie du virus qui se déroule dans les couches épithéliales différenciées. ( <b>Bergvall et al., 2013</b> ).
<b>E2</b>	Sont des protéines multifonctionnelles qui interviennent dans de nombreux processus viraux, principalement associées à l'initiation de la réplication de l'ADN viral en chargeant l'hélicase <b>E1</b> sur l'origine de la réplication, et à l'activation ou la répression de la transcription du génome viral. Ils sont exprimés aux stades précoces et intermédiaires du cycle de vie viral. ( <b>McBride, 2013</b> )
<b>E4</b>	Est synthétisée sous la forme d'une protéine de fusion E1 et E4 à partir d'un ARNm épissé qui comprend le codon d'initiation E1 et les séquences adjacentes( <b>Doorbar J.2013</b> ) .Elle est contrôlée par le promoteur P670 et diminue au fur et à mesure que les lésions pré cancéreuses évoluent vers un cancer ( <b>Middleton et al., 2003</b> ) . Cette protéine facilite l'encapsidation du génome et la maturation des virions et est capable de dégrader les cytokératines ce qui favorise la libération des virions dans L'environnement. ( <b>Peh et al., 2002</b> ).
<b>E5</b>	Est une protéine transmembranaire associée à l'appareil de Golgi, au réticulum endoplasmique et aux membranes plasmiques. Elle peut coopérer avec l'oncoprotéines E7, E6 pour stimuler la prolifération cellulaire et permettre au HPV d'immortaliser et de transformer les kératinocytes ( <b>Allie K et al, 2014</b> ) .
<b>E6</b>	Sont des oncoprotéines d'environ 150 acides aminés et contiennent deux motifs à doigts de zinc ( <b>Fiamma et Lawrence ,2001</b> ).Elle forme un complexe trimérique avec les protéines associées à E6 (E6AP) et p53, ce qui entraîne la dégradation de p53 ( <b>Scheffner et al., 1993, Liyan et Zhi-Xiang 2015</b> ).
<b>E7</b>	Est une oncoprotéine composée d'environ 100 acides aminés ( <b>Münger and Howley, 2002</b> ) .Elle cible les protéines de la famille pRb en vue de leur dégradation, inhibant ainsi la répression des gènes sensibles à E2F induite par pRb ( <b>Liyan et Zhi-Xiang 201</b>

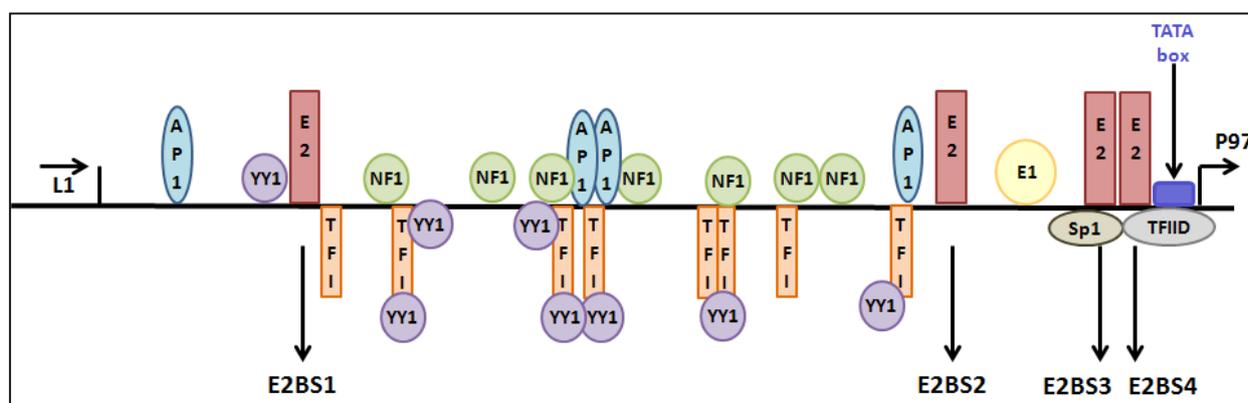
▪ **Une région tardive : (Traduite tardivement),**

Elle couvre environ 40% du génome viral en aval de la région précoce et Code pour les protéines de capsid L1 et L2 (voir Tableau II) qui s'auto assemblent pour donner le virion (**Zheng et Baker, 2006**).

**Tableau 2** : Propriétés biologiques des protéines de la capside de HPV-HR.

Protéine	Fonctions
L1	Il s'agit de la protéine majeure de la capside d'environ 55 kD , elle forme la majorité de la capside et peut s'auto-assembler en particules de type virus (VLP) vides, qui sont à la base des vaccins HPV homologués (Wang et Roden , 2013).
L2	Est un composant mineur de la capside à une masse moléculaire d'environ 55 kD, il co-assemble avec L1 dans des VLP pour assurer la stabilisation de la capside, elle joue un rôle dans l'encapsidation du génome, dans l'échappement des virions face au système endosomal et le transport du génome d'HPV au sein du noyau (Wang et Roden , 2013).

▪ **Une Région régulatrice LCR** : est un fragment d'environ 850 paires de bases (soit environ 10% du génome viral) située entre les séquences POL L1 et POL E6/E7. Le LCR n'a pas de fonction codante, mais contient l'origine de réplication ainsi que le promoteur des gènes précoces P97 et de multiples sites de liaison au facteur de transcription qui jouent un rôle important dans la régulation de la réplication de l'ADN viral et l'initiation de la transcription par l'ARN polymérase II à partir des promoteurs viraux précoces et tardifs. (Zheng et Baker, 2006).



**Figure 24** : Schéma de la LCR d'HPV16

Qui présente les sites de liaison des facteurs de transcription TFIID, Sp1, YY1, AP1, NF1, TFI, le site d'interaction de E1 avec l'origine de réplication virale et les quatre sites de liaison à E2 (Snellenberg et al., 2012).

#### ▪ Promoteurs viraux

Le génome d'HPV possède 2 promoteurs principaux :

- **Le promoteur P97** : situé dans le LCR en amont du gène E6, responsable de la synthèse de presque tous les gènes précoces (Smotkin et Wettstein, 1986). Il est régulé par la fixation de la protéine virale E2 et de nombreuses protéines cellulaires (Bernard, 2002).

- **Le promoteur P670** : situé dans la POL d'E7, responsable de la synthèse des gènes tardifs L1 et L2. De plus, les transcrits initiés par P670 sont potentiellement codants pour la protéine de fusion E1 et E4 et la protéine E5 (Grassmann et al., 1996).

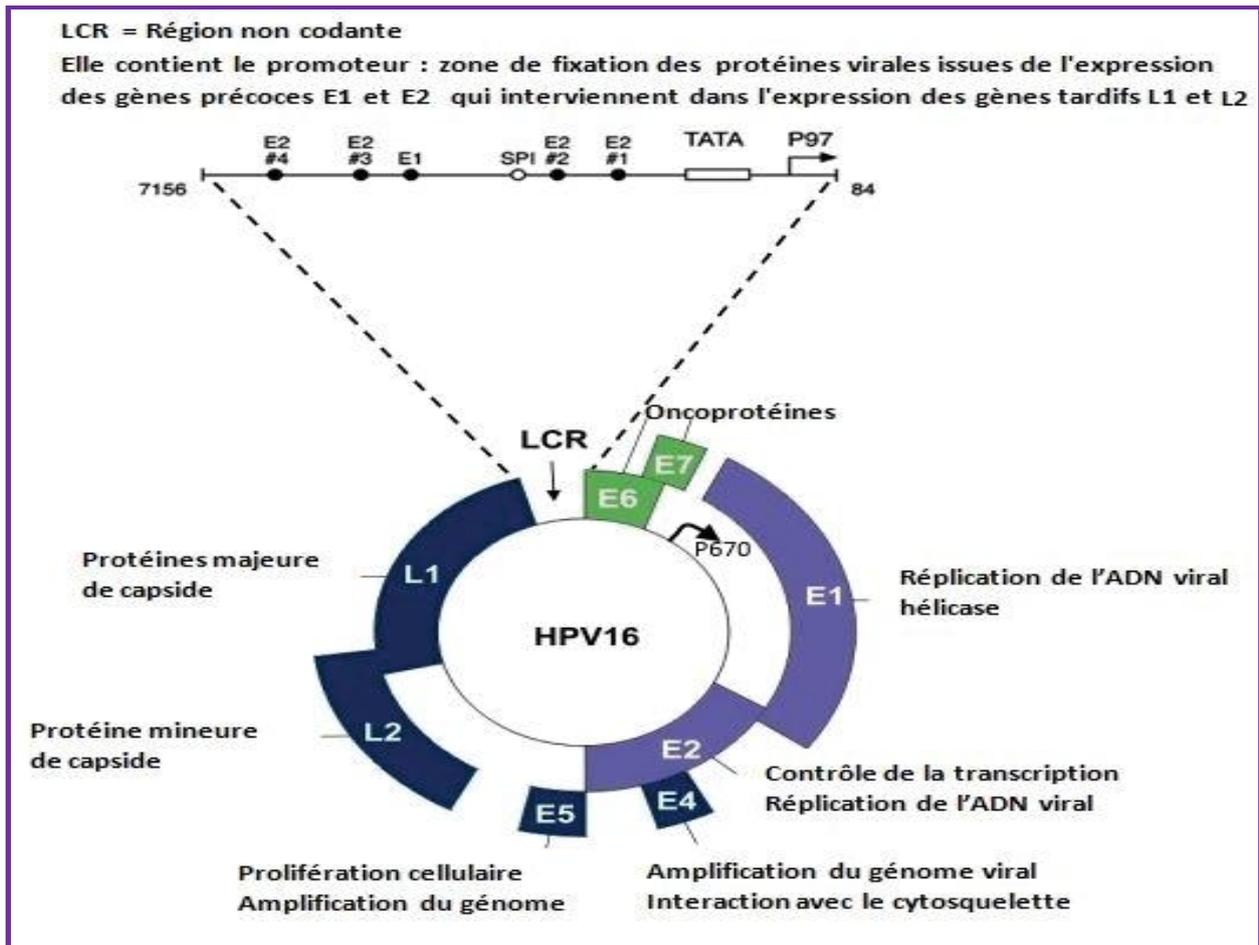


Figure 25 : Représentation schématique du génome d'HPV (exemple d'HPV16) (Nelly, R., 2009)

### I.5.3.classifications des HPV :

La classification des différents types de VPH peut être basée sur leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène. ([https://www.frottis.info/faq\\_gal\\_h.html](https://www.frottis.info/faq_gal_h.html))

#### 1. Classification basée sur la séquence génomique :

C'est La classification actuelle qui repose sur des identités de séquence codant la protéine majeure de capside L1, la protéine la plus conservée. Il ya seize genres qui possède moins de 60 % d'identité et sont désignés par une lettre grecque (alpha à pi).( Figure 21). Ces genres se subdivisent en espèces qui présentent 60 à 70 % d'identités sur L1 et sont numérotées à l'aide d'un chiffre arabe. Au sein des espèces, il ya les « types classiques » de papillomavirus qui partagent entre 71 et 89 % d'identités de séquence sur L1.

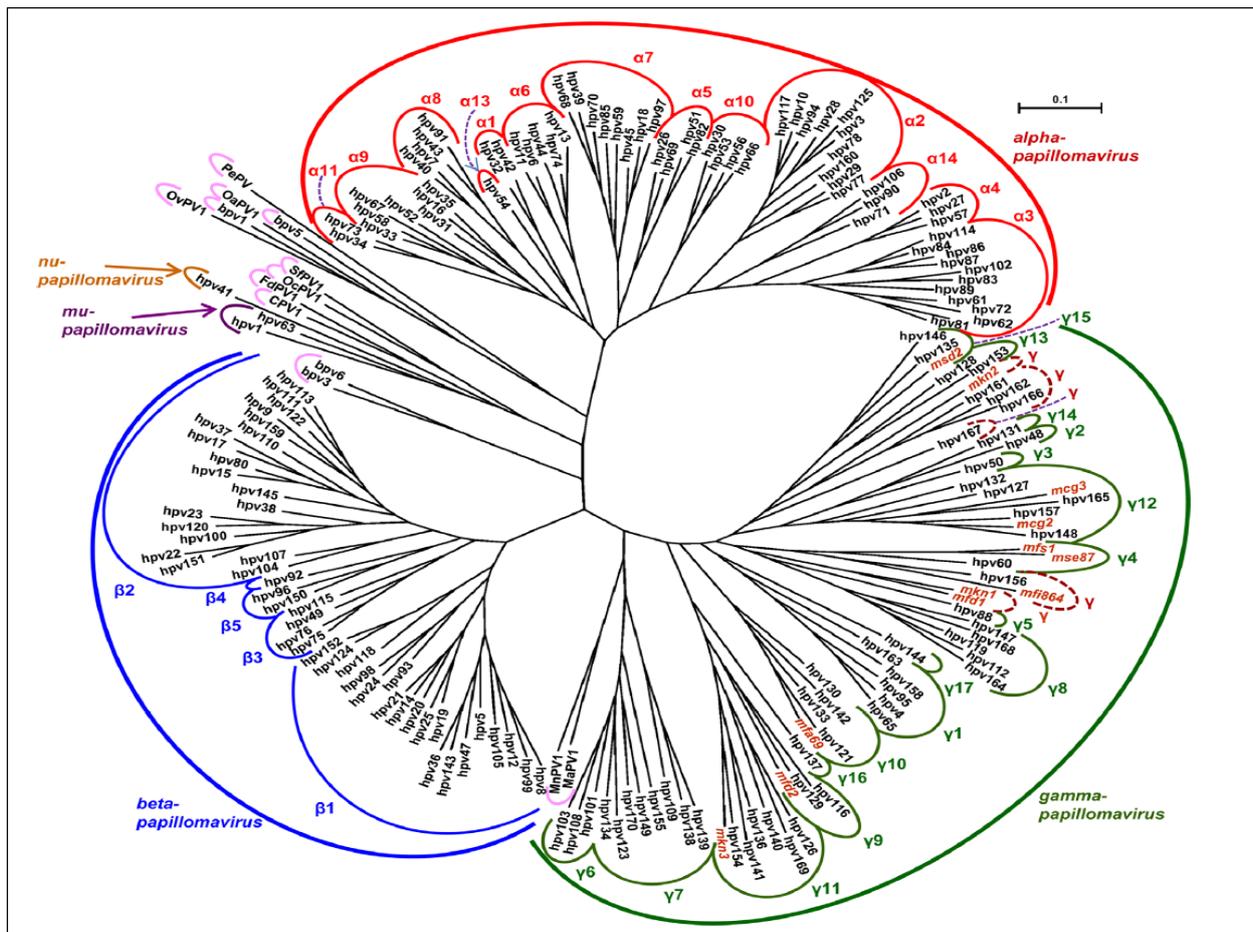


Figure 26 : arbre phylogénique des VPHs (ECHARF. , 2019)

## 2. Classification basée sur le tropisme :

Les virus HPV (Human Papilloma Virus) constituent une famille de virus qui a un tropisme (une attirance) pour la peau et les muqueuses.

Les VPH ont un tropisme positif pour les kératinocytes et une spécificité pour certains sites anatomiques (cutané ou muqueux). Néanmoins certains types peuvent infecter les deux.

([https://www.frottis.info/faq\\_gal\\_h.html](https://www.frottis.info/faq_gal_h.html))

Tropisme du HPV	Génotype viral
<b>Cutané</b>	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
<b>Muqueux</b>	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
<b>Mixte</b>	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

**Tableau 3 : Distribution des types de VPH selon leur tropisme**

(<https://www.afro.who.int/fr/news/lafrique-progresse-vers-lobjectif-delimiter-le-cancer-du-col-de-luterus,2020>)

### 3. Classification basée sur le potentiel oncogène :

Cette classification épidémiologique est basée sur la fréquence des génotypes viraux retrouvés dans les cancers du col de l'utérus.

On distingue les HPV à haut risque des HPV à bas risque en fonction de leur potentiel oncogénique. Ainsi certains virus sont responsables de lésions bénignes telles que les verrues plantaires ou palmaires (HPV 1, HPV 2), ou encore des condylomes génitaux (HPV 6, HPV 11). D'autres sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau de la peau (HPV 5, HPV 8 associées à une kératose rare, l'épidermo dysplasie verruciforme) ou des muqueuses (principalement HPV 16 et HPV 18). On estime que 80 à 90 % des condylomes génitaux sont associés aux HPV 6 et HPV 11 et plus de 70 % des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16 et HPV 18 (Tableau I) (Monsonogo, 2007).

**Tableau 4** : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (Segondy, 2008).

Classification	Types
HPV de bas risque	6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81
HPV de haut risque	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82
HPV de risque intermédiaire	26,34,53,57,66,83

#### I.3. Classification histologique:

Les néoplasies cervicales intraépithéliales (=CIN) en trois grades (CIN1, CIN2, CIN3) en fonction de la hauteur des atteintes. Certaines sont des stades facultatifs et d'autres des étapes nécessaires pour l'apparition d'un cancer invasif. (KODIO, 2020)

La classification cytologique basée sur le système de Bethesda 2001, qui divise plutôt les lésions pré invasives en deux groupes :

- les lésions de bas-grade ou (L-SIL) : (Low Squamous Intraépithéliale Lesion) lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade correspondant à CIN1
- les lésions de haut-grade (H-SIL) : (High-Squamous Intraépithéliale Lesion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3 . (Belnap, 2010)

Classification cytologique (employée pour le dépistage)		Classification histologique (employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	Système Bethesda	CIN	Classifications descriptives OMS
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN 1, y compris condylome plan	Koïlocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN 2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN 3	Carcinome <i>in situ</i>
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

Tableau 5: les Lésions précancéreuses du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu des résultats de la cytologie et de l'histologie

**CIN** : Néoplasie cervicale intraépithéliales ;

**LIEBG** : Lésion intraépithéliales épidermoïde de bas grade ;

**LIEHG** : Lésion intraépithéliales épidermoïde de haut grade ;

**ASC-US** : Cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ;

**ASC-H** : Cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliales épidermoïde de haut grade.

#### I.4. Les différents outils de diagnostics de l'HPV :

**-le frottis** : est l'étalement sur une lame de verre du produit d'un grattage abrasif ou exfoliateur, d'une surface muqueuse ou cutanéomuqueuse. Ce produit, fixé, coloré, est destiné à une lecture au microscope optique qui reconnaîtra le nombre, ou du moins les proportions, des différentes cellules, leur origine, leur structure et leurs anomalies éventuelles. ).(OMS 2007)

**-Test HPV** : Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée Le diagnostic de l'infection repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus. (Mergui et al., 2005).

**-La colposcopie** : est l'examen du col à la loupe binoculaire ; elle permet de visualiser le chorion à travers l'épithélium de recouvrement. Cette visualisation dépend :

- De remaniements éventuels de l'épithélium malpighien (absent ou présent, de ses modifications).(OMS 2007)

**-La biopsie cervicale :** dirigée La biopsie cervicale, est faite le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion).(OMS 2007)

• La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra-épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma. .(ANAES ,1998)

## **I.5. Dépistage et prévention de l'HPV:**

### **1. Le Dépistage :**

Le cancer du col de l'utérus répond à tous les critères d'une maladie qui se prête à un dépistage. Le frottis cervico vaginal (FCV) constitue la méthode de dépistage la plus courante et qui répond pleinement aux critères d'efficacité et de faible coût. (ECHAFFI ; 2019)

L'application du frottis cervico vaginal permet de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses et de réduire ainsi de 55 à 85% le taux des cancers invasifs. (ECHAFFI ; 2019)

A coté de l'application du frottis cervico vaginal, on assiste aujourd'hui à l'émergence de nouvelles techniques de dépistage, dont la cytologie du col utérin en couche mince (thin-layer cytologie of the cervix).

Cette technique comme l'avait déjà mentionné l'ANAES en 1998 est une innovation technologique qui permet des performances diagnostiques au moins équivalentes à celles du frottis conventionnel, voire supérieures. Son principal avantage sera la possibilité de faire des études supplémentaires, en particulier la recherche de l'ADN de l'HPV. (ECHAFFI ; 2019)

Le frottis doit être proposé systématiquement à toutes les femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle et qui sont âgées de 25 à 65 ans. Au delà de 65 ans, le dépistage peut cesser si les femmes ont été régulièrement surveillées et si leurs deux derniers frottis de dépistage ont été normaux. (ECHAFFI ; 2019)

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage. Le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire .Cependant le premier frottis doit être répété un an plus tard avant de passer au rythme triennal.

Le dépistage du cancer du col utérin a prouvé son efficacité dans toutes les circonstances, qu'il soit organisé ou non. Ainsi, dans les pays où il existe un dépistage de masse organisé, les taux de mortalité par cancer du col utérin ont baissé de 50 à 80%.

En France où le dépistage est sauvage (laissé à l'initiative individuelle), l'incidence du cancer du col utérin a diminué de 22,37 à 10,3 pour 100000 en 20 ans. (ECHAFFI ; 2019)

Pour les pays en développement, l'incidence plus élevée est expliquée par le manque de programmes efficaces de dépistage pour détecter et traiter les lésions précancéreuses.

D'autres approches de dépistage améliorées, notamment l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique ou au lugol (IVA, IVL) sont en train d'être examinées et étudiées. Ces approches seront utiles et adaptées aux pays ayant des difficultés économiques.

# Chapitre II

**Matériel et méthodes**

## II.1. Objectif

L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde et se transmet par contact cutanéomuqueux : la plupart des femmes et des hommes sexuellement actifs (80 %) seront infectés par ces virus au cours de leur vie. Deux tests sont disponibles pour la recherche des papillomavirus dans les lésions cervicales précancéreuses :

-L'examen cytologique :

- ✓ il consiste en une analyse morphologique des cellules du col de l'utérus pour détecter précocement la présence de cellules anormales et de cellules précancéreuses qui pourraient évoluer en lésions cancéreuses ;
- ✓ en termes de performances diagnostiques, cet examen présente une sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses comprise entre 51 et 53 % et une spécificité comprise entre 96 et 98 % ;
- ✓ l'interprétation de cet examen est subjective et variable selon les observateurs, ce qui représente une limite.

-Le test HPV

- ✓ le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation n'a pas pour objectif d'identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuses ou cancéreuse ;
- ✓ selon les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) de 2016, il est utilisé comme test de triage (c'est-à-dire en seconde intention après un examen cytologique dont le résultat est anormal) ;

Le test cytologique et le test HPV. L'examen cytologique (frottis cervico-utérin) et le test HPV nécessitent tous deux un prélèvement cervico-utérin réalisé par un clinicien. Le test HPV peut également être réalisé à partir d'un auto-prélèvement vaginal (APV).

En raison des conditions actuelles dues à la pandémie de COVID 19 ; nous avons réalisé notre étude de manière théorique en utilisant les travaux antérieurs des deux mémoires d'étude. Ces travaux antérieurs ont pour objectif la recherche des papillomavirus à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes en utilisant le test cytologique (MOUSSA, 2018) ou en utilisant le test HPV. (MOUHOUBI et AHMEDI, 2015)

## **II.2.La population d'étude :**

**MOUSSA (2018)** a effectué la recherche des papillomavirus sur une population de femme relevant de cinq communes de la wilaya de Tipaza (Cherchelle, Sidi khilas, koléa, et BenAzzouz ).

les frottis cervicaux vaginaux sont recueillis l'hors de dépistage dans les différents centres de prélèvement répartis dans la wilaya de Tipaza, ces derniers sont ramenés au laboratoire de cytologie : laboratoire de Benazouz EPSP de Bousmail wilaya de Tipaza , laboratoire de l'EPH de koléa, laboratoire d'EPH DE sidi ghilas, l'EPSP de Tipaza et l'EPSP de Cherchell

**MOUHOUBI et AHMEDI (2015)** : ont déterminé la fréquence de l'infection à HPV chez des femmes ayant des lésions cervicales précancéreuses, par une étude prospective au sein du laboratoire de biologie cellulaire du Centre Pierre et Marie Curie [CPMC], établissement spécialisé en cancérologie.

## **II.3.Matériel biologique**

### **II.3.1.Matériel biologique utilisé par MOUSSA (2018):**

Son travail est basé sur une évaluation du dépistage cytologique à partir 1224 des FCV récoltés de différents centres de prélèvement (planning familial et PMI).

Chaque prélèvement est accompagné d'un document comprenant des renseignements personnels et cliniques et de deux lames portant un matériel biologique prélevé au niveau de l'exocol et l'endocol ces dernières seront adressées au laboratoire de cytologie dument étiquetées et gravées.

### **II.3.2.Matériel biologique utilisé par MOUHOUBI et AHMEDI (2015)**

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

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

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

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

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

### **C) Transport et traitement des échantillons :**

Les échantillons cervicaux sont conservés pendant une période maximale de 2 semaines à température ambiante et expédiés sans réfrigération au site qui effectuera le test diagnostique.

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

#### **II-4 /Méthodes :**

##### **II.4.1. Méthodes utilisées par MOUSSA (2018)**

Ils sont en tout deux types de méthodes :

##### **✓ La première méthode :**

**1. Le Gravage :** il se fait à l'aide d'un crayon à diamant (annexe4).

##### **2. Le Procédé de coloration de papanicolaou :**

Il permet d'obtenir une bonne différenciation nucléaire et cytoplasmique des cellules, en vue de reconnaître les éléments anormaux.

La coloration est spécifique pour les FCV, et elle a un grand intérêt dans le diagnostic précoce du cancer du col utérin.

##### **-Les étapes de la coloration papanicolaou :**

Cette coloration se fait à l'aide d'une Batterie (annexe 5), et se déroule selon plusieurs étapes (annexe) :

**3. Le Montage :** Il se fait à l'aide d'une Batterie (annexe 5), et se déroule selon plusieurs étapes (annexe).

**4. Le Microscope optique binoculaire :** la lecture se fait à partir d'un microscope optique, le screeneur rédige un compte rendu d'analyse et établit une conduite à tenir (Annexe)

##### **✓ La deuxième méthode : les Outil de diagnostic de L'HPV:**

##### **A. La Colposcopie :**

Elle se fait soit avec l'Acide acétique ou le soluté de Lugol.

Ces tests ne sont pas fiables chez les femmes ménopausées ( la zone de remaniement n'est pas visible, car elle est retirée dans le canal endocervical.

- **La Réaction acidophile:** (Application d'acide acétique) :

L'acide acétique coagule les protéines, en particulier les protéines des gros noyaux anormaux en division (très riche en protéines) et dans ces cas l'application d'acide acétique provoque un blanchiment. Il s'agit d'une réaction acidophile positive. Dans un col normal, avec de petits noyaux inactifs et des cytoplasmes inertes, il n'y a pas de blanchiment, le col reste rosé : c'est une réaction acidophile négative.

▪ **La Réaction à l'iode:**

Le lugol colore le glycogène présent en grande quantité dans le cytoplasme des cellules superficielles matures et des cellules intermédiaires. Un épithélium normal sera coloré en brun acajou après application du lugol : Il s'agit d'une réaction « iodo positive ».

Le lugol ne colore pas les épithéliums ulcérés, matures anormaux, immatures, en métaplasie immature, ni les épithéliums cylindriques de l'endocol : La réaction est « iode négative » sur fond brun acajou.

**B. La Biopsie cervical :**

Elle est faite le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. Elle doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra épithéliale ou d'une lésion envahissant. Comme elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne présente pas de signes de thermo-coagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une bonne coloration. Les étapes de la biopsie figurent dans l'annexe

**II.4.2.Méthode utilisée par MOUHOUBI et AHMEDI (2015) :**

**-Test HPV hybride capture 2 [HC2] de Digère :**

**Hybride capture 2 Digère :**

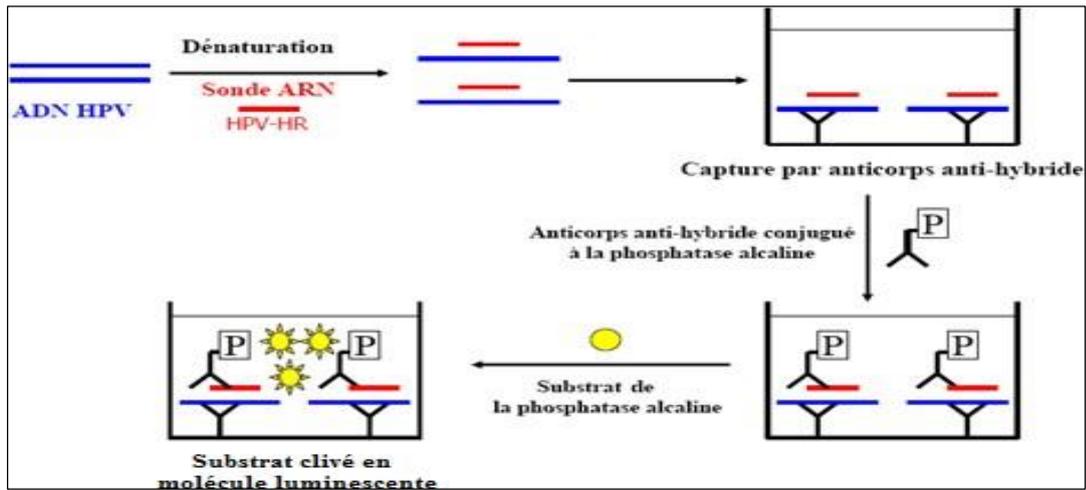
**Objectif :**

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

**Principe :**

Le principe est le suivant : (Figure 22)

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



**Figure 27 :Test HPV hybride capture 2 [HC2] de Digène**

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

#### **Mode opératoire :**

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

# CHAPITRE III

## *Résultats et Discussion*

### III.1.1. Résultats discernés par MOUSSA (2018)

L'étude de MOUSSA (2018) est basée sur une population de femme noté de 31115 dans la wilaya de Tipaza dans la quelle elle a trouvé 132 cas ayant une infection à HPV ; les frottis cervicaux vaginaux sont recueillis l'hors de dépistage dans les différents centres de prélèvement répartis dans la wilaya de Tipaza, ces derniers sont ramenés au laboratoire de cytologie : laboratoire de Benazouz, laboratoire de l'EPH de koléa, laboratoire d'EPH DE sidi ghilas, l'EPSP de Tipaza et l'EPSP de Cherchell.

Les résultats sont présentés en 02 parties : la première partie est basée sur l'étude clinique et la 2 ème partie est consacrée pour l'étude cytologique des frottis cervicaux vaginaux (FCV) doté d'une infection à HPV.

### III.1.2.Répartition des totaux des FCV et des HPV dans les Cinq laboratoires de cytologie

#### A-Répartition des FCV totaux selon l'âge :n=1944

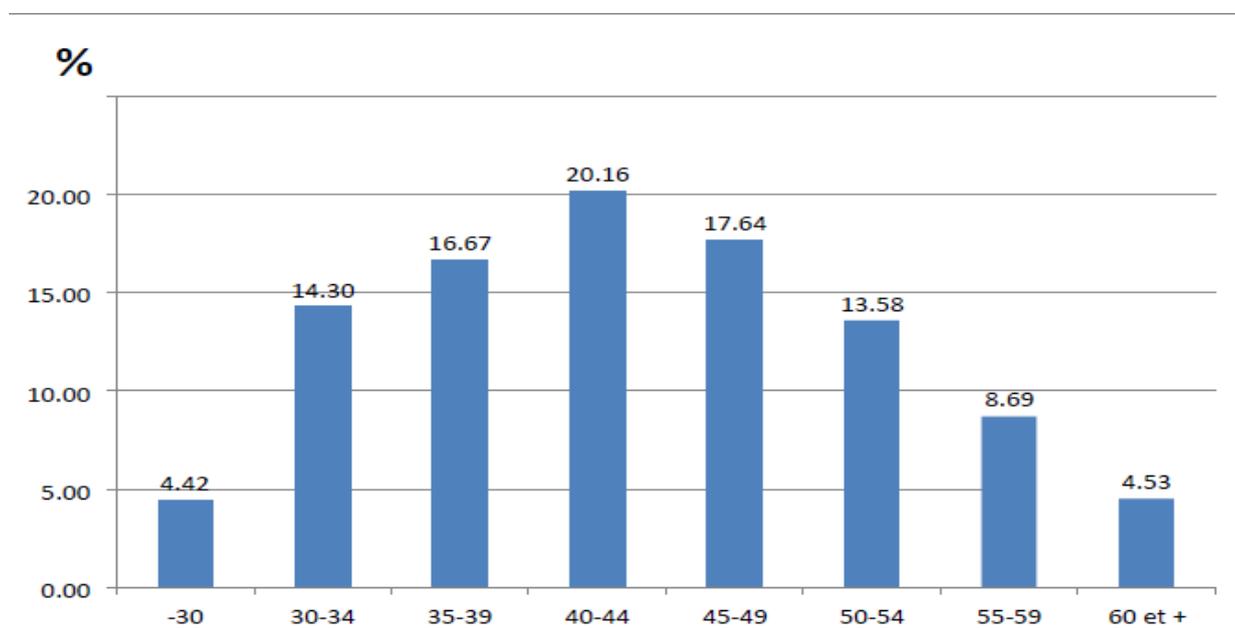
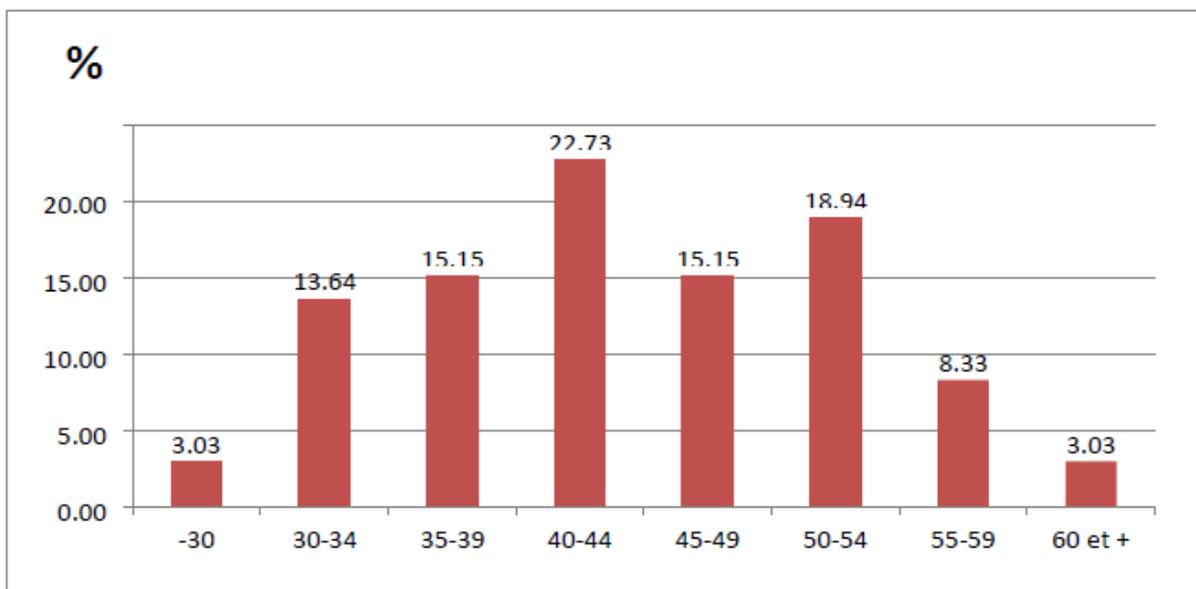


Figure 28 : Répartition des FCV totaux selon l'âge

Les prélèvements FCV ont touché tous les tranches d'âge de femmes susceptibles d'être atteints par l'infections HPV.( figure 23 )

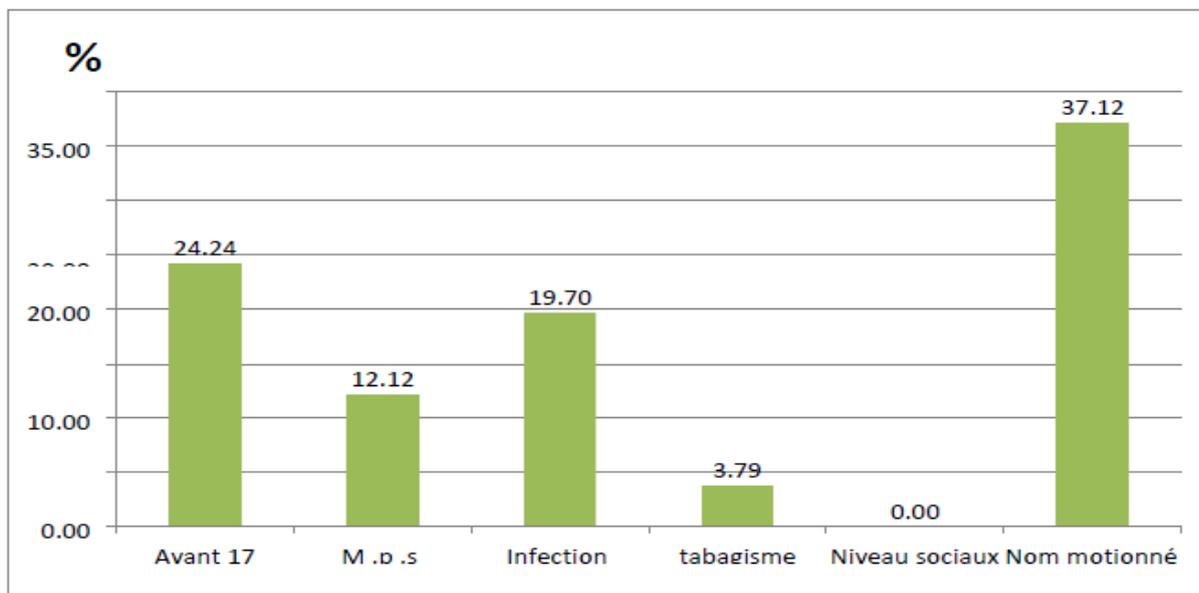
**B-Répartition de HPV selon l'âge : n=132.**



**Figure 29 : Répartition des HPV totaux selon l'âge**

Les infections HPV ont touché les tranches d'âge avec une prédominance entre 30 à 59 ans. (Figure 24)

**C-Répartition des HPV totaux selon les facteurs de risque dans les cliniques centres de cytologie : n=132**



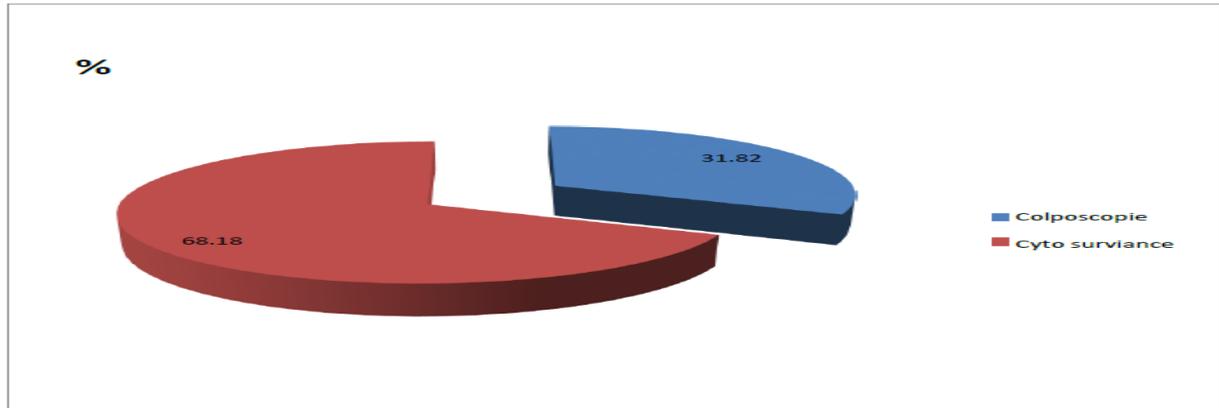
**Figure 30 : répartition des HPV selon les facteurs de risque**

La figure 25 a révélé que presque tous les facteurs de risque peuvent provoquer des infections à HPV.

### D-prise en charge des frottis anormaux :

Le nombre d'HPV constaté dans l'étude dans des différents laboratoires de cytologie est **132 cas** leur conduite à tenir selon le système de Bethesda est considéré comme lésion de bas grade (infection à HPV sont orienté soit pour une colposcopie soit une cyto surviance après 6 mois.

(Figure 26).



**Figure 31** : répartition des lésions des HPV (colposcopie et cyto surviance).

**76%.de** patientes sont orienté pour une colposcopie dont 65% présentent une Biopsie positive. et parmi les biopsies positives 76% présentent une lésion de bas grade et 24 présentent une lésion de haut grade

### III.1.3. La recherche des lésions de l'HPV par étude cytologie frottis conventionnel cervicaux utérin :

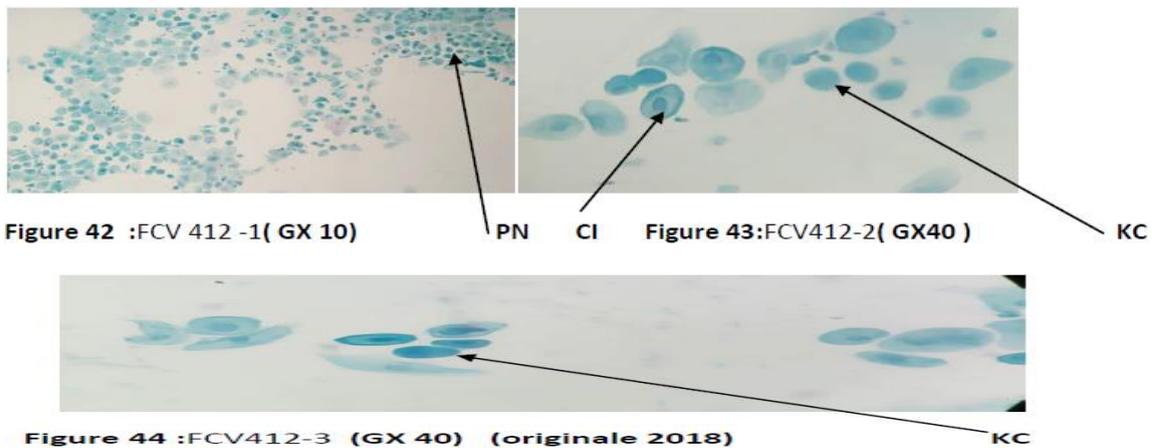
Parmi les 132 HPV 10 cas de cytologie positif a présentant d'HPV positif ont été choisi .Ces cas ont été choisis selon les différents tranches d'âge. L'interprétation des frottis à été fait selon le système de betestha 2014 avec recommandation (**voir tableau 4**)

**Tableau 5** : Interprétation des frottis cervicaux-vaginaux selon les critères cytologiques -

Numéro FCV /âge	CI	CB	CS	KC	PN	PK	Numéro de figures	Recommandations
1 <sup>er</sup> cas : 412 (36 ans)	+			+	+		42, 43,44	Lésion virale a HPV dans un fond propre refaire le frottis dans 06 mois
2 <sup>ème</sup> cas 248 (37 ans)	+				+	+	45, 46, 47	Infection à HPV
3 <sup>ème</sup> cas 238 (35)			+	+	+		48, 49 ,50	Cervicite bactérienne associe une infection à HPV ; orienter la patiente a la colposcopie.
4 <sup>ème</sup> cas 146 (45ans)	+		+	+			51, 52 ,53	cervicite non spécifiques avec des anomalies de cellule koilocytaire provoqué par HPV dans un fond inflammatoire .Refaire le frottis après traitement dans 06 mois.
5 <sup>ème</sup> cas 230 (62ans)	+			+			54, 55, 56	Infection a HPV dans un frottis atrophique orienté la patiente a une colposcopie
6 <sup>ème</sup> cas 256 (25ans)	+	+	+	+			57, 58, 59	Infection des HPV associée avec cervicite non spécifique.
7 <sup>ème</sup> cas 286 (53)	+			+			60, 61, 62	Infection à HPV avec une cervicite érosive non spécifique
8 <sup>ème</sup> cas 290 (56ans)	+						63, 64, 65	Infection à HPV dans un fond inflammatoire
9 <sup>ème</sup> cas 293 (49 ans)	+			+			66, 67, 68	Infection à HPV avec cervicite non spécifique.
10 <sup>ème</sup> cas 295 (45ans)	+			+			69, 70, 71	Infection à HPV dans un fond inflammatoire.

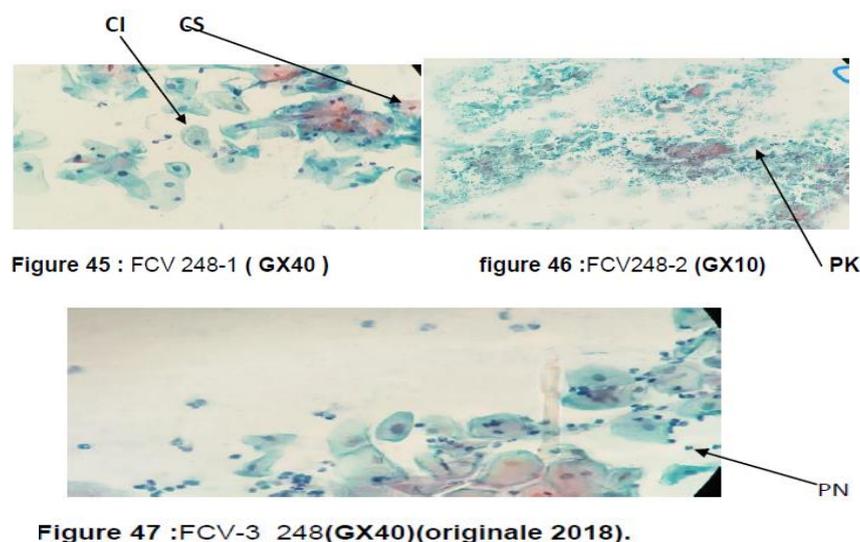
Dans le **1 er cas** les coupes histologiques du FCV, ont relevé la prédominance des cellules intermédiaires, -cytoplasme mature bien préservé, abondant, transparent et présente par endroit une densification intra cytoplasmique et noyaux modérément de volume augmenté à chromatine condensé et rétractée. (Figures 32 et 33). La figure 34 montre la Présence de cellule koilocytotaire intermédiaire, Noyaux de volume augmenté. Zone claire pré nucléaire. Et Cytoplasme transparent cyanophile

Donc la recommandation pour ce cas est de refaire le frottis dans 06 mois, après constatation de lésion virale à HPV dans un fond propre



Dans le **deuxième cas**, les coupes cytologiques démontrent, la desquamation de cellule superficielles en amas et en élément isolé, présentant par endroit des modifications cytonucléaires, cependant en note la présence de para kératose, ainsi quelque cellules (Figures 35 et 36). La figure 37 révèle la Présence de cellule intermédiaire présentant a noyaux de volume augmenté et l'égerment irrégulier, bi nucléaires, membrane nucléaire indenté légèrement épissé.

Le Recommandation dans ce cas : infection à HPV



Dans le **troisième cas**, les coupes cytologiques révèlent la Desquamation de cellule superficielle et intermédiaire en amas et élément isolé dans un fond inflammatoire renfermant une flore bactérienne Présence de cellule intermédiaire koilocytaire. Noyaux légèrement augmenté de volume. Fond inflammatoire (figures 38 39), la figure 40 montre Présence cellule koilocytaire. Zone claire peri nucléaire a contour bien marqué cytoplasme transparent cynophile, par endroit enphophile, dense a la périphérique. KC : koilocyte  
En conséquence la recommandation dans ce cas c'est une cervicite bactérienne associe à uneinfection à HPV donc orienter la patiente vers la colposcopie.

Dans le **quatrième cas**, les coupes cytologiques montrent, la desquamation de cellules intermédiaires et superficielles en amas et en élément isolé présentant une anisonucleose avec une hyperchromasie et un contour irrégulier et densification intracytoplasmique ; noyaux laqué en extrémité (figures 41 42) Et présence des cellules intermédiaires, cellules superficielle. Aussi la figure 43 démontre la présence de cellule koilocytaire .cellule mature intermédiaire, noyaux augmenté de volume chromatine uniforme, légèrement hyperchrome Membrane nucléaire irrégulier et fond inflammatoire. Dans ce cas la cervicite est non spécifique avec des anomalies de cellules koilocytaires provoquées par HPV dans un fond inflammatoire, donc il est recommandé de refaire le frottis après traitement dans 06 mois.

**Recommandation** dans ce ca c'est refaire le frottis après traitement dans 06 mois.

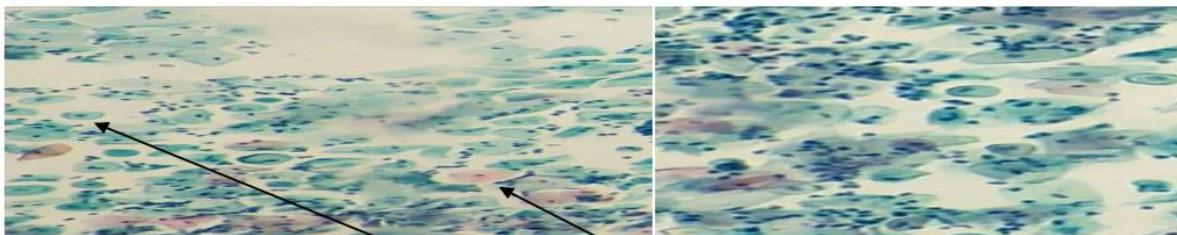


Figure51 : FCV 146-1 ( GX 10)

CI

CS

Figure 52 : FCV 146-2( GX10)



Figure 5 3 :FCV 146-3( G X 40) (originale 2018)

kc

Dans le **cinquième cas** il y'a une desquamation de cellules intermédiaires et profondes. Présentant dans un fond propre, présentant des atypies cytonucleaires : noyaux augmenter de volume légèrement hyperchrome, contour irrégulier par endroit cytoplasme transparent cynophile dense à la périphérie.( figures 44 et 45) . Selon la figure 46 les cellules koilocytaire intermédiaire présentent de zone claire pré nucléaire, noyaux dense

hyperchrome, refoulé à l'extrémité. L'infection à HPV dans un frottis atrophique. La Recommandation dans ce cas c'est orienté la patiente à une colposcopie.

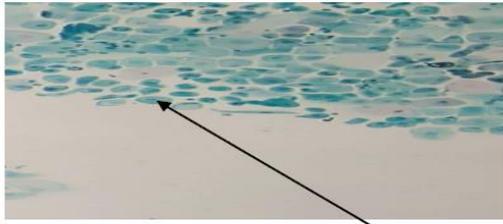


Figure 54 :FCV 230 -1(GX10 )



Figure 5 5 : FCV230-2(GX 40)

CI

KC



Figure 56: FCV 230-3 (G X 40 )(originale 2018)

KC

Dans le **sixième cas** la Desquamation des cellules superficielles et intermédiaires, présent des noyaux l'égerment augmenté de volume ainsi l'égerment hyperchrome, présence de koilocyte à cellule binucléé fond propre (figures 47, 48)

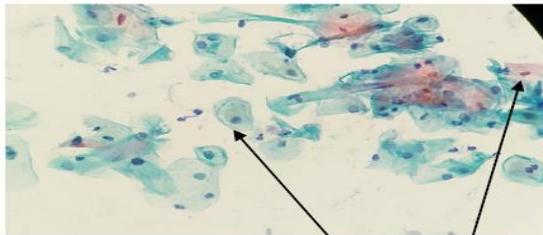


Figure 57 : FCV256-1( G x 40 )

CI

CS



Figure 58 :FCV256-2 ( GX40 )

CB



KC

Figure 59 : FCV 256-3 (G X 40) (originale 2018).

Dans la **figure 49** les Cellules diskeratosiome spécifique à l'HPV à fond inflammatoire et présence de koilocyte à Fond inflammatoire.

La Recommandation **dans ce cas c'est une** infection des HPV associées avec cervicite non spécifique.

Dans le 7<sup>ème</sup> cas la Desquamation des cellule superficielle et cellule intermédiaire, avec modification cytonucléaire, présence des métoplasie immature, présence des cellules koilocytaire binucléé ainsi un fond inflammatoire (figures 47 et 48). Dans la figure 49 il y'a Présence des cellules profonde et cellule intermédiaire avec une anisocaryose légèrement hyperchrome, présence des cellules Koilocytaire et fond très inflammatoire.

Recommandation dans ce cas c'est une : infection à HPV avec **une cervicite érosive non spécifique**

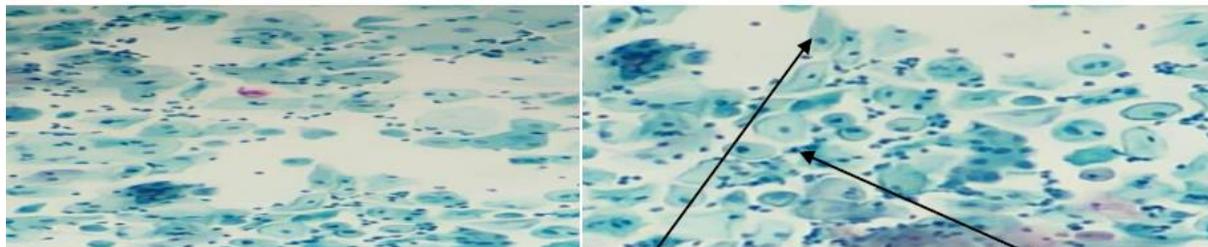


Figure 60 :FCV 286 -1 ( G X 10 )

CI

Figure 61 :FCV286-2( GX40 )

kc

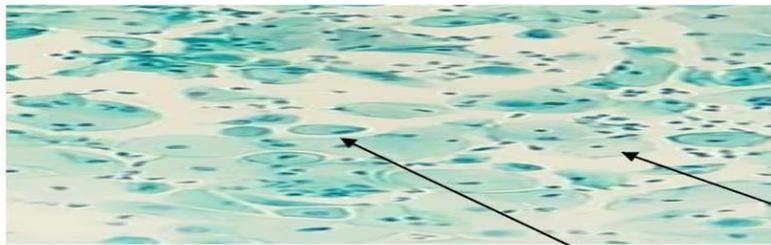


Figure 62 : FCV 286 -3(GX 40)(originale 2018) KC

Dans le 8<sup>ème</sup> cas il y'a une desquamation des cellules intermédiaire légèrement hyperchrome, contour irrégulier dans un fond inflammatoire (figures 53, 54). La figure 55 révèle la Présence des cellules intermédiaires koilocytaire cytoplasme allo clair perinucleaires et dense à la périphérie noyaux augmentés de volume légèrement hyperchrome.

La Recommandation dans ce cas c'est une infection à HPV dans un fond inflammatoire



Figure 63 : FCV 290 -1 (GX 10)

CI

Figure 64 :FCV-2( GX10)

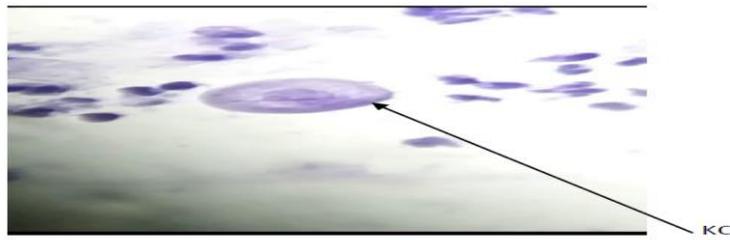


Figure 6 5: FCV 290 -3 ( G X 40)(originale 2018)

Dans le 9 ème cas la Desquamation de la cellule intermédiaire avec des modifications cytonucléaire dans un fond très inflammatoire. (Figures 56,57). La figure 58 révèle la Présence de la cellule koilocytaire dans un fond inflammatoire.

La Recommandation dans ce cas infection à HPV avec cervicite non spécifique.

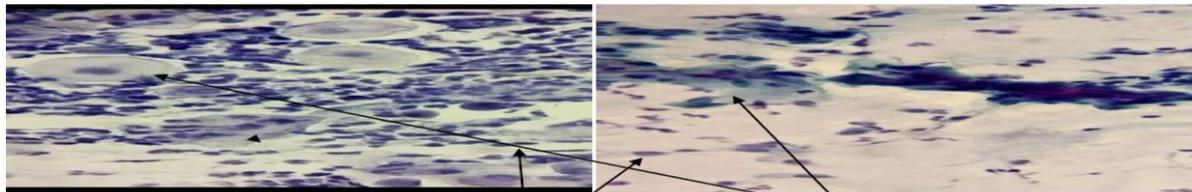


Figure 66 :FCV293 -1 ( GX 10 )

PN

Figure 67 :FCV 293 -2( GX10)

CI

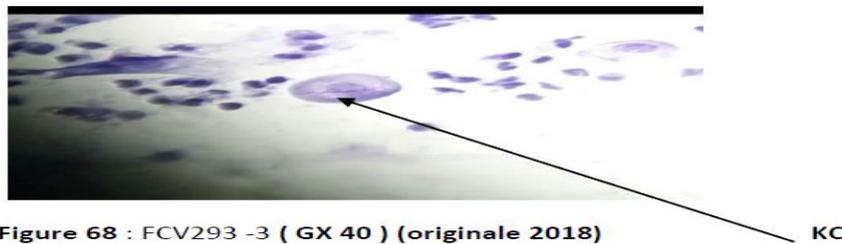


Figure 68 : FCV293 -3 ( GX 40 ) (originale 2018)

KC

Dans le 10 ème cas il y'a présence d'un Frottis atrophique présentant des cellules intermédiaire avec des vacuoles intra cytoplasmique (perinucléaire) avec fond inflammatoire (figures 59 et 60). Dans la figure 61 il y'a présence de cellule koilocytaire intermédiaire à fond inflammatoire.

La Recommandation dans ce cas infection à HPV dans un fond inflammatoire.

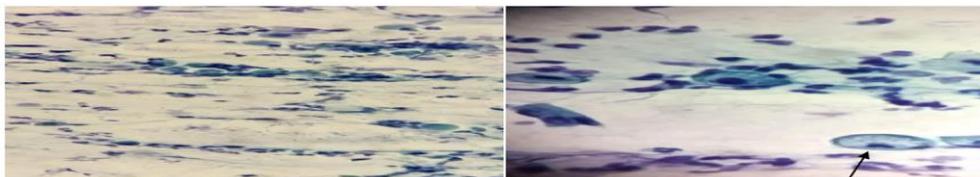


Figure 69 : FCV 295 -1(GX10)

Figure 70 : FCV 295 -2 (GX40)

CI

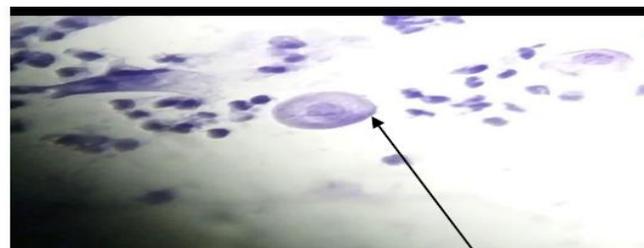


Figure 69: FCV 295 -3 (GX 40 ) (originale 2018)

KC

### III.2.Résultats identifiés par MOUHOUBI et AHMEDI (2015) :

MOUHOUBI et AHMEDI (2015) ont mené une étude sur 603 femmes provenant du service de cytologie (CPMC).

#### III.2.1.Caractéristiques des femmes :

Ils ont utilisé des fiches de malades pour relever les paramètres suivants: L'âge des patientes, la parité, Les résultats du Frottis Cervico-Utérin (FCU), L'âge du premier rapport sexuel, Le niveau d'enseignement, Le type de contraception

##### A-L'âge :

Avec un nombre total de 603 femmes, les patientes étaient âgées de 20 à 80 ans, dont la majorité 49 % (n=295) avait un âge de 35 à 50 ans. Trente quatre(34) pour cent des femmes étaient âgées entre 50 et 65 ans. Cependant, le pourcentage des femmes âgées de plus de 65 ans ne dépasse pas les 4 % (Figure 62)

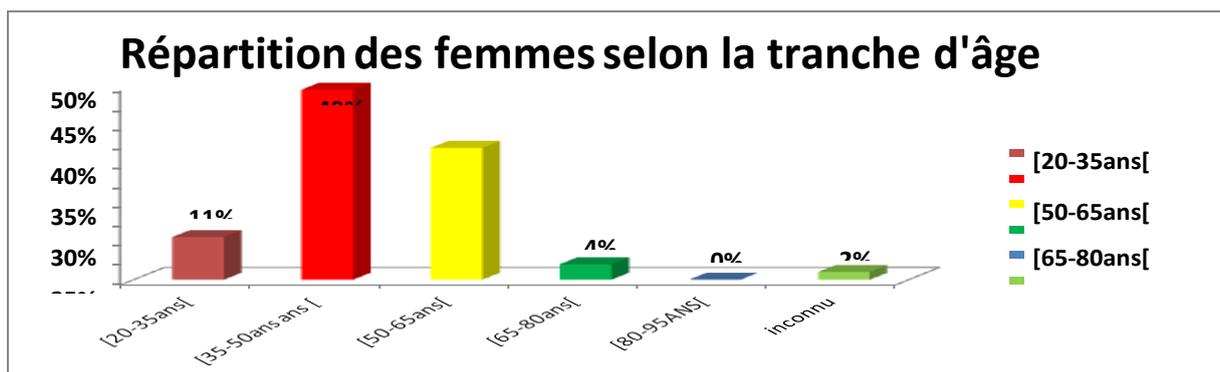


Figure 62 : Répartition des femmes par tranche d'âge

##### B. Répartition des femmes selon la réalisation ou non d'un FCU:

La plupart des femmes (92 %) ont fait un FCU où le test HPV a été réalisé en **dépistage secondaire**, alors que seulement 8 % (n=46) n'ont pas accédé à la cytologie, elles se sont présentées directement pour un test HPV dans le cadre d'un **dépistage primaire** (figure 63).



Figure 63 : Répartition des femmes selon le frottis réalisé

### C. Résultats de la cytologie:

Les résultats cytologique de la majorité des femmes ayant subi un test HPV ont présenté des lésions de bas grade (52 % soit n=315) de la totalité des patientes, quand 19 % (n=112) d'entre elles avaient une **ASC-US** et seulement 3 % (n=21) avec des lésions de haut grade (Figure 64).

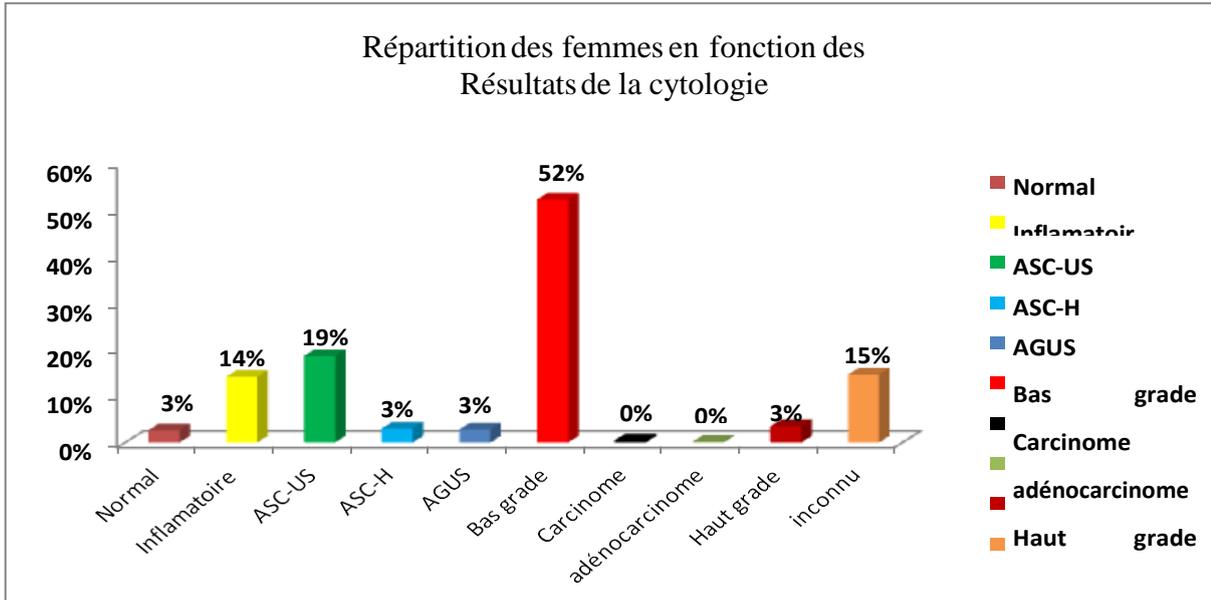


Figure 64: Répartition des femmes en fonction des résultats cytologiques

### D.L'âge du 1er rapport :

La majorité des patientes ont eu leurs premiers rapports sexuels entre 19 et 30 ans avec une proportion de 64 % (5N+386) et 18 % (n=108) d'entre elles avant 19ans, alors que 9 % seulement l'ont eu après 30 ans (Figure 65).

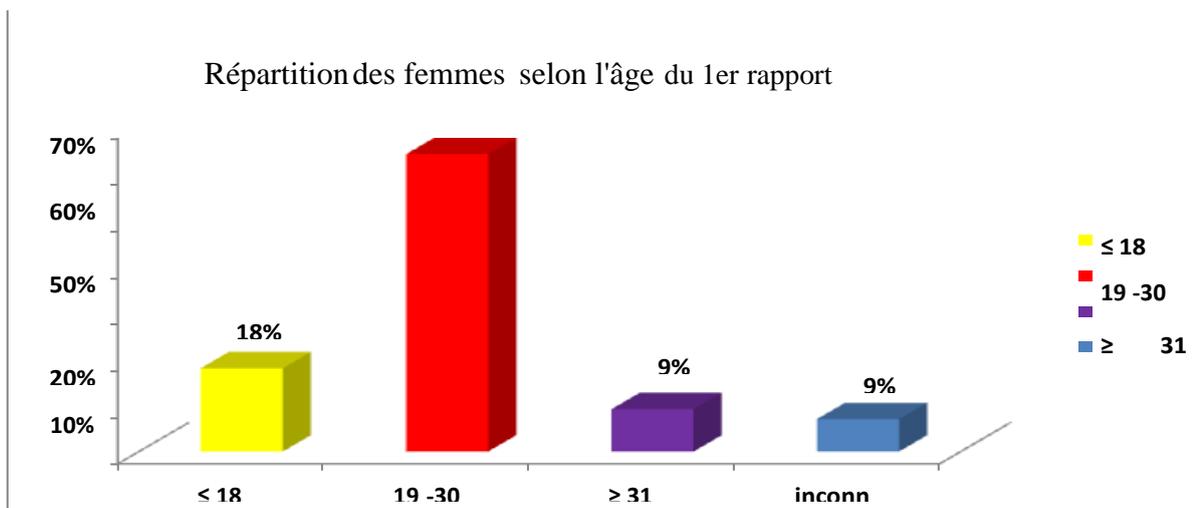
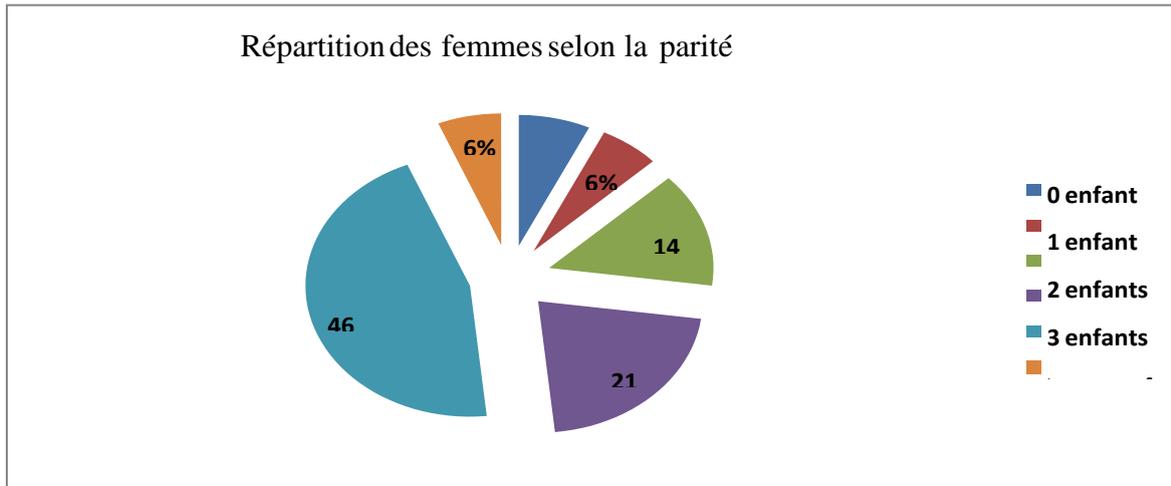


Figure 65 : Répartition des femmes selon l'âge du 1er rapport sexuel

### E. La parité :

En considérant la parité des femmes (**Figure 66**), il est à noter :

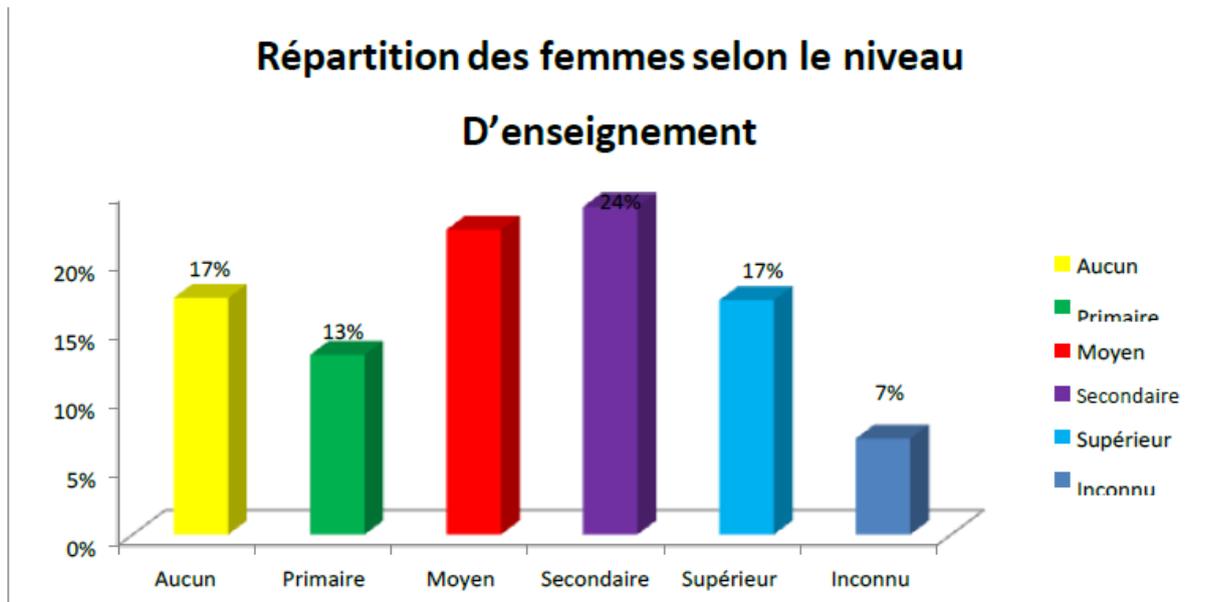
- \*La majorité des femmes soit 46 % (n=276) ont eu 4 enfants ou plus,
- \*Seulement 7 % des femmes n'avait pas d'enfants,
- \*6 % des femmes étudiées n'ont pas mentionné combien elles ont d'enfants.



**Figure 66 : Répartition des femmes selon la parité**

### F. Niveau d'enseignement :

Les femmes de notre étude sont de divers niveaux d'enseignement : 24 % de femmes sont à un niveau secondaire, 22 % à un niveau moyen et 17 % à un niveau supérieur. Alors que 17 % d'entre elles n'ont aucun niveau (**Figure 67**).



**Figure 67 : Répartition des femmes selon le niveau d'enseignement**

### G. La profession :

Une proportion très élevée (78 %) des femmes sont des femmes sans emploi (Figure 68).



Figure 68 : Répartition des femmes selon la profession

### III.2.2. La prévalence des résultats du test HPV dans les prélèvements cervicaux

#### A. Prévalence des résultats du test HPV :

Sur la totalité des test HPV effectués (n=603), la prévalence du portage d'HPV-HR est évaluée à 9 % (n=54) sans tenir compte de l'âge ni du cas cytologique indiqué, alors que le reste 91 % (n=549) présentaient un test à HPV négatif (Figure 69).

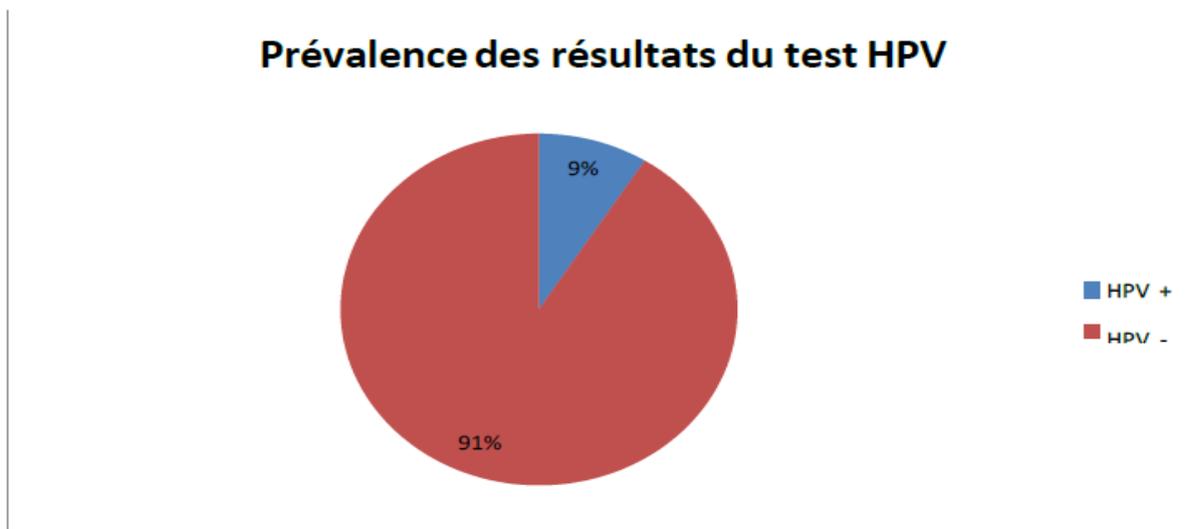
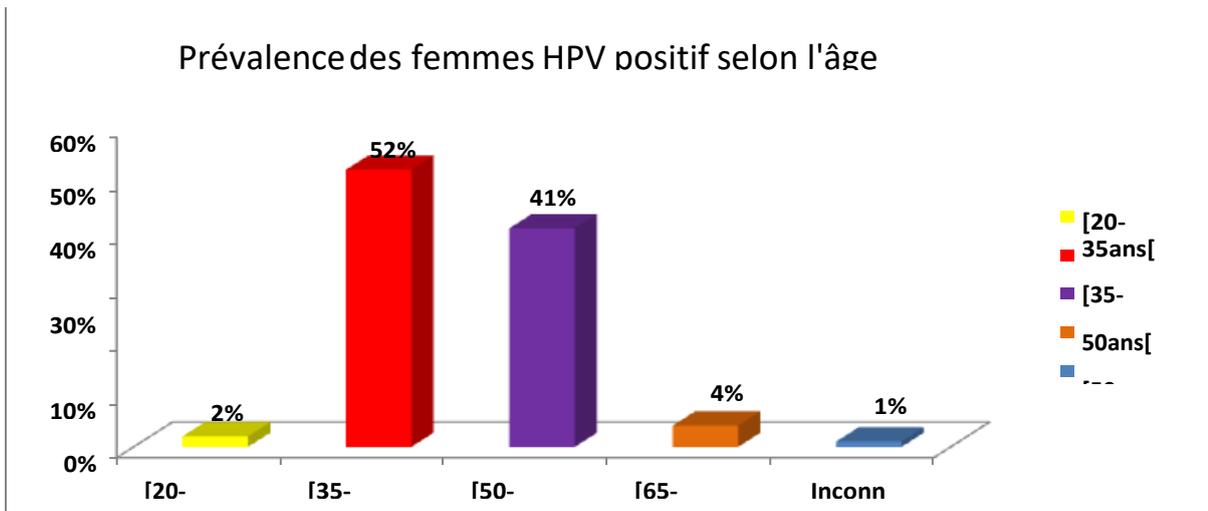


Figure 69 : Prévalence des résultats du test HPV

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

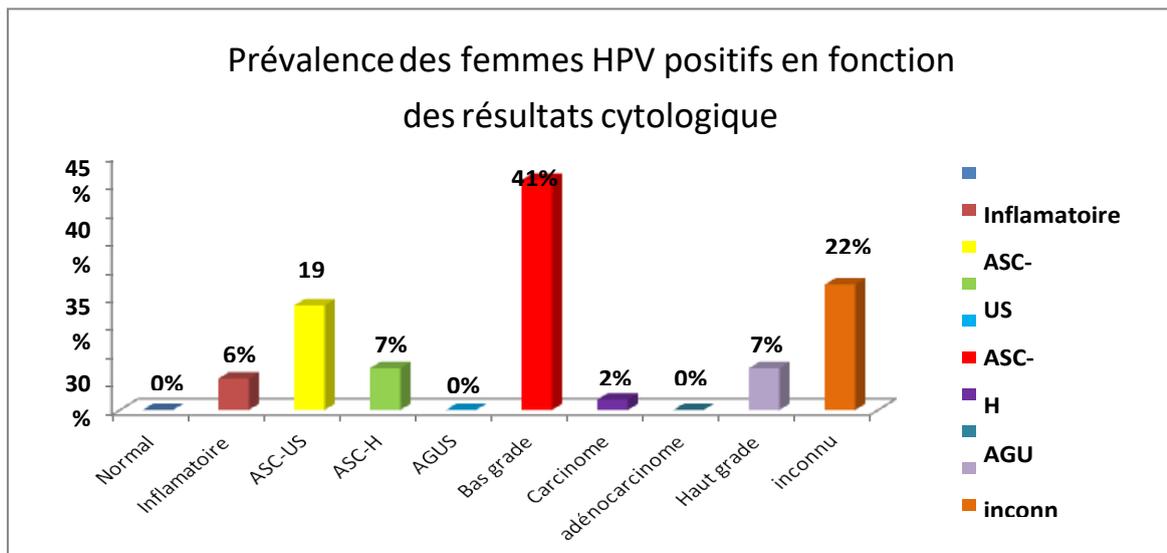
La prévalence du portage HPV à haut risque oncogène est très élevée chez les femmes ayant de 35 à 65 ans avec un pic de 52 % au niveau de la tranche d'âge de 35 à 50 ans, alors que celle de moins 35 ans n'a représenté que 2 % seulement (**Figure 70**).



**Figure 70 :** Prévalence des femmes HPV positif selon les tranches d'âge

## C. Résultats de la cytologie :

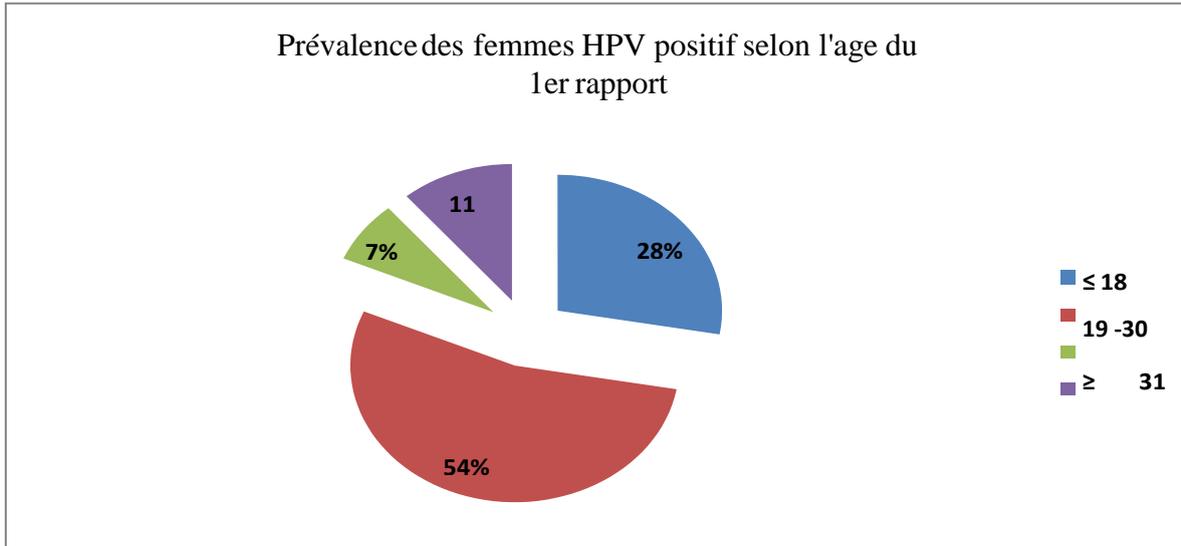
Chez les femmes avec un test HPV-HR positif, 41 % avaient des lésions de bas grade, et 19 % avec des ASC-US. Cependant, 22 % de ces résultats HPV-HR positifs n'avait aucune lésion associée (**Figure 71**).



**Figure 71 :** Prévalence des résultats positifs du test HPV en fonction des résultats cytologiques

### D.1er rapport sexuel :

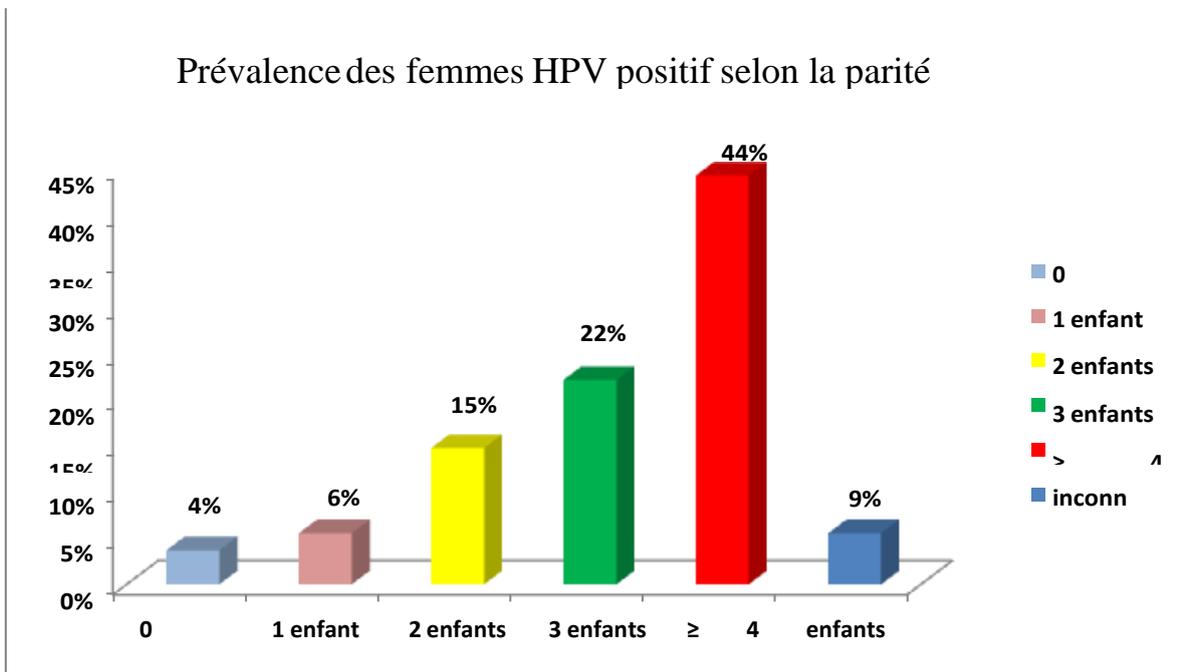
Des femmes HPV-HR positif avec 54 % (n=22) ont eu leurs 1ier rapport sexuel entre 19 et 30 ans ,28 % avant 19 ans et seulement 7 % après l'âge de 30 ans (**Figure 72**).



**Figure 72 :** Prévalence des femmes HPV positif selon l'âge du 1er rapport sexuel

### E. Parité :

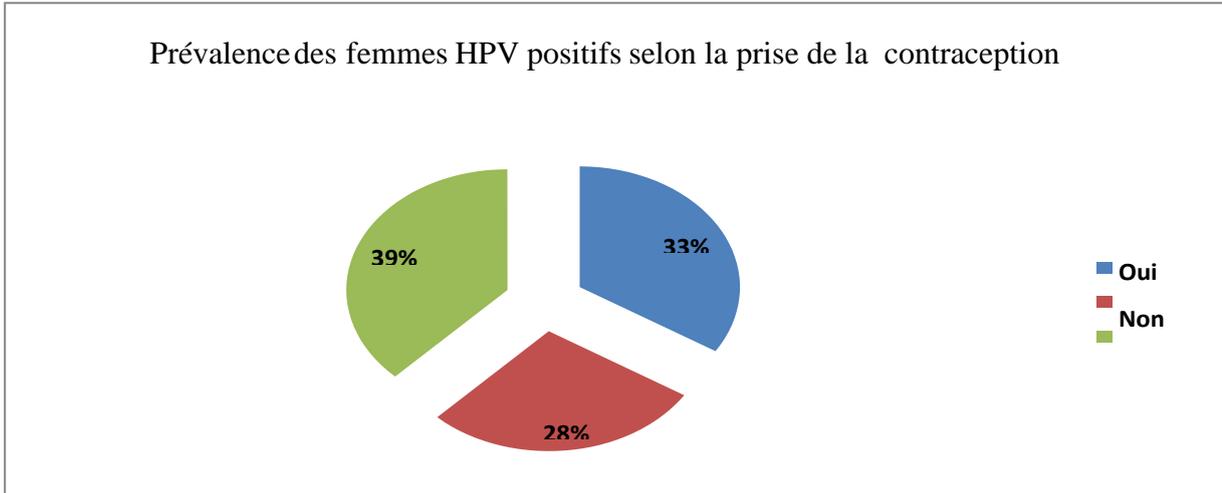
Nous avons constaté que le risque du portage d'HPV-HR augmente en fonction du nombre d'enfants de la femme jusqu'à atteindre 44 % chez les femmes ayant 4 enfants ou plus (**Figure 73**).



**Figure 73:** Prévalence des femmes HPV positif selon la parité.

### F. Contraception orale:

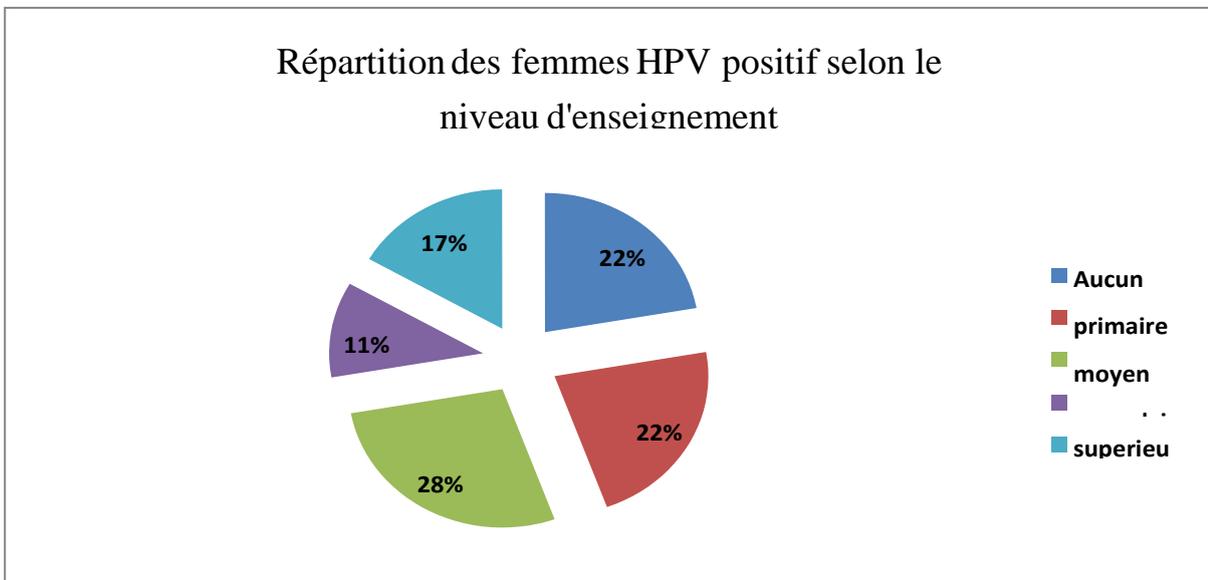
Nous ne pouvons pas estimer la prévalence de contraceptifs oraux, vue le manqué d'informations (dans 39 %) sur les fiches de renseignements des patientes (**figure 74**)



**Figure 74 :** Prévalence des femmes HPV positifs selon la prise de contraception orale

### G. Niveau d'enseignement :

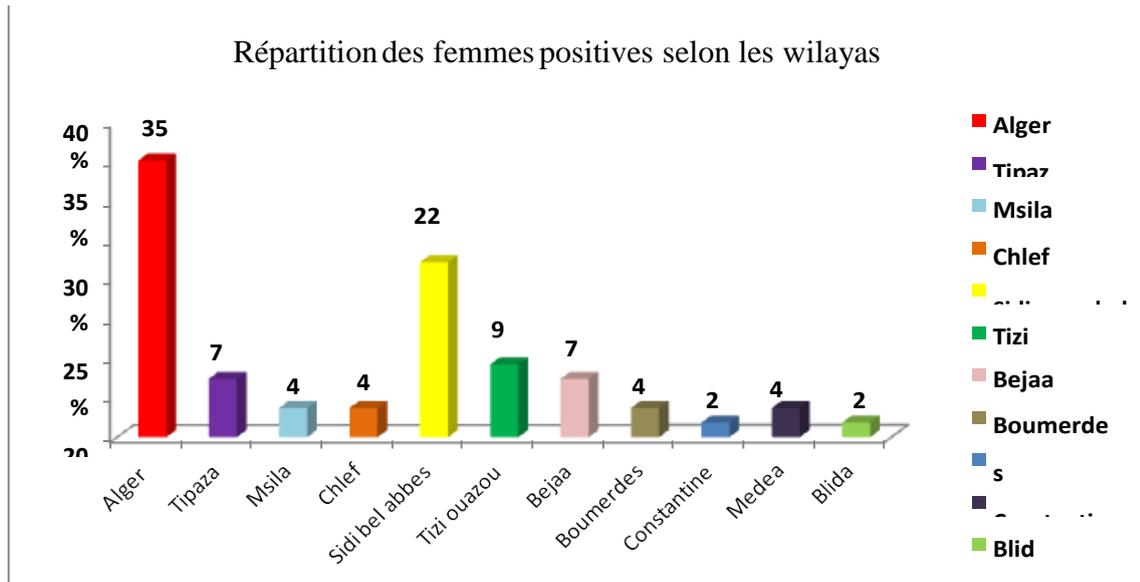
Il ya une prévalence du niveau d'enseignement moyen chez les patientes HPV-HR positif avec 28 %. Aussi une égalité entre les femmes ayant le niveau primaire et celles d'aucun niveau de 22 %, alors que le niveau supérieur n'est que pour 17 % de ces femmes HPV-HR positif. (**Figure 75**)



**Figure 75 :** Répartition des femmes HPV positif selon le niveau d'enseignement

## H. Provenance:

Dans notre étude, 35 % (n=19) des femmes HPV-HR positifs habitent dans la capitale et 22 % (n=12) à Sidi Bel abbes, alors que des proportions, qui varient de 2 à 9 %, sont réparties sur les autres wilayas de l'Algérie (**Figure 76**).



**Figure 76 :** Répartition des femmes positives selon les wilayas

### III.2.3. Evaluation de la charge virale :

Le mesure du signal par chimioluminescence nous a permit d'obtenir une semi – quantification sous forme de ratio (R). De l'ADN d'HPV dans les prélèvements cervicaux (**Tableau 05**)

**Tableau 05** Classification des patientes selon la charge virale exprimée en valeurs des ratios de la technique HC2 (Digéne).

Charge viral (R)	Hombre de patients
Inférieur à 1	549
1 à 10	29
10 à 20	4
Supérieur à 20	21

# Discussion

## IV.1.Discussions :

### IV.1.Discussions réalisées par Moussa (2018)

Les différentes unités de wilaya Tipaza en reçu 1944 frottis faite dont 132 montrant une infection à HPV .La répartition de l'ensemble des frottis des 05 laboratoires de cytologie montrant les résultats suivant :

-La population la **plus ciblé** par le dépistage était dans l'intervalle de **(40-44) ans**, ce qui concorde avec les donnés (**CHIAH BELKHEYR .2014**) de la wilaya de Bechar pour le taux de participation le plus élevé de cette tranche d'âge, et avec les donnes de (**Nahet et 2015**) a Médéa aussi 4,42% des frottis dans notre étude faite chez les femmes moins de 30 ans . alors que elle représente 11% chez a Médéa(**Nahet et al 2015**) et 10% a Bechar ce qui indique que dans notre wilaya cette tranche d'âge n'est pas bien sensibilisé pour réalisé un frottis. 37 ,80% de nos patientes est âgé entre (40-50) qui est l'âge d'apparitions des lésion plus grave(CIN2 et CIN3) , environ le même pourcentage de frottis est fait a Médéa (**Nahet et al 2015**) 34,8% et a Bechar 37,07% .35 , 39 % pour la tranche d'âge (30- 40) ans , 33,33% pour la même tranche a Bechar (**CHIAH BELKHEYR .2014**) et 36,5% a Médéa(**Nahet et al 2015**) ,qui est la tranche la plus touché par l'infection à HPV et les lésion précancéreuse. Donc le pourcentage de participation de cette catégoried'âge est acceptable. 6 ,79%des frottis montrant des lésion de bas grade dans notre série de 1944 frottis , elle est de 1,15 % en France.(**Etude de Edith.J Cancer 2008**) dans une série de 6 million de FCV , 8,5% sur 1931 frottis a Médéa(**Nahet et al 2015**), 3,45 % sur 3010 frottis a Bechar . 38,92% a sur 1156 frottis, nous remarquant un taux significativement élevé de cas de bas grade a Bejaia(**Asloune et bouakaz,2017**) ainsi que des taux modéré a Médéa et Tipaza et un taux légèrement bas a Bechar en comparant avec les donnés de la France.(**Etude de Edith.J Cancer 2008**) .

En comparant nos résultats avec ceux des 4 régions du monde il semble être encourageante pour encore suivre le programme national de dépistage et de sensibilisé le maximum possible de femmes. (**Parkin et al 2005**) . 37 ,87% des HPV dans cette étude touche les femmes entre (40-50ans) en comparant avec les données de Bejaia (**Asloune et bouakaz, 2017**) est de 60% qui est une valeur très élevé. Alors que 31 ,81% sont des femmes entre (30-40ans) dans notre étude et 15% dans l'étude de Bejaia.

•En cytologie Moussa (2018) à pu en déduire des tests cytologiques des 10 cas étudiés que les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles sont les plus touchées correspondant à des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de

la forme des noyaux et de leur structure chromatinienne. Les lames observées ont révélé deux types de lésions :

➤ Présence de cellule intermédiaire présentant a noyaux augmenté de volume et légèrement irrégulier, bi nucléaires, membrane nucléaire indenté légèrement épaisse.

➤ Frottis atrophique présentant des cellules intermédiaires avec des vacuoles intra cytoplasmique (perinucléaire) fond inflammatoire à l'apparition d'une infection à HPV avec cytoplasme clairperinucléaire.

Parmi les 132 cas d'HPV retrouvés dans l'étude de Soumia (2018) 90 sont contrôlé après 6 mois ; 42 sont envoyé a la colposcopie pour confirmé les lésion de l'HPV , 10 cas seulement qui sont négative a une lésion d'HPV .Les 32 cas de colposcopie positifs ont bénéficié d'une biopsie, 21 d'entre eux sont positifs à une lésion intra-epitheliale , 16 sont des lésion de bas grade CIN 1 histologique , 05 cas sont des lésions de haut grade qui nécessitent une prise en charge par un service d'oncologie.

En cytologie Moussa (2018) à pu en déduire des tests cytologiques des 10 cas étudiées que les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles sont les plus touchées correspondant à des anomalies ou atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et de leur structure chromatinienne. Les lames observées ont révélé deux types de lésions

➤ Présence de cellule intermédiaire présentant a noyaux augmenté de volume et légèrement irrégulier, bi nucléaires, membrane nucléaire indenté légèrement épaisse.

➤ Frottis atrophique présentant des cellule intermédiaire avec des vacuoles intra cytoplasmique (perinucléaire) fond inflammatoire à l'apparition d'un infection à HPV avec cytoplasme clairperinucléaire.

Parmi les 132 cas d'HPV retrouvés dans l'étude de Soumia (2018) 90 sont contrôlé après 6 mois ; 42 sont envoyé a la colposcopie pour confirmé les lésion de l'HPV , 10 cas seulement qui sont négative a une lésion d'HPV .Les 32 cas de colposcopie positif on bénéficié d'une biopsie, 21 d'entre eux sont positifs à une lésion intra-epitheliale , 16 sont des lésion de bas grade CIN 1 histologique , 05 cas sont des lésions de haut grade qui nécessitent une prise en charge par un service d'oncologie.

## **V.2. Discussions réalisées par MOUHOUBI et AHMEDI (2015)**

L'étude menée par MOUHOUBI et AHMEDI (2015) pendant six mois, a concerné 603 prélèvements cervicaux de femmes âgées de 20 à 80 ans, dont la plupart ont présentés des atypies cytologiques révélées par FCU: Frottis Cervico-Utérin. Cette étude a consisté en la recherche des

HPV à haut risque oncogène [HPV-HR] dans les lésions précancéreuses chez les femmes en Algérie afin de déterminer la prévalence de l'infection HPV et sa corrélation avec le grade lésionnel.

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

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

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

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

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

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

Les patientes de moins de 30 ans sont moins représentées dans notre étude avec une prévalence de portage des HPV-HR très faible de 2% seulement .Cela nous semble évident

puisque les femmes au delà de 35ans étaient au préalable la fraction dominante et qui sont considérées comme réel groupe à risque du cancer du col de l'utérus (**Monsonogo, 2007**) Ainsi, ça confirme que ces infections sont transitoires avant 30 ans et plus que la moitié des lésions régressent spontanément (5% seulement qui évolue vers un cancer ) (**Gillian, 2014**) .

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

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

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

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

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

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

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

Dans la littérature, il est rapporté que l'âge entre 30 et 49 ans, le statut marital et l'âge du 1er rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection génitale à HPV (**Monsonogo,**

**2007)** Les femmes de notre population d'étude sont presque toutes mariées, et il est vraisemblable que plus de 50% des femmes en activité sexuelle ont été exposées aux HPV oncogènes (**Monsonogo, 2007**).

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

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

**MOUHOUBI et AHMEDI (2015)** ont constaté que le risque d'infection par HPV augmente avec le nombre d'enfants jusqu'à atteindre 66% chez les multipares (3enfants ou +) avec un pic de 44% chez les femmes ayant 4 enfants ou plus de 44%.

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

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

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

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

Dans la population de **réalisée par MOUHOUBI et AHMEDI (2015)** Ont reçu un prélèvement cervicale d'une femme VIH positifs a atypie cytologique inconnue mais le test HC2 a révèlé un portage élevé des HPV- HR (149.50 pg/ml). Cela confirme que l'immunodéficiencie de la femme est un autre cofacteur de l'infection à HPV oncogène (**Monnier Benoit, 2007**).

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

Les résultats de **MOUHOUBI et AHMEDI (2015)** révèlent une prédominance de 71%, de la totalité des femmes étudiées, des comptes rendus de frottis type ASC-US et SIL de bas grade. Alors que les SIL de haut grade n'ont représenté que 3% des femmes étudiées. En effet, en pratique, ce sont surtout ces types de lésions qui posent un problème fréquent (**Monsonogo et al., 1999**).

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

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

D'après les résultats des études analysées et réalisées par **MOUHOUBI et AHMEDI (2015)** Comparativement à **MOUSSA (2018)** .

- le test HPV présente une meilleure sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses,
- Il est plus efficace en termes de réduction de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers invasifs chez les femmes de plus de 30 ans
- Il offre une durée de protection plus longue contre les lésions précancéreuses et le cancer invasif après un test négatif,
- la spécificité du test HPV pour détecter les lésions précancéreuses est moindre : le triage des femmes ayant un test HPV de dépistage positif représente donc un enjeu important,
- chez les femmes de moins de 30 ans : la prévalence des infections à HPV transitoires est élevée et il existe un risque de sur-diagnostic et sur-traitement pouvant entraîner des complications obstétricales lors de grossesses ultérieures ;
- La possibilité de réaliser un test HPV sur APV permettrait : de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépister ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé, d'améliorer la couverture du dépistage.

**Conclusion**

*Conclusion*

## CONCLUSION

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

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

La stratégie de dépistage du HPV est basée sur la cytologie. C'est une technique très répandue permettant de dépister les lésions précancéreuses. Elle a permis de diminuer l'incidence des cancers invasifs et la mortalité dans la plupart des pays. Cette technique basée sur l'œil nu humain pour l'interprétation a présenté des limites, ce qui permet de préciser l'intérêt du test d' HPV. Cette technique permet une meilleure identification des lésions précancéreuses HPV-HR positif et écarte de la prise en charge les femmes présentant des pseudo- lésions à HPV-HR négatif causées par une mauvaise lecture du FCU de ces patientes.

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

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

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

- la génération du FCU du dépistage et l'amélioration de la qualité du prélèvement ainsi de la lecture de ces frottis,
  - la communication en termes de prévention du cancer du col,
  - associer les médecins des centres de santé et les gynécologues dans la sensibilisation pour améliorer le recours au dépistage,
  - l'introduction du test HPV dans les grands centres de santé algériens,
  - préparer le terrain pour la réussite de l'introduction du vaccin anti-papillomavirus oncogène
- En conclusion, la réduction des mortalités liée au cancer du col de l'utérus devra passer par la lutte contre les facteurs favorisants, la détection précoce et un traitement adapté.

# RECOMMENDATIONS

## **RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités politico-administratives et sanitaires :**

- Doter les laboratoires des Centres Hospitalo-universitaires des moyens de diagnostic des HPV;
- Mettre en place un programme de dépistage et de prise en charge du cancer du col de l'utérus ;
- Former les agents de santé dans le cadre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus.

### **Aux cadres de santé :**

- Avoir le réflexe de recommander le dépistage du cancer du col à toutes les femmes ;
- Être un informateur auprès de ses sœurs, mères, cousines, tantes et grand-mères et au sein de sa communauté sur l'importance du dépistage dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus.

### **A la population :**

- S'adresser aux agents de centres de santé les plus proches pour les problèmes de santé et en matière d'information sur la santé ;
  - Se faire dépister pour le cancer du col de l'utérus et surtout la jeune femme après sa première naissance, et d'augmenter le nombre de centres de dépistage afin de toucher le maximum de femme possible .
- Le vaccin d'HPV reste le meilleur moyen de lutter contre l'infection à HPV et surtout pour repérer les lésions précancéreuses causées par ce virus.

## Références Bibliographique

- Arbyn. M. Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2013.
- Amadou KODIO.M. Prévalence de l'infection a papillomavirus et des lésions précancéreuses du col de l'utérus à SIKASSO [Thèse de Doctorat]. Université Bamako ; 2020.
- Baldauf J , Baulon E , & Fender M , (2007) : Département de gynécologie et d'obstétrique , hopital haute pierre strasbourg cedex, France
- Baseman, J.G. et Koutsky, L.A. (2005): The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32 Suppl 1:S16-24.
- Boulade, I., Charlotte, É., 2009, Cancer du col de l'utérus: étude de l'oncoprotéines E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénovirus, 187page. (Boulade, 2009).
- Belnap, D., Olson, N., Cladel, N., Newcomb, W., Brown, J., Kreider, J., Christensen, N., and Baker, T. (2010), Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. J Mol Biol
- BouhadeF, 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 2006 ;
- BOUHADEF.A, F. ASSELAH, A. BOUDRICHE N.CHAOUI, F/Z.BENSERAI, A .KADDOURI-SLIMANI & collaborateurs (2016). Cytopathologie de Dépistage des Précurseurs et du Cancer du Col de l'Utérus.
- Bravo,IG et Sanchez,MF(2015) .Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine .Evol Med Public Health,2015, 32-51 .
- Bernard, H.-U. (2002). Gene expression of genital human papillomaviruses and considerations on potential antiviral approaches. Antivir. Ther. (Lond.) 7, 219–237.
- Duport, N. (2008) Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Institut de Veille Sanitaire. Paris. P 5.
- Bernard L., Touze, A., Gaud, G., Iochmann, S. et Coursaget, P. (2009) Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. Mol Cancer Ther 8:357-65t al., 2010)
- Cancer today [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Chiah, B., 2014, Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction dépolymérisation en chaîne, thèse pour l'obtention de master, Université A.Belkaid Tlemcen.
- DayeyDD, Naryshkin S. Nilsen M. L, Kline J.S.,(1994): Atypical squamous cells of indetermined significance:interlaboratory comparison and quality assurance monitors. Diagn. Cytopath.11(1994) 30-396.

- Diouri.M.K.(2008): Dépistage du cancer du col utérin aux prefectures de Rabat et Skhirat Temara : Etat des lieux et perspectives. Institut National. Administration Sanitaire. Royaume Du Maroc. P :52
- Doorbar,J(2013). The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*,445,99-114.
- Evaluation de la Haute Autorité de Santé publique France, document validé par le Collège ; 10 juillet 2019
- Eileen F. Dunne, Elizabeth R. Unger. Maya Stenberg,Geraldine Mc Quillan et al. (2007). « Prévalence of HPV infection among females in the United States”. *JAMA*. 2007; 297: 813-819.
- El aarji N ; Les caner du col utérin.A propos de 172 cas Faculté de médecine et de pharmacie de casablanca. (2006)
- ESMO. (2012) :European Society for Medical Oncology, le cancer du col utérin. P 15.
- Fritih R., Yousfi A., Maloum N., Hammou F-H., Benserai F. et al, Cancer du col de l’uterus en Algerie. *Ann Path* 2010;7(40):p3
- Fatoumata Korika Tounkara. Prévalence, incidence, persistance et facteurs associés aux infections à virus du papillome humain chez les travailleuses du sexe en Afrique de l’Ouest (Thèse de Doctorat]. Université Québec, Canada ; 2021
- Guiliano AR, Lee J, Fulp W, Villall, Lazcano E, Papenfuss MR, et al .(2011) Incidence and clearance stady. *Lancet* 2011 ; 377(9769):932-940
- Globocan (2008) Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) World wide in 2008. IARC <http://globocan.iarc.fr/>.
- Gillian Prue,(2014). « Protecting boys as well as girls by vaccinating against human papillomavirus may cut the incidence of genital warts and several cancers among both sexes “. *British Medical Journal*, Vol.349.
- Hammouda, D.,Gary,M., Clifford ., Pallordy, S., Ayyach, G., Chékiri, A., Boudrich, A., et al. (2010). Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria . *International Journal of Cancer* .
- HAS, Dépistage et prévention du cancer du col de l’utérus, Actualisation du référentiel de pratiques de l’examen périodique de santé (EPS) Juin 2013.
- hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
- Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur:[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer)
- <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire-fiches-techniques-sante-securite-agents/pathogenes-evaluation-risques/virus-papillome-humain.html>
- ([https://www.frottis.info/faq\\_gal\\_h.html](https://www.frottis.info/faq_gal_h.html))

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

- Kamina P. Anatomie gynécologique et obstétricale.2018

- KHENCHOUCHE Abdelhalim ; «LE CANCER DU COL DE L'UTERUS : COINFECTION PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ET PAR L'EPSTEIN-BARR VIRUS » ;30 octobre 2014, (Thèse Université Ferhat Abbas Sétif 1

- Lowe,H.Panda,D.Rose,S.Lensen,T.Hughes,WA.Tso,FY.Angeletti, (2008). Evolutionary and structural analyses of alpha-papillomavirus capsid proteins yields novel insights into L2 structure and interaction with L1.Virology journal, 5:150.

- Liyan Jin et Zhi-Xiang Xu (2015). Progrès récents dans l'étude de la carcinogenèse associée au HPV. Virol Sin . 2015 avril; 30 (2): 101-106.

-L'Afrique progresse vers l'objectif d'éliminer le cancer du col de l'utérus [Internet]. Régional Office for Africa. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/lafrique-progresse-vers-lobjectif-delimiter-le-cancer-du-col-de-luterus>

- Maloine.ISBN / 2-224-01805-1?978-2-224-01805-4. pages 181

- Middleton, K., Peh, W., Southern, S., Griffin, H., Sotlar, K., Nakahara, T., El Sherif, A., Morris, L., Seth, R., Hibma, M., et al. (2003). Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. J. Virol. 77, 10186–10201.

- Mouglin, C., Bourgault-Villada, I., and Coursaget, P. (2009). [HPV immunization for the prevention of cervical cancer]. Presse Med 38, 1750–1768.

**■ McBride,A (2013).The papillomavirus E2proteins.Virology,445(1-2),57-79.**

-Mohammed Adnane TAZI, Noureddine BENJAAFAR, Abdelouahed ER-RAKI Ministère de la Santé du Maroc. Registre des cancers de Rabat. Résultats de l'année 2005; 2009, [http://www.fmp-usmba.ac.ma/pdf/ Documents/cancer\\_registry\\_mor\\_rabat.pdf](http://www.fmp-usmba.ac.ma/pdf/Documents/cancer_registry_mor_rabat.pdf) [Accès le 06/06/2014]

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

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

-Mansouri Bouchra ; Caractérisation épidémio- génétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus. [Mémoire de Master]. UNIVERSITE ABO BEKR BELKAID.2016

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

-Monsonogo, J. (1988) Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains, Paris,

- Münoz N , Castellsagué X , de Gonzalez AB ., & Gissmannl . (2006).Chapitre 1 : HPV in the etiology of human cancer vaccine , 24 suppl 3: 53/1-10
- Nelly, R., 2009, papillomavirus et cancers associés données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale, pour l'obtention de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, 141p
- OMS 2013. Centre international de recherche sur le cancer .Organisation mondiale de la sante .communiqué de presse , N° 223 . P 2-3
- Organisation mondiale de la santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus: guide des pratiques essentielles. [Internet]. 2017 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254713/1/9789242548952-fre.pdf?ua=1>
- OMS. (2007) la lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. P 149-284
- Oudafafal B et Benkherroubi (2010). Recherche des papillomavirus humain à haut risque oncogène dans les lésions cervicales précancéreuses chez les femmes Algériennes, thèse d'ingénieur,100P, université de Saad Dahleb Blida
- Peh, W.L., Middleton, K., Christensen, N., Nicholls, P., Egawa, K., Sotlar, K., Brandsma, J., Percival, A., Lewis, J., Liu, W.J., et al. (2002). Life cycle heterogeneity in animal models of human papillomavirus-associated disease. *J. Virol.* 76, 10401–10416.
- Philosophiæ doctor ; 2021), Thèse «Prévalence, incidence, persistance et facteurs associés aux infections à virus du papillome humain chez les travailleuses du sexe en Afrique de l'Ouest » Université LAVAL
- Pr Ndeye Coumba Touré Kane ; Les Papillomavirus humains (HPV) Aspects virologiques, Université Dakar ; 2019
- RAPPILARD A. Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus [Thèse de Doctorat]. Lyon 1, France: Université Claude BERNARD; 2010.
- Scheffner M, Huibregtse JM, RD Vierstra, Howley PM (1993) . Les complexes HPV-16 E6 etE6-AP fonctionnent comme une ubiquitine-protéine ligase dans l'ubiquitination de p53. *Cellule.* ; 75 : 495–505.
- Snellenberg, S., Schütze, D.M., Claassen-Kramer, D., Meijer, C.J.L.M., Snijders, P.J.F., andSteenbergen, R.D.M. (2012). Methylation status of the E2 binding sites of HPV16 in cervicallesions determined with the Luminex xMAPTM system. *Virology* 422,357–365.
- Wang . Joshua W . Richard BS Roden (2013) . L2, la protéine de capsid mineure du papillomavirus *Virologie.* ; 445 (0): 175-186
- Yanofsky V R, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review . *J Clin Aesthet Dermatol* 2012 ;5(61):25-36 .
- Younes ECHAFI ; 2019 ; thèse de Doctorat en médecine, Cancer du col utérin Etude anatomopathologique
- Zheng,ZM et Baker,CC(2006). Papillomavirus génome structure ,expression, and Post transcriptional regulation. *Front Biosci*,11,2286-22302 .



# Annexes

# ANNEXE

## 1- Méthodes utilisées par Moussa (2018)

### -Les étapes de la coloration papanicolaou :

Cette coloration se fait à l'aide d'une Batterie (annexe 5), et se déroule selon plusieurs étapes ( annexe ) :

- Faire baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 80° /30s.
- baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 70° /30s.
- baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 50° /30S.
- incuber dans l'eau distillée pendant 30s.
- incuber dans l'Héματοxyline de Harris pendant 30 mn.
- Rinçage avec l'eau courante (Illimitation de l'exé du colorant)
- Incuber les lames dans l'eau distillée/30s.
- baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 50°/30s
- baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 70° /30s.
- baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 80° /30S.
- Incuber les lames dans OG 06 durant 1mn.
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95°/30s.
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95°/30s.
- Incuber les lames dans EA50 durant 1 mn.
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95°/30s.
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95°/30s.
- Incuber les lames dans l'alcool absolu/ 30s

### -Les étapes de la biopsie :

- La Réception des fragments (du col utérin) dans des tubes à hémolyse qui sont fixés par le formol 1/10. Et incluser la biopsie dans des cassettes adaptées.
- Le passage de la biopsie dans un appareil de circulation, traitement du pré biopsie pas avant 6H de fixation.
- -Le passage à l'inclusion à la paraffine.
- -La congélation des cassettes pendant une nuit (-15°C), puis faire des coupes histologique à l'aide d'un microtome avec une épaisseur de 3 à 5 µm .

Le déparaffinage des lames dans l'étuve à 90° pendant 15 mn, puis passé à la coloration. Le repos des lames obtenus dans un bain de xylène pendant 15° à 30 mn, puis faire le montage entre les lames et les lamelles avec l'Eukitte.

Lire les résultats via un microscope optique, par un médecin pathologiste.(figure ci-dessous)

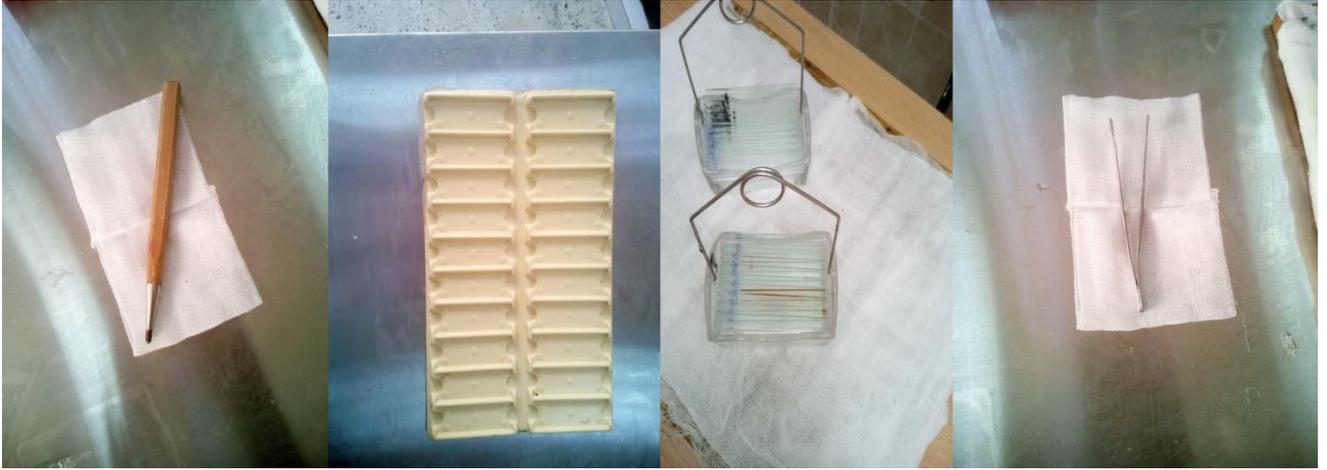


Recéption des biopsies- cirulation des biopsie inclusion à la paraffine- congeler les cassettes(-15°)



Coupes histologique- étapes de coloration  
Par microtome

montage des lame  
lecture par des microscope  
optique



Plateau  
pince

les portes lame

la

**crayon à Diamant**



Xylène

Hématoxyline  
OG 6

EA 50



Eukitt

Bac de coloration

les lamelles



Annexe : la hotte de montage



Annexe : microscope optique

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

-

**1. Dénaturation :**(Figure 20)

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



Ajout de la solution dénaturante  
tubes à 65°C(NAOH)



Incubation des



Apparition de la couleur violette

Figure 20 : Etapes de la dénaturation

## 2. Hybridation : (Figure 21)

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



(1)



(2)

a) Transfert des échantillons dans les microtubes



b) Ajout de la sonde diluée au 1/25



c) Incubaion sous agitation pendant 3min



d) Incubation au bain marie à 65°C

Figure 21 : Etapes de l'hybridation

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

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

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

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



Transfert du contenu des microtubes dans les cupules de la microplaque



Incubation de la microplaque sur l'agitateur rotatif

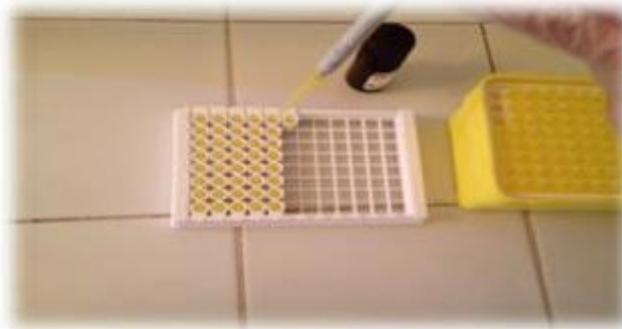
Figure 22 : Etapes de capture des hybride



Ajout du réactif de détection (1)



06 Cycles de lavage



Ajout du réactif de détection (2)

Figure 23 : Etapes de détection et révélation

### 5. Mesure du signal :

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

#### ➤ Contrôle de qualité :

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

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

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

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

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

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



Dépôts de la microplaque dans le luminomètre



Mesure du signal

Figure 24 : Lecture des résultats