

République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique**

Université de Blida 1



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie et physiologie cellulaire
Laboratoire de biotechnologie Environnement**

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention

Du diplôme de Master

Option : Génétique

Thème

**Etude génétique de la forme du virus HPV ainsi
que l'étude cytologique de l'évolution des
HPVs vers des lésions précancéreuses.**

.....

Présenté et soutenu par : FETOUHI ZAHRA
ZERMANE NAOUEL

Jury

Présidente :	CHABANE. D ABDUL-HUSSAIN	MAA	USDB1
Promotrice :	A,	MCB	USDB1 Labo Cytologie
Co-Promoteur:	MERASLI M	Docteur	Bousmail
Examinatrice :	CHALLAL N,	MAB	USDB1

Remerciements

- *Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour continuer et éclater le chemin de la réalisation de ce mémoire.*

Nous exprimons notre profonde gratitude :

- *Au notre promotrice **Dr ABDELHOSSINE A**, Maître de conférences B Université de Saad Dahleb 1, pour l'assistance qu'elle nous a témoignées, pour sa disponibilité et ces orientations, pour sa compréhension, pour les efforts qu'elle avait consentie avec beaucoup de sympathie et de patience, pour sa gentillesse, ainsi que ces précieux conseils tout le long de notre mémoire.*
- *Au **Mr MERASELI.Dj**, Coordinateur des biologistes, à laboratoire de l'anatomopathologique (KOLEA), pour avoir pris toutes les dispositions nécessaires et nous avoir permis de travailler dans de meilleures conditions.*
- *À **Mme BELAID . S**, Biologiste et Screneur en laboratoire de cytologie polyclinique de BENAZOUZ (KOLEA), merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton réconfort dans les périodes de doute, ainsi que pour tes corrections et conseils.*
- *À **Mme ROUIZI. W** chef de service de laboratoire de cytologie de **SIDI RACHED (TIPAZA)** pour son encadrement de qualité et ses conseils.*
- *Nos chaleureux remerciements pour tous les personnels du laboratoire de l'ANPT de KOLEA, plus précisément à **Mme AMROUSSI**.*

Nous exprimons nos reconnaissances à tous les membres de notre jury de mémoire d'avoir bien voulu me faire l'honneur de juger notre travail :

- ***Dr CHABANE**, Maître assistante A Université de Saad Dahleb 1, Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury. Je vous remercie pour votre qualité d'enseignement. Votre compétence et votre culture scientifique n'ont cessé de susciter ma grande admiration.*
- ***Dr CHALLAL**, Maître assistante B Université de Saad Dahleb 1, qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail et de l'enrichir par vos propositions.*
- *On tient à remercier aussi tous les enseignants du département de biologie qui nous ont suivis au cours de notre parcours universitaire.*

Enfin, nous voudrions adresser nos sincères reconnaissances et nos plus profondes grâces à tous ceux qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Dédicaces I:

À la fin de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail :

- *À la mémoire de mon très cher **papa** qui aurai tant aimé assister à cet exploit, en témoignage d'un profond amour et d'une grande reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il a consentis pour mon bonheur, Papa tu resteras pour moi un exemple ,que dieu t'accueille dans son vaste paradis.*
- *À ma mère **Aïcha** , pour ton amour ,et ta confiance.*
- *À mon marie **Khaled** pour ton soutien, ta compréhension, et tes encouragements.*
- *À mon fils **Anes** .*
- *À mes parents **Abderezak** et **Lyuobov** .*
- *À mon Frère **Fouad**, Sœurs **Souhila** , **Radia** ,**Sihem** ,et **Amina** , et Amis , surtout **Khedidja** pour votre soutien moral, matériels et pour vos encouragements tout au long de ces années.*
- *À ma très chère binôme **Naouel** , ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.*
- *À mes amis: **Meriem** et **Mahdia** En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

Zahra

Dédicace II

- *Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie ce travail :*

*À Mon très cher Père **Mohamed***

-Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

*À la lumière de mes yeux ,ma Mère **Kheira***

- *Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*À mon très cher frère **Samir**, le bijou de la famille :*

- *Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de Réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de Fraternité et d'amour.*

*À mes très chères Sœurs ,**Faiza , Fatiha et Sihem***

- *Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.*

*À ma chère binôme **Zahra** , à qui j'exprime toute ma gratitude pour sa présence à mes côtés pendant toute cette période. Tu es une personne formidable et c'est un honneur de partager ce travail avec toi.*

*À mes chères et adorable amies **Meriem et Mahdia** .En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*À mes très chères et merveilleuses amies de toujours **Faiza, Cherifa et Amina** Je vous aime beaucoup mes chères amies, et jamais j'oublierai les moments agréables que nous avons passés ensemble dans ma vie .*

À tous les membres de ma famille, petits et grands, surtout mon oncle Mahfoud ,veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

Naouel

Résumé

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Il a été bien prouvé que l'HPV est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin, sa prévention repose sur le diagnostic très précoce des lésions précancéreuses.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 528 000 nouveaux cas et à environ 266 000 décès dans le monde.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une étude rétrospective ayant porté sur 6209 patientes, prises en charge au niveau des différents laboratoires de cytologie dans la wilaya de Tipaza, et ce entre Janvier et Décembre 2018, dont l'objectif est l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col utérin et des lésions précancéreuses au niveau de la wilaya de Tipaza.

D'après l'étude statistique, on a constaté que la majorité des femmes dépistées ont réalisé le frottis entre [35- 39] ans et [40- 44] ans avec des taux de 17.99% et 18.23% respectivement, Cependant les individus les plus touchés par l'infection à HPV sont situés entre [40- 44] ans et [45- 49] ans, dont les pourcentages sont de 16.95% et 19.96% respectivement, les résultats obtenus nous ont permis de confirmer que le dépistage s'effectue assez tardivement, et selon autres études, la plus part des cas des cancers du col sont diagnostiqués chez les femmes à partir de 40 ans, donc le frottis doit être effectué bien avant de cet âge, ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de plus grandes cohortes et intégrant d'autres paramètres.

Mots clés : Papillomavirus humains , cancer du col de l'utérus, dépistage.

Summary

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized as among the most frequent sexually transmissible infections. It has been well proven that HPV is the main pathogen of cervical cancer, its prevention is based on the very precocious diagnosis of precancerous lesions .

Cervical cancer is a global public health problem .It leads to significant morbidity and mortality,with more than 528,000 new cases and approximately 266,000 deaths worldwide.

In our research work, we carried out a retrospective study of 6209 patients, taken care of at the various cytology laboratories in the wilaya of Tipaza ,and this between January and December 2018, the objective of which is evaluation of cervical cancer screening activities and precancerous lesions of the wilaya of Tipaza .

According to the statistical study, it is found that the majority of women screened performed the smear between [35-39] years and [40-44] years with rates of 17.99 and 18.23 respectively, however the individuals most affected by HPV infection are located between [40- 44] years and [45-49] years , whose percentages are 16.95 and 19.96 respectively, the results obtained allowed us to confirm that screening is done quite late, and according to other studies,the most cases of cervical cancers are diagnosed in women from the age of 40, so smearing should be performed well before that age, these results should be supplemented by other studies carried out on larger cohorts and incorporating other parameters.

Key words: Human papillomavirus, cervical cancer, screening.

الملخص

تُعرف عدوى فيروس الورم الحليمي البشري بين أكثر الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي، وقد ثبت أن فيروس الورم الحليمي البشري هو الممرض الرئيسي لسرطان عنق الرحم، ويستند الوقاية منه إلى التشخيص المبكر لسرطان عنق الرحم.

سرطان عنق الرحم هو مشكلة عالمية للصحة العامة. وهو يسبب معدلات اعتلال ووفيات كبيرة، مع أكثر من 528000 حالة جديدة وحوالي 266000 حالة وفاة في جميع أنحاء العالم.

في عملنا البحثي، قمنا بإجراء دراسة بأثر رجعي شملت 6209 مريضا، بدعم من مختلف مختبرات علم الخلايا في ولاية تيبازة، بين يناير وديسمبر 2018، والتي تهدف إلى تقييم أنشطة الكشف عن سرطان عنق الرحم والأفات السرطانية في ولاية تيبازة.

وفقاً للدراسة الإحصائية، تبين أن غالبية النساء اللاتي تم فحصهن تعرضن للطاخ بين [35-39] و [40-44] من العمر بمعدلات 17.99% و 18.23%. على التوالي. تتراوح أعمار الأشخاص الذين تأثروا أكثر بالعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري بين [44-40] و [45-49] عامًا، ونسبتهم المئوية 16.95% و 19.96% على التوالي، وقد سمحت لنا النتائج التي تم الحصول عليها بتأكيد ذلك متأخرًا، ووفقاً لدراسات أخرى، يتم تشخيص معظم حالات سرطان عنق الرحم لدى النساء من سن 40، لذلك يجب إجراء اللطاخ قبل هذا السن بفترة وجيزة، ويجب إكمال هذه النتائج بحلول الدراسات الأخرى التي أجريت على أفواج أكبر ودمج المعلومات الأخرى.

البشري،، الحليمي فيروس الورم ، الرحم سرطان عنق ، الفحص: الكلمات المفتاحية

Glossaire

Adénocarcinome : Cancer développé à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale. Le diagnostic cytologique en est difficile, car la lésion desquamée peu et les anomalies nucléaires sont souvent minimales.

Anisocaryose (ou anisonucléose)

Inégalité de taille des noyaux des cellules, les uns par rapport aux autres. S'observe dans les dysplasies.

AGC : atypies des cellules glandulaires : cellules glandulaires anormales qui tapissent la cavité du col utérin et dont les modifications morphologiques sont trop prononcées pour être d'origine inflammatoire mais insuffisantes pour parler d'adénocarcinome.

ASC-H (Atypical Squamous Cells – without exclude HSIL): ou cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une lésion de haut grade.

Bethesda (système de) : Classification cytologique des frottis cervico-utérins proposée à Bethesda aux Etats-Unis en 1988 puis révisée en 1993, puis enfin en 2001. Ce système a toutefois été élaboré suite à un consensus international et n'est donc pas purement américain.

Cancer invasif : cancer qui s'est propagé au-delà de la couche tissulaire ou il s'est initialement développé, et atteint les tissus adjacents .

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

Carcinome épidermoïde ou malpighien in situ

Prolifération développée au sein du revêtement malpighien, sans détruire la membrane basale et donc sans envahir le chorion sous-jacent. Les cellules tumorales sont d'aspect plus monomorphe que celles du carcinome infiltrant et le fond du frottis est plus propre.

CIN

(Cervical Intraepithelial Neoplasia) : la néoplasie cervicale intraépithéliale est un concept introduit en 1968 par Richart et qui recouvre en grande partie les notions de dysplasie définies au début des années 60 par l'OMS. Il est destiné à aplanir les difficultés d'interprétation entre dysplasie sévère et carcinome in situ. Primitivement conçue par les cytologistes.

Desquamation (ou exfoliation)

Dissociation des cellules des couches superficielles d'un épithélium malpighien qui se séparent les unes des autres et sont facilement recueillies par la spatule lors du frottis.

Endocol

Partie glandulaire du col débutant au niveau de l'orifice cervical. Elle est recouverte par un épithélium cylindrique simple, unistratifié et mucosécrétant, s'invaginant (en se ramifiant) dans le chorion pour constituer les récessus glandulaires endocervicaux. Sous l'épithélium, de surface ou de glandes, on individualise des cellules de réserve assurant la régénération de la muqueuse.

Épithélium : revêtement composé d'une ou plusieurs couches de cellules ; assure généralement un rôle protecteur de l'organe qu'il tapisse.

Exocol

Partie "externe", intravaginale du col. Elle est recouverte par un épithélium malpighien (pavimenteux) non kératinisé. Il comporte une quinzaine de couches de cellules. On distingue schématiquement de la profondeur vers la surface, les cellules basales, les cellules intermédiaires (riches en glycogène et prenant le lugol) puis les cellules superficielles.

Fond

Les éléments épithéliaux malpighiens et/ou glandulaires observés sur un frottis se situent dans un environnement appelé le fond.

Hyperchromatisme

Dans une cellule normale, le noyau possède une chromatine fine. Dans les dysplasies et les carcinomes, la chromatine se dispose en mottes irrégulières ; elle devient plus dense, hyperchromatique.

Intermédiaires (cellules)

Cellules provenant des couches moyennes de l'épithélium malpighien exocervical. Elles sont nombreuses en deuxième partie de cycle (imprégnation lutéale) et au cours de la grossesse (cellules naviculaires).

Koïlocytes : cellule caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associée à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irrégulière.

Kératinocytes : cellules majoritaires de l'épiderme riches en kératine, de multiplication rapide, se différenciant de la couche basale à la couche supérieure par différenciation cellulaire.

Métaplasie : remplacement d'un tissu par un autre, c'est-à-dire passage d'un épithélium cylindrique à un épithélium pavimenteux.

Néoplasie : prolifération cellulaire qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible, voire nulle avec le tissu environnant.

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

Para kératose

Trouble de maturation du revêtement malpighien se traduisant par la conservation anormale du noyau des cellules superficielles appelées à desquamers. Cet aspect se rencontre en particulier dans des lésions virales à HPV mais aussi dans des conditions irritatives, telles que mycoses, prolapsus etc....

Persistant : caractère d'une lésion ou d'une maladie qui ne disparaît pas au bout d'un certain temps.

Rapport nucléo-cytoplasmique

Rapport existant entre la taille du noyau et du cytoplasme. Il est augmenté dans les dysplasies.

Zone de transformation : ou zone de jonction, c'est une zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical

Liste des Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AGC : Atypical Glandular cells

ANEAS : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

ARN: Acide ribonucléique.

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

BLAST: Basic Local Alignment Search Tool

CDK : *Cyclin Dependant Kinase*

CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*

CIN1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1

CIN2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2

CIN3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3

CIS : Carcinome *In Situ*

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CR1, 2, 3 : Conserved Region 1, 2, 3

COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer

EBI: European Bioinformatics Institute

EMBL : European Molecular Biologie Laboratory)

E2F: facteur de transcription

E6AP : *A6 Associated Protein*

FCV: Frottis cervico vaginal.

FCU : Frottis cervico Utérin .

HPV: *Humain papillomavirus*.

HPV-HR : Papillomavirus Humains à haut risque

HSIL: High Squamous Intraepithelial lesion (lesion malpighiennes intraépithéliales de haut grade)

HSPG Protéoglycanes à héparanes sulfates

hTERT : *human Telomerase Reverse Transcriptase*

IARC: International Agency for Research on cancer

INSP: Institut national de la santé publique

IST: Infection Sexuellement Transmissible

L: Late (gène Tardif)

LCR: Long Control Region

LSIL: Low Squamous Intraepithelial lesion (Lésion malpighienne intraépithéliales de bas grade)

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NIH : National Institute of Health

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

OMS: Organisation mondiale de la santé

ORF : Open Reading Frame

POL : Phases ouvertes de lecture

P53 : Protéine 53.

Pb: paire de bases

PIR : Protéine Information Ressource

pRb : protéine du rétinoblastome

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VLP : Virus-Like-Particules.

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie du col de l'utérus	04
Figure 02 : Représentation des Cellules basales	04
Figure 03 : Représentation des Cellules intermédiaires	05
Figure 04 : Représentation Cellules superficielles éosinophiles et cyanophiles.....	05
Figure 05 : Représentation des Cellules de l'endocol en « nid d'abeilles ».....	06
Figure 06 : Estimations du nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin:527,624 cas.	06
Figure 07 : Evolution d'une infection à HPV oncogène vers un cancer du col de l'utérus.....	08
Figure 08 : Représentation de la structure de HPV	11
Figure 09 : Schéma de la LCR d'HPV16 présentant 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.....	14
Figure 10 : Représentation schématique du génome d'HPV : exemple d'HPV16.....	15
Figure 11 : Les étapes essentielles du cycle viral, l'entrée, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie des virus.....	17
Figure 12 : Intégration de génome du papillome humain.....	20
Figure 13 : Interactions d'E6/E7 avec les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb.....	21
Figure 14 : Photo personnelle 1 (2019).....	24
Figure 15 : Photo personnelle 2 (2019)	24
Figure 16 : Photo personnelle 3 (2019).....	25
Figure 17 : Photo personnelle 4 (2019)	25

Figure 18 : Photo personnelle 5 (2019)	26
Figure 19 : Photo personnelle 6 (2019)	26
Figure 20 : Photo personnelle 7 (2019)	26
Figure 21 : Photo personnelle 8 (2019)	26
Figure 22 : Répartition de la prévalence du virus HPV dans différents unités dans la wilaya de Tipaza durant l'année 2018.....	30
Figure 23 : Pourcentage des nombres de frottis selon la tranche d'âge.....	31
Figure 24 : Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.....	31
Figure 25 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge	32
Figure 26 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge par unité dans la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.....	33
Figure 27 : ANOVA pour le seuil de significativité du lien entre la tranche d'âge et l'infection Par HPV.....	33
Figure 28 : Répartition des pourcentages des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque	34
Figure 29 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction des facteurs de risque par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.....	34
Figure 30 : ANOVA pour le seuil de significativité entre les facteurs de risque et l'infection par HPV.....	35
Figure 31 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ par type de lésion.....	35
Figure 32 :Répartition des pourcentages des frottis HPV+ par type de lésion par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.....	36
Figure 33 : FCV 230 -1(GX10).....	38
Figure 34 : FCV 230 -2(GX10).....	38
Figure 35 : FCV 238-1(GX 40).....	38
Figure 36 : FCV 238-2(GX 40).....	38
Figure 37 : FCV 248 (GX40).....	39
Figure 38 : FCV 256-1 (G x 40).....	39

Figure 39 : FCV 256-2 (G x 40).....	39
Figure 40 : FCV 295 (GX40).....	40
Figure 41 : FCV 412 (GX40)	40
Figure 42 : FCV 655 (GX40).....	41
Figure 43 : FCV 688 (GX40)	41
Figure 44 : FCV 1319 (GX40)	42
Figure 45 : FCV 1354 (GX10)	42
Figure 46 : FCV 1367 (GX10)	43
Figure 47 : FCV 847(GX40)	44
Figure 48 : FCV 612(GX40)	44
Figure 49 : FCV 1066(GX40)	45
Figure 50 : FCV 105-1 (GX40)	46
Figure 51 : FCV 105-2(GX40)	46
Figure 52 : FCV 105-3 (GX40)	47
Figure 53 : FCV 612-2 (GX40)	47
Figure 54 : FCV 06 (GX40)	48
Figure 55 : FCV 935 (GX40)	48
Figure 56 : FCV 1066 (GX40)	49
Figure 57 : FCV 555 (GX40)	50
Figure 58 : FCV 555-1 (GX40)	50
Figure 59 : FCV 555-2 (GX40)	50
Figure 60 Représentation graphique de la structure du HPV 16 sur la base de données NCBI (personnelle 2019)	51
Figure 61 : Interaction entre les protéines E1 ^{E4}	52
Figure 62 : Contexte génomique de l'interaction protéique E1 ^{E4}	52

Figure 63 : Description du contexte génomique du HPV.....	53
Figure 64 : Structure 3D du virus HPV 16 (vue de plusieurs ongles).....	54
Figure 65 : Alignement multiple de toutes les séquences des protéines HPV_16.....	55
Figure 66 : arbre phylogénétique des protéines du virus HPV	56

Liste Des Tableaux

Partie I : Aspect Bibliographique

Tableau I : Propriétés biologiques des protéines de HPV-HR.	12
Tableau II : Propriétés biologiques des protéines de la capsid de HPV-HR.....	13
Tableau III : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....	15

Partie II : Aspect Pratique

Tableau IV : Représentation des lames avec la recommandation cytologique.....	37
--	----

Glossaire
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux

Synthèse bibliographique

Introduction.....	01
<i>Chapitre I : Généralités Anato - Pathologiques de l'appareil génital féminin</i>	
I. Anatomie.....	02
I.1 L'utérus	02
I.2 Le col utérin.....	02
• Exocol	02
• Endocol	02
• Zone de jonction	02
II. Différents cancers de l'appareil génital féminin.....	03
• Des ovaires	03
• Du corps utérin.....	03
• Du col de l'utérus	03
II.1 De l'infection vers le cancer du col de l'utérus	
	03
III. Cytologie du col de l'utérus.....	04
a) Au niveau de l'exocol	04
○ Cellules basales profondes	04
○ Cellules parabasales.....	05
○ Cellules intermédiaires.....	05

b) Au niveau de l'endocol.....	06
o Cellules endocervicales	06
IV. Epidémiologie des infections liées au HPV.....	06
o Dans Monde	06
o En Afrique.....	07
o En Algérie.....	07
V. Evolution d'une infection à HPV à haut risque vers un cancer du col de l'utérus.....	07
a) Infection par HPV haute risque.....	07
b) La persistance des lésions cervicales précancéreuses.....	07
c) Progression vers un cancer invasif	08
VI. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin.....	09
VI. 1. Les facteurs viraux	09
a) Génotype viral	09
b) Charge virale	09
c) Persistance virale.....	09
d) Coïnfection	09
VI.2. Les facteurs environnementaux.....	09
a) Le tabagisme.....	09
b) Les contraceptifs oraux.....	09
c) Infections sexuellement transmissibles	10
d) Facteurs diététiques.....	10
VI.3 Les facteurs endogènes (liés à l'hôte).....	10
a) Système immunitaire	10
b) Facteurs génétiques.....	10
VI.4. Autres facteurs.....	10

Chapitre II : Papillomavirus humain

I. Structure et organisation génomique.....	11
I .1 Structure du virus HPV.....	11
I .2 Organisation génomique.....	11
o Une région précoce ou E (pour <i>Early</i>)	11
o Une région tardive.....	13
o Une Région régulatrice LCR	13
o Promoteurs viraux	14

II.	Classification des humains	14	<i>Papillomavirus</i>
a)	Classification basée sur la séquence génomique	14	
b)	Classification basée sur le tropisme	15	
c)	Classification basée sur le pouvoir oncogène	15	
III.	Mode de transmission des HPV	15	
o	Transmission sexuelle	15	
o	Transmission non sexuelle	15	
o	La transmission mère-enfant	16	
o	La transmission oro-génitale	16	
IV.	Cycle viral des papillomavirus	16	
A.	Cycle viral productif	17	
1.	Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose	17	
2.	Phase de maintenance	18	
3.	Phase de prolifération	18	
4.	Phase d'amplification	18	
5.	Phase d'assemblage	19	
B.	Intégration des HPV et Carcinogénèse	19	
1.	Intégration virale	19	
2.	La carcinogénèse	20	
o	L'oncoprotéine E6	20	
o	L'oncoprotéine E7	21	
3.	Immortalisation et transformation cellulaire par l'action simultanée d'E6 et E7	21	
C.	Latence virale	22	

Chapitre III: Étude in Silico: Contribution de la bioinformatique

I.	Historique	23
II.	Description de quelques outils bioinformatiques utilisés dans les recherches biomédicales	23

ASPECT PRATIQUE

Chapitre IV : Matériel et Méthodes

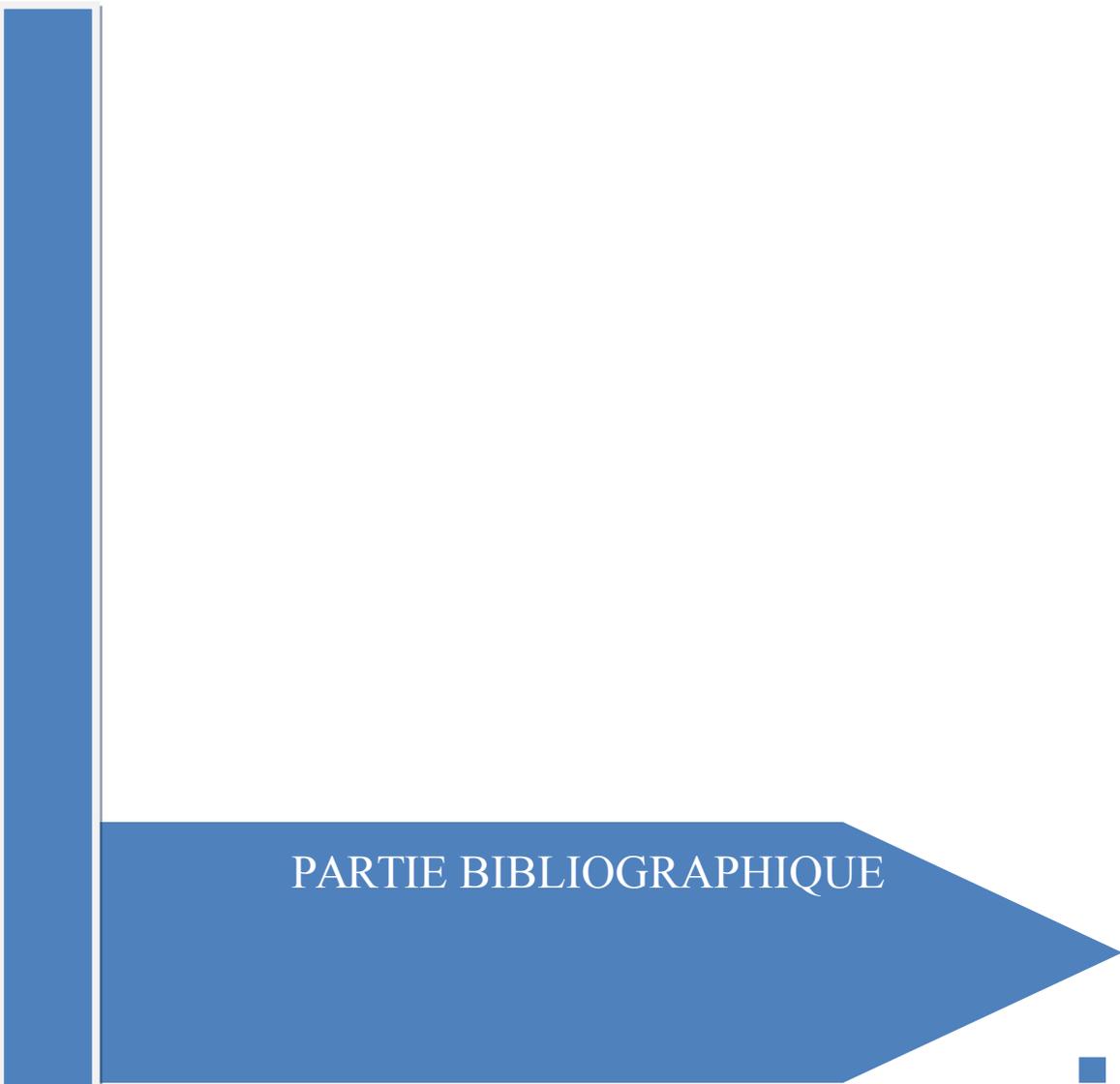
I.	Matériels	26
1.	Matériels utilisé dans le laboratoire de cytologie	26

2. Matériels utilisé dans le laboratoire de l'anatomie pathologie	26
3. Les outils bioinformatique.....	26
II. Méthode.....	27
○ Protocole de l'étude cytologique	27
○ Protocole de biopsie	29

Chapitre V : Résultats et discussion

1. Résultats de la prévalence du virus HPV au niveau de la wilaya de Tipaza.....	30
○ Prévalence de nombre HPV par unité	30
○ Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge	30
○ Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge par unité	31
○ Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge.....	32
○ Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge par unité.....	32
○ ANOVA pour le seuil de significativité du lien entre la tranche d'âge et l'infection par HPV.....	3
3	
○ Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque	34
○ Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque par unité.....	34
○ ANOVA pour le seuil de significativité entre les facteurs de risque et l'infection par HPV.....	3
5	
○ Pourcentage des frottis HPV + par type de lésion.....	35

○ Pourcentage des frottis HPV + par type de lésion par unité.....	36
2. Résultat cytologique.....	37
• Aspect cytologique des lésions virales à HPV.....	37
• Les critères cytologiques des lésions cervicales précancéreuses.....	43
3. Résultats de la bioinformatique.....	51
○ Analyse HPV 16 Sur NCBI.....	51
○ Contexte Génomique du HPV 16	53
○ Structure 3D du virus HPV 16.....	54
○ Arbre phylogénétique HPV 16.....	55
○ Discussion Générale.....	57
Conclusion.....	62
Références Bibliographiques	
Annexes	



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction :

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) , les infections constituent une cause importante de cancer dans le monde., environ deux millions de nouveaux cas de cancer survient annuellement dans le monde sont causées à des infections (De Martel et al., 2012).

La plupart de ces cancers et les décès qui en découlent sont attribuables à un nombre relativement faible de virus: le virus du papillome humain (HPV), le virus de l'hépatite B (HBV), le virus de l'hépatite C (HCV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV) (Bailey et al., 2016).

L'infection génitale due aux HPV est considérée comme l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde, avec 660 millions de personnes infectées selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2007).

Le virus du papillome humain (HPV) est un membre de la famille des *Papillomaviridae* qui infecte l'épithélium stratifié de la peau et des muqueuses. Bien que la majorité des 200 types de HPV connus ne provoquent aucun symptôme, 30 à 40 types de HPV sont capables d'infecter la région ano-génitale et causer une maladie (Lee et al., 2013). Il a été bien prouvé que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin qui est une maladie sexuellement transmissible qui s'observe généralement chez les femmes âgées, mais il peut aussi être détecté chez des femmes plus jeunes. Néanmoins, d'autres facteurs sexuels et non sexuels prennent part comme des cofacteurs de l'évolution de l'infection HPV vers le cancer du col de l'utérus (Kouskous, 2012).

IL est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale (Barasso, 1995 ; Zamiaty, 2001).

Le cancer du col de l'utérus est le second cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, plus de 500000 nouveaux cas par an (Dolo, 2014) , En Afrique , le cancer du col de l'utérus est le premier cancer de la femme et est la cause la plus commune de mortalité attribuée au cancer (Anorlu , 2008). En algérie ,on estime environ 1400 nouveaux cas chaque année (Boudriche, 2013).

Notre introduction bibliographique s'articule en trois grandes parties. Dans la première partie, nous présentons l'anatomie et la cytologie de l'appareil génital féminin, l'épidémiologie, ainsi que les étapes de la progression d'une infection à HPV vers des lésions précancéreuses , et dans la seconde partie, nous présentons la structure et l'organisation génomique des papillomavirus humains , nous présentons aussi une actualisation des connaissances sur HPV et carcinogenèse viro-induite avec notamment les aspects structuraux et moléculaires, le déroulement de l'infection, et le rôle des oncoprotéines E6 et E7. Enfin, la troisième partie est consacrée à la partie expérimentale, dans laquelle nous allons étudier les particularités du dépistage du cancer du col utérin chez la femme Algérienne dans la wilaya de Tipaza, Plus précisément au niveau du laboratoire de cytologie de Benazzouz (Kolea), en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres pays. On mettra ainsi en évidence l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus,

La stratégie de dépistage est basée sur la cytologie qui est la technique la plus répandue permettant de dépister les lésions précancéreuses. Cette technique basée sur l'œil nu humain dont l'interprétation est basée sur le système Bethesda .

Chapitre I : Généralités Anatomico - Pathologiques de l'appareil génital féminin

I. Anatomie

L'appareil génital féminin est formé par des organes qui interviennent dans l'activité sexuelle et la reproduction.

- Les organes génitaux externes de la femme constituent la vulve.
- Les organes génitaux internes sont le vagin, les trompes, les ovaires, et l'utérus.

(Gillot, 2019).

I.1. L'utérus : qui est un muscle creux, à parois épaisses. Il est divisé en deux parties :

- ✓ Une partie haute : c'est le corps de l'utérus, organe à forte musculature qui augmente de volume de façon considérable pendant la grossesse puisque c'est dans l'utérus que l'embryon puis le fœtus vont se développer. Il se prolonge, de chaque côté, à sa partie supérieure, par les trompes et les ovaires.
- ✓ Une partie basse, située au fond du vagin : c'est le col de l'utérus que l'on peut aisément examiner grâce au spéculum lors d'un examen gynécologique .

I.2. Le col utérin

Est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique. Il mesure 3 à 4 cm de long et 2.5 à 3.5 cm de diamètre, ses dimensions et sa forme se différencient selon l'âge de la femme, la parité et le statut menstruel de la femme (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelée exocol, le revêtement de la lumière est appelé endocol. La zone de contact entre ces deux portions est dite zone de jonction (Lansac et al., 2002).

- **Exocol** : C'est la portion la plus facilement visible, il est recouvert par un épithélium en continuité de celui du vagin. Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est pavimenteux stratifié appelé épithélium malpighien non kératinisant de couleur rose constitué de plusieurs couches de cellules, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle (Stevens et Lowe, 2002).
- **Endocol** : C'est la portion la moins visible, tapissé par un épithélium cylindrique glandulaire muco-sécrétant de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Son renouvellement s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposées en couche discontinue, (Lansac et al., 2002 ; John et al., 2004)
- **Zone de jonction** : C'est la zone de contact entre l'exocol et l'endocol, se situant à l'orifice externe, qui se fait de manière abrupte entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical (Noël et al., 2002).

II. Différents cancers de l'appareil génital féminin

Les tumeurs sont relativement rares au niveau de la vulve, du vagin et de la trompe ; par contre, elles sont assez fréquentes sur :

➤ Des ovaires

C'est un cancer qui se développe à bas bruit et, de ce fait, est encore trop souvent diagnostiqué à un stade évolué. C'est un cancer gynécologique qui ne permet pas de dépistage systématique.

➤ Du corps utérin

On l'appelle aussi *cancer de l'endomètre*, car il se développe à partir de la muqueuse qui tapisse intérieurement la cavité utérine. Bien qu'il soit de localisation très voisine, il est tout à fait différent du cancer du col de l'utérus par ses facteurs de risque, son diagnostic et son traitement. (Tortora, 2007).

➤ Du col de l'utérus

Le cancer du col utérus est une pathologie d'origine infectieuse, qui se développe sur la muqueuse du col de l'utérus, son évolution est lente. Elle commence par une dysplasie cervicale, qui est une étape précancéreuse, c'est-à-dire les cellules cervicales subissent des changements dans la forme, la croissance et le nombre.

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de jonction lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il est d'origine épithéliale parmi lesquels les carcinomes épidermoïdes (CE), qui sont les plus fréquents (80 à 90 %), et les adénocarcinomes (ADC), qui sont plus rares. (Tortora, 2007).

- **Les Carcinomes épidermoïdes** : se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, (HAS, 2010)
- **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires représentent 10% à 20% des cancers (Forget, 2010)

II.1 De l'infection vers le cancer du col de l'utérus

Bien que les HPV soient étudiés depuis les années 1970, le lien de causalité entre infection à HPV-HR et cancer du col utérin n'a été affirmé clairement qu'au milieu des années 1990, notamment grâce à une étude épidémiologique de grande ampleur (Bosch et al., 1995). Un faisceau d'arguments avait auparavant évoqué ce lien de causalité à travers de nombreuses études sur des modèles animaux, des études épidémiologiques ainsi que des études fondamentales (Dürst et al., 1983; Muñoz et Bosch, 1992). D'autres études ont par la suite confirmé que près de 100% des cancers du col utérin abritaient des HPV-HR et que ces cancers ne peuvent pas se développer sans présence d'HPV-HR (Walboomers et al., 1999; Bosch et de Sanjosé, 2002).

Figure 1 : Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015)

III. Cytologie du col de l'utérus

Les éléments cellulaires présents dans le frottis cervico-utérin sont les suivants :

a. Au niveau de l'exocol

○ **Cellules basales profondes**

Elles ne sont pas présentes normalement dans le frottis. Elles ne se retrouvent quand cas d'érosion du col ou lorsque le prélèvement a été vigoureux. En effet, même dans l'atrophie vaginale elles sont surmontées par quelques assises de cellules parabasales. Ces cellules sont les plus petites, rondes ou ovalaires à cytoplasme cyanophile foncé et à noyau rond, volumineux (**Figure.2**). (**BOUHADEF.A ,2016**) .

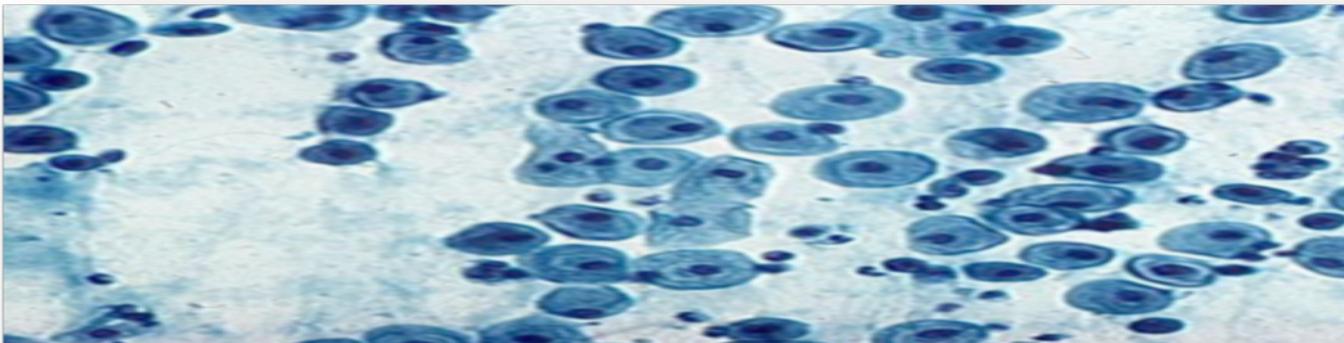


Figure.2 : Cellules basales (BOUHADEF.A ,2016)

- **Cellules parabasales**

Elles desquament en placards parce qu'elles possèdent de nombreux desmosomes (ponts d'union intercellulaires). Plus volumineuses que les cellules basales, elles sont arrondies, à cytoplasme cyanophile, parfois dotées de vacuoles. Le noyau est rond volumineux. Elles prédominent dans les frottis atrophiques et sont rares chez la femme en activité génitale. **(BOUHADEFA,2016).**

- **Cellules intermédiaires**

Ce sont des cellules de taille moyenne de 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. **(BOUHADEFA,2016).**



Figure. 3. Cellules intermédiaires **(BOUHADEFA,2016).**

- **Cellules superficielles**

Ce sont des cellules de grande taille, d'aspect polyédrique, à contour bien limité, à noyau pycnotique noir ou violet, à cytoplasme clair, transparent, éosinophile ou cyanophile. Ces affinités tinctoriales varient suivant le degré de maturation de la cellule. Elle desquame en placards ou sous forme isolée. **(BOUHADEFA,2016).**

Figure.4 : Cellules superficielles éosinophiles et cyanophiles. **(BOUHADEFA,2016).**

b. Au niveau de l'endocol

○ Cellules endocervicales

Ces cellules desquament isolément ou en placards. Elles sont nombreuses dans les grattages de l'endocol ou de l'exocol, en cas d'ectropion. (BOUHADEFA, 2016).

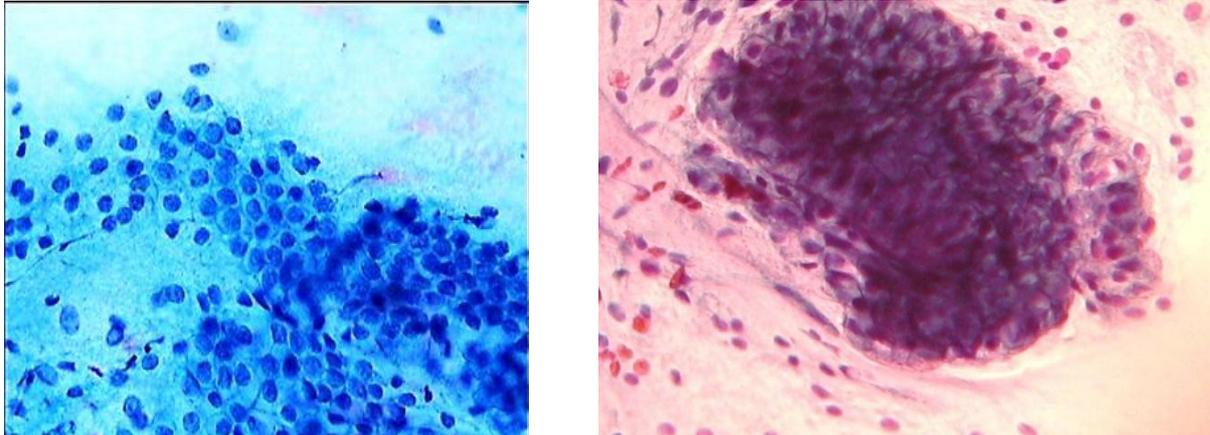


Figure.5. Cellules de l'endocol en « nid d'abeilles » (BOUHADEFA, 2016).

IV. Epidémiologie des infections liées au HPV

Le cancer du col est désormais le quatrième cancer le plus répandu dans le monde mais aussi que le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter : 528.000 nouveaux cas ont été notifiés en 2012. Autrement dit, l'incidence du cancer du col n'a pas baissé, loin il s'en faut près de 300.000 femmes meurent chaque année de cette pathologie, certaines, sans même savoir de quoi elles souffraient. Cette maladie affecte les plus pauvres et les plus vulnérables. (Globocan 2014).

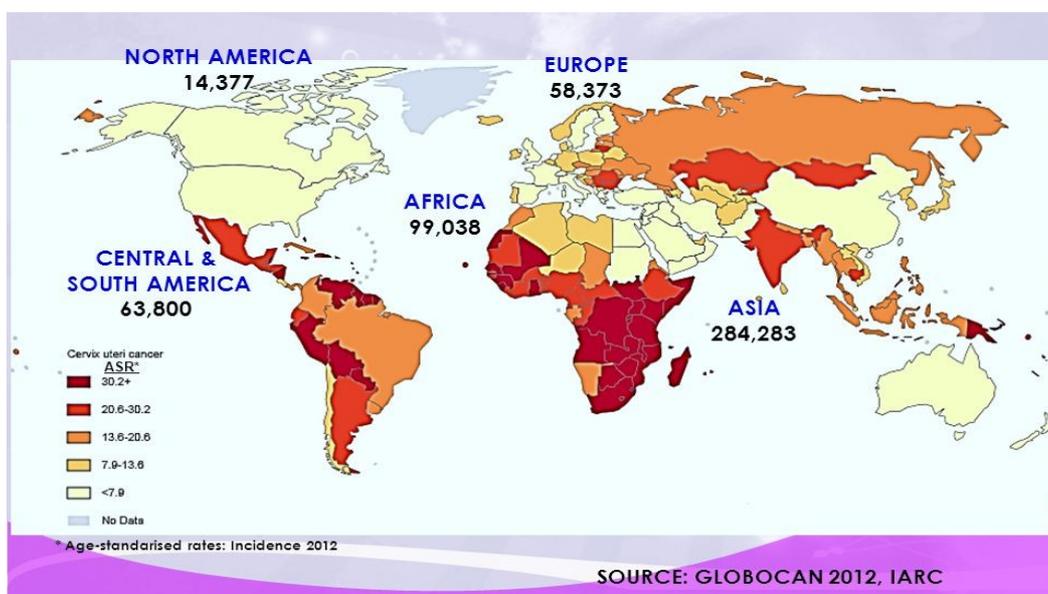


Figure 6 : Estimations du nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin : 527,624 cas.

➤ **En Afrique**

Le nombre de cas de cancer du col estimé chaque année est de 78.897. Soit une incidence standardisée sur l'âge de 29,3 pour 100.000 par an, avec de grandes variations entre les régions : 42,7 pour 100.000 par an en Afrique de l'Est (pic en Tanzanie : 68,6 pour 100.000 par an), 38,2 pour 100.000 par an en Afrique de Sud, 29,3 pour 100.000 par an en Afrique de l'Ouest, 28% pour 100.000 par an en Afrique du Centre et 12,1 pour 100.000 par an en Afrique du Nord où l'incidence varie entre 6,8 pour 100.000 par an en Tunisie, et 13,2 pour 100.000 par an au Maroc (**Diouri, 2008**).

➤ **En Algérie**

Selon l'institut national de la santé publique (INSP) en 2010, l'Algérie a recensé 12,5% des cancers féminins et une incidence brute de 8,7 pour 100 000 femmes. La majorité des femmes algériennes élucident leurs cancers à un stade très avancé de la maladie ce qui diminue le taux de survie de 80% (**Khenchouche, 2014**).

V. Evolution d'une infection à HPV à haut risque vers un cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection. (**IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: 2005**).

a. Infection par HPV haute risque

Les HPV à haut risque sont impliquées de plus de 99% des cancers du col. Le site le plus souvent concerné est la zone de transformation du col. Plusieurs types viraux ont un tropisme génital. Les types 16 et 18 sont ceux que l'on retrouve le plus souvent dans les lésions immédiatement précancéreuses et les cancers. La transmission de ce virus s'effectue par contact sexuel. Les femmes âgées de 20 à 70 ans constituent la cible concernée par ces lésions (**Monsonogo, 2006**).

b. La persistance des lésions cervicales précancéreuses

Il est plausible que l'infection par le HPV à haut risque se produit tôt dans la vie, peut persister et en association avec d'autres facteurs favorisant la transformation des cellules, peut conduire à une progression graduelle de la maladie (**Burd, 2003**), sous forme des lésions qui sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer (**Edith et Sylvie, 2003**).

On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique :

- ✓ **La classification histologique** : les modifications associées au HPV sont appelées *néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN ; Cervical Intrapithelial Neoplasia)* et sont

notées de 1 à 3, en fonction de la profondeur des cellules anormales. Le système CIN est basé sur l'architecture des tissus et a été introduit en 1973 pour promouvoir le concept de la maladie à partir de lésions précurseurs de cancer invasif (**Burd, 2003**).

- **CIN 1** : Comprend une dysplasie légère et condylomes (verrues anogénitales), et comprend des lésions dans lesquelles seulement un tiers de la profondeur de l'épithélium est anormal (**Braaten et Laufer, 2008**).
- **CIN 2** : Comprend des lésions avec une prolifération anormale de jusqu'à deux tiers de l'épithélium (**Braaten et Laufer, 2008**).
- **CIN 3** : Qui comprend la dysplasie sévère et carcinome in situ (CIS), l'ensemble de l'épithélium est anormal (**Braaten et Laufer, 2008**).

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

- **Lésions de bas-grade ou (L-SIL)** : (Low Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1.
- **Lésions de haut-grade (H-SIL)** : (High-Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3. (**Braaten et Laufer, 2008**).

c. Progression vers un cancer invasif

On parle de cancer invasif quand des cellules anormales envahissent l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux, sous-jacent à la membrane basale. Quatre voies, généralement séquentielles, participent au processus de progression du cancer invasif :

* Propagation à l'intérieur du col. * Propagation aux structures voisines. * Propagation par voie lymphatique. Et enfin * Métastases à distance (**OMS, 2007**).

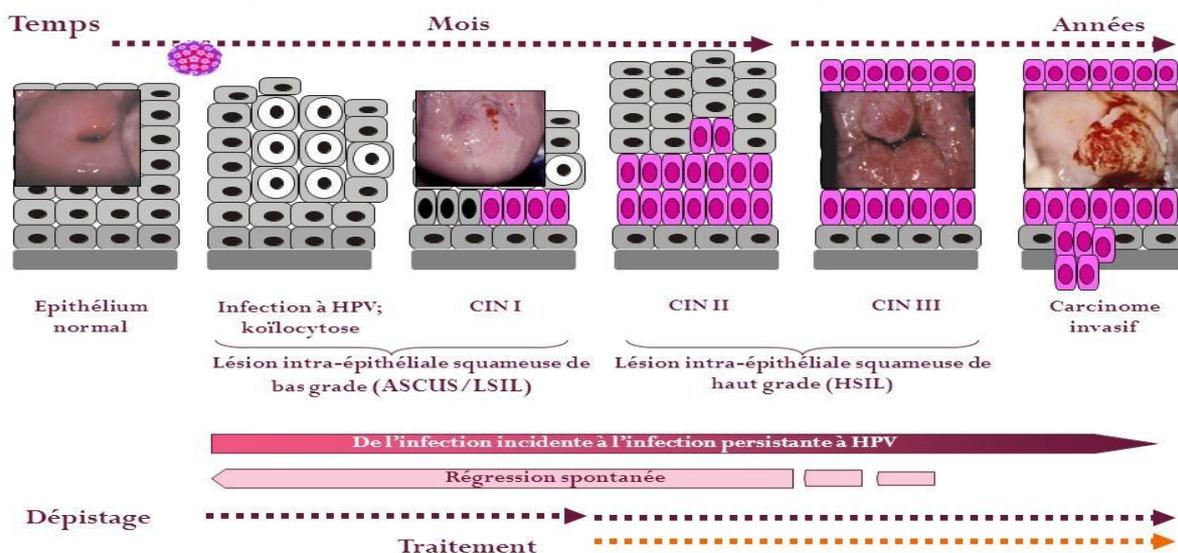


Figure 7 : Evolution d'une infection à HPV oncogène vers un cancer du col de l'utérus (**Doorbar, 2006**).

VI. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin (OMS, 2008).

VI. 1. Les facteurs viraux

a. 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 (Aubin, 2003).

b. 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 (Monsonogo, 2006).

c. Persistance virale

La persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux, en particulier E6 et E7 des HPV à risque, dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire (Blanc, 2005).

d. Coïnfection

Plusieurs types d'HPV qui est devenue une conclusion comme de nombreuses études d'épidémiologie moléculaire. Certains entre eux pourraient interagir ou agissant en synergie pour induire le développement des lésions ou la progression [(Van der Graff et *a.l.*, 2002) ; (Trottier et *al.*, 2006)].

VI.2. Les facteurs environnementaux

a. 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 (Blanc, 2005).

b. 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 (OMS, 2007).

c. Infections sexuellement transmissibles

Les marqueurs d'exposition aux autres *IST* ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée. Le risque de développer un cancer cervical est multiplié par deux

en présence d'anticorps dirigés contre le *Chlamydia trachomatis* et le virus herpès simplex de type 2 (Rouquille, 2011).

d. Facteurs diététiques

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. En revanche, un déficit en vitamine A favoriserait le développement des lésions intraépithéliales (Monsonogo, 2006).

VI.3 Les facteurs endogènes (liés à l'hôte)

a. 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 haut-grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement (Bianchi, 1996 ; Monsonogo, 2007).

b. Facteurs génétiques

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique. La qualité de présentation d'un antigène viral donné aux lymphocytes T va dépendre de l'haplotype du CMH qui le prend en charge. Par exemple, certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre (Dupont, 2008).

VI.4. Autres facteurs

❖ D'autres modes de contamination (mauvaise hygiène, sauna, piscine, hammam,) existent ; il semblerait que des consultations ne respectant pas les normes de stérilisation du matériel pourraient être à l'origine de la " flambée de cette infection.).

❖ D'autres facteurs de risque sont liés à l'activité sexuelle (qui favorise l'infection à HPV) :

- Age précoce aux premiers rapports sexuels, partenaires multiples.
- Age plus bas pour la 1^{ère} grossesse, multiparité (au-delà de 7 enfants). (A.Bouhadef,2016)

Chapitre II : Papillomavirus humain

Les papillomavirus sont des virus à ADN dont l'infection provoque généralement des lésions épithéliales bénignes (verrues).(Zheng 2006). Certains types de HPV à haut risque, tels que HPV-16, HPV-18 , ont été associés à environ 70 % des cancers invasifs du col utérin et plus de 90% des lésions intraépithéliales de haut grade. (Folashade Ogunmodede 2007).

I . Structure et organisation génomique

I .1 Structure du virus HPV

Les papillomavirus sont des petites virus à ADN (45 à 55 nm de diamètre) non enveloppées , avec une capsid e d'une symétrie icosaédrique composés de 72 capsomères, de la famille des *Papillomaviridae* . (Duport, 2008). Ce sont des virus très résistants aux conditions environnementales, et physicochimiques , à savoir le froid, les solvants organiques et les détergents. Ils sont particulièrement peu sensibles à la chaleur ou encore au chlore utilisé dans les piscines. Les HPV sont des virus ubiquitaires, très anciens et très stables, et qui ont évolués avec leurs hôtes respectifs (Coursaget and Touze, 2006). Ils sont épithéliotropes et infectent les épithéliums cutanés et muqueux (Monsénégo, 2007).

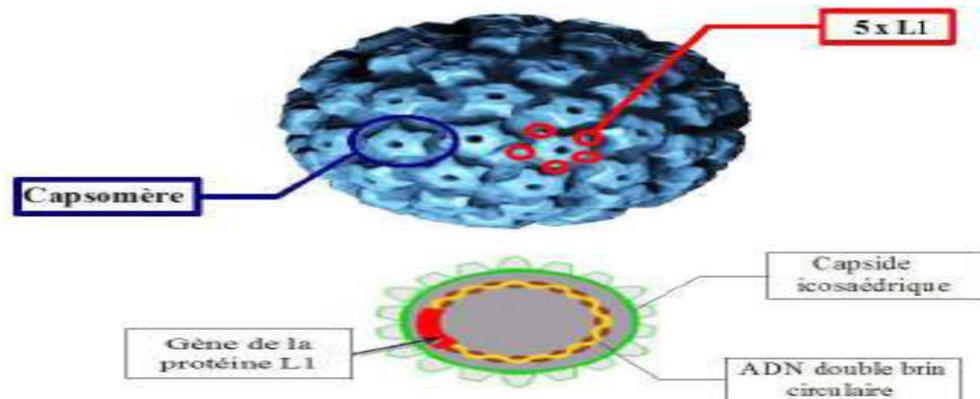


Figure 8: Représentation de la structure de HPV . Source : (Modis et al., 2002)

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*)

Codant pour les six gènes (E1,E2,E4, E5, E6, E7) non structurel 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 I : Propriétés biologiques des protéines de HPV-HR.

Protéine	Fonctions
----------	-----------

E1	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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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. (Bergvall et al., 2013).
E2	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 E1 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. (McBride, 2013).
E4	Est synthétisée sous la forme d'une protéine de fusion E1 ^ E4 à partir d'un ARNm épissé qui comprend le codon d'initiation E1 et les séquences adjacentes(Doorbar J.2013) .Elle est contrôlée par le promoteur P670 et diminue au fur et à mesure que les lésions pré-cancéreuses évoluent vers un cancer (Middleton et al., 2003) . Cette protéine facilite l'encapsidation du génome et la maturation des virions et est capable de dégrader les cytotkératines ce qui favorise la libération des virions dans l'environnement . (Peh et al., 2002).
E5	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 (Allie K et al, 2014) .
E6	Sont des oncoprotéines d'environ 150 acides aminés et contiennent deux motifs à doigts de zinc (Fiamma et Lawrence ,2001) .Elle forme un complexe trimérique avec les protéines associées à E6 (E6AP) et p53, ce qui entraîne la dégradation de p53 (Scheffner et al., 1993, Liyan et Zhi-Xiang 2015).
E7	Est une oncoprotéine composée d'environ 100 acides aminés (Münger and Howley, 2002) .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 (Liyan et Zhi-Xiang 201

- **Une région tardive :** 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 II : Propriétés biologiques des protéines de la capsid de HPV-HR.

Protéine	Fonction
L1	Il s'agit de la protéine majeure de la capsid d' environ 55 kD , elle forme la majorité de la capsid 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](#)).

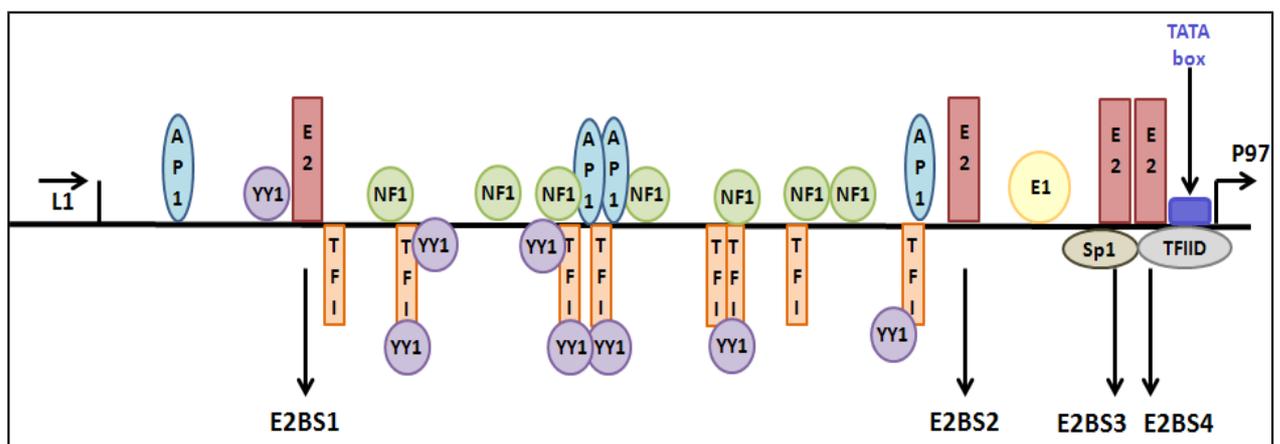


Figure 9: Schéma de la LCR d'HPV16 présentant les sites de liaison des facteurs de transcription TFIID, Sp1, YY1, AP1, NF1, TFI, le site d'interaction de E1 avec l'origine de réplication virale et les quatre sites de liaison à E2 (d'après [Snellenberg et al., 2012](#)).

➤ **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^{E4} et la protéine E5 ([Grassmann et al., 1996](#)).

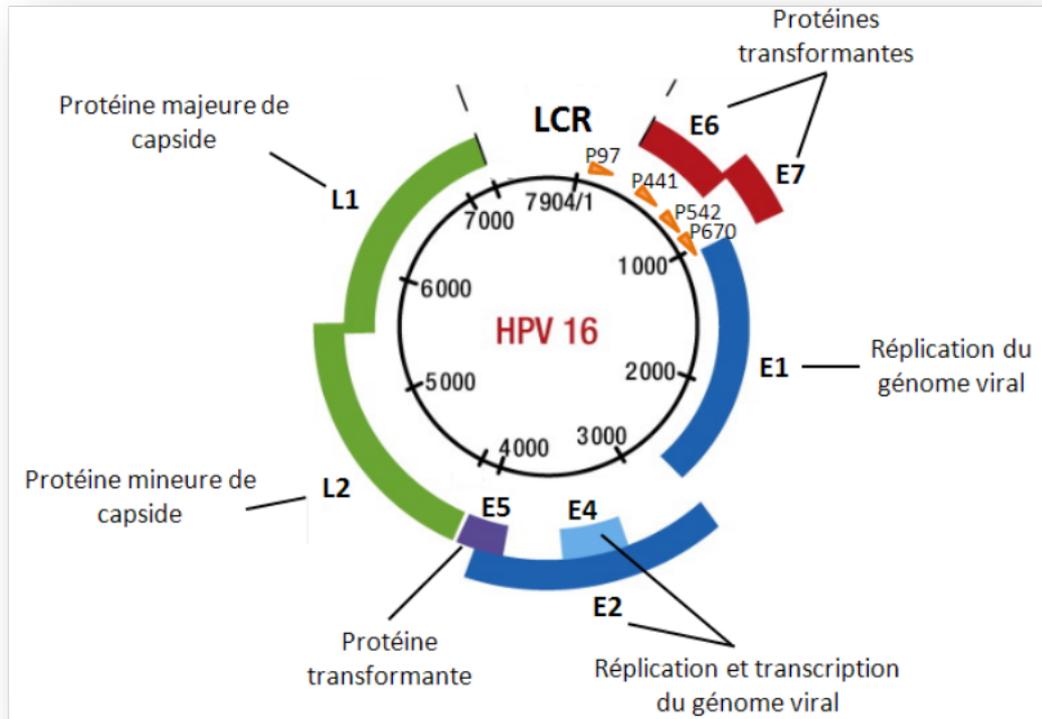


Figure 10 : Représentation schématique du génome d'HPV : exemple d'HPV16 (Mougin et al., 2009).

II. Classification des *Papillomavirus* humains

a. Classification basée sur la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capside, qui sert de base à la classification des *Papillomavirus*. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10 % avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement. (Segondy, 2008).

b. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* (Segondy, 2008).

c. Classification basée sur le pouvoir oncogène

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

Tableau III : 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

III. Mode de transmission des HPV

Les papillomavirus humains sont des virus épithéliotropes qui infectent la peau et les muqueuses. La transmission interhumaine a lieu essentiellement par contact direct (**Louie et al., 2008**). Et sur ce on peut distinguer plusieurs types de transmissions :

❖ Transmission sexuelle

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**).

❖ 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**).

❖ **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 (**Rombaldi et al., 2008 ; Czegledy, 2001, Park et al., 2012**).

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

IV. Cycle viral des papillomavirus

Les HPV ont un tropisme particulier pour les cellules des épithéliums malpighiens (épithéliums squameux stratifiés) dont la différenciation influence le cycle viral productif. En d'autres termes, le cycle de vie des HPV est couplé à la différenciation cellulaire. Le cycle viral des HPV s'effectue donc en plusieurs phases. Dans un premier temps, une infection non productive est observée lors des phases d'établissement et de maintien de l'infection. Dans un second temps, une phase productive est observée et correspond à une phase d'amplification au cours de laquelle des virions complets sont formés. Le génome viral peut également entrer

en latence puis se réactiver. Enfin, le génome viral peut s'intégrer au génome de l'hôte, étape classiquement associée à la progression vers des lésions précancéreuses puis cancéreuses (**Bodily et Laimins, 2011**).

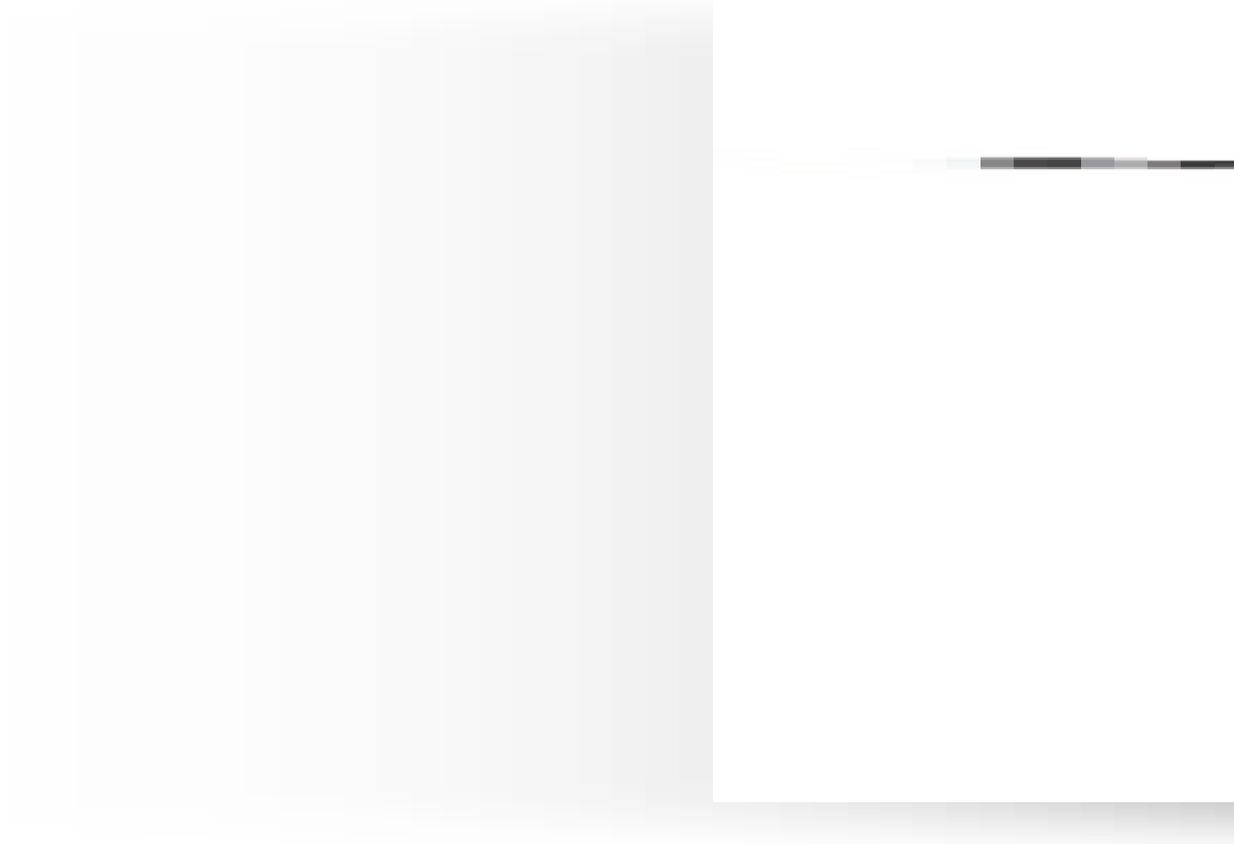


Figure 11 : Les étapes essentielles du cycle viral, l'entrée, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie des virus. (Source :<http://www.afd-ld.org/fdp>)

D. Cycle viral productif

1. 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**).

Le premier stade de l'infection est la rencontre du virus et de la cellule cible. L'attachement du virus à la cellule survient, suite à la reconnaissance entre un motif antigénique présent à la surface du virus (protéines L1 et L2 de la capsid) et un récepteur de surface spécifique de la protéine virale présent à la surface de la cellule cible . (**Marianne Naspetti ,2016**).

Cependant, les héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG) joueraient un rôle dans l'attachement à la cellule hôte et dans l'internalisation virale (**Johnson et al., 2009; Joyce et al., 1999; Patterson et al., 2005**). 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 liaison initiale, 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 initialement enfouie dans la capsidie qui contient 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. Il est important de noter que ces événements précoces, se sont produits sur la membrane basale extracellulaire (BM) dans le modèle murin cervico-vaginal d'infection à HPV16 (**Patricia.M.Day et al.,2013**). Les particules de papillomavirus sont internalisées lentement et ce par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (**Culp and Christensen,2004; Day et al., 2003**). 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 capsidie L2 et par le démantèlement des ponts disulfures intra-capsomérique dans l'environnement réducteur de la cellule (**Li et al.,1998**).

3. 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 nécessaires à la réplication.

La protéine E2 joue plusieurs rôles durant la production virale. Ainsi, dans les cellules basales, son expression est requise pour initier la réplication virale et la ségrégation des chromosomes. E2 est une protéine de liaison à l'ADN qui reconnaît les motifs palindromiques (AACCg(N)₄GGTT) 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**).

6. Phase de prolifération

L'entrée du papillomavirus dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyperprolifération 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 supra-basales. 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**).

7. 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

E1^E4 et E5 semblent impliquées dans la régulation des gènes tardifs viraux L1 et L2 qui sont hautement immunogènes et qui ne sont donc exprimés que dans la couche épithéliale la plus différenciée. Ces protéines qui constituent spontanément 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 (**Grassmann et al., 1996; 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 (**Desaintes et Demeret, 1996; Woodman et al., 2007; 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 proto-

oncogène c-myc. (Ziegert et al., 2003 ;Thorland et al., 2000; Wentzensen et al.,2004)

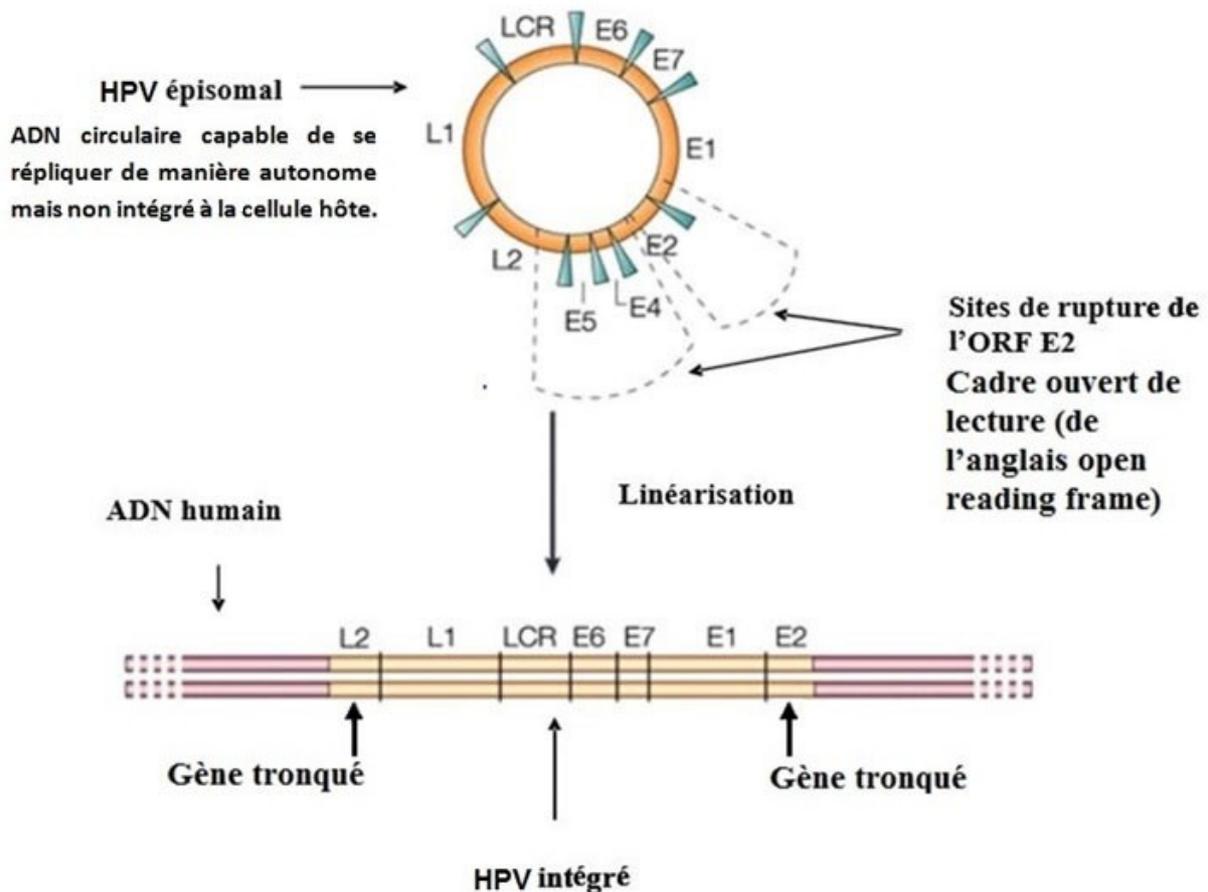


Figure12 : Intégration de génome du papillome humain (Zur Hausen, 2002).

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 clés dans le processus de carcinogénèse.

❖ L'oncoprotéine E6

E6 est une protéine composée de 150 acides aminés et qui possède quatre motifs Cys-X-X-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 (**Li et Coffino, 1996; Zanier et al., 2005; Beaudenon et Huibregtse, 2008**).

- Sous l'influence d'E6 d'HPV-HR et E6AP, la protéine p53 dégradée 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. (**Boyer et al., 1996; Huh et al., 2007; Moody et Laimins, 2010; Münger et al., 2004**).

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.

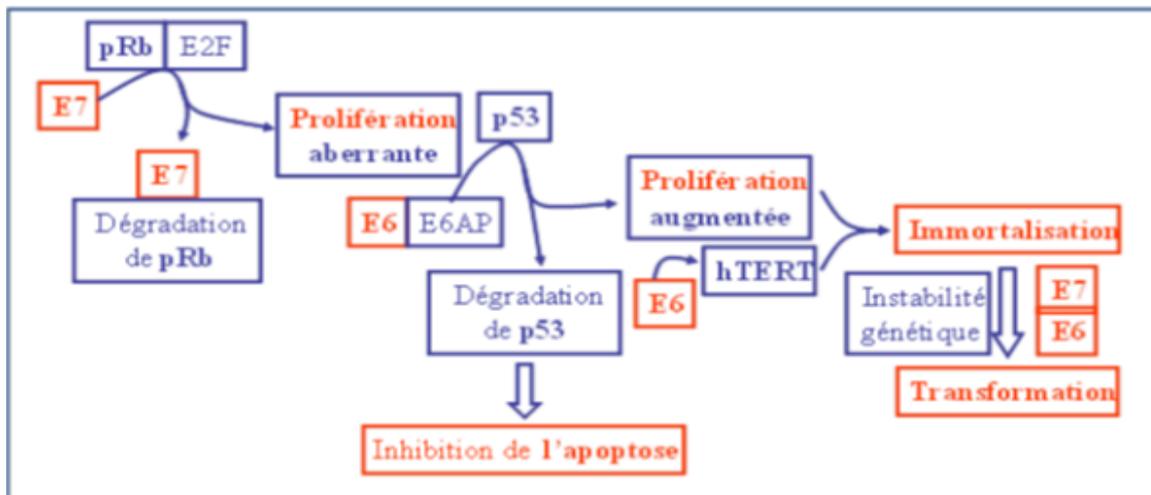


Figure 13 : Interactions d'E6/E7 avec les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb (K Münger, 2005).

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 (Zhang et al., 1999; Broker et al., 2001; Chow et al., 2010; Gravitt, 2011).

Chapitre III: Étude in Silico: Contribution de la bioinformatique

I. Historique

La bioinformatique se définit actuellement comme domaine de recherche qui analyse et interprète des données biologiques, au moyen de méthodes informatiques, afin de créer de nouvelles connaissances en biologie.

En effet, la bio-informatique peut être utilisée pour créer et partager un large éventail de bases de données et de logiciels, ce qui peut constituer un outil puissant scientifique, ce qui permet la comparaison, l'analyse et la visualisation des données biologiques provenant de l'étude de plusieurs organismes. (Stasinakis et al ; 2016)

Pour ce nouveau domaine scientifique, tout a vraiment commencé dans les laboratoires publics au milieu des années 1980, lorsque le laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL : European Molecular Biology Laboratory) et le département américain de la santé (NIH : National Institute of Health) ont créé les banques de données EMBL et GENBANK pour répertorier les séquences d'ADN découvertes par les biologistes, quatre ans plus tard, une nouvelle banque généralisée est apparue PIR (Protéine Information Resource) en USA, et SwissProt (constituée à l'université de Genève à partir de 1986) (Boudjelal et Fettel ,2017)

II. Description de quelques outils bioinformatiques utilisés dans les recherches biomédicales

Les variations de séquences au niveau des gènes sont le plus souvent responsables de troubles fonctionnels des protéines concernées menant à l'apparition de nombreuses maladies. Ces variations peuvent se produire aussi bien au niveau des régions géniques codantes (exons), qu'au niveau des introns et de ce fait avoir un effet sur le processus d'épissage alternatif, ce qui se traduit par diverses conséquences sur la structure et/ou la fonction de la protéine. L'étude in silico permet une meilleure compréhension de l'effet et de l'impact de différentes mutations sur le dysfonctionnement de la protéine. De nombreux logiciels et bases de données ont été développés afin de prédire les différents effets et impacts de ces mutations délétères, par exemple

- **GenBank** : base de données généraliste américaine, qui contient des séquences nucléotidiques disponibles au public pour 370 000 espèces formellement décrites, Elle est construite et distribuée par le Centre national pour l'information biotechnologique (NCBI), cette banque de données américaine travaille en collaboration avec la DNA

- **BLAST** : Il Permet de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés et de réaliser un alignement de ces régions homologues. Ce programme permet de retrouver rapidement dans des bases de données, les séquences ayant des zones de similitude avec une séquence donnée.

- **OMIM** : (Online Mendelian Inheritance in Man) : est une base de données de référence pour les maladies génétiques, née dans les années 1960 grâce au travail de Victor McKusick qui est souvent surnommé "the father of medical genetics" (Rossi et

al ,2011), est le principal dépôt d'informations complètes, dont le commissaire sur les gènes et les phénotypes génétiques et les relations entre eux, un aperçu des caractéristiques cliniques de phénotypes. **(Joanna et al ,2018)**

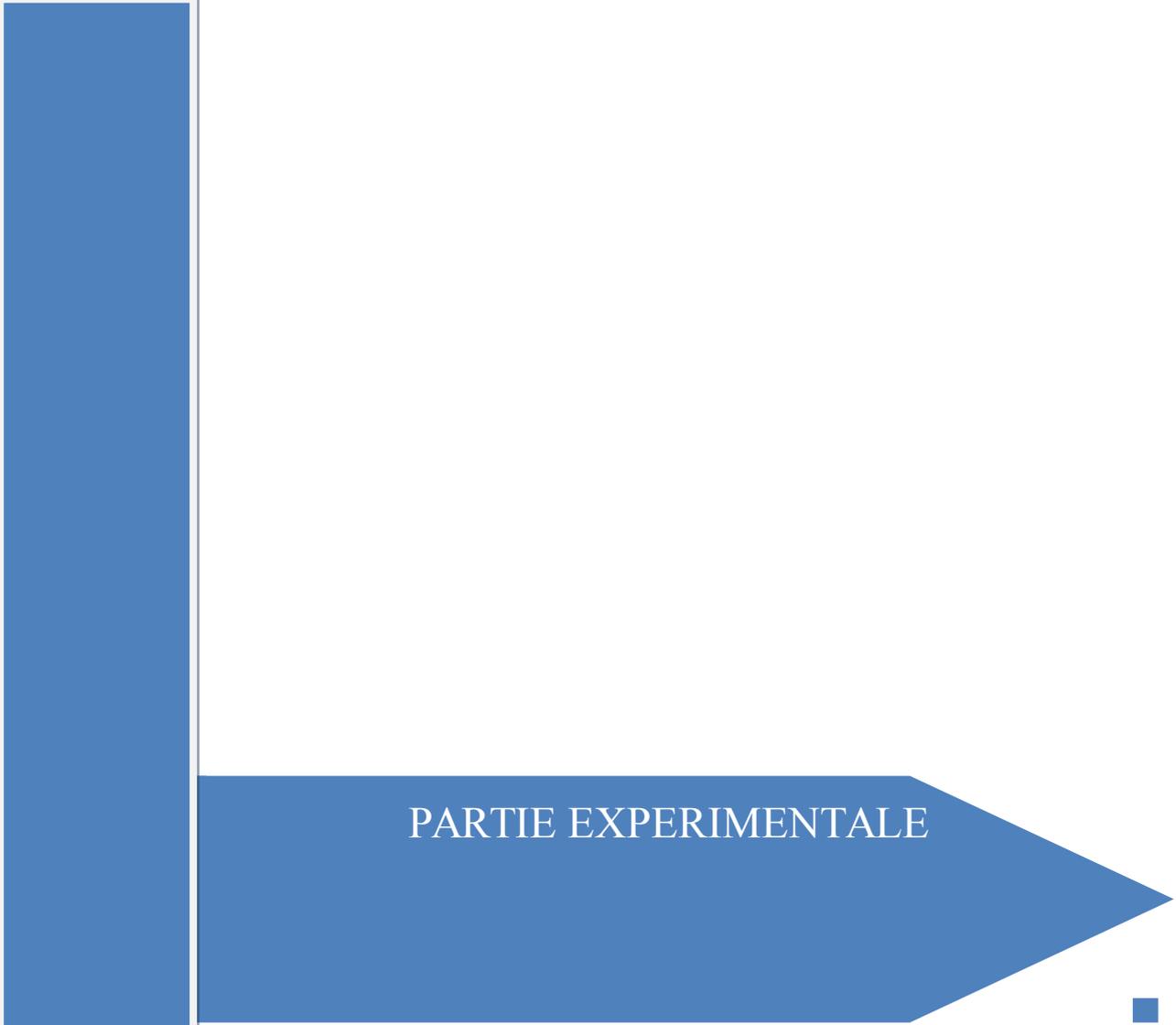
- **Swiss model** : est un serveur Web de bioinformatique structurale dédié à la modélisation d'homologie de structures protéiques 3D. La modélisation par homologie est actuellement la méthode la plus précise pour générer des modèles de structure protéique tridimensionnels fiables. Elle est couramment utilisée dans de nombreuses applications pratiques. Les méthodes de modélisation d'homologie (ou comparative) utilisent des structures de protéines expérimentales ("modèles") pour construire des modèles de protéines liées à l'évolution ("cibles").

- **COSMIC** (the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer)

Une base de données en ligne. Elle met en disposition les données des articles de la littérature scientifique. Elle est la ressource la plus vaste et la plus complète au monde pour explorer l'impact des mutations somatiques dans le cancer humain. Cette base de données est librement disponible sans restriction via son site web.

- **Ensembl** : Ensembl est un système bio-informatique d'annotation automatique de génomes. C'est un projet conjoint de l'European Bioinformatics Institute (EBI) et du Wellcome Trust Sanger Institute dont l'idée centrale est d'organiser de vastes champs d'information biologique autour de séquences génomiques.

Pour chaque génome analysé, Ensembl tente d'identifier par un processus automatique l'ensemble des gènes qu'il contient. Il s'appuie pour cela sur des données de séquences existantes (ARN, protéines), qu'il « raccroche » sur le génome, pour en déduire la structure des gènes. **(Herrero et al ,2016)**



PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre III : Matériels et Méthode

Notre stage s'est étalé sur une période de 04 mois (du 01 février 2019 au 15 Juin 2019) au niveau de 5 unités de la Wilaya de Tipaza. Notre étude est divisée sur deux voltes, un premier temps une étude rétrospective réalisée sur une population féminine dont le total est de 6209, puis un deuxième volet, une étude de dépistage de la présence du virus HPV au sein de cette même population féminine adressé aux différents centres de dépistage pendant l'année 2018, (du 01/01/2018 au 31/12/2018).

L'objectif de notre étude porte sur l'évaluation de la prévalence de dépistage du virus HPV et des lésions précancéreuses du col utérin au niveau de plusieurs unités de la wilaya de Tipaza.

La distribution de la population féminine révélant de différents unités de cytodiagnostics de la wilaya de Tipaza et à savoir :

- Unité de Ben azzouz , EPHP (Koléa).
- Unité de Sidi rached .
- Unité de Cherchel.
- Unité de Sidi Ghiles.



Carte géographique de la région des Unités d'étude

Les différents prélèvements sont accompagnés d'un document comprenant des renseignements personnels et cliniques (**annexe 1 fiche de renseignement**) et de deux lames portant le matériel biologique prélevé par biopsie au niveau l'exocol et l'endocol , ces dernières seront adressées au laboratoire de cytologie, où ces documents seront étiquetés et les lames gravées.

I. Matériels

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

❖ Matériels non biologique

- Le crayon à diamant. (voir annexe 2)
- Un portoir des lames. (Annexe 3)
- Une batterie. (Annexe 4)
- L'eukitt, une lamelle et le pince. (Annexe 5)
- Microscope optique. (Annexe 6)
- Réactifs : L'hématoxyline de Harris, l'Orange G (OG 6), l'Eosine-Azur (EA 50), Xylène, Alcool chirurgicale à des différentes concentrations. (Annexe 7)

❖ Matériel biologique

Des patientes adressées aux différents centres de prélèvement.

II. Méthode

➤ Protocole de l'étude cytologique

1. Gravage : il se fait à l'aide d'un crayon à diamant.



Figure13 : Photo personnelle 1 (2019)



Figure14 : Photo personnelle 2 (2019)

2. La coloration de Papanicolaou

- **Principe** : La coloration Papanicolaou est une coloration polychrome qui permet de différencier les cellules en fonction de leur maturité et de leur activité métabolique. Elle est composée de trois colorants :
 - L'hématoxyline de Harris qui colore les noyaux des cellules grâce à son affinité avec l'ADN.
 - L'Orange G (OG 6), un colorant acide qui réagit avec les cellules squameuses matures de par son affinité avec la kératine.
 - L'Eosine-Azur (EA 50), un colorant acide polychrome (éosine) qui réagit avec le cytoplasme des cellules squameuses non matures (cellules basales et intermédiaires) ainsi qu'avec les cellules glandulaires et les hématies.

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

Les étapes de la coloration de Papanicolaou : elle se fait à l'aide d'une batterie , et qui est Consiste à faire :

- Baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 80° pendant 30s.
- Baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 70° pendant 30S .
- Baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 50° pendant 30s.
- Incuber dans l'eau distillée pendant 30s.
- Incuber dans Hématoxyline de harris pendant 1 mn30s.
- Rinçage avec l'eau courante (élimination de l'exé du colorant).
- Incuber les lames dans l'eau distillée pendant 30s.
- Baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 50° pendant 30S.
- Baigner les lames dans les l'alcool Ethylique à 70° pendant 30S.
- Baigner les lames dans l'alcool Ethylique à 80° pendant 30S.
- Incube les lames dans l'alcool Ethylique à 95° pendant 30S.

Etape 2 :

- Incuber les lames dans EA50 durent 1mn .
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95° pendant 30 S.
- Incuber les lames dans l'alcool Ethylique à 95 ° pendant 30S.
- Incuber les lames dans l'alcool absolu .
- Incuber les lames dans OG 06 durent 1mn.



Figure 15 : Photo personnelle 3 (2019)



Figure16 : Photo personnelle 4 (2019)

3. Montage : il se fait à l'eukitt entre lame et lamelle .

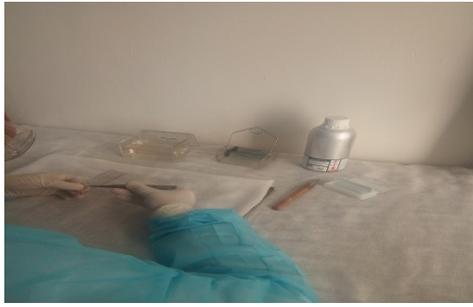


Figure17 : Photo personnelle 5 (2019)



Figure 18 : Photo personnelle 6 (2019)

4. **La lecture :** à l'aide d'un microscope optique le screneur rédige un compte rendu d'analyse et établis une conduite à tenir.



Figure19 : Photo personnelle 7 (2019)



Figure20 : Photo personnelle 8 (2019)

➤ **Protocole de biopsie**

- 1 / Réception des biopsies (du col utérin dans des tubes à hémolyse qui sont fixé dans le formol 1/10 . Incline la biopsie dans des cassettes adaptés.
- 2 / Passe la biopsie dans un appareil de la circulation de traitement du pré biopsie pas avant 6H de fixation.
- 3 / Passe a inclusion à la paraffine.
- 4/ Congeler les cassettes tout une nuit (-15) puis faire l'enrobage (des coupes histologique) à l'aide d'un microtome à une épaisseur de 3à5 µm.
- 5 / Déparaffine les lames dans l'étuve à 90 C° pendant 15 minute puis passé à la coloration .
- 6/ Laisser les lames dans bain de xylène pendant 15à30 minute puis faire le montage entre les lames et les lamelles avec l'Eukitte.
- 7 / Finalement la lecture via un microscopie optique faite par le médecin pathologiste. (**Voir l'annexe 8**).

Chapitre IV : Résultats et Discussion

1-Résultats de la prévalence du virus HPV au niveau de la wilaya de Tipaza.

Les résultats de la prévalence du virus HPV au sein de notre échantillon a été étudiée en fonction de la répartition par unité, facteurs de risque ainsi que les lésions associées sur un plan cytologique.

❖ Prévalence de nombre HPV par unité :

- La figure 22 représente la prévalence des patientes, dont le test HPV est positif au sein des différentes unités d'étude comme suite :

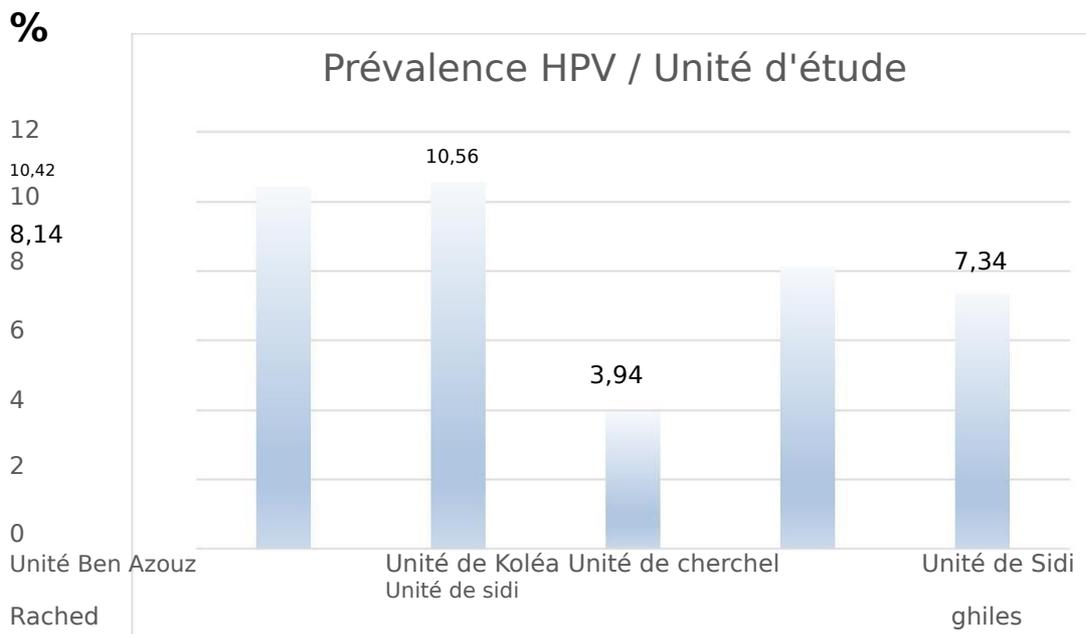


Figure 22 : Répartition de la prévalence du virus HPV dans différents unités dans la wilaya de Tipaza durant l'année 2018

- Ainsi, la figure 22 nous montre un pourcentage de 10,56% dans l'unité de Koléa qui est le plus élevé par rapport aux autre unité, suivi par l'unité de Ben azouz 10,42 % et on a constaté que l'unité de cherchel est représenté un taux très bas de 3,94%.

❖ Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge

- La figure 23 représente le pourcentage du nombre de frottis des patientes selon l'âge

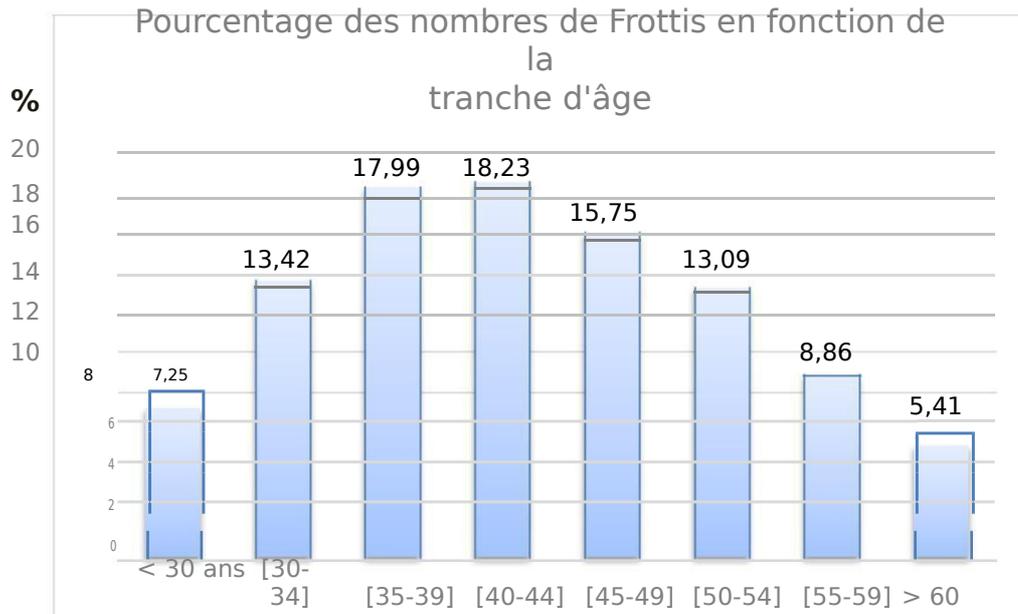


Figure 23 : Pourcentage des nombres de frottis selon la tranche d'âge

Le résultat de répartition de nombre de frottis selon la tranche d'âge donne une valeur maximale pour la tranche d'âge de [40- 44] ans avec un pourcentage de 18,23% suivi par la tranche d'âge de [35-39] ans avec 17,99%, et enfin, le plus bas taux enregistré était de 5,41% pour la tranche d'âge > 60 ans.

❖ **Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge par unité**

La figure 24 représente le nombre de frottis des patientes admis aux différentes unités de notre étude selon l'âge.

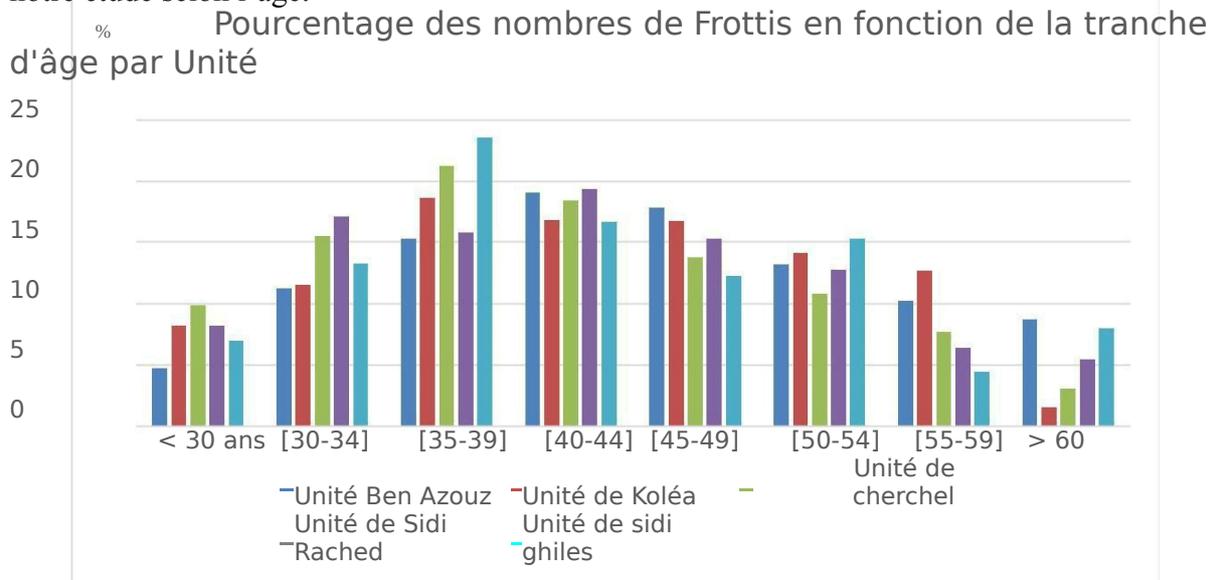


Figure 24 : Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.

- Selon la figure 24 ,on a constaté une valeur maximale au niveau de l'unité de Sidi ghiles pour la tranche d'âge [35-39] ans était de 23,9% , avec un taux minimale pour la tranche d'âge > 60 ans était de 1,49 % pour l'unité de Koléa .

❖ Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge

- La figure 25 présente la prévalence des patientes, dont le test HPV est positif au sein des différentes unités d'étude en fonction de la tranche d'âge, comme suite :

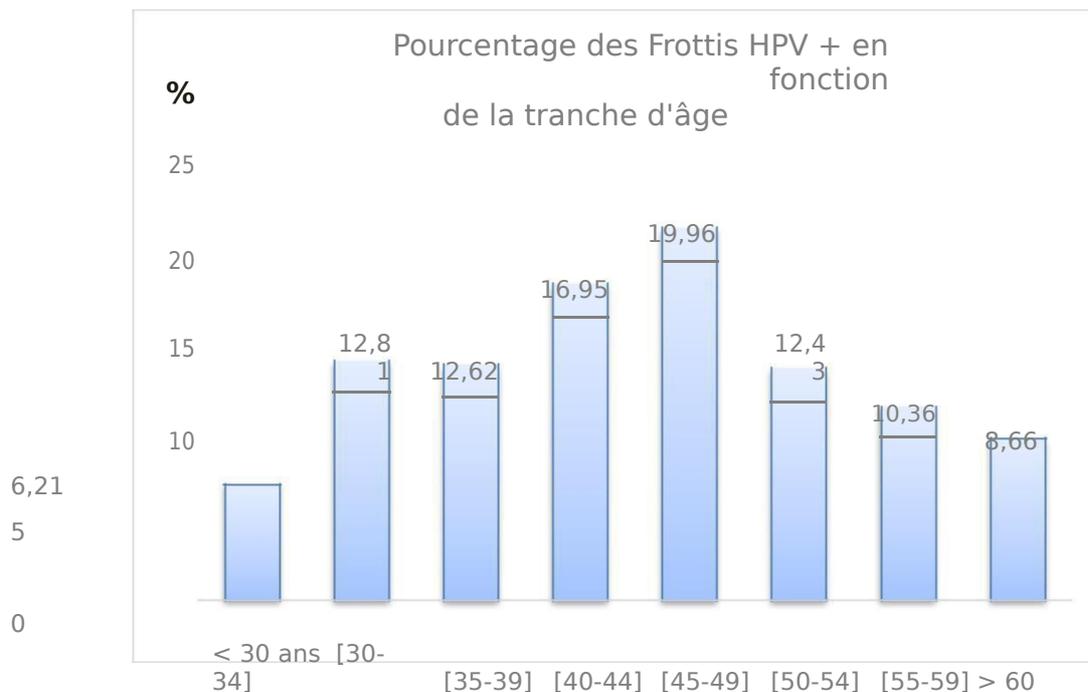


Figure 25 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge

- Le résultat de répartition de frottis HPV+ selon la tranche d'âge inscrit une valeur maximale pour la tranche d'âge de [45- 49] ans avec un pourcentage de 19,96% suivi par la tranche d'âge de [40-44] ans avec 16,95%, et enfin, le plus bas taux enregistré était de 6,21% pour la tranche d'âge < 30 ans.

❖ Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge par unité

- La figure 26 présente la prévalence des patientes, dont le test HPV est positif au sein des différentes unités d'étude en fonction de la tranche d'âge par unité , comme suite :

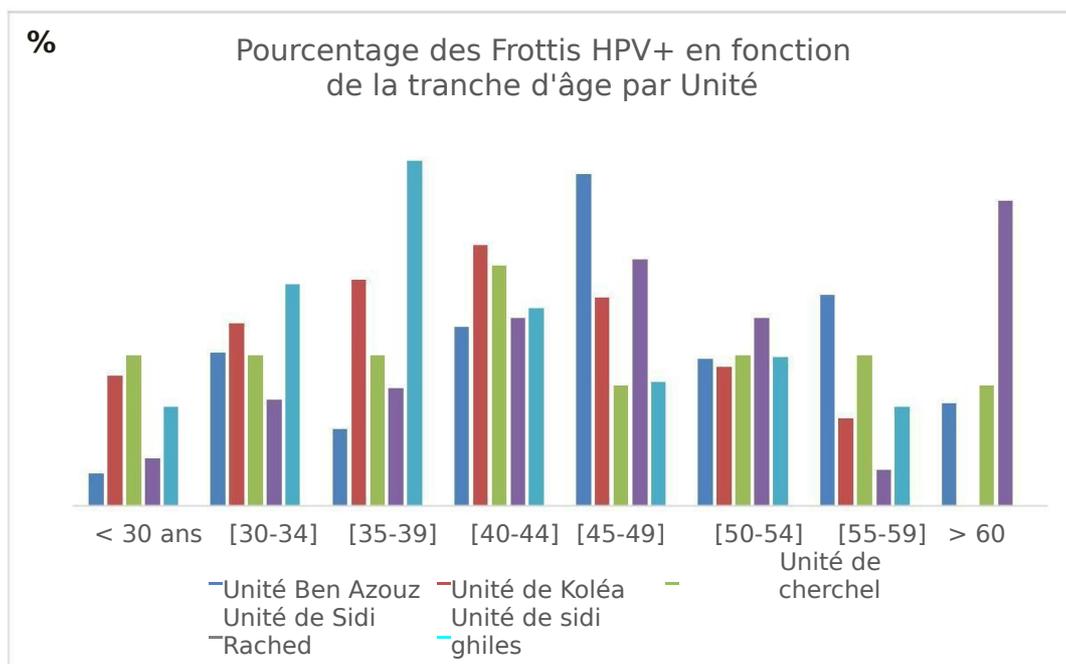


Figure 26 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge par unité dans la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.

- De la figure 26 ,on constate un pourcentage maximale de 28% au niveau de l'unité de Sidi ghiles pour la tranche d'âge [35-39] ans , suivi par l'unité de Ben Azouz (26,94%) et Sidi Rached (24,76%) pour la tranche d'âge [45-49] ans , >60 ans respectivement, avec un taux minimale de 2,86% pour la tranche d'âge [55-59] ans au niveau de l'unité de Sidi Rached et de 2,59% pour l'unité de Ben Azouz pour la tranche d'âge >30 .
- Nous avons analysé le lien entre la tranche d'âge et l'infection par HPV par le test Tukey qui a révélé une différence très hautement significative ($P < 0,001$). Aussi, on a utilisé le logiciel d'analyse statistique STATISTICA pour réaliser une ANOVA dont la prévalence qui révèle que la tranche d'âge (45 – 49) a le plus grand seuil d'influence. (figure 27).

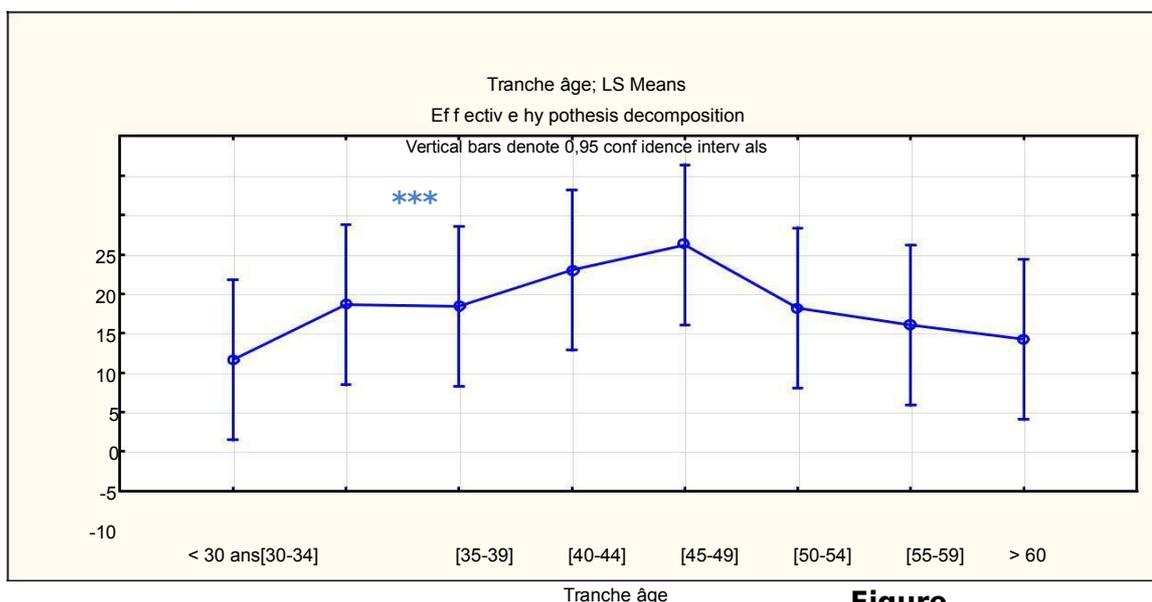


Figure 27 : ANOVA pour le seuil de significativité du lien entre la tranche d'âge et l'infection par HPV

❖ Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque

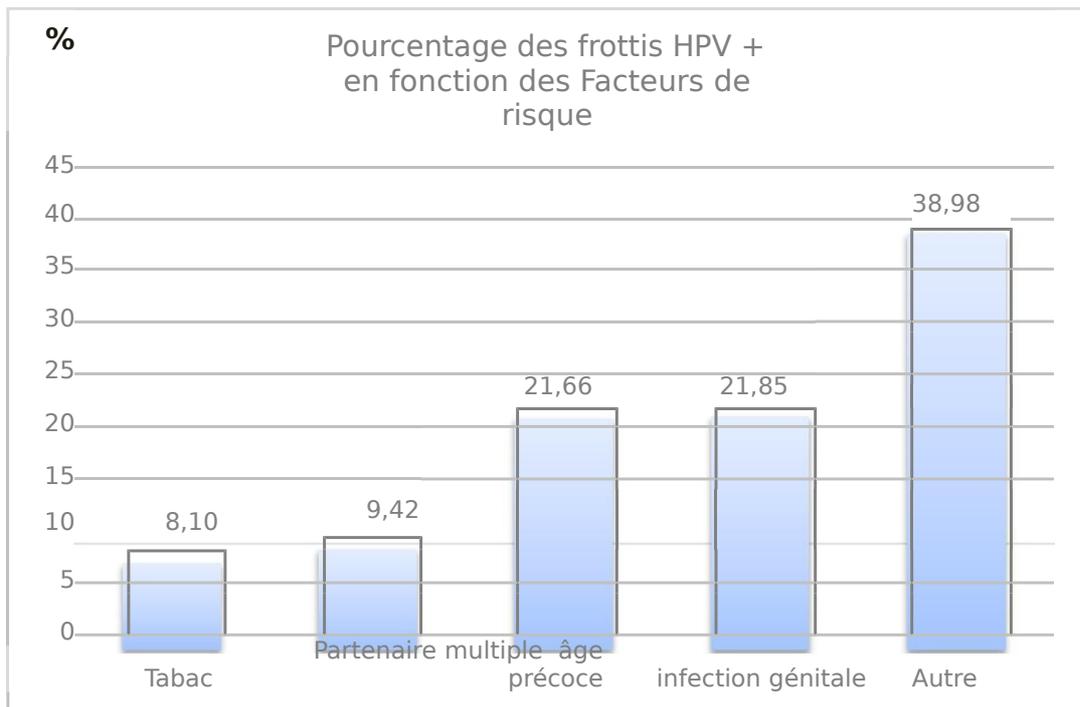


Figure 28 : Répartition des pourcentages des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque

- Selon la répartition des frottis HPV+ en fonction de facteur de risque , on observe un pourcentage très élevé de 38 ,98% pour autre, par rapport les facteurs de risque connus (Tabac , partenaire multiple, âge précoce, infection génitale).

❖ Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque par unité

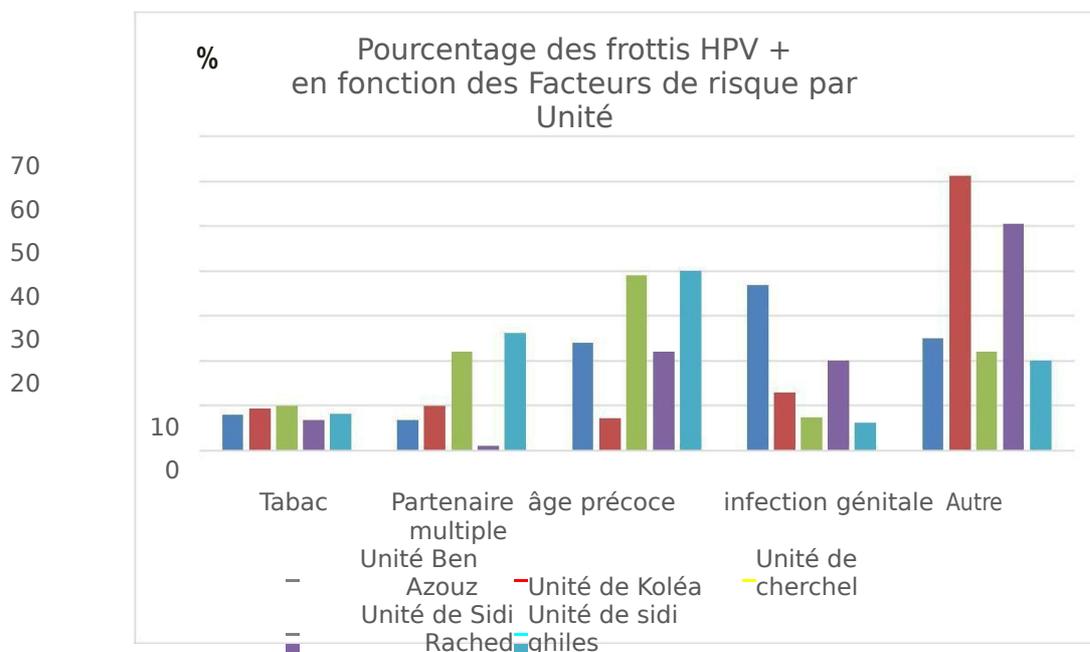


Figure 29 :Répartition des pourcentages des frottis HPV+ en fonction des facteurs de risque par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018

- Le résultat de la répartition des frottis HPV + en fonction de facteur de risque par unité montre que le tabac présente un taux minimal dans les différentes unités, avec un taux maximal pour autre.
- Nous avons analysé le lien entre les facteurs de risque et l'infection par HPV par le test Tukey qui a révélé une différence très hautement significative ($P < 0,001$). Aussi, le graphique de la figure 30, montre l'analyse ANOVA de cette prévalence qui révèle que le groupe autre a le plus grand seuil d'influence.

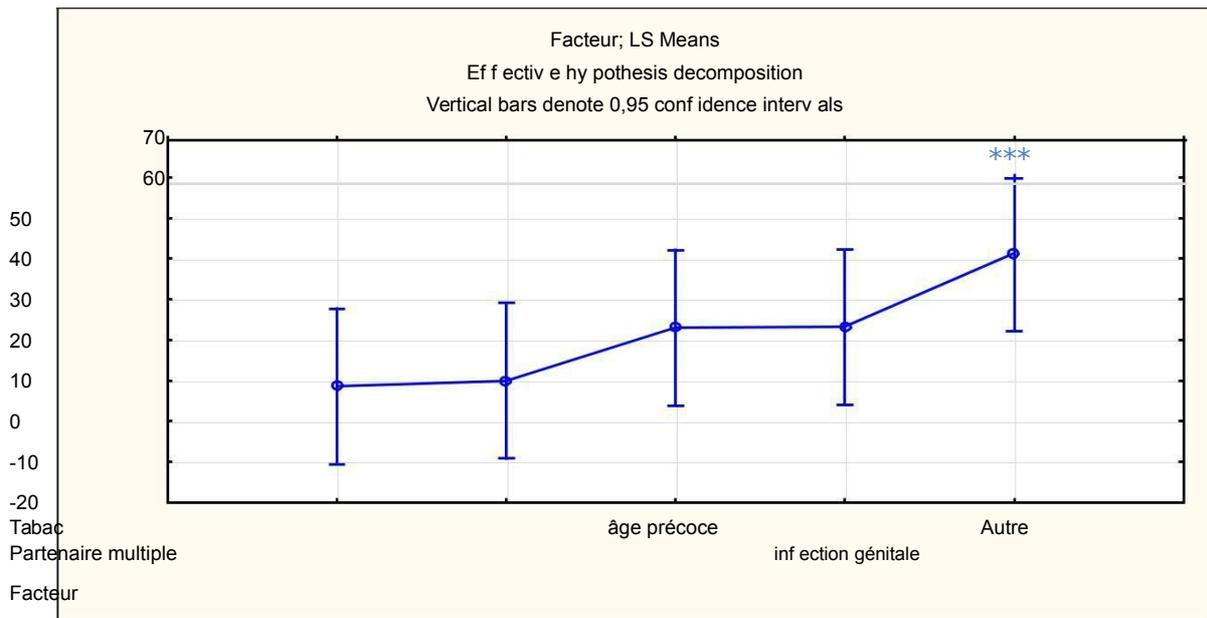


Figure 30 : ANOVA pour le seuil de significativité entre les facteurs de risque et l'infection par HPV

❖ Pourcentage des frottis HPV + par type de lésion

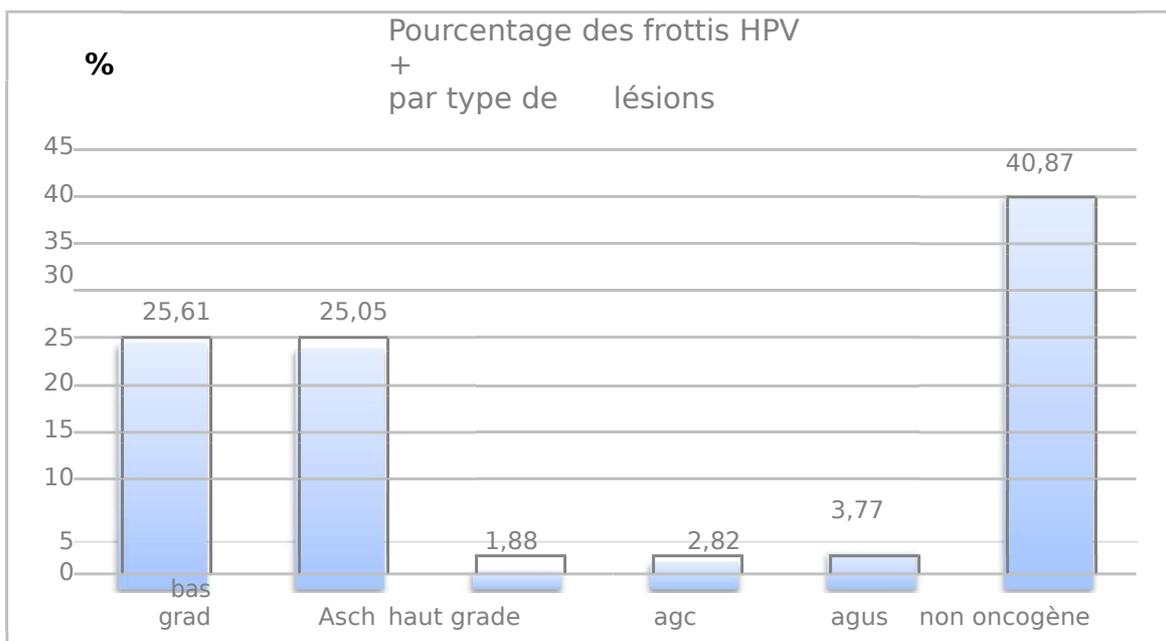


Figure 31 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ par type de lésion

- Cette figure nous donne un pourcentage maximal de l'HPV non oncogène, qui est de 40,87% , suivi par les lésions de bas grade et ASCH avec un taux de 25,61% et 25,05% respectivement ,et enfin une valeur bas enregistré était de 1,88% pour la lésion de haut grade.

❖ **Pourcentage des frottis HPV + par type de lésion par unité**

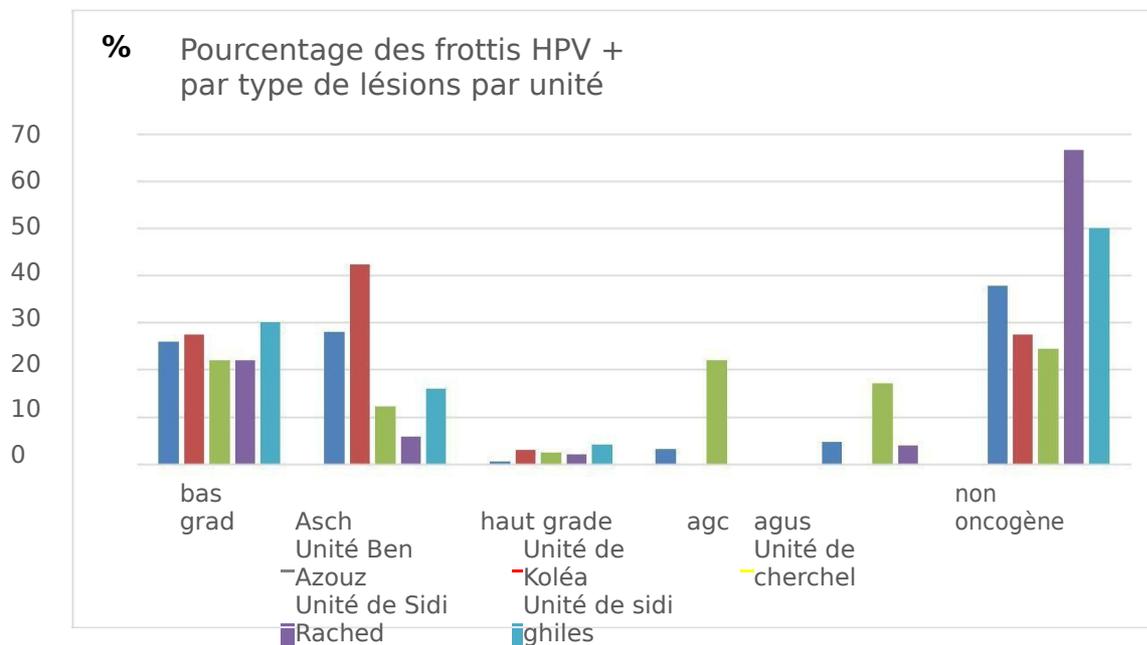


Figure 32 : Répartition des pourcentages des frottis HPV+ par type de lésion par unité au niveau de la wilaya de Tipaza pendant l'année 2018.

- Selon la figure 32 , on a constaté que l'unité de Koléa représente le pourcentage le plus élevé pour la lésion de ASCH (42,25%), et pour la lésion de bas grade ,on observe des proportions proche similaire dans tous les unités , la même chose pour la lésion de haut grade , et pour la lésion AGC seul l'unité de cherchel avec un pourcentage de 21,95% et Ben Azouz avec un taux de 3,11% qui sont représenté sur le graphe.

2. Résultat cytologique

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

Tableau IV : Représentation des lames avec la recommandation cytologique.

Numéro de lame	Anomalie cytologique
N° 230	Infection à HPV.
N° 238	Infection à HPV.
N° 248	Infection à HPV
N° 256	Infection à HPV
N° 295	Infection à HPV
N° 412	Infection à HPV.
N° 655	Infection à HPV.
N° 688	Infection à HPV.
N° 1319	Infection à HPV.
N° 1354	Infection à HPV.
N° 1367	Infection à HPV.
N° 847	Anomalie de bas grade.
N° 612	Anomalie de bas grade.
N° 1066	Anomalie de bas grade.
N° 105	Anomalie de haut grade.
N° 612	Anomalie de haut grade.
N° 06	Anomalie ASCH.
N° 935	Anomalie ASCH.
N° 1066	Anomalie ASCH.
N° 555	Anomalie AGC.
N° 690	Anomalie AGC.

I. Aspect cytologique des lésions virales à HPV:

❖ Présence des cellules Koilocytaires :

- **Cellules koilocytes** : sont des cellules du [col de l'utérus](#) qui présentent une vacuole inhabituelle entourant le noyau cellulaire et liée à une [infection virale](#) de la cellule. La présence de koilocytes est donc un indicateur d'infection le plus souvent par le papillomavirus humain ([HPV](#)). Il s'agit d'une cellule malpighienne superficielle ou intermédiaire possédant une zone claire périnucléaire, de taille importante et de contour irrégulier. (Bouhadeh, A, 2016)

Le noyau est augmenté de taille, le diamètre est 2 à 3 fois celui du noyau de la cellule normale correspondante, parfois plus.

Présence des binucléations et quelques irrégularités de contours nucléaires.

La chromatine est dense, homogénéisée ou non.

Le cytoplasme est basophile ou éosinophile.

Membrane nucléaire : n'est pas visible.

-Interprétation des frottis à été fait selon le système de betestha 2014.

FCV N° :230

- Femme âgé de 62 ans, menauposé depuis 5 ans.
- 1^{er} rapport sexuel :18 ans
 - Gestation : 07 parité : 07 ABRT :00

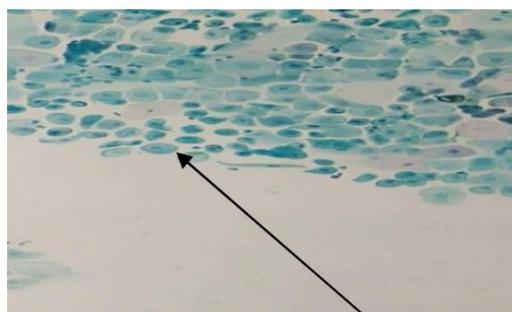


Figure 33 : FCV 230 -1(GX10)

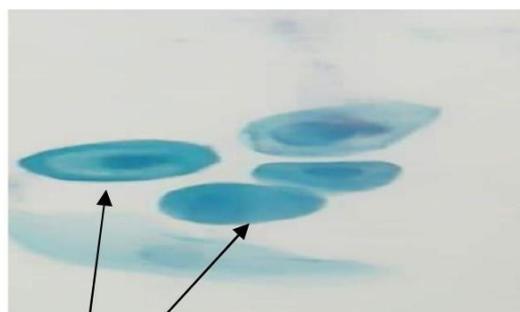


Figure 34 : FCV230-2(GX 40)

CI

KC

CI : Cellule intermédiaire

KC : Cellule Koilocytaire

- Frottis atrophique, desquamation de cellule intermédiaire et profond présentant des atypies de bas grade dans un fond propre.

FCV N° :238

- Age : 35 ans
- 1^{er} rapport sexuel : 18 ans .
- Gestation : 02 parité : 02

ABRT : 00

CS

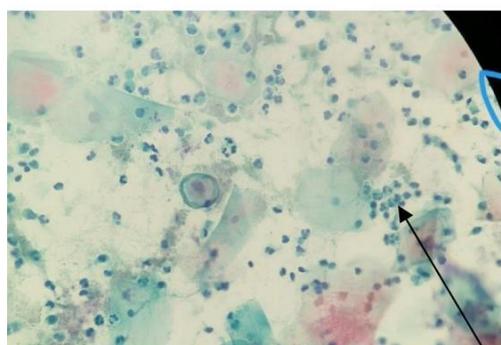


Figure 35 :FCV 238-1(GX 40)

PN

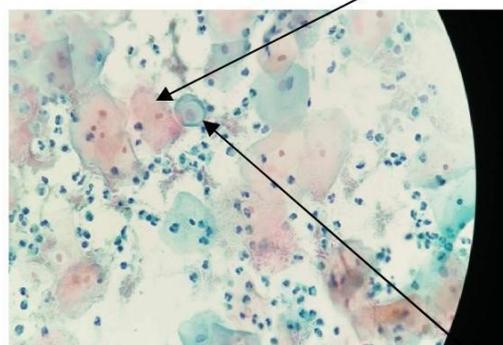


Figure 36 : FCV 238 -2(GX 40)

KC

PN Polynucléaire

KC : Cellule de Koilocyte

Desquamation de cellule superficielle et intermédiaire en amas et en placard isolé avec la présence de cellule koilocytaire dans un fond inflammatoire.

FCV N°:248

- Age : 37 ans.
- 1^{er} rapport sexuel : 24 ans.
- contraception oral : +
- Gestation : 02 parité : 02 ABRT : 00

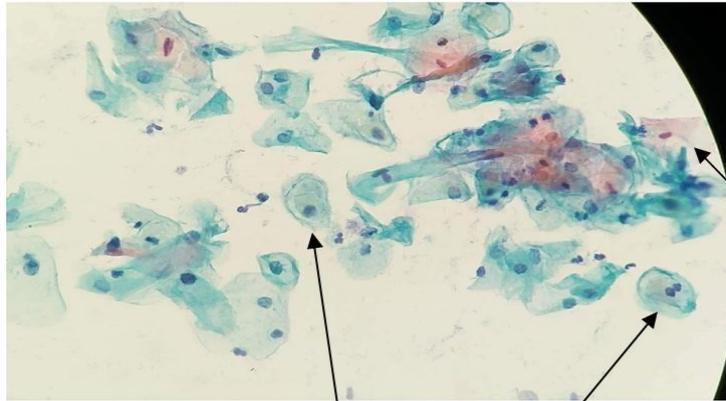


Figure 37: FCV 248 (GX40) CI KC CS

- Lésion viral à HPV ,avec la présence de cellule Koilocyte présentant un noyau binuclée dans un fond propre.
- CI : Cellule intermédiaire ; CS : Cellule superficielle ; KC : Cellule de Koilocyte

FCV N° 256

- Age : 25 ans.
- Age du premier rapport : 24 ans.

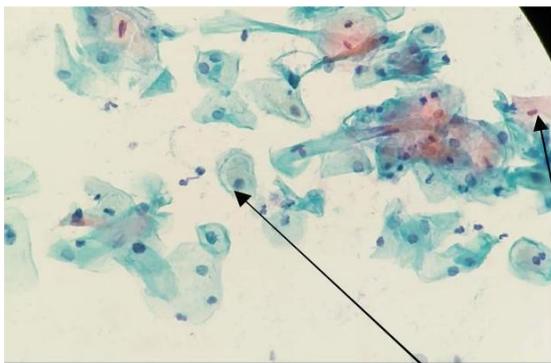


Figure 38 : FCV 256-1 (G x 40) CI CS

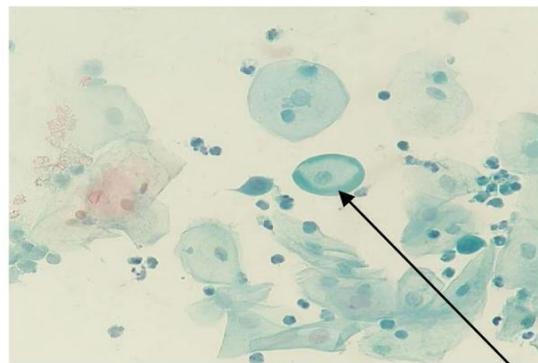


Figure 39 : FCV 256-2 (G X 40) CK

CI : Cellule intermédiaire ; CS : Cellule superficielle ; KC : Cellule de Koilocyte

- Infection à HPV associée à une cervicite non spécifique.

FCV N° : 295

- Age : 45 (Frottis sub-atrophique).
- Age de premier rapport sexuel : 17 ans
- Gestation : 03 parité : 03 ABRT:0

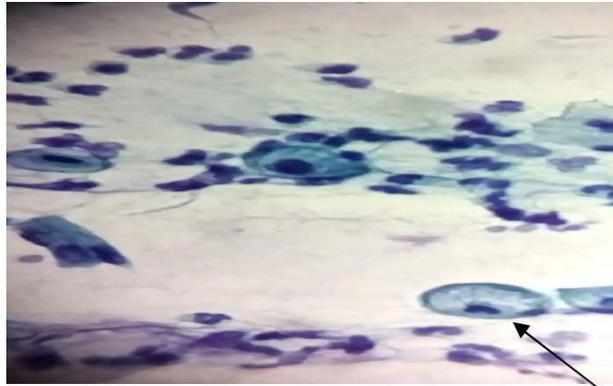


Figure 40: FCV 295 (GX40)

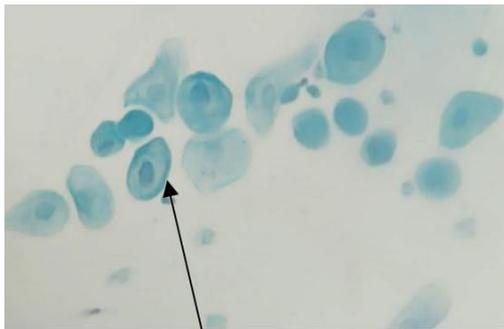
CI

CI : Cellule intermédiaire .

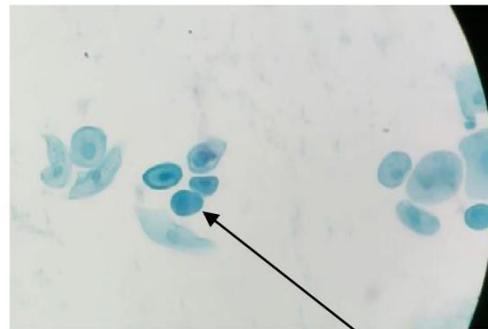
- Frottis atrophique présentant des cellules intermédiaire avec des vacuoles intra cytoplasmique (**périnucléaire**) dans un fond inflammatoire.

FCV N° : 412

- Femme âgée de 36 ans .
- 1^{er} rapport :16 ans.
- Présence d'une infection à répétition.
- Gestation : 04 parité :04 ABRT : 00



CI



KC

Figure 41 :FCV 412 (GX40)

CI : Cellule intermédiaire

; KC : Cellule de Koilocyte

- Présence des cellules intermédiaires présentant des modifications de bas grade avec la présence de cellule de koilocyte.

FCV N° : 655

- Femme âgée de 59 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 25 ans.
- Multiples partenaire : 04.

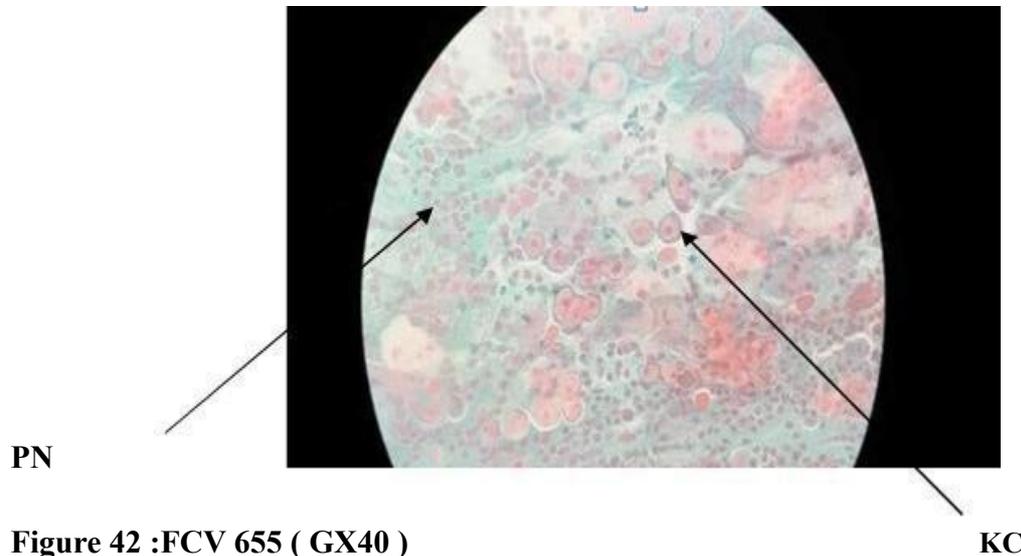


Figure 42 :FCV 655 (GX40)

PN : Polynucléaire ; **KC** : Cellule de Koilocyte

- Infection à HPV, présence de cellule koilocyte dans un fond très inflammatoire.

FCV N° : 688

- Femme âgée de 58ans.
- Age de premier rapport sexuel : 20ans.
- Présence d'une infection à répétition.

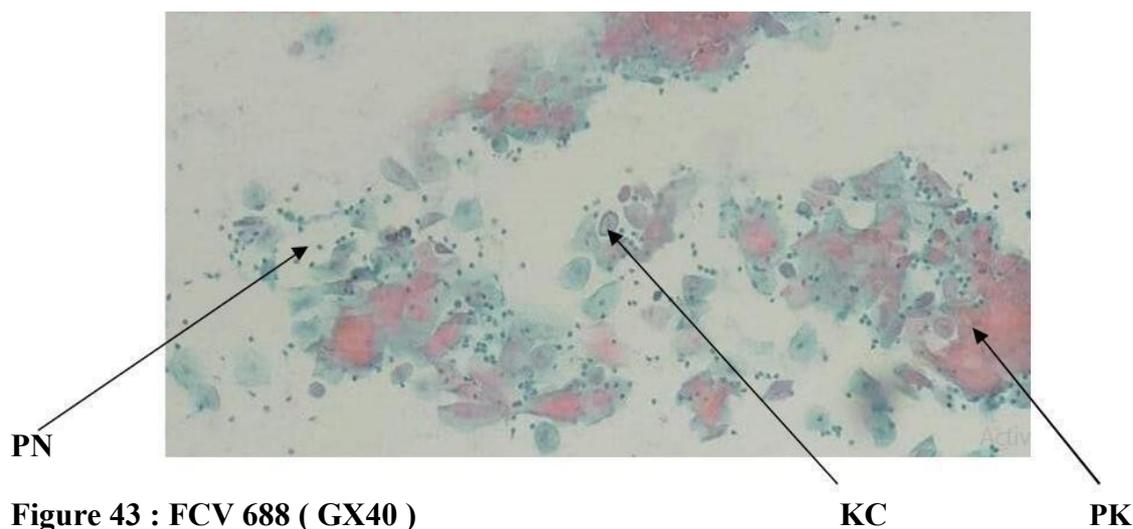


Figure 43 : FCV 688 (GX40)

PN : Polynucléaire ; **PK** : Parakeratose ; **KC** : Cellule de Koilocyte

- Infection à HPV, présence des cellules parakiratosique dans un fond inflammatoire.

FCV N° : 1319

- Femme âgée de 29 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 20ans.
- Présence de l'infection à répétition.

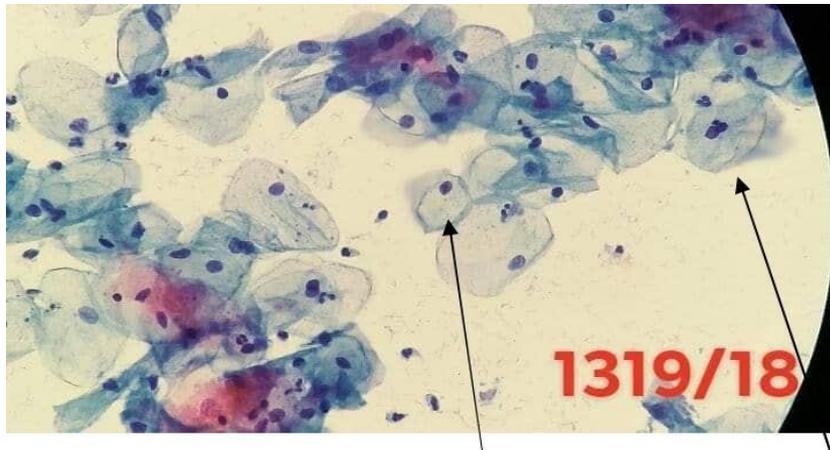


Figure 44 :FCV 1319 (GX40)

KC

cellule à noyau binuclée

- Infection à HPV avec la présence de cellule koilocytaire et des cellules superficielles à noyau binuclée .

FCV N° : 1354

- Femme âgée de 51 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 16 ans.
- Tabac : positif .

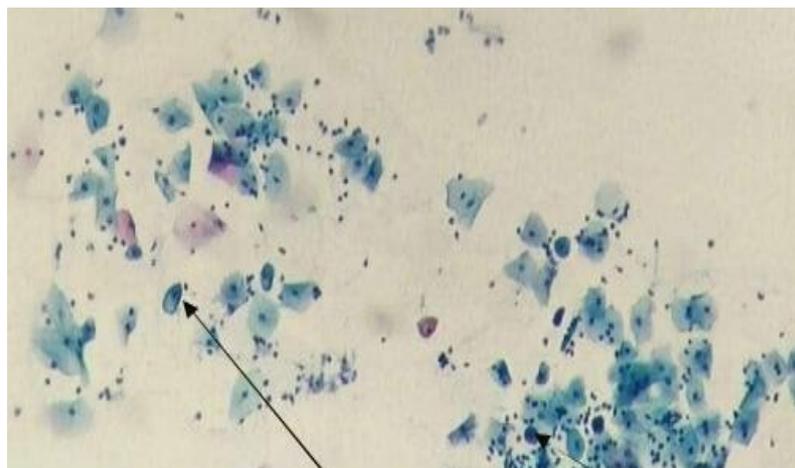


Figure 45 : FCV 1354 (GX10)

CK

Cellule profond

- Infection à HPV avec une cervicite érosive non spécifique.

FCV N° : 1367

- Femme âgée de 42 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 25 ans.

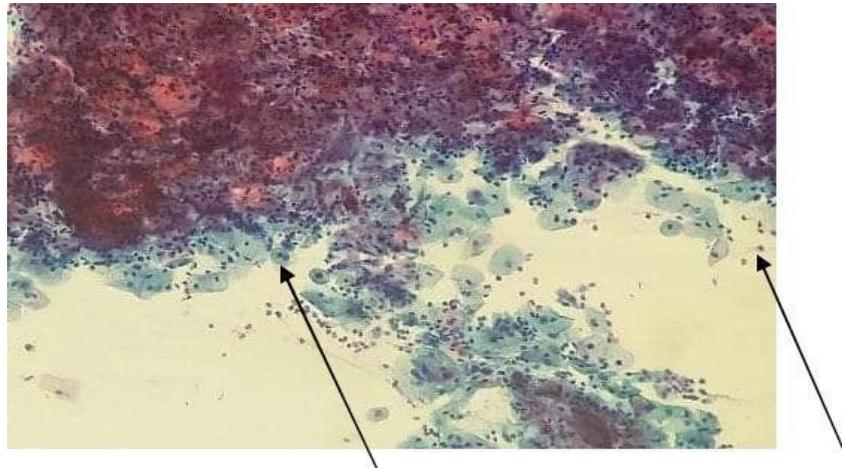


Figure 46: FCV 1367 (GX10)

CK à noyau binuclée

Polynucléaire

- Cervicite non spécifiques avec des anomalies de cellule koilocytaire provoqué par HPV dans un fond inflammatoire .

II/ Les critères cytologiques des lésions cervicales précancéreuses

Les lésions intra-épithéliales du col sont souvent causées par les types de HPV oncogènes et sont des précurseurs du cancer du col, toutefois la majorité des lésions intra épithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée. Et d'après la lecture de frottis, ces lésions sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer (**Edith et Sylvie, 2003**).

II.1 Les lésions intra-épithéliales de bas grade

Prépondérance de cellules intermédiaires et superficielles.

Noyau : modérément augmenté de volume jusqu'à 3 fois celui de la cellule intermédiaire et légèrement irrégulier, binucléation .

Chromatine : granuleuse, réticulaire, homogène ,hyperchromatisme

Rapport nucléo_cytoplasmique légèrement augmenté.

Membrane nucléaire légèrement épaissie.

FCV N° : 847

- Femme âgée de 36 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 24 ans.
- Présence de l'infection à répétition .

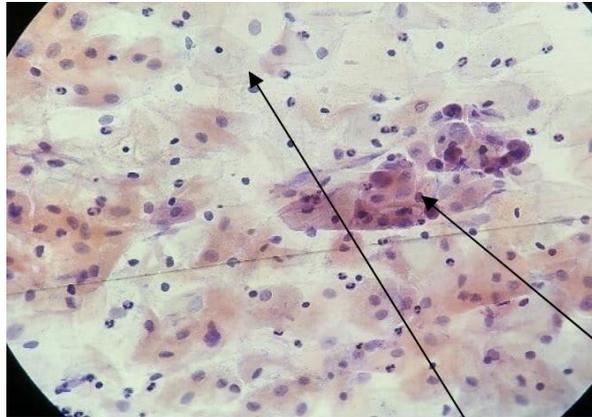


Figure 47 :FCV 847(GX40)

CS

CI

CI : Cellule intermédiaire ; CS : Cellule superficielle.

- Cytologie : lésion de bas grade, présence de cellule intermédiaire et superficielle avec un noyau augmenté de volume, légèrement hyperchrome et un contour irrégulier.

FCV N° : 612

- Femme âgée de 47 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 19 ans.
- Tabac : positive.

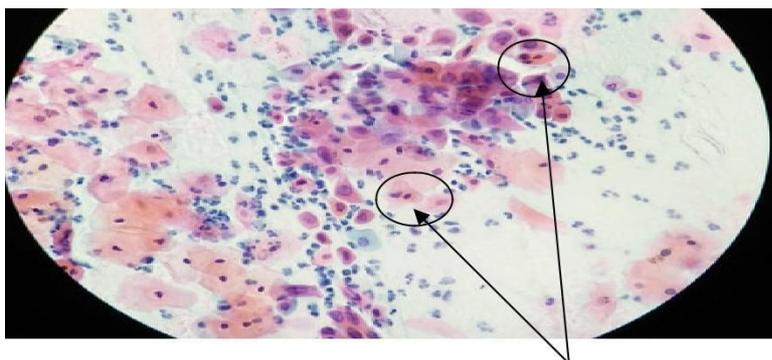


Figure 48 :FCV 612 (GX40)

Cellules Multinucléaires

- Cytologie lésion de bas grade : présence des cellules superficielles et intermédiaires avec des noyaux multinucléaires et légèrement hyperchrome .

FCV N° : 1066

- Femme âgée de 40 ans.
- Age de premier rapport sexuel :17 ans.
- Tabac : négative.
- Gestation :06 , Parité : 05 , ABRT : 01 .

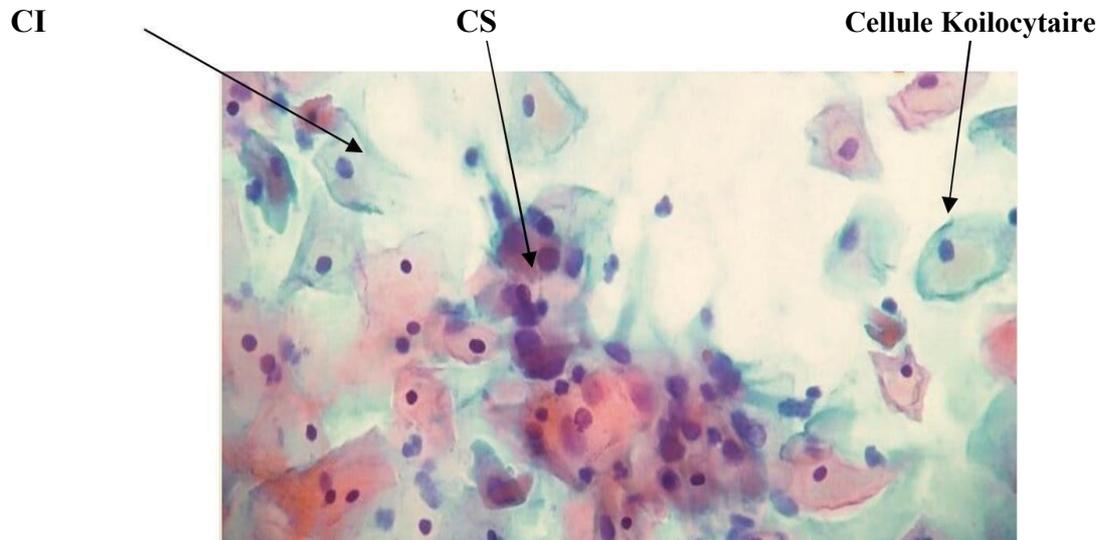


Figure 49 :FCV 1066 (GX40) ; CI : Cellule intermédiaire ; CS : Cellule superficielle ; KC : Cellule de Koilocyte.

- Cytologie : lésion de bas grade avec la présence des cellules Koilocytaires , présence des cellules intermédiaires et superficielles dans un fond propre avec un noyau de volume augmentée , à chromatine légèrement dense .

II.2 Les lésions intra-épithéliales de haut grade :

Prédominance de cellules parabasale et basale.

Noyau : très irrégulier que dans la dysplasie légère, hyperchromasie .

Chromatine : grossièrement granuleuse, réticulaire.

Rapport nucléo cytoplasmique est augmenté.

Membrane nucléaire : indentée, épaissie.

FCV N° : 105

- Femme âgée de 50ans.
- Age de premier rapport sexuel : 20 ans.
- Tabac : négative.

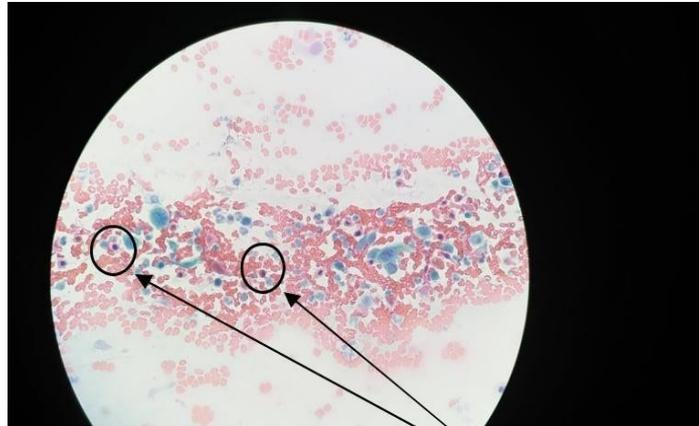


Figure 50 :FCV 105-1 (GX40)

Cellules profond

- Cytologie : lésion de haut grade : Présence des cellules profond (basale) à noyau foncé hyperchrome.

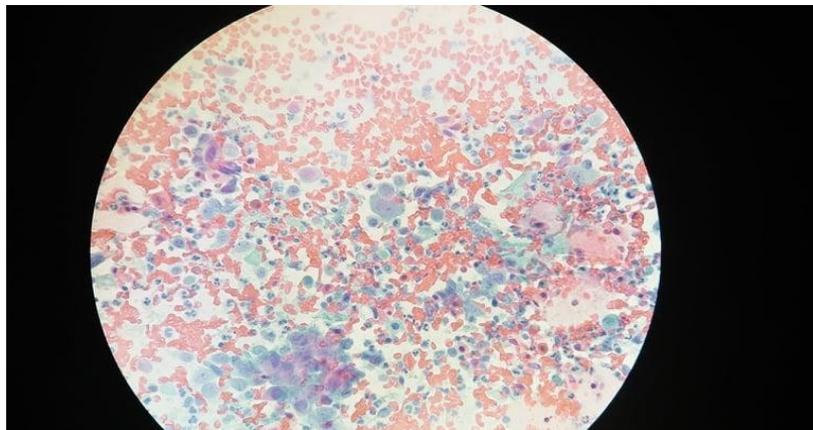


Figure 51 :FCV 105-2 (GX40) :

- Cytologie lésion de haut grade :métaplasie avec différents tailles des noyau (anisocaryose) hyperchrome. Placard des cellules basales et cellules isolés avec rapport nucléocytoplasmique élevé, à chromatine irrégulier , mottée par endroits, présence des hématies dans le fond sans nécrose.

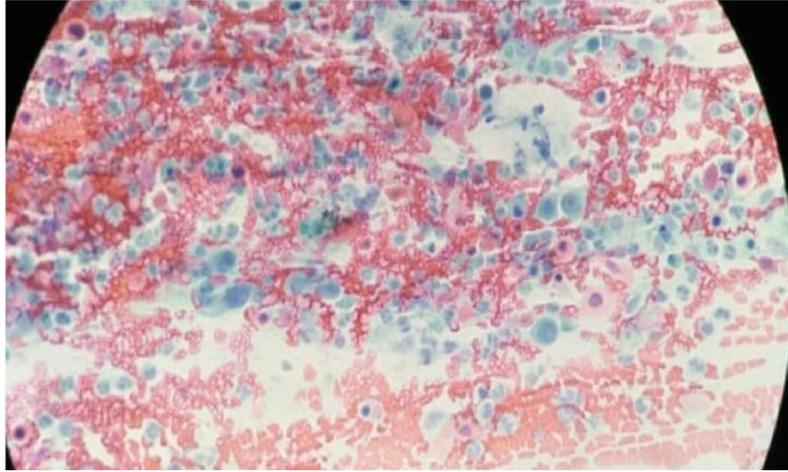


Figure 52 :FCV 105-3 (GX40)

- Cytologie : lésion de haut grade, présence des cellules profond à noyau hyperchrome dans un fond hémorragique, polynucléaire nécrose. Carcinome épidermoïde invasif.

FCV N° : 612

- Femme âgée de 47 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 19 ans.
- Tabac : positive.

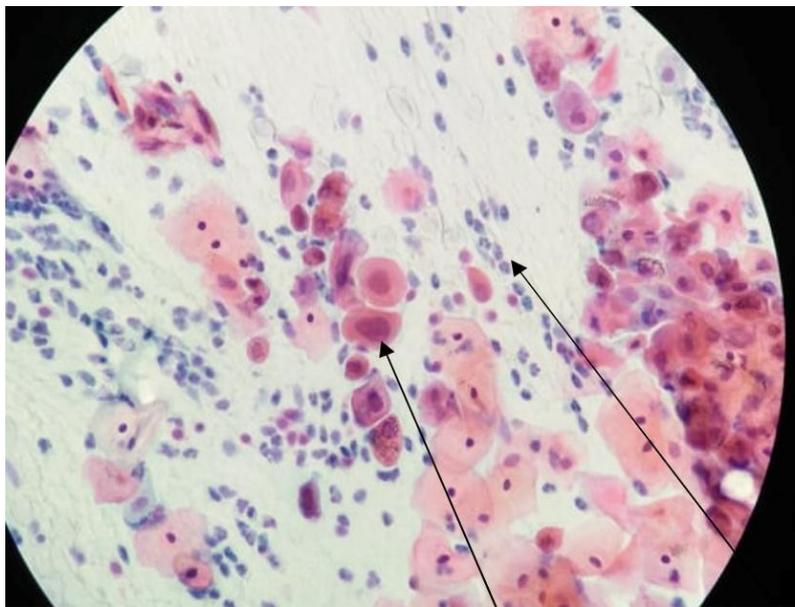


Figure 53 :FCV 612-2 (GX40)

Cellule profond

Polynucléaire

- Présence des cellules profond à noyau hyperchrome en placard isolé dans un fond très inflammatoire.

II.3 Les lésions intra-épithéliales de ASCH :

Noyau augmenté de taille, légèrement hyperchromatique .

Rapport nucléo- cytoplasmique est augmenté.

Présence de quelques cellules en file indienne.

Nucléoles non apparent.

FCV N° : 06

- Femme âgée de 60 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 15 ans.
- Tabac : positive.

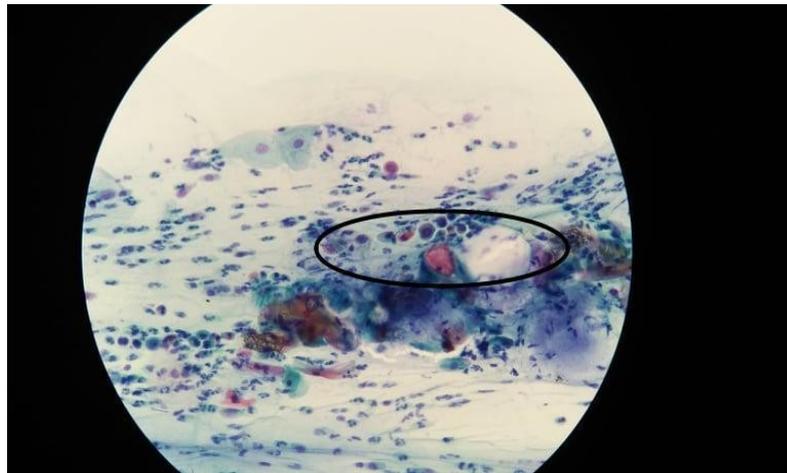


Figure 54 :FCV 06 (GX40)

- Présence de quelques cellules en fil indienne avec des modifications cytonucléaires
- .ASCH**

FCV N° : 935

- Femme âgée de 25 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 19 ans.
- Tabac : négative .

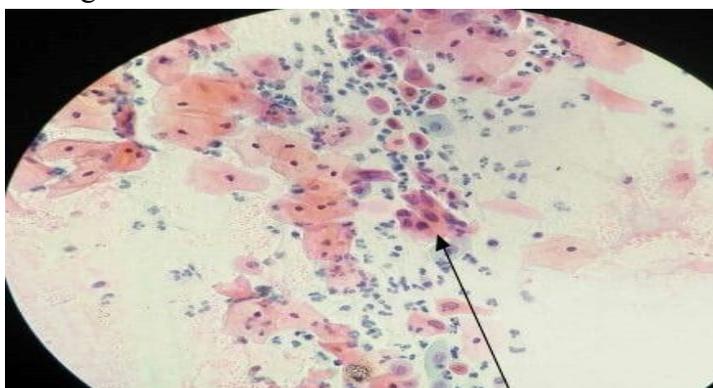


Figure 55 :FCV 935 (GX40)

Cellule profonde

- Présence de cellule profond avec des modifications atypies cytonucléaires (hyperchromasie, augmenté du volume) dans un fond très inflammatoire.

FCV N° : 1066

- Femme âgée de 40ans.
- Age de premier rapport sexuel : 17 ans.
- Tabac : négative.
- Gestation : 06 , Parité : 05 , ABRT : 01 .

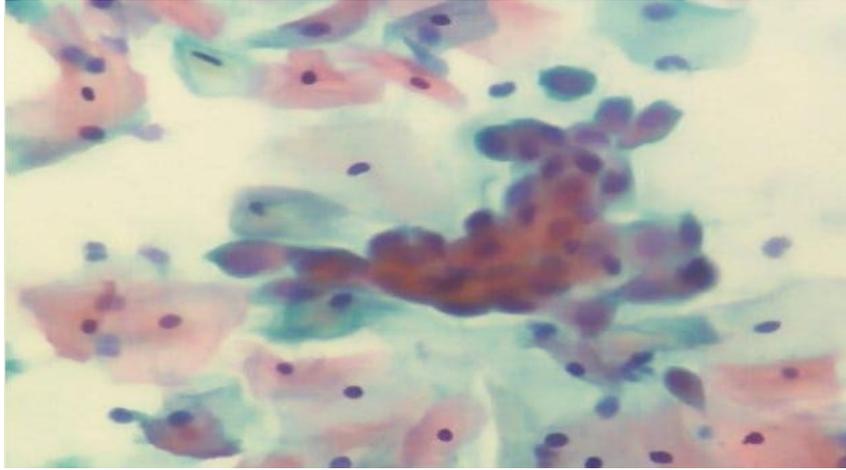


Figure 56:FCV 1066 (GX40)

- Présence des cellules de Koilocytaires , zone de métaplasie immature avec des atypies cytonucléaire, cytoplasme éosinophile. **ASCH**

II.4 Les lésions intra-épithéliales de AGC (Atypie des Cellules Glandulaire endocervicales) lésionnelles

Disposition en bandes ou en rosettes avec bordures mal définies.

Noyau élargi, allongé et serré augmenté de volume avec un rapport nucléo- cytoplasmique perturbé.

Arrangement en palissade avec protrusion du noyau.

Cytoplasme réduit.

Perturbation de l'architecture avec perte du nid d'abeille.

Variation dans la forme et la taille du noyau avec des formes irrégulières.

FCV N° : 555

- Femme âgée de 48ans.
- Age de premier rapport sexuel : 39 ans.
- Tabac : négative.

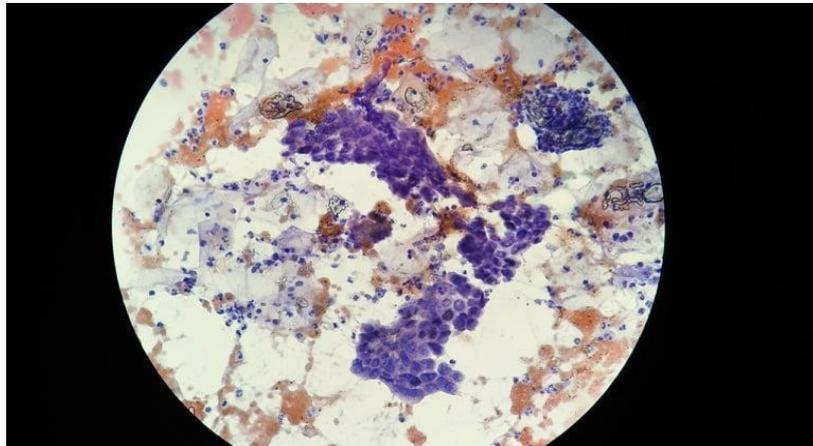


Figure 57 : FCV 555 (GX40)

- Cytologie : lésion **AGC lésionnel** .Placard des cellules endocervicale dense avec une perte de la polarité.

FCV N° : 690

- Femme âgée de 52 ans.
- Age de premier rapport sexuel : 22 ans.
- Tabac : négative.
- Présence d'une infection à répétition.

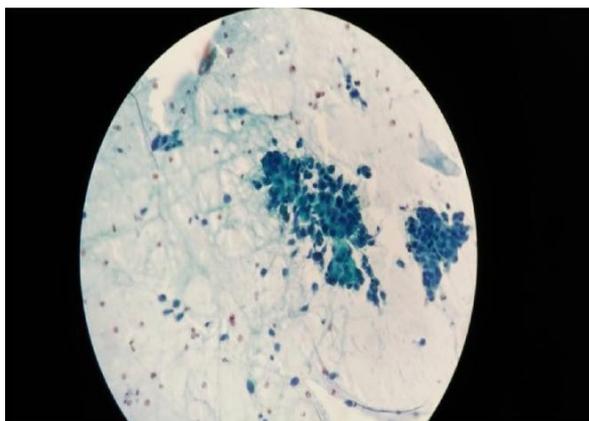


Figure 58 : FCV 555-1 (GX40)

Amas des cellules endocervicale

- Cytologie lésion **AGC lésionnel**.

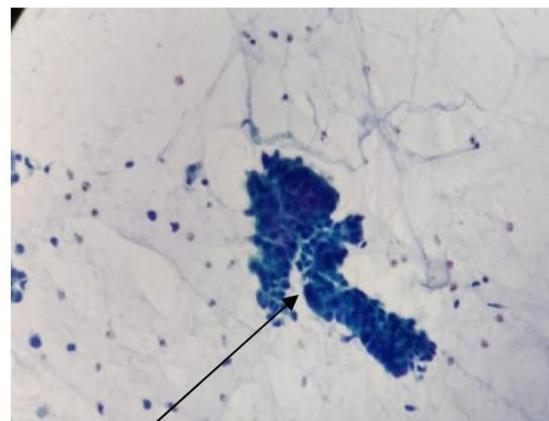


Figure 59 : FCV 555-2(GX40)

Replicon Info

Type	Name	RefSeq
Chr	-	NC_001526.4

Genome Region

Human papillomavirus type 16, complete genome

Find:

Genes

NC_001526.4: 1..7.9K (7.9Kbp)

E1^E4

Gene: E1^E4
 Location: 1..2,756
 Length: 2,756 nt
 [Positional Info]
 NC_001526.4 position: 2,593

CDS: YP_009268708.1
 Title: cell cycle modulating protein E1^E4
 Comment: Spliced. E1^E4. Contributes to the replication of the viral plasmid gene
 Location: 1..2,756
 [Length]
 Span on NC_001526.4: 2,756 nt
 CDS length: 279 nt
 Protein length: 92 aa
 [Positional Info]
 NC_001526.4 position: 2,593
 Protein position: 39
 Protein sequence: PPRPIPKPSPWAPKK[H]RRLSSDQDQSQTPE
 [Qualifiers]
 experiment: EXISTENCE:

Download: [YP_009268708.1](#)

Links & Tools
 View GeneID: [1489076 \(E1^E4\)](#)

BLAST Genomic: [NC_001526.4 \(1..2,756\)](#)
 FASTA View: [NC_001526.4 \(1..2,756\)](#)
 GenBank View: [NC_001526.4 \(1..2,756\)](#)
 BLAST Protein: [YP_009268708.1](#)
 FASTA View: [NC_001526.4 \(1..2,756\)](#), [YP_009268708.1](#)
 GenBank View: [NC_001526.4 \(1..2,756\)](#), [YP_009268708.1](#)

ou are here: NCBI > Genomes & Maps > Genome

SETTING STARTED RESOURCES

Figure 61 : Interaction entre les protéines E1^E4

- On peut lire quelques informations concernant cette interaction entre E1^E4 (taille de 2756nt avec un CDS de 279 nt et 92 Acides aminés). Si on veut avoir le contexte génomique de cette interaction on peut juste cliquer sur son View GeneID et on aura sa description (figure 62) renseignée par la flèche rouge .

Summary

Gene symbol: E1^E4
 Gene description: cell cycle modulating protein E1^E4
 Locus tag: HpV16gp5
 Gene type: protein coding
 RefSeq status: PROVISIONAL
 Organism: Human papillomavirus type 16
 Lineage: Viruses; dsDNA viruses, no RNA stage; Papillomaviridae; Alphapapillomavirus

Genomic context

Sequence: NC_001526.4 (1..2756)

NC_001526.4

[1 ▶]

E1^E4

E1

E2

E5

L2

L1

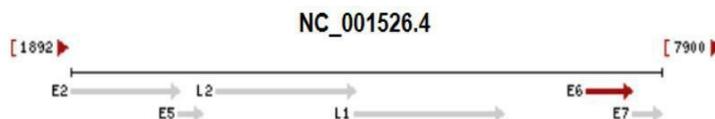
[6292 ▶]

Figure 62 : Contexte génomique de l'interaction protéique E1^E4

➤ Contexte Génomique du HPV 16

Genomic context ↑ ?

Sequence: NC_001526.4 (7125..7601)



Human papillomavirus type 16, complete genome

NCBI Reference Sequence: NC_001526.4

[GenBank](#) [FASTA](#)



Figure 63 : Description du contexte génomique du HPV

De la figure 64, on voit que les flèches vertes, renseignées correspondent aux deux protéines E6, E7 chacune d'elle à sa position précisée à savoir pour E6 (7100 – 7600) et respectivement pour E7 (7600 – 7900) . Par contre, les flèches rouges dans cette figure, désigne les protéines transformées à savoir les oncoprotéines E5, E6 et E7 dont les ID respectifs sont (NP_0413251, NP_009268707_1 et NP_041326_1)

Aussi, de la même figure, on peut voir la position de la « TATA_box » qui commence à (7,107- 7,113) d'une longueur de 7 nt

❖ Structure 3D du virus HPV 16

Pour voir la modélisation de la structure 3D du virus HPV 16, on doit se rendre sur la base de données EMBL-EBI .

La modélisation de notre virus est ainsi colorée en fonction des différentes protéines qui le constitue (figure 64)

[3j6r](#) Electron cryo-microscopy of Human Papillomavirus Type 16 capsid

Cardone G, Moyer AL, Cheng N, Thompson CD, Dvoretzky I, Lowy DR, Schiller JT, Steven AC, Buck CB, Trus BL

MBio (2014) [PMID: [25096873](#)]

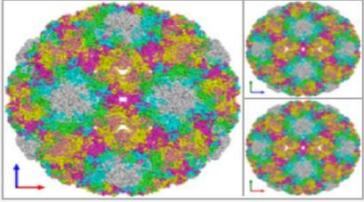
Source organism: [Human papillomavirus type 16](#)

Assembly composition: protein only structure

 PDBe-KB: [P03101](#)

[3D Visualisation](#) [Download files](#)

Electron Microscopy
9.1Å resolution
Released: 23 Jul 2014



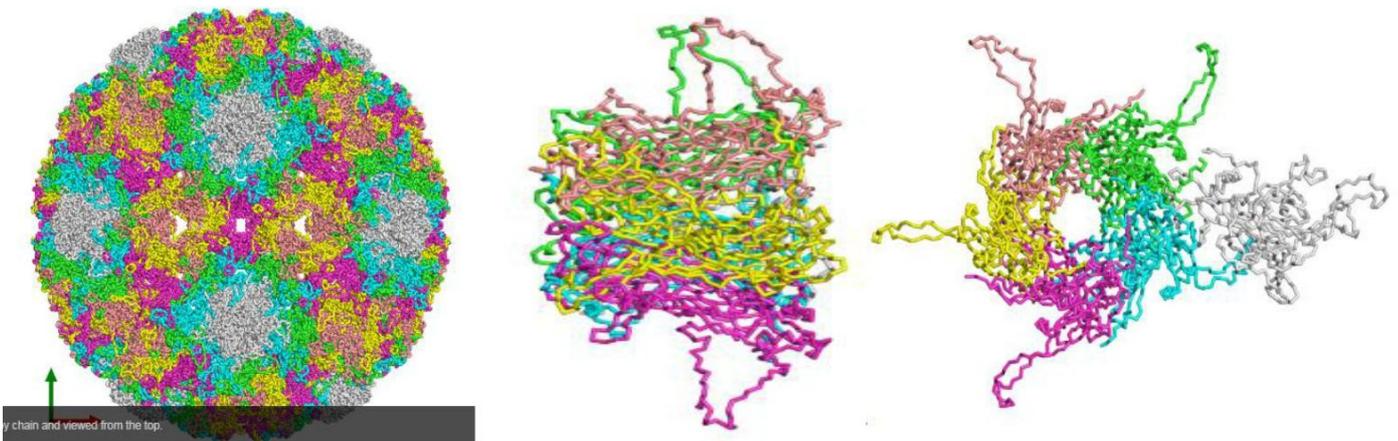


Figure 64 : Structure 3D du virus HPV 16 (vue de plusieurs angles)

Arbre phylogénétique HPV 16

En allant sur la base de données spécialisée « uniPort.org », l'arbre phylogénétique de l'évolution et interaction protéinique du virus HPV, peut être obtenue grâce à l'alignement multiple, dont les scores se calcule à partir de la matrice des événements mutationnels des différentes séquences (figure 65) .

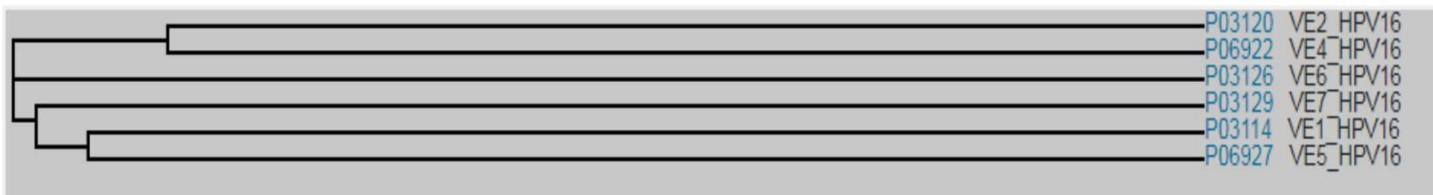
Entry	Entry name	Protein names	Organism	Gene name
P03114	VE1_HPV16	Replication protein E1	Human papillomavirus type 16	E1
P03120	VE2_HPV16	Regulatory protein E2	Human papillomavirus type 16	E2
P06922	VE4_HPV16	Protein E4	Human papillomavirus type 16	E4
P06927	VE5_HPV16	Probable protein E5	Human papillomavirus type 16	E5
P03126	VE6_HPV16	Protein E6	Human papillomavirus type 16	E6
P03129	VE7_HPV16	Protein E7	Human papillomavirus type 16	E7

P03114	VE1_HPV16	345	VLQHSFNDCTFELSQMVGWAYDNDIVDDSEIAY-KYA-QLADTNSNASAFKLSNSQA---	399
P03120	VE2_HPV16	190	GQ---VILCPTS-----VFSSNEVSSPEIIRQHLANHPAATHTKAVALGTEETQTTIQ	239
P06922	VE4_HPV16	1	-----MADPAATKYPLLKLLGSTWPTPP	25
P06927	VE5_HPV16	75	---H-----	75
P03126	VE6_HPV16	132	-----F-----H	133
P03129	VE7_HPV16	11	-----YMLDLQPETTDLY-CYE-QLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPD	48
P03114	VE1_HPV16	400	----KIVKDCATMCRHYKRAEKKQMSMSQWIKYRCDRVDDGGDWKQIVMFLRYQGVEFMS	455
P03120	VE2_HPV16	240	RPRSEP--DTGNPCHTTKL-----LHRDSVDSAP	266
P06922	VE4_HPV16	26	RPIPKP--SPWAPKHRRL-----SSDQDSQTP	52
P06927	VE5_HPV16	76	-----	75
P03126	VE6_HPV16	134	NIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL-----	158
P03129	VE7_HPV16	49	RAHYNIVTFCK-----CDST-----	64
P03114	VE1_HPV16	456	FLTALKRFLQGIPKKNCILLYGAANTGKSLFGMSLMKFLQGSVICFVNSKSHFWLQPLAD	515
P03120	VE2_HPV16	267	ILTAFNSS-----HKGRINCNSNTTPIVHL	292
P06922	VE4_HPV16	53	E-----	53
P06927	VE5_HPV16	76	-----THARFLIT----	83
P03126	VE6_HPV16	159	-----	158
P03129	VE7_HPV16	65	-----LRICV--QSTHVDIRTLED	81
P03114	VE1_HPV16	516	AKIGMLDDATVPCWNYIDDNLRNALDGNLVSMVVKHRPLVQLKCPPLLITS--NINAGTD	573
P03120	VE2_HPV16	293	-----GDANTLKCLRYRFFKKHCTLYTAVS	316
P06922	VE4_HPV16	54	-----TPATPLSCCTE-----TQWTVLQ	71
P06927	VE5_HPV16	84	-----	83
P03126	VE6_HPV16	159	-----	158
P03129	VE7_HPV16	82	LLMGTLG-----IVPICSQK-----	97

Figure 65: Alignement multiple de toutes les séquences des protéines HPV_16

- La figure 65, représente un alignement multiple réalisé à fin de dessiner l'arbre phylogénétique de l'ensemble des protéines du HPV 16. Ainsi, de l'alignement des séquences on remarque une multitude de « tirets », ces tirets représentent des « indels » ou « mismatches » entre les séquences, par contre les acides aminés colorés en rouges représentent les événements mutationnels entre les séquences. Ces événements nous ont permis la construction de l'arbre suivant (figure 66).

Tree



Highlight Taxonomy

Figure 66 : arbre phylogénétique des protéines du virus HPV

- On remarque dans l'arbre phylogénétique, que chaque protéine est en interaction avec la protéine de régulation /Réplication, comme c'est le cas par exemple entre le Protéine E4 qui interagie avec la E2 qui est une protéine de régulation, E7 interagis avec E1 etc.

Discussion Générale

Dans le monde, environ 2 millions de cancers gynécologiques apparaissent chaque année, ce qui représente presque de 50% des cancers féminins (**Sancho-Garnier, 2013**).

Le cancer de col utérin est un cancer à évolution lente. IL se développe progressivement, à partir des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaître spontanément, persistent ou évoluent progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer, appelée cancer *in situ*, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif.

- Il est d'origine épithéliale parmi lesquels les carcinomes épidermoïdes (CE), qui sont les plus fréquents (80 à 90 %), et les adénocarcinomes (ADC), qui sont plus rares (10% à 20%) . (**Tortora, 2007**).
- Son incidence et sa mortalité ont diminué pendant ces 20 dernières années grâce au dépistage cytologique et au traitement des lésions précancéreuses, qui sont associées à certains types de papillomavirus dits oncogènes (**Monge, 2007**).
- Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique (INSP) en 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer.

Vu l'importance de ce problème de santé et afin de contribuer à mieux cerner certains aspects de l'étiologie du cancer du col utérin en Algérie, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective qui a porté sur **6209** frottis adresser aux différents unités dans la wilaya de TIPAZA pendant toute l'année 2018, (du 01/01/2018 jusqu'au 31/12/2018).

L'étude que nous avons entreprise est une étude dont le but d'évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus. Toutes les données statistique de notre étude ont été traitées à l'aide de logiciel Microsoft Office EXCEL 2016 .

❖ Prévalence de nombre HPV par unité

Les résultats HPV+ les plus importants étaient enregistré aux unités de KOLEA et BEN AZZOUZ avec des pourcentages de 10.56% et 10.42% respectivement, est cela est dû probablement au taux de participation au dépistage et à la raison d'une campagne d'information et de sensibilisation relativement importante en cette Daïra, par rapport aux autres unités. Mais ça reste en deçà des objectifs du programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus lancé depuis 2001 en Algérie.

Le rôle professionnel de santé est très important. Il est recommandé que les services doivent faire partie d'un vaste programme destiné à améliorer la santé sexuel. Parallèlement, il est indispensable de mener une action concertée et coordonnée pour sensibiliser la population à la prévention et au dépistage du cancer du col par tous les moyens notamment les moyens audio visuels (**OMS, 2007**).

❖ **Répartition de nombre de frottis en fonction de la tranche d'âge**

Notre étude nous a permis de constater que le dépistage s'effectue assez tardivement, puisque la majorité des femmes dépistées l'ont réalisé entre [35- 39] ans et [40- 44] ans 17.99% et 18.23% respectivement, alors que normalement il doit commencer aux alentours de la première tranche d'âge (25- 30) ans.

❖ **Répartition des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge**

Les individus les plus touchés par l'infection à HPV sont situés entre [40- 44] ans et [45- 49] ans avec des pourcentages de 16.95% et 19.96% respectivement, et l'incidence diminue après 60 ans.

Cela pourrait être expliqué par l'utilisation de contraceptifs oraux à longue durée, à un déséquilibre hormonal retrouvé surtout lors de la période de pré-ménopause.

D'après (**Duport, 2008**) la plus part des cas des cancers du col sont diagnostiqués chez les femmes à partir de 40 ans, le frottis doit être effectué bien avant de cet âge .

❖ **Les facteurs de risque**

Le cancer du col utérin est une maladie d'origine infectieuse avec l'interaction de plusieurs cofacteurs qui interviennent dans l'apparition et le développement de cette maladie. Nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque suivants : le tabac, le multipartenaire, le mariage précoce, et l'infection génitale.

➤ **Tabagisme**

Dans notre étude le tabac représente le taux le plus bas 8,10% si on le compare avec d'autres facteurs de risques , cela peut être expliqué par le fait que la consommation de tabac chez les femmes est un sujet tabou, et d'autre part les malades sont souvent exposés au tabagisme passif, alors que le tabac est considéré comme un facteur de risque dans la majorité des cancers.

Le tabac augmente très fortement le risque de développer un cancer du col de l'utérus. Il est devenu, en quelques années, le facteur de risque le plus important, après l'infection par le virus du papillome humain HPV (**Hausen, 2008**). Ce risque relatif est en fonction du: Nombre de cigarettes consommées par jour, La durée d'exposition au tabac et L'utilisation de cigarette sans filtre (**Khadiri, 2003**).

➤ **Le mariage précoce**

Dans notre étude 21.66% des femmes ont eu des rapports sexuels très précoces (entre 15 et 18 ans) , L'activité sexuelle précoce accroît le risque du cancer du col de l'utérus puisqu'un grand nombre des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions. Nos résultats sont en accord avec la littérature car le cancer du col de l'utérus est plus fréquent chez les femmes ayant eu des rapports

sexuels très tôt car l'infection à HPV serait facilitée par l'existence d'un système immunitaire pas encore complètement mature (**Mubiayi, 2000**)

➤ **Multiplicité des partenaires**

C'est une notion difficile à la préciser car elle représente un sujet tabou. Elle a été précisée selon la situation familiale des sujets. Dans la population malade la multiplicité des partenaires est représentée chez 9.42 % des femmes qui sont mariées au moins deux fois.

Le risque est plus élevé si on a des relations sexuelles avec de nombreux partenaires, probablement en raison d'une plus grande exposition au HPV, qui est souvent transmise sexuellement. Cependant, une femme peut être infectée par le HPV même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel (**Mubiayi, 2000**).

➤ **L'infection génitale**

Dans la population malade, l'infection génitale est représentée chez 21.85 % des femmes.

Les femmes qui sont à la fois infectées par le HPV et un autre agent sexuellement transmissible, comme le Chlamydia trachomatis ou le virus de l'herpès, sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas Co-infectées.

Une analyse groupée de sept études cas-témoins examinant l'effet de l'infection par le VHS-2 dans l'étiologie du cancer invasif du col utérin a montré que parmi les femmes positives au HPV, le virus de l'herpès était associé à une multiplication par trois du risque de développer un cancer du col utérin après correction pour d'éventuels facteurs de confusion. (**Smith JS,2002**)

➤ **Autre**

Cette catégorie qui regroupe autres cofacteurs qui augmentent le risque de développer des lésions précancéreuses, tel que la multiparité, l'infection par le VIH, et l'utilisation prolongés de contraceptif oraux, et quelle représente un taux très important de 38.98%.

➤ **Nombre de grossesse**

La parité élevée est considérée comme un cofacteur de l'infection à HPV, femmes malades, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin. Celles qui ont eu sept ou plus avaient 3,8 fois plus de risque (**Munoz, 2002**).

➤ **L'infection par le VIH**

Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types de HPV à risque élevé, et risquent de développer des lésions précancéreuses (et de les développer plus rapidement) que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge. (**de Sanjose S, Palefsky J 2003**).

➤ **Utilisation prolongée de contraceptifs oraux**

Les recherches semblent montrer qu'il existe une relation potentielle à long terme entre l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux et le développement du cancer du col utérin. Une analyse de données groupées à partir de 10 études cas-témoins de patientes atteintes d'un cancer du col invasif, pense que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque de cancer du col jusqu'à quatre fois chez les femmes ayant une infection à HPV. (**Moreno V, et al**).

❖ **Répartition des frottis HPV + par type de lésion**

L'infection par HPV représente l'une des maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Il est bien démontré que le HPV joue un rôle primordial dans le développement des lésions intra-épithéliales et des cancers génitaux, surtout au niveau du col utérin (**Walker et al., 2001**).

Selon notre étude statistique on estime que 40.87% de ces types d'agents ne sont pas oncogènes et celle des anomalies intra-épithéliales et des lésions précancéreuses représente environ 59%, dont 25.61% sont des lésions de bas grade et 25.05% sont des ASCH.

Selon l'ANAES, les lésions de bas grade variaient de 10,7 % à 47 %, un contrôle de colposcopie avec biopsies dirigées après un frottis évoquant une lésion de bas grade est recommandé (**Anaes 1998**).

En ce qui concerne les lésions de haut grade, notre résultat est révélé un taux de (1,88%) , ce qui est concorde à celle rapportée par une étude menée au niveau de la wilaya de Bechar (3,91%) par (**Chiah ;2014**).

- Les papillomavirus infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiennes vraisemblablement au profit d'une microlésion, ces cellules se divisent, certaines d'entre elles migrent vers le niveau supérieur où elles se différencient. Cette différenciation nécessite l'utilisation de la machinerie cellulaire de réplication de l'hôte pour la synthèse de l'ADN viral. Cependant, le virus stimule la progression de l'étape G vers l'étape S du cycle cellulaire dans la cellule hôte ainsi les cellules se différencient, les gènes viraux s'activent et l'ADN viral se réplique, ces différentes étapes aboutissent à la formation de nouvelles particules virales après synthèse des protéines de la capsid.
 - Les lésions qui évoluent généralement vers un cancer sont caractérisées par une rupture du génome d'HPV qui s'intègre dans l'ADN de l'hôte. Cette étape est considérée comme une étape irréversible conduisant à la transformation cancéreuse. **Doorbar (2005)**.
 - D'après **Monsonogo (2006)** et **IARC (2007)**, il a été démontré que deux protéines virales étaient principalement impliquées, qui sont les protéines précoces E6 et E7.
- La protéine E6 est impliquée dans la progression vers un phénotype malin, elle représente l'antigène le plus incriminé dans le processus d'oncogenèse de l'HPV. Suite à l'infection par HPV, E6 interfère avec les voies de signalisation cellulaire pour créer un environnement favorable à la réplication de l'ADN viral, ainsi les contrôles

de surveillance de la cellule qui sont activés dans les cellules infectées. Elle permet également à la cellule infectée d'échapper à l'arrêt du cycle cellulaire donc à l'apoptose en favorisant la dégradation de p53 ce qui entraîne une accumulation des dommages causés à l'ADN, et par la suite dans la malignité. **Mantovani et Banks (2001)**,

- D'après **Dyson et al (1992)**, la protéine E7 interfère avec les voies de signalisation incluant la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Durant l'infection par l'HPV, E7 interagit avec la fonction de la protéine de rétinoblastome permettant d'induire la dégradation protéolytique de la pRB. Ainsi le complexe pRb/E2F se déstabilise, il en résulte la libération de l'activité transcriptionnelle E2F, et donc l'activation des régulateurs du cycle cellulaire sensible à l'E2F comme cdc25 et les cyclines E et D qui augmentent ce qui induit l'entrée de la cellule dans la phase S.
- Enfin , selon **Zur Hausen (2002)**, l'action combinée des oncoprotéines E6 et E7 conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée qui s'accompagne d'anomalies génétiques qui peuvent conduire à l'immortalisation puis à la transformation de la cellule infectée par HPV.



Le cancer du col utérin a un impact très important sur la vie des femmes dans le monde, en particulier dans les pays en voie de développement où il constitue la cause majeure de décès, ce qui constitue un problème de santé publique majeur. Ce cancer est associé dans 99 % des cas à une infection par les papillomavirus humains.

Dans notre étude, on note le rôle des *papillomavirus humains* et le mécanisme majeur par lequel ces virus contribuent à la progression et à l'initiation de la néoplasie basé sur l'expression des deux oncoprotéines virales E6 et E7 qui vont agir notamment au niveau de points clés du cycle cellulaire. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation, ils existent d'autres cofacteurs contribuent à ce processus.

Dans cette présente étude nous avons tenté de mettre en évidence les principales lésions observées avec différents stades d'évolution précancéreuse.

Les cellules ont subi différents changements architecturaux avant de devenir cancéreuses. Ces dernières prennent forme après plusieurs stades commençant par les cervicites détecté sur les FCU, qui deviennent dysplasie et néoplasie en absence de dépistage et traitement adéquat. Différents aspects cytologiques et histologiques ont été soulevés tels que : les lésions intraépithéliale de bas grade qui se caractérise généralement par la présence des koilocytes, les lésions de haut grade ainsi que la lésion ASCH et AGC.

À la lumière des données recueillies, il paraît certain que l'instauration d'une politique de dépistage du cancer du col de l'utérus reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. En effet, elle peut être dépistée très tôt grâce à :

- La réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis réalisé tous les 3 ans (**Bergeron et al., 2005 ; Kitchener et al., 2006**).
- Par ailleurs, la prévention primaire par la vaccination contre les papillomavirus humains représente une nouvelle piste dans la lutte contre le cancer du col en prévenant le développement des lésions précancéreuses même si leur efficacité sur les cancers invasifs n'est pas encore évaluable (**Bernard et al., 2013**).
- Utiliser d'autres techniques de détection comme la PCR en temps réel pour le dépistage et le diagnostic précoce des lésions précancéreuses.

Références Bibliographique

.....A.....

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

ANORLU, R. I. 2008. What is the significance of the HPV epidemic? *Can J Urol*, 15, 3860-5.

Aubin, F., Pretet, J.L. et Mouglin, C.H. (2003) Papillomavirus humains - Biologie et pathologie tumorale. Éditions EM inter, Éditions TEC & DOC.

.....B.....

Bailey, HH. Chuang, LT . du Pont, NC. Eng ,C. Foxhall,LE. Merrill,JK (2016). American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *Journal of Clinical Oncology* ,34(15), 1803-1812.

Beaudenon, S., and Huibregtse, J.M. (2008). HPV E6, E6AP and cervical cancer. *BMC Biochem. 9 Suppl 1*, S4.

Beaudin, S. (2015). Histologie de l'utérus et classification des lésions (pré)cancéreuses du col. P.1.

Bergvall,M.Melendy,T.Archambault,J(2013). The E1 proteins. *Virology*, 445,35-56 .

Bernard, H.-U. (2002). Gene expression of genital human papillomaviruses and considerations on potential antiviral approaches. *Antivir. Ther. (Lond.)* 7, 219–237.

Blanc, B. (2005) Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer **P 107**.

Bodily, J., and Laimins, L.A. (2011). Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 19, 33–39.

Bosch, F.X., Manos, M.M., Muñoz, N., Sherman, M., Jansen, A.M., Peto, J., Schiffman, M.H., Moreno, V., Kurman, R., and Shah, K.V. (1995). Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 796–802.

Bosch, F.X., and De Sanjosé, S. (2002). Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 4, 175–183.

BOUHADEFA , 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.

Boyer, S.N., Wazer, D.E., and Band, V. (1996). E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res.* 56, 4620–4624.

Braaten, KP. Laufer,MR(2008).Human papillomavirus (HPV), HPV-related disease, and the HPV vaccine. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 1(1), 2.

Bravo,IG et Sanchez,MF(2015) .Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine .*Evol Med Public Health*,2015, 32-51 .

Broker, T.R., Jin, G., Croom-Rivers, A., Bragg, S.M., Richardson, M., Chow, L.T., Vermund, S.H., Alvarez, R.D., Pappas, P.G., Squires, K.E., et al. (2001). Viral latency-the papillomavirus model. *Dev Biol (Basel)* 106, 443–451; discussion 452–453, 465–475.

Burd,EM(2003).Human papillomavirus and cervical cancer.*Clinical microbiology, reviews*,16 (1).

.....C.....

Centre International de Recherche sur le Cancer (2013) : Dernières statistiques mondiales sur le cancer En augmentation à 14,1 millions de nouveaux cas en 2012 .

Chellappan, S., Kraus, V.B., Kroger, B., Munger, K., Howley, P.M., Phelps, W.C., and Nevins, J.R. (1992). Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 4549–4553.

Chow, L.T., Broker, T.R., and Steinberg, B.M. (2010). The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 118, 422–449.

COURSAGET, P. & TOUZE, A. (2006). Les vaccins contre les papillomavirus

Culp TD, Christensen ND (2004): Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 319:152-61.

Culp TD, Spatz CM, Reed CA, Christensen ND (2007): Binding and neutralization efficiencies of monoclonal antibodies, Fab fragments, and scFv specific for L1 epitopes on the capsid of infectious HPV particles. *Virology* 361:435-46.

Czeglédy .J.(2001) :Transmission sexuelle et non sexuelle du papillomavirus humain.; 48 (3-4): 511-7.

.....D.....

Day PM, Lowy DR, Schiller JT (2003): Papillomaviruses infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology* 307:1-11.

Dell G, Wilkinson KW, Tranter R, Parish J, Leo Brady R, Gaston K (2003): Comparison of the structure and DNA-binding properties of the E2 proteins from an oncogenic and a non-oncogenic human papillomavirus. *J Mol Biol* 334:979-91.

Desaintes, C., and Demeret, C. (1996). Control of papillomavirus DNA replication and transcription. *Semin. Cancer Biol.* 7, 339–347.

Diouri, M.K. (2008) Dépistage du cancer du col utérin aux préfectures de rabat et skhirat temara : état des lieux et perspectives. Mémoire présente pour l'obtention du diplôme de maitrise en administration sanitaire et sante publique. Institut national d'administration sanitaire. Maroc. **P 19.**

Doorbar, J. (2005). The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, 32, 7-15.

Doorbar,J(2013). The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*,445,99-114.

Duport, N. (2008) Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Institut de Veille Sanitaire. Paris. **P 5.**

Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., and Zur Hausen, H. (1983). A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 3812–3815.

Dyson, N. (1998). The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev.* 12, 2245–2262.

.....E.....

Edith, A. et Sylvie, V. (2003).L'infection au virus de papillome humain : recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique. Institut nationale de santé publique de Québec. ISBN 2-550-41003-3. P 22-159.

.....F.....

Forget, D. (2010) Cancer du col de l'utérus. Société canadienne du cancer.

.....G.....

Grassmann, K., Rapp, B., Maschek, H., Petry, K.U., and Iftner, T. (1996). Identification of a differentiation-inducible promoter in the E7 open reading frame of human papillomavirus type 16 (HPV-16) in raft cultures of a new cell line containing high copy numbers of episomal HPV-16 DNA. *Journal of Virology* 70, 2339.

Gravitt, P.E. (2011). The known unknowns of HPV natural history. *J. Clin. Invest.* 121, 4593–4599.

Gavillon,N.Vervaet,H.Derniaux,E.Terrosi,P.Graesslin,O.Quereux,C.(2010).How did icontract humain papillomavirus(HPV) ?. *Gynécologie obstétrique et fertilité*,38,199-204.

.....H.....

Hausen HZ et al. Les facteurs environnementaux La découverte de l'infection à papillomavirus virus: prix Nobel de 2008, 2008.

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

HESSEL, L. 2009. [Introduction of vaccination against human papillomavirus in developing countries: update and perspectives]. *Med Trop (Mars)*, 69, 323-6.

Huh, K., Zhou, X., Hayakawa, H., Cho, J.-Y., Libermann, T.A., Jin, J., Harper, J.W., and Munger, K. (2007). Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein associates with the cullin 2 ubiquitin ligase complex, which contributes to degradation of the retinoblastoma tumor suppressor. *J. Virol.* 81, 9737–9747.

.....**I**.....

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

.....**J**.....

Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, Lowy DR, Schiller JT, Day PM (2009): Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus. *J Virol* 83:2067-74.

Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, Jansen KU, Keller PM (1999): The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem* 274:5810-22.

.....**K**.....

Kjaer, s, Chackerian, b, Van den brule, a, Svare, e, Paull, g, Walbomers, j, Schiller, j, bock, j, Sherman, m, Lowy,d. & Meijer, c. l. 2001. high-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *cancer epidemiol biomarkers prev*, 10, 101-6.

Khadiri Lamya. Cancer du col utérin (a propos de 610 cas), 2003.

Khenchouche, A. (2014). Le cancer du col de l'utérus : co-infection par le papillomavirus humain et par l'estien-Barr virus. Thèse de doctorat. Biologie Moléculaire. Sétif. Université Ferhat Abbas Sétif 1.145 p.

Klingelhutz, A.J., Foster, S.A., and McDougall, J.K. (1996). Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature* 380, 79–82.

.....**L**.....

Lanasc, J., Lecomat, P., Merret, H. (2002) .Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France .p 591.

Lee,MS.Park,LS.Norwitz,ER.Koo,JM.Oh,IH.Park,JW.Kim,SM.Kim,YH.Park.CW.Song,YS (2013). Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Propective Study.PLoS One, 8(6), e66368.

Li, X., and Coffino, P. (1996). High-risk human papillomavirus E6 protein has two distinct binding sites within p53, of which only one determines degradation. *J. Virol.* 70, 4509–4516.

Li M, Beard P, Estes PA, Lyon MK, Garcea RL (1998): Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J Virol* 72:2160-7.

Liu, X., Dakic, A., Zhang, Y., Dai, Y., Chen, R., and Schlegel, R. (2009). HPV E6 protein interacts physically and functionally with the cellular telomerase complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 18780–18785.

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

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.

.....M.....

Marianne Naspetti. (2016) Virus HPV - Cancer et immunité .

Monsonogo, J. (2006) Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Éditions Springer, Paris. **P 195.**

Monsonogo, J. (2007) prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, Springer. Paris. France.

Mougin,Ch.Hmbey,O.Gay,C.Riethmuller,D.(2000). Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*,29,p13.

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

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. (March 30, 2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1085–1092

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.

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al (2002) . Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 359(9312):1085–1092 .

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

Mubiayi Ndaye. Histoire du suivi des femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin (Analyse rétrospective de 148cas (1996-1999)), 2000.

Muñoz, N., and Bosch, F.X. (1992). HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. IARC Sci. Publ. 251–261.

Münger, K., and Howley, P.M. (2002). Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res.* 89, 213–228.

Münger, K., Baldwin, A., Edwards, K.M., Hayakawa, H., Nguyen, C.L., Owens, M., Grace, M., and Huh, K. (2004). Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol.* 78, 11451–11460.

.....N.....

Nakahara, T., Nishimura, A., Tanaka, M., Ueno, T., Ishimoto, A., and Sakai, H. (2002). Modulation of the Cell Division Cycle by Human Papillomavirus Type 18 E4. *Journal of Virology* 76, 10914–10920.

Noël, G., Genestie, C., Votadoro, A. (2002). Cancérologie ; Université Pierre et Marie Curie, *Service de radiothérapie.* p.124.

.....O.....

OMS(2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Organisation mondiale de santé.

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.**

.....P.....

Park, H., Lee, S., Lee, I., Ryu, H., Cho, A., Kang, Y., Hong, S., Kim, S., Seong, S., Shin, S., and Kim, T. (2012) Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants : relationship between infection rate and mode of delivery. *Virol J* 12., 9–80.

Patterson NA, Smith JL, Ozburn MA (2005): Human papillomavirus type 31b infection of human keratinocytes does not require heparan sulfate. *J Virol* 79:6838-47.

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.

.....R.....

Ramanakumar, A.V., Goncalves, O., Richardson, H., Tellier, P., Ferenczy, A., Coutlée, F., and Franco, E.L. (2010). Human papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 45 DNA loads and HPV-16 integration in persistent and transient infections in young women. *BMC Infectious Diseases* 10, 326.

Rombaldi,R.Serafini,E.Mandelli,J.Zimmermann,E.Losquiavo,K(2008). Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology J*,5,106 .

Rouquille, N. (2009) Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Thèse du diplôme d'état de docteur en pharmacie.

.....S.....

de Sanjose S, Palefsky J. (November 2002). Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research* 89(2):201–211)

Sapp M, Day PM (2009): Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. *Virology* 384:400-9.

Scheffner M, Huibregtse JM, RD Vierstra, Howley PM (1993) . Les complexes HPV-16 E6 et E6-AP fonctionnent comme une ubiquitine-protéine ligase dans l'ubiquitination de p53. *Cellule.* ; 75 : 495–505.

Sellors, J.W. et Sankaranarayanan, R. (2004) Colposcopie et Traitement des néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Lyon, France, IARC Press.

Segondy, M. (2008) Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires.* - N°405.P. 24.

Sherman ME, Schiffman MH, Lorincz AT, Herrero R, Hutchinson ML, Bratti C, Zahniser D, Morales J, Hildesheim A, Helgesen K, Kelly D, Alfaro M, Mena F, Balmaceda I, Mango L, Greenberg M (1997): Cervical specimens collected in liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer* 81:89-97.

Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. (November 6, 2002). Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 94(21):1604–1613 .

Snellenberg, S., Schütze, D.M., Claassen-Kramer, D., Meijer, C.J.L.M., Snijders, P.J.F., and Steenbergen, R.D.M. (2012). Methylation status of the E2 binding sites of HPV16 in cervical lesions determined with the Luminex xMAP™ system. *Virology* 422, 357–365.

Stevens, A., Lowe, G. (2002). *Histologie Humain.* Ed DeBoeck .Paris, France. P. 332.

Stevaux, O., and Dyson, N.J. (2002). A revised picture of the E2F transcriptional network and RB function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14, 684–691.

.....T.....

Thorland EC, Myers SL, Persing DH, Sarkar G, McGovern RM, Gostout BS, Smith DI (2000): Human papillomavirus type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites. *Cancer Res* 60:5916-21.

Tortora Gerard J., Bryan Derrickson. *Principes d'anatomie et de physiologie.* Ed : De Boeck, 2007 ; 1165-1177p, 1246p.

.....V.....

Van der Graaf, Y., Molijn, A., Doornewaard, H., Quint, W., van Doorn, L.J. et van den Tweel, J. (2002) Human Papillomavirus and the Long-term Risk of Cervical Neoplasia. *Am J Epidemiol* 156 (2) : 158-164.

.....**W**.....

Walker, F. Borne, H. Darai, E (2001). HPV et lésions cervicales , vaginales et vulvaires. *Le courrier de colo-proctologie*(II),2.

Wang .Joshua W. Richard BS Roden (2013) . L2, la protéine de capsid mineure du papillomavirus *Virologie.* ; 445 (0): 175-186.

Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M (2004): Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 64:3878-84.

Woodman, C.B.J., Collins, S.I., and Young, L.S. (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat. Rev. Cancer* 7, 11–22.

.....**Z**.....

Zanier, K., Charbonnier, S., Baltzinger, M., Nominé, Y., Altschuh, D., and Travé, G. (2005). Kinetic analysis of the interactions of human papillomavirus E6 oncoproteins with the ubiquitin ligase E6AP using surface plasmon resonance. *J. Mol. Biol.* 349, 401–412.

Zheng, ZM et Baker, CC (2006). Papillomavirus genome structure ,expression, and posttranscriptional regulation. *Front Biosci*, 11, 2286-22302 .

Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, Kisseljov F, Eienkel J, Hoeckel M, von Knebel Doeberitz M (2003): A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene* 22:3977-84.

Zur Hausen H. (2002) *Nature Reviews Cancer* 2, 342-350 .doi: 10.1038/nrc798.
<http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf>

Listes des Annexes

Annexe 1 : fiche de renseignement

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

ETABLISSEMENT PUBLIC DE SANTE DE PROXIMITE DE BOU-ISMAIL

DEPISTAGE DU CANCER DU COL

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

Date : **PMI :** **fait par :**

Nom : **Prénom :** **Epouse :**

Age :

Fonction : **Adresse :**

Tél :

Gestation : **parité :** **Abrt :** **DDR :**

ménopausée depuis : .

Contraception orale : **DIU :** **locale :**

autres :

Age du premier rapport : **Nombre de partenaire :**

Tabagisme :

Traitement hormonal : **antécédents :**

Aspect du col : **frottis**

précédent N° :

Annexe 2 : Le crayon à diamant



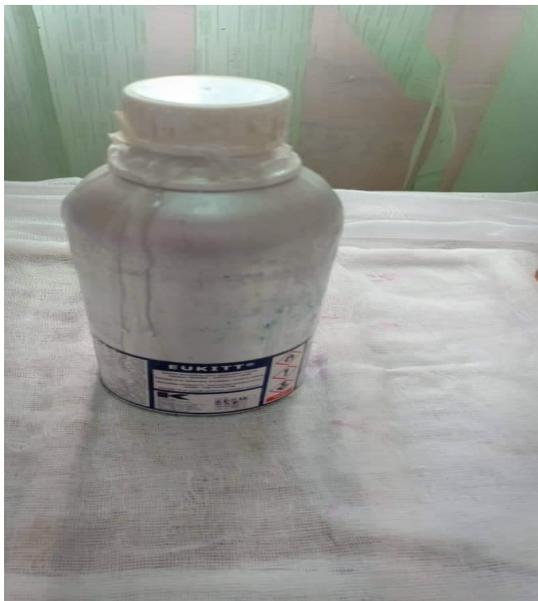
Annexe 3 : Un portoir des lames.



Annexe 4 : Une batterie



Annexe 5 : L'eukitt , une lamelle et le pince





Annexe 6 : Microscope optique.



Annexe 7: Réactifs : L'hématoxyline de Harris, l'Orange G (OG 6), l'Eosine-Azur (EA 50), Xylène , Alcool chirurgicale à des différents concentration .



Annexe 8 : Hotte



Annexes de l' étude statistique

1. Prévalence de nombre HPV par unité :

Unités	Benazouz	Koléa	Cherchel	Sidi Rached	Sidi ghiles
Pourcentage %	10,42	10,56	3,94	8,14	7,34

2. Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge

Age	< 30 ans	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	> 60
Pourcentage %	7,25	13,42	17,99	18,23	15,75	13,09	8,86	5,41

3. Pourcentage des nombres de frottis en fonction de la tranche d'âge par unité

% du Nombre de Frottis/Age	< 30 ans	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	> 60
Unité Ben Azouz	4,64	11,23	15,28	19,06	17,82	13,12	10,15	8,69
Unité de Koléa	8,18	11,45	18,59	16,80	16,73	14,13	12,64	1,49
Unité de cherchel	9,80	15,47	21,23	18,35	13,74	10,76	7,68	2,98
Unité de Sidi Rached	8,14	17,05	15,74	19,30	15,27	12,71	6,36	5,43
Unité de sidi ghiles	6,90	13,22	23,49	16,59	12,19	15,27	4,41	7,93

4. Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge

Age	< 30 ans	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	> 60
Pourcentage %	6,21	12,81	12,62	16,95	19,96	12,43	10,36	8,66

5 . Pourcentage des frottis HPV+ en fonction de la tranche d'âge par unité

% du Nombre de Frottis/Age	< 30 ans	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	> 60
Unité Ben Azouz	2,59	12,44	6,22	14,51	26,94	11,92	17,10	8,29
Unité de Koléa	10,56	14,79	18,31	21,13	16,90	11,27	7,04	0,00
Unité de cherchel	12,20	12,20	12,20	19,51	9,76	12,20	12,20	9,76
Unité de Sidi Rached	3,81	8,57	9,52	15,24	20,00	15,24	2,86	24,76
Unité de sidi ghiles	8	18	28	16	10	12	8	0

6 . Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque

Nombre HPV +/-Facteur de risque	Tabac	Partenaire multiples	Age précoce	Infection génital	Autre
Pourcentage %	8,10	9,42	21,66	21,85	38,98

7. Pourcentage des frottis HPV + en fonction des facteurs de risque par unité

% du Nombre de Facteur de risque/Age	Tabac	Multiples partenaire	Age précoce	Infection génitale	Autre
Unité Ben Azouz	7,77	6,74	23,83	36,79	24,87
Unité de Koléa	9,15	9,86	7,04	12,68	61,27
Unité de cherchel	9,76	21,95	39,02	7,32	21,95
Unité de Sidi Rached	6,67	0,95	21,90	20,00	50,48
Unité de sidi ghiles	8	26	40	6	20

8. Pourcentages des frottis HPV + par type de lésion

Nombre HPV +/ nombre des lésions	Bas grade	ASCH	Haut grade	AGC	AGUS	Non oncogène
Pourcentage %	25,61	25,05	1,88	2,82	3,77	40,87

9. Pourcentages des frottis HPV + par type de lésion par unité

% du Nombre de HPV+/Nombre de lésion	Bas grade	ASCH	Haut grade	AGC	AGUS	Non oncogène
Unité Ben Azouz	25,91	27,98	0,52	3,11	4,66	37,82
Unité de Koléa	27,46	42,25	2,82	0,00	0,00	27,46
Unité de cherchel	21,95	12,20	2,44	21,95	17,07	24,39
Unité de Sidi Rached	21,90	5,71	1,90	0,00	3,81	66,67
Unité de sidi ghiles	30	16	4	0	0	50