

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Thèse

Pour l'obtention du

Diplôme de Doctorat 3^{ème} cycle (LMD)

Spécialité : Sciences biologiques

Option : Biologie de la Reproduction et de Développement

Intitulé

La fiabilité du test Hybrid Capture II (HCII) dans le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin

Présentée et soutenue par :

Melle Serour Yamina

Le: / / 2016

Devant le jury composé de :

Président : Mme Zahzah Touria

Professeur UDL Sidi Bel Abbès

Examineurs : Mme Meddah Aicha

Professeur université de Mascara

Mme Belarbi Meriem

Professeur université de Tlemcen

Directrice de thèse : Mme Bendahmane Salmi Malika

Professeur UDL Sidi Bel Abbès

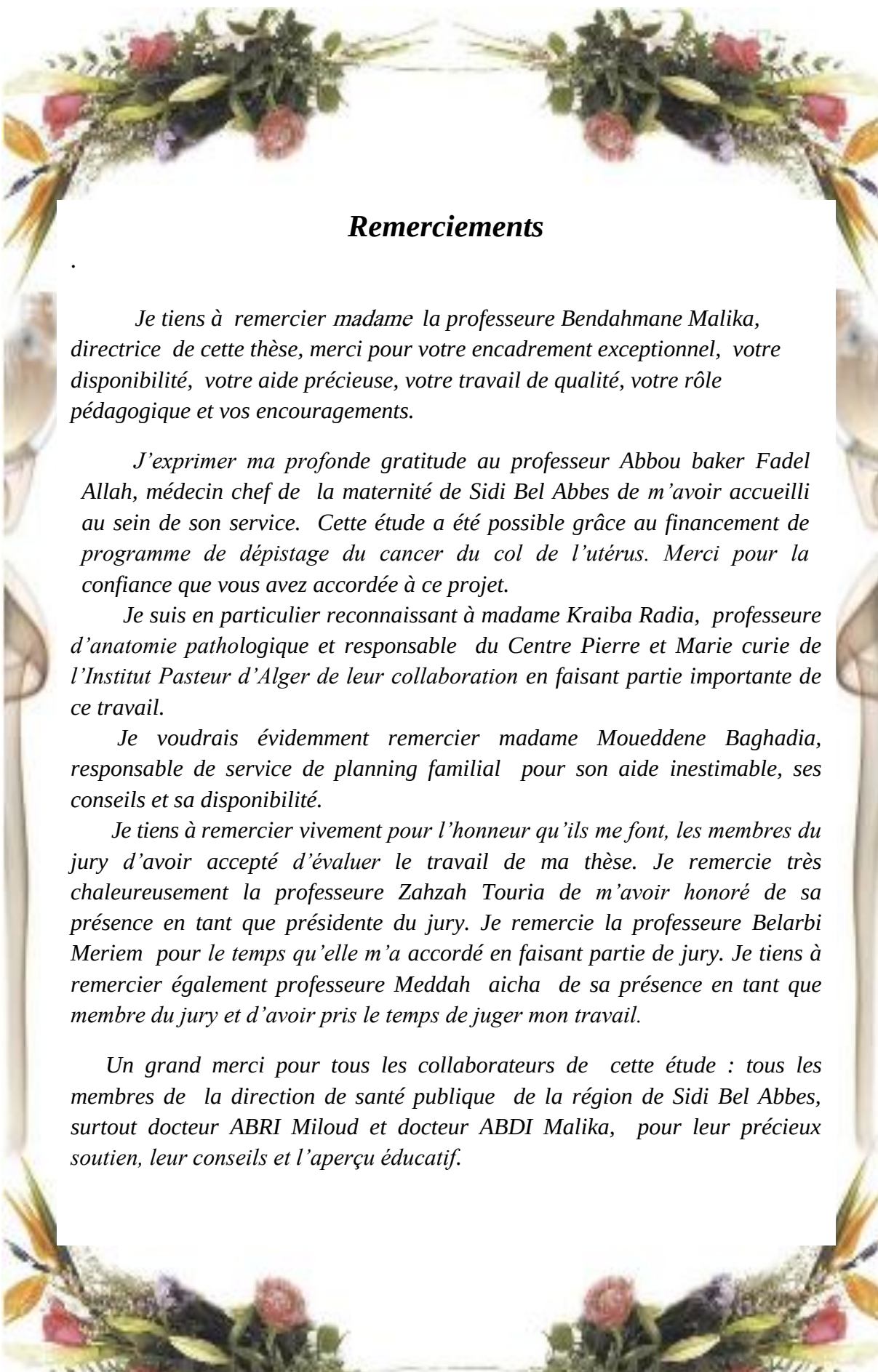
Membre invité : Mr Abbou baker Fadl Allah

Professeur UDL Sidi Bel Abbès

Année universitaire 2015-2016



لا إله إلا الله محمد رسول الله



Remerciements

Je tiens à remercier madame la professeure Bendahmane Malika, directrice de cette thèse, merci pour votre encadrement exceptionnel, votre disponibilité, votre aide précieuse, votre travail de qualité, votre rôle pédagogique et vos encouragements.

J'exprimer ma profonde gratitude au professeur Abbou baker Fadel Allah, médecin chef de la maternité de Sidi Bel Abbès de m'avoir accueilli au sein de son service. Cette étude a été possible grâce au financement de programme de dépistage du cancer du col de l'utérus. Merci pour la confiance que vous avez accordée à ce projet.

Je suis en particulier reconnaissant à madame Kraïba Radia, professeure d'anatomie pathologique et responsable du Centre Pierre et Marie Curie de l'Institut Pasteur d'Alger de leur collaboration en faisant partie importante de ce travail.

Je voudrais évidemment remercier madame Moueddene Baghdadia, responsable de service de planning familial pour son aide inestimable, ses conseils et sa disponibilité.

Je tiens à remercier vivement pour l'honneur qu'ils me font, les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer le travail de ma thèse. Je remercie très chaleureusement la professeure Zahzah Touria de m'avoir honoré de sa présence en tant que présidente du jury. Je remercie la professeure Belarbi Meriem pour le temps qu'elle m'a accordé en faisant partie de jury. Je tiens à remercier également professeure Meddah aïcha de sa présence en tant que membre du jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail.

Un grand merci pour tous les collaborateurs de cette étude : tous les membres de la direction de santé publique de la région de Sidi Bel Abbès, surtout docteur ABRI Miloud et docteur ABDI Malika, pour leur précieux soutien, leur conseils et l'apercu éducatif.

Dédicace

Grâce à Dieu tout puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour ma réussite et la volonté pour mener à bien ce modeste travail que je dédie :

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder de santé, longue vie et de bonheur.

A mon très cher père

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

A mon cher mari Sofiane

Ton amour, ton soutien moral, ta gentillesse, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes très chères sœurs Nadia et Bochra

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous souhaite un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

A mes chers frères Mohamed, Ali, et Farouk

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A toute la famille Serour et Atmani

A mes chères amies Tarfaoui Lwiza, Mellali Sarah et Khaldi Amina

A mes meilleurs collègues doctorantes et doctorants, Aouali, Houda, Anissa, Hanane, Abdel karim, Amine et Hicham.

A tous ceux que j'aime et qui m'aime

Je dédie ce travail

Liste des abréviations

ADC : Adénocarcinome

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AGC : Atypical Glandular Cell

AIS : Adénocarcinome In Situ

ALTS : ASCUS/LSIL Triage Study

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation
et d'Evaluation en Santé

ASC-US : Atypical Squamous Cells
of Undeterminate Significance

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia

CIS : Carcinome In Situ

FCU : Frottis Cervico-Utérin

FCV : Frottis Cervico-Vaginal

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HC II : Hybrid Capture II

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : Human papillomavirus

HPV HR (High Risk) : Papillomavirus
humains à haut risque oncogène

HPV LR (Low Risk) : Papillomavirus
humains à faible risque oncogène

HSIL : High-grade Squamous Intra-
epithelial Lesion

HSV : Herpes Simplex Virus

HSV-2 : Herpes Simplex Virus-2

IARC: International Agency for Research
on Cancer

IFN : Interféron

IC : Intervalle de Confiance

IFCPC : Fédération internationale de
pathologie cervicale et de colposcopie

IFN-alpha : Interferon alpha

IST : Infection Sexuellement Transmissible

JPC : Jonction Pavimento-Cylindrique

LCR : Long Control Region

LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial
Lesion

MST : Maladie Sexuellement Transmissible
(terme remplacé par IST)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORF : Open Reading Frame

Pap : Papanicolaou

PCR : Polymerase Chain reaction

POL : Phase Ouvert de Lecture

RLU : Relative Light Unit

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLP : Virus Like Particles

ZRA : Zone de Remaniement Atypique
ou Anormale

RESUME

L'infection persistante d'HPV à haut risque (HPV HR) présente un grand risque de développer un cancer du col utérin. Vu le manque considérable de données statistiques sur la prévalence de cette infection dans la population algérienne, nous avons entrepris une étude prospective dans la maternité de Sidi Bel Abbes, une région de l'ouest Algérien. Cette étude a été effectuée entre 2012 et 2015, sur trois cents femmes âgées entre 30 et 50 ans, dépistées pour le cancer cervical. Le but de cette recherche est d'estimer la prévalence d'HPV HR dans notre wilaya de Sidi Bel Abbes, ses facteurs de risque, ainsi d'évaluer la fiabilité de l'utilisation répétée du test HC II (3 tests HPV longitudinaux espacés de 9 mois chacun) pour diagnostiquer la persistance de l'infection HPV HR.

Les résultats obtenus ont montré que la prévalence de l'infection HPV HR est de 7,33% et que l'âge moyen des femmes affectées est de $37,90 \pm 3$ ans. Chez 95, 54 % des patientes HPV HR positif, cette infection a persisté pendant une durée moyenne de 18,5 mois [IC à 95%, 16.9-22.1 mois], dont la charge virale était élevée dans le troisième test HC II, elle atteint 5000 pg/mL chez les patientes âgées entre 41 et 45 ans.

Parmi les facteurs déterminants de la persistance de cette infection, l'âge avancé des patientes ($39,06 \pm 8$ ans), la multiparité (76%), et les facteurs viraux (80,94%) ont été impliqués. Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent être incriminés, tels que le tabagisme passif (95%), les contraceptions orales (76,19%) et la malnutrition (62%).

Quant au suivi des patientes HPV HR persistant, l'examen colposcopique a montré que 16,66 % avaient un col normal, 72,22% présentaient des TAG1 (transformations atypique grade 1), 11,11 % de TAG2 (transformations atypique grade 2). Alors que la biopsie cervicale a indiqué que 55.55% ont développé une CIN 1 (néoplasie intra épithéliale grade 1) et 11,11% une CIN 2 (néoplasie intra épithéliale grade 2). Cette étude a permis de montrer une relation significative entre les résultats histologiques des biopsies cervicales et le test HC II positif ($p=0,038$), avec un coefficient kappa de concordance de 0,6378. La sensibilité du test HPV était de l'ordre de 81,74% [95% CI;71.3–89.6] et sa valeur prédictive positive associée à une biopsie cervicale anormale était de 27,49 % [95% CI;11.0–33.33]

En conclusion, la répétition du test HC II constitue un bon prédicteur pour identifier les femmes présentant un risque pour le développement du cancer cervical.

Mots clés: Cancer cervical, HPV HR persistant, test HC II, Colposcopie, biopsie cervicale.

ABSTRACT

There is a considerable evidence that persistent infection of high-risk HPV (HR HPV) has a greater risk of developing cervical cancer. Since, there is a lack of statistical data on the prevalence of HR HPV in the Algerian population, we conducted a prospective study on three hundred women aged between 30 and 50 years old, screening for cervical cancer from 2012 to 2015 in maternity of Sidi Bel Abbes, a western region of Algeria. The aim of this study is to estimate the prevalence of HR HPV in Sidi Bel Abbes, and to assess the reliability of the repeated HC II test (3 longitudinal HPV tests spaced every 9 months) for the diagnosis of the persistence of HR HPV infection.

The results showed that the prevalence of HR HPV infection is about 7, 33% and the overage age of affected women is 39, 06±8 years. 95, 54 % of HPV tests were positive, and the average duration of the persistence of HR HPV infection was 18, 5 months [IC à 95%, 16.9-22.1 month], whose viral load was higher in the third HC II test, reaching 4000 pg / mL in patients aged between 41 and 45 years.

The most determinants factor of this infection were the advanced age of patients (39, 06±8 years), the multiparity (76%), and viral factors (80, 94%). Other factors may be implicated, such as passive smoking (95%), oral contraceptives use (76,19 %) and malnutrition (62%).

As for the monitoring of patients persistent HR HPV, the colposcopy showed that 16.66% had a normal cervix, 72.22 % TAG 1 (atypical transformations grade 1), and 11.11% TAG2. While the cervical biopsy indicated that 55, 55% developed an intraepithelial neoplasia grade I (CIN 1) and 11,11% CIN 2. This study allowed is to show a significant relationship between the histological results of cervical biopsies and positive HC II ($p = 0.038$), with a kappa coefficient of concordance of 0.6378. The sensitivity of the HC II test was 81, 74% [95% CI; 71.3–89.6] and its positive predictive value associated with abnormal cervical biopsy was 27, 49 % [95% CI; 16.0–33.33].

In conclusion, the repetition of the HC II test is a good predictor for identifying women at high risk of developing cervical cancer.

Keywords: Cervical cancer, persistent HR HPV, HC II test, Colposcopy, Cervical biopsy.

ملخص

إن إستمرارية عدوى فيروس الورم الحليمي عالي الخطورة (HPV HR) تشكل إحدى عوامل الإصابة بسرطان عنق الرحم. ونظرا لنقص كبير في البيانات الإحصائية عن مدى انتشار هذا المرض في الجزائر قمنا بإجراء دراسة استطلاعية إمتدت ما بين 2012 و 2015 بمركز الأمومة لمدينة سيدي بلعباس على ثلاث مائة امرأة تتراوح أعمارهن ما بين 30 و 50 عاما خضعن لتشخيص سرطان عنق الرحم. الهدف من هذه الدراسة هو تقدير مدى انتشار فيروس الورم الحليمي البشري ، وأهم عوامل الخطر المشكلة له و كذا تقييم موثوقية الاستخدام المتكرر لإختبارالإمساك الهجين 2 (3) اختبارات متباعدة كل 9 أشهر) لتشخيص استمرار عدوى فيروس الورم الحليمي البشري

أظهرت نتائج الدراسة أن نسبة انتشار عدوى فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة هي 7.33٪ ، و متوسط عمر الإصابة قدر بحوالي 8 ± 39.06 سنوات . حيث لوحظ استمرارية عدوى هذا الفيروس عند 94,54 ٪ من النسوة اللواتي تحملن اختبار الإمساك الهجين 2 موجب في زمن قدر ب 18.5 شهرا [95 ٪ CI ، 9-22، 16، 1 أشهر] . كما بلغت الشحنة الفيروسية 5000 جزء من الغرام / مل في الإختبار الثالث عند المرضى المتراوحة أعمارهن ما بين 41 و 45 عاما.

من بين العوامل المتحكممة في إستمرارية هذه العدوى، التقدم في السن (8 ± 39.06 سنة)، تكرار الولادات (76٪)، والعوامل الفيروسية (80.94٪)، وعلاوة على ذلك، قد تتدخل عوامل أخرى، مثل التدخين الغير مباشر (95٪)، وسائل منع الحمل عن طريق الفم (76.19٪) وسوء التغذية (62.٪) .

أظهرت عملية متابعة مرضى عدوى فيروس الورم الحليمي بالتنظير المهبلي أن 16.66٪ من الحالات هي سليمة، 72.22٪ تحملن تحولات شاذة صف 1 (TAG1) ، و 11.11٪ من الحالات تحملن تحولات شاذة صف 2 (TAG2). بينما أشارت نتائج خزعة عنق الرحم أن 55.55٪ تحملن أورام من الدرجة الأولى (CIN1) و 11.11٪ تحملن أورام من الدرجة الثانية (CIN2) . أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين هذه النتائج (P=0.038) مع معامل كبا الموافق ل 0.637. حساسية اختبار الإمساك الهجين 2 كانت 81.74 ٪ [95 ٪ CI ، 3، 71-89، 6] والقيمة التنبؤية الإيجابية المرتبطة بخزعة عنق الرحم غير طبيعي كانت 27.49 ٪ [95 ٪ CI ، 33-11، 0، 33] .

في الختام، ان تكرار اختبار الإمساك الهجين 2 (HC II) هو مؤشر جيد لتحديد النساء المعرضات لخطر لتطور سرطان عنق الرحم

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم- فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة - إختبارالإمساك الهجين 2 - التنظير المهبلي- خزعة عنق الرحم.

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	01
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
<i>Chapitre I : L'agent étiologique le papillomavirus</i>	
1 .Historique.....	06
2. Epidemiologie.....	06
3. Diversité génétique.....	08
4 .Propriétés biologiques des HPV.....	10
4.1. Organisation structurelle des HPV.....	10
4.2. Organisation génomique	11
4.3.1. Région E	12
4.3.2. Région L.....	13
5. Cycle viral d'HPV.....	13
5.1. Cycle productif.....	14
5.2. Cycle intégratif.....	16
6. Modes de transmission de l'HPV.....	17
<i>Chapitre II : De l'infection HPV HR au cancer du col</i>	
I. Histoire naturelle de l'infection à HPV HR.....	19
1.Types des infections au HPV	20
2.1. Infection latente.....	20
2.2. Infection productive	20

2.2. Infection transformante.....	21
3. Carcinogénèse.....	21
4. Pronostic des infections à HPV HR.....	23
4.1. Facteurs liés à HPV.....	23
4.2. Facteurs liés à l'hôte.....	23
4.2.1. Age.....	23
4.2.2. Comportement sexuel.....	23
4.2.3. Multiparité	23
4.2.4. Type HLA.....	23
4.2.5. L'immunité de l'hôte.....	23
4.3. Facteurs environnementaux.....	24
4.3.1. Tabagisme	24
4.3.2. Contraception hormonale	24
4.3.3. Autres infections sexuellement transmissibles (IST).....	24
4.3.4. Facteurs nutritionnels	24
5. Réponse immunitaire	24
5.1 Réponse cellulaire.....	24
5.2 Réponse humorale.....	25
5.3. Echappement des HPV oncogènes au système immunitaire.....	26
6. Les lésions cervicales liées au HPV HR	26

Chapitre III : Diagnostic et thérapies des lésions cervicales

I. Différents outils de diagnostic des lésions cervicales.....	31
I.1. Cytologie.....	31
I.2. Colposcopie.....	32
I.3. Histologie.....	33
I.4. Diagnostic biologique des infections à HPV.....	34
I.4.1. Détection de l'ADN HPV : tests HPV de dépistage.....	34
I.4.1.1. Hybridation en phase liquide ou Hybrid Capture® 2 (HC2).....	34
I.4.1.2. PCR.....	35
I.4.2. Génotypage des HPV.....	36
I.4.2.1. Génotypage par séquençage.....	36
I.4.2.2. Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes.....	37
I.4.2.3. Génotypage par technologie d'array en suspension : Luminex®.....	38

I.4.2.4.Génotypage par puce à ADN.....	39
I.4.3.Techniques combinées : dépistage et génotypage 16/18	40
I.4.4.Détection des ARNm des protéines E6 et E7.....	41
II. Thérapies des lésions cervicales.....	42
II.1. Méthodes de destruction	42
II.2. Méthodes d'exérèse.....	42
II.3. Méthodes mixtes.....	43
II. Thérapie vaccinale.....	43

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I : Matériels et méthodes

1Objectifs de la recherche.....	46
2.Choix méthodologique.....	46
2.1. Le déroulement de l'étude	46
3. Sélection de la population.....	47
3.1. Populations à risque spécifique.....	47
3.2. Inclusion des patientes	47
3.3. Choix des questionnaires.....	49
4. Méthode d'investigation	49
4.1. Pré requis indispensables.....	50
4.1.1 .Contrôle de qualité.....	50
4.1.2. Formation initiale et continue.....	50
4.1.3. Conditions techniques (le prélèvement).....	50
5. Procédure technique d'HC II.....	50
5.1. Dénaturation de l'échantillon.....	50
5.2. Hybridation avec la sonde ARN.....	51
4.3. Transfert et capture des hybrides.....	51
4.4. Détection des hybrides et lavage.....	52
4.5. Révélation des hybrides par chimioluminescence.....	53
5. Information des patientes et orientation selon le résultat.....	53
5 .1. Information des patientes.....	53
5.2. La répétition du test HC II.....	54
5. 3. Confirmation diagnostique.....	54
5. 3.1.Exploration colposcopique.....	54

5.3.1.1. Observation sans préparation.....	55
5.3.1.2. Test à l'acide acétique.....	55
5.3.1.3. Test de Shiller	55
5.3.1.4. Terminologie colposcopique.....	55
5. 3.2. Affirmation histologique	56
6. Suivi cytologique de contrôle.....	56
6.1 .Techniques de prélèvement.....	57
6.1.1. Prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale.....	57
6.1.2. Prélèvement de l'endocol.....	57
6.2. L'interprétation cytologique du frottis FCV.....	57
7.Analyses statistiques.....	58
Limites de travail.....	58

Chapitre II : Résultats et discussion

I. Résultats

I.1 .Résultats la recherche virale d'HPVHR.....	60
I.1.1. Résultats du premier test HC II la prévalence d 'HPV à haut risque.....	60
I.1.2. Résultats du deuxième test HC II : La persistance d'HPV HR.....	61
I.1.3. Résultats du troisième test HC II : La progression de l'infection d'HPV HR.....	62
I.2. Epidémiologie d'HPV HR persistant.....	63
1.2.1. Précocité sexuelle et l'HPV.....	63
1.2.2. Multiparité.....	64
I.2.3.Contraception orale.....	64
I.2.4.Tabagisme passif.....	65
I.2.5.Infections génitales.....	65
I.2.6. Malnutrition	66
1.3. Évaluation de risque néoplasique chez les sujets HPV HR persistant.....	66
1.3. 1.Exploration colposcopique.....	66
1.3. 1.1. Examen sans préparation	67
1.3. 1.2. Application d'acide acétique (test IVA).....	68
1.3. 1.3. Inspection visuelle de Lugol (IVL): test de Schiller	68
1.3. 1.4. Terminologie colposcopique	69
1.3..2. Confirmation histologique	70
1.3.2.1. Résultats histologiques.....	70

1.3.2.2. Performances du test HC II par rapport à l'examen histologique.....	74
1.3. 3. Contrôle cytologique.....	75
1.3. 3.1.Résultats cytologiques.....	75
1.3. 3.2.Concordances entre HC II positif et les FCV.....	76
1.3.3.2.1. Cas de frottis ASC-US	76
1.3.3.2.2. Cas de frottis LSIL.....	77
1.3.3.2.3. Cas de frottis HSIL.....	78
II. Discussion générale.....	79
Conclusion et recommandations.....	92
Références bibliographiques.....	96
Annexes	

Liste des figures

Figure 1 :	Estimation de l'incidence du cancer du col dans le monde en 2012.....	07
Figure 2 :	Classification des papillomavirus	09
Figure 3 :	Pseudo-virions d'HPV	10
Figure 4 :	Structure de la capside des papillomavirus	11
Figure 5 :	Organisation du génome d'un papillomavirus humain.....	12
Figure 6 :	Attachement et pénétration de l'HPV	14
Figure 7 :	Cycle de vie de papillomavirus dans l'épithélium pavimenteux	15
Figure 8 :	Le cycle viral le long d'un épithélium stratifié kératinisé	16
Figure 9 :	Histoire naturelle de l'infection au l'HPV et du cancer du col de l'utérus	19
Figure 10 :	Infection productive à HPV	20
Figure 11:	L'évolution de l'infection HPV HR au cancer du col de l'utérus	22
Figure 12 :	Réponse immunitaire	25
Figure 13 :	Classification histopathologique des lésions cervicales	27
Figure 14 :	Principes et méthodes de la cytologie classique	31
Figure 15	Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide	32
Figure16 :	Images colposcopiques du col utérin.....	33
Figure17 :	Amorces et cibles correspondantes des techniques PCR.....	36
Figure18 :	Principe de génotypage par hybridation inverse sur bandelettes.....	37
Figure19 :	Principe du génotypage par technique Luminex®	39
Figure20 :	Principe de génotypage par hybridation inverse sur puces à ADN.....	40
Figure 21	Digramme chronologique et récapitulatif de l'étude de dépistage d'HPV au cours de trois campagnes 2012-2015 dans la wilaya de Sidi Bel Abbes.....	48
Figure 22 :	Le test Hybrid capture II, laboratoire Qiagen, Gaithersburg, MD.....	49
Figure 23 :	Dénaturation de l'ADN des cellules cervicales prélevées	51
Figure 24 :	Hybridation avec la sonde ARN.....	51
Figure 25 :	Transfère et capture des hybrides.....	52
Figure 26 :	Détection des hybrides ADN /ARN.....	52
Figure 27 :	Réaction des hybrides ADN /ARN avec la phosphatase alcaline.....	53
Figure 28 :	Prévalence d'HPV HR au cours des trois campagnes (2012 -2015).....	60

Figure 29 :	Prévalence d'HPV HR positif selon l'âge des patientes.....	61
Figure 30:	Taux d'HPV HR persistant selon l'âge des patientes.....	62
Figure 31 :	Evaluation du taux de la charge virale mesurée selon l'âge des patientes.....	63
Figure 32 :	Taux d'infections génitales chez les patientes HPV HR persistant	63
Figure 33 :	Répartition des patientes porteuses d'HPV HR persistant selon la parité.....	64
Figure 34 :	Les infections génitales détectées chez les patientes d'HPV HR persistant.....	65
Figure 35 :	Le statut nutritionnel des patientes d'HPV HR persistant	66
Figure 36 :	Taux d'anomalies vasculaires chez les patientes HPV HR selon l'âge	67
Figure 37 :	Résultats du test d'application d'acide acétique (IVA)	68
Figure 38 :	Résultats de l'inspection visuelle après application du Lugol.....	69
Figure 39 :	Répartition d'anomalies colposcopiques chez les patientes HPV HR persistant.	70
Figure 40 :	Taux d'anomalies histologiques chez les patientes HPV HR persistant.....	71
Figure 41 :	Taux d'anomalies histologiques selon l'âge des patientes HPV HR persistant..	72
Figure 42 :	Evaluation de la charge virale chez les patientes HPV HR persistant par rapport au grade des lésions cervicale.....	72
Figure 43 :	Observation microscopique d'une néoplasie intra épithéliale grade 1.....	73
Figure 44 :	Observation microscopique d'une néoplasie intra épithéliale grade 2	73
Figure 45 :	Degré de performance du test HC II par rapport à la biopsie cervicale	74
Figure 46 :	Répartition des anomalies cytologiques chez les patientes HPV HR persistant..	75
Figure 47 :	Taux des frottis ASCUS selon l'âge des patientes HPV HR persistant.....	76
Figure 48 :	Taux des frottis LSIL selon l'âge des patientes HPV HR persistant.....	77
Figure 49 :	Taux des frottis HSIL selon l'âge des patientes HPV HR persistant.....	78

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des types d'HPV	09
Tableau 2 : Cancers attribuables aux HPV-HR dans le monde.....	09
Tableau 3 : Terminologie des lésions cervicales.....	28
Tableau 4 : Classification clinique des cancers du col utérin	29
Tableau 5 : La durée de la persistance d'HPV HR chez les patientes	62
Tableau 6 : Méthodes et durée d'utilisation des contraceptions chez les patientes HPV HR persistant	64
Tableau 7 : La durée d'inhalation du tabac chez les patientes HPV HR persistant.....	65
Tableau 8 : Répartition des patientes HPV HR selon les résultats du test d'acide acétique.....	68
Tableau 9 : Répartition des patientes HPV HR selon les résultats du test de Schiller.....	69
Tableau 10 : Répartition des patientes HPV HR persistant selon les résultats de la colposcopie.....	70
Tableau 11 : Performance des FCV réalisés par rapport au test HC II.....	75

Introduction générale

Introduction

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 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde. Pourtant, il peut être prévenu s'il est dépisté aux premiers stades asymptomatiques. Le dépistage précoce des lésions précancéreuses reste de ce fait, l'axe principal de la lutte contre la maladie (Bosch *et al.*, 2013).

La question sur l'histoire naturelle de l'infections au HPV demeure toujours posée et les réponses apportées par les auteurs ne sont pas unanimes (Richardson *et al.*, 2003). Cependant, en raison de leur lien intime avec le cancer du col, les infections HPV à haut risque (HPV HR) ont été étudiées plus intensément que l'infection à faible risque (Richardson *et al.*, 2003; Herrero *et al.*, 2005).

Si l'infection par un HPV à haut risque est nécessaire, elle est insuffisante pour développer un cancer du col, d'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteurs de la progression de l'infection, et qui dépendent à la fois de l'hôte et du HPV infectant comme le nombre de grossesses, le tabac, l'immunodépression, les infections dues à d'autres maladies sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation (Bergeron *et al.*, 2008 ; Bosch *et al.*, 2003 ; Dalstein *et al.*, 2003).

Ainsi la plupart des infections par l'HPV sont latentes et régressent spontanément sans traitement, et uniquement 10 à 15% persistent et sont responsables du développement des lésions précancéreuses et du cancer du col utérin (Bergeron *et al.*, 2008). Il existe une période de 10 ans entre l'infection par un HPV à haut risque et le diagnostic du cancer invasif. Cette lente évolution fait du cancer du col utérin une pathologie particulièrement accessible au dépistage (Bergeron *et al.*, 2008).

Il n'y a pas de consensus sur la définition de ce qui constitue une infection persistante d'HPV (Franco *et al.*, 1994). La définition la plus courante est d'avoir deux ou trois tests (ou plus) d'HPV positifs au cours du suivi (Liaw *et al.*, 1999 ; Schiffman *et al.*, 2005 ; Cuschieri *et al.*, 2004). Cependant, l'intervalle du temps séparant les tests HPV consécutifs varie dans la littérature, il était de moins de 1 an dans certaines études et compris entre 1 an révolu et 2 ans dans d'autres études (Fender *et al.*, 2003).

La première manifestation clinique potentielle d'une infection persistante au HPV HR sera la survenue des CIN, ces lésions surviennent beaucoup plus tard, avec un pic d'incidence

à 30 ans, après que l'infection au HPV HR ait eu le temps de persister et d'induire un processus dysplasique. La survenue d'une CIN n'est finalement que le témoignage d'une infection qui conserve son potentiel de clairance virale et donc de régression spontanée. Cependant, dans certains cas, elles peuvent persister et beaucoup plus rarement progresser vers une CIN 2/3 (Rouzier, 2008).

Le diagnostic de l'infection d'HPV HR persistant est affirmé par le prélèvement biopsique. Celui-ci est orienté par la colposcopie qui a été réalisée à la suite d'un frottis anormal. Le diagnostic ne peut pas être affirmé par la cytologie qui met en évidence des anomalies nucléaires mineures telle qu'une bi nucléation, quelques anomalies du nucléole et une vacuole cytoplasmique évoquant dans les cas les plus typiques une implication virale (Koilocyte) (Tornesello *et al.*, 2006).

Depuis le milieu des années 90, on a pu noter un intérêt marqué en ce qui a trait à l'utilisation du test de dépistage de l'ADN du HPV standardisé en tant qu'outil de dépistage du cancer du col de l'utérus selon le principe qu'il offrira un rendement diagnostique acceptable, tout en étant plus reproductible et plus facilement adapté à la pratique clinique que la cytologie traditionnelle (Cuzick *et al.*, 1999). Ensuite, en 2004, l'Anaes (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) était penchée sur la question de l'utilisation du test HPV en dépistage primaire en France, mais la faiblesse des preuves scientifiques de l'époque n'avait pas amené les experts à retenir cette option (Anaes, 2004). Cette stratégie du test HPV en première intention semble efficace, peut améliorer la qualité des programmes de dépistage chez les femmes de plus de 30 ans, en identifiant les femmes HPV négatives, qui n'ont aucun risque de cancer pour les 5 à 10 années suivantes (Petry, 2001). Cependant, malgré l'existence d'études favorables (Koliopoulos *et al.*, 2007 ; Arbyn *et al.*, 2004), le test HPV tarde à être introduit dans le dépistage primaire des lésions du col de l'utérus. Et la réflexion sur l'opportunité de promouvoir le test de détection d'HPV seul en première intention nécessite des recherches supplémentaires (Circ, 2005).

En Algérie, un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus a été en place depuis 2001 et a permis d'affecter plus de 200000 frottis, il a aussi permis de créer plus de 114 de cytodiagnostics à travers le territoire national (Abid, 2009). Le test HPV le plus fréquemment utilisé est l'Hybrid Capture II (HC II), ce test est déjà incorporé à certains programmes nationaux de dépistage. La précision du test, sa fiabilité et sa capacité à produire des résultats consistants en font une approche de dépistage prometteuse (Sankaranarayanan *et al.*, 2000).

Notre étude est un travail de partenariat, réalisé à la maternité de Sidi Bel Abbès et le centre Pierre et Marie curie d'Alger durant la période entre 2012 et 2015. L'objectif de cette étude était d'étudier la fiabilité de la recherche d'HPV HR réalisée en première intention par Hybrid capture II dans le dépistage du cancer du col de l'utérus dans la wilaya de Sidi Bel Abbès.

Pour ce travail de thèse, nous nous sommes basés principalement sur deux volets :

Dans un premier temps, une revue de la littérature, sur l'histoire naturelle de l'infection au HPV et les démarches diagnostiques réalisées pour prévenir les néoplasies intra épithéliales du col de l'utérus.

Dans une deuxième partie, nous exposerons notre étude prospective basée sur la recherche d'HPV cervical hautement risqué par le test Hybrid Capture II, réalisée chez trois cents (300) femmes sexuellement actives, âgées entre 30 et 50 ans, dont l'objectif principal de cette recherche visait à estimer la prévalence de l'infection à HPV HR dans notre wilaya et d'étudier les caractéristiques épidémiologiques des patientes d'HPV HR positif, notamment, une évaluation des facteurs déterminants la persistance de cette infection telle que l'âge de la patiente, la parité, le tabagisme, les affections virales et le statut nutritionnel.

A travers le suivi de trois ans au minimum de patientes porteuses d'HPV HR persistant, nous évaluerons les types des lésions cervicales diagnostiquées par colposcopie et biopsie cervicale, dont l'intérêt est d'évaluer la pertinence et la valeur diagnostique du test HC II pour prévenir les lésions précancéreuses du col utérin.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I :
L'agent étiologique
le papillomavirus

1. HISTORIQUE

En 1933, SHOPE et HURST ont isolé l'ADN de CRPV (cottontail rabbit papillomavirus) à partir d'une verrue de lapin, mettant en évidence le lien entre les papillomes cutanés observés chez les lapins et une infection virale. Par la suite, les papillomavirus humains (HPV) ont été découverts, à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes : les papillomes cutanés (verrues) et muqueux (condylomes acuminés).

Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques montrent que la maladie est transmise par contact sexuel et inspirent la recherche pour identifier un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales. A cette époque, les données disponibles indiquaient que l'infection génitale avec le virus herpès simplex (HSV) était probablement coupable. Bien que ce virus ait montré son rôle carcinogénique *in vitro* et *in vivo*, le lien avec le cancer du col n'était qu'indirect.

Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers un nouveau candidat, l'HPV, avec de solides évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation cellulaire (Monsonogo, 1988). C'est à l'équipe de Zur Hausen que revient le mérite d'avoir isolé l'HPV de type 16 associé à de nombreux cas de cancer du col de l'utérus (Zur Hausen, 2009), ce chercheur allemand est persuadé qu'un virus, le virus du papillome humain ou HPV, peut être à l'origine du cancer du col de l'utérus. Selon lui, c'est parce que le génome de ce virus s'intègre à celui des cellules de l'utérus que celles-ci se mettent à proliférer.

En 1983, il découvre enfin au sein de cellules cancéreuses de l'utérus, un nouveau type de papillomavirus l'HPV 16. En 1984, il clone cette souche ainsi que l'HPV 18. Ils seraient présents dans 50 à 80% de la population mondiale, plaçant ces virus au sommet du classement des agents infectieux les plus transmis lors de relations sexuelles. Le risque relatif de l'association entre l'HPV et le cancer du col de l'utérus est de 2 à 3 fois plus élevé que celui d'autres facteurs de risque puissants de cancer (Bosch et De Sanjose, 2003).

2. EPIDEMIOLOGIE

Avec 528 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, après les cancers du sein, colorectal et du poumon. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) (IARC, 2013). Il existe, toutefois, une inégalité

marquante dans la répartition de l'incidence selon les pays. En effet, on enregistre environ 85% des cancers du col dans les pays en voie de développement (figure 1) où l'accès au dépistage et les soins, la parité importante et l'environnement général étant totalement différents de ceux des pays développés (Bosch *et al.*, 2013 ; IARC, 2013). Cependant, les papillomavirus humains type 16 (HPV 16) constituent le génotype le plus fréquent dans le monde.

L'étude épidémiologique menée par l'International Agency for Research on Cancer (IARC, 1995) sur 15000 femmes issues de 11 pays (Niger, Inde, Vietnam, Thaïlande, Corée, Colombie, Argentine, Chili, Pays Bas, Italie et Espagne) montre que, tous âges confondus, la plus faible prévalence est retrouvée en Espagne (1,4%) et la plus élevée au Niger (25,6%) (figure 1). La prévalence en Amérique du sud (14,3%) est intermédiaire par rapport à l'Europe (10,5%) et l'Afrique (25,6%). En Asie (8,7%), les prévalences varient beaucoup selon les pays (Clifford *et al.*, 2006).

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5% des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100000 femmes (Hammouda *et al.*, 2002). En 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer (Ferlay *et al.*, 2010).

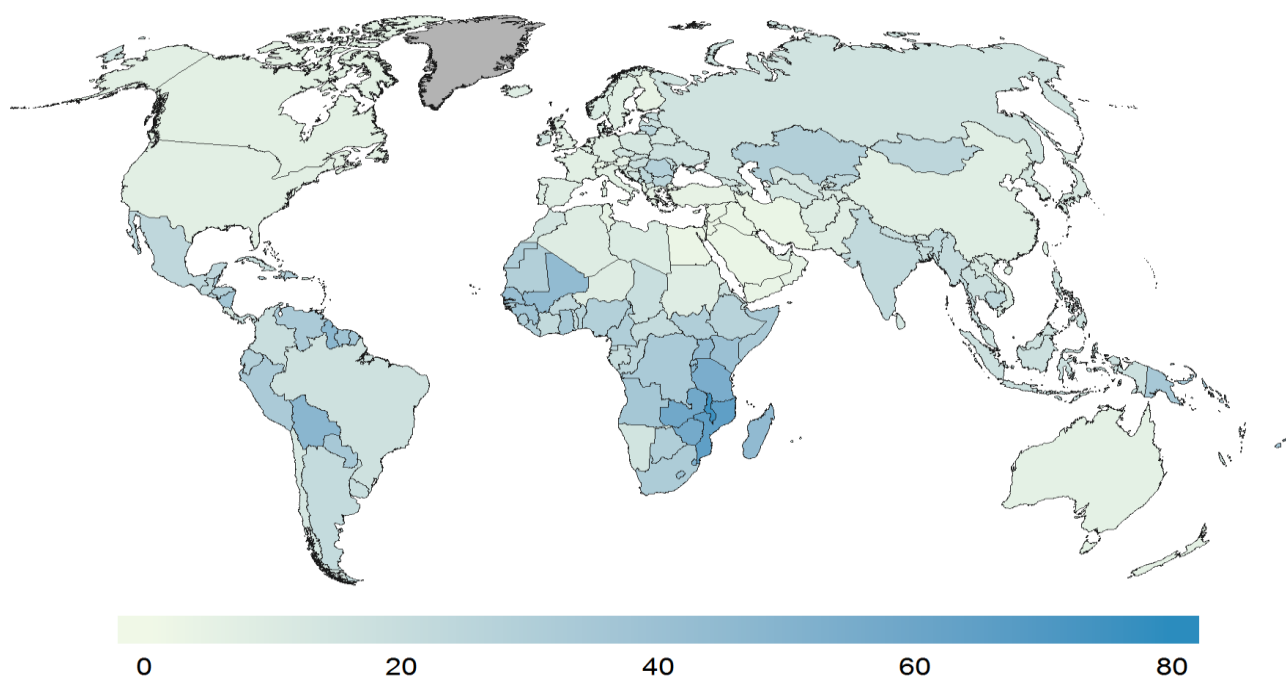


Figure 1 : Estimation de l'incidence du cancer du col dans le monde en 2012

(IARC, 2013)

3. DIVERSITE GENETIQUE

Les papillomavirus sont des virus ubiquitaires, très anciens et très stables, qui ont évolué avec leurs hôtes respectifs (Coursaget et Touz, 2006). Il existe un peu plus de 120 génotypes différents qui se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens (Monsonogo, 2006).

Les papillomavirus sont épithéliotropes et infectent les épithéliums cutanés et muqueux (Monsonogo, 2007). Ils sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) dont le génome est constitué d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ, avec un seul brin codant et trois régions génomiques (Monsonogo, 2006).

Les papillomavirus forment aujourd'hui des Papillomaviridae pour répondre à trois objectifs importants :

- établir des relations entre les types de papillomavirus ;
- intégrer les termes < genres > et < espèces >, utilisés systématiquement dans la classification des organismes biologiques et fréquemment appliqués à la virologie ;
- et permettre de mieux distinguer les relations entre la taxonomie et les propriétés biologiques et pathologiques des virus.

Une centaine de types de papillomavirus humains regroupés en genres et en espèces ont été répertoriés (Segondy, 2008). Leur tropisme est strictement épithélial, comme appartenant à des genres différents, des papillomavirus muqueux et des papillomavirus cutanés (Denis *et al.*, 1999) (figure 2).

Tous les types viraux ne sont pas oncogènes car nous avons les HPV dits à haut risque oncogène (HPV HR) et les HPV dits à bas risque oncogène (HPV BR) (Alain *et al.*, 2010).

Les papillomavirus humains présentent une très grande diversité génétique. Ils sont classés en génotypes en fonction de leur homologie de séquence nucléotidique. Le classement s'effectue par comparaison de régions génomiques spécifiques (E6, E7 et plus précisément au niveau du gène L1) (Spano *et al.*, 2005).

Parmi les HPV, 40 types infectent le tractus génital muqueux, ceux ci sont divisés en trois catégories selon leur risque oncogène, ils sont associés à un risque relatif de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses. Les HPV à haut risque ont été identifiés dans 90 à 99% des cancers invasifs du col utérin (Munoz *et al.*, 2003). Les plus fréquents sont les types 16, 18, 31, 33, 35, 39 et 45 (tableau 1). Les HPV-HR se sont également avérés associés avec d'autres cancers, tractus ano-génital, vagin, vulve, pénis, canal anal (tableau 2) et leur rôle est

suggéré dans des cancers situés au niveau d'autres sites anatomiques, comme la tête et le cou, les voies aérodigestives supérieures, l'œil et la peau (Parkin and Bray,2006).

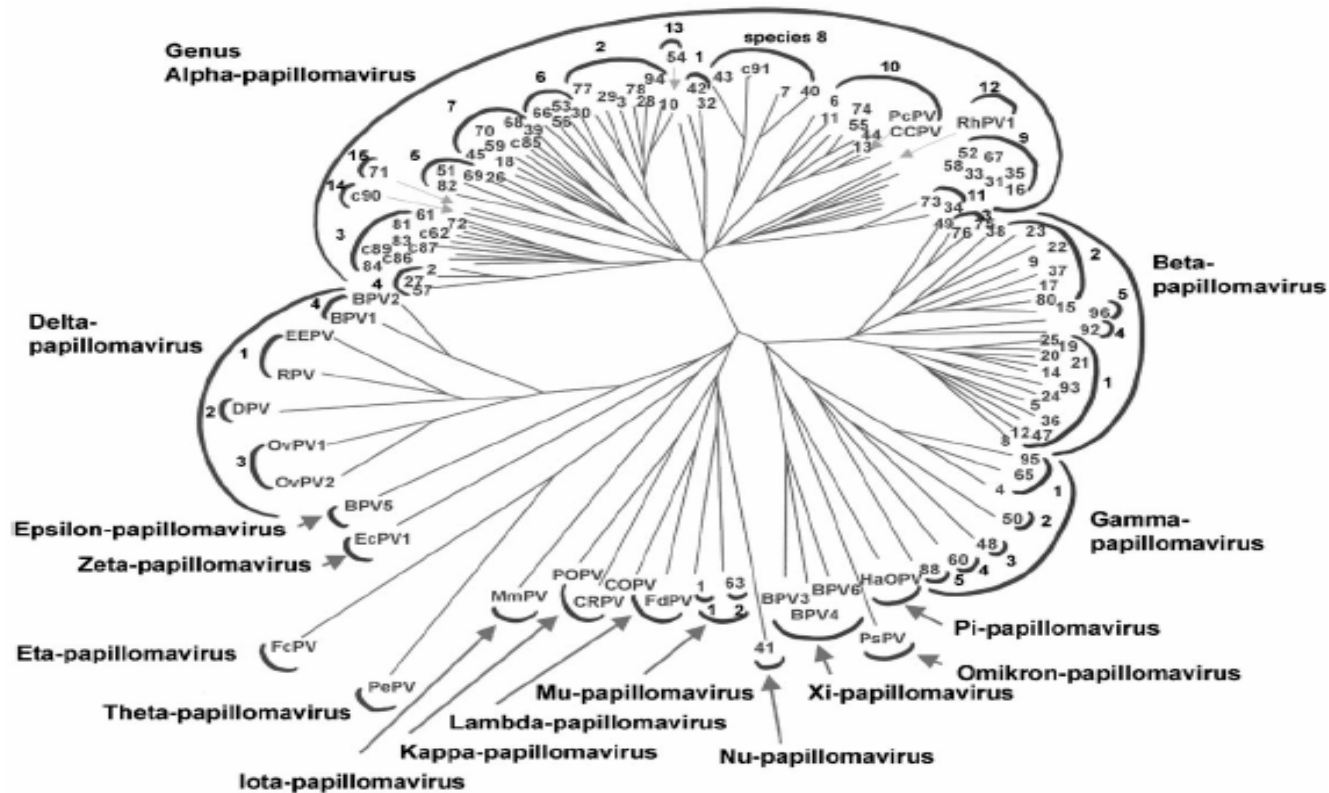


Figure 2: Classification des papillomavirus (de Villiers *et al.*, 2004)

Tableau 1 : Classification des types d'HPV (Munoz *et al.*, 2006)

Haut risque oncogène	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Faible risque oncogène	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

Tableau 2 : Cancers attribuables aux HPV-HR dans le monde (Parkin and Bray,2006)

Localisation	Nombre (monde)	% HPV +	% HPV16/18 +
Col utérin	492800	100	70
Pénis	26300	40	63
Vulve, Vagin	40000	40	80
Bouche	274300	3	95
Oropharynx	52100	12	90

4. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES HPV

4.1. L'organisation structurelle des HPV

Les virions HPV ne sont pas enveloppés. Ils possèdent une capsid à symétrie cubique en structure icosaédrique de 55 nm de diamètre et un ADN bicaténaire, circulaire (figure 3). Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Virus nus, ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard *et al.*, 2010).

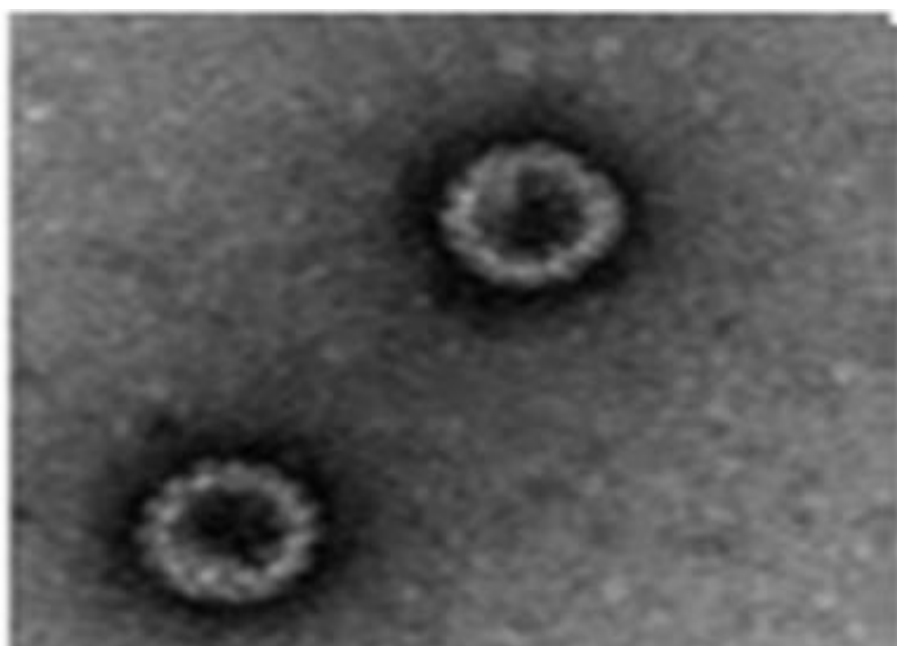


Figure 3: Pseudo-virions d'HPV (Bousarghin, 2009)

La capsid des HPV, à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion (figure 4). Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 (Baker *et al.*, 1991 ; Buck *et al.*, 2008 ; Pereira *et al.*, 2009) .

La protéine L1, est capable à elle seule de s'auto-assembler pour reconstituer une capsid synthétique identique à la capsid naturelle du virus (Modis *et al.*, 2002). L'assemblage des capsomères se fait grâce à des liaisons ioniques mais aussi par des ponts bisulfures intermoléculaires entre les extrémités C-terminales des protéines L1 entre deux capsomères opposés. La protéine L2 de la capsid, dite protéine mineure, joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a plutôt un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte (Buck *et al.*, 2008).

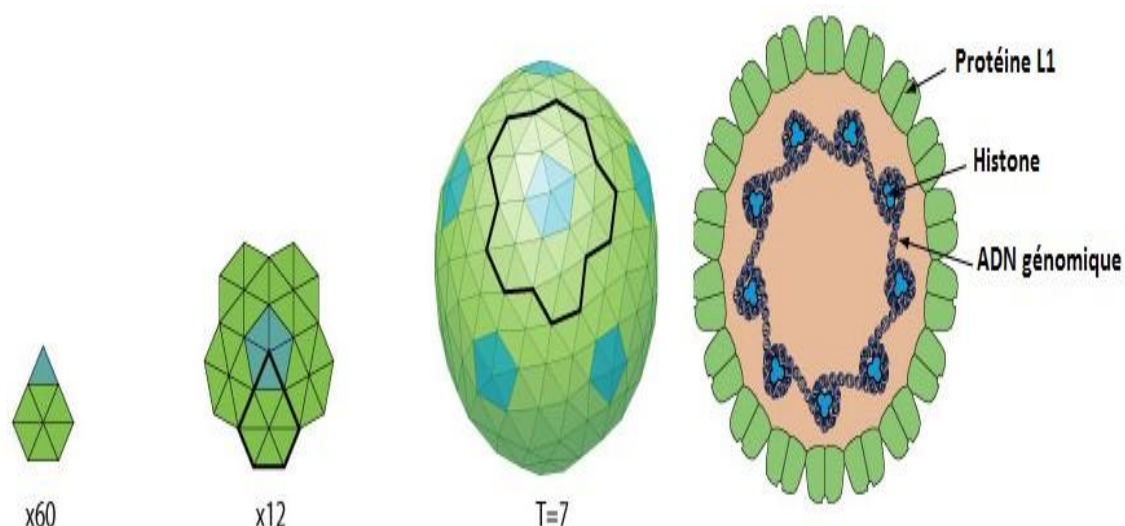


Figure 4 – Structure de la capsidie des papillomavirus : Capsidie icosaédrique avec un nombre de triangulation $T=7$ (première image à gauche). Elle se compose de 12 capsomères en pentamères et 60 en hexamères, pour un total de 420 protéines de capsidie. L'image à droite montre une coupe du virion HPV (Belnap *et al.*, 1996).

4.2. Organisation génomique

Le génome viral est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 paires de bases dont un seul des brins est codant. Il s'associe avec les histones cellulaires pour former des nucléosomes. Il contient 10 phases ouvertes de lecture (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistroniques. On distingue trois régions organisées : la région E («Early»), de E1 à E8 (d'environ 4 Kpb), la région L («Late»), L1 et L2 (d'environ 3 Kpb) et la région régulatrice, non codante, LCR (pour «long control region») de taille comprise entre 400 et 1000 pb. Cette dernière renferme deux promoteurs majeurs, le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif.

Les gènes précoces E6, E7, E1 et E2 de l'HPV 16 sont transcrits à l'aide du promoteur précoce. Les protéines E1, E2, E4, E5, L1 et L2 dans le cas du cycle viral productif (lytique) sont transcrits par le promoteur tardif p670. Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (Mitsuishi *et al.*, 2013) (figure 5).

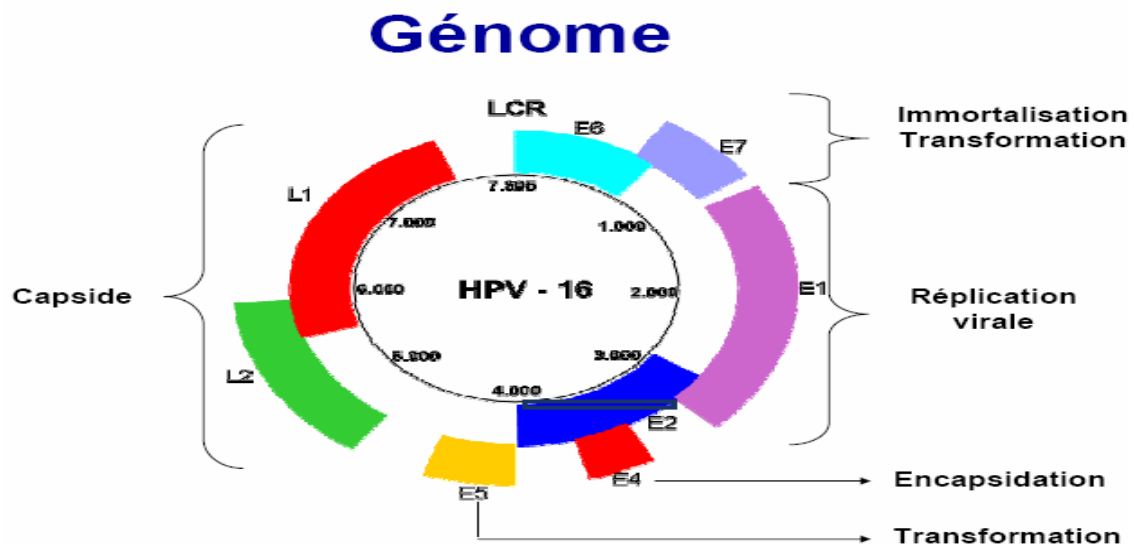


Figure 5 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (Monsonogo, 2006)

4.3.1. La région E

La région E (Gènes E) code des protéines non structurales. Leur rôles sont résumés dans ce qui suit :

E1 : Réplication de l'ADN (hélicase) (Ustav *et al.*, 1991)

E2 : Facteur de transcription et réplication de l'ADN et régule négativement la transcription des oncogènes viraux E6 et E7 (Desaintes and Demeret, 1996).

E4 : Interaction avec la cytokératine et intervient dans la maturation des particules virales (Doorbar *et al.*, 1986).

E5 : Stimulation de la prolifération cellulaire. C'est un oncogène chez le papillomavirus bovin 1 (Schlegel *et al.*, 1986). La protéine E5 de l'HPV 16 est capable de stimuler l'activité du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (Genther Williams *et al.*, 2005) et de réduire l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (Ashrafi *et al.*, 2006).

E6 : Immortalisation, transformation cellulaire. La protéine E6 facilite la dégradation de l'anti-oncogène p53 par le protéasome via l'ubiquitine ligase cellulaire, E6AP (E6 associated protein). Cette protéine virale peut aussi activer la télomérase (Münger *et al.*, 2004).

E7 : Immortalisation, transformation cellulaire. protéasome via l'ubiquitine ligase cellulaire, E6AP (E6 associated protein). Cette protéine virale peut aussi activer la télomérase (Münger *et al.*, 2004). La protéine E7, quant à elle, a un rôle prolifératif,

principalement lié à sa capacité d'interaction avec les protéines à poche p107, p130 et surtout p105Rb (Münger *et al.*, 2004).

Les rôles des protéines E3 et E8 ne sont pas connus. E3 n'est présente que dans de très rares HPV.

3.3.2. La région L

La protéine L1 est la protéine majeure de capsid, capable de s'auto-assembler en l'absence d'autres protéines virales pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (*virus like particles*), ces protéines L1 possèdent les mêmes épitopes conformationnels que la protéine native et sont hautement immunogènes. Elles sont une source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccins.

La protéine L2, protéine mineure de capsid, est capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capsid. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid (Howley et Lowy, 2001).

5. CYCLE VIRAL D'HPV

Les papillomavirus humain infectent les cellules souches des épithéliums stratifiés via des lésions ou des microtraumatismes de la muqueuse cervicale permettant au virus de pénétrer jusqu'à la base de ces épithéliums. L'attachement se fait grâce à des héparanes sulfates à la surface des cellules (Giroglou *et al.*, 2001). La pénétration dans la cellule est favorisée par des récepteurs comme la sous-unité α -6 des intégrines (Yoon *et al.*, 2001) ou des composants de la matrice extracellulaire comme la laminine 5 (Culp *et al.*, 2006). Les particules virales sont ensuite internalisées par endocytose (figure 6).

Le génome viral est décapsidé dans le cytoplasme et entre ensuite dans le noyau. Il est guidé par le cytosquelette à l'aide d'un processus actif (Selinka *et al.*, 2002). Les HPV se multiplient alors au rythme des divisions de la cellule hôte. Leur cycle réplcatif est étroitement lié à la différenciation des kératinocytes. Deux types de cycles viraux peuvent avoir lieu, un cycle productif suivi par un cycle intégratif.

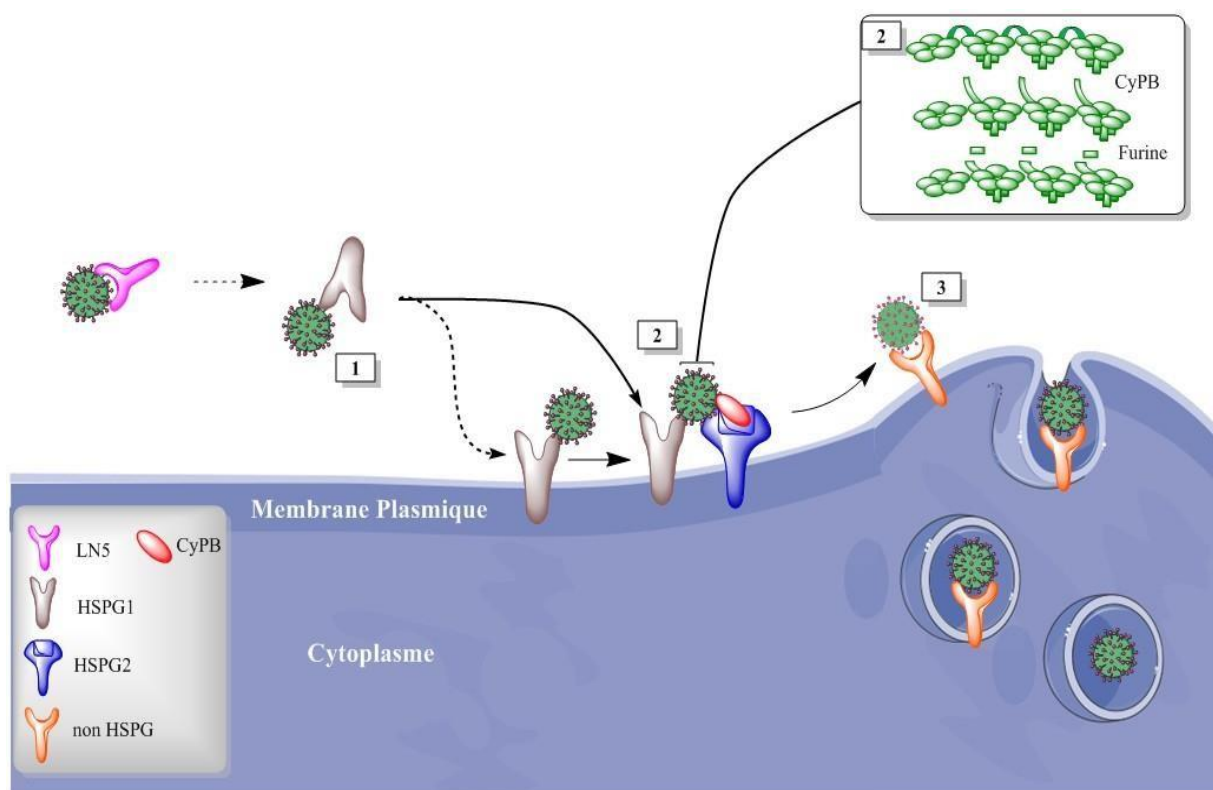


Figure 6 : Attachement et pénétration de l'HPV (Culp *et al.*, 2006)

5.1. Cycle productif

Le cycle productif est étroitement lié à la différenciation des kératinocytes (Evander *et al.*, 1997). La multiplication virale avec synthèse complète du virion, ne s'observe que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium lorsque les kératinocytes sont bien différenciés. Dans les couches basales et intermédiaires, seules les régions précoces de lecture du génome s'expriment. Au cours des stades précoces de l'infection, le génome viral se multiplie dans les couches basales de l'épithélium sous forme d'épisomes à raison de 50 à 100 copies par cellule.

Dans les kératinocytes différenciés, le virus se réplique en un grand nombre de copies; les gènes tardifs sont exprimés, les protéines de la capsid synthétisées et les particules virales produites (Douvier et Dalac, 2004). Les HPV sont des virus non lytiques et les particules virales se répandent sous forme de cargo à l'intérieur de la muqueuse épithéliale infectant de ce fait les cellules saines.

L'effet cytopathique est caractérisé par la koïlocytose (Douvier et Dalac, 2004). Les koïlocytes sont des cellules des couches intermédiaires ou plus externes de l'épithélium; ils

sont caractérisés par un noyau hyper chromatique et l'existence d'une vacuole intra cytoplasmique périnucléaire refoulant le cytoplasme en périphérie.

Lors de la transformation cellulaire, on note une perturbation de la croissance et de la différenciation cellulaire. En effet les cellules basales prolifèrent et la différenciation cellulaire s'estompe au fur et à mesure de l'évolution vers les couches externes. Dans ce cas, il n'y a plus de réplication virale, plus de synthèse de protéines de la capside mais intégration de l'ADN viral avec apparition d'une aneuploïdie (de Villiers *et al*, 1997) (figure 7).

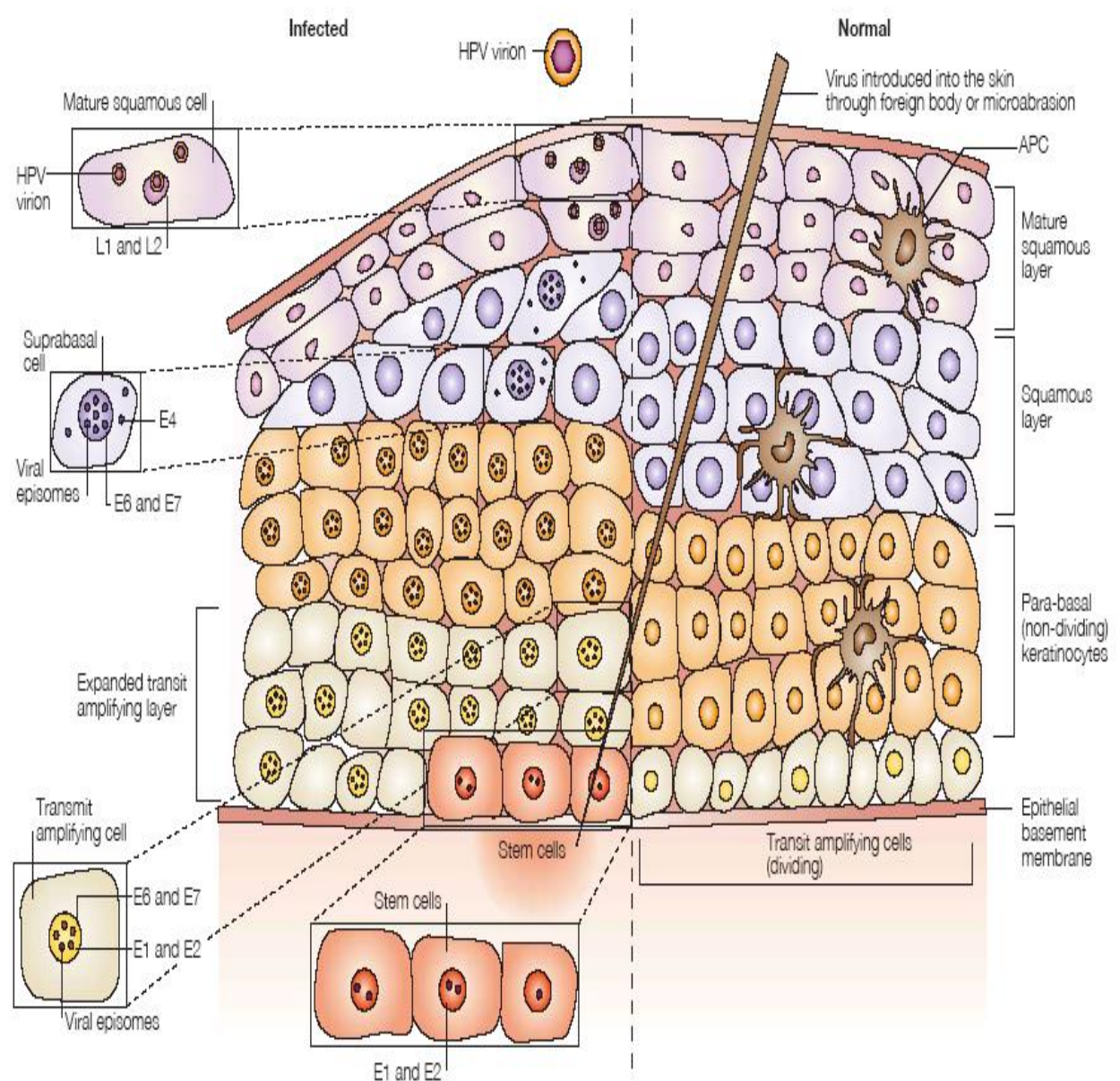


Figure 7 : Cycle de vie de papillomavirus dans l'épithélium pavimenteux (Munos *et al.*, 2006)

5.2 .Cycle intégratif

L'ADN viral peut aussi s'intégrer au sein du génome cellulaire, aboutissant à un cycle viral abortif, caractérisé par l'absence de production de particules virales. Lors de cette intégration, le génome viral se linéarise au niveau de la POL E2 qui devient tronquée et dont le produit (E2 délété) n'inhibant plus l'expression des protéines E6 et E7. L'infection provoque une lésion de haut grade (dysplasie sévère = CIN 2/3 ou carcinome *in situ*), on assiste progressivement à l'expression des gènes viraux E6-E7 qui s'accumulent dans la cellule (figure 8). A ce stade, le contrôle intercellulaire entre la cellule infectée et les cellules immunitaires (macrophages, immunité à médiation cellulaire) est inopérant. C'est alors qu'on constate l'intégration de l'ADN viral des HPV-HR au génome de la cellule hôte ainsi que l'absence de production de particules virales. Ce phénomène est toujours associé à la cancérisation. Les gènes E6 et E7 sont toujours surexprimés dans les cancers du col de l'utérus, témoignant de leur rôle dans les différentes étapes de la carcinogenèse (Johannsen and Lambert, 2013).

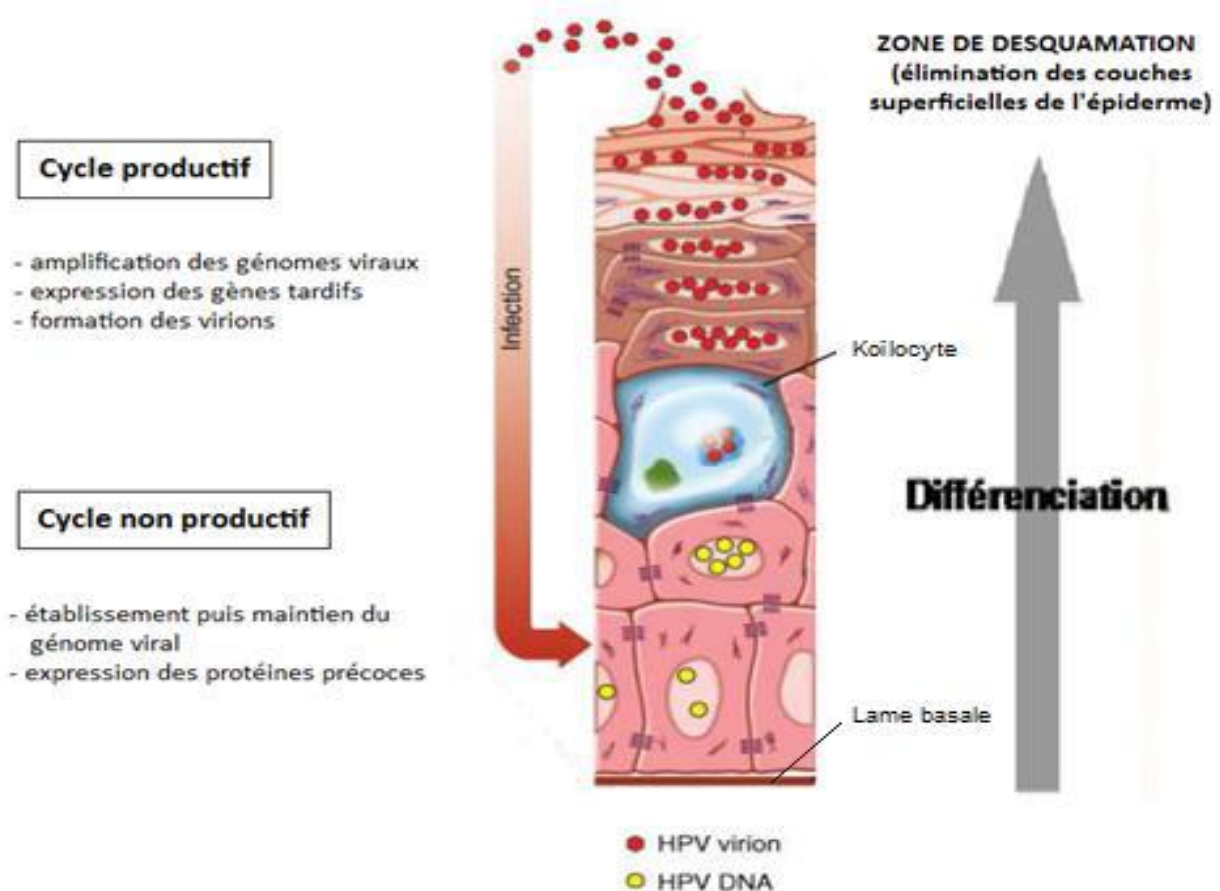


Figure 8 : Le cycle viral le long d'un épithélium stratifié kératinisé (Aubin *et al.*, 2003)

6. MODES DE TRANSMISSION DE L'HPV

L'infection par un HPV peut se transmettre, via différents contacts, à travers les microabrasions de l'épiderme ou des muqueuses. La transmission se fait par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés, du sujet lui-même (l'auto-inoculation des verrues est favorisée par le grattage) ou d'une autre personne atteinte (hétéro-inoculation) (Akon et Venne, 2002).

La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps...) et surfaces contaminés (piscines et douches favorisent la propagation des verrues plantaires).

La transmission via les lésions ano-génitales se fait, quant à elle, principalement par voie sexuelle, plaçant les infections à HPV parmi les 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*.

La transmission oro-génitale est également démontrée, mais ne semble pas jouer un rôle important dans la transmission de la maladie. Ainsi, les adolescentes qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration. Même si la transmission orale ou digitale de l'HPV est clairement décrite, le risque de transmission orogénitale ou digitogénitale apparaît minime et en tout cas difficile à établir (Moscicki, 2005).

Chapitre II :
De l'infection HPV au
cancer du col

1. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION AU HPV HR

L'infection par le HPV est le plus souvent silencieuse, elle peut également se manifester par l'apparition de verrues, condylomes plats ou acuminés au niveau ano-génital. Ces petites lésions bénignes passent le plus souvent inaperçues (Schlecht *et al.*, 2001). Elles puissent provoquer des lésions précancéreuses, et le développement du cancer du col utérin (Muñoz *et al.*, 2003).

L'infection à HPV évolue naturellement vers la clairance spontanée du virus dans environ 80% des cas, et donc vers la guérison. On observe une clairance virale en trois à six mois pour les HPV BR et en 12 à 18 mois pour les HPV HR (Denis *et al.*, 2008).

Dans le cas d'un portage transitoire, le risque de progression vers des lésions cancéreuses est nul. C'est la persistance du virus et non l'infection par HPV en elle-même qui représente un facteur de risque de développement de lésions malignes (Woodman *et al.*, 2001). Parfois, le virus persiste, dans ce cas, il peut entraîner des néoplasies intraépithéliales de bas grade puis de haut grade voire dans certains cas directement de haut grade. Les lésions précancéreuses évoluent généralement lentement. Il existe une période d'environ 10 ans entre l'infection par un HPV HR et le diagnostic du cancer invasif (Schiffman *et al.*, 2007) (Figure 9).

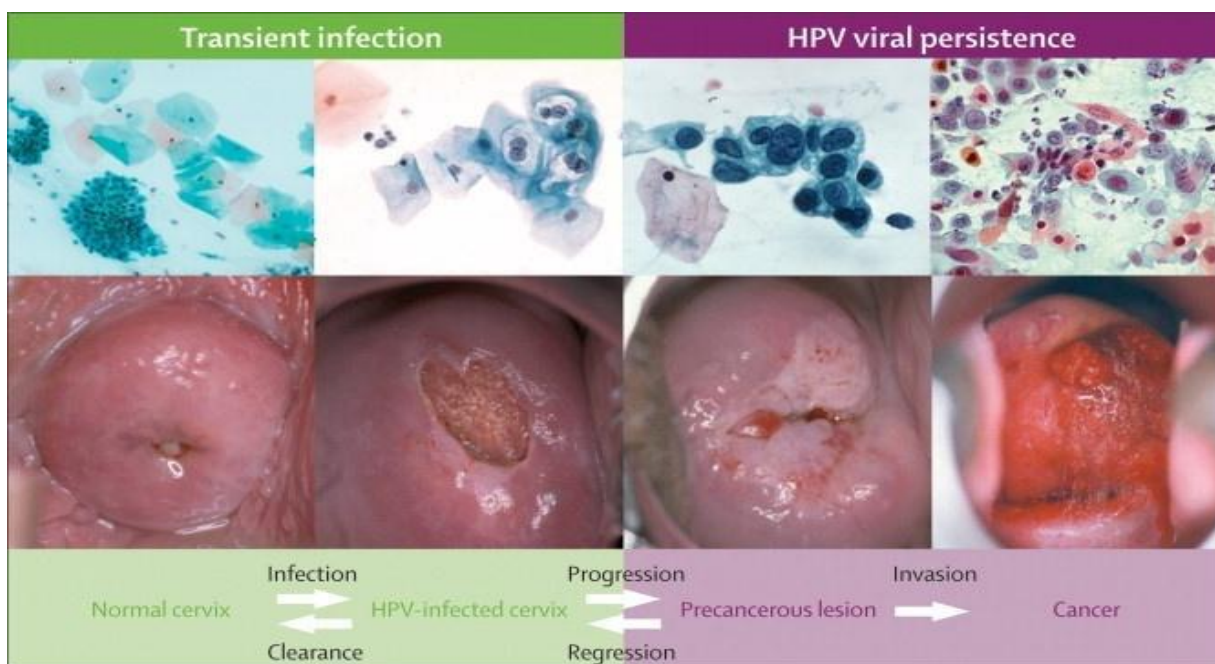


Figure 9: Histoire naturelle de l'infection au l'HPV et du cancer du col de l'utérus (Schiffman *et al.*, 2007)

2. TYPES DES INFECTIONS AU HPV

On distingue trois types d'infection en fonction de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées : l'infection latente, l'infection productive et l'infection transformante.

2.1. Infection latente

L'ADN persiste à l'état latent, il ne se réplique pas et ne s'intègre pas. L'infection est asymptomatique dans la majorité des cas et aucune anomalie n'est détectée (Mougin *et al.*, 2008).

2.2. Infection productive

L'infection productive aboutit à la libération de virus à la surface de l'épithélium. Le cycle de réplication virale est étroitement lié à la différenciation cellulaire. Ainsi, au niveau des couches basale et suprabasale, seules les protéines précoces sont exprimées, ce qui permet la réplication virale. Les protéines E6 et E7 assurent le maintien des cellules basales et suprabasales en phase de synthèse d'ADN (phase S), indispensable au cycle viral. Les protéines de capsid (L1, L2) ne sont produites qu'en fin de cycle par les cellules différenciées (kératinocytes), proches de la surface. L'assemblage des virions ainsi que l'encapsidation de l'ADN viral sont alors possibles et les virus sont libérés par les cellules qui desquament en surface de l'épithélium (Mougin *et al.*, 2008) (Figure 10).

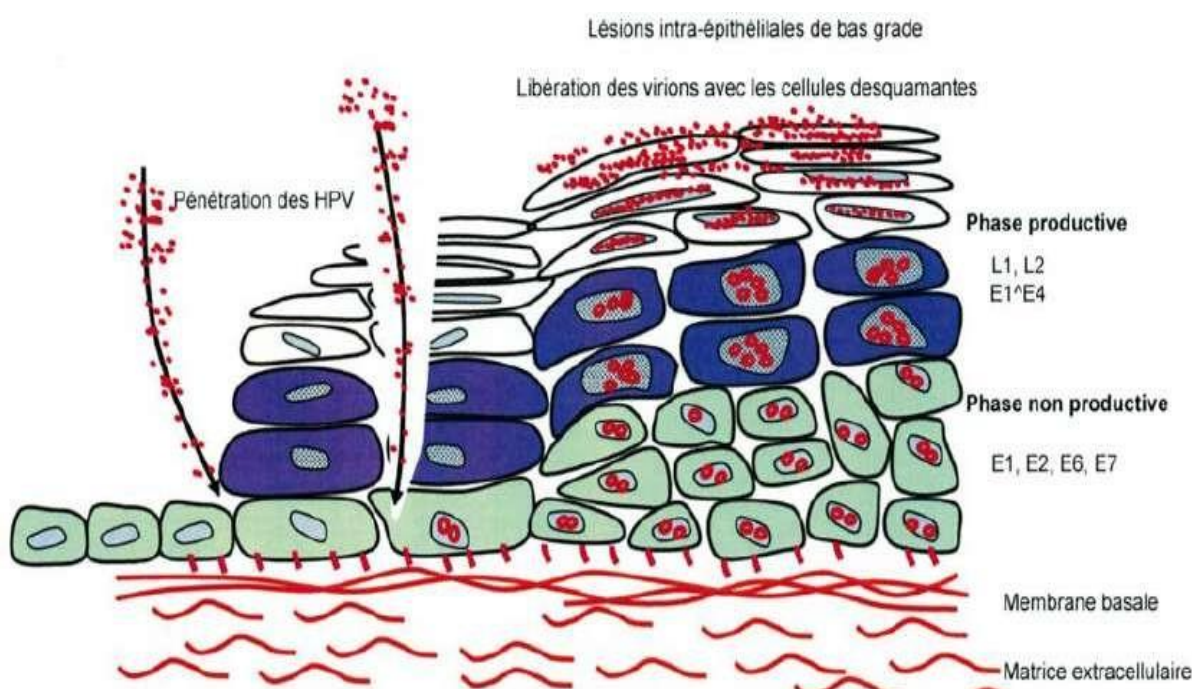


Figure 10: Infection productive à HPV (Mougin *et al.*, 2008)

2.3. Infection transformante

L'infection transformante aboutit à des lésions malignes, on retrouve le génome viral dans près de 100% des cancers du col utérin. Celui-ci est généralement intégré au génome cellulaire. Cette intégration, observable uniquement pour les HPV HR, interrompt le plus souvent le gène E2 qui code pour une protéine répresseur transcriptionnel ce qui entraîne une dérégulation de la transcription des gènes E6 et E7 qui sont alors surexprimés. Or, ces protéines se lient respectivement aux protéines p53 et pRB qui sont des protéines suppresseurs de tumeurs. E6 et E7 interagissent également avec d'autres facteurs de régulation de la multiplication ou de la différenciation cellulaires (Mougin *et al.*, 2008).

3. MECANISMES DE CARCINOGENESE

Les Papillomavirus ont un tropisme pour les épithéliums malpighiens qu'ils pénètrent par les cellules basales suite à une brèche. Ils peuvent également infecter leurs cellules cibles directement au niveau de la jonction entre l'exocol et l'endocol. Cette zone présente d'une part, une fragilité mécanique car elle est composée d'une couche unique de cellules basales et d'autre part, une fragilité immunitaire, elle constitue donc un site privilégié pour l'infection à HPV. Le contact virion-cellule se ferait par l'intermédiaire des héparanes sulfates puis le virus pénétrerait dans la cellule par un mécanisme d'endocytose médiée par les vésicules à clathrine ou par les cavéoles. Une fois dans la cellule, le génome est libéré et transporté vers le noyau (Mougin *et al.*, 2008). Ce sont les cellules indifférenciées de la couche basale qui sont initialement infectées. Celles-ci ont la particularité d'être en phase active de diffusion cellulaire. Elles migrent ensuite au niveau des couches supérieures et perdent progressivement leur noyau. Elles entament alors un processus de différenciation où la synthèse d'ADN cellulaire est stoppée (Robert *et al.*, 2002) (figure 11)

.

Deux protéines stimulant la prolifération cellulaire jouent un rôle important dans le développement d'une infection à HPV : E6 et E7 (E pour Early). Elles inactivent la fonction d'autres protéines appelées « suppresseurs de tumeur », enrayant ainsi les régulations naturelles de la cellule, empêchant l'apoptose (mort naturelle de la cellule). Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence le pouvoir immortalisant et transformant des protéines précoces E6 et E7 des HPV-HR, les seules protéines à être constamment exprimées dans les tumeurs du col de l'utérus (Vandermark *et al.*, 2012 ; Persson *et al.*, 2012 ; Portari *et al.*, 2013).

Ces deux oncoprotéines sont exprimées en quantité importantes après l'intégration du génome viral dans les chromosomes de la cellule hôte. Toutefois, cette expression est soumise à un contrôle par des facteurs viraux et cellulaires agissant sur des séquences nucléotidiques situées dans la LCR. Un autre phénomène épigénétique très important, la méthylation des promoteurs viraux, déterminerait l'efficacité de cette expression et conditionne la progression des lésions cervicales vers le cancer invasif.

D'autres protéines du virus HPV jouent un rôle important dans l'histoire de cette infection : L1 et L2 (L pour Late), protéines de structure de la capside qui seront en partie dégradées après que le génome viral se soit intégré au génome de la cellule hôte. On ne les retrouve par conséquent pas dans les cellules du cancer du col. Ces protéines vont être la cible des vaccins anti-HPV qui fait leur apparition dans les années 2000 (Zur Hausen, 2002).

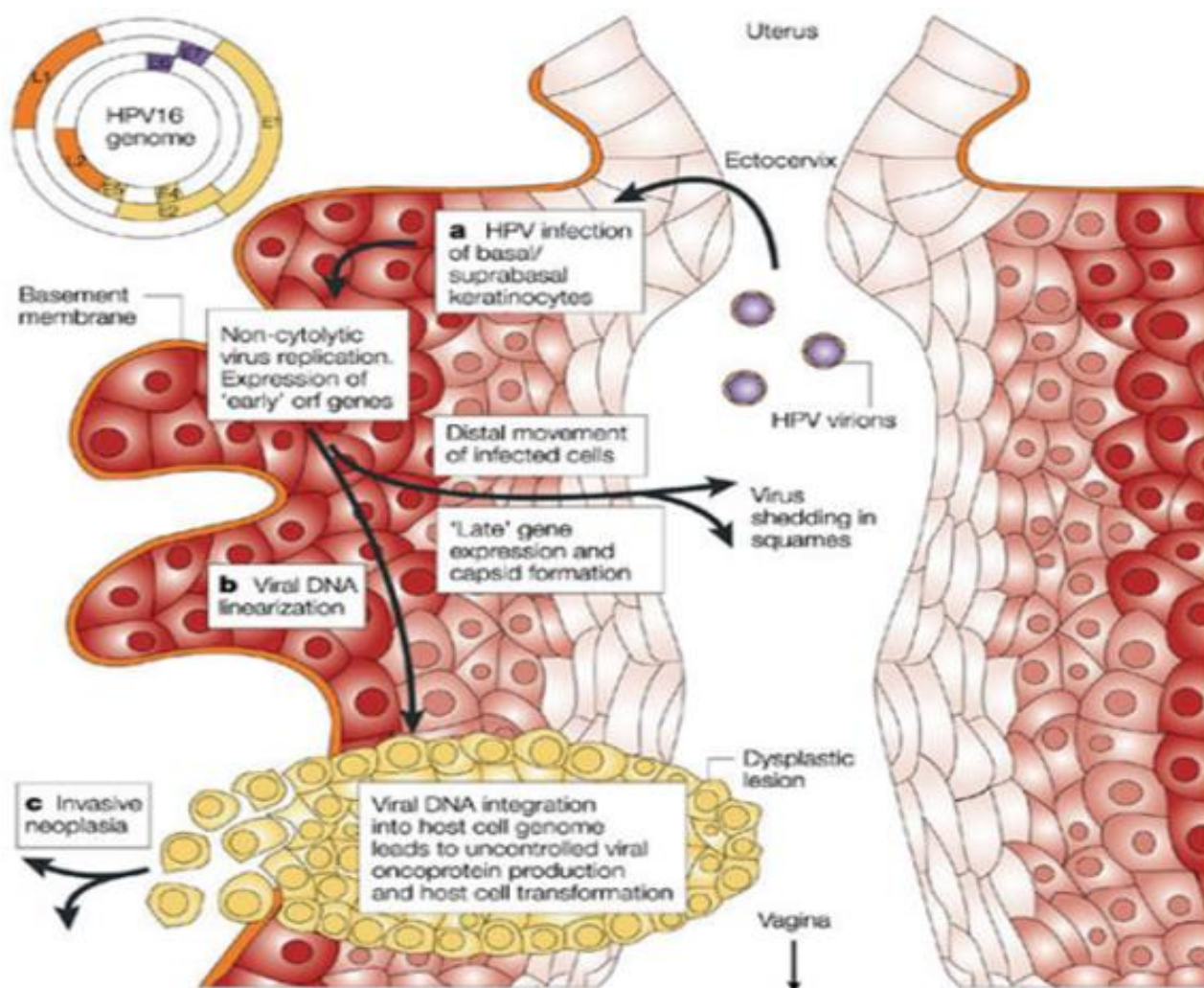


Figure 11: L'évolution de l'infection HPV HR au cancer du col de l'utérus (Robert *et al*, 2002)

4. PRONOSTIC DES INFECTIONS A HPV HR

4.1. Les facteurs liés à HPV

Les HPV dits « High Risk » ont le potentiel d'immortaliser les cellules qu'ils infectent. Ils sont un facteur nécessaire mais non suffisant à la progression vers un néoplasie (Moscicki, 2005).

4.2. Les facteurs liés à l'hôte

4.2.1. Age

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans. La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée (Monsonogo, 2007).

4.2.2. Le comportement sexuel

Le nombre de partenaires et le nombre de rapports du sujet ainsi que l'âge précoce lors du premier rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogènes et a posteriori des lésions qui lui sont associées (Comité technique des vaccinations, 2007). Et le fait d'avoir un nouveau partenaire sexuel augmente également le risque d'une infection à HPV HR (Winer *et al*, 2005).

4.2.3. Multiparité

Les nombreuses grossesses augmenteraient le risque d'avoir une infection d'HPV HR et un cancer cervical (Monsonogo, 2007). D'après Lecuru, il est possible que les grossesses multiples aient un effet traumatique ou immunosuppresseur cumulatif sur le col de l'utérus, facilitant ainsi la contraction d'une infection par le HPV (Lecuru, 1997).

4.2.4. Type HLA

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 (Blanc, 2005).

4.2.5. L'immunité de l'hôte

L'immunité de l'hôte joue un rôle essentiel dans la progression vers une néoplasie. Une minorité des dysplasies échappent au contrôle de l'immunité humorale ou cellulaire grâce à divers mécanismes qui sortent de l'objet de notre exposé. Les patientes immunodéprimées en

raison d'une maladie ou de la prise de médicaments ont une incidence plus élevée de dysplasies et de cancers génitaux (Vessey et Yeates, 2013).

4.3. Facteurs environnementaux

4.3.1. Tabagisme

Le tabagisme actif module la réponse immunitaire locale, la rendant moins performante. Les femmes tabagiques ont des lésions qui régressent moins rapidement et sont plus à risque de développer à long terme un carcinome épidermoïde du col (Vessey et Yeates, 2013).

Le tabagisme passif majore de 2 fois le risque de développement de cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. (Zeng *et al.*, 2012).

4.3.2. Contraception hormonale

L'usage de l'hormonothérapie contraceptive serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (Luhna *et al.*, 2013).

4.3.3. Autres infections sexuellement transmissibles (IST)

Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV HR ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que la co-infection par Chlamydia trachomatis ou HSV2 fragilise les muqueuses et augmente le risque de cancer cervical (Moscicki, 2005).

4.3.4. Facteurs nutritionnels

Il semblerait qu'une alimentation riche en fruits, en légumes, en vitamines C et E ont un rôle protecteur contre la persistance de l'infection par HPV (Garcia-Closas *et al.*, 2005).

5. REPONSE IMMUNITAIRE

5.1. Réponse cellulaire

L'immunité cellulaire, via les lymphocytes T, a un rôle majeur dans la régression de l'infection à HPV et la prévention des réinfections avec un même génotype .

Dans les lésions cancéreuses, on n'observe pas ou peu de réponse cytotoxique. En revanche, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense. Cette réponse cellulaire est dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (Einstein *et al.*, 2009).

La persistance et la fréquence accrues des infections à HPV HR mais également des infections bénignes chez les patients ayant des défenses immunitaires cellulaires altérées de façon physiologique (grossesse, ménopause) ou acquise (VIH, transplantation), illustrent l'importance de cette réponse cellulaire. Ainsi, on observe une co-infection VIH/HPV chez

plus de 50% des patientes séropositives pour le VIH (Leroy, 2011).

5.2. Réponse humorale

La réponse humorale prévient l'infection de nouveaux sites et les réinfections grâce à la synthèse d'anticorps neutralisants. Cette réponse est peu intense, elle est dirigée essentiellement contre la protéine virale L1 mais également contre les protéines E6, E7, E2 et L2. Les anticorps synthétisés bloquent les sites de fixation du virus au niveau de la muqueuse qu'ils atteignent par transsudation ou par exsudation à partir du plasma (Alain *et al.*, 2010) (figure 12).

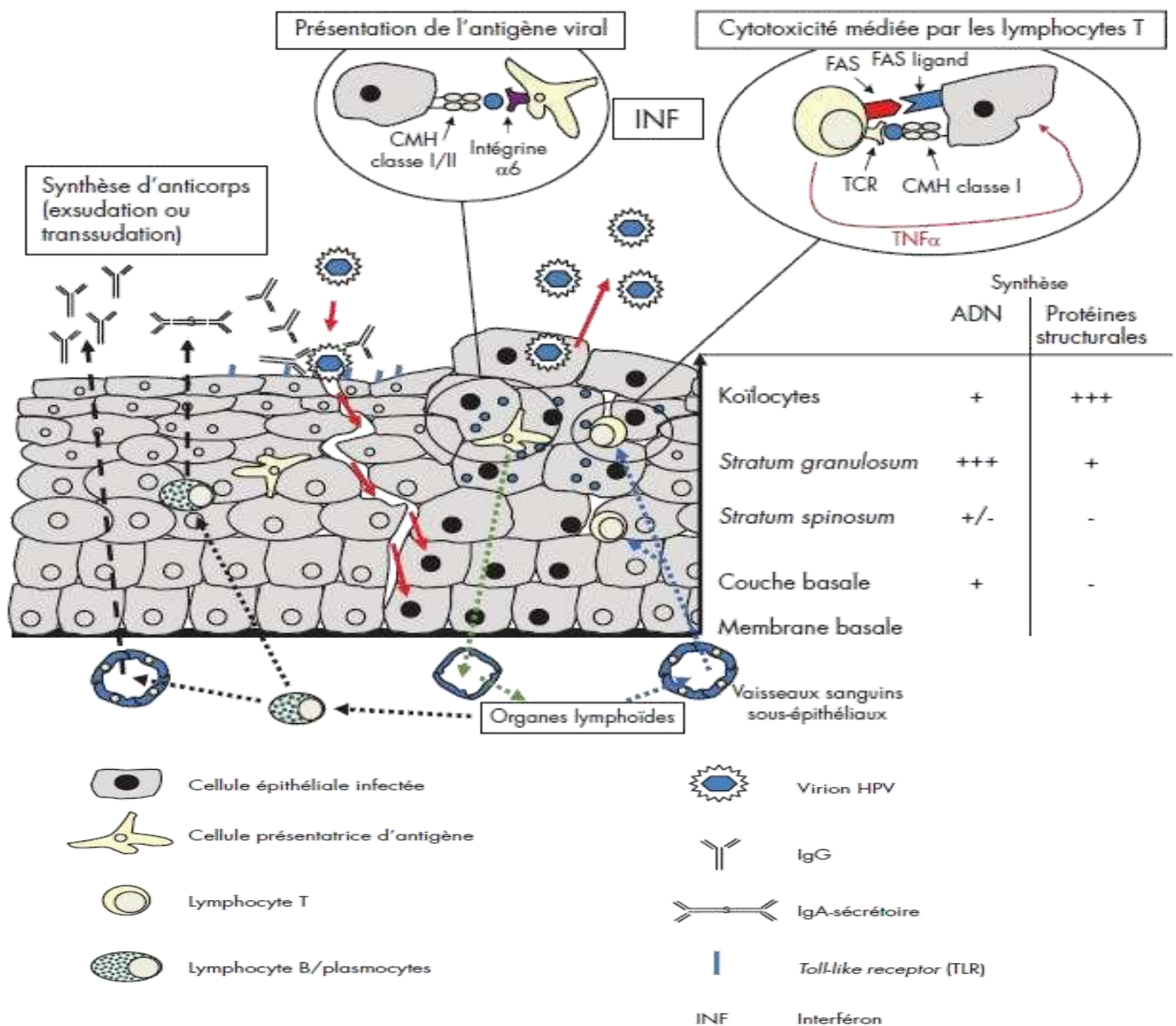


Figure 12 : Réponse immunitaire (Alain *et al.*, 2010)

5.3. Echappement au système immunitaire

Bien qu'on observe une réponse immunitaire à la suite d'une infection à HPV, celle-ci est peu efficace. En effet, les kératinocytes sont des mauvaises cellules présentatrices d'antigènes et les cellules dendritiques sont peu nombreuses. De plus, le virus est peu exposé au système immunitaire car le cycle viral se déroule au niveau intraépithélial et il est peu lytique. Les protéines virales sont produites en faible quantité et les virions sont relargués uniquement en surface de l'épithélium, on n'observe donc pas de virémie. De ce fait, la production de cytokines pro-inflammatoires est très faible voire inexistante, favorisant ainsi un état de tolérance immunitaire.

Les protéines E6 et E7 jouent aussi un rôle dans l'échappement immunologique en diminuant l'expression des récepteurs de surface de type TLR 9 (Toll Like Receptor 9) qui reconnaissent les ADN viraux et bactériens. E6 et E7 inhibent également le système interféron. La protéine E5 quant à elle diminue la présentation des antigènes par les molécules HLA de classe II. Tous ces phénomènes concourent à l'échappement du virus au système immunitaire ce qui favorise l'installation et la persistance de l'infection (Frazer, 2009).

6. LES LESIONS CERVICALES LIEES AU HPV HR

Au niveau du col, les dysplasies se développent préférentiellement au niveau de la zone de jonction entre l'endocol et l'exocol, lieu de rencontre entre deux épithéliums différents et zone d'intense activité de réplication cellulaire. La cellule infectée par HPV prend un aspect caractéristique appelé koïlocytose (Apgar et Spitzer, 2008). Le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme (Baba and Câtai, 2007).

Pour un échantillon de biopsie cervicale, le diagnostic de dysplasie est posé et son degré est estimé en fonction de la différenciation, maturation et stratification des cellules. La proportion de l'épaisseur de l'épithélium comportant des cellules matures et différenciées est utilisée pour déterminer le degré de la dysplasie. Pour les degrés les plus sévères de la dysplasie, une proportion importante de l'épaisseur de l'épithélium est composée de cellules indifférenciées, avec seulement une assise mince de cellules matures et différenciées en surface. Si l'on ne constate aucune maturation dans l'épithélium, cela est en général révélateur d'un carcinome *in situ* (Traoré, 2004) (figure13).

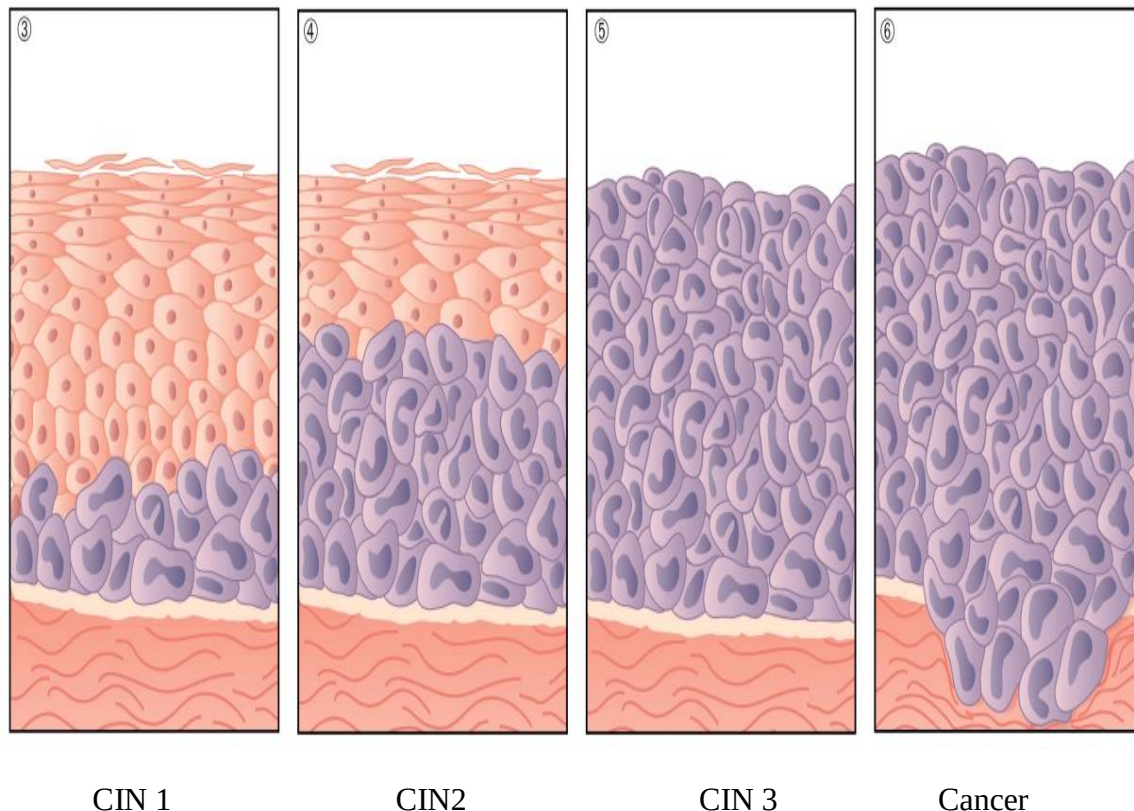


Figure 13 : Classification histopathologique des lésions cervicales (OFSP, 2012).

En orange, les cellules épithéliales saines. En violet, les cellules épithéliales dysplasiques. Selon la proportion d'épithélium atteint, les lésions sont classées en CIN 1 (3), CIN 2 (4), ou CIN 3(5). Quand les cellules dysplasiques franchissent la lame basale (en blanc), la lésion prend un caractère invasif et devient un cancer (6).

- Quand 1/3 inférieur de l'épaisseur de l'épithélium malpighien est affecté, on parle de dysplasie légère (CIN1)

-Au 1/3 moyen, dysplasie modérée (CINII),

-Au 1/3 supérieur, dysplasie sévère (CINIII).

Dans l'observation de l'évolution naturelle des dysplasies, plus d'un tiers des lésions CIN2 et CIN 3 vont spontanément régresser en 6 à 12 mois sous l'action du système immunitaire à la fois cellulaire et humoral de l'hôte (Dunne et Markowitz, 2008 ; Moscicki, 2005).

Entre une dysplasie sévère et un cancer in situ, la distinction est difficile et de nombreux auteurs confondent dysplasie sévère et carcinome *in situ*. Richard (1973) a introduit le terme de néoplasie cervicale intra- épithéliale (CIN) pour designer ces lésions. Il s'agit en fait de dysplasie et de lésions précancéreuses. Les néoplasies intra- épithéliales de grades 1 et 2 correspondent aux dysplasies légères et moyennes.

Le seul avantage de cette classification est de regrouper sous le terme de CIN III les dysplasies sévères et les carcinomes *in situ* qui ont le même pronostic et le même traitement. Tout se passe comme si l'évolution de la dysplasie de haut grade en cancer *in situ* puis invasif, se faisait de manière évolutive (Lansac et Lecomte, 1994). Bien que la classification OMS de 2005 ait harmonisé l'ensemble des dénominations pour aboutir au concept de CIN, ce terme est actuellement très peu employé, tant en clinique que dans la littérature (IARC, 2005). Actuellement en histologie, c'est la terminologie de Bethesda (Roberts and Ekman, 2012) (tableau 3) qui est utilisée pour classer les frottis anormaux en fonction des atypies cellulaires identifiées.

Tableau 3 : Terminologie des lésions cervicales (Roberts and Ekman, 2012)

Terminologie de Bethesda	Type de lésion
ASC : - ASC-US - ASC-H	Atypie des cellules pavimenteuses : - atypies mal définies - atypies ne permettant pas d'exclure une néoplasie intraépithéliale de haut grade
LSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
HSIL	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
AGC	atypies des cellules glandulaires d'origine endocervicale ou endométriale
Carcinome	carcinome épidermoïde invasif
AIS	adénocarcinome in situ
ADC invasive	adénocarcinome invasif

Le cancer du col au début ne peut pas avoir de signe clinique. A cette phase précoce de l'invasion, le cancer a l'aspect d'un minuscule bourgeon de cellules invasives qui a traversé la membrane basale et pénétrer dans le stroma sous jacent. Morphologiquement, ces cellules ressemblent à celles observées lors de la dysplasie. Dans certains cas, la patiente peut souvent se plaindre d'un ou de plusieurs des symptômes suivants : saignements intermenstruels, saignement

post-coïtal, saignement post-ménopausique, écoulement séropurulent excessif, douleurs dorsales, douleurs abdominales basses.

Dans les stades avancés, la dyspnée due à l'anémie peut être le signe révélateur (Traoré, 2004). Lorsque le diagnostic de la maladie s'effectue au stade «cancer», la classification clinique des cancers du col utérin de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétriques (FIGO) est employée (Siegel et al., 2012) (tableau 4).

Tableau 4 : Classification clinique des cancers du col utérin (Siegel et al., 2012).

Stades	Localisation
Stades I	Col strict
IA	Carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement
- IA1	- envahissement du chorion $\leq 3\text{mm}$, largeur $\leq 7\text{mm}$
- IA2 IB	- envahissement du chorion $> 3\text{mm}$ et $\leq 5\text{mm}$, largeur $\leq 7\text{mm}$
- IB1	Cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2
- IB2	- lésion $\leq 4\text{cm}$ de plus grand diamètre - lésion $> 4\text{cm}$ de plus grand diamètre
Stades II	Extension extra-utérine, sans atteinte de la paroi pelvienne ni du tiers inférieur du vagin
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres
- IIA1	- lésion $\leq 4\text{cm}$ de plus grand diamètre
- IIA2 IIB	- lésion $> 4\text{cm}$ de plus grand diamètre Extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres
Stades III	Cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin
IIIA	Cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
- IIIB	Cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stades IV	Invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne
IVA IVB	Extension à la muqueuse vésicale et/ou à la muqueuse rectale Métastases à distance

Chapitre III :
Diagnostic et thérapies des
lésions cervicales

I. LES DIFFERENTS OUTILS DE DIAGNOSTIC DES LESIONS CERVICALES

I.1. Cytologie

Papanicolaou dès 1943 a introduit la cytologie exfoliatrice, qui fut le résultat de la présence de cellules néoplasiques dans le liquide d'aspiration de la cavité vaginale chez certaines patientes ayant un cancer du col. En outre, le dépistage du cancer du col à un stade préclinique est possible par l'examen microscopique d'un frottis de cellules prélevées au niveau du col utérin.

Quand ce dépistage est précoce, de nombreuses lésions précancéreuses sont détectées donnant ainsi l'opportunité d'une prise en charge thérapeutique appropriée avec un traitement relativement peu coûteux et presque toujours couronné de succès (Baldauf *et al.*, 2002).

La politique de dépistage par l'étude cytologique d'un frottis cervico-utérin réalisé à intervalles réguliers au cours de la vie des femmes a permis une considérable diminution de l'incidence des cancers invasifs depuis les années 1950. Mais le caractère décroissant de la courbe d'incidence en fonction du temps s'est nettement ralenti au cours des années 1970, pour aboutir à un pseudoplateau. Les principales explications sont l'imperfection du FCU en tant que test de dépistage en regard du taux important de faux négatifs et le taux insuffisant de couverture de la population (Riethmuller *et al.*, 2006).

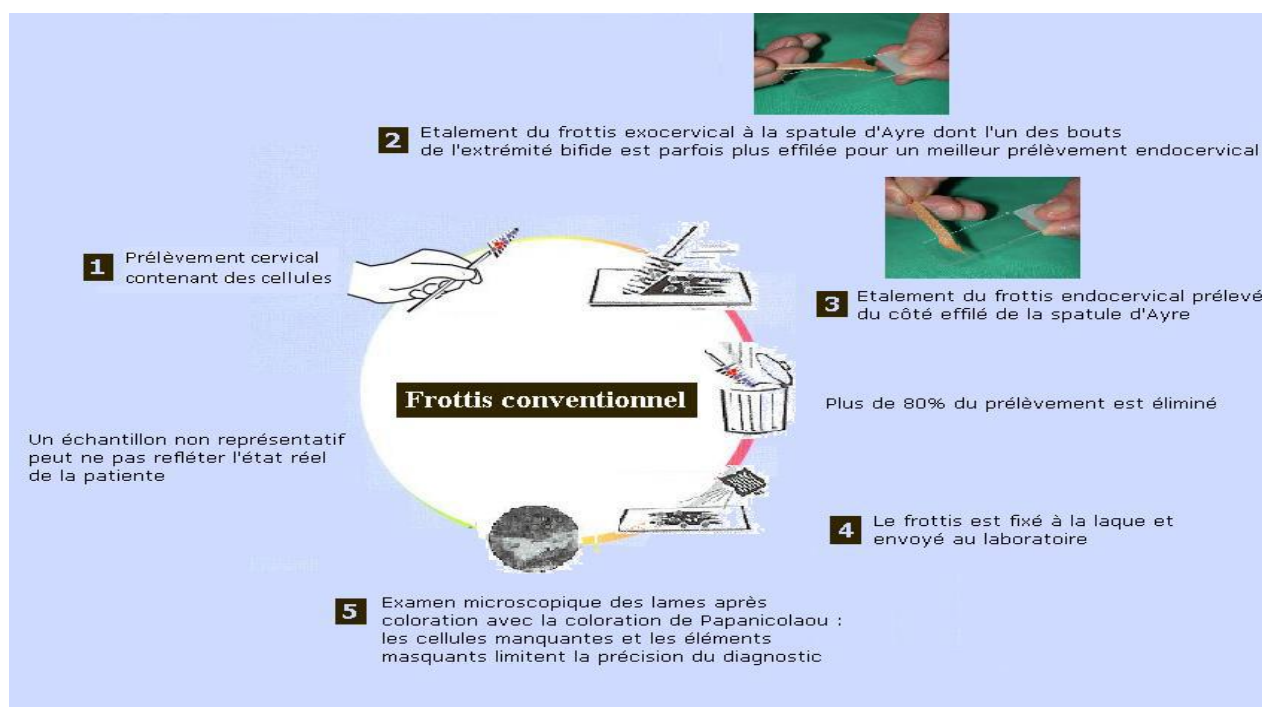


Figure 14 : Principes et méthodes de la cytologie classique (Anaes, 2002)

Ensuite, une technique en couche mince, ou frottis en milieu liquide, a été développée. Cette dernière permet une observation avec étalement en couche mince et l'élimination d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies. Elle nécessite un apprentissage car cette technique modifie les repères visuels habituels. Ses performances par rapport au frottis conventionnel ont été évaluées par différentes agences. Certaines conclusions étaient convergentes, il réduisait le nombre de frottis ininterprétables et permettait l'utilisation du matériel résiduel pour d'autres méthodes diagnostiques en particulier la réalisation d'un test HPV (Anaes, 2002) (figure 15).

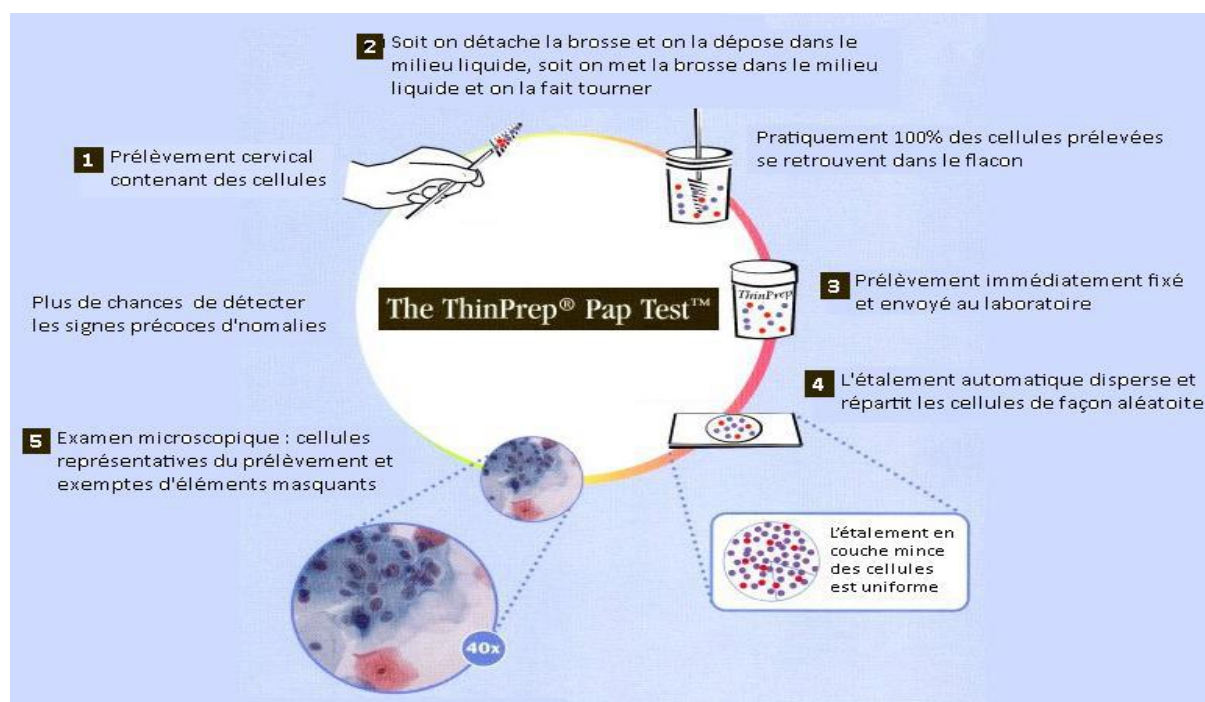


Figure 15: Principes et méthodes de la cytologie en milieu liquide, la méthode ThinPrep®Pap Test™ (Anaes, 2002)

I.2. Colposcopie

La colposcopie est un examen complémentaire, réalisé en deuxième intention devant un frottis cervical pathologique ou en cas d'infection d'HPV persistante. Elle est indispensable pour faire la biopsie, préciser la topographie des lésions et définir les limites et la situation de la zone de transformation du col.

La Fédération internationale de pathologie cervicale et de colposcopie (IFCPC) a défini une terminologie internationale de la description des aspects colposcopiques, récemment mise à jour (Walker *et al.*, 2003). Les aspects en faveur d'une lésion de bas grade (modifications mineures) associent une délimitation régulière avec l'apparition progressive d'une zone blanche fine faiblement positive au lugol, avec une ponctuation fine et une mosaïque régulière et fine. Les

aspects en faveur d'une lésion de haut grade (modifications majeures) associent une délimitation irrégulière d'une zone blanche dense qui disparaît lentement et est iodo-négative, à ponctuation épaisse et plages de larges mosaïques irrégulières et de taille variable. La présence d'une érosion à surface irrégulière ou d'une ulcération, des aspects blancs et l'association de larges plages de mosaïque et de ponctuation irrégulières sont suggestives d'un cancer invasif (Mitchell *et al.*,1998) (figure 16).

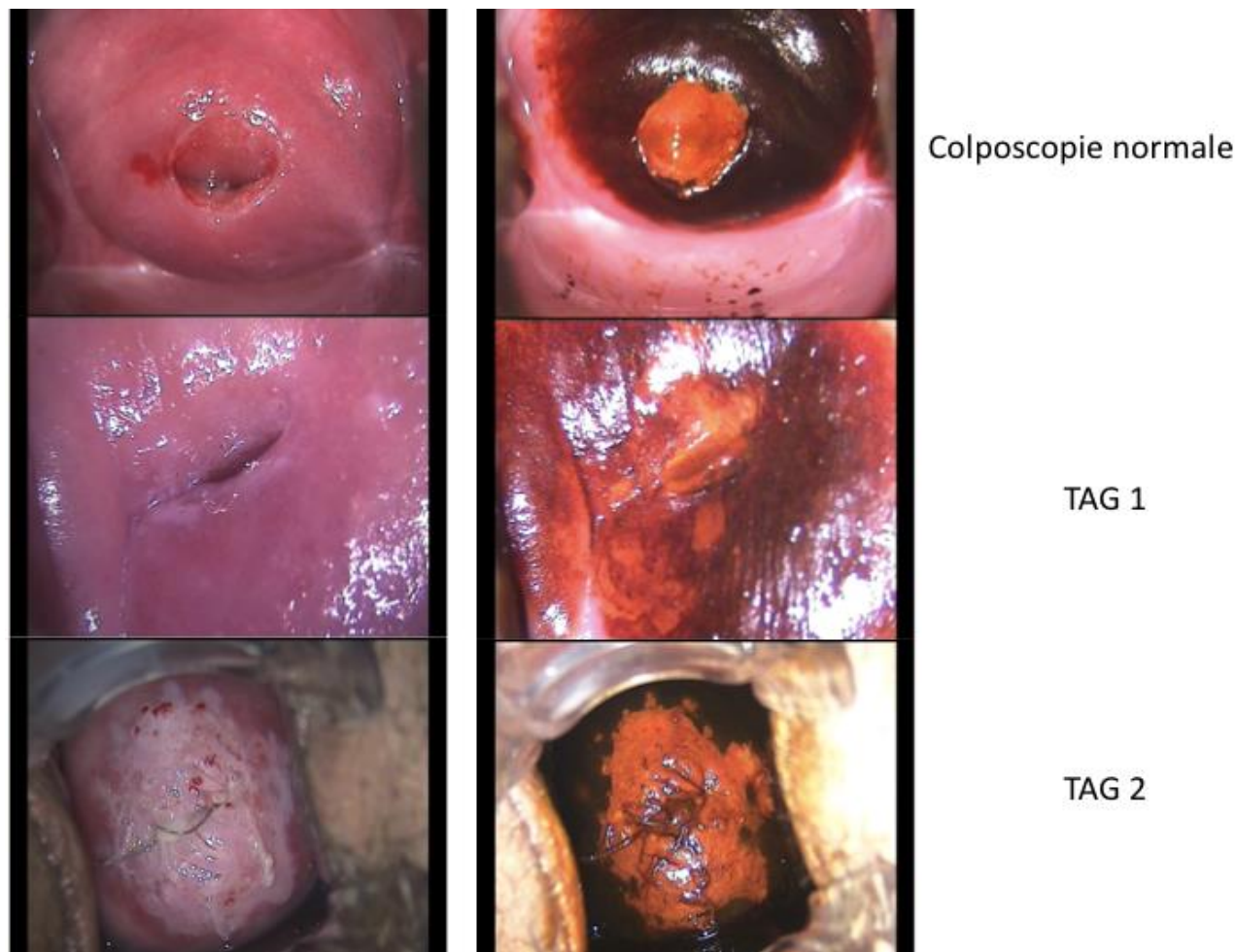


Figure 16 : Images colposcopiques du col utérin (Mitchell *et al.*,1998)

I.3.Histologie

La biopsie cervicale dirigée c'est le prélèvement d'un fragment de tissu cervical à l'aide d'une pince à biopsie sous contrôle d'un examen colposcopique sur les zones paraissant les plus pathologiques. La biopsie doit intéresser la zone de transformation où la majorité des lésions précancéreuses et cancéreuses débutent, pour une confirmation diagnostique par histologie. Le diagnostic est affirmé par le prélèvement biopsique. Celui-ci est orienté par la colposcopie qui a été réalisée à la suite d'un frottis anormal. Le diagnostic ne peut pas être affirmé par la cytologie qui met en évidence des anomalies nucléaires mineures telle qu'une binucléation, quelques anomalies du nucléole et une vacuole cytoplasmique évoquant, dans les cas les plus

typiques, une implication virale (Koilocyte), le diagnostic histologique est de ce fait indispensable (Tornesello *et al.*, 2006).

I.4. Diagnostic biologique des infections à HPV

C'est l'essor de la biologie moléculaire qui a révolutionné le diagnostic virologique des infections à HPV car l'isolement viral en culture cellulaire est très difficile et il n'existe pas de tests sérologiques commercialisés. La biologie moléculaire a en effet permis de comprendre l'implication des différents génotypes de HPV dans leurs diverses manifestations cliniques ce qui a permis de les classer en HPV cutanés ou muqueux, à haut risque ou à bas risque oncogène.

Les différents tests développés peuvent être répartis en techniques de dépistage, qui reposent sur la détection de plusieurs HPV HR sans distinction de génotype et en techniques de génotypage, qui permettent la détection spécifique de différents types d'HPV. La détection des HPV est intéressante pour les pathologies à risque d'évolution maligne. La majorité des tests HPV ont d'ailleurs été développés dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus. La détection du virus dans ce contexte semble d'autant plus intéressante que le dépistage actuel, basé uniquement sur le frottis a montré ses limites notamment en terme de sensibilité. La détection de l'ADN viral s'avère supérieure sur ce point (Brink *et al.*, 2006 ; Cuzick *et al.*, 2006b).

Les techniques de détection des HPV au niveau du col de l'utérus sont réalisables sur les milieux de cytologie utilisés pour les frottis en phase liquide, ou bien sur le milieu de transport dans lequel a été déchargé la cytobrosse ayant servi au recueil de cellules cervicales dans le cas d'un frottis conventionnel. Des études ont été menées pour démontrer la fiabilité de ces tests sur d'autres types de prélèvements notamment les autoprélèvements vaginaux ou encore les urines dans le but d'étendre la couverture de dépistage.

I.4.1. Détection de l'ADN HPV : tests HPV de dépistage

I.4.1.1. Hybridation en phase liquide ou Hybrid Capture® 2 (HC2)

La trousse ADN Hybrid Capture® 2 HPV-haut risque (HC2) (Qiagen) repose sur la formation d'hybrides ADN/ARN capturés en microplaque avec amplification de signal par chimiluminescence permettant une détection semi-quantitative de l'ADN d'HPV dans des prélèvements cervicaux. Ce test permet la mise en évidence de 13 types d'HPV dits à haut risque : HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68. Cette technique permet

de détecter environ 1 pg/mL de génome d'HPV soit environ 5 000 copies/mL, quantifié en RLU (relative light unit) supérieure ou égale à la valeur seuil calculée à partir de standards présents à chaque série. Une valeur inférieure au seuil est considérée comme négative. Des contrôles positifs et négatifs sont incorporés à chaque série. Le niveau de la charge virale détectée par le test HC II peut être bas (1-10 pg/mL), intermédiaire (11-100 pg/mL) ou élevée (> 100 pg/mL) (Dalstein *et al.*, 2003). Le rendu des résultats est qualitatif : soit positif (présence d'HPV HR) soit négatif (absence d'HPV HR). Ce test présente une très bonne significativité clinique et la technique est rapide, reproductible et applicable à de grandes séries (Clavel *et al.*, 2006).

I.4.1.2.PCR

Différentes PCR dites consensus ont été développées pour amplifier de nombreux HPV HR mais également BR. Elles utilisent des amorces consensus s'hybridant au niveau du gène L1 de la protéine de capsid telles que MY09/MY11, GP5+/GP6+, PGMY09/PGMY11 et SPF10 (Manos *et al.*, 1989). Le résultat obtenu est naturellement qualitatif : présence d'HPV ou non (sans la notion d'infection simple ou multiple). L'identification génotypique par séquençage ou hybridation étant la seule technique permettant de déterminer s'il s'agit d'un HPV HR, nous aborderons cette technique dans les tests de génotypage.

Le test Amplicor HPV[®] (Roche Diagnostics) est le seul test de dépistage des HPV HR basé sur une technique de PCR et marqué CE-IVD, les autres techniques de PCR étant suivies d'un génotypage. Ce test permet de détecter 13 génotypes d'HPV HR, identiques à ceux du test HC2 : HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68. Après une étape d'extraction d'ADN total, un fragment d'environ 165 pb du gène L1 d'HPV est amplifié parallèlement à un fragment de 268 pb du gène de la β -globine pour contrôler la qualité du prélèvement et de l'extraction. L'amplification utilise un couple d'amorces biotinylées dérivées des amorces PGMY09/PGMY11 (Saini *et al.*, 2009) (figure 17). L'hybridation est réalisée en microplaques avec des sondes spécifiques d'HPV haut risque et du gène de la β -globine ; la détection s'effectue en chimiluminescence. La sensibilité analytique est de 480 copies/mL (Sandri *et al.*, 2006).

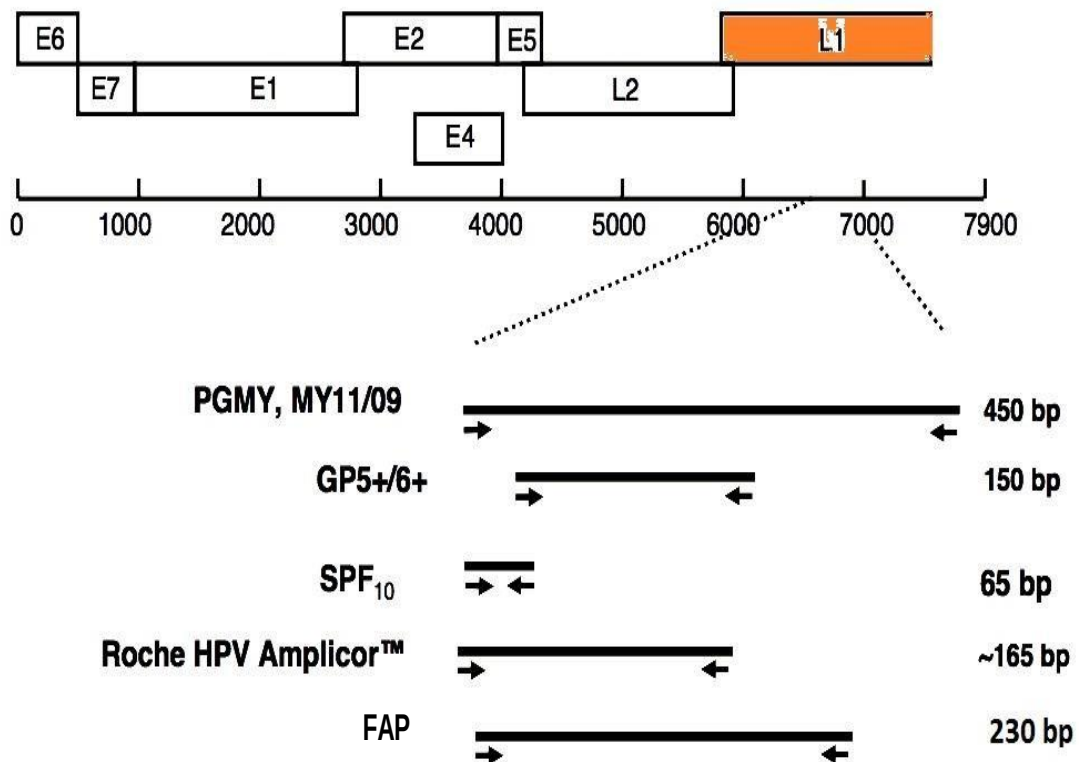


Figure 17 : Amorces et cibles correspondantes des techniques PCR (Saini *et al.*, 2009)

I.4.2. Génomotypage des HPV

I.4.2.1. Génomotypage par séquençage

Le principe du séquençage consiste à déterminer la séquence de l'ADN cible amplifié pour la comparer à l'ensemble des séquences génomiques disponibles dans la banque de données GenBank à l'aide du logiciel Blast (Altschul *et al.*, 1997). La région la plus fréquemment utilisée est située au niveau du gène codant la protéine de capside L1 car les différents génotypes des HPV ont été définis par alignement de la séquence complète de cette région. Après séquençage, les échantillons sont ensuite classés en HR ou BR d'après les données de la littérature : les HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82 sont classifiés comme HR ; les types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, et CP6108 sont classifiés comme BR, et les types 26, 53 et 66 sont considérés comme probablement oncogènes (Hantz *et al.*, 2010) (figure 18). Cette méthode est considérée comme la référence mais elle présente comme inconvénient principal de ne pas pouvoir analyser les infections multiples. Par contre, tous les variants intratypiques peuvent être détectés. De plus, son utilisation en routine demeure relativement fastidieuse par une bande (Munoz *et al.*, 2003).

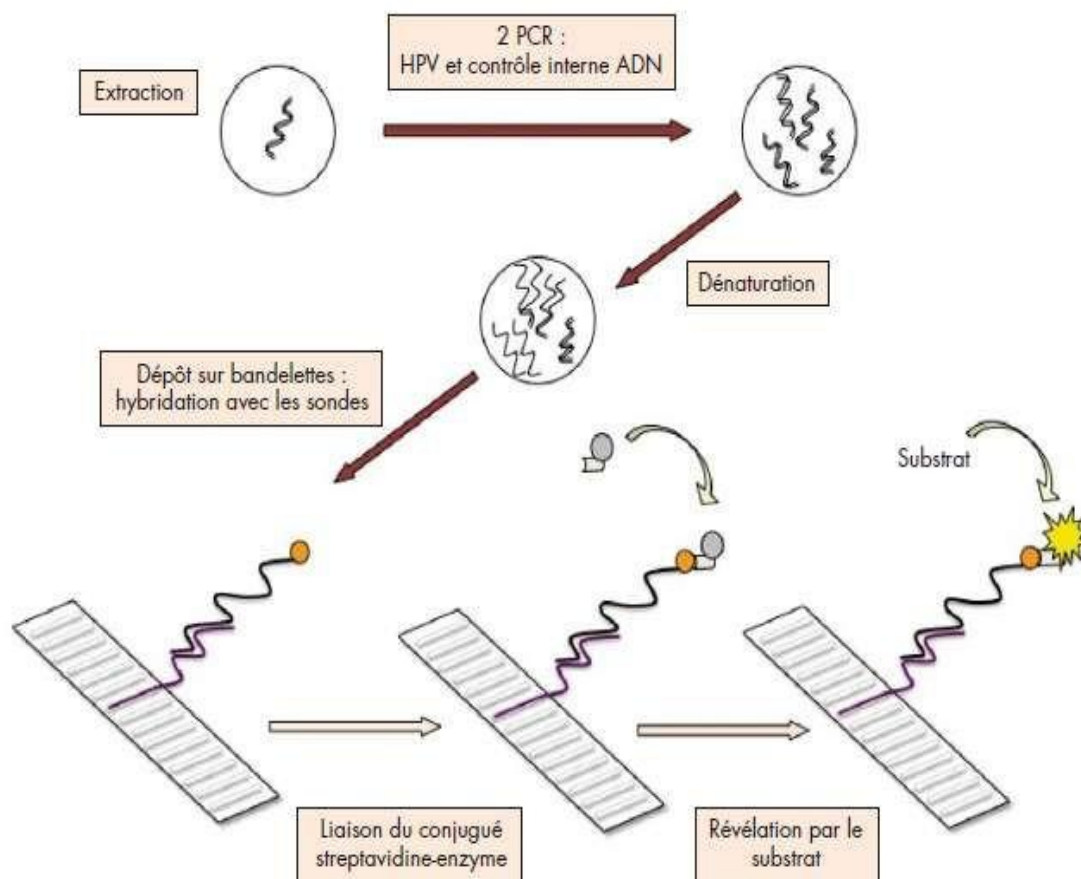


Figure 18 : Principe de génotypage par hybridation inverse sur bandelettes

(Hantz *et al.*, 2010)

I.4.2.2. Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes

Cette technologie utilise le principe de l'hybridation inverse, avec des sondes oligonucléotidiques fixées sur des bandelettes (Gravitt *et al.*, 1998). Deux tests ont à ce jour fait la preuve de leur efficacité : INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (Innogenetics) et Linear Array HPV Genotyping test® (Roche Diagnostics).

Le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (Innogenetics) est une technique d'hybridation inverse type LiPA (line probe assay), marquée CE-IVD, permettant la détection spécifique de 28 types d'HPV dont 18 types d'HPV à haut risque et potentiellement à haut risque (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82), 7 types à bas risque (6, 11, 40, 43, 44, 54, 70) et 3 types non classés (69, 71, 74). Le test repose sur l'amplification par PCR d'un fragment de 65 pb au sein de la région L1 du génome d'HPV en utilisant les amorces consensus SPF10 biotinylées. Un contrôle interne est prévu dans le kit permettant l'amplification du gène HLA-DPB1. Les amplicons biotinylés sont ensuite hybridés

avec des sondes oligonucléotidiques spécifiques de type d'HPV qui sont immobilisées en lignes parallèles sur des bandelettes de nitrocellulose. Après hybridation et lavage stringent, le conjugué streptavidine-phosphatase alcaline est ajouté et se lie à tout hybride biotinylé formé. L'incubation avec le chromogène BCIP/NBT forme un précipité violet au niveau des lignes réactionnelles permettant une interprétation visuelle des résultats.

La lecture de la position des bandes, réalisée manuellement ou de façon automatisée (logiciel LIRAS[®]), permet de définir quel(s) type(s) d'HPV est (sont) présent(s) (Sandri *et al.*, 2006; Perrons *et al.*, 2005 ; Castle *et al.*, 2008). Les performances de ce test ont été évaluées à 97 % de sensibilité et 90,5 % de spécificité par le fabricant.

Le test Linear Array HPV Genotyping test[®] (Roche Diagnostics) est un test couplé au test de dépistage Amplicor HPV[®] (Roche Diagnostics) pour la détermination du génotype des HPV HR détectés dans le panel du test de dépistage. Ce test est également marqué CE-IVD. Il repose sur le même principe que le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra[®] (Innogenetics). Cependant, l'amplification est réalisée avec les amorces PGMY09/11 biotinylées et l'amplicon obtenu est de 450 pb. Ce test permet la détection spécifique de 37 types d'HPV dont 13 types d'HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) et 24 types à bas risque (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP108). Un contrôle interne de la présence d'ADN est intégré au kit permettant d'amplifier le gène de la β -globine (Coutlee *et al.*, 1999).

I.4.2.3. Génotypage par technologie d'array en suspension (xMAP) ou Luminex[®]

Le principe repose sur l'utilisation de microbilles de polystyrène couplées à des sondes oligonucléotidiques spécifiques de chaque génotype d'HPV (Oh *et al.*, 2007). Les billes sont marquées par un fluorophore spécifique pour chaque type tandis que l'amplicon est marqué par un autre fluorophore. L'analyse est effectuée par cytométrie de flux à 2 lasers permettant de détecter simultanément des réactions multiples dans un même tube (Hantz *et al.*, 2010) (figure 19).

Plusieurs approches ont été décrites dans la littérature mais une seule est commercialisée à ce jour. Il s'agit du test Digene HPV Genotyping LQ Test[®] (Qiagen), qui amplifie le gène L1 à partir des amorces GP5+/GP6+ et permet de génotyper les 13 HPV HR détectés dans le panel du test de dépistage HC2 ainsi que 5 HPV probablement à HR (26, 53, 66, 73, 82) (Nazarenko *et al.*, 2008)

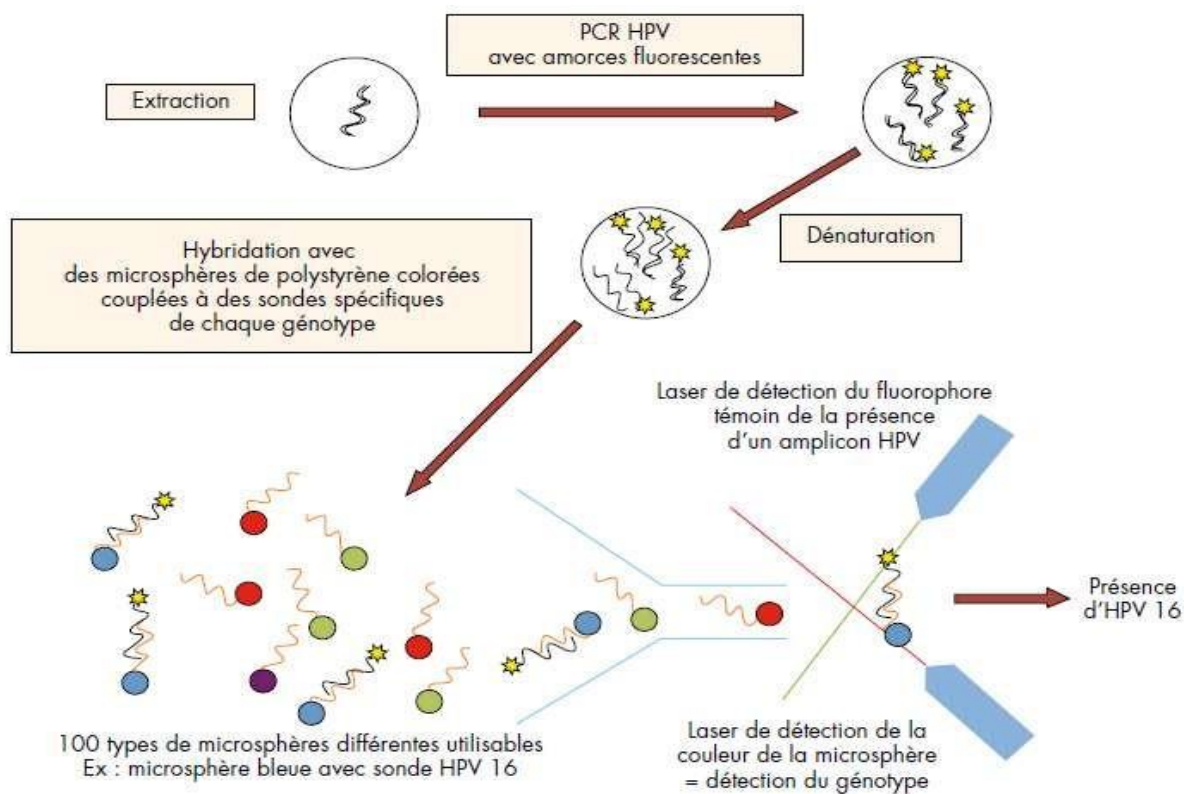


Figure 19: Principe du génotypage par technique Luminex® (Hantz et al., 2010)

I.4.2.4. Génotypage par puce à ADN

La technologie des puces à ADN est en plein essor (Hwang *et al.*, 2003). Le principe est proche de celui de l'hybridation inverse sur bandelettes mais le support de l'hybridation, sur lequel sont fixées les sondes sous forme de spots bien distincts, est plus varié, de type lame en verre ou en plastique, type fond de tube tronqué et de taille différente (macro- ou microarrays). Les puces applicables au diagnostic sont des puces basse densités avec 5 à 100 sondes différentes par support. La révélation peut être soit colorimétrique soit fluorimétrique selon le marquage des amorces utilisées pour la PCR (respectivement biotine ou fluorochrome), avec une lecture automatisée. Cette technique, simple et rapide, permet également de détecter les infections multiples (Hantz *et al.*, 2010) (figure 20)

Deux systèmes bénéficient d'un marquage CE-IVD: PapilloCheck® (Greiner Bio-One) et CLART HPV 2® (Genomica). Le test PapilloCheck® (Greiner Bio-One) permet l'amplification du gène E1 et la détection de 24 génotypes d'HPV dont 18 HPV HR et potentiellement à HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82) et 6 HPV BR (6, 11, 40, 42, 43, 44) (Koidl *et al.*, 2008). Quant au test CLART HPV 2® (Genomica), il cible le gène L1 et détecte 35 génotypes dont 20 HR et potentiellement à HR (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85) et 15 BR (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 89) (Szarewski *et al.*, 2008 ; Dutra *et al.*, 2008).

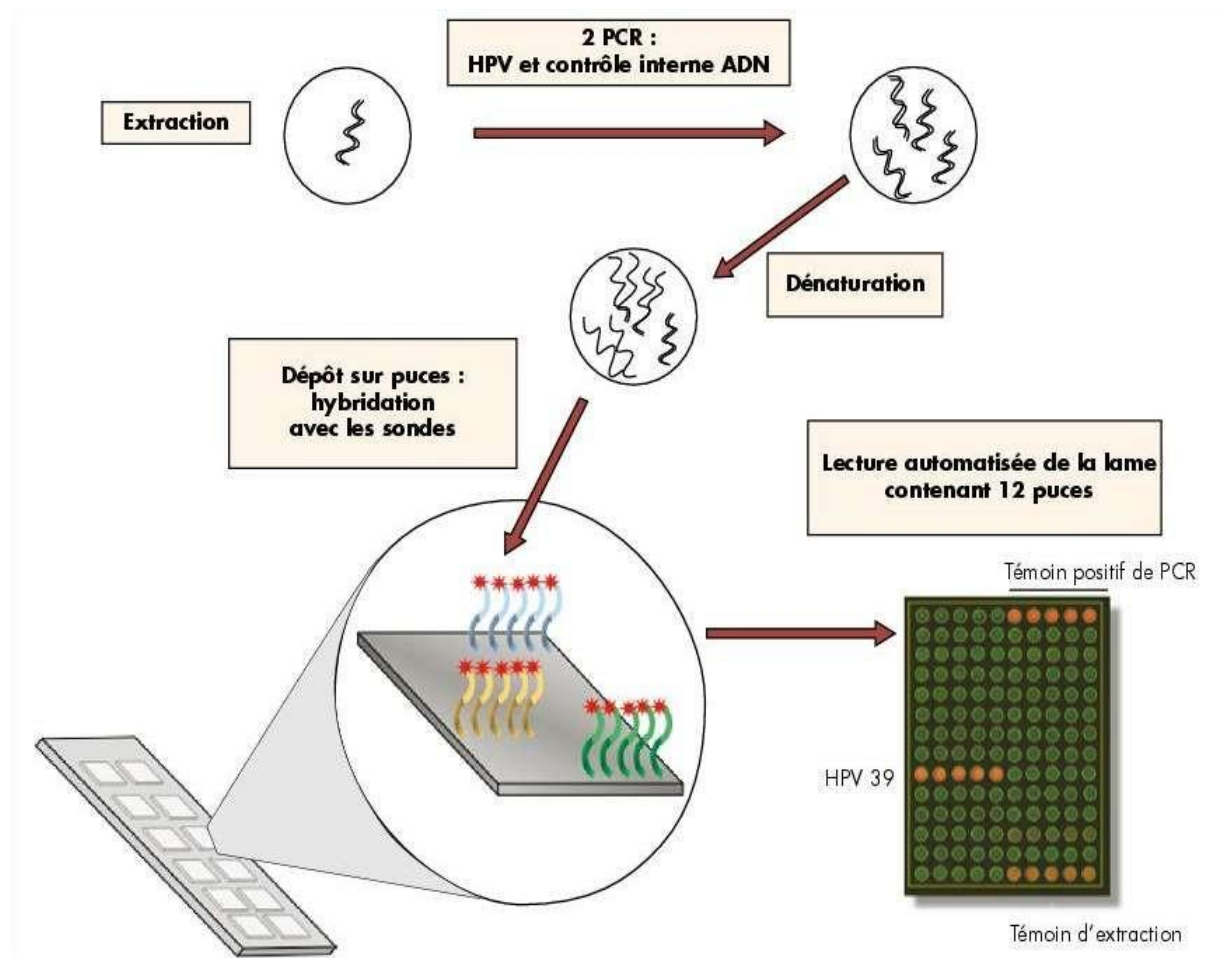


Figure 20 : Principe de génotypage par hybridation inverse sur puces à ADN
(Hant *et al.*, 2010)

I.4.3. Techniques combinées : dépistage et génotypage 16/18

Deux techniques ont été développées pour permettre cette double approche. L'une utilise une PCR très spécifique basée sur la technologie DPO (Dual Priming Oligo) qui repose sur l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques optimisées et présentant une spécificité augmentée. Ce système, commercialisé sous le nom de Seeplex HPV4A ACE Screening® (Seegene) et distribué par BioNobis, peut détecter 20 HPV : HPV 16, HPV 18, un panel de 16 HPV HR ou HRC (26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) et un panel de 2 HPV BR (6, 11). Ceci permet dans le même temps de pratiquer le dépistage de 18 HPV HR et de détecter rapidement la présence d'HPV 16 et/ou 18 avec ou sans autre HPV HR. La détermination du résultat de l'analyse peut être réalisée soit sur gel d'agarose simple soit sur un système

automatisé d'électrophorèse capillaire (auto-electrophoresis). L'ensemble des échantillons peut être réanalysé sur un séquenceur (type Applied Biosystem 3130xl) pour préciser le génotype de l'HPV détecté dans le panel HRC.

Parallèlement, une deuxième approche (Abbott RealTime High Risk HPV[®]) repose sur l'utilisation d'une PCR en temps réel (RT-PCR) qualitative (sans gamme de quantification) avec détection des HPV HR à l'aide de sondes oligonucléotidiques soit spécifiques de type (HPV 16 et HPV 18), soit spécifiques d'un panel de 12 HPV HR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) marquées par 3 fluorophores différents. Un contrôle interne utilisant le gène de la β -globine est présent dans chaque réaction. L'analyse s'effectue sur l'automate de RT-PCR m2000rt (Abbott). Différentes techniques d'extraction sont validées notamment l'extraction automatisée sur l'extracteur m2000sp (Abbott) habituellement couplé avec l'automate de RT-PCR m2000rt (Abbott) (Fontaine *et al.*, 2005).

I.4.4.Détection des ARNm des protéines E6 et E7

Le diagnostic d'infection génitale à HPV peut également se faire par recherche d'ARNm viral. Ce test est basé sur la détection, après amplification, des ARNm des oncoprotéines E6 et E7 des HPV à haut risque oncogène dans les cellules humaines. Leur présence confirme l'expression des protéines oncogènes dans les cellules. Ces transcrits sont donc des marqueurs prédictifs de l'activité oncogénique des HPV et l'on peut ainsi identifier les femmes à risque de développer des lésions cancéreuses. D'après différentes études, ces tests présenteraient une VPP et une spécificité supérieures aux tests ADN (Cattani *et al.*, 2009).

Sur le plan technologique, la principale limite est la qualité des ARNm qui doivent préserver leur intégrité et pour cela, être extraits rapidement et conservés de manière adéquate. Plusieurs méthodes d'amplification sont disponibles pour la réalisation des tests ARN : la PCR reverse dite RT-PCR couplé ou non à une PCR en temps réel, la technique NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Assay) et la TMA (Transcription-Mediated Amplification). Deux tests sont disponibles sur le marché avec un marquage CE-IVD.

Le test NucliSENS EasyQ HPV[®] (Biomérieux) utilise la technologie NASBA et a été mis au point initialement par la société Norchip sous le nom PreTect HPV Proofer[®] (Molden *et al.*, 2007). Cette technologie repose sur un processus d'amplification des ARN à température constante avec trois enzymes : une transcriptase inverse, une ARN polymérase et une RNase. Après amplification selon le principe NASBA, la détection des ARNm est réalisée en temps réel à l'aide de sondes de type Beacon. Ce test détecte les ARNm des oncoprotéines E6 et E7 des 5 principaux types d'HPV HR (16, 18, 31, 33, 45) (Bulkmans *et al.*, 2007). Un contrôle interne

ciblant l'ARN humain ubiquitaire U1A permet de contrôler la qualité d'extraction et de conservation des ARN.

II. THERAPIE DES LESIONS CERVICALE

II.1. Les méthodes de destruction

Elles sont peu utilisées dans le contexte de lésion de haut grade car l'absence d'étude histologique représente un inconvénient majeur. Un foyer de micro invasions ou d'invasion est en effet retrouvé entre 0,5 et 8% des conisations (Hefler *et al.*, 2008).

La destruction de la lésion ne peut donc se concevoir que dans certains cas très ponctuels : lésions très limitées, zone de transformation atypique suivie en totalité en colposcopie, prélèvements histologiques multiples affirmant le caractère modéré de la dysplasie de haut grade (CIN2, patiente jeune désireuse de grossesse acceptant une surveillance cyto-colpo-histologique répétitive). La vaporisation au Laser CO2 est actuellement la méthode de choix. Le laser favorise la précision du geste et sa cicatrisation, et le CO2 limite les dégâts thermiques (Hefler *et al.*, 2008).

II.2. Les méthodes d'exérèse

La résection à l'anse diathermique à un degré moindre au Laser semble avoir supplanté la conisation au bistouri à lame froide. Elle est réalisée avec des anses de calibres différents ou variables pour s'adapter au schéma colposcopique. Le bistouri électrique est un générateur électrique de haute fréquence qui permet une section pure et une coagulation par fulguration peu iatrogène sur les tissus adjacents et qui permet ainsi une lecture histologique très précise. En cas d'utilisation du bistouri à lame froide, l'hémostase doit être faite de préférence au bistouri électrique de manière à éviter l'utilisation de points d'hémostase qui entraînent des cicatrices attirant la jonction pavimento-cylindrique (JPC) vers la région endocervicale et responsables de colposcopie inadéquate ultérieure (Rimailho *et al.*, 1994)

II.3. Les méthodes mixtes

Dans certains cas où il existe une lésion très étendue en superficie sur l'exocol, il est recommandé d'enlever la jonction pavimento-cylindrique (JPC) pour une analyse histologique et de détruire la partie périphérique de la lésion par vaporisation au Laser CO2 ou électrocoagulation. Cette méthode a l'avantage d'éviter une exérèse cervicale étendue surtout chez la patiente jeune désireuse de maternité et de privilégier l'exérèse de la partie la plus

préoccupante de la lésion. Le curetage de l'endocol doit être associé de façon systématique lors de la conisation malgré sa faible valeur prédictive positive (Kobak, 1995).

II. 4. Thérapie vaccinale

Différentes thérapies vaccinales développées afin de réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus d'origine infectieuse. Ces vaccins thérapeutiques viseraient à éradiquer la présence du virus, et permettraient même une régression des lésions précancéreuses voire une rémission d'un cancer avancé (Hantz *et al.*, 2005 ; Franco and Harper, 2005).

La vaccination thérapeutique a pour but d'induire une réponse immunitaire cellulaire, médiée par les lymphocytes T cytotoxiques, dirigés spécifiquement contre un constituant caractéristique des cellules tumorales ciblées, comme les antigènes tumoraux E6 ou E7 présents en surface des cellules infectées et cancéreuses. Un vaccin candidat, dirigé contre HPV16, est constitué de fragments de l'oncoprotéine E7 fusionnés à l'adénylate cyclase (CyaA) de *Bordetella pertussis*. Ce vecteur protéique permet de cibler les cellules dendritiques, très performantes pour présenter l'antigène vaccinal au système immunitaire. Des essais cliniques de cette immunothérapie, ainsi que d'un deuxième vaccin dirigé contre la protéine oncogène E7 de HPV18, seront réalisés en 2006 par BT Pharma. Si son efficacité sur le traitement des lésions néoplasiques, évoluant vers le cancer du col de l'utérus, est confirmée, cette combinaison vaccinale thérapeutique permettrait d'éviter près de 70% des cancers du col de l'utérus. Enfin, la découverte de mécanismes naturels, cellulaires, d'inhibition des oncoprotéines virales E6 et E7, tels que la protéine Pitx2A, constitue de nouvelles pistes pour la conception de traitements prophylactiques ou curatifs (Préville *et al.*, 2005)

PARTIE
EXPERIMENTALE

Chapitre I :
Matériels et méthodes

Il s'agit d'un travail de collaboration entre la maternité de Sidi Bel Abbes et le centre Pierre et Marie Curie de l'Institut Pasteur d'Alger, réalisé entre 2012 et 2015, et qui s'intéresse à la recherche virale d'HPV HR cervical. Le test utilisé dans cette étude est l'Hybrid capture (HCII Qiagen, Gaithersburg, MD), ce test permet simplement d'affirmer ou non la présence d'ADN viral d'HPV dans le col utérin. L'absence de papillomavirus dans l'échantillon est la signature d'un col normal. A l'inverse, la présence de papillomavirus présente un risque et donc un indicateur de vigilance.

1. Objectifs de la recherche

Objectif primaire

Etudier la prévalence du virus HPV à haut risque (HPV HR) chez les femmes âgées entre 30 et 50 ans dans la wilaya de Sidi Bel Abbes, une région de l'ouest Algérien.

Objectif secondaire

Etudier la fiabilité du test Hybrid Capture (HC II) dans le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin.

2. Le déroulement de l'étude

Pour des raisons pratiques, notre étude a été organisée selon déroulement de trois campagnes expérimentales successivement organisées dans les différents centres de santé de référence de la Wilaya de Sidi Bel Abbes, Service de planning familial et de Gynécologie Obstétrique de la maternité de Sidi Bel Abbes, le centre médical de Tlagh, le centre médical de Ain el berd et le centre médical de Sidi Lahcen.

Chaque campagne comporte des kits pour l'étude de cent cas et s'est déroulée sur une dizaine de jours. Le déroulement des campagnes s'appuyait sur le rôle fondamental des gynécologues médicaux, des gynécologues obstétriciens ainsi que sur des médecins sclinaire et des sages-femmes, en termes d'information et d'incitation au dépistage du cancer cervical. Notre recherche passe par plusieurs étapes successives, dans un premier temps, la collecte des échantillons s'est effectuée du 1er Mars 2012 au 31 Mai 2015. La première campagne s'est déroulée du mois de janvier 2012 au mois d'avril 2012, elle concernait d'abord le dépistage aléatoire chez le personnel médical (les médecins, les sages femmes et les travailleuses dans les centres médicaux). La deuxième campagne a été effectuée entre le mois d'octobre 2012 et Mars 2013, cette campagne ciblait en première intention les femmes

qui n'ont jamais fait un frottis cervical de dépistage. La troisième campagne a été réalisée pendant la période de mois de Janvier 2014 et le mois de Mai 2014 et a concerné le dépistage de la persistance de l'infection et les nouvelles infections chez des femmes ayant eu auparavant des tests d'HPV positifs ou des frottis cervico vaginaux anormaux. Cette campagne a été faite sur la base des bulletins d'analyse cytologique (cytologie classique et le test HPV) (figure 21).

3. Sélection de la population

Notre recherche visait à identifier les femmes âgées entre 30 et 50 ans, souffrant de l'infection à HPV hautement risqué persistante, et qui encourent le plus grand risque de développer une dysplasie de haut grade, puis de déterminer parmi ces femmes lesquelles devraient être suivies et contrôlées plus attentivement.

3.1. Populations à risque spécifique

L'objectif de choisir la population à risque est tout d'abord de faire le choix des examens de dépistage et de suivi en cas de lésions cervicales sous-jacentes. Aucune recommandation spécifique pour le dépistage chez les femmes à risque de lésion du col, puisque toutes les femmes ayant une activité sexuelle sont menacées par ce cancer.

Dans notre recherche, la population la plus ciblée en première intention est les femmes qui n'ont jamais fait un frottis cervical, cette population représente 46,66% de la population dépistée au niveau de nos services. Ensuite, les femmes qui ont des antécédents de frottis cervical anormal et qui représentent 37% de notre série. Et finalement, les femmes surveillées pour des lésions cervicales dysplasie modérée et qui représentent 9,6% de notre série.

3.2. Inclusion des patientes

Certains cas exceptionnels n'ont pas été inclus dans ce programme de dépistage, telles que les femmes âgées moins de 30 ans, sauf pour deux patientes suivies pour des néoplasies cervicales, ainsi les femmes enceintes et les patientes traitées par conisation.

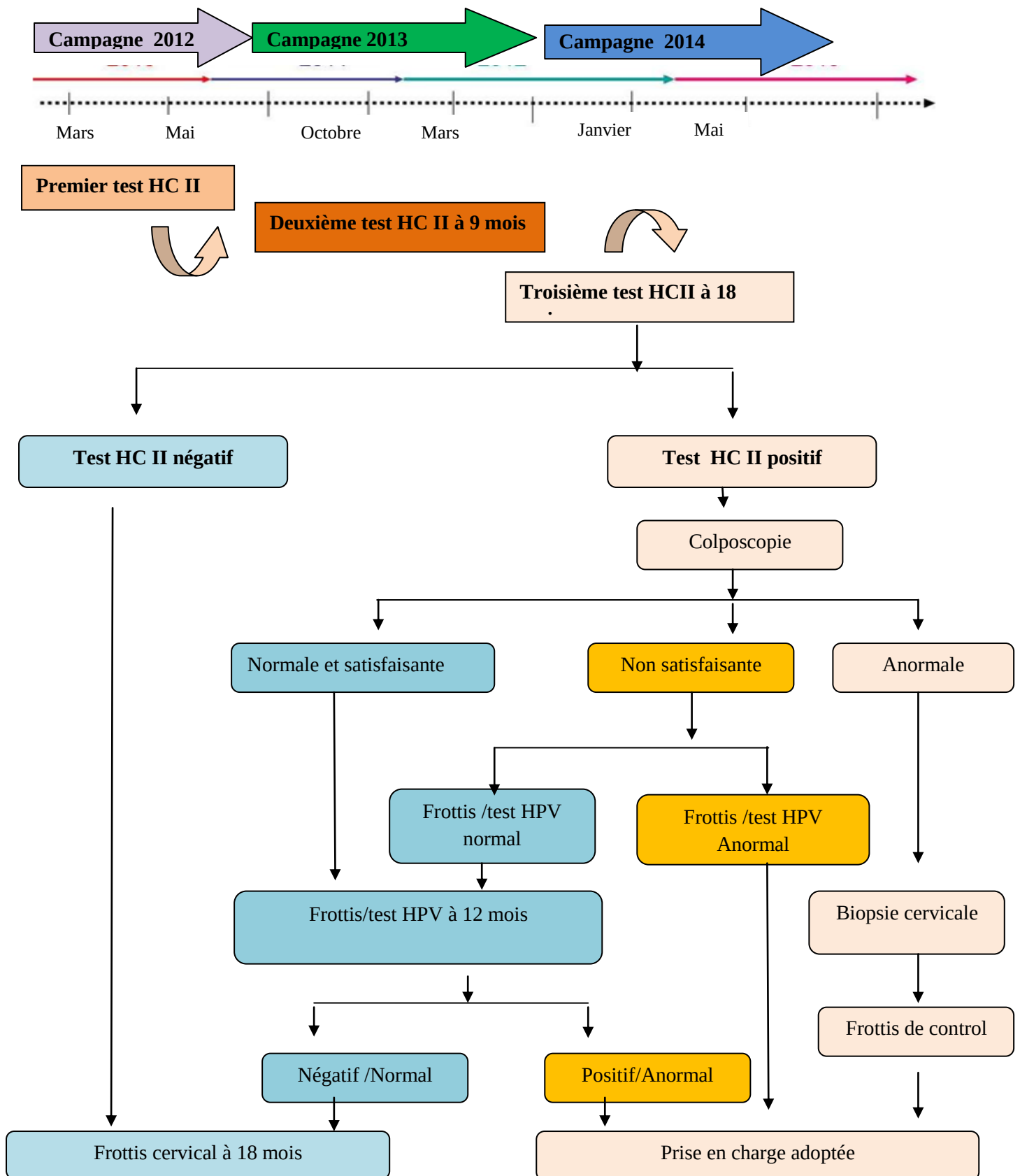


Figure 21: Digramme chronologique et récapitulatif de l'étude de dépistage d'HPV au cours de trois campagnes 2012-2015 dans la wilaya de Sidi Bel Abbes

3.3. Choix des questionnaires

Un questionnaire a été fait pour les femmes dépistées, et qui comportait des renseignements sur l'identité, la situation socioculturelle, et les antécédent gynéco-obstétricaux. Les questions sont faites de sorte qu'on puisse avoir des réponses claires et complètes. Cette étape est nécessaire pour préciser les relations étiologiques entre les caractéristiques comportementales, sexuelles et sociologiques et l'HPV hautement risqué persistant (l'annexe 3).

4. Méthode d'investigation

Le test Hybrid Capture II (HC II) réalisé dans notre recherche détecte un mélange d'HPV de risque élevé et de risque faible. C'est une méthode rapide (environ 4 heures) et applicable en routine à de grandes séries. Elle permet une analyse semi-quantitative de la charge virale mais elle ne permet pas de génotyper spécifiquement l'HPV isolé à partir des cellules infectées.

Le test HC II utilise une technique de capture immunologique des produits d'hybridation moléculaire, il permet en outre la différenciation des HPV de risque faible (HPV A) et HPV de risque élevé (HPV B). Ce type d'essai est proposé par les laboratoires Qiagen, Gaithersburg, MD sous la référence 5122-1220, sous forme de kits de 100 tests (figure 22).



Figure 22: Test Hybrid capture II, laboratoire Qiagen, Gaithersburg, MD

4.1. Pré requis indispensables

4.1.1 .Contrôle de qualité

Le laboratoire d'anatomopathologie de l'institut Pasteur d'Alger établit un protocole d'assurance de qualité et un contrôle de qualité, dont les modalités sont bien définies. Il concerne les trois étapes du processus : le prélèvement, la lecture et le suivi des résultats anormaux.

4.1.2. Formation initiale et continue

Le programme de dépistage nécessite une formation des professionnels comme les cliniciens (qui réalisent le prélèvement), les anatomopathologistes et les virologues, et elle concerne :

- les conditions de réalisation des tests (prélèvements et conditions techniques)
- l'apprentissage de la lecture et de l'interprétation des frottis résiduels en milieu liquide
- les indications des tests : fréquence de répétition en cas du test HPV positif
- leur interprétation afin de donner une information claire et juste aux patientes

4.1.3. Conditions techniques (le prélèvement)

Il serait nécessaire de définir les conditions techniques de réalisation du test HC II. Tout d'abord, les milieux utilisés (liquide résiduel) doivent être validés, et le volume nécessaire pour le test HPV doit être bien défini.

Notre recherche consiste à faire des prélèvements de frottis résiduels en milieu liquide et les envoyer au laboratoire de Pierre et Marie curie d'Alger afin de faire la recherche virale d'HPV HR par la technique Hybrid capture II.

5. Procédure technique d'HC II

Le test Hybrid Capture II repose sur une technique d'hybridation en phase liquide. Cette méthode est caractérisée par une procédure technique en 5 étapes :

5.1. Dénaturation de l'échantillon

L'ADN des cellules du frottis est dénaturé au contact de la sonde (contenu dans le réactif de dénaturation), puis incubé 45 minutes à 65°C afin de dénaturer les doubles brins d'ADN et présenter un seul brin cible pour l'étape d'hybridation (figure 23).

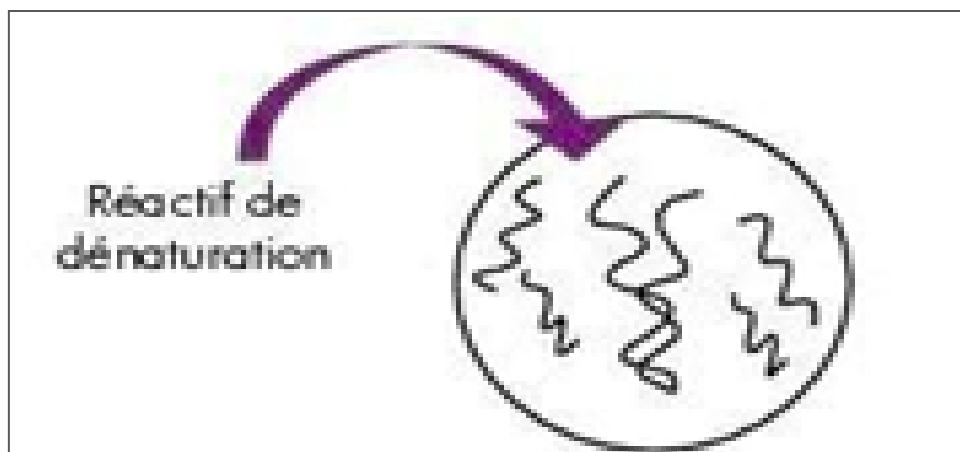


Figure 23 : Dénaturation de l'ADN des cellules cervicales prélevées (Hantz *et al.*, 2010)

5.2. Hybridation avec la sonde ARN

Un mélange de sondes ARN spécifiques cibles est ajouté dans le microtube et mélangé 2 à 3 minutes sur un agitateur, puis incubé l'ensemble 60 minutes à 65°C pour former des molécules hybrides ADN/ARN (figure 24).

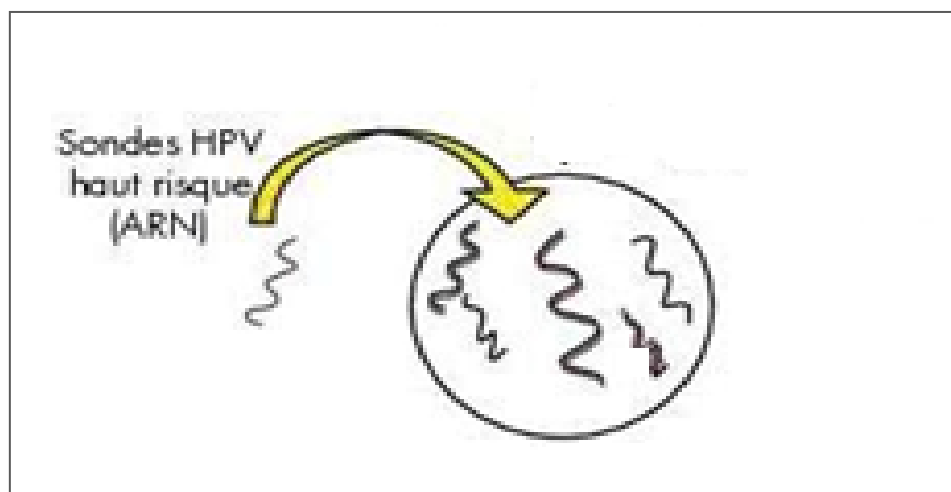


Figure 24: Hybridation avec la sonde ARN (Hantz *et al.*, 2010)

5.3. Transfert et capture des hybrides

Les hybrides formés sont transférés dans une microplaque dont les cupules sont recouvertes d'anticorps spécifiques anti ADN/ARN. La capture des hybrides ADN/ARN se fait durant 60 minutes à température ambiante sous agitation (figure 25).

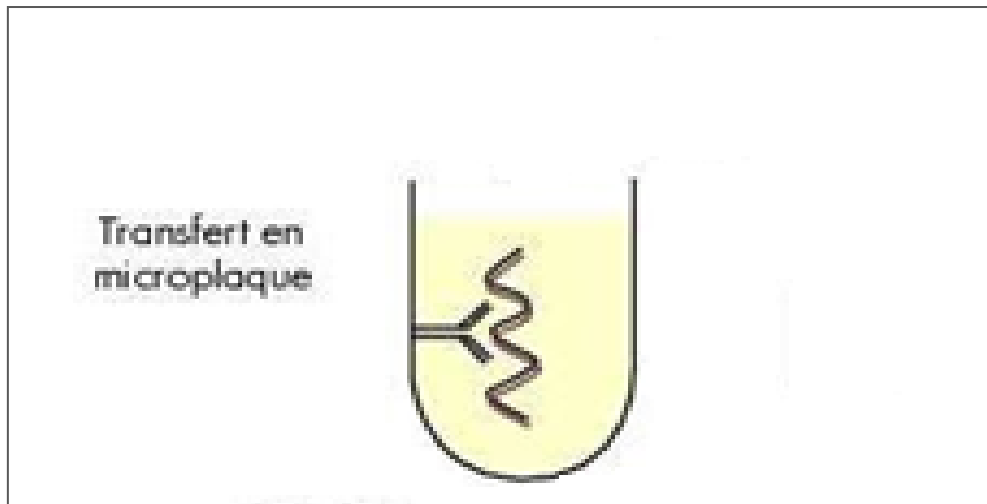


Figure 25 : Transfère et capture des hybrides (Hantz *et al.*, 2010)

5.4. Détection des hybrides et lavage

Après la détection des hybrides ADN/ARN immobilisés, ces derniers vont alors réagir avec la phosphatase alcaline liée aux anticorps antihybrides ADN/ARN durant 30 minutes à température ambiante (figure 26). La microplaque est ensuite lavée pour éliminer le conjugué en excès (Figure 27).

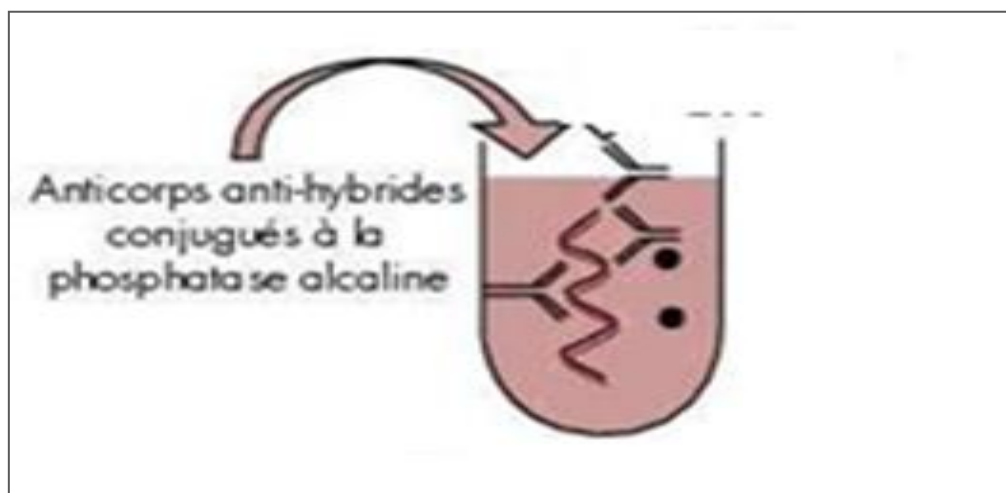


Figure 26 : Détection des hybrides ADN /ARN (Hantz *et al.*, 2010)



Figure 27 : Réaction des hybrides ADN /ARN avec la phosphatase alcaline
(Hantz *et al.*, 2010)

5.5. Révélation des hybrides par chimioluminescence

La phosphatase alcaline réagit ensuite avec un substrat chimioluminescent pour produire une lumière qui va être mesurée par un luminomètre et comparée au signal obtenu avec un témoin (ADN de l'HPV 11 ou de l'HPV 16 à la concentration de 1 pg d'ADN-HPV par mL). Les résultats sont alors exprimés en unités relatives de lumière (URL).

La microplaque est lue par le luminomètre DML 2000 puis interprétée par le système informatique DML 2000 et logiciels correspondants (Ref. Degen: 03F70-03).

Le test de seconde génération Hybrid Capture II (HC II) peut détecter au moins 18 types d'HPV regroupés en deux mélanges de sonde :

1/-un mélange de 13 types potentiellement oncogènes ou à haut risque : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 .

2/- un mélange de 5 types non oncogènes ou à bas risque : 6, 11, 42, 43 et 44.

- Des réactions croisées permettent de détecter, avec une sensibilité moindre, des Génotypes apparentés aux HPV potentiellement oncogènes (HPV 53, 66, 67, 70, 73, etc.)

6. Information des patientes et orientation selon le résultat

6.1. Information des patientes

L'information des patientes est un point essentiel, c'est le médecin prescripteur qui est responsable de l'information de la patiente sur le contenu du résultat du test HPV et la

conduite à tenir pour le suivi. Les résultats des tests HPV sont en général communiqués aux femmes dans les semaines suivantes (environ 5 à 6 semaine), si le test est négatif, il suffit qu'un frottis de contrôle soit proposé à un an.

6.2. La répétition du test HC II

Dans cas du test HC II positif (HPV HR positif), les patientes seront convoquées après neuf mois pour faire un deuxième test. Ensuite, afin d'évaluer s'il y a une persistance ou une régression de cette infection, les femmes qui avaient un deuxième test HC II positif ont été rappelées neuf mois plus tard pour effectuer un troisième test HPV de suivi.

6.3. Confirmation diagnostique

Le suivi des femmes HPV HR persistant pose une question spécifique. En fonction du résultat du test HC II répété, tous les cas infectés doivent être suivis soit par une colposcopie d'emblée soit une biopsie cervicale pour diagnostiquer et confirmer cette infection persistante d'HPV HR.

6.3.1.Exploration colposcopique

Dans notre série, l'exploration colposcopique n'a pas trouvé sa place en première intention dans la situation d'un seul test HPV HR positif, mais elle s'imposera comme un examen de deuxième intention devant la persistance de cette infection à un an ou plus. Car on se doit de le rappeler, il faut laisser toujours la chance à la clairance naturelle du virus. Pour cela un délai de 18,3 mois a été accordé pour faire une colposcopie pour nos patientes suivies.

Tous les examens colposcopiques dans notre étude ont été faits au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbes. Avant même de commencer la colposcopie, il était important de rassurer la patiente suivie et de lui expliquer la façon dont l'examen va se dérouler. Tout doit être mis en œuvre de sorte qu'elle reste détendue durant toute la durée de la colposcopie

Inspection colposcopique du col utérin consiste à établir une évaluation de la jonction squamo-cylindrique et de reconnaître les aspects normaux de la zone de transformation, les modifications non significatives (polypes, inflammation...), et surtout les lésions

significatives (lésions à HPV et néoplasies intra-épithéliales cervicales). Il s'agit d'un examen totalement indolore, et qui nécessite l'utilisation de deux réactifs pour « révéler » les zones pathologiques l'acide acétique et le lugol.

La réalisation d'une colposcopie demande le respect de règles bien définies. Bien souvent, les erreurs diagnostiques sont la conséquence de l'inexpérience du praticien, ou du non-respect de ces règles. Ainsi une colposcopie ne peut être considérée comme normale que si elle a été réalisée en début de cycle (classiquement du huitième au quatorzième jour du cycle), chez une patiente ayant une imprégnation hormonale suffisante.

Le déroulement de l'inspection colposcopique passe par des étapes suivantes :

6.3.1.1. Observation sans préparation

Elle commence au faible grossissement, éventuellement après un rinçage du col au sérum physiologique et après l'élimination d'un excédant de glaire cervicale. A ce stade de l'examen, on peut utiliser le filtre vert pour l'observation de vaisseaux.

6.3.1.2. Test à l'acide acétique

L'application d'une solution à l'acide acétique à 3% provoque un œdème tissulaire et une coagulation superficielle des protéines cellulaires, entraînant un blanchiment pendant 1 à 2 minutes de l'épithélium malpighien anormal. Cette étape a un double intérêt, premièrement, pour détecter la nouvelle jonction pavimento-cylindrique dans sa totalité, et deuxièmement, pour évaluer toute la région de la zone de remaniement atypique ou anormale (ZRA).

6.3.1.3. Test de Shiller

L'application de quelques gouttes de Lugol provoque une coloration brune homogène, transitoire après environ 10 minutes et d'intensité proportionnelle à la teneur en glycogène des couches superficielles de la muqueuse malpighienne atrophiques immatures ou dysplasiques. La muqueuse glandulaire et les zones ulcérées sans revêtements malpighiens ne se colorent pas. Le col normal est brun et homogène après application du lugol, mais en cas de lésion du col, différents aspects peuvent être observés.

6.3.1.4. Terminologie colposcopique

La classification des lésions du col se fait selon la terminologie de la société française de colposcopie et de pathologie cervicovaginale qui regroupe les aspects colposcopiques ou

images élémentaires en trois complexes : la transformation normale, la transformation atypique de grade 1 et transformation atypique de grade 2 (voire annexes 4 et 5).

6. 3.2. Affirmation histologique

Les biopsies cervicales de nos patientes ont été faites dans la maternité de Sidi Bel Abbès, il s'agit d'un prélèvement tissulaire qui souvent fait sous un examen colposcopique sur les zones paraissant les plus pathologiques de l'épithélium malpighien et glandulaire du col de l'utérus permettant ainsi de confirmer la présence ou l'absence d'une lésion précancéreuse. La biopsie s'effectue au niveau du col de l'utérus et dirigée vers l'endroit de la partie la plus suspecte de la lésion dans laquelle se situe une zone de remaniement anormal.

L'analyse histologique a été faite au niveau de laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital universitaire de Sidi Bel Abbés, et quelques laboratoires d'analyse anatopathologique privés. La réponse fournie par l'anatomopathologiste est plus précise que celle de la colposcopie. En fonction de la hauteur de l'épithélium concerné par les anomalies cellulaires, on parlera de CIN1 (cervical Intra-épithélial neoplasia I), de CIN2, de CIN3 ou de CIS (carcinome in situ).

Le résultat de l'analyse de la biopsie ne parviendra à la patiente qu'au bout de 3 à 10 jours selon le laboratoire sollicité et confirmera le plus souvent l'impression colposcopique visuelle de l'examineur. C'est le résultat histologique de la biopsie qui dicte la conduite à tenir selon la gravité des lésions.

7. Suivi cytologique de contrôle

Dans notre série, les femmes porteuses d'HPV HR persistant étaient revues en consultation pour réaliser un contrôle cytologique six mois après une biopsie cervicale. L'examen cytologique par frottis cervico-vaginal (FCV) a été recommandé pour suivre les femmes porteuses d'HPV HR persistant avant de prendre la décision finale concernant l'attitude thérapeutique. C'est un geste simple qui peut être réalisé par tout médecin, ou sage femme. Le principe de ce frottis repose sur l'analyse microscopique de lames cellulaires après recueil des cellules cervicales.

Il est préférable qu'il soit pratiqué en début de cycle en dehors des règles et de tout épisode infectieux, quand la glaire cervicale est abondante et claire. Il faut éviter de réaliser le

frottis dans certaines circonstances, comme l'hémorragie génitale, la grossesse, la deuxième moitié du cycle.

7.1 .Techniques de prélèvement

Le FCV est réalisé à l'aide de l'extrémité arrondie de la spatule d'Ayre, on balaie le cul-de-sac vaginal postérieur en remontant dans les culs de sacs latéraux. Le matériel cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule est ensuite étalé sur une lame de verre, en évitant de repasser au même endroit, pour obtenir un étalement régulier des cellules.

7.1.1. Prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale

Le but de prélèvement au niveau de l'exocol est d'obtenir les cellules de la zone de jonction entre épithélium malpighien et épithélium glandulaire, lieu de naissance des dysplasies du col. Cette zone se situe à la frontière circulaire entre la surface lisse et rosée exocervicale et la zone rouge périonificielle plus granitée (ce repère est approximatif, il se définit bien sûr de façon plus précise à la colposcopie après application d'acide acétique). On positionne l'extrémité effilée de la spatule d'Ayre au contact de l'orifice cervical externe et, par un mouvement rotatif, on balaie concentriquement la totalité de la zone de jonction. Le matériel cellulaire recueilli est également étalé sur une lame et fixé.

7.1.2. Prélèvement de l'endocol

Un écouvillon est introduit dans le premier centimètre du canal endocervical et, par un mouvement de va-et-vient à l'intérieur de l'endocol, on recueille les cellules glandulaires et le mucus endocervical. On déroule sur plusieurs lignes le suc recueilli sur le coton, sur toute la surface de la lame. Les cellules sont ainsi retrouvées en traînée et en file indienne, ce qui permet une meilleure interprétation lors de la lecture du frottis. La fixation se fait immédiatement à l'aide d'un spray, projeté perpendiculairement à la lame, à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.

7.2. L'interprétation cytologique du frottis FCV

Après la réalisation du frottis selon les pratiques recommandées, certains échantillons étaient envoyés au centre d'anatomopathologie de CHU de Sidi Bel Abbès pour l'analyse cytologique, et les autres aux laboratoires privés.

Les résultats des frottis étaient classés, selon la classification de Bethesda 2001 (voir annexe 3). Selon ce système, le compte rendu précise les anomalies cytologiques réparties en anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif) et sont hiérarchisées.

8. Analyses statistiques

Les données de notre recherche ont été saisies avec le logiciel Microsoft Excel®, et le traitement des statistiques (la sensibilité et la valeur prédictive positive) a été fait par le logiciel BioStat 5.3.0.

Les variables qualitatives de nos résultats étaient exprimées en pourcentages et les variables quantitatives par des moyennes et des médianes. Le test Post-Hot student-Newman-Keuls (S-N-K) a été ensuite employé pour une analyse statistique globale. Ce test répartit les résultats en plusieurs catégories statistiquement significatives, dont les résultats des tests réalisés étaient considérés comme significatifs lorsque $p \leq 0,05$. L'évaluation de la concordance diagnostique entre les tests réalisés a été faite par test kappa, dont la valeur était d'autant plus meilleure que proche de 1.

Limites de travail

Durant cette étude nous avons eu quelques contraintes citées au dessous :

- problèmes de couverture, surtout dans les milieux rurales, il y'avait un problème des kits mettant en évidence une couverture inadéquate.
- Problème de coordination entre les services de dépistage participants au programme de dépistage.
- Problème de méconnaissance des patientes sur l'infection d'HPV, ses modes de transmissions et ses cofacteurs de risque, surtout les femmes dépistées pour la première fois.
- L'angoisse de cancer et la peur de la douleur c'était un facteur de non-participation des femmes au programme de dépistage.
- Le taux de « perdues de vue » pour le contrôle post test HPV (colposcopie et biopsie) n'était pas négligeable (14,28%).

Chapitre II :

Résultats et discussion

I.RESULTATS

I .1.Résultats de la recherche virale

I.1.1. Résultats du premier test HC II : Prévalence d 'HPV à haut risque

Cette étude a montré que la prévalence de l'infection par l'HPV HR dans l'ensemble des frottis analysés par Hybrid Capture II est en moyenne de 7,33% (22/300). La prévalence d'HPV HR au cours des trois dernières campagnes effectuées dans les centres de santé de référence de la wilaya de Sidi Bel Abbès indique qu'elle était de 14% au cours de la période 2012 et 2013, puis elle diminue significativement plus de 3,5 fois (4%) durant les deux dernières campagnes 2013-2014 et 2014-2015 (figure 28).

De même, d'après les analyses des données, la prévalence de l'infection par HPV HR est liée à l'âge, ce paramètre important s'est avéré capable de changer la signification des résultats. Dans notre série, l'âge moyen des femmes infectées est de $37,90 \pm 3$ ans avec une distribution très variable, cette prévalence est faible chez les femmes âgées moins de 30 ans alors qu'elle est augmentée au delà de 30 ans, et présentant un pic entre 30 à 35 ans (figure 29).

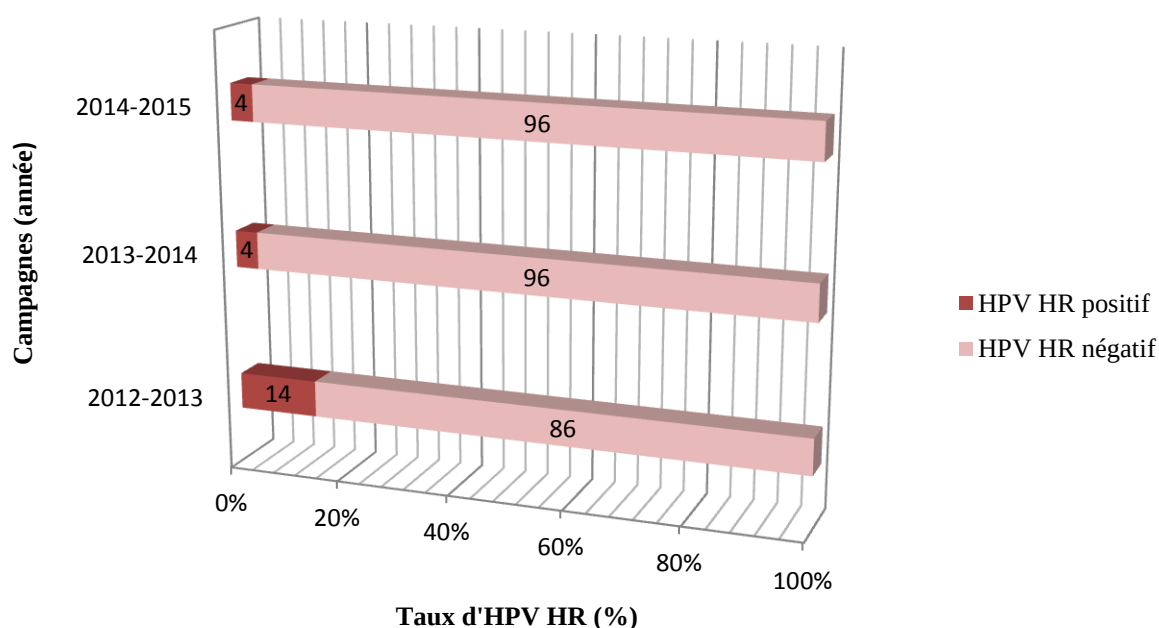


Figure 28: Prévalence d'HPV HR au cours des trois campagnes (2012 -2015)

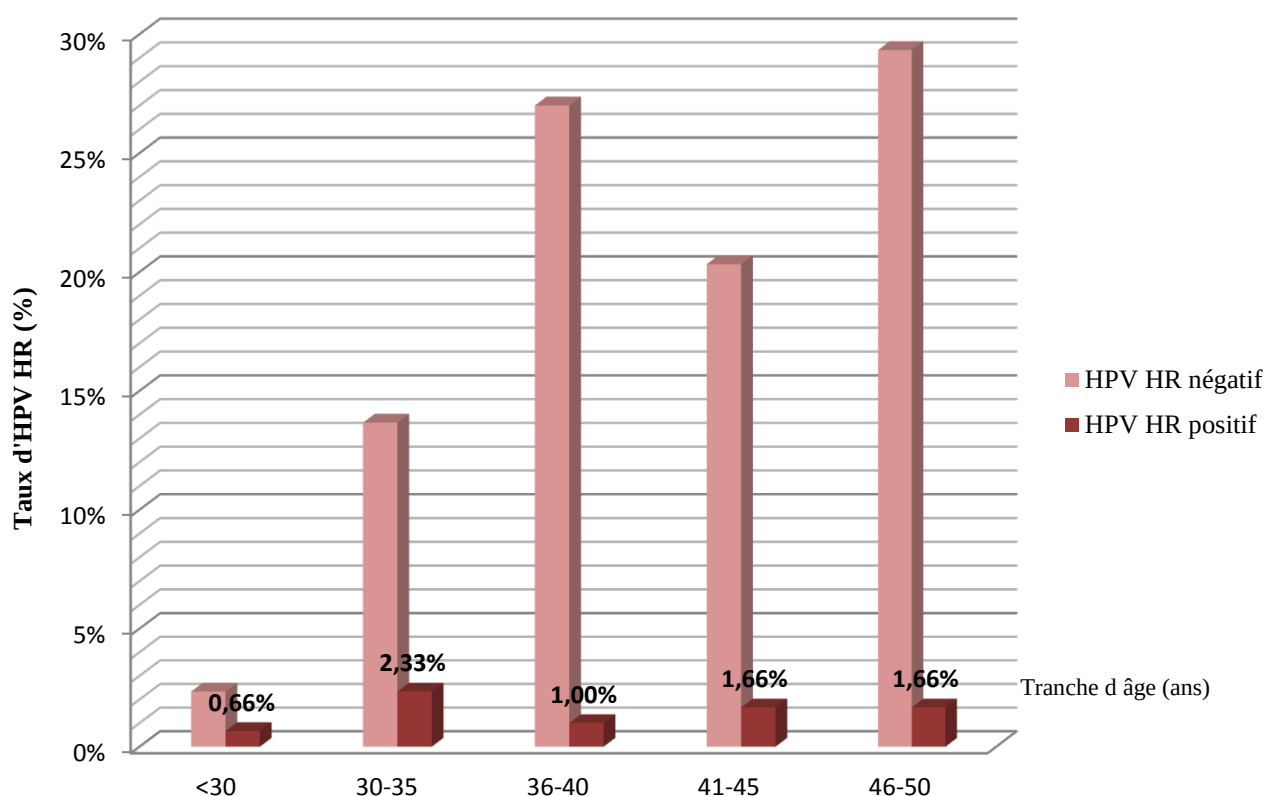


Figure 29 : Prévalence d'HPV HR positif selon l'âge des patientes

I.1.2. Résultats du deuxième test HC II : La persistance d'HPV HR

Les femmes concernées par cette deuxième recherche virale sont celles qui ont des tests HPV positifs, pour lesquelles une infection d'HPV HR a la probabilité d'être persistante. Dans le but de suivre et rassurer totalement ces patientes, le test HC II a été répété encore une deuxième fois, dont l'intervalle du temps entre le premier et le deuxième test était de 9 mois [95% CI, 8.9–10.1 mois].

Parmi les femmes suivies, 95,45% d'entre elles présentaient une infection persistante pendant une durée moyenne de 9,3 mois [95% CI, 9.5–10.1 mois], et seulement chez une femme (4,54 %), l'infection HPV HR a disparu.

L'âge moyen des femmes ayant eu une infection d'HPV HR persistante était de $38,06 \pm 7$ ans, cette infection augmente chez les femmes âgées entre 30 et 35 ans, diminue entre 36 et 40 ans pour enfin ré-augmenter dans la tranche d'âge 41 et 50 ans (figure 30).

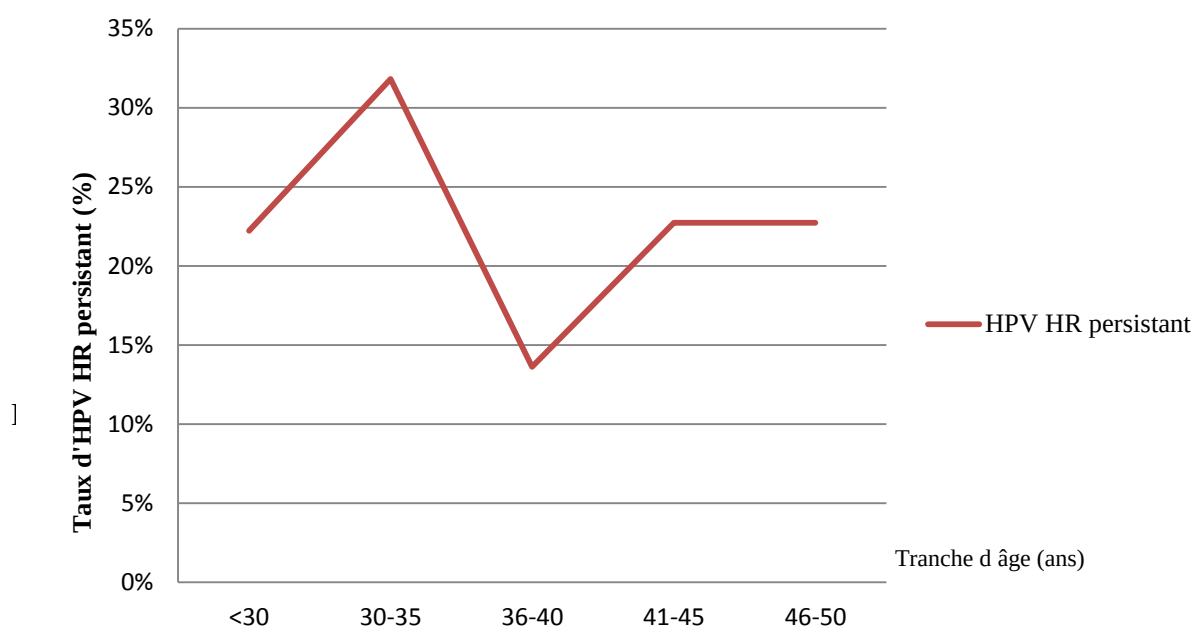


Figure 30 : Taux d'HPV HR persistant selon l'âge des patientes

I.1.3.Résultats du troisième test HCII : La progression de l'infection d'HPV HR

Les femmes ayant eu un deuxième test HPV positif ont été rappelées 9 mois plus tard pour effectuer un troisième test, dont les résultats ont montré que toutes les infections HPV HR persistaient pendant une durée moyenne de 18,5 mois [IC à 95%, 16.9-22.1 mois]. La durée moyenne de cette infection était élevée chez les femmes âgées entre 36 et 46 ans, dont l'âge moyen des patientes était $39,06 \pm 8$ (tableau5).

L'évaluation semi-quantitative de la charge virale est basée sur l'amplification du signal. Dans notre étude, la charge virale mesurée était élevée dans le troisième test HC II par rapport au deux tests précédents, elle atteint 5000 pg/mL chez les patientes âgées entre 41 et 45 ans (figure 31).

Tableau 5 : La durée de la persistance d'HPV HR chez les patientes suivies

Tranche d'âge (ans)	30-35	36-40	41-46	46-50
Durée moyenne de la persistance (mois)	18,2± 1,5	18,8±3	18, 3±0,8	18, 2±1,1

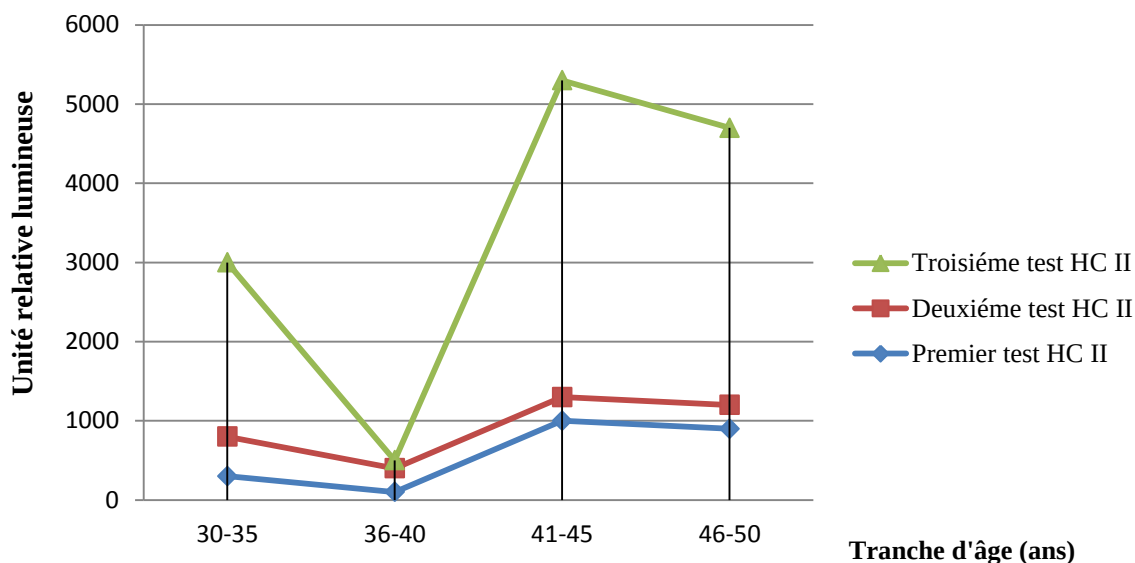


Figure 31 : Evaluation du taux de la charge virale mesurée selon l'âge des patientes

I.2.EPIDEMIOLOGIE D'HPV HR PERSISTANT

I.2.1.Précocité sexuelle et l'HPV

Le facteur de risque le plus important de l'infection à HPV HR est la précocité de l'activité sexuelle. Pour évaluer ce paramètre, l'âge du mariage donne une idée approximative sur l'âge du premier rapport. Nous avons constaté une nette précocité de l'âge du mariage de nos patientes d'HPV HR positif, la moyenne d'âge au moment du premier rapport sexuel était de $18,8 \pm 2,5$ ans. La majorité des femmes (78%) avait eu leur premier rapport sexuel entre 18 et 20 ans et 22 % femmes sont mariées après l'âge de 20 ans (figure 32).

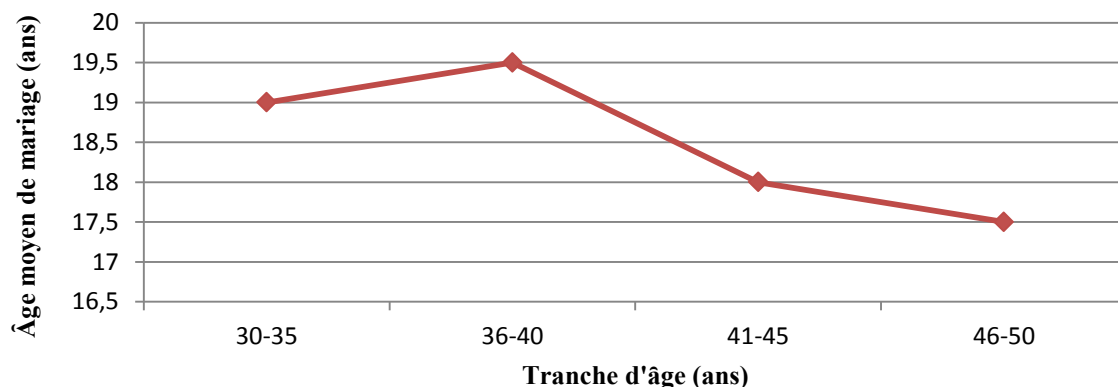


Figure 32 : L'âge de mariage des patientes HPV HR persistant

I.2.2. La multiparité

La multiparité est un autre facteur déterminant la persistance de l'infection à HPV HR. Dans notre étude, nous avons remarqué une dominance très nette du taux des multipares (76%), suivis par des grandes multipares (19%). Quant au pourcentage des nullipares est très faible (5%) (figure 33).

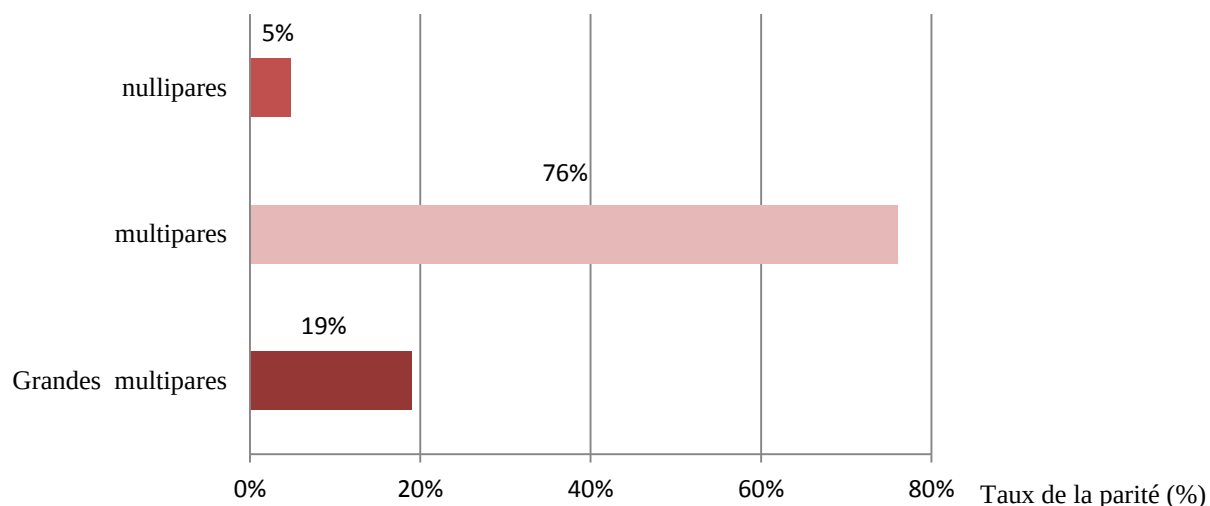


Figure 33: Répartition des patientes porteuses d'HPV HR persistant selon la parité

I.2.3. La contraception orale

Dans notre série, toutes les femmes sexuellement actives avaient une couverture contraceptive. Les contraceptions orales oestro-progestatives étaient la méthode la fréquemment utilisée (76,19%) chez les patientes âgées entre 30 et 40 ans, dont la durée moyen d'utilisation était en moyenne de $16,5 \pm 5$ ans. Suivies par le diaphragme intra-utérin (DIU) (9,52%) et l'utilisation des préservatifs masculins (9,52%) (tableau 6).

Tableau 6 : Méthodes et durée d'utilisation des contraceptions chez les patientes HPV HR persistant

Tranche d'âge (ans)	Type de la contraception			La durée moyenne d'utilisation (ans)
	Contraception orale	diaphragme intra-utérin	Préservation masculin	
30-35	100%	0%	0%	$09 \pm 2,5$
36-40	90%	5%	5%	$13 \pm 1,0$
42-45	85%	5%	10%	$19 \pm 2,7$
46-50	65%	5%	0%	$25 \pm 1,1$

I.2.4. Le tabagisme passif

Le tabagisme a souvent été incriminé comme un facteur de risque possible de l'infection à HPV HR. La notion du tabagisme actif reste très rare chez la femme Algérienne. En revanche, 90 % des patientes porteuses d'HPV HR persistant dans notre série sont mariées à conjoints fumeurs, donc elles sont exposées à la fumée passive. La durée d'exposition au tabac dans notre série était en moyenne plus de 12 ans $\pm$ 8 (tableau 7).

Tableau7 : La durée d'inhalation du tabac chez les patientes HPV HR persistant

Tranche d'âge	30-35 ans	36-40 ans	41-45 ans	46-50 ans
Tabagisme passif (%)	100	90	100	100
Durée d'inhalation (ans)	15 $\pm$ 2, 3	10 $\pm$ 1,2	11 $\pm$ 2,4	10 $\pm$ 3,8

I.2.5. Les infections génitales

Certaines affections virales jouent un rôle important dans la persistance de l'infection à HPV HR, et le développement des lésions précancéreuses. Il ressort de notre étude que 47,61 % des patientes avaient des antécédents à Herpes virus (HSV), et 33,33% avaient une infection à Chlamydia. D'autres types des infections génitales ont été signalés chez certains tels que Candida (10%), Gardnerella (10%), et Actinomyces (5%) (figure 34).

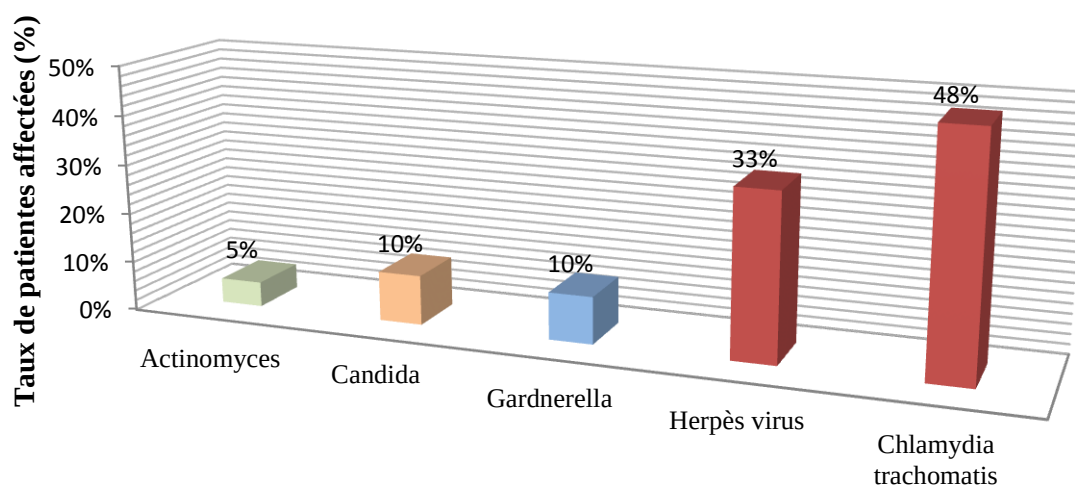


Figure 34 : Taux d'infections génitales chez les patientes HPV HR persistant

I.2.6. La malnutrition

Parmi les facteurs entrant en jeu dans l'étiologie de l'infection persistante à HPV HR c'est l'alimentation. Dans notre étude, nous avons bien remarqué que la majorité des patientes (62%) sont issues de classe socioéconomique défavorisée, ces patientes avaient globalement des carences alimentaires qualitatives surtout en vitamine C (24%) et E (19%) et en oligoéléments dont 33% d'entre elles étaient anémiques, 14% souffraient du manque d'iode et 28% présentaient un déficit en Magnésium (figure 35).

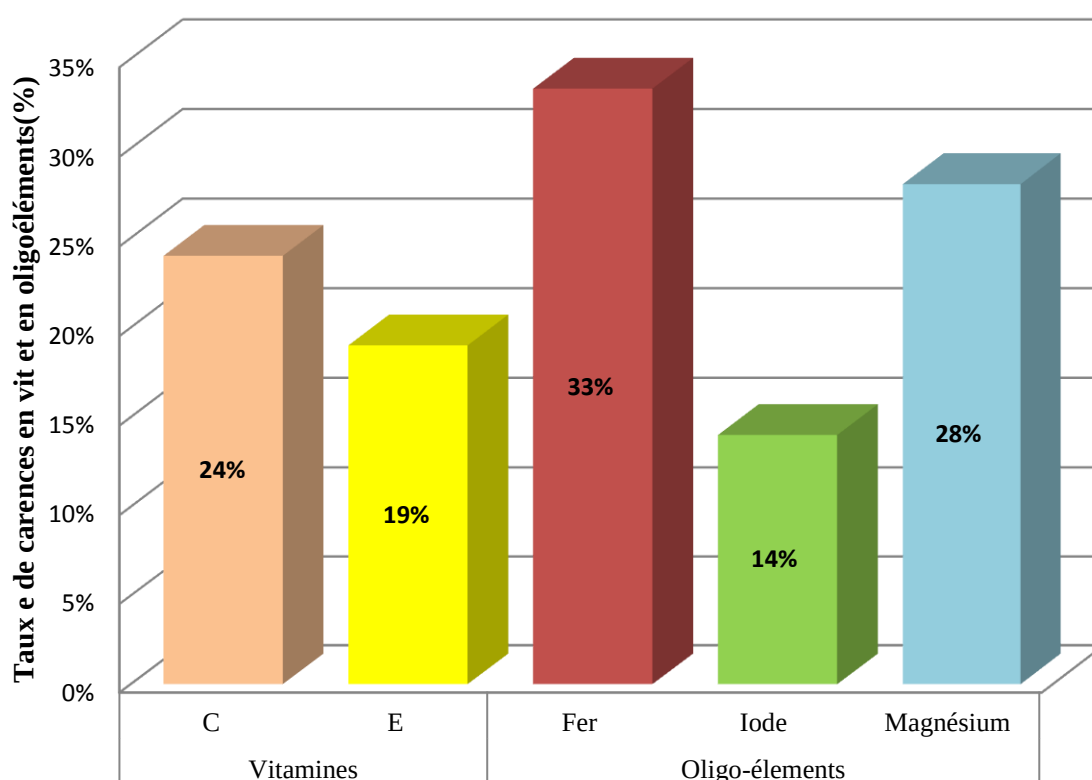


Figure 35: Le statut nutritionnel chez les patientes HPV HR persistant

I.3. Evaluation de risque néoplasique chez les patientes HPV HR persistant

I.3.1.Exploration colposcopique

Dans notre série, le pourcentage de femmes référées à la colposcopie suite aux trois tests HC II dépend largement de la prévalence de l'infection HPV HR persistant. Sur 21 femmes ayant des infections à HPV HR persistant, dix-huit femmes d'entre elles avaient eu une colposcopie (85,71%).

I.3.1.1. Examen sans préparation

Examen du col sans préparation constitue un élément très essentiel, sinon l'examen colposcopique est qualifié de "déficient". Dans notre série, la jonction squamo-cylindrique et la zone de transformation ont été visualisées chez 94,44% des patientes. Chez 66,66 % des patientes, des reflets d'une exagération des anomalies vasculaires ont été détectés, classées en des variations brusques de trajet (33,33%), des modifications importantes dans le calibre associées à des branches irrégulières et bizarres (22, 22%). Ces anomalies vasculaires étaient élevées chez les patientes âgées au-delà de 35 ans. En outre, nous avons détectées des leucoplasies observées chez deux patientes (11%), dont l'âge était de 39 ans pour l'une, et 48 ans pour l'autre (figure 36).

Les taux de faux négatifs de la colposcopie variaient de 1 à 10%, et ceux de faux positifs étaient de 10 à 21%.

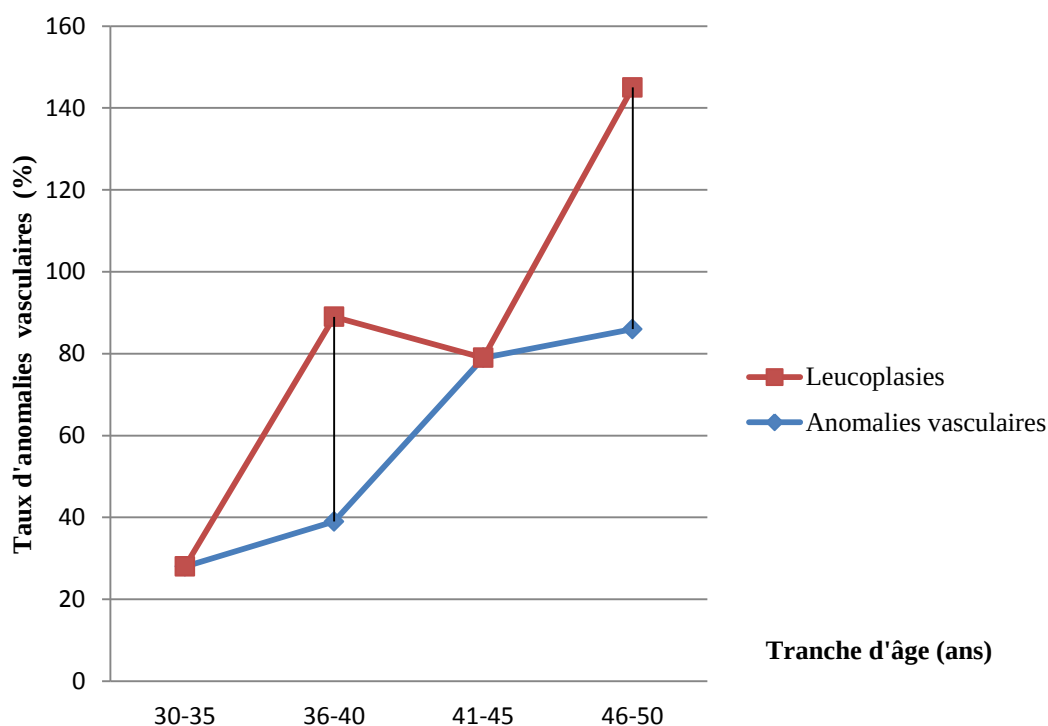


Figure 36: Taux d'anomalies vasculaires chez les patientes HPV HR persistant selon l'âge

I.3.1.2. Application d'acide acétique (test IVA)

Le test de l'application d'acétique (IVA) a montré que 16,66% des réactions acidonégatives observées surtout chez les patientes âgées entre 30 et 35ans, les deux tiers des réactions (66,66%) étaient acidopositives discrètes en particulier chez les patientes âgées entre 36 et 40 ans, et 11,11% des réactions acidopositives étaient intenses chez seulement deux patientes, une âgée de 39 ans et l'autre de 48 ans (figure 37) (tableau 8).

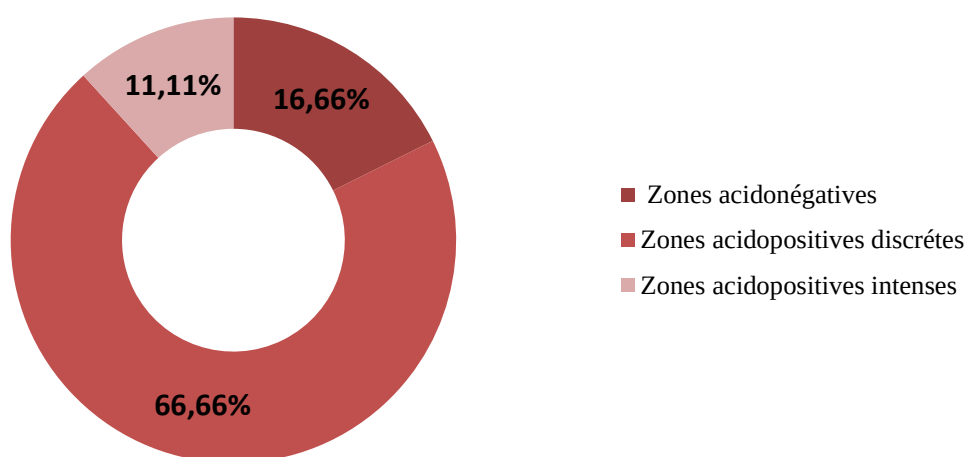


Figure 37: Résultats du test d'application d'acide acétique (IVA)

Tableau 8 : Répartition des patientes HPV HR selon les résultats du test d'acide acétique (IVA) et l'âge

Tranche d'âge (ans)	30-35	36-40	41-45	46-50
Réaction acidonégative (%)	16,66	00	00	00
Réaction acidopositive discrète (%)	00	61,11	5,55	00
Réaction acidopositive intense (%)	00	5,55	00	5,55

I.3.1.3. L'inspection visuelle de Lugol (IVL): test de Schiller

Le test de Schiller a montré que 22,22% des patientes présentaient des zones iodopositives détectées particulièrement chez les jeunes patientes âgées entre 30 et 36 ans. Par contre, la grande majorité (77,77%) des patientes avaient des zones iodonégatives, dont 66,66% présentaient des modifications mineurs à contours nets chez les patientes âgées au delà de 36 ans, et 11,11% avaient

des zones iodonégative à bords flous détectées chez deux patientes, la première âgée de 39 ans et la deuxième âgée de 48 ans (figure 38) (tableau 9)

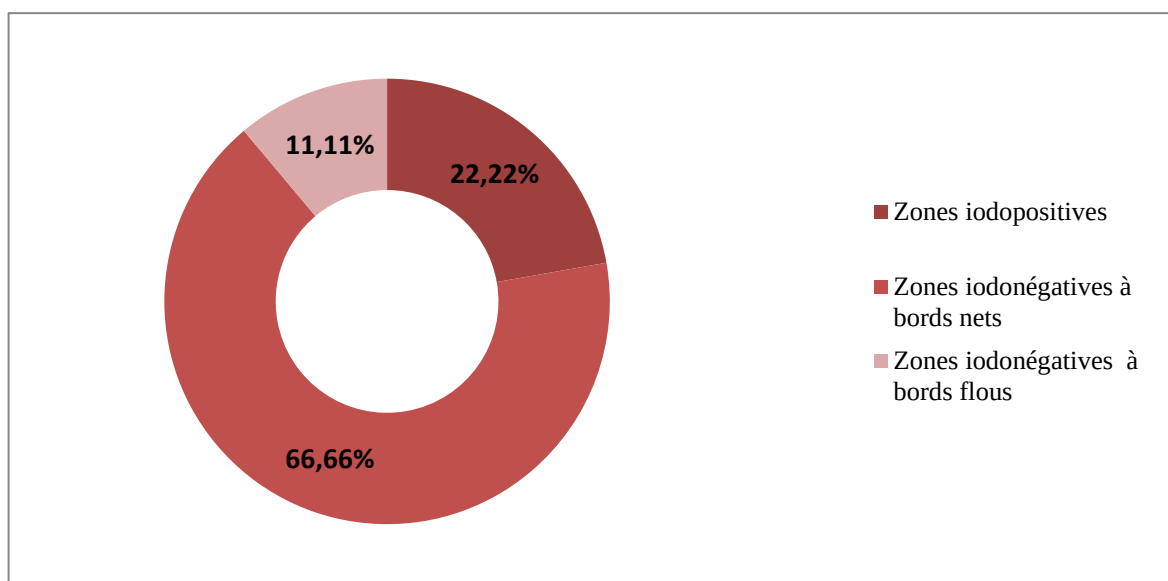


Figure 38 : Résultats de l'inspection visuelle après application du Lugol

Tableau 9: Répartition des patientes HPV HR selon les résultats du test de Schiller et l'âge

Tranche d'âge	30-35	36-40	41-45	46-50
Zones iodopositives (%)	22,22	00	00	00
Zones iodonégatives nets (%)	00	55,55	11,11	00
Zones iodonégative flous (%)	00	5,55	00	5,55

I.3.1.4.Terminologie colposcopique

La classification colposcopique des néoplasies cervicales repose sur quatre caractéristiques principales, intensité de la réaction acidophile ou iodonégative, marge et aspect de la surface des régions suspectes, et coloration après application des solutés de dépistage (acide acétique et lugol).

L'exploration colposcopique était satisfaisante chez 94,44 % des cas. Parmi ces patientes, 16,66 % avaient un col normal, et 83,33 % avaient des transformations anormales identifiées selon la classification de la SFCPCV en 72,22% de TAG1 (transformations atypique grade 1), 11,11 % de TAG2 (transformations atypique grade 2) (figure 39).

L'évaluation statistique de nos résultats colposcopiques mettait ainsi en évidence une relation significative avec le test HC positif ($p=0,041$), avec un coefficient kappa de concordance de 0,837 pour les lésions de haut grade.

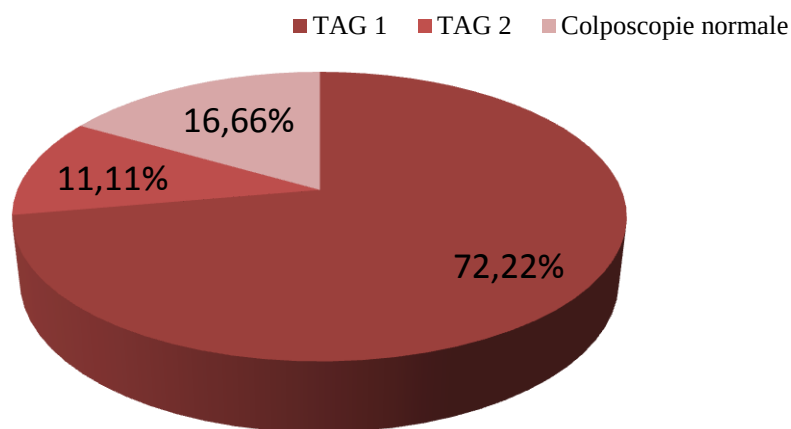


Figure 39 : Répartition d'anomalies colposcopiques chez les patientes HPV HR persistant

Tableau 10 : Répartition des patientes HPV HR persistant selon les résultats de la colposcopie et l'âge

Tranche d'âge (ans)	30-35	36-40	41-45	46-50
Col normal (%)	16,66	00	00	00
TAG 1 (%)	00	48,14	24,07	5
TAG 2 (%)	00	5,55	00	5,55

I.3.2. Résultats de l'étude histologique

I.3.2.1. Confirmation histologique

Les analyses histologiques de la biopsie cervicale ont indiqué que 33,33% des femmes sont normales, 55,55% ont développé des néoplasies cervicale intra épithéliale de grade 1(CIN1), et 11,11% des néoplasies cervicales intra épithéliales de grade 2 (CIN 2) (figure 40).

La répartition des néoplasies cervicales histologiquement confirmées a montré que la majorité des néoplasies cervicale intra épithéliale de grade 1(CIN1) (28,54%) est

représentée par la tranche d'âge 36 et 40 ans. Suivies par des néoplasies cervicale intra épithéliale de grade 2 (CIN 2), chez les deux tranches d'âge 36 et 40 ans (7,22 %) et au delà de 46 ans (7,22%). Et finalement des biopsies négatives indiquant l'absence de lésions, décelées chez les patientes âgées au delà de 35 ans (figure 41).

Nos résultats ont montré aussi que la charge virale dans le cas de néoplasies intraépithéliales de haut grade (CIN 2) est d'au moins 5 fois plus élevée (5000 RLU) que celles des néoplasies des bas grade (CIN 1) (1000 RLU) (figure 42).

L'interprétation des biopsies cervicales indiquent la présence de néoplasies intraépithéliales grade 1, caractérisées par une hyperplasie des couches basales, des anomalies des cellules des couches profondes localisées dans le tiers inférieur, une persistance d'une bonne différenciation en surface et des mitoses dans le tiers inférieur (figure 43). Alors que l'interprétation des biopsies indiquant des CIN 2 a montré une proportion importante de l'épaisseur de l'épithélium. Cette dernière est composée de cellules indifférenciées, avec seulement une assise mince de cellules matures et différenciées en surface. Ainsi des anomalies cytonucléaires touchant la 1/2 ou les 2/3 de la hauteur, une charge glycogénique en surface diminuée, une différenciation tardive, et des mitoses élevées jusque dans les assises moyennes (figure 44).

Une relation significative a été trouvée entre les résultats histologiques des anomalies sévère (CIN2) et les TAG2 diagnostiquées à la colposcopie ($p=0,036$).

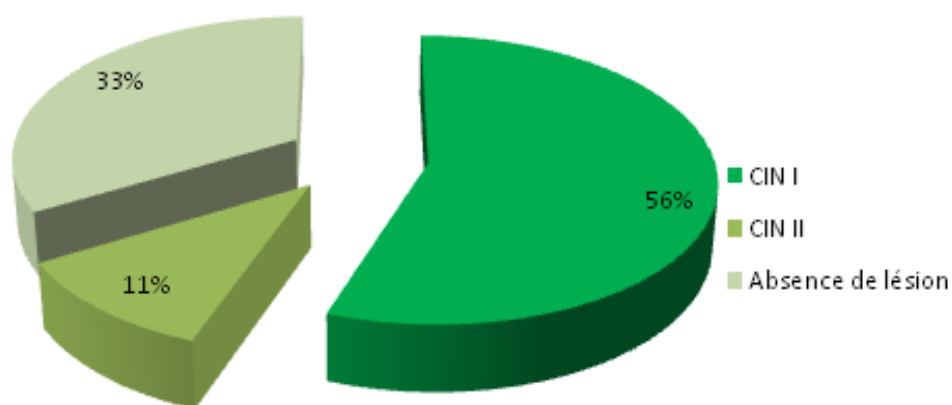


Figure 40: Taux d'anomalies histologiques chez les patientes HPV HR persistant

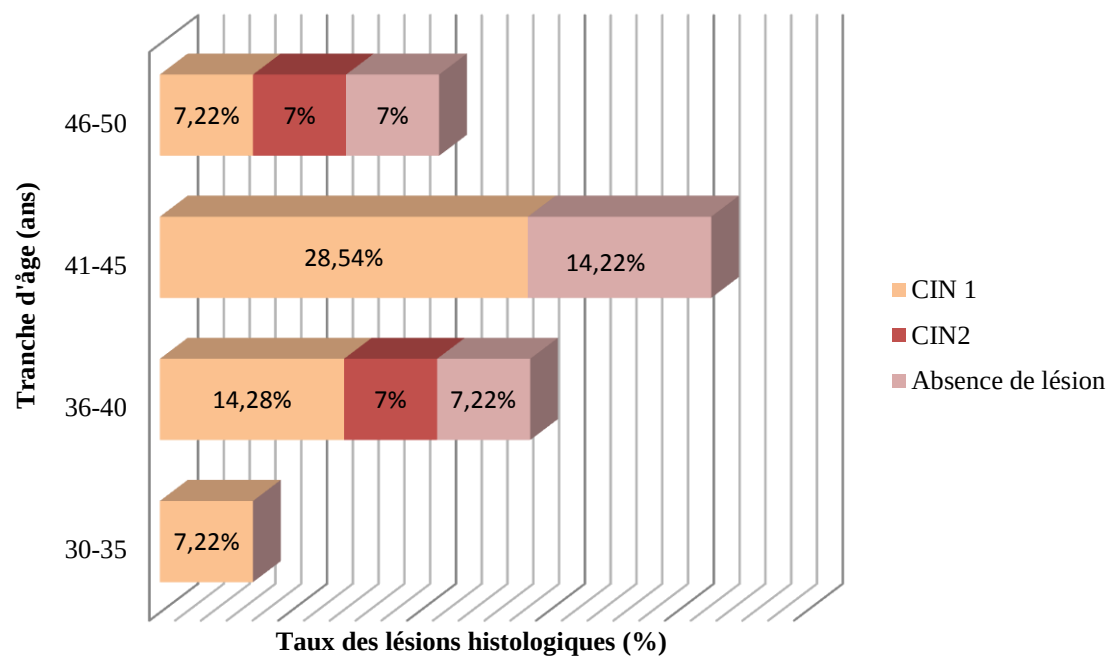


Figure 41: Taux d'anomalies histologiques selon l'âge des patientes HPV HR persistant

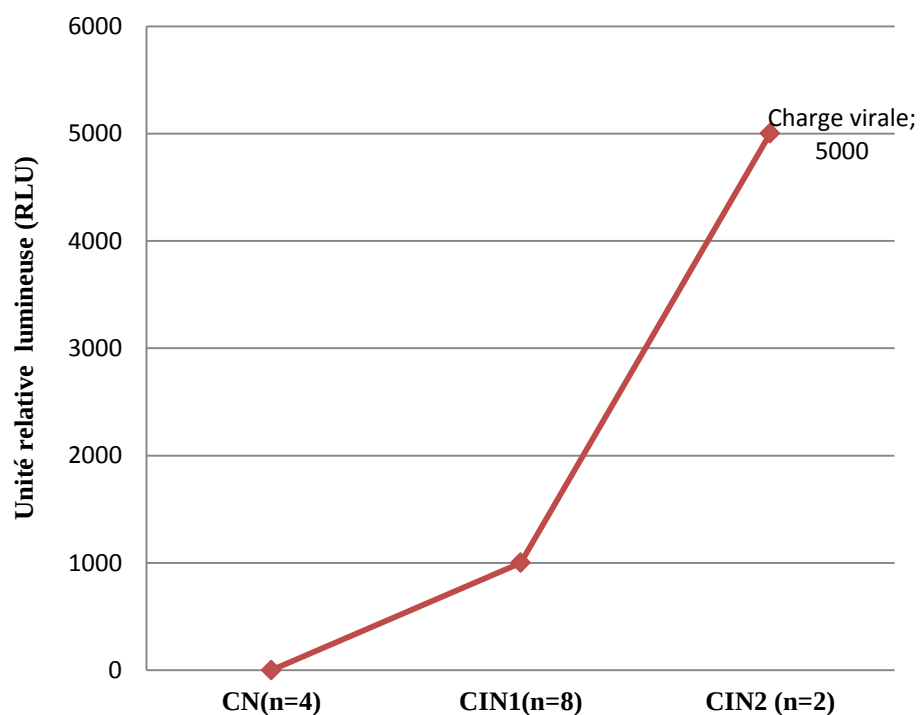


Figure 42: Evaluation de la charge virale chez les patientes HPV HR persistant par rapport au grade des lésions cervicales

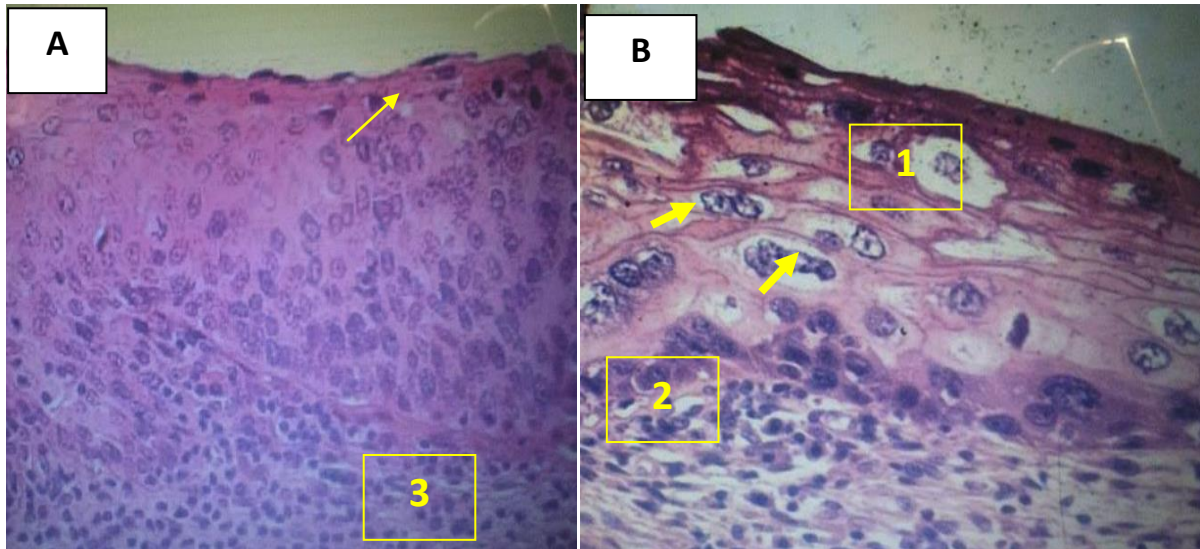


Figure 43 : Observation microscopique d'une néoplasie intra épithéliale grade 1

(CIN 1). Coloration H&E, A (G× 40), B (G×100)

L'examen histologique des biopsies cervicales montre des neplasies intraépithélaless grade 1 qui se caractérisent par des koilocytes (les flèches), une hyperplasie des couches basales (1), des anomalies des cellules des couches profondes localisées dans le tiers inférieur (2), persistance d'une bonne différenciation en surface et des mitoses dans le tiers inférieur (3).

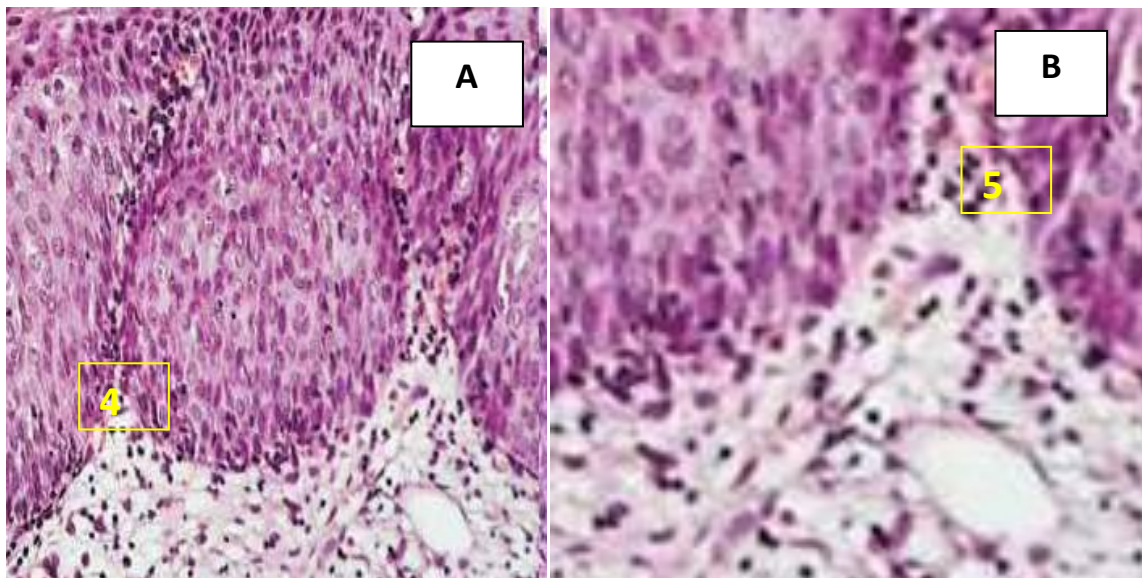


Figure 44 : Observation microscopique d'une néoplasie intra épithéliale grade 2

(CIN 2). Coloration H&E, A (G×40), B (G×100)

L'examen histologique des biopsies cervicales indiquent des CIN 2 montre des anomalies cytonucléaires touchant la 1/2 ou les 2/3 de la hauteur (4), la charge glyglycogénique en surface diminuée, la différenciation tardive. Et les mitoses sont élevées jusque dans les assises moyennes (5).

I.3.2.2. Performance du test HC II par rapport à l'examen histologique

La sensibilité du test HC II dans notre étude était en moyenne de 81,74 % [95% CI;71.3–89.6], et la valeur prédictive positive d'un test HPV HR positif associée à une biopsie anormale était en moyenne de 27,49 % [95% CI;17.0–33.33]. Ces deux valeurs informatives (la sensibilité et la valeur prédictive positive) du test HC II augmentent entre 30 et 45 ans et diminuent chez la tranche d'âge au delà de 46 ans (Figure 45).

Une relation significative a été trouvée entre les résultats histologiques des biopsies cervicales et le test HC II positif ($p=0,038$), avec un coefficient kappa de concordance de 0,6378.

La sensibilité diagnostique de la colposcopie pour les lésions de haut grade sur biopsies cervicales était de 83,08% [95% CI;77.3–91.6], et la sa valeur prédictive positive (VPP) était de 54,20% [95% CI;48.6–59.6].

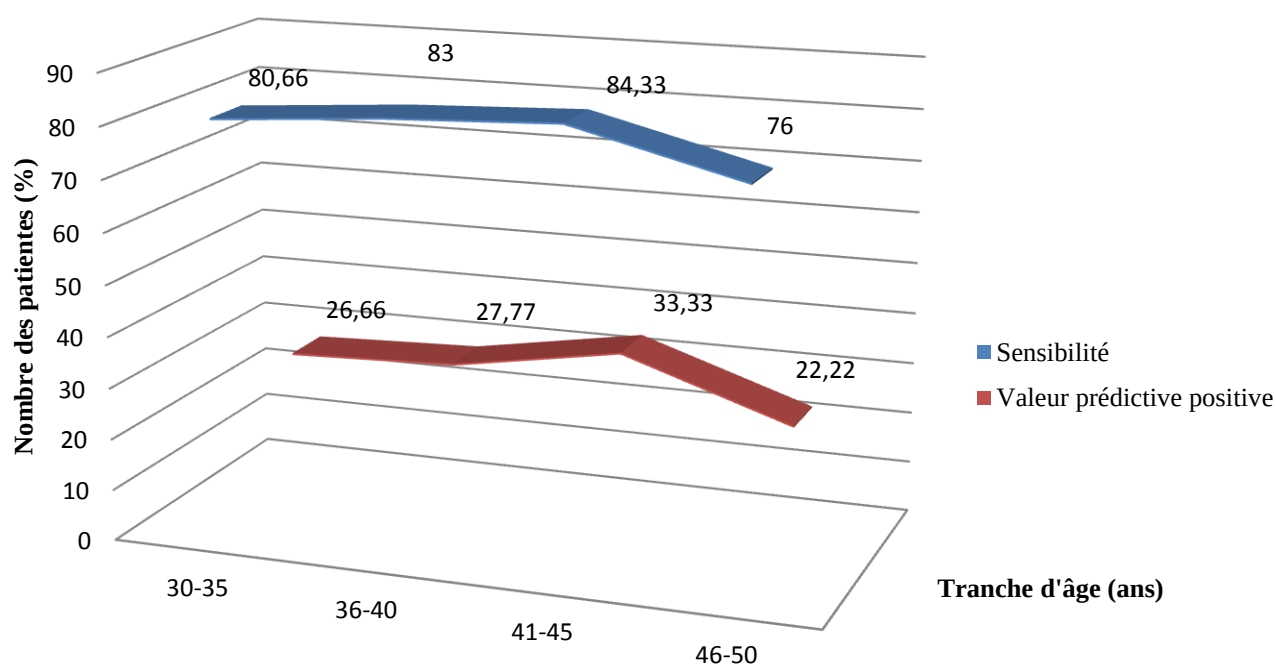


Figure 45: Degré de performance du test HC II par rapport à la biopsie cervicale

I.3.3. Résultats de l'étude cytologique

I.3.3.1. Contrôle cytologique

L'examen cytologique par FCV réalisé après six mois chez les quatorze (14) femmes suivies dans notre série a montré que 83,9% de ces frottis étaient anormaux, classifiés en frottis de type ASC-US (33,33%), de type LSIL (44,44%), et type HSIL (22,22 %) (Figure 46).

La sensibilité diagnostique de la cytologie était de 60,65 % [95% CI;57.66–63.33], et la valeur prédictive positive (VPP) était de 29,72% [95% CI;27.0–35.26]. Ces deux valeurs (sensibilité et VPP) augmentent nettement entre 30 et 40 ans, et diminuent au-delà de 41 (tableau 11).

L'évaluation statistique mettait ainsi en évidence une relation significative entre le degré de sévérité cytologique et le test HC II avec $p=0.041$, et un coefficient kappa de concordance de 0,6378.

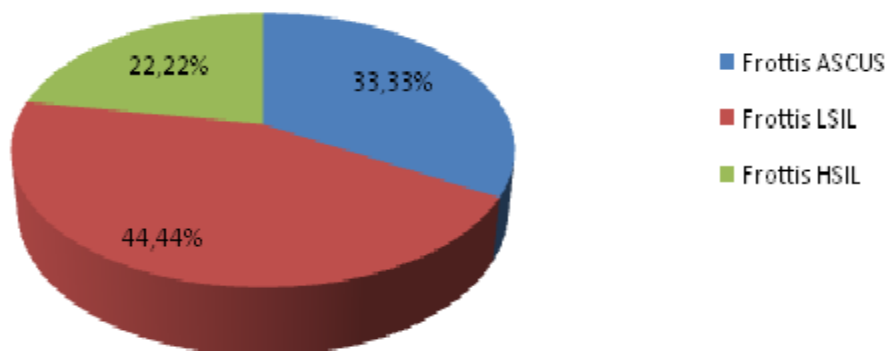


Figure 46 : Répartition des anomalies cytologiques chez les patientes HPV HR persistant

Tableau 11 : Evaluation de la performance des FCV par rapport au test HC II

Tranche d'âge (ans)	30-35	36-40	41-45	46-50
Sensibilité (%)	61,4	64,4	57,4	54,2
VPP (%)	31,1	32,3	28,4	27.1

I.3.3.2. Concordance entre les tests HC II positif et les FCV

I.3.3.2.1. Cas de frottis ASC-US

L'analyse cytologique a montré que le taux de frottis ASC-US était élevé chez la tranche d'âge comprise entre 30 et 35 ans (22,22%), et celle de 41 et 45 ans (14,28 %) (figure 47). L'interprétation des frottis ASCUS a démontré trois caractéristiques :

- Une différenciation pavimenteuse (de type intermédiaire).
- Une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, dont le noyau est environ une à deux fois et demie et jusqu'à trois fois la taille normale des cellules intermédiaires.
- Et une hyperchromasie minime du noyau, agglomérats de la chromatine, irrégularité, bavures ou multinucléation.
- L'analyse statistique a indiqué une disparité importante entre les résultats du test HC II et les frottis ASC-US, sans amélioration significative de la concordance diagnostique ($p=0,078$).

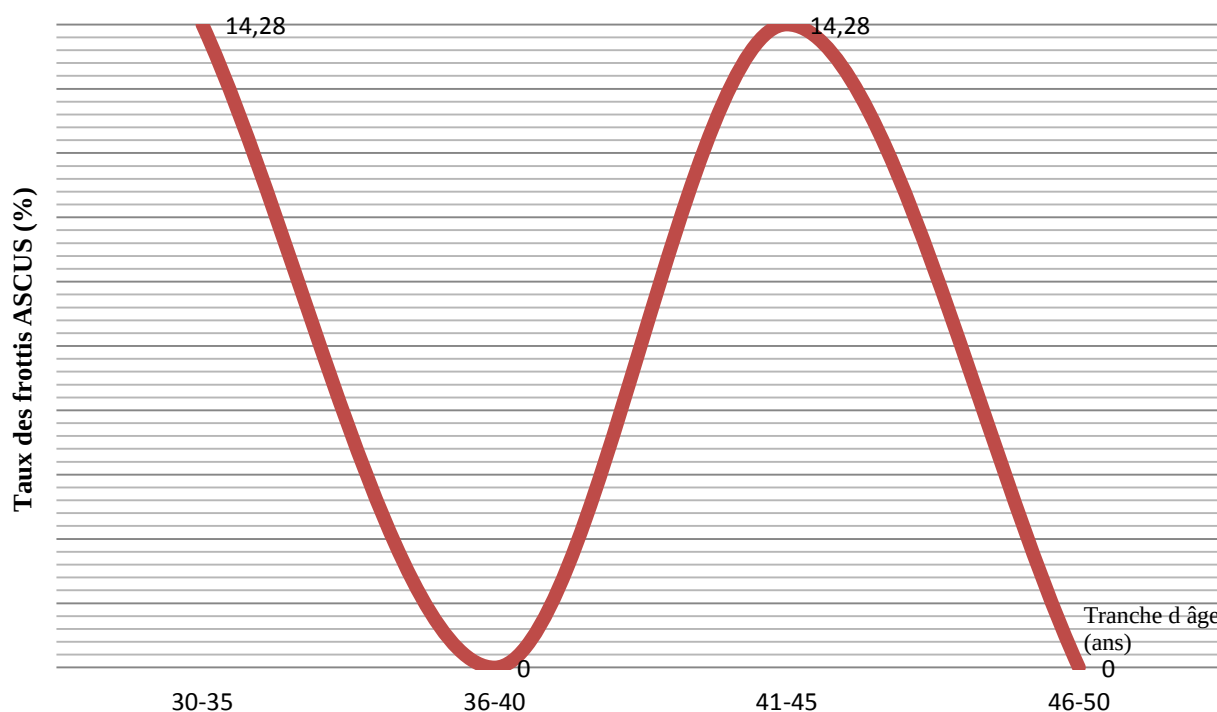


Figure 47: Taux des frottis ASCUS selon l'âge des patientes HPV HR persistant

I.3.3.2.2. Cas de frottis LSIL

Le taux des frottis LSIL était concordant avec la sévérité histologique dans 87% des cas, dont la majorité de ces frottis (76%) présentent des lésions CIN1 à l'histologie. Ce type de frottis est significativement augmenté chez les femmes âgées au-delà de 36 ans (figure 48).

L'interprétation cytologique des frottis LSIL a montré la présence des cellules malpighiennes intermédiaires possédant un noyau hyperchromatique, souvent homogène, augmenté de volume. Ainsi la présence des cellules koilocytaires à noyau rétracté, chiffonné et entouré d'un halo périnucléaire, le contour membranaire est bien marqué. En périphérie du halo, le cytoplasme se présente comme un liseré dense, cyanophile ou éosinophile.

Notre étude a indiqué une relation significative entre le test HC II et un frottis LSIL ($p=0,032$), avec un coefficient kappa de concordance de 0,737.

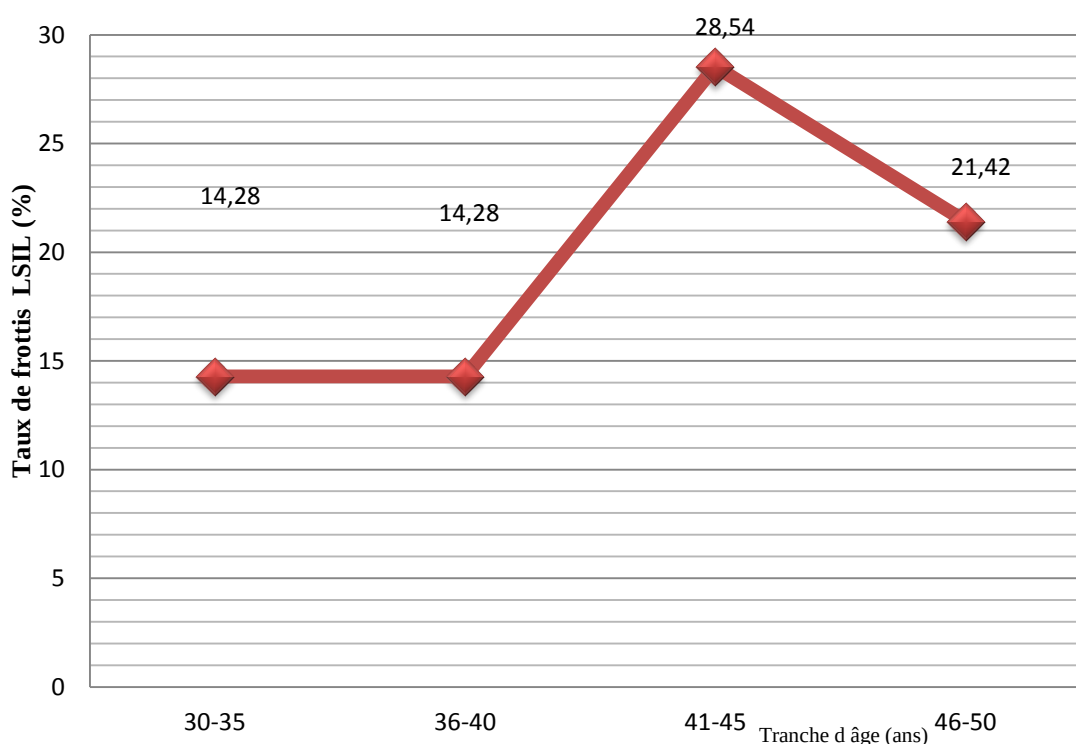


Figure 48: Taux de frottis LSIL selon d'âge des patientes HPV HR persistant

I.3.3.2.3. Cas de frottis HSIL

Tous les frottis HSIL représentaient des transformations atypiques de grade 2 (TAG2) à l'examen colposcopique et des néoplasies intra épithéliales grade 2 (CIN 2) à l'étude histologique. Ce type des frottis a marqué les deux tranches d'âge, la première de 30 à 35 ans et la deuxième entre 41 et 45 ans avec un pourcentage stable de 7,22% (figure 49).

L'analyse statistique a montré une grande corrélation entre le diagnostic cytologique des HSIL et le test HC II ($p=0,0297$), avec un coefficient kappa de concordance de 0,967.

L'interprétation des frottis HSIL a indiqué qu'il existe des différentes anomalies cellulaires qui se caractérisent par la présence des noyaux volumineux par rapport au reste de la cellule qui évoque un rapport nucléo-cytoplasmique très élevé ou inversé. Le cytoplasme est éosinophile, les nucléoles sont visibles, la membrane nucléaire est fortement indentée et épaissie. Dans les formes bien différenciées souvent kératinisantes se trouvent des cellules dysplasiques caractérisées par un cytoplasme plus abondant et une dyskératose à cellules fibreuses.

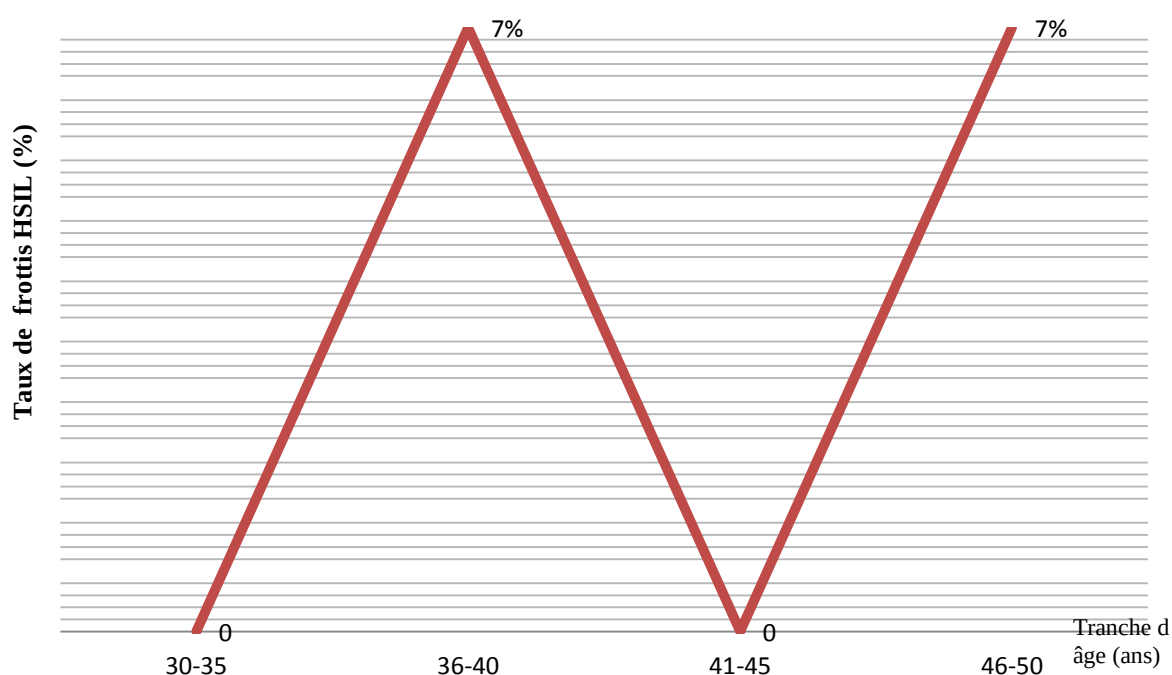


Figure 49 : Taux des frottis HSIL selon l'âge des patientes HPV HR persistant

II. Discussion générale

Les résultats du test HC II a montré que la prévalence de l'infection à l'HPV HR dans notre population de l'ouest Algérien est plus faible (7,33%) par rapport à celle rapportée par la littérature. En effet, il existe de grandes variations dans la prévalence d'HPV HR dans les pays africains varie de 12 à 46% (Gage et al., 2012). Comparativement aux pays développés, la prévalence est beaucoup plus importante en Europe (29 %), en Amérique du Nord (25 %), en Amérique du Sud et centrale (25 %) et en Asie (32,6 %) (Clifford et al., 2005).

Les données de la littérature indiquent que la femme porteuse d' HPV HR présente un risque très élevé pour développer des lésions précancéreuses du col utérin et un cancer cervical par rapport à une femme qui présente un test négatif. En effet, la présence de l'ADN viral est associée à un risque de CIN de 3 à 44,3 fois plus élevé que chez les femmes sans ADN viral (Koushik *et al.*, 2001). Si on considère seulement les HPV à haut risque, le risque relatif serait de 5,2 à 110% comme le rapporte Hildesheim *et al.* (2001) et 116 fois plus élevé par rapport aux femmes HPV négatif comme le démonte Rozendaal *et al.* (1996). Cette relation entre l'HPV HR et le cancer du col a été mise en évidence par plusieurs chercheurs. Une méta-analyse réalisée sur 85 études rapportées par ANAES (2004) donne une prévalence moyenne des HPV-HR de 86,4% (84,8 à 89,5%) dans les cancers du col à l'échelle internationale. Cette association virus-cancer est prouvée dans les pays émergents ou en voie de développement, elle est de 80 à 88,4% en Afrique et de 45 à 65,6% en Inde (Sankararyanan *et al.*, 2005 ; Arbyn *et al.*, 2006 ; Koliopoulos *et al.*, 2007) . Aussi cette association est observée dans l'Est Algérien, en effet une étude récente réalisée en collaboration entre le service de prévention de Sétif et le laboratoire du CIRC, ont trouvé une prévalence de 75% d' HPV HR chez les sujets cancéreux (Sadouki *et al.*, 2010). Quant à Hammouda et al. (2011) ont rapporté une prévalence de 97,7% chez des femmes atteintes de cancer cervicale.

Dans notre série, un seul test HC II positif a pu confirmer l'infection par le virus HPV HR chez la population cible à risque spécifique, cependant il ne fait aucune discrimination entre les infections transitoires et les infections persistantes à HPV HR. La répétition du test HC II dans notre série a pour but d'évaluer la probabilité d'avoir une infection d'HPV HR persistante et d'estimer le risque d'avoir des lésions cervicales de haut grade.

L'intervalle de temps de 9 mois entre le premier et le deuxième test HC II ne permettait pas d'évaluer avec pertinence le pourcentage de femmes présentant une infection persistante. Bien que les données de la littérature actuelle suggèrent que si une infection à l'HPV persiste plus de 6 mois, elle est susceptible de rester permanente et augmente le risque de progression de la maladie (Koshiol *et al.*, 2008 ; Syrjänen *et al.*, 2009 ; Syrjänen *et al.*, 2010). La réalisation du troisième test HC II a montré un temps médian de 18,5 mois de l'infection d'HPV HR persistante, cette durée de persistance a augmenté le risque de progression vers de lésions cervicales. En effet, la persistance de l'infection d'HPV HR au-delà de 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur (Castle *et al.*, 2005). La progression de cette infection se produit habituellement pendant les deux premières années de suivi (Holowaty *et al.*, 1999). Le risque de progression est dépendant du siège de l'infection, notamment la jonction entre l'épithélium glandulaire qui semble plus vulnérable. Des micro-érosions permettent l'accès de l'HPV aux cellules basales et la réplication du virus peut causer l'apparition des lésions précancéreuses (Syrjänen, 1998).

Concernant l'épidémiologie d'HPV HR persistant, la littérature indique que cette infection est plus élevée chez les jeunes femmes (Bhatla *et al.*, 2007). Paradoxalement, l'âge moyen de nos patientes HPV HR persistant ($39,06 \pm 8$) était semblerait un excellent facteur déterminant de la persistance d' HPV HR. De même, il a été démontré que les femmes âgées plus de 30 ans infectées par l'HPV HR peuvent être plus susceptibles de développer une dysplasie sévère du col utérin que les femmes non infectées par ce virus (Van Duin *et al.*, 2002).

La détection de l'ADN des HPV chez les femmes âgées plus de 35 ans reflète souvent la persistance de cette infection (Monsonogo, 2007). Ces femmes sont habituellement considérées comme le réel groupe à risque de cancer du col de l'utérus (Monsonogo, 2007), car le taux de progression de cette infection vers des lésions intraépithéliales est de 8 à 13% (Denis *et al.*, 2008), et que le risque relatif de développer un cancer cervical varie de 4,5 à 20,7 pendant les deux premières années (Holowaty *et al.*, 1999). Parmi les avantages de la réalisation de deuxième test HC II est d'identifier les femmes HPV HR négatives au premier test HC II. En effet, chez la plupart des femmes âgées moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques qu'elles avaient pu induire (Monsonogo, 2006). Cependant, les données de la littérature disponibles ne permettent pas de dire avec certitude si le virus a disparu ou s'il

est dans un état latent indétectable (Moscicki *et al.*, 2006). Mais, au moins théoriquement, un résultat négatif prédit un risque très faible de développement d'un cancer invasif dans les six prochaines années (Dillner, 2001). Donc un seul résultat HPV HR négatif dans notre étude est suffisant pour reprendre le rythme normal de dépistage chez les femmes.

Concernant, l'âge de mariage, nous avons constaté une nette précocité du mariage de nos patientes d'HPV HR positif, dont la moyenne d'âge au moment du premier rapport sexuel était de $18,8 \pm 2,5$ ans. D'après la littérature, les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col utérin deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre la précocité du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col pourrait refléter la plus grande sensibilité du col utérin à l'action de différents carcinogènes. (Riethmuller *et al.*, 2002). Selon certains auteurs, chez les femmes jeunes, l'infection à HPV serait plus « un marqueur de l'activité sexuelle qu'un stigmate de lésion cervicale » (Boulanger *et al.*, 2004).

La relation entre la parité et la persistance de l'infection à HPV HR est confirmée dans notre étude, en effet le taux de femmes multipares (76%) est très élevé. Ceci s'explique par la vitalité virale accrue pendant la grossesse, et la sensibilité accrue aux lésions précancéreuses (Brinton, 1999). De même, Autier *et al.* (2001) pensent que les accouchements multiples maintiennent une zone de transformation sur l'exocol pendant plusieurs années, facilitant ainsi l'exposition directe au HPV. Aussi les changements hormonaux induits par la grossesse, surtout l'augmentation du taux d'oestrogène et de progestérone semblent avoir une influence sur le risque de persistance ou de progression de l'infection (Munoz *et al.*, 2002). En outre, la grande multiparité intervient en elle-même sans être le reflet de l'activité sexuelle dans l'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse qui fait apparaître de l'épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires (Giraud *et al.*, 1997).

Le lien entre la prise de contraception orale et l'infection à HPV HR a été aussi démontré, en effet 76,19% de femmes suivies utilisaient des contraceptifs oraux. Ces patientes avaient plus de risque d'exposition à l'HPV HR persistant que celles qui utilisent des méthodes barrières (19,04%).

La contraception orale n'a pas de rôle direct sur l'exposition à l' HPV, elle entraîne néanmoins des modifications de la zone de transformation du col utérin (Milam *et al*, 2005), extériorisant la zone de jonction et facilitant ainsi le risque aux les infections cervicales. En effet, les œstrogènes agissent comme facteur cocarcinogène avec le gène E7 en induisant une hyperprolifération et une dérégulation du cycle cellulaire liée en partie à l'inactivation du gène de la protéine du rétinoblastome, une inhibition de la différenciation épithéliale menant à la dysplasie de haut grade, et une inhibition de l'induction de l'apoptose (Riley *et al.*, 2003). En outre, le risque d'avoir une infection d'HPV HR est corrélé à la durée d'utilisation de contraception orale, ceci corrobore avec la méta-analyse de Smith parue en 2003, qui rapportait une légère augmentation dans le risque relatif (RR) qui était de 1,1 pour moins de 5 ans, 1,6 pour 5 à 9 ans et 2,2 pour 10 ans et plus de prise de contraception orale.

Le faible nombre de patientes qui utilisent des préservatifs comme moyen de contraception dans notre série concorde avec l'étude de Winer *et al.*(2006) qui suggérait que les patientes dont les partenaires sexuels utilisent des préservatifs dans plus de la moitié des rapports ont une diminution de 50% du risque de transmission comparé à celles dont le ou les partenaires les utilisent dans moins de 5 % des rapports. Par contre, la méta-analyse de Manhart et Koutsky (2002) révèle qu'aucune des 20 études retenues ne démontre l'efficacité du préservatif pour prévenir l'infection à HPV et les pathologies qui lui sont associées (Manhart et Koutsky, 2002)

L'effet du tabagisme passif sur la persistance de cette infection s'avère indéniable, en effet 95% de nos patientes sont exposées au fumé passif. Bien que les certaines études n'ont pas réussi à mettre en évidence cette relation (Elfgrén *et al.*, 2000). En effet, il a été rapporté que les femmes mariées à des conjoints fumeurs ont des taux plus élevés de cancer du col (Trimble *et al.*, 2005). Ceci s'explique par la présence de la cotinine concentrée dans le mucus cervical même chez certaines femmes non fumeuses (Thiry et Vikaer, 2001).

Le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi. Il diminue aussi la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante qui serait à l'origine de la dysplasie. En outre, le tabagisme pourrait aussi agir par son effet immunosuppresseur, conduisant à une infection chronique plus active accompagnée d'inflammation (Sasco, 2002). La durée d'inhalation du tabac

chez nos patientes était longue (plus de 12 ans). Des indications précises montrent que l'inhalation de la fumée de cigarettes hausse le risque le développement d'un cancer cervical (Brinton *et al.*, 1992). Ce risque relatif est de 1,5 pour une durée de 3 à 39 ans, et 2,6 pour une durée d'inhalation de plus de 40 ans (Hoche et Mathieu, 1990). Ce processus commence par l'exposition à l'HPV à haut risque, la persistance de ceux-ci au niveau cervical, puis l'apparition de CIN, et pour finir par l'acquisition du caractère invasif de la lésion. De même, la littérature a indiqué aussi une association entre la réponse immunitaire humorale à HPV et l'exposition au tabac chez des patientes HPV HR positif en mesurant le niveau de cotininémie, la présence d'anticorps IgA et IgG spécifiques à HPV 16 et 18, et la détection d'ADN viral. Les IgA et G anti HPV 16/18 étaient présents chez toutes les patientes HPV positif (Simen-Kapeu *et al.*, 2008).

Pour les affections virales génitales, 47,61 % des patientes suivies dans notre étude étaient à la fois infectées par l'HPV HR et par Chlamydia Trachomatis. L'analyse des données de la littérature met clairement en évidence un risque accru du germe Trachomatis qui favorise l'entrée et la persistance de plusieurs types HR-HPV qui conduisant ainsi l'intégration virale, une inhibition de l'apoptose, la surexpression des oncogènes E6 / E7 et la transformation cellulaire, ce qui pourrait expliquer les différentes variantes du mécanisme de la carcinogenèse du col (Paba *et al.*, 2008). Concernant le rôle du virus Herpes Simplex (VHS), 33,33% des patientes représentent un risque important de progression des lésions cervicales. En effet, certaines évidences suggèrent que ces infections au VHS et au HPV peuvent apparaître simultanément dans les cellules cervicales et être suivies de transformation maligne (Dipaolo et Jones, 1999). Le virus herpétique en agissant sur l'ectopie périorificielle provoque un remaniement métaplasique. Ce processus de transmission est fragile et les agents carcinogènes trouveront un terrain favorable pour dévier cette évolution vers une dysplasie et le cancer (Thomas *et al.*, 2001). De même, les femmes porteuses d'anticorps antiherpétiques ont un risque de développement de lésions cancéreuses multiplié par 1,9 (Sangaré, 2003).

D'autres facteurs semblent être un risque accru de l'infection persistante à HPV HR se rapportent au statut nutritionnel de la patiente. Dans notre série, 62 % des patientes avaient un problème de malnutrition. Il semble plus plausible que les micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées (Carew, 1996). Un déficit en vitamine

A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales. En revanche, les fruits et légumes riches en certains nutriments comme la vitamine C, les folates ou les caroténoïdes, auraient un effet protecteur sur le cancer du col utérin et favoriseraient la régression des lésions de bas grade (Lehmann *et al.*, 2005). Ceci confirme les résultats de d'enquêtes alimentaires corroborés par des épreuves biologiques relatives, et qui ont montré que les facteurs nutritionnels peuvent également jouer un rôle dans l'immunité du col de l'utérus (Creasman, 1995).

Dans notre série, il était indispensable de connaître le pronostic dysplasique des femmes porteuses d'HPV HR persistant pour apprécier l'importance que l'on doit attribuer à ces résultats, et par voie de conséquence son impact sur la surveillance de ces patientes à moyen et long terme. Dans l'inspection colposcopique réalisée dans notre étude, l'examen du col sans préparation était un examen très évocateur d'une lésion à HPV. Chez la majorité des patientes, la visibilité de la zone de transformation et la présence de ponctuations étaient plus souvent associées à un statut HPV HR. La plupart des anomalies colposcopiques détectées dans nos cas (94,44%) sont repérées quand la zone de jonction est visible. Néanmoins, le problème se pose essentiellement dans les situations où la jonction n'est pas visible, tel était le cas d'une femme diagnostiquée dans notre série, dont le test HC II a détecté une infection HPV HR persistante qui pourrait siéger dans lésions cervicales actuelles ou futures. Dans ce cas là, la sous-évaluation lésionnelle est inférieure à 10 % comme le rapportent Marchetta et Lopes en 2004. Mais généralement, et d'après nos colposcopistes, si la jonction est visible, un examen même partiel de la muqueuse cylindrique est suffisant, car il est rare de trouver une lésion glandulaire à distance de la jonction. D'autre part, dans la zone de transformation, parmi les autres remaniements liés à l'HPV HR, la leucoplasie a été décelée chez une minorité de patientes (11,11%), cette dernière peut recouvrir une lésion cervicale mineure ou même de haut grade comme le rapporte Anderson *et al.* (1992).

Chez les deux tiers des patientes (66,66%), le remaniement métaphasique détecté après l'application de l'acide acétique (IVA) était accompagné d'anomalies de structure des cellules cervicales. D'autre part, dans la zone de transformation, parmi les autres remaniements liés à l'HPV HR, la leucoplasie signalée chez une minorité des patientes (11,11%), cette dernière peut recouvrir une lésion cervicale mineure ou même de haut grade comme l'indique Anderson *et al.* (1992). Cette réaction est causée par une

augmentation de la densité nucléaire et cellulaire et de la teneur en filaments de kératine. Ce phénomène constitue un signe important, particulièrement marqué dans les cas de métaplasie atypique (Singer et Monaghan, 1994). D'autre part, le test de Lugol (IVL) est recommandé en complément de l'IVA pour confirmer les lésions liées à l'HPV. Les performances diagnostiques de ce test présentaient une variabilité importante comprise entre 44% et 92%, capable de confirmer cette infection virale et de détecter des lésions précancéreuses liées à l'HPV HR (Arbyn *et al.* 2008 ; Muwonge *et al.* 2007).

Ce qui était important à noter dans notre série est le pourcentage élevé des transformations atypique (TAG) indiquant que ces femmes étaient en début d'infection à l'HPV HR. La zone de transformation atypique de grade I (TAG I) est l'expression d'une réépithélialisation malpighienne dystrophique d'ectopie cylindrique. Alors que la transformation atypique de grade II (TAG II) est l'expression d'un remaniement épithélial complet (Barrasso *et al.*, 1991). La colposcopie a montré que ces lésions se développent le plus souvent à la zone de jonction, mais ont tendance à s'étendre progressivement et horizontalement dans la totalité de la zone de transformation (Blohmer *et al.*, 1999).

Les résultats du test HC II ont été comparés aux résultats colposcopiques. L'impression colposcopique était en accord avec le résultat du test HC II dans 66,66% des cas. Cette confrontation a permis de mettre en évidence une forte relation entre la reproductibilité du test HC II et la sévérité de l'impression colposcopique. D'autre part, la répétition du test HC II dans notre série a permis de diriger la colposcopie pour une évaluation fiable du statut cervical de la patiente HPV HR persistant. D'autres chercheurs comme Zuchna et son équipe (2010) et Walker *et al.* (2006) se sont penchés sur l'évaluation de la fiabilité du test HPV par rapport à la colposcopie, ils ont montré que le test HPV pourrait servir d'élément discriminant dans le suivi des patientes porteuses des néoplasies cervicales. En plus, il comporte des avantages économiques, il évite les frais de colposcopie répétés fréquemment (Breitenecker et Birner., 2001). La colposcopie à son tour permet d'apprécier la gravité des lésions et de diriger la biopsie pour aboutir au diagnostic histologique (Denny *et al.*, 2002).

Dans notre étude, l'examen histologique par biopsie cervicale était le seul à permettre d'affirmer la présence d'une éventuelle lésion avec une évaluation pertinente de grade anatomohistologique. En effet, le grade I, II des lésions cervicales est attribué en fonction de la hauteur de la désorganisation de l'épithélium, de la présence d'atypies nucléaires, et de figures de mitose anormales (Anaes, 2002). De même, le développement de lésions

précancéreuses du col dans notre série est le témoin d'un échappement immunitaire face aux papillomavirus. Pour les CIN1, la connaissance de la signification réelle de ces lésions est importante pour la conduite appropriée en présence de ces lésions cervicales. Selon certains auteurs, ce type de néoplasie (CIN1) serait des manifestations non évolutives de l'infection à HPV et les lésions plus sévères (CIN2-3) (Akom et Venne, 2002). Cependant, la reproductivité de la biopsie cervicale est imparfaite notamment dans ce type de lésions (Cai *et al.*, 2007). Dans les lésions cervicales de haut grade (CIN 2), les HPV potentiellement oncogènes induisent des anomalies de différenciation, de maturation de l'épithélium et des atypies nucléaires qui occupent les deux tiers ou la totalité de l'épithélium. Ces lésions sont maintenant considérées comme un diagnostic équivoque des lésions précancéreuses du col. Elles seraient partagées entre des lésions « régressives » dues à une infection transitoire à l' HPV et des lésions qui seraient d'authentiques « pré-cancer » comme le rapporte Castle *et al.*(2007). Elles apparaissent en général un à deux ans après le début de l'infection (Riethmuller et al., 2002). Dans certains cas, ces lésions cervicales peuvent persister et progresser vers une CIN3 parce que ces dernières ont un potentiel de régression très faible (Arbyn *et al.*, 2004). Le risque d'évolution de ces lésions précancéreuses en cancer cervical est de 32 % en 10 ans (Holowaty *et al.*, 1999).

Très peu d'études ont évalué l'impact de la charge virale d'HPV sur le devenir et le pronostic des pathologies cervicales. Nos résultats concordent avec ceux de Edwards et al. (2013) qui ont montré que l'augmentation de la charge virale s'explique par le nombre élevé de cellules porteuses du génome HPV (intégré ou épisomique) qui ont proliféré de façon clonale. De même, Lorincz (2002) a utilisé HC 2 pour une analyse semi quantitative d'HPV, il concluait que le risque de CIN 3 augmentait dans les 9 premiers mois chez les femmes ayant une charge virale élevée. Paradoxalement, Schmitt et al. (2013) ont obtenu une charge virale significativement moins élevée chez les femmes cancéreuses par rapport à celles ayant une CIN1, une CIN2 ou une CIN3. De même, selon les résultats de Kim et al. (2008), les charges virales ne différaient pas entre les lésions de bas grade (CIN1) et de haut grade (CIN2+). Ces auteurs argumentent leurs résultats par le fait que dans les cas de cancer, le génome viral est souvent intégré dans celui de la cellule, et par conséquent se réplique moins.

L'analyse statistique de nos résultats a indiqué une importante concordance colpo-histologique ($p < 0.05$), dont, la colposcopie était meilleure pour différencier les dysplasies de bas grade et de haut grade, que pour différencier un col normal d'une dysplasie de bas

grade. Néanmoins, l'évaluation histologique des biopsies cervicales est souvent considérée comme l'examen de référence. En effet, la biopsie ramène à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intra épithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma.

La fiabilité de la biopsie dirigée par rapport au test HCII a été remise en question, cette confirmation est avérée indispensable pour préciser le type exact de lésions cervicale coursées par l'HPV HR. Le pourcentage des lésions histologiques confirmées par la biopsie cervicale dans notre série a montré une corrélation avec la proportion de tests HC II positifs dans 66,66% des cas. Des analyses similaires ont été également effectuées en utilisant un critère d'évaluation clinique de la biopsie cervicale, en effet une étude prospective menée par Zuchna et son équipe (2010) a évalué la validité des biopsies cervicales dirigées sous colposcopie comme test de diagnostic pour définir le degré de sévérité des néoplasies intra-épithéliales cervicales. Les principales causes de sous estimation des résultats par la biopsie (5 à 30%) sont la situation endocervicale des lésions dans les colposcopies non concluantes et l'erreur du colposcopiste qui ne fait pas porter la biopsie sur la lésion la plus sévère (Karram, 2004).

Selon les données de la littérature, face à un ASCUS, la prévalence de cols normaux varie de 10 à 80 % (Boulangier *et al.*, 1993). Ces résultats sont importants puisque ils donnent la probabilité d'une clairance virale dans notre série. Il est aussi important de noter que les femmes présentaient un FCV normal associé à un test HPV HR positif sont à risque de développer des lésions de haut grade. En effet, Bhatla et Moda (2009) ont trouvé que 31 à 60 % des ASCUS sont associées à des HPV HR, ainsi Kjaer et al (2006) montraient que le risque relatif de développer des lésions CIN2+ était de 4,4 chez les femmes plus âgées (40-50 ans). Au regard de nos résultats, la situation d'un test HC II positif indiquant une lésions de bas grade (CIN 1) confirmée histologiquement et interprété comme frottis type ASCUS par cytologie peut être expliquée par les difficultés diagnostiques et la variation d'interprétation des frottis FCV dans les lésions de bas grade. En effet, malgré le consensus sur l'énorme utilité du dépistage cytologique du col utérin dans la prévention du cancer invasif du col, on en reconnaît bien les limites en termes de sensibilité, et de valeur prédictive positive (Zuna *et al.*, 2002). En plus, l'absence de critères permettant de définir qu'un nombre suffisant de cellules cervicales avait été prélevé, pouvant entraîner de faux négatifs, ce risque devrait être compensé par la fréquence des examens dans le programme de dépistage (Fender *et al.*, 2003).

Les lésions LSIL sont encore souvent considérées comme des éléments d'un continuum. Toutefois, ces lésions seraient des manifestations non évolutives de l'infection à HPV et les lésions plus sévères (CIN 2) (Cox, 2001 ; Kiviat *et al.*, 1999). Selon Richart (2001), ces lésions de bas grade sont causées dans 80 % des cas par l'HPV à haut risque. Elles sont aussi considérées comme des précurseurs du cancer du col (Syrjänen., 1998 ; Kiviat *et al.*, 1999). Toutefois, la majorité des lésions intraépithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée (Syrjänen, 1998). Elles ne peuvent pas être distinguées des condylomes plats, sont transitoires et présentent des atypies cytologiques de type polyploïde et multiclonale (Richart, 2001). Les taux de progression de ces lésions vers un cancer invasif varient de 0 à 71 % (Kiviat *et al.*, 1999).

Nos résultats concordent avec les données de la littérature qui indiquent que la sensibilité de la cytologie au seuil de l'identification d'une lésion intraépithéliale LSIL était d'environ 72,2% (Dalstein *et al.*, 2001). Pour les femmes de moins de 35 ans, la positivité du test HC II et de cytologie impose la répétition du test Pap dans 6 mois à un an à cause du caractère souvent transitoire de ces infections et des lésions qu'elles peuvent causer. Chez les femmes de plus de 41 ans, la positivité du test de détection d'HPV en présence d'atypies légères de la zone de transformation est justifiée, selon certains auteurs il y'a la possibilité qu'une lésion de haut grade soit présente (Miller *et al.*, 2000). Donc cela explique que la pratique de test HC II pour suivre ces lésions à long terme n'est pas recommandée en première intention.

Les diagnostics cytologiques pour les HSIL ont montré que le test HC II a identifié plus de 90 % des lésions sévères, comparé au test Pap. Le risque de lésion invasive chez nos patientes âgées après détection de lésions de haut grade est bien établi dans l'étude McCredie *et al.* (2008) qui ont analysé une série comparative de patientes âgées plus de 30 ans porteuses des néoplasies de haut grade, le risque de cancer invasif était compris entre 37,3 et 64,9% . D'après nos résultats, il n'y a donc pas de place pour le test HPV aux frottis de haut grade (H-SIL) ou anomalies mineures persistant au-delà de 24 mois. La gestion et le contrôle des frottis de haut grade est aussi basée sur la colposcopie associée au frottis tous les six mois selon les dernières recommandations américaines (Agog ,2009). D'après nos résultats, la détection en première intention de l'ADN HPV suivi d'un triage cytologique, avec répétition du test ADN pour les patientes ayant un test cytologique négatif était la meilleure stratégie de dépistage des lésions précancéreuses du col. Cette association cytologie–virologie nous a permis de proposer en toute sécurité l'augmentation

de l'intervalle entre les tests de diagnostic des lésions précancéreuses. En effet, dans les pays où le screening est bien organisé avec un bon système de surveillance (Scandinavie), il est possible d'allonger à 5–7 ans les intervalles entre les examens cytologiques, en cas d'absence d'infection HPV à haut risque (Breitenecker et Birner, 2001).

Dans notre série d'étude, la décision thérapeutique sera à prendre avec la patiente, qui sera informée des avantages et des inconvénients des options thérapeutiques. Concernant les CIN1, une surveillance régulière sans traitement, en proposant un suivi authentique par une cytologie à 12 mois et/ou un test HPV, les deux examens normaux conduisant à une cytologie à 24 mois, tandis qu'un ou les 2 examens anormaux imposent un contrôle six mois plus tard par cytologie et/ou test HPV comme le recommande Rouzier, en 2008. Alors que chez les femmes ayant des lésions CIN2, un suivi cytologique semestriel et colposcopie entre 6 et 12 mois est recommandé (Walker *et al.*, 2006).

Le choix de la méthode thérapeutique doit prendre en compte le désir de grossesse de la patiente et sa compliance pour la surveillance post thérapeutique. Dans notre étude, 95% des patientes ont été suivies par différents traitements personnalisés. Pour les lésions CIN1, la réalisation d'un traitement destructeur de la lésion, la vaporisation de CO2 au laser étant la méthode la plus souvent employée. Cette méthode sera efficace en cas de persistance du test HPV positif d'au moins 18 mois. Alors que pour le traitement des lésions de haut grade (CIN 2), ce sont selon l'ANAES (2002) directement des lésions pré-invasives, et que l'on doit absolument détruire par résection (conisation) chirurgicale ou d'autres méthodes physiques. Pour ce qui est du mode de traitement, un recours à la vaporisation de CO2 au laser est possible si la surface lésionnelle n'excède pas 2 cm², si la lésion est entièrement exocervicale et si la jonction squamo-cylindrique est bien vue en colposcopie. Toutefois, l'exérèse totale de la lésion par conisation est le plus souvent préférée.

A travers cette étude, l'introduction du test HC II est discutée pour l'affinement du procédé thérapeutique en cas de dysplasie légère à modérée, ainsi que comme examen de contrôle après traitement chirurgical. De même, de nombreux gynécologues proposent la recherche d'HPV en première intention dans le suivi post-thérapeutique des CIN 2-3 conformément aux recommandations du Collège National des Gynécologues Français (Castle *et al.*, 2009). Le test HPV satisfait ces conditions, donc son utilisation semble

logique (Holmes, 2001). En plus de son utilité médicale, le test HPV comporte aussi des avantages économiques: il évite les frais de frottis et colposcopie fréquemment répétés (Breitenecker et Birner, 2001).

L'introduction des tests de détection des ADN dans le dépistage du cancer cervical en Algérie a fait naître l'espoir d'améliorer la qualité et encore plus l'efficacité de la prise en charge des pathologies cervicales liées à l' HPV HR. Notre étude a montré que le test HC II pouvait être efficacement intégré dans les dépistages primaires. La distinction entre les types d'infection HPV HR est cruciale car la persistance de cette infection qui prédispose à la progression du néoplasie cervicale, dont la réponse à cette question est basée sur la répétition du test HC II deux ou trois fois. Cette étude a montré aussi que le test HC II pourrait être couplé par des examens complémentaires (colposcopie et biopsie cervicale) pour un diagnostic pertinent, comme il pouvait être utilisé dans le triage des patientes avec anomalies équivoques en cytologie avec un rôle potentiel dans l'identification des femmes à risque de maladie résiduelle ou récidivante après traitement pour CIN.

Finalement, malheureusement, la recherche d'HPV dans notre pays n'est pour l'instant recommandée que dans le cadre de dépistage organisé, en raison de son coût. Ce qu'on peut d'ailleurs espérer pour un avenir proche d'une vaccination thérapeutique, pour que la recherche d'HPV acquière encore plus de valeur. La vaccination contre le virus HPV change aussi les conditions car elle devrait diminuer la prévalence des lésions précancéreuses et des cancers et réduire encore la valeur prédictive négative du frottis comme l'indique Detournay (2007). Elle peut réduire aussi la valeur prédictive positive de la cytologie en réduisant le nombre des prélèvements anormaux réellement positifs (Boot *et al.*, 2007). Cependant, le risque d'introduire une vaccination contre le cancer du col est l'abandon du dépistage par une population féminine qui pense être protégée contre tous les cancers du col.

Conclusion et recommandations

Conclusion

Les lésions précancéreuses et cancéreuses sont considérées comme étant des pathologies cervicales viro-induites par le virus du papillome humain (HPV). C'est une infection sexuellement transmise et souvent sans symptômes. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste, d'abord sans traduction cytologique ou histologique, puis se traduit par des lésions de bas grade qui régressent le plus souvent spontanément mais peuvent dans certaines circonstances évoluer vers des lésions de haut grade, qui sont les lésions précancéreuses.

La lutte contre les pathologies cervicales c'est une priorité de santé publique. Il y a des programmes qui se heurtent à cibler la population à risque de développer un cancer du col de l'utérus à faire appel à leurs services, basés sur la nouvelle stratégie de dépistage « la recherche d'HPV HR ».

Notre wilaya de Sidi Bel Abbes était parmi les wilayas qui ont bénéficié du plan national de dépistage du cancer du col de l'utérus organisé en Algérie au cours de la période 2012-2015. Le gain de participation a été très marqué chez les femmes de plus de 30 ans, sachant que le taux de couverture est relativement élevé pour la population cible âgée entre 30 et 50 ans. Le test utilisé pour la recherche d'HPV hautement risqué est l' Hybrid Capture II (HC II), c'est un test qui est déjà incorporé à certains programmes de dépistage internationaux. L'objectif principal de notre recherche était d'évaluer la place de cette nouvelle approche de dépistage, sa fiabilité pour prévenir les lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Les campagnes de dépistage organisées dans la wilaya de Sidi Bel Abbes avaient un grand succès en termes de participation des patientes (97%), d'assurance qualité et de prévention des lésions cervicales précancéreuses. Les objectifs principales visés dans cette étude et qui ont pu être mises en évidence sont:

- la prévalence de l'HPV HR dans la wilaya de Sidi Bel Abbes
- l'étude de l'épidémiologie d'HPV HR dans cette région
- le suivi des femmes HPV HR positives
- le délai de progression de la maladie (délai entre l'infection à HPV et les CIN)
- et la fiabilité et reproductibilité du test HC II (la sensibilité et la valeur prédictive positive)

Cette étude a révélé une faible prévalence de l'infection par HPV HR (en moyenne de 7,33%) par rapport à celle rapportée par la littérature (varie de 12 à 46%). Parmi les femmes infectées, 95,54 % avaient des infections persistantes pendant une durée moyenne de 18,5 mois [IC à 95%,16.9-22.1 mois]. Le risque d'avoir une infection persistante d'HPV HR peut augmenter

à cause de certains cofacteurs tels que l'âge avancé des patientes ($39,06 \pm 8$), la multiparité (76%), le tabagisme passif (95%), les affections virales (80,94%), et la malnutrition (62%).

L'évaluation de reproductibilité du test HC II par rapport à d'autres approches de dépistage et de diagnostic du cancer cervical utilisées actuellement représente un des objectifs majeurs ciblés dans notre étude. L'impression colposcopique était en accord avec les résultats du test d'HPV dans 83,33% des cas. De même, sur le plan histologique, la répétition du test HC II a permis la détection de plus de 90 % des lésions histologiques de haut grade.

L'utilisation concomitante du test HC II et de la cytologie serait utile en certaines situations, particulièrement lorsqu'on veut suivre les infections d'HPV HR persistantes. La détection des HPV HR persistant a augmenté de façon significative la possibilité de détecter des lésions cytologiques de haut grade. Le test HC II permet non seulement une détection plus précoce des CIN2 dans la population mais, de plus, il rend possible l'augmentation de l'intervalle entre les tests de diagnostic. La cytologie, par sa très bonne spécificité, représente une excellente méthode de contrôle pour triage des tests viraux positifs persistants lors d'un dépistage primaire.

Le test HC II pourra apporter un bénéfice dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. L'augmentation de la sensibilité obtenue de 81,74% [95% CI;71.3–89.6] et la valeur prédictive positive de 27,49 % [95% CI;11.0–33.33] pourrait aussi permettre d'élargir les intervalles de dépistage pour éviter la répétition de la colposcopie et par conséquent une diminution du coût.

Les objectifs du traitement en présence d'une dysplasie de haut grade sont donc évidents, c'est la destruction de la lésion de haut grade pour éviter son évolution vers un cancer invasif. Le choix du type de traitement exérèse ou destruction et son étendue sont fonction des résultats du bilan pré thérapeutique de l'âge de la patiente et son désir de procréation ultérieur (surtout chez les femmes âgées moins de 40 ans).

Ce travail de recherche a révélé des résultats fort intéressants sur l'utilisation répétée du test HC II qui pourra améliorer nettement la qualité des programmes de dépistage chez les femmes algérienne. Nous avons alors l'espoir que ce travail sera utile aussi à la planification de la prévention du cancer cervical et un tremplin favorisera d'autres études plus poussées et penchées sur le diagnostic parfait et reproductible des lésions précancéreuses du col utérin.

Recommandations

La planification de programme de dépistage exige certains points essentiels pour atteindre les buts énumérés qui est la prévention du cancer cervical. A la fin de ce travail de thèse, nous nous proposons quelques recommandations afin d'approfondir notre recherche :

- encourager les femmes âgées entre 30 à 50 ans à faire appel aux services de prévention.
- offrir les tests de la recherche d'HPV dépistage et augmenter la couverture pour d'autres tranches d'âge.
- Analyser les conditions de réalisation des tests (la qualité du prélèvement et conditions techniques).
- analyser au mieux les modes de contamination, et suivi de l'infection avant l'évolution naturelle vers la dysplasie et le cancer du col de l'utérus.
- informer la patiente porteuse d'HPV HR afin de limiter la diffusion du virus par exemple utilisation des préservatifs puisse empêcher la transmission à son mari.
- informer la patiente sur les cofacteurs d'évolution vers la cancérisation.
- crier une forte coordination entre les services de dépistage et recueillir des statistiques qui faciliteront le contrôle et l'évaluation de programme.
- répéter le test HPV à intervalle régulier si nécessaire
- s'assurer de la formation, des compétences et de la communication interpersonnelle des prestataires.
- adopter les nouvelles approches de dépistage et de traitement adéquats des lésions précancéreuses.
- suivre attentivement les lésions détectées par cytologie, colposcopie et biopsie cervicale jusqu' à la disparition du virus.
- surveiller les performances du test HPV utilisé grâce à la corrélation forte entre la prévalence d'HPV -HR et la gravité des lésions cervicales diagnostiquée et confirmées histologiquement.
- contrôler la qualité des traitements utilisés pour suivre les lésions résiduelles ou récurrentes.
- et finalement avoir un suivi continu sur la santé des femmes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- Abid L. Épidémiologie des cancers en Algérie .Revue :Journal africain du cancer Springer Paris 2009.Voll ;98-103.
- ACCP, « HPV Testing: Promise and Challenges », Cervical Cancer Prevention Fact Sheet, 2003.
- ACOG Comitte on adolescent Health Care. Committee Opinion No.436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. Obstet Gynecol 2009;113:1422-5.
- Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papillomavirus(HPV) prophylactic vaccination : challenges for public health and implications for screening. Vaccine. 2007, 25: 3007-13.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Paris: Anaes; 1998.
- Akom E, Venne S. L'infection au virus du papillome humain (VPH). Montréal: INSPQ; 2002.
- Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. J Virol 2008;82:1053-8.
- Alain S., Hantz S. et Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2010. 13 (1) : 5-19.
- Altschul SF, Madden TL, Schaffer AA, et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST : a new generation of protein database search programs. Nucleic Acids Res 1997 ; 25 : 3389-402.
- ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002.
- ANAES. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes ed. 2004
- Apgar B, Spitzer M. Colposcopy, 2nd Edition, Principles and Practice. Saunders, 2008, p.560.
- Anderson M, Jordan J, Morse A, Sharp F. A text and atlas of integrated colposcopy. For colposcopists, histopathologists and cytologists. Chapman & Hall Medical (London), 1992.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepi-thelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2004;96:280-93.

- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu A O, Koliopoulos G, Martin Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284.
- Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, and Dillner J. Clinical applications of HPV testing : a summary of meta-analysis. *Vaccine* 2006;24: 78–89.
- Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*. 2008;123(1):153-60.
- Ashrafi, G., Brown, D., Fife, K., and Campo, M. Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins. *Virus Res* 2006 ;120 :208–11.
- Aubin F, Pretet JL, Mougin CH. Papillomavirus humains – Biologie et pathologie tumorale. Éditions EM inter, Éditions TEC & DOC, 2003.
- Autier P, Coibion M, et al. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1996; 74: 488-90.

B

- Baba A , and Câtoi, C. Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest, 2007.
- Baker T, Newcomb W, Olson N, Cowser, L, Olson C, and Brown J. Structures of bovine and human papillomaviruses. analysis by cryoelectron microscopy and threedimensional image reconstruction. *Biophys J* 60 (1991), 1445–56.
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Wertz JP, Cuenin C, Ritter J and Philippe E. Consequences and treatment of cervical stenoses after laser conization or loop electrosurgical excision. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1997; 26: 64-70.
- Baldauf JJ, Hamid D., Ritter J., Walter P. Néoplasies intra épithéliales du col utérin. *Gynécologie* 4ème Ed. Masson, 2002 : 78-86.
- Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. Obstetric outcomes following LOOP-excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013 ;42(6):534-40.
- Banks L, Moreau F, Vousden K, Pim D, Matlashewski G. Expression of the human papillomavirus E7 oncogene during cell transformation is sufficient to induce susceptibility to lysis by activated macrophages. *J Immunol* 1991;146: 2037-42.
- Barrasso R, Guillemotonia A, Huynh B. L’avenir de la colposcopie. La colposcopie de routine. Corrélations colpo-histo-virologiques et réflexions terminologiques. *Gynécologie*

- 1991, 42, 52-58.
- Belnap D, Olson N, Cladel N, Newcomb W, Brown J, Kreider J, Christensen N, and Baker T. Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *J Mol Biol* 1996 ; 259 :249–63.
 - Bergeron C . HPV et cancer : classification des lésions. *Revue francophone des laboratoires*. Septembre – Octobre 2008 : N° 405.
 - Bernard H, Burk R, Chen Z , van Doorslaer K, zur Hausen H, and de Villiers E. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010, 401 :70–9.
 - Bhatla N, Ramachandran S, Virmani A et al. Correlation of FastHPV and cytology: Performance trial results from India. 24th International Papillomavirus Conference, Beijing, China; November 2007,3-9.
 - Bhatla N, and Moda N. The clinical utility of HPV DNA testing in cervical cancer screening strategies. *Indian J Med Res* 2009; 130: 261–5
 - Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Editions Springer, 2005.
 - Blohmer JU ,Schmalisch G, Klette I et al.Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district ,Berlin ,Germany.*Acta Cytol* 1999 ;343 :32-34.
 - Bonanni P, Boccalini S and Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 1: A46- 53.
 - Boonlikit S. Correlation between Reid's colposcopic index and histologic results from colposcopically directed biopsy in differentiating high-grade from low-grade squamous intraepithelial lesion at Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2011 Mar; 94 Suppl 2: S59-65.
 - Boot H.J., Wallenburg I., de Melker H.E., Mangen M.J., Gerritsen A.A., Van der Maas A.A., Berkhof J, Meijer C.J, Kimman T.G.Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine*.2007, 25: 6245-56.
 - Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P et al.Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3, 091 women. *Int J Cancer* 2002;102:519-25
 - Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002, 55:244–265.

- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2003; 31:3–13.
- Bosch F, Broker T, Forman D, Moscicki A, Gillison M et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases 2013. *Vaccine* 31, 1–31.
- Boulanger JC, Gondry J, Sevestre H et al. Le cancer micro-invasif. In: *Colposcopie et pathologie génitale* 1993, Arnette, 199-215.
- Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 218-23.
- Bousarghin L, Touze A, Gaud G, Iochmann S, Alvarez E, Et al. Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. *Mol Cancer Ther* 2009, 8:357-65.
- Breitenacker G, Birner P. HPV Testung und Typisierung: Konkurrenz oder Ergänzung zum zytologischen Zervixkarzinom-Screening? *Verh Dtsch Ges Zyt* 2001; 22:80-3.
- Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM, Berkhof J, Verheijen RHM. HPV testing in cervical screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. avr 2006;20(2):253-266.
- Brinton L.A. Epidemiology of Cervical Cancer and overview. In: *The epidemiology of cancer and human papilloma virus*. Ed Munoz N, Bosch F.X, Shah K.V, Meheus A. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1992; n°119, 3-23.
- Buck C, Cheng N, Thompson C, Lowy D, Steven A, Schiller J, and Trus, B. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol* 2008; 82: 190–7.
- Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 ; 370 (9601) : 1764-72.

C

- Cai B, Ronnett BM, Stoler M, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1854-60.
- Carcopino X, Bolger N, Henry M, Mancini J, Boubli L, Olive D, et al. Evaluation of type-specific HPV persistence and high-risk HPV viral load quantitation in HPV positive women under 30 with normal cytology. *J Med Virol* 2011 ; 83 (4) : 637-43.
- Carew M. Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col : survol de la

littérature. Mal. Chron. Can 1996; 16, 3.

- Cartier R., Cartier I. Colposcopie pratique. 3e éd. Laboratoire Cartier (Paris), 1993.
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases* 2005;191(11):1808-16.
- Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Cosette M. Wheeler for the ALTS group. human papillomavirus type 16 infections and 2-Year absolute risk of cervical precancer in Women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1066–71.
- Castle PE, Stoler MH, Solomon D, et al. The Relationship of Community Biopsy-Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 to the Quality Control Pathology-Reviewed Diagnoses: An ALTS Report. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127:805–15.
- Castle PE, Porras C, Quint WG, et al. Comparison of two PCR-based human papillomavirus genotyping methods. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 3437-45.
- Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol*, 2009 Mar; 113(3): 595-600.
- Cattani P, Siddu A, D'Onghia S, Marchetti S, Santangelo R, Vellone VG, et al. RNA (E6 and E7) assays versus DNA (E6 and E7) assays for risk evaluation for women infected with human papillomavirus. *J Clin Microbiol.* juill 2009;47(7):2136-2141.
- Chang YE, Laimins LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. *J Virol* 2000; 74: 4174-82.
- CIRC Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention 2005. Vol. 10. Lyon.
- Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions : a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 1616-23.
- Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions : comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2005; 14 : 1157-64.
- Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S. HPV and HIV study group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS.* 2006, 18, 2337-44.
- Coker, A. L., et autres. « Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human

- papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development », *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine* 2001, vol. 10, 2001, p. 441-449.
- Comité technique des vaccinations, Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Mars 2007.
 - Confortini M, Carozzi F, Dalla Palma P, Ghiringhello B, Parisio F, Prandi S, et al. Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. *Cytopathology*. 2003;14(5):263-8.
 - Coursaget P, Touze A. Les vaccins contre les papillomavirus. *Virologie*, 2006,10 : 353-68.
 - Coutlee F, Gravitt P, Richardson H, et al. Nonisotopic detection and typing of human papillomavirus DNA in genital samples by the line blot assay. The Canadian Women's HIV study group. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 1852-7.
 - Coutlée F et autres. « Use of PGMY primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples », *Journal of Clinical Microbiology* 2002; vol. 40, n° 3, p. 902-907.
 - Cox J. T, et autres. « Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 172, n° 3, mars 1995, p. 946-954.
 - Cox J. T. « Natural history of HSIL », 19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-21.
 - Creasman W T. New gynecologic cancer staging [editorial]. *Gynecol Onco* 1995. 58 (2): 157-158.
 - Culp T, Budgeon L, and Christensen N. Human papillomaviruses bind a basal extracellular matrix component secreted by keratinocytes which is distinct from a membrane-associated receptor. *Virology* 2006; 347 :147-59.
 - Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004; 57:68-72.
 - Cuzick J et autres. « A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme », *Health Technology Assessment*, vol. 3, n° 14, 1999a, p. 1-196.
 - Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T,

- Soutter P. HPV testing in primary screening of older women. Br J Cancer 1999b;81:554-8.
- Cuzick J et autres. « A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme : summary and conclusions », British Journal of Cancer, vol. 83, n° 5, septembre 2000, p. 561-565.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003;362 (9399):1871-6.
- Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. Vaccine. 21 août 2006a;24, Supplement 3:S90-S97.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006b;119:1095-101.

D

- Dahlström L, Andersson K, Luostarinen T, Thoresen S, Ögmundsdóttir H et al. Etude séro-épidémiologique prospective du papillomavirus humain et d'autres facteurs de risque dans le cancer du col utérin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 ;20: 2541-2550.
- Dalstein V et autres. « Performance of HPV testing in the screening of cervical high grade lesions and their follow-up after LEEP : A french experience », 19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-37.
- Dalstein V, Riethmuller D, Prétet J, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal french cohort study. Int J Cancer 2003; 106, 396–403.
- Dalstein V, Riethmuller D, Sautiere JL, Pretet JL, Kantelip B, Schaal JP, Mougin C. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus. Eur J Cancer 2004; 40: 1225-32.
- Denis F. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext 1999, Paris. 461 pages. ISBN : 2-7420-0195-6.
- Denis F, Hanz S et Alain S. Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. Gynecol Obstet Fertil. 2008, 36:430-40.
- Denny L et autres. Direct visual inspection for cervical cancer screening : an analysis of factors influencing test performance », Cancer, vol. 94, n° 6, mars 2002, p. 1699-1707.
- Desaintes, C., and Demeret, C. Control of papillomavirus DNA replication and transcription. Semin Cancer Biol 1996 ;7 : 339–47.
- De Villiers EM, Lavergne D, McLaren, Benton EC. Prevailing papillomavirus types in non-

- melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipient. *Int J Cancer* 1997; 73: 356-61.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
 - Detournay B. Les leçons des modélisations : le cancer du col. *Progyn*. Monaco 5 Oct. 2007.
 - Dillner J. « Are we ready for HPV testing? », International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI, Berlin 2001; 24-27.
 - Dipaolo J. A, et Jones C. « The role of herpes simplex 2 in the development of HPV-positive cervical carcinoma », *Papillomavirus Report* 1999, vol. 10, n° 1, p. 1-7.
 - Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *The Lancet Infectious diseases* 2011; 11: 39-44.
 - Doorbar J, Campbell D, Grand R, and Gallimore P. Identification of the human papilloma virus-1a E4 gene products. *EMBO J* 5, 1986, 355–62.
 - Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006 ;110 : 525–41.
 - Douvier S, Dalac S. Infections à papillomavirus: Human papillomavirus. *EMC-Maladies Infectieuses* 2004; 1: 235-261.
 - Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Archives of gynecology and obstetrics* 2012; 286: 1549-54.
 - Dunne EF and Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006; 43: 624-9.
 - Dutra I, Santos MR, Soares M, et al. Characterisation of human papillomavirus (HPV) genotypes in the Azorean population, Terceira island. *Infect Agent Cancer* 2008 ; 3 : 6.

E

- Edwards RP, Kuykendall K, Crowley-Nowick P, et al. T lymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia. CD8-positive cells are recruited to invasion. *Cancer* 1995; 76:1411-5.
- Edwards T, Helmus M, Koeller K, Bashkin J and Fisher C. Human papillomavirus episome stability is reduced by aphidicolin and controlled by DNA damage response pathways. *J Virol* 2013;87 :3979–89.

- Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* juin 2009;9(6):347-356.
- Elfgren K et autres. « A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 183, n 3, septembre 2000, p. 561-567.
- Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K, et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:650-7.
- Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the 6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 1997; 71: 2449-2456.

F

- Fait G., et autres. « Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal Pap smears before colposcopy referral », *Gynecologic Oncology*, vol. 97, n° 2, novembre 2000, p. 177-180.
- Fausch SC, Fahey LM, Da Silva DM, Kast WM. Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation. *J Immunol* 2005; 174: 7172-8.
- Feichter G et Meisels A « Task force consensus report on HPV-related changes of the lower female genital tract », *Acta Cytologica*, vol. 46, n° 4, juillet-août 2002; p. 630-632.
- Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Méd* 2003;32:1545-51.
- Ferlay J, Shin H , Bray F., Forman D , Mathers C., and Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 2010;127, (12):2893–917.
- Ferris DG, Litaker MS . ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS) Group. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol* 2004, Dec; 191(6): 1934-41.
- Fischer S, Spiegelhalder B, Eisenbarth J, Preussmann R. Investigations on the origin of tobacco-specific nitrosamines in mainstream smoke of cigarettes. *Carcinogenesis* 1990; 11:72330.

- Fontaine J, Gravitt P, Duh LM, et al. High level of correlation of human papillomavirus-16 DNA viral load estimates generated by three real-time PCR assays applied on genital specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2200-7.
- Franco EL, Villa LL, Rahal P, Ruiz A. Molecular variant analysis as an epidemiological tool to study persistence of cervical human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (20):1558–9.
- Franco E. L, et autres. « Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer », *The Journal of Infectious Diseases* 1999; vol. 180, n° 5, p. 1415-1423.
- Franco EL. Statistical issues in human papillomavirus testing and screening. *Clin Lab Med* 2000;20(2):345-67.
- Franco E. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 89–96.
- Franco E L et Harper D M. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. ». *Vaccine* 2005 . 23. 17-18. 2388-94.
- Frazer IH. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Australas J Dermatol* 1998 ; 39S1: S5.
- Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology*. 20 févr 2009;384(2):410-414.
- Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps MG, Boardman LA. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:269-74.

G

- Gage JC, Ajenifuja KO, Wentzensen NA, et al. The age-specific prevalence of human papillomavirus and risk of cytologic abnormalities in rural Nigeria: implications for screen-and-treat strategies. *Int J Cancer* 2012, 130:2111–2117.
- Garcia-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, and Gonzalez, C. A. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis : A review of recent evidence. *Int J Cancer* 2005 ; 117 : 629–37.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 1928-43.
- Genther Williams S, Disbrow G, Schlegel R., Lee D., Threadgill, D., and Lambert, P.

Requirement of epidermal growth factor receptor for hyperplasia induced by E5, a high-risk human papillomavirus oncogene. *Cancer Res* 2005; 65:6534–42.

- Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, Jacobs N, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113: 183-9.
- Giroglou T, Florin L, Schäfer F, Streeck R, and Sapp, M. Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J Virol* 2001;75: 1565–70.
- Giroud JR, Coiffic J, Poulain P, Kerisit J. Intérêt de la recherche des néoplasies intraépithéliales chez les femmes traitées pour annexite. *J. Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1997, 26,798-803.
- Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM. Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36 : 3020-7.

H

- Hammouda D, Aït-Hamadouché N, Afiane M, and Bouhadeh, A. Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers. INSP, Ministère de la santé et de la population, Alger 2002.
- Hammouda D, Clifford G, Pallardy S, Ayyach G, CheŹkiri A., Boudrich A, Snijders P, van Kemenade F, Meijer C, Bouhadeh A, Zitouni Z, Habib D, Ikezaren I., and Franceschi S. Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria. *Int J Cancer* 2011; 128:2224–9.
- Hantz S, Alain S, et Denis F. Anti-papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer: progress and prospects *Presse médicale*, 2005.
- Hantz S, Alain S, Denis F. Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives. *MT Pédiatrie*. févr 2010;13(1):20-32.
- Hartley K., and Alexander K. Human TATA binding protein inhibits human papillomavirus type 11 DNA replication by antagonizing E1-E2 protein complex formation on the viral origin of replication. *J Virol* 2002 ; 76 : 5014–23.
- Hefler L, Polterauer S., Nowotny G et al. Necessity of colposcopy and biopsy prior to large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Anticancer Res*. 2008 ; 28 : 519-21.
- Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005; 191:1796-1807.

- Hildesheim A., et autres. « Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 93, n° 4, février 2001, p. 315-318.
- Higgins RV, Hall JB, McGee JA, Laurent S, Alvarez RD, Partridge EE. Appraisal of the modalities used to evaluate an initial abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol*, 1994 Aug; 84(2): 174-8.
- Hoche C, Mathieu C. Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin. *Rev.Prat.*, 1990, 40,26-30.
- Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(18):1365-71.
- Holly EA, Cress RD, Ahn DK, Aston DA, Kristiansen JJ, Wu R et al. Detection of mutagens in cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:223-8.
- Holmes, J. « Issues in the economic justification of HPV testing », *Economic and Clinical Implications of HPV Testing : Healthcare Policy and Cervical Cancer Screening in the 21st Century*, Genève, Suisse, février 2001.
- Holowaty P, Miller AB, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(3):252–258.
- Howley PM. Papillomaviridae and their replications. In: Fields BN, Knipe D, editors, *Virology*. New York: Raven Press; 1990. 1625-50.
- Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses and their replication. In: *Fields Virology* 2001, 2: 2197-330, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray. *Gynecol Oncol* 2003 ; 90 : 51-6.

I

- IARC Working group. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to human. Vol. 65, Lyon, France: International agency for research on cancer 1995.
- IARC. IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: 2005.
- IARC. Dernières statistiques mondiales sur le cancer. IARC Monographs 2013 ; 223 : 1–3.
- IVS (Institut de Veille Sanitaire), 2008. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances - Actualisation 2008.

J

- Johannsen, E., and Lambert, P. Epigenetics of human papillomaviruses. *Virology* 445 (2013), 205–12.
- Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, Cook JC, Lehman ED, Sands JA, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell surface glycosaminoglycans on human keratinocytes. *J Biol Chem* 1999; 274: 5810-22.
- Jung WW, Chun T, Sul D et al. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J. Microbiol* 2004; 42 (4), 255-66.

K

- Kadaja M., Silla T, Ustav E, and Ustav M. Papillomavirus DNA replication – from initiation to genomic instability. *Virology* 2009;384:360–8.
- Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective color study. *BMJ* 2005; 331: 1183-5.
- Karram S. Les cancers du col utérin: à propos de 152 cas. Thèse Méd. Casablanca, 2004, 255.
- Kim Y, Park J, Lee K, Kong T, Yoo S, Kim W et al. Does pretreatment HPV viral load correlate with prognosis in patients with early stage cervical carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 113–6.
- Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973-6.
- Kiviat, N. B., Koutsky L .A, et Paavonem J « Cervical neoplasia and other STD related genital tract neoplasias », 3d edition. McGraw-Hill, 1999, p. 811-827.
- Kjaer S, Hogdall E, Frederikson K. The absolute risk of cervical abnormalities in high risk HPV-positive, cytologically normal women. *Cancer Res* 2006 Nov; 66(21): 10630-6.
- Kjellberg L, Wadell G, Bergmann F, Isaksson M, Ångström T, Dillner J. Regular disappearance of the human papillomavirus genome after conization of cervical dysplasia by carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1238- 42.
- Kobak W.H., Roman L.D., Felix J.C. et al. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. *Obstet. Gynecol.* 1995 ; 85 : 197-201.
- Koidl C, Bozic M, Hadzisejdic I, et al. Comparison of molecular assays for detection and

typing of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 144 e1-6.

- Koliopoulos G, Arbyn M, Martin- Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007;104:232-46.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123-137.
- Koss L. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261 :737-43.
- Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 862-867.
- Koushik, A., et autres. « HPV and infectious cofactors in cervical neoplasia : A cross-sectional study », 19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-238.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327(18):1272-8.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 ; 367 (9509) : 489-98.

L

- Lai C H, Chao A, Chang C J, et al. Host and viral factors in relation to clearance of human papillomavirus infection: a cohort study in Taiwan. *International Journal of Cancer* 2008;123 (7):1685-92.
- Lansac J. et Lecomte P. *Gynécologie pour le praticien* ; 4eme édition, Paris Mars 1994 : 81-99.
- Lecuru F, Hoffman H, Mezan de Malartic C et coll. Cancer micro-invasif du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26 : 662-670.
- Ledger W, Jeremias J, et Witkin S.S. « Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care », *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000, vol. 182, n° 4, p. 860-865.

- Lehmann V, Kiep E, Pobel C. Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature. *J Pharm Clin*, 2005, 24(2) : 61-9.
- Leroy J. Prise en charge des co-morbidités liées au VIH. Les Papillomavirus oncogènes. Prévention du cancer du col de l'utérus. Lille; 2011.
- Liaw KL, Glass AG, Manos MM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(11):954-60.
- Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordière, A., Clough, K et al. Human papillomavirus genotype major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998 ;16 : 2613–9.
- Lopes P. Faut-il changer la nature du dépistage du cancer du col utérin ? Editorial. Lettre mensuelle. Schering gynécologie contact. 94, mai.2002.
- Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360 (9328):228-9.
- Luhna P., Walker J, Schiffman M et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128 :265–70.
- Luna J, Plata M., Gonzalez M, Correa A, Maldonado I., Nossa C., Radley D., Vuocolo S., Haupt, R., and Saah A. Long-term Follow-up Observation Of The Safety, Immunogenicity, And Effectiveness Of GARDASIL in Adult Women. *PLoS One* 8 (2013), 83431.

M

- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002;29:725-35.
- Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus. *Cancer Cells* 1989 ; 7 : 209-14.
- Marchetta J, Lopes P Performance diagnostique de la colposcopie. In: La colposcopie. Masson Paris 2004, p. 31-4.
- Mariani L and Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *Journal of translational medicine*. 2010; 8: 105.
- Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchenner H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane review). The Cochrane library, Issu 3 Oxfor: update Software 2002.
- Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy

histology. *Gynecol Oncol*, 2003 Jun; 89(3): 424-8.

- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425—34.
- Meijer, C. J. L. M. et autres. « HPV typing and testing in gynaecological pathology : has the time come? » *Histopathology*, vol. 33, n° 1, juillet 1998, p. 83-86.
- Meijer, C. J. L. M, Snidjers P. J. F, et Van den brule A. J. C. « Screening for cervical cancer : Should we test for infection with high-risk HPV? », *Canadian Medical Association Journal* septembre 2000, vol. 163, n° 5, p. 535-538.
- Milam MR, Pollock JW, Nick AM, Scott T, Jones HW. The effect of hormonal contraception on the adequacy of colposcopic examination of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1368-9.
- Mitchell M.F, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor S.B, and Richards Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. *Obstet. Gynecol* 1998., 91(4) :626–31.
- Miller A. B., et autres. « Report on consensus conference on cervical cancer screening and management », *International Journal of Cancer*, vol. 86, n° 3, mai 2000, p. 440-447.
- Mitsuishi T., Ohsawa I., Kato T, Egawa N, and Kiyono, T. Molecular Cloning and Characterisation of a Novel Type of Human Papillomavirus 160 Isolated from a Flat Wart of an Immunocompetent Patient. *PLOS One* 2013; 8, e79592.
- Miyagi E, Sukegawa A, Motoki Y, et al. Attitudes toward cervical cancer screening among women receiving human papillomavirus vaccination in a university-hospitalbased community : Interim 2-year follow-up results. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1105–13.
- Modis Y, Trus B , and Harrison S. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21 2002, 4754–62.
- Molano M, Vanden Brule A, Plummer M et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 158 : 486-494
- Molden T, Kraus I, Skomedal H, Nordstrom T, Karlsen F. PreTect HPV-Proofer : real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses. *J Virol Methods* 2007 ; 142 : 204-12.
- Monsonego J. Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains. Maloine, 1988.
- Monsonego J. Indication de la colposcopie. In: *La colposcopie*. Masson 2004 ; 35-6.
- Monsonego J. Infections à papillomavirus: état des connaissances, pratiques et prévention

vaccinale. Springer Paris 2006, 245 pages.

- Monson J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Éditions Springer, Paris, 2007.
- Moore KN, Bannon RJ, Lanneau GS, Zuna RE, Walker JL, Gold MA. Cervical dysplasia among women over 35 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 471.e1-5.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2005; 37: S3-9.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006 Aug 21;24 Suppl 3:S42-S51.
- Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod A-Z. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Rev Francoph Lab*. oct 2008;(405):35-42.
- Münger, K., Baldwin, A., Edwards, K., Hayakawa, H., Nguyen, C., Owens, M., Grace, M., and Huh, K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78 : 11451–60.
- Munoz N, Franceschi S, Bosetti C et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
- Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
- Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24:S1-S10.
- Muwonge R, Walter SD, Wesley RS, Basu P, Shastri SS, Thara S, et al. Assessing the gain in diagnostic performance when two visual inspection methods are combined for cervical cancer prevention. *J Med Screen*. 2007;14(3):144-50.

N

- Naucler P, Chen HC, Persson K, Voss SL, Hsieh CY, et al. Séroprévalence du virus du papillome humain et Chlamydia trachomatis et le risque de cancer du col utérin: imbriquée étude cas-témoins. *J Gen Virol* 2007;88: 814-822.
- Nazarenko I, Kobayashi L, Giles J, Fishman C, Chen G, Lorincz A. A novel method of HPV genotyping using Hybrid Capture sample preparation method combined with GP5+/6+ PCR and multiplex detection on Luminex XMAP. *J Virol Methods* 2008 ; 154 : 76-81.
- Nobbenhuis, M. A. E., et autres. « Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study », *The Lancet*, vol. 354, n° 9172,

juillet 1999, p. 20-25.

- Norstrom A., Radberg T. Problèmes de dépistage de cancer du col utérin. EMC Gynécologie, 605-A-20, 2002, 6p.
- Nucci MR, and Crum CP. Redefining Early Cervical Neoplasia: Recent Progress. Adv Anat Pathol 2007; 14: 1-10.
- Nuovo G. J. « Detection of human papillomavirus in Papanicolaou smears: Correlation with pathologic findings and clinical outcome », Diagnostic Molecular Pathology, vol. 7, n° 3, juin 1998a, p. 158-163.

O

- OFSP. Recommandations de vaccination HPV. 2008.
- OFSP. Vaccination contre le cancer du col de l'utérus. Présentation pour les médecins. 2012.
- Oh Y, Bae SM, Kim YW, et al. Polymerase chain reaction-based fluorescent Luminex assay to detect the presence of human papillomavirus types. Cancer Sci 2007 ; 98 : 549-54.

P

- Paba P, Bonifacio D, Di Bonito L, Ombres D, Favalli C, et al. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways. Intervirology 2008; 51: 230-234.
- Paolini F and Venuti A. Further good news from prophylactic human papillomavirus vaccines: long-term duration of immunity. Women's health. 2010; 6: 361-3.
- Parkin, D., and Bray, F. Chapter 2 : The burden of HPV-related cancers. Vaccine 24(2006), S3–S25.
- Payeon D, Pearce S M, Lank S M, Ahlquistop et Lambert P F. Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. PLoS Pathog 2009. 5 (2). PMID: 19247434.
- Peigue-Lafeuille H. Human papillomavirus vaccination: differing views and issues at stake. Rev Med Interne, 2007 Dec; 28(12): 805-809.
- Pereira R, Hitzeroth I, and Rybicki, E. Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. Arch Virol 2009; 154:187–97.
- Perrons C, Jelley R, Kleter B, Quint W, Brink N. Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF10/LiPA. J Clin Virol 2005 ; 32 :

278-85.

- Persson M., BrismarWendel S, Ljungblad L, et al . High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol* 2012;Rep 28: 346–52.
- Peto, J. « The natural history of cervical HPV infection and neoplasia », 19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-87A.
- Petry, K. U. « HPV in gynecology : association with CIN and cervical cancer », International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI, Berlin, 24-27 juin 2001.
- Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007; 195:1582-9.
- Portari E, Russomano F, de Camargo M, et al . Immunohistochemical expression of cyclin D1, p16Ink4a, p21WAF1, and Ki-67 correlates with the severity of cervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32: 501–8.
- Pretet J, Dalstein V, Monnier-Benoit, S., Delpeut, S., and Mougin, C. High risk HPV load estimated by Hybrid Capture II correlates with HPV16 load measured by real-time PCR in cervical smears of HPV16-infected women. *J Clin Virol* 2004 ;31 : 140–7.
- Pretorius RG. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer*, 2007; 121: 2218-2224.
- Prévile X, Ladant D, Timmerman B, et Leclerc C. Eradication of established tumors by vaccination with recombinant Bordetella pertussis adenylate cyclase carrying the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein. »Cancer research.. *Cancer Res.* 2005; 65. 2:641-9.

R

- Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(6):485–90.
- Richart, R. « Natural history of low-grade CIN », 19th International Papillomavirus

Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-17.

- Richard R M. Cervical intraepithelial neoplasia; a reviewer in: Sommers, S.C (ed), Pathology annual, P.301. Apeloton –century- crofts, east Nerwalk, CT, 1973.
- Riethmullier D et Seilles E. Immune response of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteractions. Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2000. 29(8): 729-740 Masson, Paris.
- Riethmuller D, Schall JP, Mougin C. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. Gynécol Obstét Fertil 2002 ; 30 : 139-46.
- Riethmuller D. Intérêt du dépistage du cancer du col de l'utérus. Référence (Elsevier masson), 2006 ; (1) : 23-27.
- Reithmuller D, Ramanah R , Pretet J and Mougin, J. Intégration du test HPV dans le dépistage primaire. Gynecol Obstet Biol Reprod 2008; 37S :S139–S151.
- Riethmuller D, Schaal JP. Lésions bénignes et pré-cancéreuses du col de l'utérus. In: Aubin F, Prétet JL, Mougin C, ed. Papillomavirus humains. Biologie et pathologie tumorale. Paris: Lavoisier Tech & Doc; 2009. p. 409-21.
- Riley RR, Duensing S, Brake T, Munger K, Lambert PF, Arbeit JM. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. Cancer Res 2003;63:4862-71.
- Rimalho J., Puyuelo L., Escourrou G., Hoff J. Value of cold-knife conisation without hemostatic sutures. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod 1994,23 : 145-8.
- Robert H, Palmer R, Boury C, Hyle R, Cohen J. Pathologie du col de l'utérus : cancer du col: histo, étio, symp, traitement. Précis de gynécologie 2002.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, DeMarco L, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7:547-55.
- Rouzier R. Prise en charge des CIN1. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 37 Sppl 1:S114-20.
- Rozendaal L, Walboomers JMM, Van Der Linden JC et al. PCRbased high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervix smears. Int J Cancer 1996; 68: 766-9.

S

- Sadouki N., Boudriche A, Khenchouche A, Bandoui D, Harrouz et al. Prévalence des papillomavirus à haut risque (HPV-HR) dans le cancer du col : Etude en Algérie. Arch Inst Pasteur Alger 2010, 67:199–217.
- Saini, R., Santhanam, J., Othman, N., Saini, D., and Tang, T. Single-tube seminested PCR assay for detecting human papillomavirus in clinical samples. Open Microbiol J 3 2009, 106–12.
- Saleh MM, Seoud AA, Zaklama MS. Abnormal cervical smears in adolescents: a ten-year comparative study of demographic criteria and management. Clin Exp Obstet Gynecol 2007;34:139-42.
- Sandri MT, Lentati P, Benini E, et al. Comparison of the Digene HC2 assay and the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk HPV genotypes in cervical samples. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 2141-6.
- Sangaré R. Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au CSRef commune V. Thèse med. Bamako 2003 p70 N°36.
- Sankaranarayanan et al., « Test Characteristics of Visual Inspection With 4% Acetic Acid (VIA) and Logol's Iodine (IVL) » ; et Mark Schiffman et al., « HPV DNA Testing in Cervical Cancer Screening: Results From Women in a High- Risk Province of Costa Rica », Journal of the American Medical Association 283, n° 1, 2000 : 87-93.
- Sankaranarayana R, Nene BM, Dinshaw K., Rajkumar R., and .,col. Early detection of cervical cancer with visual inspection methods: a summary of completed and on -going studies in India. Salud Publica Mex 2003; 45 Suppl 3, S399-407.
- Sankararyanan, R., Gaffilkin, L., Jacob, M., Sellors, J., and Robles, S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. Int. J. Gynaecol. Obstet Suppl 2005. 2, S4–S12.
- Sankaranarayanan R, Nessa A, Esmy PO, Dangou JM. Visual inspection methods for cervical cancer prevention. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(2):221-32.
- Santain A. D., Hermonat P. L., Ravaggi A., Chiriva –Internati M, et al. Induction of Human Papillomavirus-Specific CD41 and CD81 Lymphocytes by E7- Pulsed Autologous Dendritic Cells in Patients with Human Papillomavirus Type 16- and18-Positive Cervical Cancer. Journal of virology 1999. 73 (7): 5402-5410.
- Sasco AJ. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gynécologie 2002,605-A-10 , 5 p.

- Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet* 2007;370:1591-2.
- Saslow,D.,Solomon,D.,Lawson,H.,Killackey,M. et al. *J Lower Genit Tra Dis* 2012;16:1–29.
- Saunier M., Monnier-Benoit S., Mauny F, Dalstein V et al. Analysis of human papillomavirus type 16 (HPV16) DNA load and physical state for identification of HPV16-infected women with high-grade lesions cervical carcinoma. *J Clin Microbio* 2008;146 :3678– 85.
- Schah KV, Howley PM. Papillomavirus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors, *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1996; 2077-109.
- Scheider A., et autres. « Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy », *International Journal of Cancer*, vol. 89, n° 6, novembre 2000, p. 529-534.
- Schiffman M., et autres. « HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica », *Journal of the American Medical Association* janvier 2000, vol. 283, n° 1, p. 87-93
- Schiffman M, et autres. « Cumulative diagnosis of high-grade lesions associated with typespecific HPV in Guanacaste, Costa Rica », 19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-89.
- Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med* 2005, 17; 353:2101-2104.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370 (9590):890-907.
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286 (24):3106-3114.
- Schlegel R., Wade-Glass M., Rabson M., and Yang Y. The E5 transforming gene of bovine papillomavirus encodes a small, hydrophobic polypeptide. *Science* 1986;233 :464–7.
- Schmitt M., Depuydt C, Benoy I, Boger J, Antoine J, Pawlita M, Arbyn M, and studygroup,V. Viral load of high-risk human papillomaviruses as a reliable clinical predictor for the presence of cervical lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013, 22: 406–14.
- Segondy M. Classification des papillomavirus. *Revue Française des Laboratoires* 2008, 405: 23-25.
- Selinka H, Giroglou T, and Sapp M. Analysis of the infectious entry pathway of human papillomavirus type 33 pseudovirions. *Virology* 2002;299,2002: 279–87.
- Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et al. Incidence,

- clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ* 2003;168:421-5.
- Shumsky A.G., Stuart G.C., Nation J. Carcinoma of the cervix following conservative management of cervical intraepithelial néoplasia. *Gynecol. Oncol.* 1994 ; 53 : 50-4.
 - Siegel C, Andreotti R., Cardenes, H, Brown D, Gaffney D., Horowitz N, Javitt, M et al. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 2012;9 :395–402.
 - Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007; 43: 769-74.
 - Simen-Kapeu A, Kataja V, Yliskoski M, Syrjanen K, Dillner J, Koskela P et al. Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scand J Infect Dis* 2008:1-7 .
 - Singer A., Monaghan J. M. Lower genital tract precancer. Colposcopy, pathology and treatment. Blackwell Scientific Publications (Oxford), 1994.
 - Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361: 1159-67 .
 - Solomon D,
 - Spano J. P, Carcelain G, Katlama C et Costagliola D , 2006. Les nouvelles tumeurs malignes du patient infecté par le VIH : aspects cliniques et perspectives. *Bulletin du Cancer.* 93 (1) : 37-42.
 - Stanley M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2005; 5671: 1-7.
 - Stoler, M., and Schiffman, M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations . Realistic estimation from the ASCUS-LSIL Triage study. *JAMA* 2001;285 :1500–5.
 - Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY. The signifiacnce of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001;83:95-9.
 - Suris, J. C., S. Dxeus, et L. Lopez M. « Epidemiology of preinvasive lesions », *European Journal of Gyneacologic Oncology*, vol. 20, n° 4, 1999, p. 301-305.
 - Sutthichon P and Kietpeerakool C. Perioperative complications of an outpatient loop electrosurgical excision procedure: a review of 857 consecutive cases. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* 2009; 10: 351-4. 104.
 - Syrjanen K. « Anogenital human papilloma virus and the problem of persistence », *European Journal of Dermatology*, vol. 8, n° 7, suppl., octobre 1998, p. 5-7.

- Syrjanen S., Shabalova I.P., Petrovichev N., Kozachenko V.P., Zakharova T., Pajanidi A., and al. Clearance of high-risk HPV DNA and PAP smear abnormalities in a cohort of women subjected to HPV screening in the New Independent States of the former Soviet Union (the NIS cohort study) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 19 : 219-227
- Syrjänen S, Waterboer T, Sarkola M, et al. Dynamics of human papillomavirus serology in women followed up for 36 months after pregnancy. *J Gen Virol.* 2009; 90(Pt 6):1515-26.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS.* 2010; 118(6-7):494-509.
- Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 ; 17 : 3033-42.

T

- Terry, G., et autres. « Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test », *Journal of Medical virology*, vol. 65, n° 1, septembre 2001, p. 155-162.
- Thiry L et Vikaer R. Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin, *THS la Revue*, 2001, 3, 11, 639-6641.
- Thomas DB, Qin Q, Kuypers J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *American Journal of Epidemiology* 2001, 153:732–739
- Tornesello M.L , Duraturo M.L, Botti G. et al .Prevalence of alpha-papillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. *J. Med. Virol* 2006. 78 : 1663-72.
- Traoré S. Dépistage des néoplasie cervicales utérin par inspection visuelle à l'acide acétique et au lugol. *These de méd. Bamako* 2004 ; p86 ; N_13
- Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 174–81.
- Twiggs L B, Hopkins M. High-risk HPV DNA testing and HPV-16/18 genotyping: what is the clinical application? *J Low Genit Tract Dis* 2011;15 (3):224-30.

U

- Unger ER, Duarte Franco E. Human papillomaviruses: into the new millennium. *Obstet*

Gynecol Clin North Am 2001;28(4):653-66.

- Ustav M., Ustav E, Szymanski P, and Stenlund A. Identification of the origin of replication of bovine papillomavirus and characterization of the viral origin recognition factor E1. EMBO J 1991;10 : 4321–9.

V

- Vandermark E, Deluca K , Gardner C et al. Human papillomavirus type 16 E6 and E 7 proteins alter NF-kB in cultured cervical epithelial cells and inhibition of NF-kB promotes cell growth and immortalization. Virology 2012; 425:53–60.
- Van Duin M, Snujders PJ, Schrijnamakers HF, et al. Human Papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. Int J Cancer 2002; 98: 590–5.
- Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006;95:385-9.
- Vessey M and Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. Contraception. 2013; 88: 678-83.
- Villa, L. L. « Critical view on HPV detection methods », 18th International HPV Conference, Barcelon, Espagne, juillet 2000, résumé n° 031
- Von zuben MV, Derchain SF, Sarian LO, Westin MC, Thurler LC, Zeferino LC. The impact of a community intervention to improve cervical cancer screening uptake in the Amazon region of Brazil. Sao Paulo Med J 2007;125(1), 42-5.

W

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12–9.
- Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy, M. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2003; 101 : 175-7.
- Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). Am J Obstet Gynecol 2006; 195:341-8.
- Walsh, J. M. E. « Cervical cancer : Developments in screening and evaluation of the abnormal

Pap smear », *Western Journal of Medicine*, vol. 169, n° 5, novembre 1998, p. 304-310.

- Wanram, S., Limpiboon, T., Leelayuwat, C., Yuenyao, P., Guiney, D., Lulitanond, V., and Jearanaikoon, P. The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 79 e1–7.

Y

- Yeni P., 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ; recommandations du groupe d'experts. La documentation française, Paris. 417 pages. ISBN : 978-2-11-008038-7
- Yoon, C., Kim, K., Park, S., and Cheong, S. alpha(6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun* 283 (2001), 668–73.

W

- Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004;64(11):3878-84.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, AdamDE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003;157:218-26.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645-54.
- Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *The Journal of infectious diseases*. 2005; 191:731-8.
- Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 9 juin 2001;357(9271):1831-1836.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 11-22.
- Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.

Z

- Zeng SY, Liang MR, Li LY and Wu YY. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia. *European journal of gynaecological oncology*. 2012; 33: 257-60.
- Zeng X, Xiong P, Wang F, Li C, Yao J, and Guo, Y. Passive Smoking and Cervical Cancer Risk : A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 13,2012, 2687–94.
- Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, Widschwendter A, Staudach A. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct; 203(4): 321.e1-6.
- Zuna RE, Sienko A, Lightfoot S, Gaiser M. Cervical Smear Interpretations in Women with a Histologic Diagnosis of Severe Dysplasia. *Cancer Cytopathol* 2002; 96: 218-24.
- Zur Hausen H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 3-13.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews Cancer* 2002; 2: 342-50.
- Zur Hausen . Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res* 2009. 130, 209 pp.

Annexes

Annexe 1 : Article

L'infection persistante d'HPV à haut risque (HPV HR) en Algérie

The persistent high-risk HPV infection (HR HPV) in Algeria

The Persistent High-Risk HPV Infection (HR HPV) in Algeria (L'infection persistante d'HPV à haut risque (HPV HR) en Algérie)

Yamina Serour

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès,
Algérie.
Laboratoire de Recherche en Environnement et Santé (L R E S), CHU de Sidi Bel Abbès, Algérie.
E-mail: serourmina@gmail.com, a.serour@outlook.fr, Tel: 00213798115011*

Malika Bendahmane

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès,
Algérie.
Laboratoire de Recherche en Environnement et Santé (L R E S), CHU de Sidi Bel Abbès, Algérie.*

Fadel Allah Abbou Baker

3. Service de Planning Familial de la Maternité de Sidi Bel Abbès, Algérie.

Baghdadia Moueddene

Service de Planning Familial de la Maternité de Sidi Bel Abbès, Algérie.

Radia Kraiba

Institut Pasteur d'Alger, Centre Pierre et Marie curie, Algérie.

Résumé

Introduction : Il y'a des preuves considérables que l'infection persistante d' HPV à haut risque (HPV HR) a un grand risque de développer un cancer cervical.

Patientes et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, réalisée entre 2012 et 2015, sur trois cents femmes âgées entre 25 et 50 ans, dépistées pour le cancer cervical par le test Hybrid capture II (HC II). Le but de ce travail est d'estimer la prévalence d'HPV HR dans notre wilaya de Sidi Bel Abbès, et d'identifier les facteurs déterminants de la persistance de cette infection.

Résultats : Les résultats ont montré que la prévalence de l'infection HPV HR est de 7,33%, et que l'âge moyen des femmes affectées est de $39,06 \pm 8$ ans. 95,54 % des tests HPV ont été positifs, et la durée moyenne de cette infection persistante était de 18,5 mois [IC à 95%, 16.9-22.1 mois].

Parmi les facteurs déterminants de la persistance de cette infection, l'âge avancé des patientes ($39,06 \pm 8$), la multiparité (76%) et les facteurs viraux (80,94%). Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent être incriminés, tels que le tabagisme passif (95%) et la malnutrition (62%).

Conclusion : Le risque d'avoir une infection persistant d'HPV HR augmente à cause de certains facteurs liés surtout à la patiente.

Mots clés: HPV HR, infection persistante, facteurs de risque.

Abstract

Introduction: There has considerable evidence that persistent high-risk HPV infection (HR HPV) has a greater risk of developing cervical cancer.

Patients and Methods: This is a prospective study on three hundred women aged between 25 and 50 years old, screening for cervical cancer by Hybrid capture II (HCII) from 2012 to 2015. The aim of this study is to estimate the prevalence of HR HPV in Sidi Bel Abbes, and to identify the determinants factors of this persistent infection.

Results: The results showed that the prevalence of HR HPV infection is about 7, 33% and the age of affected women is 39, 06±8 years. 95, 54 % of HPV tests were positive, and the average duration of the persistence of HR HPV infection was 18, 5 months [IC à 95%, 16.9-22.1 month].

Among determinants factor of this infection, the advanced age of patients (39, 06±8 years), the multiparity (76%), and viral factors (80, 94%). Other factors may be implicated, such as passive smoking (95%) and malnutrition (62%).

Conclusion: The risk of having a persistent high-risk HPV infection increases due to factors related to the patient.

Keywords: HR HPV, persistent infection, risk factors.

Introduction

La question sur l'histoire naturelle de l'infections au HPV demeure toujours posée et les réponses apportées par les auteurs ne sont pas unanimes (1). Cependant, la persistance de cette infection par les types d'HPV à haut risque (HPV HR) peut entraîner l'apparition de lésions précancéreuses ou un cancer cervical (2,3). En effet, cette infection persistante est liée à certains facteurs concomitants ou « cofacteurs » qui dépendent à la fois de l'hôte et du HPV infectant (4,5).

Il n'y a pas de consensus sur la définition de ce qui constitue une infection persistante d'HPV (6). La définition la plus courante est d'avoir deux ou trois tests (ou plus) d'HPV positifs au cours du suivi (7-9). Cependant, l'intervalle du temps séparant les tests HPV consécutifs varie dans la littérature, il était de moins de 1 an dans certaines études et compris entre 1 an révolu et 2 ans dans d'autres études (10).

Notre étude fait partie de programme national de dépistage du cancer cervical placé en Algérie depuis 2001, et qui a permis de créer plus de 114 de cytodagnostic à travers le territoire national (11). L'objectif de cette recherche visait à estimer approximativement la prévalence de l'infection au HPV HR dans notre wilaya de Sidi Bel Abbes, une région de l'ouest Algérien, et d'identifier les principaux facteurs déterminants de la persistance de cette infection.

Patientes et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, portant sur une série de trois cents (300) femmes, âgées 25 entre et 50 ans, dépistées pour le cancer du col de l'utérus entre mars 2012 et juin 2015. Cette recherche a été organisée selon trois campagnes à la maternité de Sidi Bel Abbes, et les centres de références de la wilaya participants au programme national de dépistage du cancer cervical.

Notre recherche consiste à faire des prélèvements de frottis résiduels en milieu liquide, et les envoyer au laboratoire de Pierre et Marie curie d'Alger afin de faire la recherche virale d'HPV HR par la technique Hybrid capture II.

En cas de test HC II positif, les patientes ont été convoquées après neuf mois pour faire un deuxième test HPV. Ensuite, afin d'évaluer s'il y a une persistance ou une régression de cette infection, les femmes qui avaient un deuxième test HC II positif ont été rappelées neuf mois plus tard pour effectuer un troisième test HPV. Finalement, un questionnaire a été fait spécialement pour les patientes porteuses d'HPV HR persistant et qui comporte des renseignements nécessaires ayant une relation avec la persistance d'HPV HR tel que l'âge de la patiente, la parité, le tabagisme, les affections virales et le statut nutritionnel.

Les données de notre recherche ont été saisies avec le logiciel Microsoft Excel®, et le traitement des statistiques a été fait par le logiciel BioStat 5.3.0.

Résultats

I. Les résultats de la recherche d'HPV

Parmi les 300 femmes dépistées dans notre série d'étude, 22 présentent un test HC II positif, soit une prévalence moyenne de 7,33 %. La prévalence d'HPV HR au cours des trois campagnes réalisées montre qu'elle était en moyenne de 14% entre 2012 et 2013, puis elle diminue pour atteindre une moyenne stable de 4% entre 2013 et 2015 (figure 1).

La répétition du test HC II trois fois a montré que 95,54 % des infections au HPV HR persistaient pendant une moyenne de 18,5 mois [IC à 95%, 16.9-22.1 mois]. Chez une seule femme (4,54 %), cette infection a disparu, dont la durée moyenne de la clairance virale était en moyenne de 9 mois [IC à 95%, 10.9-11.1 mois].

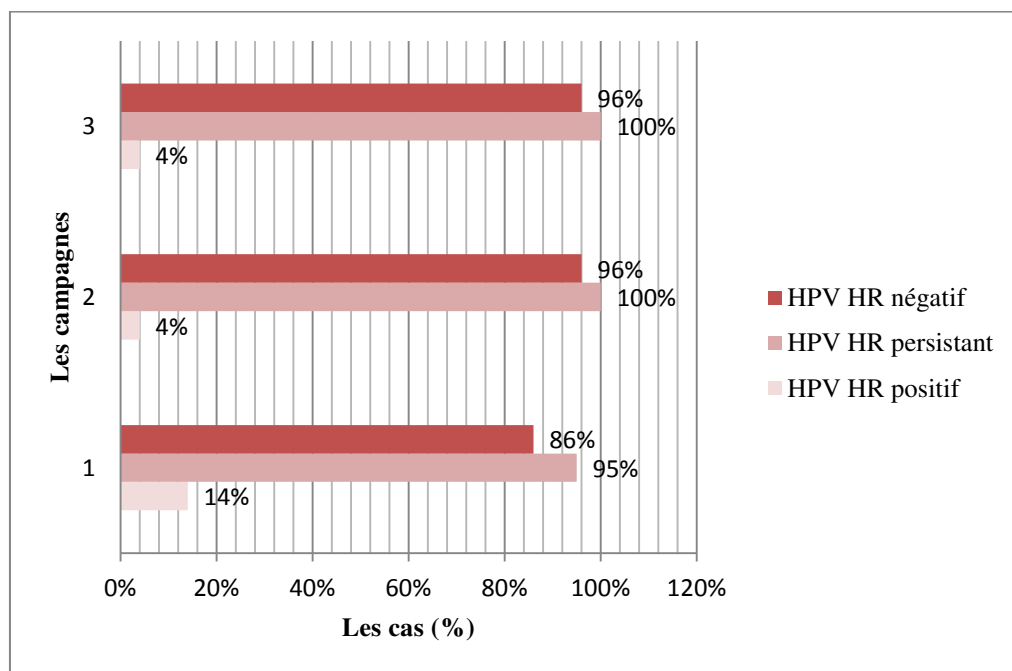


Figure 1: Les résultats des tests HPV (HCII) réalisés

II. Les résultats épidémiologiques

1. L'âge de la patiente

Dans notre étude, la persistance de l'infection par les HPV-HR est standardisée sur l'âge des patientes. L'âge médian des femmes porteuses d'HPV HR persistant était de $39,06 \pm 8$ ans. Nous avons remarqué une courbe qui augmente chez les femmes âgées entre 30 et 35 ans, diminue entre 36 et 40 ans, pour enfin ré-augmenter dans la tranche d'âge entre 41 et 50 ans (figure2).

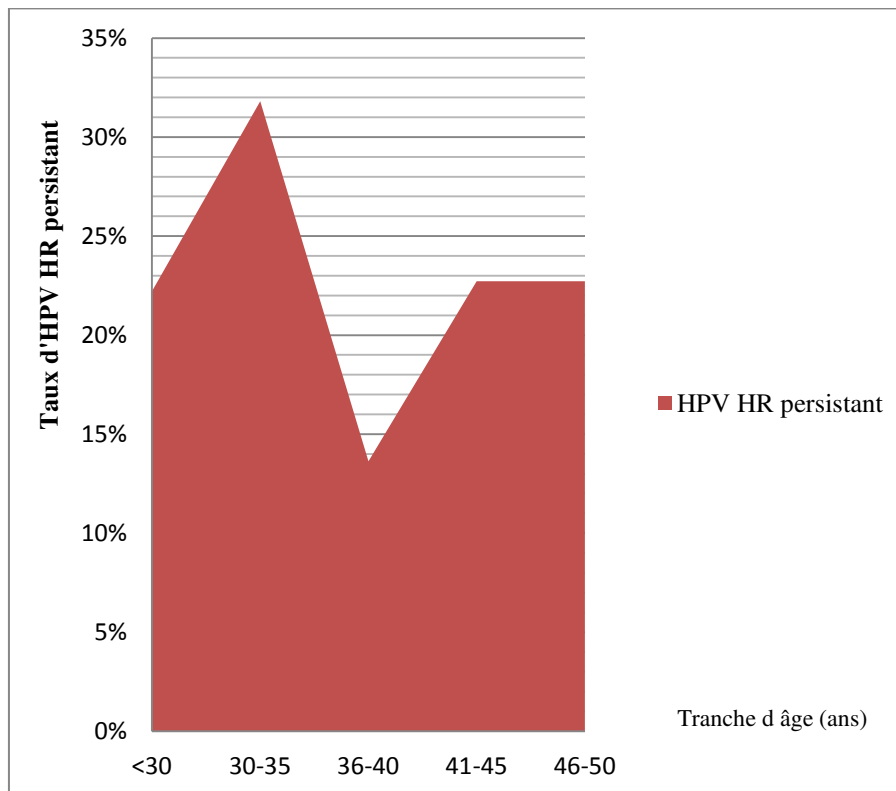


Figure 2: Taux d'HPV HR persistant selon l'âge des patientes

2. La multiparité

La multiparité est un facteur favorisant la persistance de l'infection au HPV HR. Dans notre recherche, nous avons remarqué une dominance très nette des multipares (76%), suivies par des grandes multipares (19%), et une diminution de pourcentage des nullipares (5%) (figure 3).

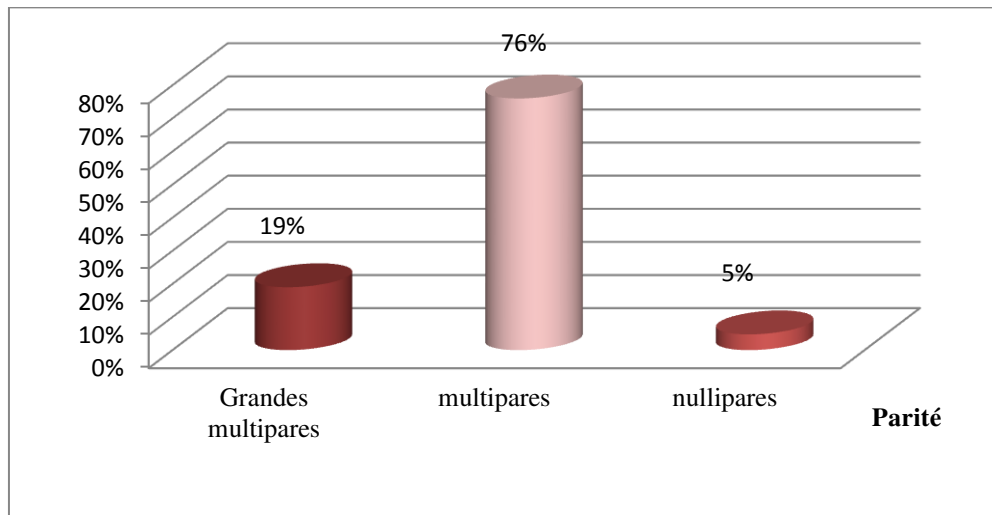


Figure 3: Répartition des patientes porteuses d'HPV HR persistant selon la parité

3. Le tabagisme passif

Le tabagisme a été incriminé comme un facteur de risque possible de l'infection au HPV HR. La notion du tabagisme actif reste très rare chez la femme Algérienne. En revanche, 95 % des patientes porteuses d'HPV HR persistant dans notre série sont mariées à des fumeurs (fumeuses passives), dont la durée moyenne d'inhalation du tabac était de 19 ± 8 ans.

4. Les infections génitales

Certaines affections virales jouent un rôle important dans la persistance de l'infection au HPV HR. Dans notre série, 48 % des patientes avaient des antécédents à Chlamydia, et 33% au Herpes virus (HSV). D'autres types des infections génitales ont été signalés chez certaines patientes comme le Candida (10%), Gardnerella (10%), et Actinomyces (5%) (Figure 4).

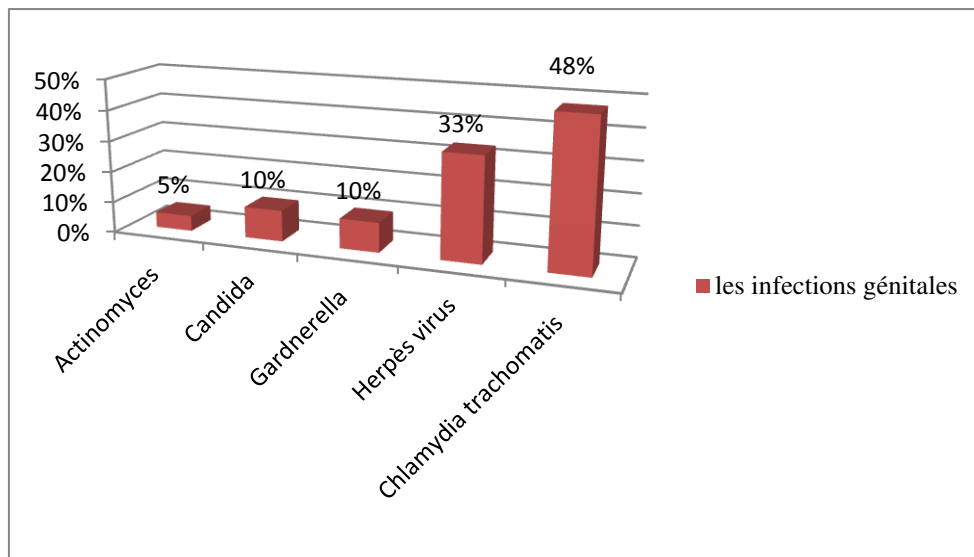


Figure 4: Les infections génitales détectées chez les patientes d'HPV HR persistant

5. La malnutrition

L'alimentation est parmi les facteurs qui entrent en jeu dans l'étiologie de l'infection persistante au HPV HR. Dans notre étude, la majorité des patientes (62%) étaient issues de classe socioéconomique défavorisée, parmi ces patientes, 75% avaient des carences alimentaires qualitatives en oligoéléments et 43% en vitamines (Figure 5).

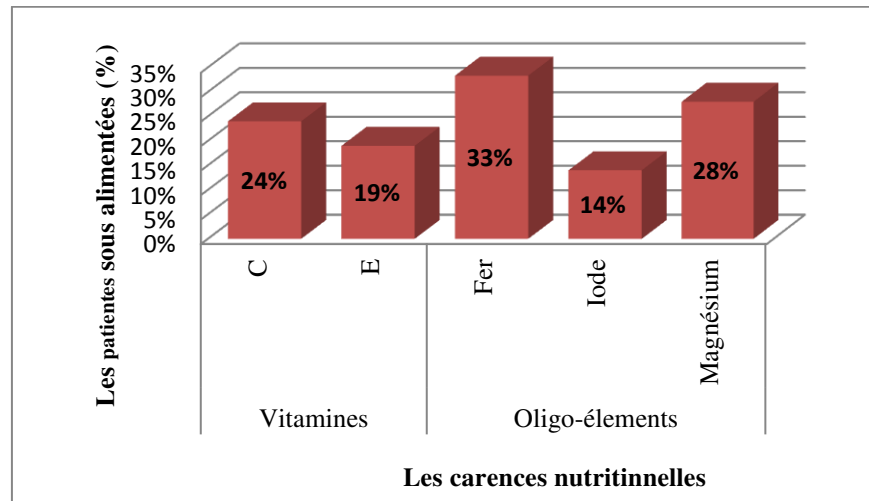


Figure 5: Le statut nutritionnel des patientes HPV HR persistant

Discussion

Les données de la littérature indiquent que l'infection au HPV dans le monde est de l'ordre de 10,4 % (10,2–10,7) (12). Comparativement aux d'autres études, dans le sous-groupe des femmes recrutées à Tours, la prévalence d'HPV HR était de 33,3% (13).

Au regard de nos résultats, la prévalence de 7,33% de l'infection au HPV HR retrouvée dans notre étude est faible par rapport à celle rapportée par la littérature.

Concernant la persistance de cette infection, un temps médian de 18,5 mois augmente le risque du développement de lésions cervicales. Bien qu'il est bien établi que la persistance de l'infection d'HPV HR au-delà de 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur (14).

Dans notre série, l'âge avancé de nos patientes ($39,06 \pm 8$ ans) était un excellent facteur déterminant de la persistance d'HPV HR. De même, d'autres études ont trouvé cette association significative entre les femmes âgées et la diminution de clairance (15,16). En effet, la détection de l'ADN des HPV chez les femmes après 30 ans reflète souvent la persistance de cette infection (17). Ces femmes sont habituellement considérées comme le réel groupe à risque de cancer du col de l'utérus (17).

La relation entre la parité et l'infection au HPV HR persistant a été bien établie dans notre recherche, dont l'augmentation de pourcentage des multipares (76%) présente un excellent indicateur de risque. Ceci s'explique par la vitalité virale pendant la grossesse, et la sensibilité accrue aux lésions précancéreuses (18). De même, Autier et al. (19) pensent que les accouchements multiples maintiennent une zone de transformation sur l'exocol pendant plusieurs années, facilitant ainsi l'exposition directe au HPV.

L'effet du tabagisme passif sur la persistance de l'infection HPV HR est confirmé dans notre série (95% des fumeuses passives). Bien que les autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence cette relation (20). Les femmes mariées à des fumeurs ont des taux plus élevés de cancer du col de l'utérus (21). Ceci s'explique par la présence de la cotinine dans le mucus des femmes non fumeuses victimes du tabagisme passif (22). En plus, la durée d'inhalation du tabac dans notre série était lente (plus de 19 ans). Des indications précises montrent que le risque relatif d'inhalation de la fumée de cigarettes est de 1,5 pour une durée de 3 à 39 ans (23).

Concernant le rôle des affections virales génitales, l'analyse de la littérature scientifique met clairement en évidence que Chlamydia Trachomatis entraîne une métaplasie qui facilite l'infection par l'HPV, et peut être accompagnée d'une diminution de l'immunité de l'épithélium (24). Certaines évidences suggèrent aussi que les infections au VHS et au HPV peuvent apparaître simultanément dans les cellules cervicales et être suivies de transformation maligne (25). Ces femmes porteuses d'anticorps antiherpétiques ont un risque de cancer in situ multiplié par 1,9 (26).

Des études se sont consacrées à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur l'épithélium cervical (27). Dans notre série, les carences nutritionnelles qualitatives en oligoéléments et en vitamines détectées chez la plupart des patientes présentent un facteur de risque très important. En effet, il semble plus plausible que ces micronutriments alimentaires (vitamines et oligoéléments) exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées (27). Ceci confirme les résultats de sondages alimentaires corroborés par des épreuves biologiques relatives, et qui ont montré que les facteurs nutritionnels peuvent également jouer un rôle dans l'immunité du col de l'utérus (28).

Conclusion

Vu que la prévention du cancer du col utérin est une priorité de santé publique en Algérie. L'objectif de notre recherche est tout d'abord d'identifier les femmes souffrant de l'infection persistante au HPV HR qui joue un rôle crucial dans le développement du cancer cervical.

La prévalence de cette infection dans notre région de Sidi Bel Abbes était de 7,33%, parmi les femmes infectées, 95,54 % avaient des infections persistantes pendant une durée moyenne de 18,5 mois [IC à 95%, 16.9-22.1 mois]. Les risques d'avoir une infection persistante d'HPV HR peuvent augmenter à cause de certains cofacteurs tel que l'âge avancé des patientes ($39,06 \pm 8$), la multiparité (76%), le tabagisme passif (95%), les affections virales (80,94%), et la malnutrition (62%).

Vu le manque considérable de données statistiques dans notre région, cette recherche a montré des résultats encourageants qui méritent d'être complétés et confirmés par d'autres études.

Remerciements

Nous tenons à remercier les collaborateurs de l'étude : tous les membres de la direction de santé publique de la région de Sidi Bel Abbes, surtout docteur Abri Miloud et docteur Abdi Malika, pour leur précieux soutien, et tous les membres de la maternité de Sidi Bel Abbes, pour leur conseils et l'apercu éducatif.

Conflit d'intérêt : aucun déclaré

Références bibliographiques

- [1] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 485-90.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Biological agents: a review of human carcinogens. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans 2012; 100 B: 475.
- [3] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286 (24):3106-3114.
- [4] Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2003; 31:3–13.
- [5] Dalstein V, Riethmuller D, Prétet J, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions : a longitudinal french cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106, 396–403.
- [6] Franco EL, Villa LL, Rahal P, Ruiz A. Molecular variant analysis as an epidemiological tool to study persistence of cervical human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (20):1558–9.
- [7] Liaw KL, Glass AG, Manos MM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(11):954-60.
- [8] Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med* 2005, 17; 353:2101-2104.
- [9] Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004; 57:68-72.
- [10] Fender M, Schott J, Baldauf JJ, et al. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Méd* 2003;32:1545-51.
- [11] Abid L. Épidémiologie des cancers en Algérie .Revue :Journal africain du cancer Springer Paris 2009.Voll ; 98-103.
- [12] Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 : K1–16.
- [13] Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol.* mars 2009; 113(3):595-600.
- [14] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Cosette M. Wheeler for the ALTS group. human papillomavirus type 16 infections and 2-Year absolute risk of cervical precancer in Women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1066–71.
- [15] Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases* 2005; 191(11):1808-16.
- [16] Lai C.H, Chao A, Chang C-J, et al. Host and viral factors in relation to clearance of human papillomavirus infection: a cohort study in Taiwan. *International Journal of Cancer* 2008;123 (7):1685-92.
- [17] Monsonego J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Éditions Springer, Paris, 2007.
- [18] Brinton L.A. Epidemiology of Cervical Cancer and overview. In: The epidemiology of cancer and human papiloma virus. Ed Munoz N, Bosch F.X, Shah K.V, Meheus A. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1992; n°119, 3-23
- [19] Autier P, Coibion M, et al. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer* 1996; 74: 488-90.

- [20] Elfgren K, et autres. « A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 183, n 3, septembre 2000, p. 561-567.
- [21] Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 174–81.
- [22] Thiry L et Vikaer R. Le tabagisme augmente les risques de cancer du col utérin, *THS la Revue*, 2001, 3, 11, 639-6641.
- [23] Hoche C, Mathieu C. Le tabagisme féminin multiplie par 2 à 5 le risque de cancer du col utérin. *Rev.Prat.*, 1990, 40,26-30.
- [24] Boulanger J.C, Sevestre H, Bauville E, et al. L'infection à HPV. *Gyn Obst Fert*, 2004; 32 : 218-223.
- [25] Dipaolo J. A, et Jones C. « The role of herpes simplex 2 in the development of HPV-positive cervical carcinoma », *Papillomavirus Report 1999*, vol. 10, n° 1, p. 1-7.
- [26] Sangaré R. Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au CSRef commune V. Thèse med. Bamako 2003 p70 N°36.
- [27] Carew M. Rôle de l'acide folique dans la prévention des néoplasies du col : survol de la littérature. *Mal. Chron. Can*1996; 16, 3.
- [28] Creasman W T. New gynecologic cancer staging [editorial].*Gynecol Onco*1995. 58 (2): 157-158.

Annexe 2 : Procédure technique d'HC II (Qiagen)



1. Prélèvement des frottis résiduels en milieux liquide



2. Dénaturation de l'échantillon



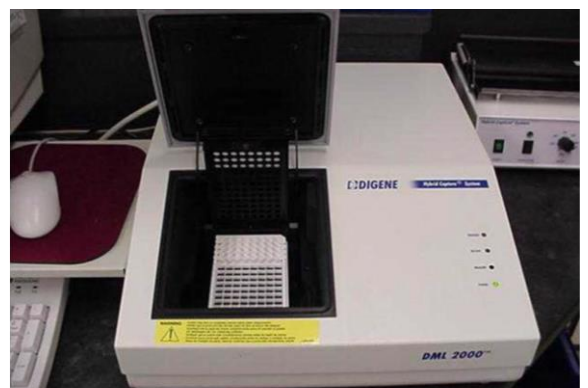
3. Hybridation avec la sonde ARN



4. Transfert et capture des hybrides



5. Détection des hybrides et lavage



6. Révélation des hybrides par chimioluminescence

Annexe 3 : Questionnaire

Initiale :

-Age : ans

-Profession :

-Lieu d'habitation : signaler la proximité par rapport au centre de santé pour le programme de dépistage).....

Statut gynécologiques	
<u>La patiente :</u>	
Age de monarchie : ans	
Age de mariage :	-Jeune mariée (avant 20 ans) ☐
	-Maturée gynécologique (après 20ans) ☐
	-Péri- ménopausée ☐
<u>Le mari :</u>	
Age :	
Age de mariage : ans	
Stabilité maritale :	-Mariage répété ☐
	-Divorce ☐
	-Relations extra conjugale ☐
La parité	
-Nilgeste : ☐	-Paucipare : ☐ - Multipare : ☐
Age de première grossesse :	
Le mode de contraception	
-Prise de contraception :	Oui ☐ Non ☐
-Si oui laquelle	
Orale ☐	DIU ☐ autre ☐
Mode de vie	
Le niveau socioéconomique	
Bon ☐	Moyen ☐ bas ☐
Les antécédents médicaux ou familiaux	
-Prise des médicaments pour une maladie chronique oui ☐ non ☐	
-Si oui quelle type maladie :	
-Présence des antécédents familiaux :	oui ☐ non ☐
Les antécédents personnels	
Le groupe sanguin : A ☐ B ☐ AB ☐ O ☐	
Les antécédents des avortements : oui ☐ non ☐	
Le mode des infections à répétition : oui ☐ non ☐	
Les antécédents chirurgicaux ou obstétricaux	
- Avez-vous des antécédents chirurgicaux ou obstétricaux ? Oui ☐ non ☐	
Les motifs de consultation	
• S'il s'agit des métrorragies ? oui ☐ non ☐ • S'il s'agit des douleurs pelviennes ? oui ☐ non ☐ • S'il s'agit des leucorrhées? oui ☐ non ☐ • Autres signes révélateurs ? oui ☐ non ☐ • La durée d'évolution des signes clinique ?.....	

Annexe 4 : Système de Bethesda 2001

QUALITE DU PRELEVEMENT

- _ Satisfaisant pour évaluation
- _ Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRETATION/RESULTAT

- _ Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*NIL/M*)

S'il y a lieu, préciser :

- _ Présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- _ Autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

_ Anomalies des cellules malpighiennes :

- _ Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
- _ Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koïlocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
- _ Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ; _ carcinome malpighien.

_ Anomalies des cellules glandulaires :

- _ Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
- _ Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS) ;
- _ Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
- _ Adénocarcinome.

_ Autres (liste non limitative) :

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

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, si possible accompagnées de références.

SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

AGC : Atypie des cellules glandulaires (*Atypical Glandular Cells*) ;

ASC : Atypie des cellules malpighiennes (*Atypical Squamous Cells*) ;

ASC-US : Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) ;

ASC-H : Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (*Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*) ;

CIN 1 : Néoplasie* intra-épithéliale cervicale de grade 1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*).

CIN 2 ou 3 : Néoplasie* intra -épithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*)

CIS : Carcinome *in situ*

HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*)

LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (*Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion*)

NIL/M : Absence de lésion intra -épithéliale ou de malignité (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*)

NOS : Sans autre précision (*Not Otherwise Specified*).

Annexe 5 :

Compte rendu colposcopique

Établissement Hospitalier spécialisé de Gynéco-Obstétrique
Et de planning familial -Sidi Bel Abbès

NOM :
AGE :
DDR :

PRÉNOM :
DATE :
ADRESSE PAR :

➤ **Examen sans préparation**

-Glaire : -Leucorrhées :
-Après nettoyage au sérum physiologique :
-Col : -Congestion :
-OG : +KN :

➤ **Examen à la lumière verte**.....

➤ **Examen après acide acétique à 3%**

-La zone de jonction :
-La zone de transformation : - Aspect de OG :
-Réaction acidophile : -Contours externes :
-L'ectropion : -Relief :

➤ **Examen après application de Lugol à 3 %**

-Prise :
+ZNCN+/ZINCF :
-Type de transformation :
-Le Lugol Viral :



Conclusion :.....

RPO : Rougeur Péri Orifice

OG : Orifice Glandulaire

OGC : Orifice Glandulaire Cerné

KN : Kyste de Naboth

ZJPC : Zone de Jonction Pavimento Cyndrique

TNE : Transformation Normale d'Ectopie

TA1 : Transformation Atypique de Grade 1

TA2 : Transformation Atypique de grade 2

ZINCN : Zone Lodo Négative à Contours Nets

ZBA : Zone Blanche Acidophiles

ZINCF : Zone Lodo Négative à Contours Floues

Annexe 6

Calendrier vaccinal 2009

Tableau des recommandations vaccinales pour les enfants et les adolescents (Institut de Veille Sanitaire, 2009)

	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES	Diphtérie (D), Tétanos (T), Poliomyélite inactivé (Polio)	DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT Polio ²	DT Polio		dT ¹ Polio
	Coqueluche acellulaire (Ca)	Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
	Haemophilus influenzae b (Hib)	Hib	Hib	Hib		Hib					
	Hépatite B (Hep B)	Hep B		Hep B		Hep B					
	Pneumocoques (vaccin Pn7)	Pn7	1 dose en plus si risqué ³	Pn7	Pn7						
RATRAPAGE	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)				1 ^{re} dose (à 9 mois si collectivité) 2 ^e dose entre 13 et 23 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)						
	Papillomavirus humains (HPV)									3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	
	Coqueluche acellulaire (ca)										1 dose dTcaPolio ⁴ si non vacciné à 11-13 ans
	Hépatite B										
	Papillomavirus humains (HPV)										
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE	R R O										
	BCG										
	Grippe										
	Hépatite A										
	Hépatite B										
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE	Méningocoque C										
	Pneumocoques										
	Varicelle										

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

Annexe 7

Calendrier vaccinal 2009

Tableau des recommandations vaccinales pour les adultes (Institut de Veille Sanitaire, 2009)

		18-23 ans	24-25 ans	26-28 ans	29-45 ans	46-64 ans	≥ 65 ans
Recommandations générales	Diphtérie (d) Tétanos (T) Polio Polio (Polio)			1 dose d'tPolio ¹ Y substituer 1 dose d'tCaPolio si pas de vaccination coqueluche depuis 10 ans		1 dose d'tPolio tous les 10 ans	
	Coqueluche acellulaire (ca)						
	Grippe						1 dose annuelle
	Papillomavirus humains (HPV)	3 doses selon le schéma 0, 1-2, 6 mois (jeunes femmes de 18 à 23 ans ²)					
Rattrapage	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	1 dose chez les personnes âgées de 18 à 29 ans non vaccinées contre la rougeole					
	Rubéole				1 dose de RRO chez les femmes non vaccinées		
	Coqueluche acellulaire (ca)						
Populations particulières et à risque		Les adultes ayant le projet d'être parent (coconing), les membres de la famille lors d'une grossesse et la mère en post-partum, (délai minimal de 2 ans entre 1 dose de d'tPolio et 1 dose de d'tCaPolio)					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier ⁴					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁵ ,					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁶ ,					
	Pneumocoques (vaccin Pn23)	1 dose tous les 5 ans si personne à risque élevé d'infection à pneumocoques ⁷ ,					
	Varicelle	2 doses ⁸ si risque particulier					

¹ d'tPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

² La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

³ d'tCaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

⁴ Pour les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails recommandations particulières) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique. Pour l'entourage familial des nourissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.

⁵ Sont concernés : a les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; - b les personnes exposées à des risques particuliers : patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; - c les homosexuels masculins.

⁶ Sont concernés : a les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; - b les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; - c les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; - d les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; - e les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémodiures, dialyses, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ; - f l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; - g les partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; - h les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

⁷ Sont concernées les personnes atteintes de : a asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; - b drépanocytose homozygote ; - c syndrome néphrotique ; - d insuffisance respiratoire ; - e insuffisance cardiaque ; - f patients alcooliques avec hépatopathie chronique ; - g personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

⁸ Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle et avec une sérologie négative : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes de plus de 18 ans dans les 3 jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Annexe 8

La persistance virale selon le type d'HPV HR (Molano, 2008)

