

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention d'un diplôme de Master en Biologie
Moléculaire et Cellulaire

Option : MICROBIOLOGIE

Présenté par

CHIAH BELKHEYR

Intitulé du Thème

Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de la
wilaya de Bechar et la recherche du *Papillomavirus humain* par la réaction de
polymérisation en chaîne

Soutenu le 26/06/2014

Devant le Jury composé de :

D^r BOUANANE S.	Maître de conférences A	UABB Tlemcen	Présidente
D^r MALEK F.	Maître de conférences B	UABB Tlemcen	Examinatrice
D^r CHABNI N.	Maître de conférences A	UABB Tlemcen	Examinatrice
D^r GHEMBAZA L.	Maître de conférences B	UABB Tlemcen	Promoteur

Année Universitaire : 2013-2014

Résumé

Résumé

Le *Papillomavirus humain* (HPV) est l'agent étiologique principal du cancer du col qui est un véritable problème de santé publique en Algérie où il occupe la deuxième classe des cancers ciblant la population féminine.

Le but de cette étude visant d'une part à évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus ainsi qu'une description de l'état de connaissance de ce cancer à travers d'un questionnaire au niveau de la wilaya de Bechar et d'autre part la détection des infections à HPV chez des patientes en consultation gynécologique.

L'évaluation des activités de dépistage a estimé 5580 frottis cervico-utérin entre les années 2009 et 2010, ce dénombrement est plus représentatif en 2011(26%) où le dépistage est réalisé à un âge tardif. Concernant l'étude descriptive de l'état de connaissance du cancer du col, 42,4% des femmes enquêtées ont déclaré le connaître, dont le personnel de santé était la principale source d'information, mais seulement 12,1% ont réalisé un test de dépistage.

La méthode de PCR nous a permis de détecter l'ADN des HPV dans 5 sur 9 prélèvements. Ces patientes doivent pratiquer une colposcopie et un suivi rigoureux. Pour le reste des échantillons, les résultats d'HPV sont négatifs, les patientes sont rassurées, les anomalies détectées par examen cytologique sont probablement dues à un HPV n'appartenant pas à la gamme détectée par cette technique ou encore à une mauvaise interprétation du frottis.

L'introduction du test HPV en combinaison à la cytologie permettra donc d'assurer le meilleur contrôle des patientes.

Mots clés : *Papillomavirus* – HPV – cancer du col-dépistage. PCR.

Abstract

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is a main cause of cervical cancer, which is the real public health problem in Algeria, the second class of cancers targeting the female population.

The purpose of this study is in one hand aims to evaluate the activities of cervical cancer screening and focuses on the description of the women's knowledge state of cervical cancer by interrogation in Bechar state and in the other hand , the detection of HPV in patient in gynecological consultation.

the evaluation of screening activities estimated 5580 Pap smears between the years 2009 and 2010; this count is more representative in 2011(26%). where screening is carried out at a later age. Concerning the descriptive study of the state of knowledge of cervical cancer 42,4% women surveyed reported know it, whose personal health was the main source of information, but only 12.1% performed a screening.

The Polymerisation Chain Reaction, allowed us to detect HPV DNA in five (05) samples from nine (09) samples . Those patients must apply a colposcopy and should be followed carefully. For the rest, the results are negatives on HPV, those patients are insured, abnormalities detected by cytology are probably caused by HPV do not belong to the range detected by this technique or due to a bad interpretation of smears.

The introduction of HPV test with cytology exam shall allow insuring a best control of patients.

Keywords: *Papillomavirus* - HPV- cervix cancer- screening- PCR.

ملخص

ملخص

إن فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) يعتبر المسبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم و الذي بات مشكل حقيقي للصحة العمومية وخاصة في الجزائر أين يحتل المرتبة الثانية من بين الأمراض السرطانية التي تستهدف الإناث.

الهدف من هذه الدراسة يعتمد على تقييم دراسة الكشف عن سرطان عنق الرحم ودراسة وصفية لمدى معرفة النساء لهذا المرض عن طريق إستفتاءين من جهة ، و تقصي فيروس الورم الحليمي البشري عند المرضى أثناء استشارة طبيب الأمراض النسائية بولاية بشار من جهة أخرى.

إن دراسة تقييم نشاط الكشف عن سرطان عنق الرحم أعطت 5580 سحبة رجمية في الفترة ما بين 2009-2013، حيث قدرت نسبة السحبات بـ : 26 % في 2011 حيث تم نشاط الكشف في أعمار متأخرة. فيما يتعلق بالدراسة الوصفية لواقع معرفة سرطان عنق الرحم، % 42,4 من النساء اللواتي خضعوا للاستجواب، أقرّوا معرفتهن له. حيث يعتبر أشخاص الصحة المعنيون، هم المصدر الرئيسي للتوعية والأعلام. غير أن %12,1 حققوا نشاط الكشف عن الفيروس.

إن طريقة التضخيم الجيني (PCR) سمحت لنا بالكشف عن الحمض النووي لفيروس الورم الحليمي البشري مما يستوجب على النساء المرضى في هذه الحالة إجراء فحص بالكولبوسكوب بعناية تامة. فيما يخص نتائج الفحص السالبة الخاصة بالفئة المتبقية، فعليهم أن يطمئنوا. إن الأمراض الأخرى المكتشفة عن طريق الفحص السيتولوجي قد تكون نتيجة عوامل أخرى غير فيروس الورم .

إن التنسيق بين إختبار الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) و الإختبار السيتولوجي يُؤمن مراقبة حسنة للنساء المرضى.

الكلمات المفتاحية : فيروس الورم الحليم البشري -HPV - كشف - سرطان عنق الرحم – PCR

TABLE DES MATIÈRES

GLOSSAIRE

LISTE DES ABRIVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ANNEXES

INTRODUCTION.....01

ASPECT BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LES *PAPILLOMAVIRUS HUMAINS* ET LEURS ROLE DANS L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS..... 03

1. Présentation phylogénétique des <i>Papillomavirus</i>	03
1.2 Structure.....	03
1.2 Organisation génomique.....	04
2. Description des <i>Papillomavirus humains</i>	03
3. Classification des <i>Papillomavirus humains</i>	05
3.1. Classification basé sur la séquence génomique.....	05
3.2. Classification basée sur le tropisme.....	05
3.3. Classification basée sur le potentiel oncogène.....	06
4. Cycle viral.....	06
4.1. Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose	06
4.2. Phase de maintenance	06
4.3. Phase de prolifération.....	07
4.4. Phase d'amplification	07
4.5. Phase d'assemblage	07
5. Intégration et carcinogène.....	08
5.1. Rôle de PRb et P53	09
5.2. Interaction de E7 et E6 avec les protéines pRb et p53.....	09
6. Immunité et <i>Papillomavirus</i>	10
6.1. Immunité à médiation humorale	10
6.2. Immunité à médiation cellulaire	10

CHAPITRE II : CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	11
1. Étude épidémiologique.....	11
2. Le col de l'utérus.....	11
2.1. Anatomie.....	11
2.2. Histologie.....	12
3. Le cancer du col du l'utérus.....	13
3.1. Définition le mot cancer	13
3.2.3 Définition du cancer du col de l'utérus.....	13
4. Histoire naturelle de cancer du col.....	12
4.1. Infection par des HPVs haut risque	13
4.2. Progression des lésions cervicales précancéreuses.....	14
4.3. Progression vers un cancer invasif	14
5. Facteurs influençant l'histoire naturelle de l'infection.....	15
5.1. Les facteurs viraux.....	15
5.2. Les facteurs environnementaux	15
5.3. Les facteurs endogènes (liés à l'hôte)	16
CHAPITRE III : PROPHYLAXIE DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX PAPILLOMAVIRUS HUMAINS.....	17
1. Dépistage et diagnostic des lésions gynécologiques dues à HPV.....	17
1.1. Différents examen de dépistage.....	17
1.1.1. Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU)	17
1.1.2. Examen histologique.....	18
1.1.3. Test d'HPV.....	18
1.1.4. Apport de test d'HPV.....	21
2. Prophylaxie vaccinale.....	22
2.1. Vaccin prophylactique.....	22
2.2. Vaccin thérapeutique.....	23
CHAPITRE IV : MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LA PREVENTION DE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.....	24
1. Méthode de traitement des lésions cervicales.....	24
1.1. Traitement destructeurs.....	24
1.2. Traitement chirurgicaux.....	24
2. Méthode de traitement de cancer invasif.....	25
2.1. La chirurgie.....	25

GLOSSAIRE

2.1. La radiothérapie.....	25
2.3. La chimiothérapie.....	26
3. Nouvelle approche thérapeutique.....	26
3.1. protéine virale anti-cancéreuse.....	26
3.2. Bactérie comme vaccin anti-cancer.....	26

ASPECT PRATIQUE

PROBLEMATIQUE ET METHODOLOGIE

1. Objectifs.....	27
1.1. Objectif principal.....	27
1.2. Objectifs spécifiques.....	27
2. Méthodologie.....	28
2.1 Evaluation des activités de dépistage.....	28
2.2 États de connaissance de dépistage du cancer du col de l'utérus.....	28
2.3 Etude moléculaire ou détection des <i>Papillomavirus</i>	30
i. Prélèvement.....	31
✓ Matériel.....	31
✓ Mode opératoire.....	30
ii. Détection d'HPV par PCR.....	30
a. Extraction et purification d'ADN.....	30
✓ Matériel.....	31
✓ Préparation des solutions.....	31
✓ Mode opératoire.....	32
b. Quantification de l'ADN.....	32
✓ Objectif.....	32
✓ Principe.....	32
✓ Matériel.....	32
✓ Mode opératoire.....	32
c. Amplification de l'ADN cible par PCR.....	33
✓ Objectif.....	33
✓ Principe.....	33
✓ Matériel.....	33
✓ Mode opératoire.....	33

GLOSSAIRE

d. Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose.....	34
✓ Objectif.....	34
✓ Principe.....	35
✓ Matériel.....	35
✓ Mode Opérateur.....	35

RÉSULTATS

1. Résultats d'Evaluation des activités de dépistage de cancer du col de l'utérus.....	38
1.1. Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis.....	37
1.2. Taux de frottis effectués par année.....	37
1.3. Réalisation des frottis selon la qualité.....	38
1.4. Répartition des frottis selon leurs interprétations	39
1.5. Répartition des lésions selon l'âge des femmes.....	40
2. Résultats d'Etat de connaissance de dépistage du cancer du col de l'utérus.....	41
2.1. Données sociodémographiques et éducationnelles des femme.....	40
2.1.1. Age.....	40
2.1.2. Situation matrimonial	41
2.1.3. Niveau d'instruction	41
2.1.4. Situation professionnelle	42
2.2. État de connaissances des femmes.....	42
2.2.1. Connaissance du cancer du col.....	42
2.2.2. Niveau de connaissances du test de dépistage.....	43
2.3. Source d'information des femmes sur le dépistage du cancer du col	43
2.4. Recours des femmes au dépistage du cancer du col	44
3. Résultats de détection de <i>Papillomavirus humain</i>	46

DISCUSSION

1. Discussion d'évaluation des activités de dépistage de cancer du col de l'utérus.....	48
2. Discussion d'état de connaissance de dépistage du cancer du col de l'utérus.....	49
3. Discussion de détection de <i>Papillomavirus humain</i>	51
CONCLUSION	52
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	55
ANNEXES	63

LOSSAIRE

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

ASC-H : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications cytologiques suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais sont insuffisantes sur les plans quantitatif et qualitatif pour permettre une interprétation définitive.

Cancer micro-invasif : cancer strictement limité au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

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

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

Condylomes : Appelé aussi verrues génitales, ce sont des excroissances indolores touchant la peau ou les muqueuses.

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

Immunodéficience : diminution de la capacité de l'organisme à résister aux attaques de germes infectieux et autres substances étrangères, comme c'est le cas chez les personnes infectées par le VIH.

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

GLOSSAIRE

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

Faux positif : test anormal chez une femme, alors que le col est normal.

Faux négatif : test normal chez une femme dont le col présente pourtant des anomalies.

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

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

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

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

Sensibilité : la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs, et mieux il permet, s'il est négatif d'exclure la maladie.

Spécificité : la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs et mieux il permet, s'il est positif d'affirmer la maladie.

Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité pour que le patient soit réellement atteint de la maladie si le résultat du test est positif.

Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité pour que le patient soit réellement indemne de la maladie si le résultat du test est négatif.

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AGC : Atypical Glandular cells

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

ARN: Acide rubonucléique.

ASC: Atypical Squamous Cells (Cellules Atypiques épidermoïdes).

ASC-H: Atypical Squamous Cells, cannot exclude high grade lesion (cellules atypies épidermoïdes ne pouvant exclure une lésion épidermoïde de haut grade).

ASC-US: Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (cellules malpighiennes Atypiques de signification indéterminée)

BEt: Bromure d'Ethidium.

CIN : néoplasie cervicale intra-épithéliale.

CIN1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inférieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.

CIN2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers à deux tiers de l'épaisseur épithéliale.

CIN3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.

CIS : carcinome *in situ*.

CPA : cellule présentatrice d'antigène.

CRB: Changements Réactionnels bénins

DNTP: DésoxyNucléotides-Tri-Phosphate.

DSP: Direction de la santé et de la population

E2F: facteur de transcription

EGF: Epidermal Growth Factor

EPSP: Etablissement public de santé de proximité.

FCV: Frottis cervico vaginal.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

FIGO : la Fédération internationale de gynécologie et obstétrique.

HPV: *Humain papillomavirus*.

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

IST: Infection Sexuellement Transmissible.

L: Late (gène Tardif)

LCR: Long Control Region.

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

OMS: Organisation mondiale de la santé

P53 : Protéine 53.

pb: paire de bases

PCR : Polymerase Chain Reaction

POL: phases ouvertes de lecture

pRb : protéine du rétinoblastome

rpm : rotation par minute

RT : Reverse Transcriptase

SDS: Sodium Dodécyl Sulfate

SNV-STU : Science de la Nature et de la Vie -Science de la Terre et de l'Univers

TE : Tris-EDTA

UV : Ultra-Violet

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VLP : Virus-Like-Particules.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

LISTE DES FIGURES

PARTIE I : ASPECT BIBLIOGRAPHIQUE

Figure. I. 1 : L'arbre phylogénétique des papillomavirus.....03

Figure. I. 2 : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capsid e et modèle schématique.....04

Figure. I. 3 : Organisation du génome d'HPV de type 16.....05

Figure. I. 4 : Devenir des virus HPV dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin.....08

Figure. I. 5 : Intégration de génome du *papillome humain*.....08

Figure. I. 6 : Modulation les molécules de cycle cellulaire par les oncoprotéines d'HPV.....09

Figure. I. 7 : schéma descriptif du l'utérus.....12

Figure. I. 8 : Épithéliome pavimento-cylindrique.....12

Figure. I. 9 : Histoire naturelle de l'infection à HPV oncogène liée au cancer du col de l'utérus.....14

Figure. I. 10 : Production pseudo-particules d'HPV.....22

Figure. I. 11 : vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV.....23

PARTIE II : ASPECT PRATIQUE

Figure. II. 1 : Photo de cervex brush®	30
Figure. II. 2: Photo de thin prep pap test.....	30
Figure. II. 3: Photo de Mix avec des amorces consensus MY09/MY11.....	33
Figure. II. 4: Photo de programme d'amplification après de la premier cycle.....	34
Figure. II. 5: Photo de position du cuve.....	35
Figure. II. 6: photo de dépôt de l'échantillon.....	36
Figure. II. 7: Photo représente le déroulement de la migration de l'ADN par électrophorèse.....	36
Figure. II. 8: Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis cervico utérin.....	37
Figure. II. 9 : Répartition des frottis cervico vaginal FCU effectués par année.....	38
Figure. II. 10 : Répartition des frottis cervico vaginal FCU selon leur qualité.....	38
Figure. II. 11: Répartition des lésions suspectes en fonction des classes d'âge.....	40
Figure. II. 12: Répartition des femmes selon les tranche d'âge.....	41
Figure. II. 13 : Situation matrimonial des femmes dans le milieu urbain et rural.....	41
Figure. II. 14 : Situation professionnelle des femmes dans les deux milieux.....	42
Figure. II. 15 : Niveau de connaissance des femmes au test de dépistage.....	43
Figure. II. 16 : Profil d'électrophorèse après l'amplification par PCR.....	46

LISTE DES TABLEAUX :

PARTIE I : ASPECT BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau. I. 1 : Rôle des protéines des *Papillomavirus* a haut risque.....04
Tableau. I. 2 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....06

PARTIE II : ASPECT PRATIQUE

Tableau. II. 1 : Répartition des résultats de FCU selon la classification de Bethesda.....40
Tableau. II. 2 : Répartition des résultats de FCU en fonction de changement réactionnel bénins et des anomalies des cellules épithéliales.....40
Tableau. II. 3 : Niveau d’instruction des femmes dans les deux milieux.....43
Tableau. II. 4 : Source de l’information des femmes sur le cancer du col de l’utérus.....45
Tableau. II. 5 : Distribution des femmes bénéficiaires ou non d’un FCV par milieu.....46
Tableau. II. 6 : Femmes n’avaient jamais bénéficié un test de dépistage (FCU).....46
Tableau. II. 7 : Comparaison des résultats cytologique avec le test d'HPV.....48

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

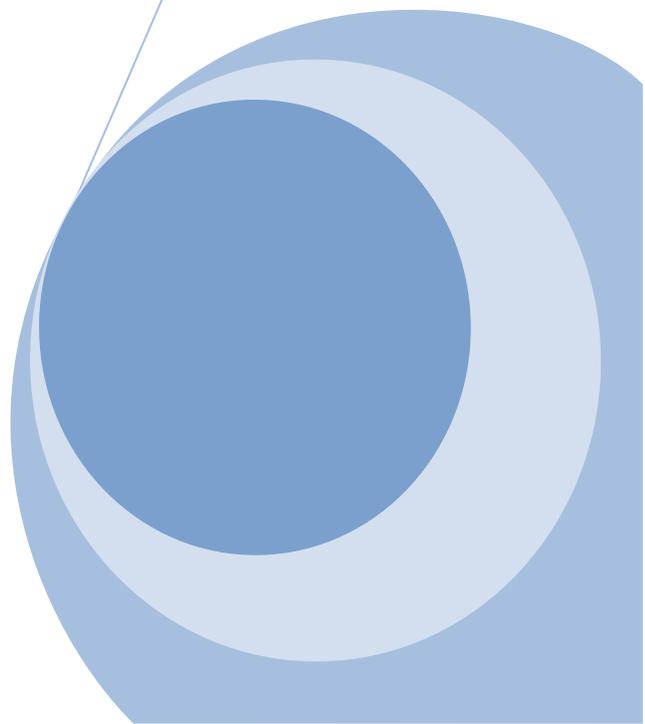
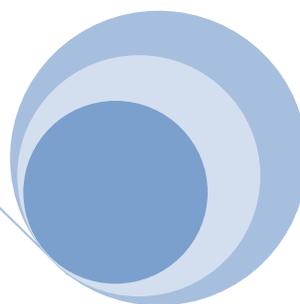
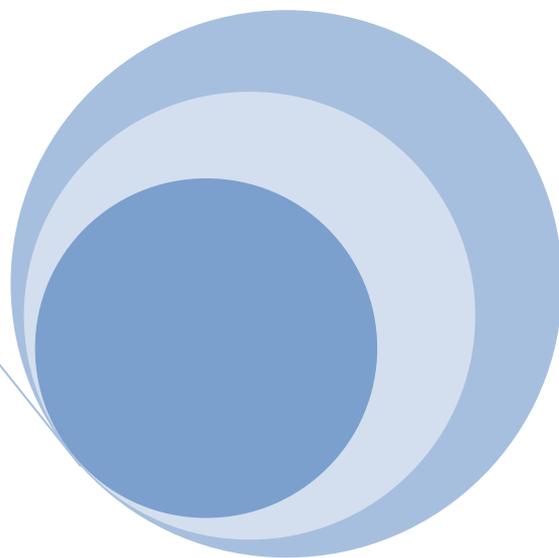
PARTIE I : ASPECT BIBLIOGRAPHIQUE

Annexe. I. 1 : Classification des <i>Papillomavirus</i>	63
Annexe. I. 2 : Histoire naturelle du cancer du col et implication sur les programme.....	64
Annexe. I. 3 : Les lésions précancéreuses du col de l'utérus.....	65
Annexe. I. 4 : Interpretation des résultats selon système de bethesda 2001.....	65
Annexe. I. 5 : Triage des ascus par le test HPV.....	67
Annexe. I. 6 : Dépistage par test combiné : frottis et test.....	68
Annexe. I. 7 : Caractéristiques des vaccins anti-HPV Gardasil et Cervarix.....	69
Annexe. I. 8 : Antigènes et cytokines exprimés chez les bactéries lactiques.....	69

PARTIE II : ASPECT PRATIQUE

Annexe. II. 1 : La zone géographique carte de la wilaya de Bechar.....	70
Annexe. II. 2 : Rapport d'évaluation des activités de dépistage du CCU 2009.....	70
Annexe. II. 3 : Rapport d'évaluation des activités de dépistage du CCU 2010.....	72
Annexe. II. 4 : Rapport d'évaluation des activités de dépistage du CCU 2011.....	74
Annexe. II. 5 : Microsoft Excel [®] version 2007.....	76
Annexe. II. 6 : Questionnaire.....	77
Annexe. II. 7 : Tableau des valeurs mesure de l'absorbance de l'ADN.....	78
Annexe. II. 8 : Caractéristique sociodémographiques et éducationnelles.....	78
Annexe. II. 9 : Moyennes d'âge des femmes dans les deux milieux.....	79
Annexe. II. 10 : La table statistique de l'écart-réduit.....	79
Annexe. II. 11: Prevalene de l'infection de <i>Papillomavirus</i> ches les femmes selon la region du monde.....	80

Introduction



INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement (**Duport, 2008**). En Algérie, le cancer du col se place en deuxième position après celui du sein avec une incidence de 10,4 causes de mortalité féminine (**Globocan, 2008**).

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

La biologie des HPV est un champ d'investigation immense dont les zones d'ombre sont encore très nombreuses. Les manifestations cliniques des infections par les *Papillomavirus humains*, allant de la simple verrue plantaire au carcinome épidermoïde du col utérin, sont le reflet de la diversité de ces virus et de leurs propriétés biologiques (**Monsonogo, 2007**).

Depuis des décennies, la stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus découle du fait qu'il s'agit d'une maladie progressive, qui débute par des lésions intra-épithéliales pouvant aboutir au développement d'un cancer in situ ou d'un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée (**Daniel, 2005**).

Beaucoup de pays ont mis en place un programme de dépistage, (**Monsonogo, 2007**). Un programme national, de dépistage a été lancé en 2001 dont le but escompté est de contribuer à l'amélioration des indicateurs de la santé de la reproduction, par la réduction sensible de la mortalité féminine liées au cancer du col et à l'incidence des formes infiltrâtes (**MSP, 2001**).

La stratégie de dépistage basé sur la cytologie est la technique la plus répandue permettant de dépister les lésions précancéreuses. Elle a permis de diminuer l'incidence des cancers invasifs et la mortalité dans la plupart des pays [(**OMS, 2007**) ; (**Diouri, 2008**)]. Cette technique basée sur l'œil nu humain pour l'interprétation a présenté des limites, ce qui permet de préciser l'intérêt du test d' HPV. Il fourni une plus grande sensibilité qu'un suivi cytologique (**Blanc, 2005**).

INTRODUCTION

À travers ce travail, nous allons étudier les particularités du dépistage du cancer du col utérin chez la femme Algérienne dans la wilaya de Bechar en confrontant nos résultats à ceux retrouvés dans les autres pays. On mettra ainsi en évidence l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus, ainsi que une étude de l'état de connaissance de ce cancer du col utérin au niveau de la wilaya de Bechar. Par ailleurs, une recherche des *Papillomavirus humains* par la méthode de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a été réalisée au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de SNV-STU-université de Tlemcen.

CHAPITRE I :
LES PAPILLOMAVIRUS ET LEURS
RÔLE DANS L'HISTOIRE
NATURELLE DANS LE CANCER
DU COL DE L'UTÉRUS

CHAPITRE I: LES PAPILOMAVIRUS ET LEUR ROLE DANS L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS.

1. Présentation phylogénétique des *Papillomavirus*

Les *Papillomavirus* (du latin papilla, signifiant bouton et du suffixe grec – ome désignant le caractère tumoral). (Baseman et Koutsky, 2005).

À l'origine regroupés avec les polyomavirus dans la famille des *Papovaviridae*, les *Papillomavirus* forment aujourd'hui la famille des *Papillomaviridae*. Plus de 120 génotypes sont actuellement connus, certains d'entre eux ont été complètement séquencés. Ainsi, la famille des *Papillomaviridae* est composée de 16 genres (nommés d'alpha à pi et possédant moins de 60% d'identité). Chaque genre regroupe une à plusieurs espèces de *papillomavirus*. Parmi les 16 genres, 5 genres correspondent aux *Papillomavirus humains*. Ce sont les genres alpha, bêta, gamma, mu et nu (figure. I. 1). (de Villiers, 2004).

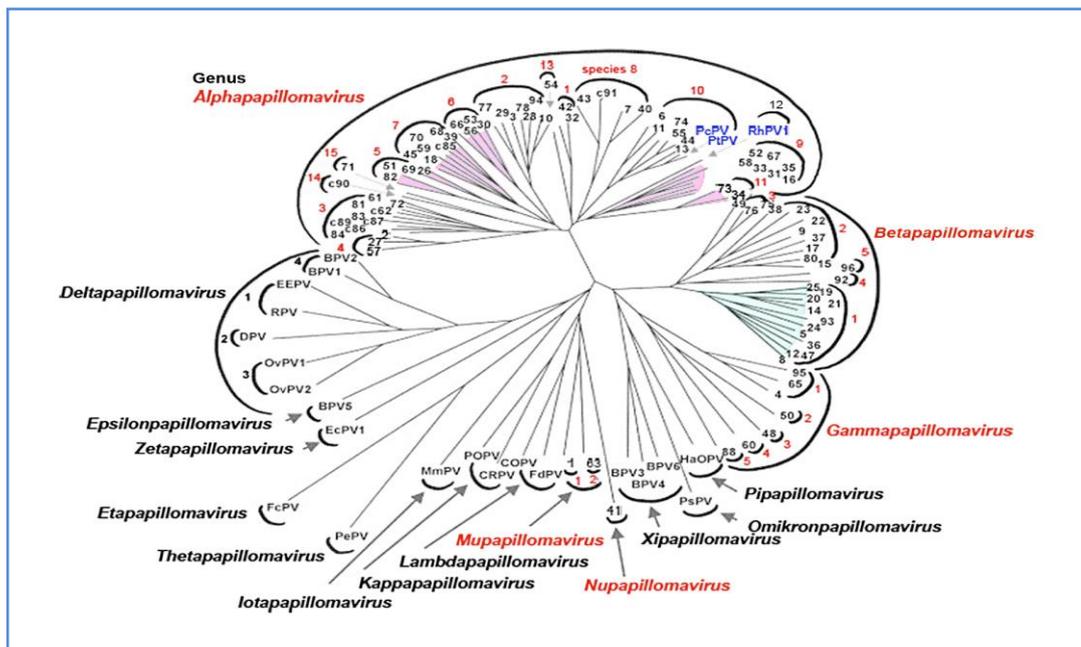


Figure. I. 1 : L'arbre phylogénétique des *Papillomavirus* (de Villiers, 2013).

2. Description des *Papillomavirus humains* HPV

2.1. Structure

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ (Monsonogo, 2006) (Figure. I. 2).

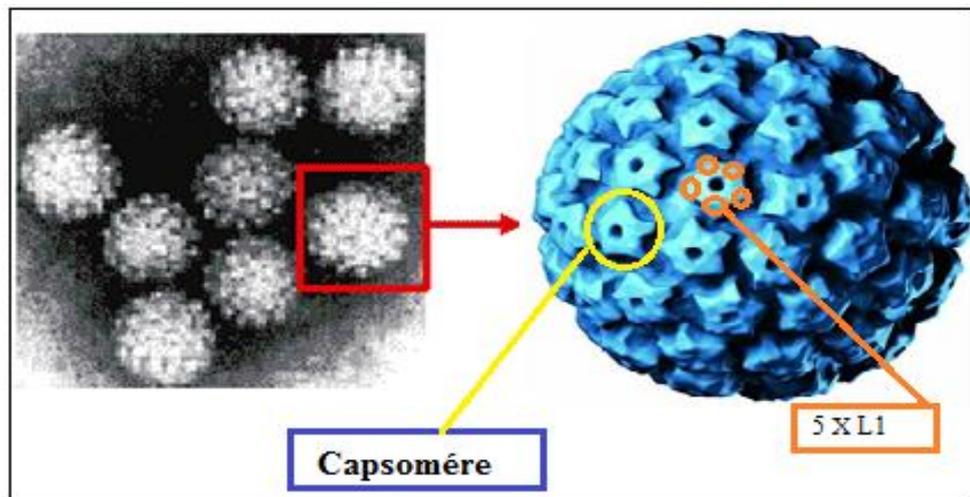


Figure. I. 2 : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capsidie et modèle schématique (**Bousarghin, 2009**).

2.2. Organisation génomique

Les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (POL) dont le nombre varie en fonction des génotypes. Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome (figure. I. 3). Des POL codent (i) des protéines précoces ou E (pour *Early*) et (ii) des protéines tardives ou L (pour *Late*) (**Prétet et al., 2007**). Les principales propriétés biologiques des protéines codées par les différentes POL sont résumées dans le tableau. I. 1.

Tableau. I. 1 :Rôle des protéines des *Papillomavirus* a haut risque (**Monsonogo, 2006**).

Protéine	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsidie
L2	Protéine mineure de capsidie

Enfin, **(iii)** une région non codante ou LCR (*Long Control Region*) qui comprend 400 à 1000 nucléotides. Elle contient l'origine de réplication virale, les séquences nécessaires à l'encapsidation, des séquences de régulation de la réplication et de la transcription (élément cis) ainsi que les promoteurs des gènes précoces et tardifs (Ozbun et Meyers, 1998).

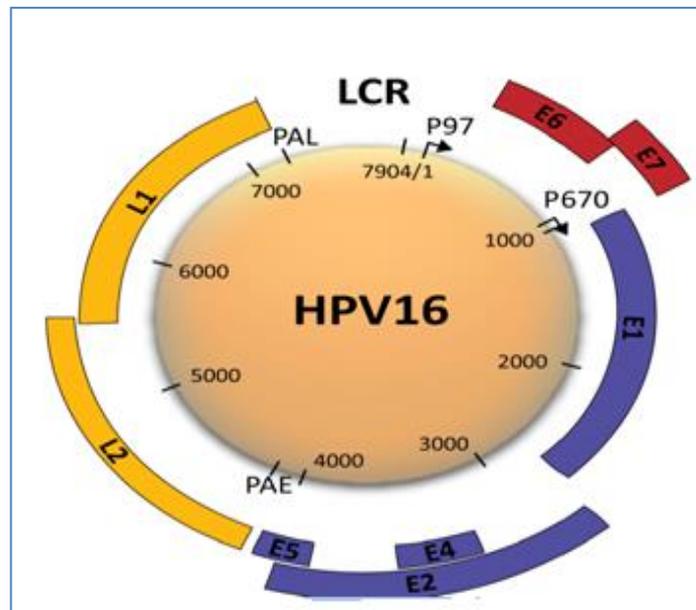


Figure. I. 3 : Organisation du génome d'HPV de type 16. (Melón et *al.*, 2013).

3. Classification des *Papillomavirus humains*

3.1. Classification basé sur la séquence génomique

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

3.2. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* (Segondy, 2008). (ANNEXE I. 1).

3.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Le **tableau. I. 2** présente la répartition des principaux types d'HPV en fonction de leur potentiel oncogène. Il est à noter que cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV (**Segondy, 2013**).

Tableau. I. 2 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (**Segondy, 2008**).

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

4. Cycle viral des *Papillomavirus humains*

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium.

L'ensemble des événements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes :

4.1. Infection primaire de l'épithélium : récepteurs cellulaires, attachement et endocytose

Les récepteurs du virus et le mécanisme d'entrée font l'objet de nombreuses recherches. Les intégrines de type Alpha-6 sont impliqués dans la fixation du virus à la basale et dans l'accès aux récepteurs. Les particules de *Papillomavirus* sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (**Culp et Christensen, 2004**). Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 (**Li et al., 1998**).

4.2. Phase de maintenance

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales (**Bedell et al., 1991**). Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies [(**Stanley et al., 1989**) ; (**Hall et al., 1997**) ; (**Doorbar, 2005**)]. Les génomes d'HPV nouvellement

synthétises se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire (**Lehman et Botchan, 1998**).

4.3. Phase de prolifération

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

4.4. Phase d'amplification

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes (**Doorbar et al., 1997**). Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium (**Monsonogo, 2006**).

4.5. Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium (figure. I. 4). Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 (**Modis et al., 2002**). Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles (**Monsonogo, 2006**).

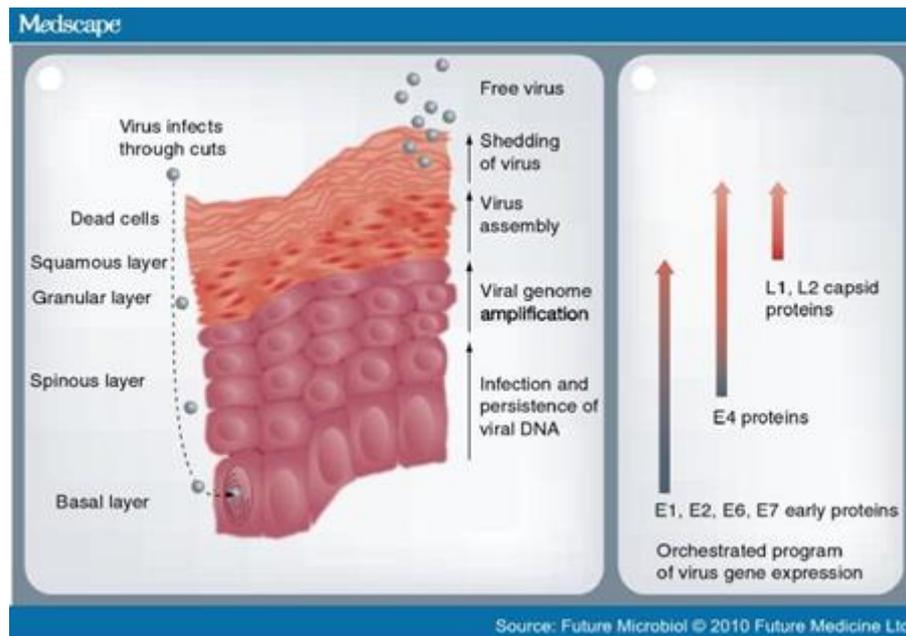


Figure. I. 4 : Devenir des virus HPV dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin (Sheila, 2010).

5- Intégration et carcinogénèse

L'ADN viral s'interrompt au niveau du gène E2, conduisant à une linéarisation du génome, et s'intègre au génome de la cellule hôte. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées [(Ziegert *et al.*, 2003) ; (Dessaigne, 2011)] (Figure. I. 5).

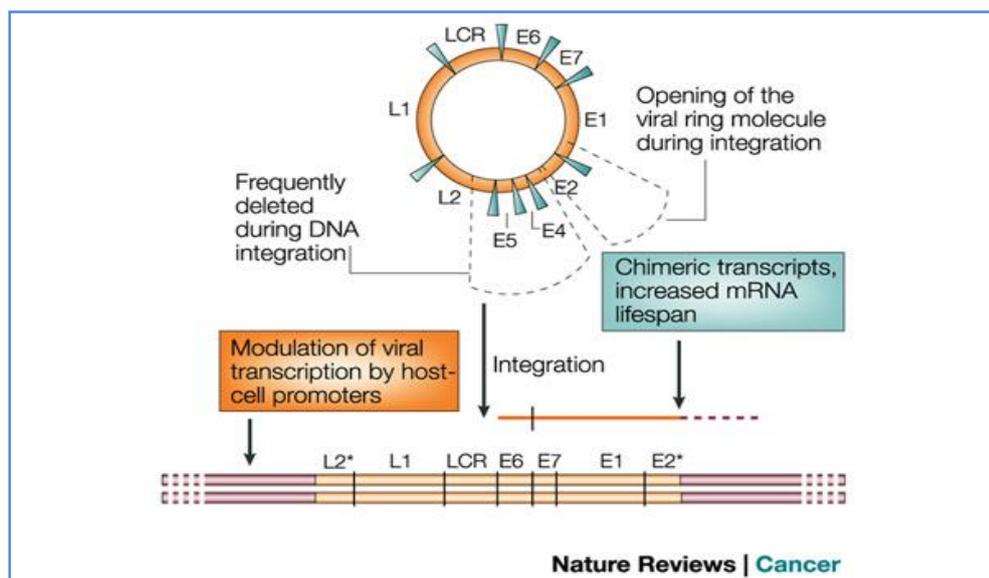


Figure. I. 5 : intégration de génome du papillome humain (Zur Hausen, 2002).

5.1. Rôle de PRb et P53

➤ **pRb (protéine suppresseur de rétinoblastome)**

Elle a la capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité de facteur de transcription E2F (**Boulade - Ladame, 2009**).

➤ **La protéine P53 :**

Empêche la prolifération des cellules susceptibles de devenir cancéreuses, elle entraîne l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active (**Monsenego, 2006**).

5.2. Interaction de E7 et E6 avec les protéines pRb et p53

Les oncoprotéines E6 et E7, sont des protéines multifonctionnelles majeures des HPV à haut risque, elles induisent de nombreux changements au sein de la cellule hôte. Cette dernière possède des protéines suppresseur de la tumeur, la PRb et la P53 avec lesquelles vont interagir (**Robinson, 2005**).

Le E7 interagit avec pRb sous forme hypophosphorylée et empêche la liaison à E2F (figure. I. 6). Cette dernière est activée de manière constitutive et le cycle cellulaire n'est plus soumis à un contrôle. Alors que, le E6 se lie au P53 par l'intermédiaire d'un complexe E6-AP (*E6 associated protein*) et induire un ubiquitination et dégradation protéosomale de P53 [(**Münger et al., 2004**) ; (**de Freitas et al, 2014**)]. Le processus est continué par l'activation de la hTERT et conduit à une prolifération appelée immortalisation, étape clé de développement de tumeur (**Boulade-Ladame, 2009**).

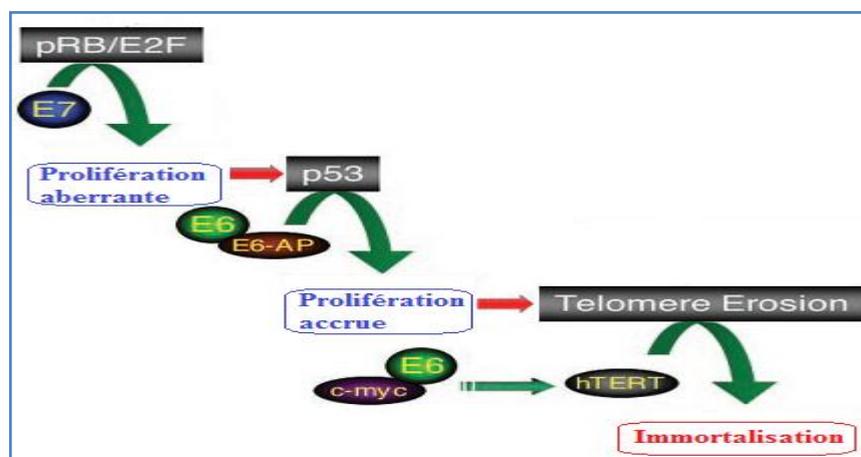


Figure. I. 6 : Modulation des molécules de cycle cellulaire par les oncoprotéines E6 et E7 (**Münger et al., 2004**).

6. Immunité et papillomavirus

L'infection génitale préférentiellement localisée aux cellules du col utérin s'accompagne d'une réponse immunitaire locale (muqueuse), puis systémique, On distingue :

6.1. Immunité à médiation humorale

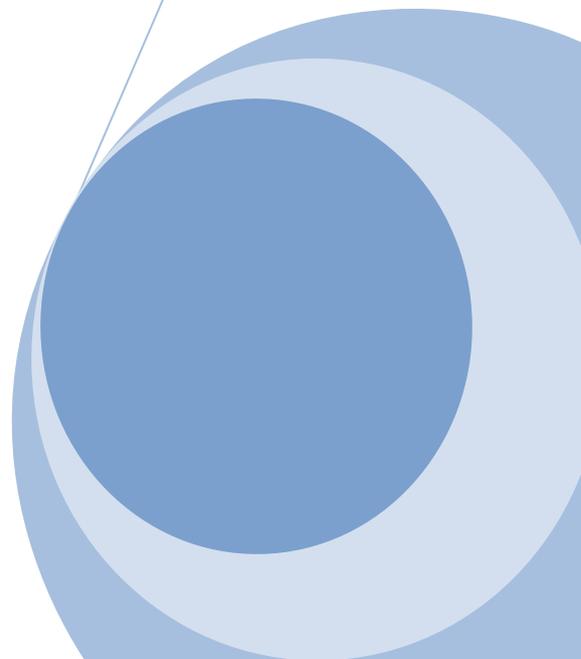
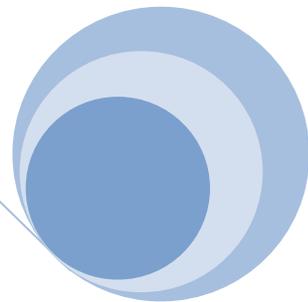
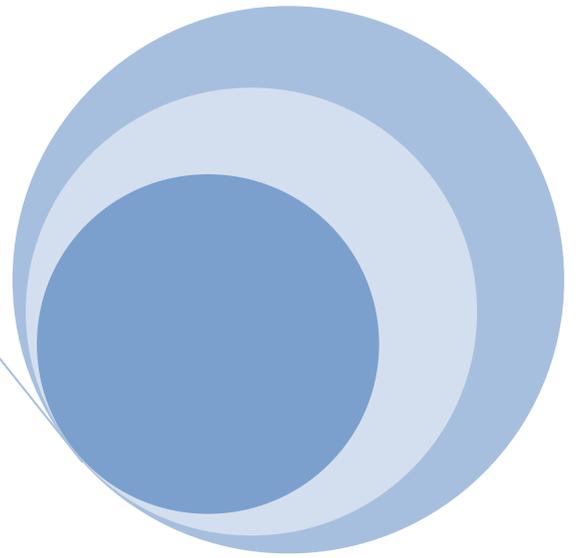
La réponse humorale se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et donc par la synthèse des anticorps de classe IgA et IgG respectivement dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV (**Alain et al., 2010**).

6.2. Immunité à médiation cellulaire

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses.

La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). À la fois : Aux lymphocytes T CD4 auxiliaires qui jouent un rôle important dans la clairance du virus qui sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6. Ou aux lymphocytes T CD8 dites cytotoxiques (CTL), qui sont dirigés contre les protéines E6 et E7 (**Leggatt et al., 2002**).

**CHAPITRE II :
CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**



CHAPITRE II. CANCER DU COL DE L'UTERUS.

1. Étude épidémiologique

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005. Il a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (**Duport, 2008**).

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

En Algérie. L'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus était estimée à 15,5 pour 100.000 où 1726 femmes sont diagnostiquées par an avec un cancer du col utérin dont 1391 en décèdent (**Caslllssagué et al., 2007**). Les dernières estimations de Globacan avancent une incidence standardisée de 10,4 pour 100.000 femmes et un taux de mortalité de 6,1 (**Globacan, 2008**).

2. Le col de l'utérus

2.1. Anatomie

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre. La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol". C'est la partie aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum. La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol". Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe (**Sellors et Sankaranarayanan, 2004**) (Figure. I. 7).

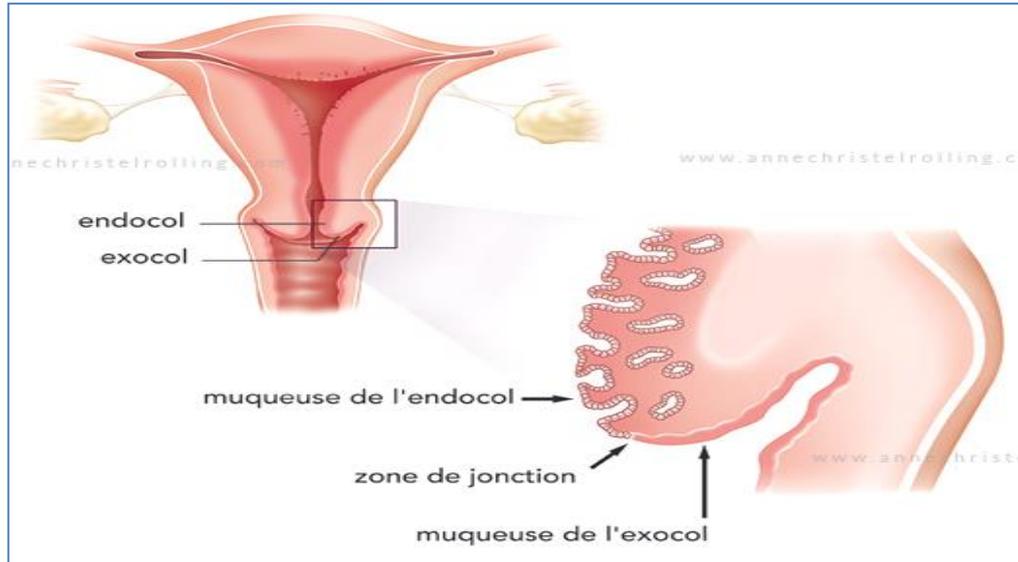


Figure. I. 7 : schéma descriptif de l'utérus (Rolling, 2014).

2.2. Histologie

Deux types d'épithélium tapissent la surface du col de l'utérus : épithélium pavimenteux (également appelé épithélium malpighien) tapissant l'exocol, constitué de plusieurs couches de cellules et épithélium cylindrique (également appelé épithélium glandulaire) constituant la portion endocervicale réparti en une unique couche cellulaire. Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux (figure. I. 8) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004). La différence d'épaisseur entre les deux épithéliums donne une ligne étroite, marquée par une dénivellation dite la zone de jonction pavimeto-cylindrique(JPC). La localisation de la JPC originelle varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, l'utilisations ou non d'une contraception orale (OMS, 2007).

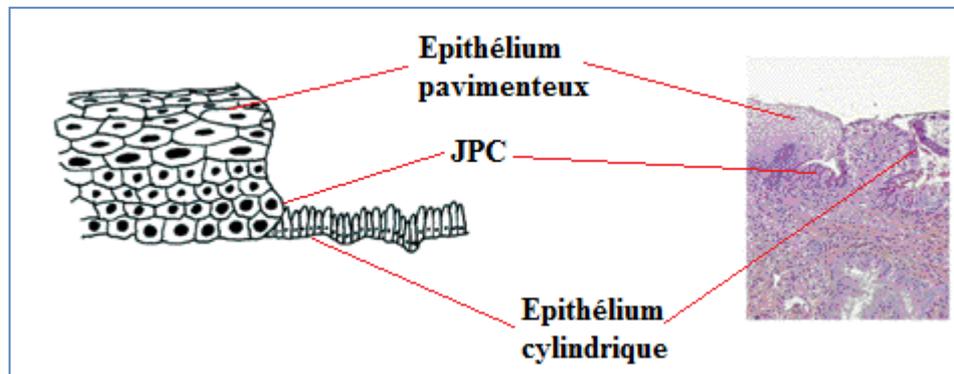


Figure. I. 8 : Épithélium pavimeto-cylindrique (Sellors et Sankaranarayanan 2004).

3. Cancer du col de l'utérus

3.1. Définition le mot cancer

Le cancer est un terme générique pour définir des néoplasmes malins qui apparaissent, en partie, lors du dérèglement du cycle cellulaire et de la suppression de la mort cellulaire programmée, l'apoptose (**Robinson, 2005**).

3.2. Définition du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus s'appelle en terminologie médicale « épithélioma », provient de l'épithélium, et « -oma » pour signaler une forme de cancer.

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signe d'alerte et en général il touche les femmes jeunes entre 30 et 50 ans.

En grande majorité se sont :

- **Les Carcinomes épidermoïdes** : se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, il rassemble 80 à 90% des cancers du col de l'utérus (**HAS, 2010**).
- **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires avec 10% à 20% des cancers (**Forget, 2010**).

4. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus se déroule selon un continuum de lésions histologiques précancéreuses (**Annexe. I. 2**). Celles-ci font suite à la persistance de l'infection par un HPV oncogène à haut risque. Un cancer du col met en moyenne quinze à vingt ans à se développer après la persistance d'une infection HPV à haut risque (**Hantz et al., 2006**).

4.1. Infection par des HPVs haut risque

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

4.2. Progression des lésions cervicales précancéreuses

Les lésions intra-épithéliales du col sont souvent causées par les types de HPV oncogènes et sont des précurseurs du cancer du col, toutefois la majorité des lésions intraépithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée. Ces lésions sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer (**Edith et Sylvie, 2003**). Les différentes classifications des lésions sont rapportées dans l'**Annexe. I. 3**. On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique :

La classification histologique : CIN=Les néoplasies cervicales intraépithéliales en trois grades (CIN1, CN2, CIN3) (**Richart, 1990**) en fonction de la hauteur des atteintes. Certaines sont des stades facultatifs et d'autre des étapes nécessaires l'apparition d'un cancer invasif (**Rouquille, 2009**).

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

- les lésions de bas-grade ou (L-SIL) : (Low Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1
- les lésions de haut-grade (H-SIL) : (High-Squamous Intraepithelial Lesion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3 (Figure. I. 8).

4.3. Progression vers un cancer invasif

On parle de cancer invasif quand des cellules anormales envahissent l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux, sous-jacent à la membrane basale. Quatre voies, généralement séquentielles, participent au processus de progression du cancer invasif : (i) Propagation à l'intérieur du col. (ii) Propagation aux structures voisines. (iii) Propagation par voie lymphatique. (iv) Métastases à distance (**OMS, 2007**).

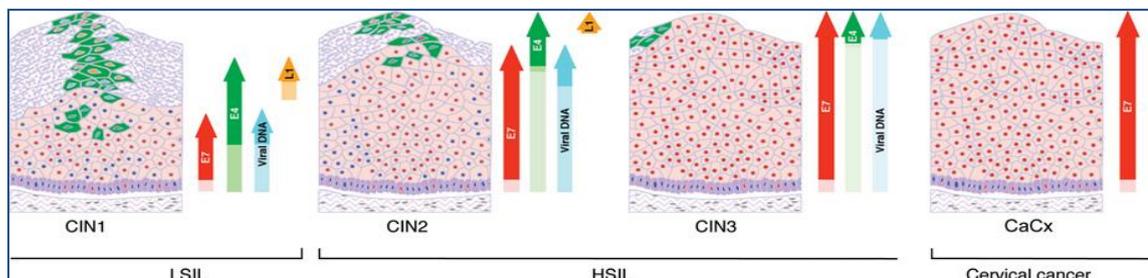


Figure. I. 9 : Histoire naturelle de l'infection à HPV oncogène liée au cancer du col de l'utérus (**Doorbar, 2006**).

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

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

5.1. Les facteurs viraux

a. génotype viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des *Papillomavirus* à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicales, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (Aubin, 2003).

b. Charge virale

Une charge virale élevée (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule) est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente (Monsonogo, 2006).

c. Persistance virale

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

d. Coïnfection

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

5.2 Les facteurs environnementaux

a. Le tabagisme

Le tabagisme actif (plus de 15 cigarettes par jour) est significativement et indépendamment associé aux lésions cervicales. Il diminue la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infections persistantes. Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin. En fait, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie (Blanc, 2005).

b. Les contraceptifs oraux CO

L'utilisation au long cours (plus de 5 ans) des oestroprogestatifs par des femmes présentant une infection à HPV persistante constitue un facteur favorisant l'apparition d'un cancer du col. On pense actuellement que ce risque est multiplié par un facteur pouvant aller jusqu'à deux (OMS, 2007).

c. Infections sexuellement transmissibles (IST)

Les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée. Le risque de développer un cancer cervical est multiplié par deux en présence d'anticorps dirigés contre le *Chlamydia trachomatis* et le virus herpès simplex de type 2 (Rouquille, 2011).

d. Facteurs diététiques

Des études ont souligné que les fruits et légumes riches en vitamine C, fougères ou caroténoïdes, auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade. En revanche, un déficit en vitamine A favoriserait le développement des lésions intraépithéliales (Monsonogo, 2006).

5.3 Les facteurs endogènes (liés à l'hôte)

a. Système immunitaire

Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement [(Bianchi, 1996) ; (Monsonogo, 2007)].

a. Facteurs génétiques

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

CHAPITRE III :
PROPHYLAXIE DES INFECTIONS
ASSOCIÉES AUX
PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

III. PROPHYLAXIE DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX *PAPILLOMAVIRUS HUMAINS*.

Les stratégies de prévention ciblent essentiellement le cancer du col. Elles reposent essentiellement sur le dépistage et la vaccination (**Segondy, 2013**).

1. Dépistage des lésions gynécologiques dues à l'HPV

- ❖ **Le terme dépistage** : " Ensemble d'examens et de tests effectués au sein d'une population apparemment saine, afin de dépister une affection latente à un stade précoce "(**Larousse médicale, édition 2000**).
- ❖ **Le dépistage du cancer du col de l'utérus** : est l'utilisation systématique d'un test pour déceler les anomalies du col de l'utérus dans une population asymptomatique. Les femmes ciblées par ce dépistage peuvent se sentir en parfaite santé et ne voir aucune raison de se rendre dans une structure de soins (**OMS, 2013**).

1.1. Différents examens de dépistage

1.1.1. Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU)

Les recommandations françaises ont été rappelées en 2010, elles consistent en la réalisation d'un frottis chez les patientes de 25 ans avec contrôle à 26 ans puis frottis triennal chez toutes les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu des rapports sexuels (**Doris et al., 2014**). Il existe actuellement deux techniques de frottis :

a. Le frottis conventionnel (dit Papanicolaou)

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. L'étalement du matériel prélevé se fait sur la lame en verre et doit être effectué par un geste uniforme. (**ANAES, 1998**). La fixation doit être réalisée immédiatement (**OMS, 2007**).

b. Frottis en milieu liquide

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervicale (**Blanc, 2005**). La brosse est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire (**Baldauf, 2006**).

c. Interprétation d'un frottis du col de l'utérus « le système de Bethesda 2001»

L'interprétation des FCV par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de **Bethesda (2001)**.

✓ **Qualité du prélèvement**

- Satisfaisant pour l'évaluation des anomalies épithéliales. Indiquer la présence ou l'absence de cellules endocervicales et/ou de cellules de la zone de transformation/jonction.
- Non satisfaisant pour l'évaluation.

✓ **Catégorie globale**

- **Négatif pour une lésion intra épithéliale ou maligne** (ou absence de cellules anormales en faveur d'une lésion pré néoplasique ou d'une lésion maligne)
- **Autre** : cellules endométriales chez une femme âgé de 40 ans ou plus.
- **Anomalies des cellules épithéliales** : malpighienne ou glandulaires (**Annexe. I. 4**).

1.1.2 Examens histologiques

a. Biopsie cervicale

La biopsie consiste à prélever un petit échantillon de tissu dans les régions anormales du col. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou mieux, sous repérage colposcopique (biopsie colposcopique) [(ANAES, 1998) ; (OMS, 2007)].

b. Colposcopie

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie. En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostique histologique (OMS, 2007).

1.1.3 Test HPV

Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée (Mergui et al., 2005). Le diagnostic de l'infection repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus (Hervé, 2012).

a. Southern Blot

C'est la technique de référence, inventée par M. Southern en 1975. Elle vise à détecter et à caractériser l'ADN. Ce dernier est extrait et digéré par des enzymes de restriction. Les fragments alors créés sont séparés sur un gel d'électrophorèse. (Monsonogo, 2006). Puis transférés sur membrane et hybridés avec des sondes spécifiques. Cette approche est d'un point de vue technologique, difficile à mettre en œuvre pour l'analyse de séries cliniques de grande taille (Guihard *et al.*, 2013).

b. Dot blot

Un simple dépôt d'ADN est effectué sur une membrane synthétique, suivi d'une hybridation moléculaire avec une sonde marquée. Cette technique est plus simple, plus rapide, applicable à de grandes séries d'échantillons mais moins sensible que le Southern Blot : le seuil de détection est environ d'une copie par cellule. Cette technique est maintenant utilisée après PCR, ce qui augmente sa sensibilité : L'ADN amplifié étant alors déposé sur une membrane synthétique, puis hybridé avec des sondes de divers HPV (Monsonogo, 2006).

c. L'hybridation en phase liquide

Il s'agit d'une hybridation en solution utilisant des sondes ARN reconnaissant plusieurs types d'HPV. Le duplex ADN/ARN est reconnu par des anticorps spécifiques et la révélation se fait par chimioluminescence (Barthet *et al.*, 2003).

d. L'hybridation in situ

L'hybridation *in situ* de l'ADN d'un HPV avec une sonde (ADN ou ARN) spécifique, sur coupe histologique, ou étalement cellulaire de type frottis. Elle permet de détecter, dans des koïlocytes ou des cellules atypiques, l'accumulation de l'ADN viral qui résulte de la multiplication des HPV. Cette technique est surtout utile pour des études de pathogenèse virale, en particulier pour l'analyse de l'expression des ARN messagers viraux (ANEAS, 2004).

e. L'amplification par PCR (*polymerase chain reaction*)

La PCR est une amplification d'une séquence d'ADN spécifique délimitée par deux amorces grâce à une polymérase bactérienne (*Taq polymérase*). La technique est automatisable, elle est d'une très grande sensibilité. Sa spécificité est liée au choix des amorces et à l'absence de contamination. C'est la technique de référence pour la

détection des HPV, [(**Douvier et al., 2004**) ;(**Dalstein et al., 2007**)]. La grande diversité des HPV a conduit à l'utilisation d'amorces à large spectre permettant l'amplification de nombreux génotypes du virus, au niveau de région tardive L1 codant pour les protéines de la capsid. C'est le diagnostic de groupe. Alors qu'un diagnostic de type peut être réalisé avec des « primers » spécifiques ou grâce à différentes techniques d'identification (hybridation sur blot, reverse dot blot...) [(**Sevestre et Boulanger, 2005**) ; (**HSA, 2013**)].

f. RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*)

Une enzyme de transcriptase inverse, transforme l'ARN d'HPV en son ADN complémentaire (l'ADNc). Cet ADNc pourra être amplifié par la technique de PCR déjà décrite. Cette enzyme fonctionne de la même manière de l'ADN polymérase, elle nécessite pour exercer son activité la présence d'une amorce hybridée à la cible (**Ameziane, 2013**).

g. PCR en temps réel

Le principe d'amplification utilisé par la PCR en temps réel est le même que celui de la PCR conventionnelle, le système utilise un marqueur fluorescent au couple d'amorces du matériel amplifié. Leur utilisation pour la détection des HPV a été essentiellement consacrée à des objectifs de quantification pour mesurer la charge virale (**Monsonogo, 2007**).

h- Rétrotranscription quantitative en temps réel (qRT-PCR)

La rétrotranscription quantitative en temps réel (qRT-PCR) permet de quantifier l'expression de gènes viraux comme celui codant le transcrit E6/E7. Cette technique est sensible et spécifique lorsqu'elle est utilisée sur des tissus congelés dont l'accès est pour l'instant limité (**Guihard et al., 2012**).

i- L'immunohistochimie

Des équipes proposent d'utiliser la détection de la surexpression de la protéine p16 par immunohistochimie (**Lassen et al., 2009**). En effet, le gène *CDKN2A* codant la p16 est surexprimé dans les tumeurs liées aux *Papillomavirus humains* de haut risque oncogénique du fait de l'action de l'oncoprotéine virale E7 et peut être utilisé comme un biomarqueur des tumeurs liées aux mêmes types de virus (**Smeets et al., 2007**).

1.1.4 Apport du test HPV

a. Utilisation du test HPV dans le triage des ASC-US

Le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (patient avec un résultat cytologique suspect ASCUS (*Atypical squamous cells Undetermined Significance*)). Ce test est sensible et efficace (**Annexe. I. 5**).

- ❖ **Le test positif** : seuls les femmes à risque seront orientées en colposcopie, réduisant ainsi les surdiagnostics.
- ❖ **Le test négatif** : les femmes seront rassurées car les anomalies détectées ne risquent pas d'évoluer en cancer. Une simple surveillance à un an est recommandée (**Monsonogo, 2007**).
- ✓ **Utilisation des tests HPV en dépistage primaire du cancer du col (test combiné)**

Seul, le frottis cervico-utérin peut ne pas détecter la présence d'une maladie et d'un cancer du col de l'utérus. Mais l'utilisation d'un frottis cervico-utérin associé aux tests HPV permet de détecter la cause d'une lésion précancéreuse ou d'un cancer du col de l'utérus (**Qiagen, 2008**).

Le typage n'aurait un intérêt dans le dépistage primaire qu'à partir d'un certain âge qu'il reste encore à déterminer plus précisément (à partir de 30 ans pour la majorité des auteures (**Annexe. I. 5**)) permettant par là de sélectionner les femmes présentant un portage persistant du virus et étant de ce fait à haut risque de développer une lésion intra-épithéliale de haute grade (**Riethmuller et al., 2004**).

Une analyse montre que l'association d'un dépistage cytologique à un dépistage virologique aboutit à une sensibilité de dépistage des HSIL proche de 100% et une valeur prédictive négative également à presque 100 % (**Riethmuller et al., 2004**).

- ✓ **Utilisation des tests HPV en surveillance postopératoire des lésions cervicales**

Il semblerait qu'une infection à HPV multifocale existante ou récidivante entraîne la progression d'une CIN après conisation incomplète avec résection en tissu sain. La conisation élimine la CIN, mais peut être pas tout l'épithélium infecté par l'HPV.

Le seul examen morphologique des tranches de section de la pièce de conisation ne permet guère de prévoir l'évolution possible d'une CIN; la typisation du HPV

permet, la distinction entre une infection persistante à HPV et une nouvelle infection survenue entre le moment de la conisation et celui du contrôle postopératoire (**Padberg et al., 2007**). Ce qui constitue une condition primordiale à la progression d'une CIN et donc au développement d'un carcinome du col (**Zimmermann et al., 2007**).

2. Prophylaxie vaccinale

Le fait que le cancer du col utérin soit la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV procure l'extraordinaire opportunité de les prévenir par la vaccination. Le vaccin anti-HPV est le premier vaccin présenté comme une immunisation anti cancer (**Mougin et al., 2000**).

Pour lutter contre l'infection HPV et/ou ses conséquences, deux approches vaccinales différentes ont été développées :

2.1. Vaccination prophylactique

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 de la capsid virale des virus HPV (figure 9) (**Brun, 2007**).

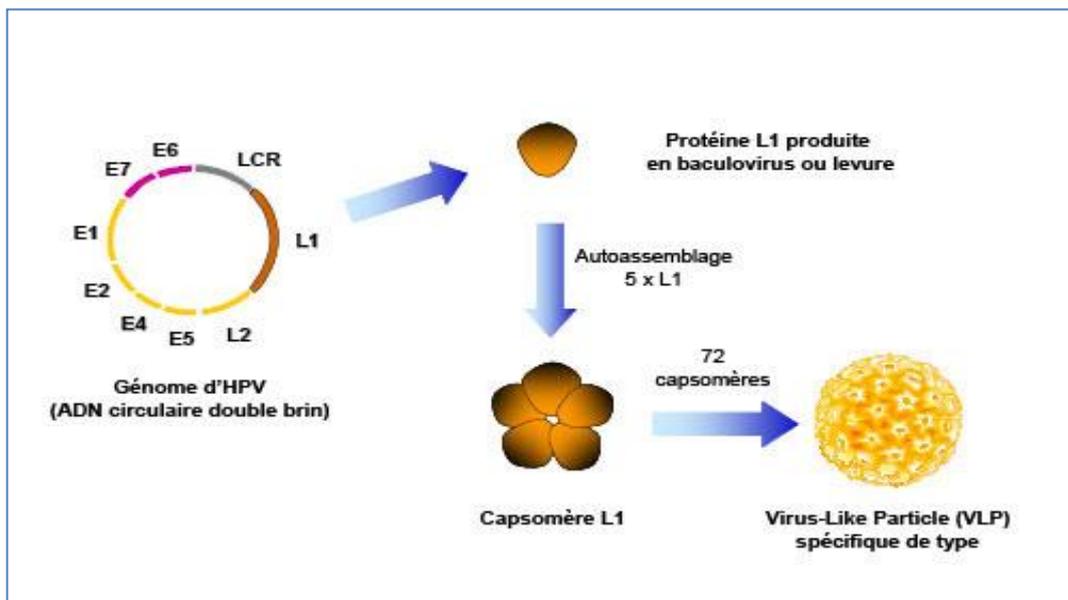


Figure. I 10 : Production pseudo-particules d'HPV (**Brun, 2007**).

Deux vaccins prophylactiques contre certains génotypes de *Papillomavirus* sont actuellement commercialisés (**Annexe. I. 6**):

- a. **Vaccin bivalent ou Cervarix®** : Dirigé contre l'HPV 16 et 18, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus.
- b. **Vaccin quadrivalent ou Gardasil®** : Dirigé contre les HPV 16, 18, 6 et 11, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus et des condylomes.

Les deux vaccins nécessitent trois injections intramusculaires (Baldauf et al., 2013).

2.2. Vaccination thérapeutique

Le but de la vaccination thérapeutique est de sensibiliser les cellules immunocompétentes pour neutraliser l'infection HPV déjà installée et faire régresser les lésions précancéreuses, voire les cancers du col utérin. Elle peut être formée à partir de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codant pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ou ADN. Tous, stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+ (Brun et Riethmuller, 2007).

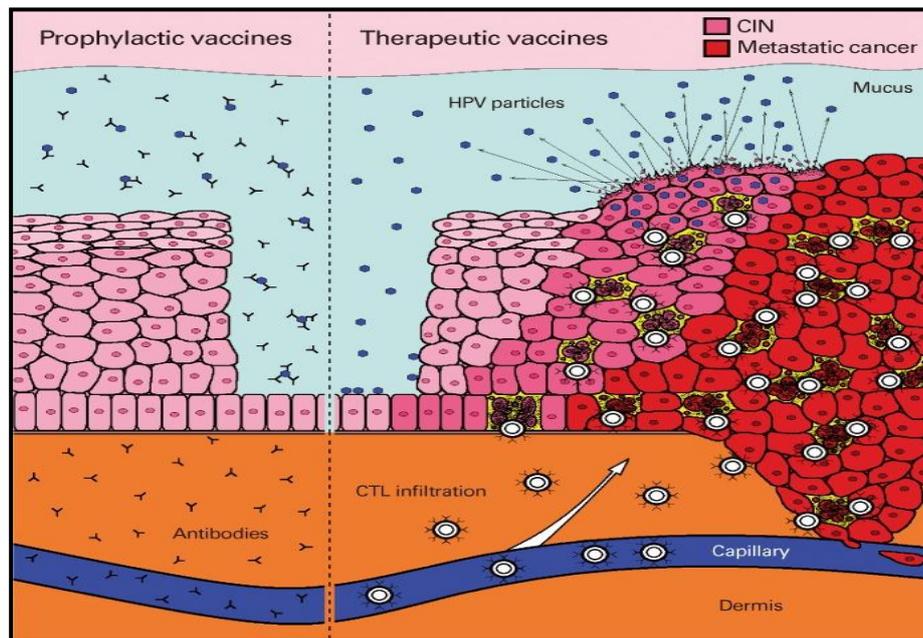


Figure. I. 11 : vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV (Kyusun, 2013).

**CHAPITRE IV :
MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES
DANS LE TRAITEMENT DU
CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

CHAPITRE IV. MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

1. Méthodes de traitement des lésions cervicales

1.1. Traitements destructeurs

Les méthodes destructrices visent à la destruction de la lésion sous l'effet d'un agent physique ou chimique, par un effet de bruleur ces traitements sont plus faciles à mettre en œuvre que les exérèses à un moindre cout. Il ne nécessite pas d'hospitalisation (Rimailho, 2007).

➤ **Électrocoagulation**

Cette méthode consiste à détruire par dénaturation thermique l'épithélium sous l'effet de la chaleur dégagée, sous surveillance colposcopique, (ANAES, 1998) en utilisant une aiguille électro diathermique linéaire (Arbyn *et al.*, 2008).

➤ **Cryothérapie**

La cryothérapie permet de détruire les lésions précancéreuses du col en les congelant. Relativement simple et rapide, cette méthode peut être pratiquée en ambulatoire. Elle consiste à appliquer un disque de métal glacé (sonde cryogénique) sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou d'azote liquide (N₂ O) (OMS, 2007).

➤ **Vaporisation laser**

Il s'agit d'une méthode destructrice utilisant un faisceau lumineux monochrome de forte densité d'énergie. Le laser le plus souvent utilisé dans cette indication est un laser CO₂. (ANAES, 1998). Il permet de contrôler de manière précise la profondeur de destruction des lésions (7 à 8 mm), de traiter avec un liseré de sécurité périphérique d'environ 3 mm et de prendre en charge les lésions périphériques exocervicale ou vaginales (Monsonogo, 2006).

1.2.traitements chirurgicaux

La prise en charge des patientes porteuses des lésions précancéreuses peut être aussi par un traitement chirurgical (ANAES, 1998).

➤ **Électro-résection**

L'excision est effectuée à lance diathermique. Elle permet de retirer, un cône du col de l'utérus emportant les tissus anormaux. Cette méthode est plus utilisée dans un but diagnostique que dans un but thérapeutique [(ANAES, 1998) ; (Jacqueline et Burns, 2001) ; (Shashichandra, 2011)].

➤ **Conisation à froid**

La conisation à froid consiste à retirer du col une région en forme de cône, y compris les portions externe (exocol) et interne (endocol) (OMS, 2007). Elle peut servir à diagnostiquer ou à traiter une lésion du col utérin (ESMO, 2012).

2. Méthodes de traitements du cancer invasif

Les traitements des cancers du col utérin est principalement chirurgical. L'objectif est l'exérèse de la tumeur (Goffard, 2012) et d'éviter le développement d'un cancer invasif.

2.1. la chirurgie

Est principalement utilisée pour traiter des tumeurs limitées au col de l'utérus et de moins de 4 centimètres. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et de limiter le risque de récurrence. La chirurgie consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques (INCa, 2011).

a. La chirurgie conservatrice : Cette intervention consiste à traiter chirurgicalement de manière conservatrice des patientes ayant un cancer invasif du col utérin en préservant l'utérus et sa vascularisation et donc ainsi de préserver leur fertilité. Cette chirurgie peut être pratiquée par voie abdominale ou bien par voie coelioscopique pure (Monsonogo, 2007).

b. La chirurgie radicale : Consiste à enlever la totalité de l'utérus (col et corps), elle peut être plus ou moins élargie, ablation du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques, et des tissus entourant le col ; appelé aussi colpohystérectomie (non conservatrice) (OMS, 2007).

2.2. la radiothérapie

Elle peut être administrée en deux grandes catégories selon le positionnement de la source d'irradiation par rapport au patient soit la radiothérapie externe (télé thérapie:

source d'irradiation éloignée du patient ; ou la curiethérapie : Les sources sont placées à l'intérieur d'un applicateur dans l'utérus et la cavité vaginale (OMS, 2007).

2.3. la chimiothérapie

Les stratégies de chimiothérapie ont été utilisées avant la chirurgie (chimiothérapie néo adjuvante) et par voie après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante). Elle a montré récemment une efficacité en associations concomitantes avec la radiothérapie (radio chimio concomitantes), qui est par fois exclusive (Maingon et al., 2005).

3. Nouvelle approches thérapeutique

3.1. Une protéine virale provoquant le cancer peut être rendue anti cancéreuse

De nombreuses études ont démontré que E6 est un prometteur cible pour inhiber la prolifération des cellules du cancer du col utérin.

La mutation décrite est une mutation extrêmement minime. Elle cependant suffit à transformer E6, un facteur viral létal favorisant le cancer, en son contraire c'est-à-dire un facteur potentiellement bénéfique, capable d'arrêter la multiplication du cancer.

Ces résultats illustrent l'étroite ligne de démarcation séparant les mécanismes moléculaires menant à la prolifération ou à la mort de cellules cancéreuses. Ils permettront de concevoir de futures stratégies thérapeutiques contre ce type de cancers (Bénédeti et al., 2009).

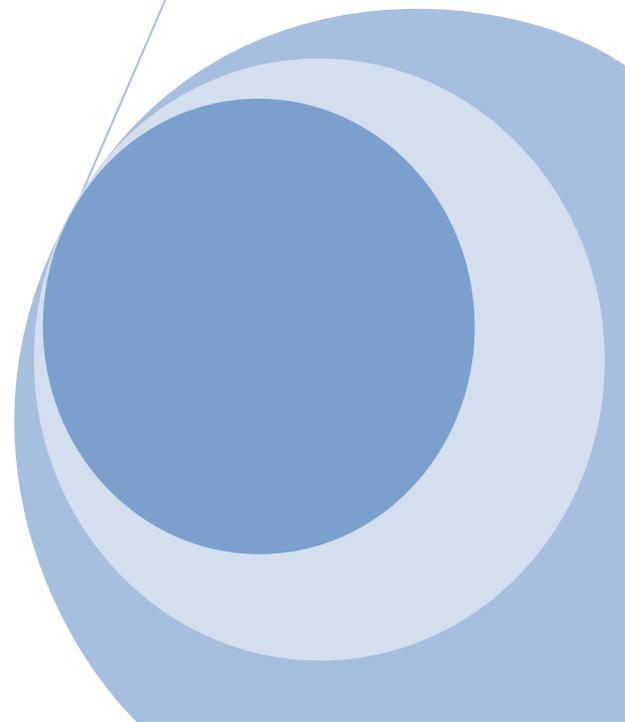
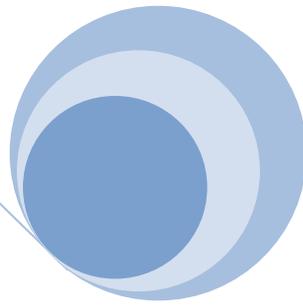
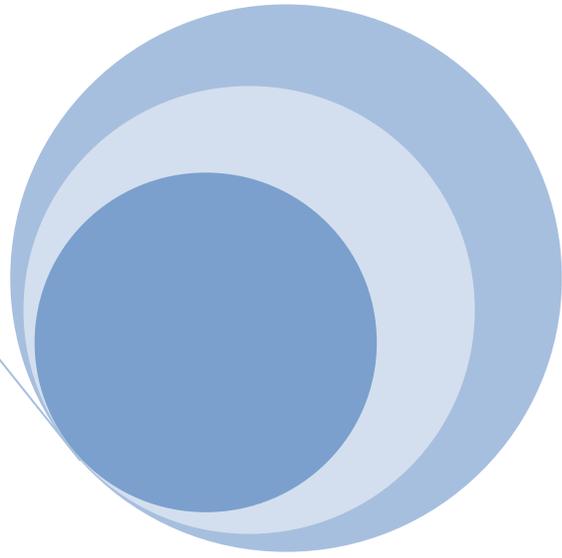
3.2. Des bactéries comme vaccin anti-cancer

Lactococcus lactis, Bactérie lactique modèle, a été largement étudiée et manipulée pour la production de protéines hétérologues parmi lesquelles, quelques antigènes d'origine virale ou bactérienne. Deux souches de *L. lactis* ont été construites : la première produisant E7 (LL-E7) et la seconde produisant l'IL-12 (LL-IL12) (Bermúdez-Humarán et al., 2004).

- L'antigène E7 : protéine retrouvée systématiquement dans des carcinomes provoqués par des infections par des HPV et un des antigènes candidats pour le développement d'une thérapie anti-HPV (Bermúdez-Humarán et Langella, 2009).
- L'IL-12 : joue un rôle essentiel dans l'orientation de la réponse immune en induisant les cellules T lors d'infection (Bermúdez-Humarán et al., 2004).

ASPECT PRATIQUE

**PROBLÉMATIQUE ET
MÉTHODOLOGIE**



1. OBJECTIFS

1.1. Objectif principal

L'objectif de l'étude porte sur l'évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus à travers une étude rétrospective et, la description de l'état de connaissance du cancer du col utérin et on dépistage au niveau de la wilaya de Bechar, ainsi que, la détection des infections au virus du *Papillome humain*.

1.2. Objectifs spécifiques

a) Évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus

- ✓ Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis.
- ✓ répartition des frottis selon leur qualité.
- ✓ répartition des frottis en fonction des résultats.
- ✓ Taux de frottis effectués par année.
- ✓ répartition des lésions selon l'âge des femmes.

b) Etat de connaissance de dépistage de cancer du col de l'utérus

- ✓ Définir les caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes.
- ✓ Apprécier l'état de connaissances sur le dépistage du cancer du col chez les femmes.
- ✓ Identifier les déterminants du recours au dépistage du cancer du col.
- ✓ Explorer la place du dépistage du cancer du col à travers les expériences des intervenants.

c) Détection des *Papillomavirus humains*

- ✓ Déterminer la corrélation du test HPV avec le résultat cytologique.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. ÉVALUATION DES ACTIVITES DE DEPISTAGE DE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS AU NIVEAU DE LA WILAYA DE BECHAR.

➤ Type d'étude

Cette partie de travail se focalise sur une étude rétrospective se déroulant durant une période de cinq ans (2009 à 2013), limitée auteur d'une aire géographique (wilaya de Bechar) (**Annexe. II. 1**).

➤ Population cible

La population cible est définie par les femmes ayant effectué un frottis cervico-utérin au niveau des différents Etablissements Publics de Santé Proximité (EPSP) de la wilaya de Bechar, entre 2009 et 2013.

➤ Source d'information

L'ensemble des données ont été fournis par L'établissement hospitalier et la direction générale de la santé et de la population (DSP) de la wilaya de Bechar à partir de rapports trimestriels des états d'évaluation des activités de dépistage (**Annexe. II. 2**).

➤ Analyse des données

Les données ont été saisies à partir d'une base de données à l'aide d'un support informatique. Les tableaux et les graphiques ont été configurés sur Microsoft Excel[®] 2007 (**Annexe. II. 3**).

➤ Limite d'étude

Cette étude est infligée par le manque ou l'insuffisance des informations sur des rapports trimestriels d'évaluation des activités de dépistage du cancer du col.

2.2. ÉTAT DE CONNAISSANCE DE DEPISTAGE DU CANCER DE COL DE L'UTÉRUS AU NIVEAU DE LA WILAYA DE BECHAR.

➤ Type d'étude

Nous avons opté pour une étude descriptive, basée sur un questionnaire anonyme administré à un échantillon des femmes choisies arbitrairement en milieu urbain et rural au niveau de différents centres de santé.

➤ **Echantillonnage**

La taille de l'échantillon n'a pas été déterminée au préalable. Nous avons procédé durant une période de vingt jours à un échantillonnage basé sur le choix raisonné, selon les critères ci-dessous :

- Représentation structurale par milieu rural et urbain.
- Toutes les femmes âgées de 25 à 74 ans venant pour consultation et soins au niveau de centre de santé entre neuf heures du matin jusqu'à midi.

➤ **Le Questionnaire**

Le questionnaire inclue des données ayant trait :

- Aux caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes.
- Aux connaissances sur le cancer du col et son dépistage.
- Aux recours des femmes à la pratique du test de dépistage. (**annexe. II. 4**).

➤ **Analyse des données**

Les données ont été saisies et analysées dans une base de données à l'aide d'un support informatique. Les tableaux et les graphiques ont été configurés sur Microsoft Excel[®] 2007.

➤ **Considérations éthiques**

En ce qui concerne les mesures éthiques, nous avons tenu au respect des règles suivantes :

- L'anonymat et la confidentialité des informations recueillies par les femmes interrogées.
- Le consentement oral des femmes avant l'administration du questionnaire.

2.3. ÉTUDE MOLECULAIRE POUR LA DETECTION DES *PAPILLOMAVIRUS HUMAINS*

i. Prélèvements cervicaux

✓ Matériel

- Brosse en plastique (cytobrosse), (*Cervex-brush*[®]).
- Milieu thin prep.[®]

✓ Mode opératoire

Les prélèvements sont recueillis à l'aide d'une cytobrosse *Cervex-brush*[®] par des professionnels spécifiquement formés (sages-femmes) et dans des conditions garantissant leur qualité. Il doit porter sur la totalité de la zone de transformation et donc intéresser l'orifice cervical externe et l'endocol. 9 prélèvements ont été utilisés dans cette étude.



Figure. II. 1 : photo de Cervex brush[®]

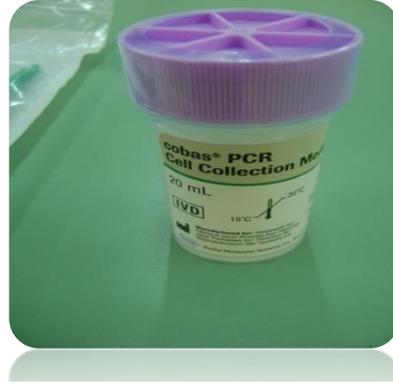


Figure. II. 2 : photo de thin prep[®] pap test.

Les prélèvements sont placés dans un flacon contenant un liquide conservateur à base de méthanol et conservés à - 20C°.

ii. Détection d'HPV par PCR conventionnelle

La réalisation d'un test PCR se fait en trois étapes : l'extraction des l'acides nucléiques (ADN), l'amplification des fragments cibles de l'ADN et la révélation sur gel d'agarose. Cette étude était réalisée au niveau de laboratoire de biologie moléculaire (faculté de SNV-STU), ainsi que le laboratoire de recherche cancerlab.

a. Extraction et purification des acides nucléique (ADN)

L'extraction de l'ADN est une technique qui isole de l'ADN à partir des cellules en quantité et en qualité suffisante permettant son analyse. La technique utilisée dans ce travail est celle du salting out. C'est une technique très rapide, sécurisée et moins chère

PROBLÉMATIQUE ET MÉTHODOLOGIE

à réaliser. Elle simplifie la procédure de déprotéinisation par relargage sous haute concentration en NaCl (Miller *et al.*, 1988).

✓ Matériel

➤ Les accessoires en plastiques

- Bain-Marie
- Les cônes jaunes et bleus
- Microcentrifugeuse
- Micropipettes

➤ L'équipement

- Mixer Vortex
- Tubes eppendorf
- Tubes Falcon
- Une balance à précision.

❖ REMARQUE

Tout le matériel utilisé doit être stérilisé avant son utilisation et tout résidu d'ADN doit être éliminé. Afin d'éviter toute contamination, il est recommandé d'utiliser des embouts de pipette stériles avec barrière aérosol.

➤ Réactifs consommables

- | | | |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------|
| - Tampon de lyse. | - Eau ultra pure. | - NaCl. |
| - Tris-HCl | - Éthanol à 70 ⁰ . | - SDS (Sodium |
| Hydrochlorure de tris | - Protéinase K. | dodécyl sulfate). |
| aminométhane. | - Ethanol absolu | |

❖ REMARQUE

- Les tampons doivent être stérilisés à l'autoclave avant leur utilisation.
- Tous les produits chimiques doivent, en outre, être exempts d'ADN et d'ADNase.

✓ Préparation des solutions

TE 10/10 :

- ✓ Tris-HCl 10 mM
- ✓ EDTA 10 mM

PH=8 autoclaves

TE 10/1 :

- ✓ Tris-HCl 10 mM
- ✓ EDTA 1 mM

PH=8 autoclaves

Solution de lyse :

- ✓ Tris-HCl 10 mM
- ✓ EDTA 1 mM
- ✓ SDS 0.5%

PH=8 autoclaves

✓ **Mode opératoire**

- Dans un tube à eppendorf, contenant 200 µl des cellules cervicales, on ajoute 200 µl de tampon de lyse plus 20 µl protéinase K. Les tubes sont vortexés et mis dans un bain Marie à 56 °C pendant 2 heures.
- Mettre 200 µl de NaCl, puis centrifuger durant 10 minutes à 4000 rpm.
- Récupérer 500 µl de surnageant dans un autre tube, et y ajouter 1000 µl d'éthanol absolu froid (-20 °C). Mélanger et centrifuger à 14000 rpm pendant 8 minutes.
- Ensuite jeter le surnageant et garder le culot et y ajouter 500 µl du tampon de lavage (l'éthanol 70%).
- Enfin, ajouter 20µl de TE pour la conservation et garder les tubes à -20 °C.

b. Contrôle de qualité de l'ADN par spectrométrie

✓ **Objectif**

Cette expérience a pour but de rechercher la pureté de l'ADN extrait sous l'intensité des longueurs d'onde déterminées (260 et 280).

✓ **Principe**

Une lumière d'une longueur d'onde connue 260 nm ou 280 nm traverse un échantillon et où la quantité d'énergie lumineuse transmise est mesurée à l'aide d'une cellule photoélectrique placée de l'autre côté de l'échantillon.

✓ **Matériel**

- Spectrophotomètre
- Cuvette micro-volume
- Micropipette

✓ **Mode opératoire**

- Le spectrophotomètre doit être allumé au moins 20 min avant l'utilisation.
- Les tubes contenant l'ADN ont été dilués au 1/100 ; en suite le spectrophotomètre doit être ajusté avec le blanc (cuve d'eau distillée).
- Les échantillons ont été versés dans la cuve, tube après l'autre.
- Les lectures étaient effectuées à 260 nm. La même opération est réalisée à 280nm.

c. Amplification de la l'ADN cible par PCR

✓ Objectif

Recherche d'HPV sur des prélèvements cervicaux.

✓ principe

Cette expérience permet d'amplifier in vitro une région spécifique d'ADN selon trois étapes : dénaturation, hybridation et extension, le tout forme un cycle. Il s'agit de réaliser une succession de réaction d'une matrice double brin ADN, chaque réaction met en œuvre deux amorces. Trente à quarante cycles sont nécessaire et sont réalisés en une à deux heures (Asensio, 2007).

✓ Matériel

<i>Accessoires en plastique</i>	<i>Équipements</i>	<i>Consommables</i>
<ul style="list-style-type: none">- Des micropipettes- Des embouts- Des Tubes pour PCR	<ul style="list-style-type: none">- Thermocycleur (mastercycler)- Vortex	<ul style="list-style-type: none">- L'eau ultra pure- Le mix de Qiagen®- Les amorces My09 et My11- La Tap polymérase (HOT STAR)

✓ Mode opératoire

- le mix de QIAGEN® (MQ) est préparé de 250 µl de tampon de la Hot Star Taq polymérase 10x. Ajouter MgCl₂ à 1,5 mM, plus 5 µl de chaque dNTP (déoxynucléotide triphosphate) à 0,2 mM et 230 µl d'eau ultra pure.

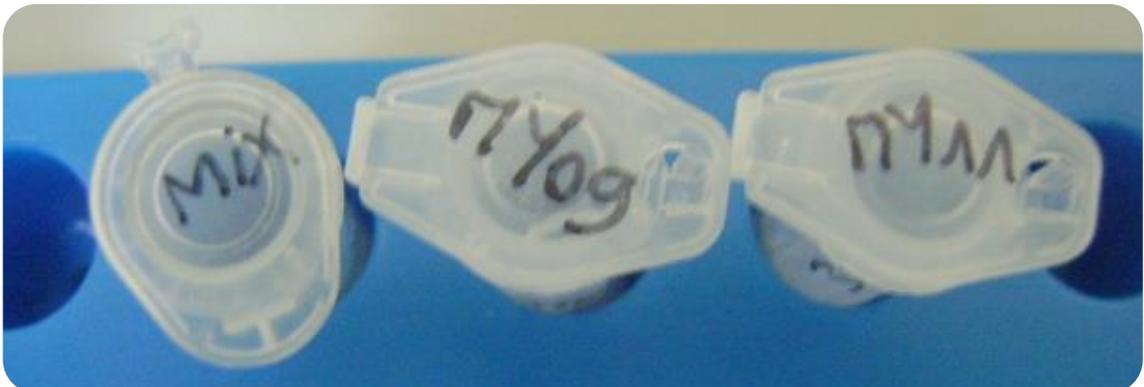


Figure. II. 3 : photo de mix avec des amerces consensus

❖ Le mélange réactionnel

- Pour une réaction de PCR, un mélange réactionnel de PCR est préparé de 10 μl de MQ plus 1 μl de chaque amorce MY09 et MY11 plus 0,2 μl de Taq polymérase Hot Star (QIAGEN®).
- compléter avec de l'eau pour obtenir un volume réactionnel de 45 μl en respectant l'ordre des tubes.
- En fin, 5 μl d'ADN est ajouté.

❖ Remarque :

L'ADN était laissé en dernière étape, pour des raisons de précaution de contamination.

- Les tubes sont placés dans une enceinte de thermocycleur dans laquelle la température peut varier très rapidement et précisément, de 0 et 100 $^{\circ}\text{C}$.



Figure. II. 4 : photo de programme d'amplification.

- Le thermocycleur contrôle les changements de températures à différentes étapes de la réaction, le programme d'amplification était comme suite :
 - Etape de dénaturation initiale : 95 $^{\circ}\text{C}$ pendant 15 minutes
 - Etape de dénaturation : 95 $^{\circ}\text{C}$ pendant 30 secondes.
 - Etape d'hybridation : 53 $^{\circ}\text{C}$ pendant 45 secondes.
 - Etape d'extension : 72 $^{\circ}\text{C}$ pendant 1 minute pour l'élongation
 - Etape d'extension finale : 72 $^{\circ}\text{C}$ pendant 5 minutes
 - Etape finale : Fin du programme 4 $^{\circ}\text{C}$ jusqu'à l'infini.

} 40 cycles

d. Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose

✓ **Objectif**

L'objectif principal de cette technique est la séparation des molécules d'ADN en fonction de leur taille (analyse qualitative).

✓ Principe de la méthode

L'ADN chargé négativement et sous un champ électrique, il migre vers l'anode à travers les mailles de l'agarose. Les molécules d'ADN se séparent selon leurs tailles : plus elles sont grandes, plus elles sont retenues et, moins elles migrent vite (**Somma et Querci, 2005**).

✓ Matériel

- microonde
- Cuve à électrophorèse
- Plateau de moulage
- Générateur

✓ Réactif

- TAE (Tris Acétate EDTA)
- Colorant de charge (bleu de bromophénol)
- BET (Bromure d'Ethidium)
- Marqueur de taille
- Agarose

❖ REMARQUE

Le Bromure d'Ethidium est fortement cancérigène.

Il doit être manipulé avec précaution.

✓ Mode opératoire

- Préparer le TAE à 0,5x à partir de TAE 10 x:
- Préparer un gel à 1,5% d'agarose préparé dans un tampon TAE 0.5 x.
- Faire fondre l'agarose au micro onde (agiter de temps à autre pour homogénéiser le mélange).
- Laisser refroidir jusqu'à ce qu'il devient possible de saisir le flacon à main nue (environ 60°C).
- Ajouter le BET, et homogénéiser délicatement.



Figure. II. 5 : photo représente la position de la cuve.

PROBLÉMATIQUE ET MÉTHODOLOGIE

- Placer ensuite le peigne (à 1mm du fond et à environ 1cm de l'extrémité) à l'une des extrémités du support et couler doucement le gel (5mm d'épaisseur) en évitant toute formation de bulle avec un cône. Laisser le gel solidifié. le gel étant chaud éviter d'inhaler la vapeur de BET au niveau de la cuve. Retirer délicatement le peigne.
- positionner le plateau de moulage au niveau de la cuve à électrophorèse les puits du coté de la cathode.
- Remplir la cuve de tampon TAE 0,5X pour qu'il recouvre légèrement le gel
- Mélanger une quantité d'échantillon avec le bleu de charge (bleu de bromophénol) sur un morceau de parafilm et prélever 6 μ l de mélange avec une micropipette en changeant de cône à chaque prélèvement.
- Remplir les puits en faisant attention de ne pas déchirer le fond du gel avec la pointe de la pipette. Déposer 5 μ l de marqueur de taille dans le dernier puits. Enfin, Fermer la cuve et brancher les électrodes. Choisir le voltage à 135 et laisser migrer pendant 20 min.
- Après migration, placer le gel dans l'appareil UV réuni avec caméra et prendre une photo (**Annexe. II. 5**).



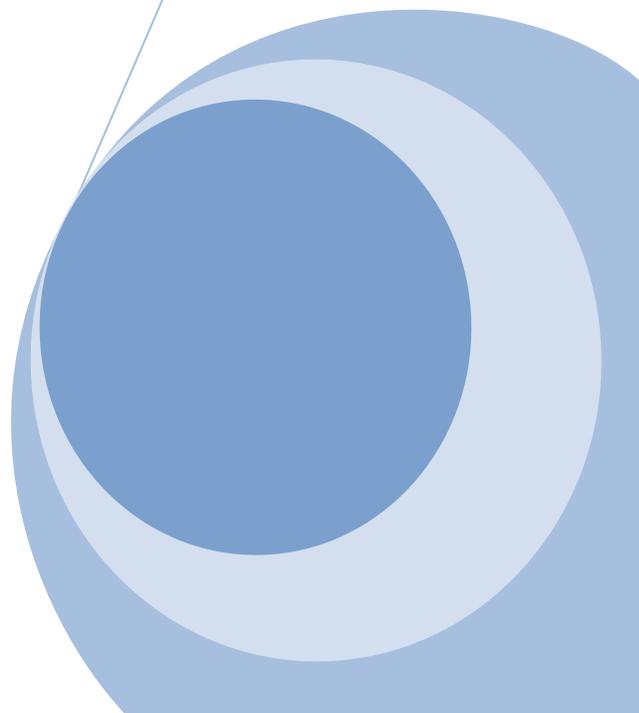
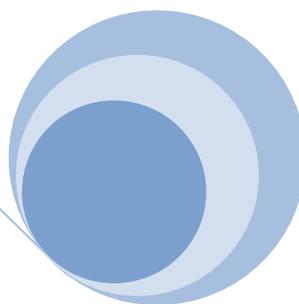
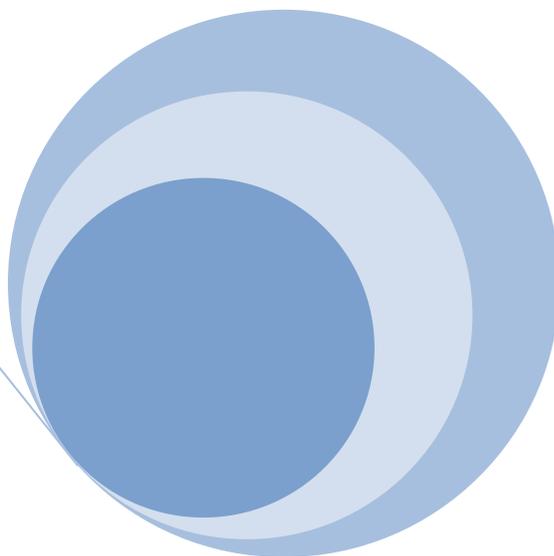
Figure. II. 6 : photo de dépôt de l'échantillon.



Figure. II. 7 : photo représente le déroulement de la migration de l'ADN par électrophorèse.

ASPECT PRATIQUE

RESULTATS



1-Résultats de l'évaluation des activités de dépistage au niveau de la wilaya de Béchar.

Cette étude pour le but de lutter contre le cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de bechar durant 2009-2013.

1.1. Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis

Le résultat de répartition des frottis selon l'âge des femmes donne un pic majeur dans la classe d'âge [41-45] ans dont le pourcentage était de 21%. Plus la moitié l'ont réalisé après 40 ans (**Figure. II. 8**).

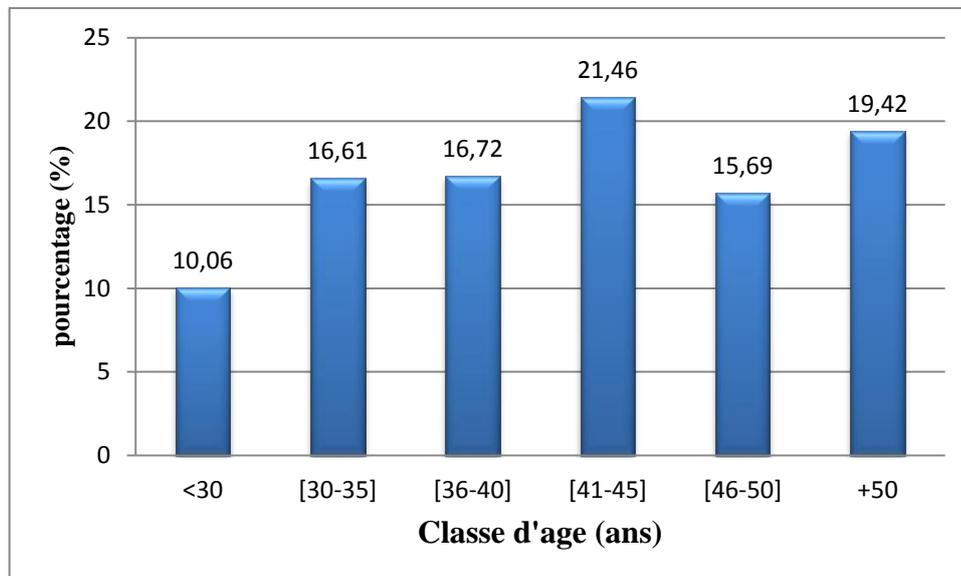


Figure. II. 8 : Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis cervico vaginal entre 2009 et 2013.

1.2.Taux de frottis effectués par année

Les taux de frottis réalisés entre 2009 et 2013, sachant que 26% de frottis ont été effectués en 2011 (**Figure. II. 9**).

RÉSULTATS

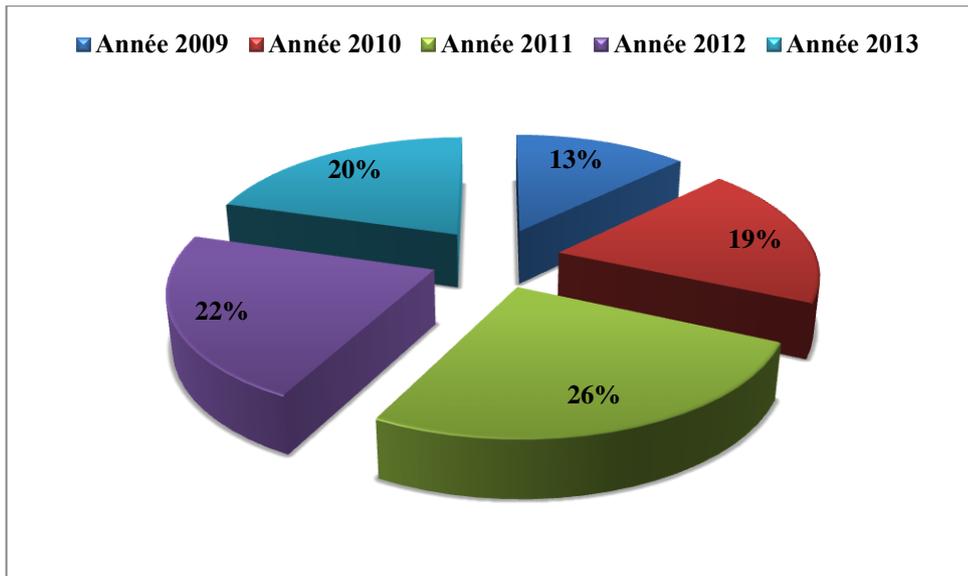


Figure. II. 9 : Répartition des FCU effectués par année entre 2009 et 2013.

1.3. Réalisation des frottis selon la qualité

Dans cette étude, le taux des frottis était jugé : de bonne qualité dans 60,21% ; alors que 28,39% étaient observés à la limite de la normale et 6,33% non satisfaisants (**Figure. II. 10**).

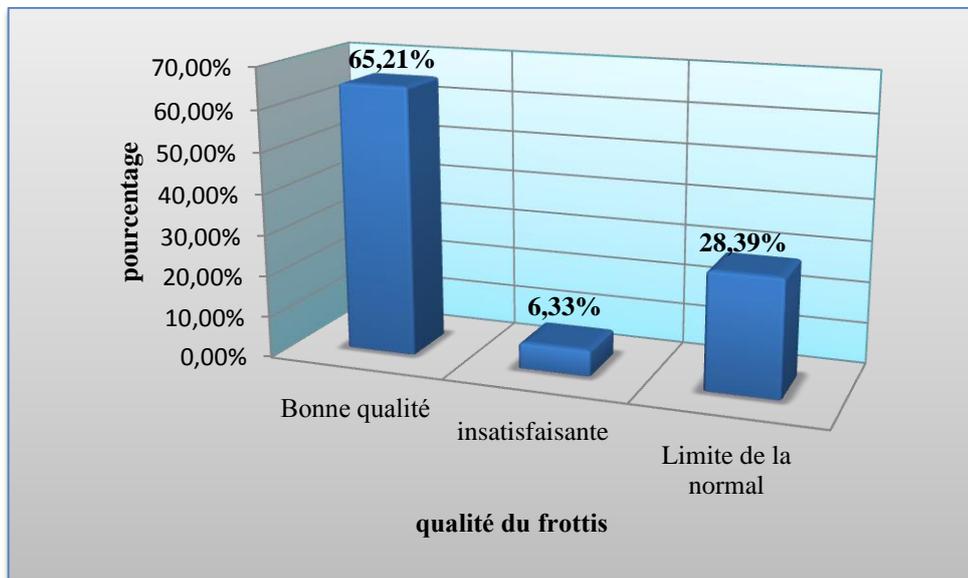


Figure. II. 10 : Répartition des FCU selon leur qualité entre 2009 et 2013.

1.4. Répartition des frottis selon leurs interprétations

Les résultats cytologiques obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous, où les changements réactionnels bénins (CRB) représentaient 49,8 %, alors que 35,3% des FCU effectués étaient normaux. Les anomalies des cellules épithéliales ont représenté 4,1 % de l'ensemble de frottis.

Tableau. II. 1 : répartition des résultats de FCU selon la classification de Bethesda.

Résultats	Effectifs	pourcentage
Frottis normaux	1970	35,3
Changement réactionnel bénins	2780	49,8
Anomalies des cellules épithéliales	230	04,1
Ininterprétables	330	05,9
Autre	270	04,8
Total	5580	100%

L'analyse descriptive des changements réactionnels bénins et des anomalies des cellules épithéliales est rapportée dans le tableau II. Les frottis inflammatoires ont représenté 98,74%. Concernant les anomalies des cellules épithéliales, les lésions intra-épithéliales (L-SIL) ont représenté 45,21%. Alors que les cellules atypiques de signification indéterminée (ASCUS) étaient 42,17%.

Tableau. II. 2 : répartition des résultats de FCU en fonction des changements réactionnels bénins et des anomalies des cellules épithéliales.

Résultats	Effectif	pourcentage
Changements réactionnel bénins (CRB)		
Inflammation	2775	98,74
Hormonal	35	01,25
Total	2780	100%
Anomalie des cellules épithéliales		
Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASCUS).	97	42,17
Cellules glandulaire atypiques de signification indéterminée (AGUS).	09	03,91
Lésion intra-épithéliale de bas grade (LIEBG).	104	45,21
Lésion intra-épithéliale de haut grade (LIEHG).	09	03,91
Carcinome Epidermoïde	04	01,73
Adénocarcinome	07	03,04
Total	230	100%

1.4. Répartition des lésions selon l'âge des femmes

L'analyse cytologique des lésions chez les femmes par tranche d'âge a montré que des lésions sont enregistrées dans toutes les tranches d'âge même chez les plus jeunes <30 ans (**Figure. II. 11**).

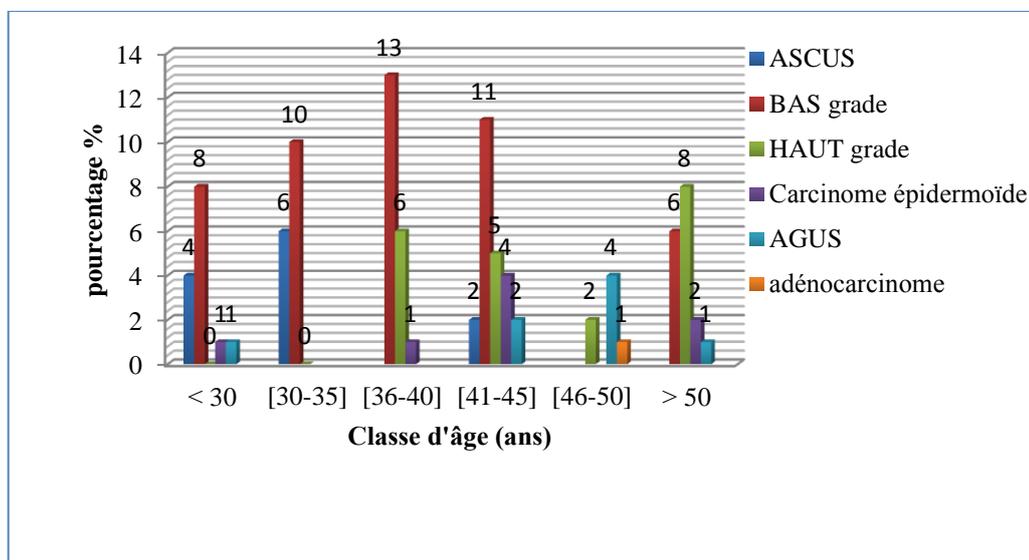


Figure. II. 11 : Répartition des lésions suspectes en fonction des classes d'âge entre 2009 et 2013.

2- Résultats de l'état de connaissance du cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Bechar.

2.1. Données sociodémographiques et éducationnelles des femmes

Les principales caractéristiques sociodémographiques et éducationnelles des femmes sont indiquées dans l'annexe. II. 6.

2.1.1. Age

Toutes les tranches d'âges sont représentées dans les deux milieux urbain et rural dont, la moyenne des âges groupés en classe était de **42,15 ans**. Elle est incluse dans la classe d'âge [35 -44 ans] (**Figure. II. 12**).

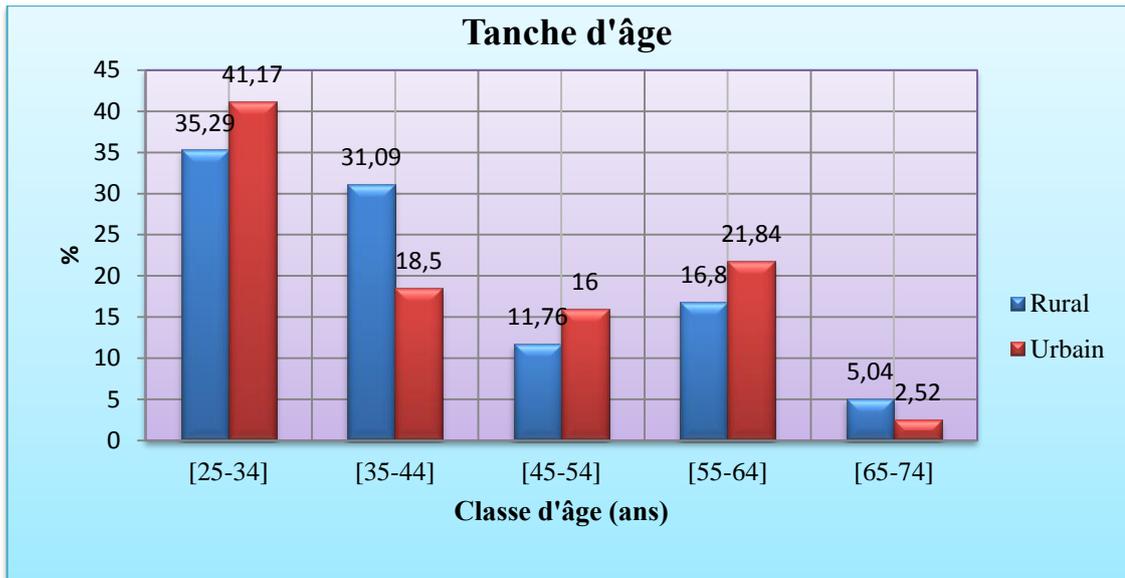


Figure. II. 12 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

2.1.2. Situation matrimoniale

Plus de deux tiers des femmes étaient mariées au moment de l'enquête. Ceci était remarqué dans les deux milieux. 61% (72/119) en milieu rural et 69 % (82/119) en milieu urbain (Figure. II. 13).

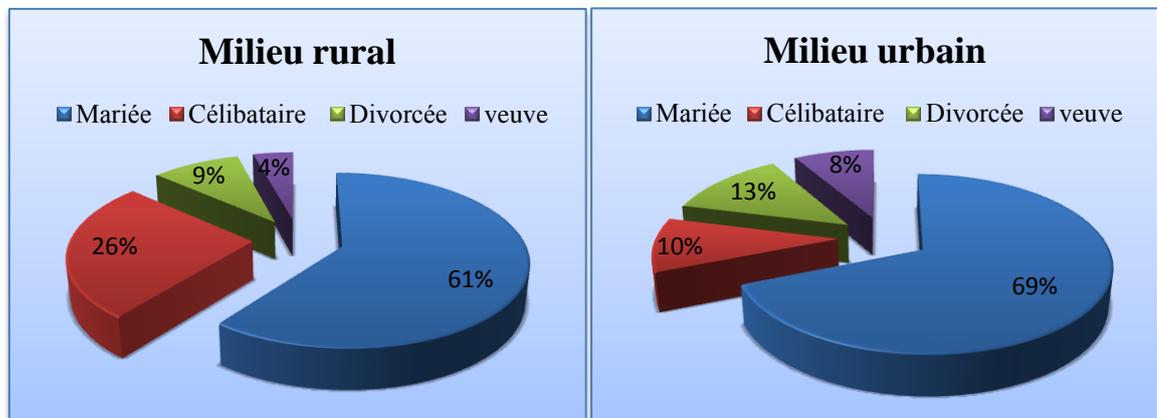


Figure. II. 13: Situation matrimoniale des femmes dans le milieu urbain et rural.

2.1.3. Niveau d'instruction

Parmi les femmes interrogées, les analphabètes correspondaient à 44,53% (53/119) femmes) en milieu rural et à 32,77% (39/119) en milieu urbain (Tableau. II. 3).

RÉSULTATS

Tableau. II. 3 : niveau d’instruction des femmes dans les deux milieux.

	Milieu Rural		Milieu Urbain		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Niveau d'Education						
Non scolarisée	53	44.53%	39	32,77%	92	38,65%
Niveau primaire	34	28.57%	30	25,21%	64	26,89%
Niveau secondaire	19	16.00%	28	24,36%	47	19,74%
Niveau supérieur	13	10.92%	22	18,48%	35	14,70%
TOTAL	119	100 %	119	100 %	238	100%

2.1.4. Situation professionnelle

Parmi les 238 femmes enquêtées, plus de la moitié étaient sans emploi, avec de légères variations par milieu : 51% en milieu urbain contre 55 % en milieu rural (Figure. II. 14).

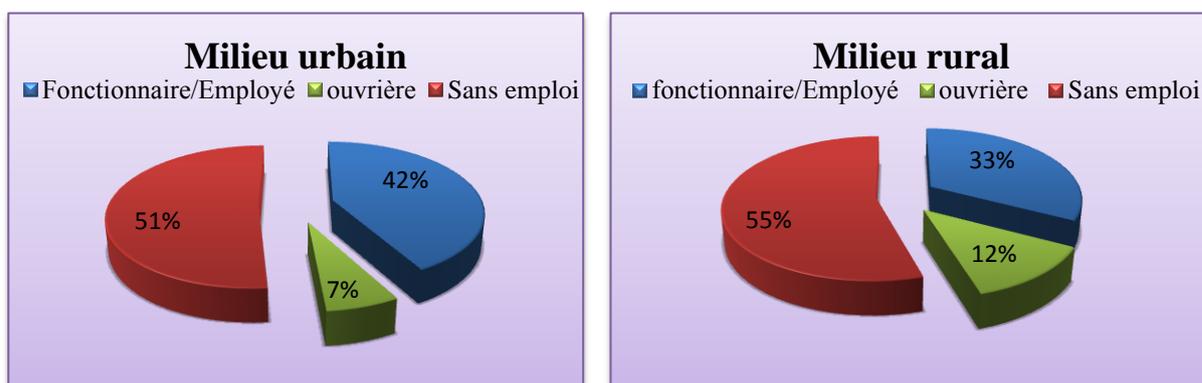


Figure. II. 14: situation professionnelle des femmes dans les deux milieux.

2.2. État de connaissances des femmes

2.2.1. Connaissance du cancer du col

Dans les deux milieux, la proportion des femmes qui avaient entendu parler du cancer du col correspondaient à **42,43%** (101/238 femmes), avec une grande variation entre les deux milieux 60,50% (72/119 femmes) en milieu urbain, et 24,36% (29/119 femmes) en milieu rural.

2.2.2. Niveau de connaissances du test de dépistage

Parmi les 238 femmes enquêtées, **7,98 %** (19/238) avaient entendu parler de l'existence d'un test pour la détection du cancer du col, dont 7,98 % (14/238) étaient originaires du milieu urbain et 2,10% (5/238) du milieu rural.

D'autre part, **42,02%** (50/119 femmes) des femmes interrogées en milieu Urbain savaient que le cancer du col pourrait être guérit s'il est dépisté et traité précocement, contre, **06,72 %** (08/119 femmes) seulement en milieu rural. (24,36% (58/238 femmes) dans les deux milieux) (**Figure. II. 15**).

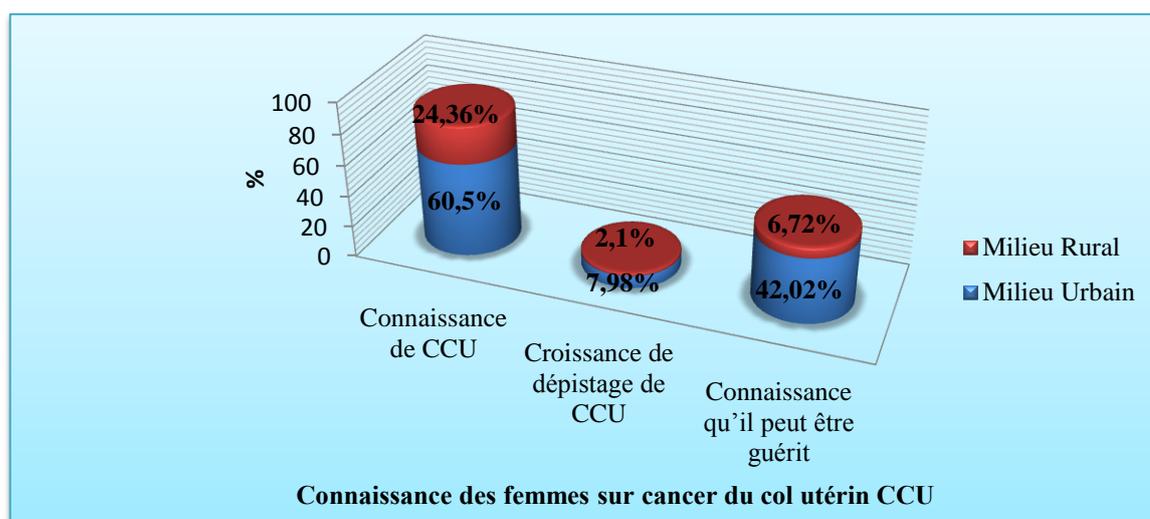


Figure. II. 15: niveau de connaissance des femmes au test de dépistage.

2.3. Source d'information des femmes sur le dépistage du cancer du col

Concernant les sources d'acquisition des informations des femmes sur le dépistage du cancer du col, le professionnel de la santé représentait la source principale avec **67,36 %** dont 72,02% en milieu urbain et 51,71 % en milieu rural, suivi par les médias audiovisuels (télévision et radio) avec **15,84%** dont 15,27 % en milieu urbain et 17,24% en milieu rural (**Tableau. II. 4**).

RÉSULTATS

Tableau. II. 4: Source d'information des femmes sur le cancer du col de l'utérus.

Source	Télévision Radio	Famille	Médecin public	Médecin privé	sage- femme	autre	Total
Urbain (n=72)	11 15,27 %	06 08,33%	10 13,88%	04 5,55%	38 52,77%	03 04,16%	72 100%
Rural (n=29)	5 17,24%	04 13,80%	3 10,34%	00 00%	12 41,37%	5 17,24%	29 100%
Total N=101	16 15,84%	10 9,90%	13 12,90%	04 4,96%	50 49,50%	8 7,92%	101 100%

2.4. Recours des femmes au dépistage du cancer du col

Les proportions des femmes interrogées par milieu qui avaient bénéficié ou non d'un test de dépistage (FCV) sont représentées dans le tableau n° 05, ci-dessous :

12,18% (29/238) des femmes enquêtées ont réalisé un FCV où 16,80 % ont effectué un FCV en milieu urbain et 07,56% en milieu rural.

- Sur les **7,56% (9/238)** femmes originaires du milieu rural ayant bénéficié d'un test de dépistage dont (5/9 femmes) avaient réalisé un frottis réalisé par les sages femmes et (2/9 femmes) avaient fait dans un hôpital public à la demande d'un médecin gynécologue.
- En milieu urbain, parmi 08,40 % (20/136) femmes qui ont bénéficié d'un FCV :
 - **(18/20 femmes)** l'avaient fait au secteur public, dont onze (11/18) ont été réalisés sage femme et sept (7/18) par un gynécologue.
 - **(2/20 femmes)** l'ont fait à demande d'un médecin gynécologue du secteur privé.

RÉSULTATS

Tableau. II. 5 : Distribution des femmes bénéficiaires ou non d'un FCV par milieu.

Milieu	Femmes n'ayant jamais fait de FCV		Femmes qui ont bénéficiées d'un test de dépistage (FCV)					
			Il y'a moins d'un an		Il y'a plus d'un an		TOTAL	
			Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Rural n=119	110	92,43	3	02,52	6	05,04	9	07,56%
Urbain n=119	99	83,19	9	7,56	11	09,24	20	16,80%
Total N=238	209	87,81%	12	05,04%	17	07,14	29	12,18%

Concernant les femmes enquêtées qui n'avait jamais fait un test de dépistage. Les raisons invoquées par ces femmes sont représentées dans le tableau n° 06, et dont le taux le plus important était : **46,41%** pour la méconnaissance de l'existence d'un test pour la détection précoce du cancer du col avec 42,42 en milieu urbain et 50 % en milieu rural. Et **23,44 %** pour la négligence de faire un test de dépistage avec 20% en milieu rural et 27,27 % en milieu urbain.

Tableau. II. 6 : Raisons invoquées par les femmes n'ayant jamais effectué de FCV.

	Milieu Rural		Milieu Urbain		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Méconnaissance	55	50	42	42,42	97	46,41
Négligence	22	20	27	27,27	49	23,44
Manque de moyens financiers	09	8,18	06	06,06	15	07,17
La honte	19	17,27	14	14,14	33	15,78
La peur d'être connu atteint par le cancer	05	4,54	10	10,10	15	07,17
Total	110	100%	99	100%	209	100%

III- Résultats du test HPV

1. Extraction d'ADN

Après l'extraction de l'ADN par la procédure de salting out, la mesure de l'absorbance a donné des ratios tous inférieurs à **1.8** (**annexe. II. 5**), ce qui montre que l'ADN était contaminé par des protéines, pour cela des extraits d'une collection au niveau du laboratoire LAMAABE (Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à l'Environnement) ont fait l'objet de l'étape d'amplification par PCR.

Sur les 9 échantillons utilisés pour la recherche par PCR, le profil d'électrophorèse a permis la détection des bandes de 450 pb en position 2, 4, 5, 7,8 en plus du témoin positif.

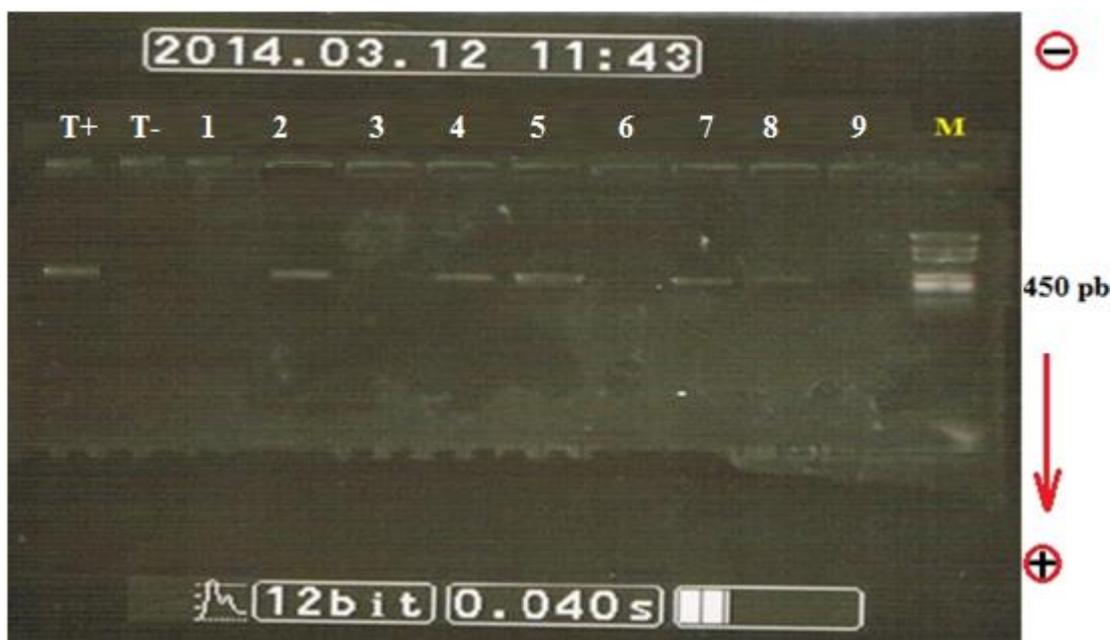


Figure. II. 16 : profil d'électrophorèse après l'amplification par PCR. **T⁺** : témoin positif ; **T⁻** : témoin négatif ; **M** : marqueur de poids moléculaire (Bench Top pGEM[®] DNA Marker Promega corporation, USA).

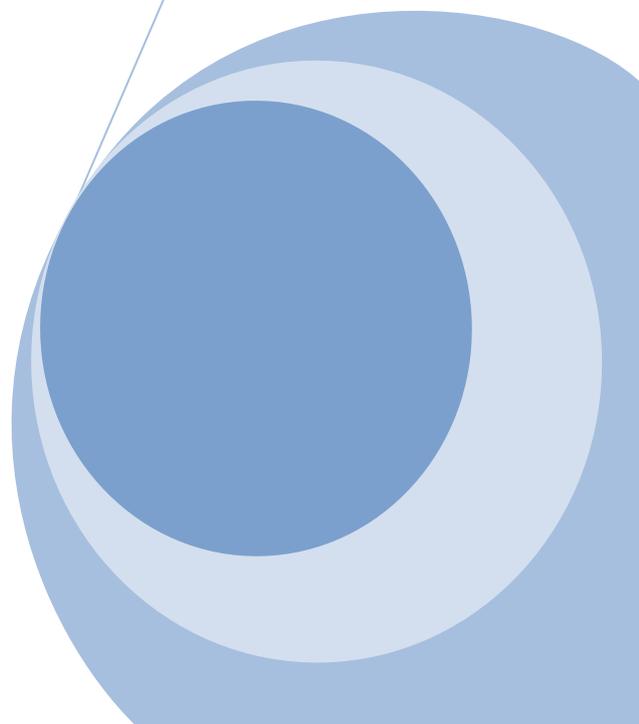
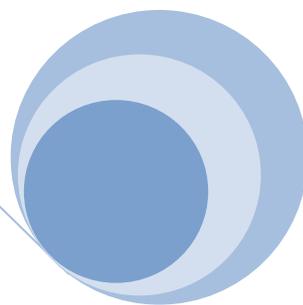
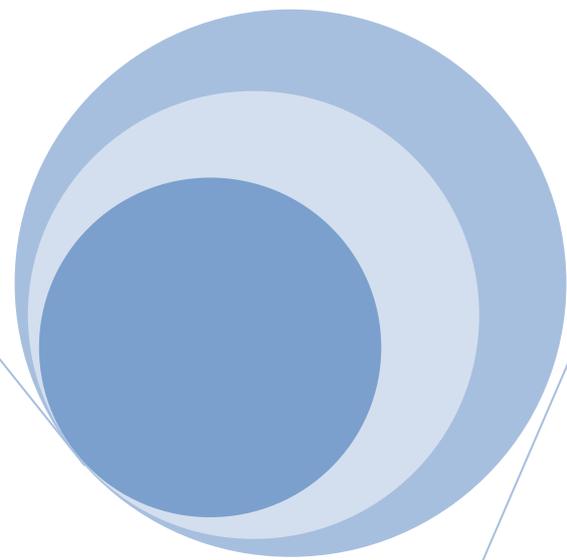
Le tableau VII représente la comparaison des résultats cytologiques avec ceux du test HPV cinq lésions ont été positives en HPV dont, deux (02) de type haut grade et deux (02) de type bas grade, et un ASCUS. Cependant, les résultats négatifs étaient une (01) lésions de type ASCUS, une lésion de bas grade, une lésion haute grade et un frottis inflammatoire.

RÉSULTATS

Tableau. II. 7 : Comparaison des résultats cytologique avec le test HPV.

Numéro de Tube	Diagnostic Cytologique	Test HPV
N°1 : L5	Lésion de bas grade	Négatif (-)
N°2 : 42	Lésion de bas grade	Positif (+)
N°3 : L6	Lésion de haut grade	Négatif (-)
N°4 : N39	Lésion de haut grade	Positif (+)
N°5 : L11	ASC-US	positif (+)
N°6 : L8	Inflammation	Négatif (-)
N°7 : 50	Lésion de haut grade	Positif (+)
N°8 : L2	Lésion de bas grade	Positif (+)
N°9 : L3	ASC-US	Négatif (-)

DISCUSSION



1- Évaluation des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus

Un effectif de cinq mille cinq cent quatre vingt (5580) frottis effectués au niveau de la wilaya de Bechar entre 2010 et 2013 ont fait l'objet de cette étude rétrospective dans le but d'évaluer les activités de dépistage du cancer du col de l'utérus. Cette analyse statistique nous a permis de constater que le dépistage s'effectue assez tardivement puisque plus de moitié l'ont réalisé après 40 ans (21,46 % ; 19,42%) alors que normalement il doit commencer aux alentours de la première tranche d'âge [25-30ans]. D'une manière générale, Sachant que la plus part des cas des cancers du col sont diagnostiqués chez les femmes à partir de 40 ans, le frottis doit être effectué bien avant de cet âge (**Duport, 2008**).

Le taux de participation au dépistage le plus important étaient enregistré en 2011 avec 26%, cela est du probablement à la raison d'une campagne d'information et de sensibilisation relativement importante en cette année. Mais ça reste en deçà des objectifs du programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus lancé depuis 2001 en Algérie. Le rôle professionnel de santé est très important. Il est recommandé que les services doivent faire partie d'un vaste programme destiné à améliorer la santé sexuelle et génésique. Parallèlement, il est indispensable de mener une action concertée et coordonnée pour sensibiliser la population à la prévention et au dépistage du cancer du col par tous les moyens notamment les moyens audio visuels (**OMS, 2007**).

En ce qui concerne la qualité du prélèvement, l'interprétation se base actuellement sur le système de Bethesda (**Duport, 2008**). Dans cette étude 6,33% des frottis étaient non satisfaisante. En effet, les frottis non satisfaisants ne permettent pas d'interprétation, de même pour les frottis dont l'interprétation est possible mais limitée, et ce du fait de l'absence de cellules de la zone de transformation (**Monsonogo, 2006**), ce qui a représenté 28,39 % dans cette étude. Pour avoir un frottis de bonne qualité, il faut que le matériel cellulaire sera prélevé dans la zone de la transformation afin de contenir les cellules endo-et exocervicale (**Blanc, 2005**). L'évaluation de la qualité du frottis est un élément essentiel du rapport cytologique, le délai entre le prélèvement et sa fixation doit être le plus court possible, aussi le matériel de prélèvement doit être adapté en fonction du type de col selon l'âge de la patiente. Les facteurs qui diminuent la qualité du frottis tels que la menstruation, grossesse et allaitement, les infections et l'inflammation vaginal, atrophie génital sévère. Les rapports sexuels doivent être évités (**Arbyn, 2006**).

Pour réduire les marges d'erreurs de faux négatifs et de faux positifs, un contrôle de qualité sera effectué par les laboratoires de référence au niveau des unités de cytodiagnostics (**MSP, 2001**).

L'interprétation des frottis cervico utérin a décelé un taux de frottis normaux de 35,3%, une valeur comparable à celles observées dans d'autres pays de l'Afrique de l'Est (**de San Jose et al., 2007**). Un frottis n'est considéré normal qu'en absence des cellules dysplasiques ou carcinomateuses. Un taux de Frottis ininterprétables de 5,9% a été observé. Dans cette étude Le cas est jugé par l'ANEAS, si l'un des critères suivants est présent :

- Couverture de moins de 10% de la lame par des cellules malpighiennes.
- Toute situation où plus de 70% des cellules épithéliales ne sont pas interprétables par ce que masquées par du sang, une inflammation, des superpositions cellulaires, des contaminations ou des artefacts (**ANEAS, 2002**).

Concernant l'analyse descriptive de CRB, 98,74 % sont des inflammations. Cela dû principalement à des infections par des bactéries. Et celle des anomalies des cellules épithéliales montre que 45,21% sont des lésions bas grade et 42,17 sont des ASCUS. Selon l'ANAES, les lésions de bas grade variaient de 10,7 % à 47 %, et 42% des cas pour les ASCUS. Un contrôle colposcopique avec biopsies dirigées après un frottis évoquant une atypie cytologique mal définie (ASCUS) ou une lésion de bas grade est recommandé (**ANAES 1998**).

En ce qui concerne les lésions de haut grade, représentent seulement 3,91%, le résultat rapproche l'étude menée en Costa Rica par **Schiffman et al., (2003)**.

Un taux de 1,73 % des anomalies épithéliales représente les carcinomes épidermoïde, ce qui a été observé dans d'autres pays (**Jamal et Al-Maghrabi, 2003**).

2- Etat de connaissance du cancer du col de l'utérus

À la suite du questionnaire adressé aux femmes, il nous apparaît qu'elles étaient choquées aussitôt, après l'annonce de mot « cancer ». Elles présument que c'est une maladie qui fait peur et que l'on croit forcément mortelle.

Les femmes enquêtées dont l'âge moyen était de **42,15** ans, se caractérisaient par une faiblesse de leur niveau d'instruction. Selon la littérature L'appartenance à une

classe sociale défavorisée, un faible niveau d'éducation contribue au risque de développer un cancer du col utérin (**Monsonogo, 2006**).

Par ailleurs, les femmes qui avaient entendu parler du cancer du col, représentaient 60,5% en milieu urbain contre le milieu rural 24,36 %. Le résultat rapproche à celle observé en Grande-Bretagne (**Halioua, 2007**). Cette connaissance est due à l'implication du professionnel de la santé comme les sages femmes ou encours de sensibilisation à travers les medias audiovisuelles ce qui a été enregistré dans cette étude. Les campagnes de sensibilisation doivent être répétées et alterner presse écrite, télévision, radio et affichage. Au niveau local, l'aide des élus sera précieuse pour diffuser dans les bulletins municipaux ou les journaux des autres collectivités territoriales des encarts rédactionnels qui ont toujours un impact fort (**Baldauf et Fender, 2005**).

Concernant l'état de connaissance sur le dépistage du cancer du col du l'utérus, seules de faibles proportions des femmes interrogées avaient déclaré connaître l'existence du test de ce test. Le résultat est proche par rapport l'autres pays. Selon étude réalisée en 2007 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). L'éducation à la santé est indispensable pour assurer une couverture de dépistage optimale, ce qui augmentera en retour l'impact du programme. Il faut en effet éduquer les populations pour vaincre certains obstacles au dépistage du cancer du col (**OMS, 2007**).

En ce concerne les femmes qui avaient déclaré qu'elles n'avaient jamais bénéficié d'un test de dépistage, le taux atteint 87,71% dans les deux milieux. Les causes principales invoquées par les femmes étaient la méconnaissance, la négligence.

Pour la négligence, certaines femmes citaient le sentiment d'être ou de se croire en bonne santé. Pour d'autres femmes le dépistage n'est pas utile. Ainsi la perception de l'efficacité du dépistage par frottis est encore trop peu connue des femmes résident le milieu rural ce qui exprime la méconnaissance.

La peur état aussi un frein principale à l'adhésion au dépistage les femmes qui avaient déclaré qu'elles ont peur d'être connue atteinte par le cancer avec 07,17 %, cette sensation touche les deux milieux où le pourcentage indique 10,10 % en milieu urabain, et 04,54 % en milieu rural. Ceci s'explique par la perception de conséquence psychologique c'est-à-dire l'installation de sentiments d'anxiété et peur de l'examen qui peut déceler un cancer. Aussi la prédisposition aux idées fausse comme quoi un test positif c'est forcément un cancer (**OMS, 2007**).

Le manque des moyens financiers à l'adhésion des femmes au dépistage était de 7,17 %, malgré que les femmes étaient orienté aux établissements publiques, qui offrent des soins gratuits, mais beaucoup des femmes préfèrent les secteurs privé. en Tunisie 6,87 % parmi 99 femmes interrogées ont évoqué ce motif du non recours au dépistage selon un étude réalisée par **Hsairi et al., (2003)**.

3- Détection d'HPV

L'objectif de cette étude repose sur la détection des *Papillomavirus* à partir des cellules cervicale par des femmes qui avaient un col suspect. La mise en évidence de l'ADN viral dans les cellules cervicales a été réalisée par l'utilisation de la technique *polymerase chain reaction* (PCR). Quarante cycles ont été déroulés durant 2 h : 30 au sein d'un thermocycleur dont la réaction nécessite trois étapes dénaturation hybridation, et l'élongation pour chaque cycle.

Première étape : dénaturation thermique. Cette étape consiste à séparer par la chaleur les deux brins d'ADN en rompant la liaison d'hydrogène. L'ADN double brin est chauffé à une température élevée de l'ordre de 95 °C. La deuxième étape : hybridation des amorces (ou *annealing*). Le milieu réactionnel contient deux amorce chacune complémentaire d'un des deux brins. Celles-ci déterminent les bornes de la séquence à amplifier. Le milieu est amené à une température inférieure à la température de fusion (*milting temperator*) des amorces. Ce T_m , fonction de la séquence est de l'ordre de 50 à 60 °C. Les amorces en large excès, s'hybrident à tout l'ADN simple brin comportant la séquence complémentaire. Troisième étape : l'extension des amorces. Une ADN polymérase (la *Taq polymérase* étant la plus utilisée) allonge les amorces en incorporant les déoxyribonucléotides complémentaires de la matrice auquel elle est hybridée. La synthèse s'effectue dans le sens 5' → 3' à 70 °C, température optimale pour l'extension (**Ameziane, 2013**).

La PCR qui a été utilisé détecte 77 HPV de bas risque et haut risque. L'étude de la corrélation entre la cytologie et le teste HPV a montré que, cinq femmes portent des lésions cervicales sont positifs en HPV deux de type haut grade et deux de type bas grade et un ASCUS. Ces femmes doivent être orientées vers une colposcopie et biopsie.

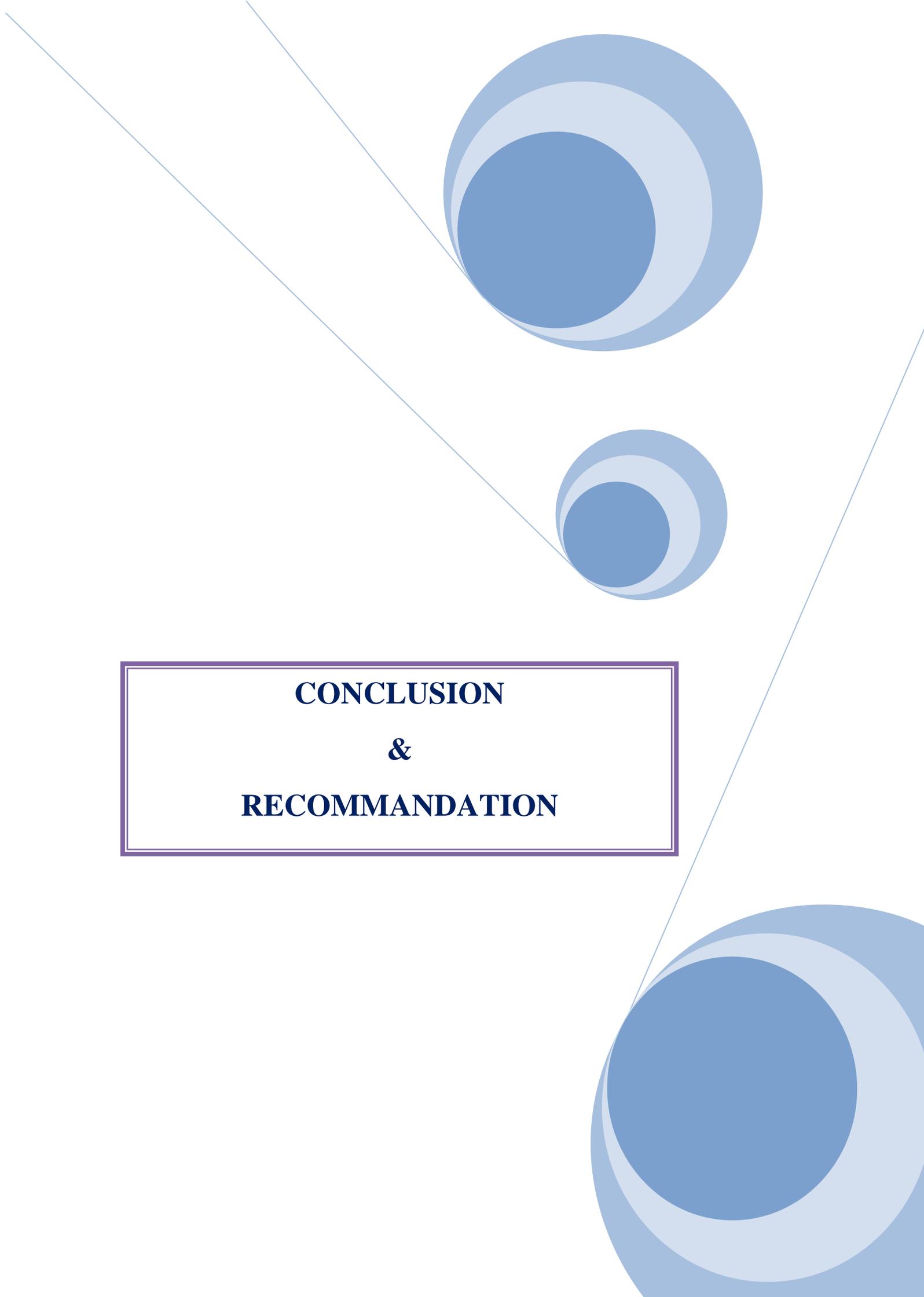
L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin (**IARC, 2005**).

DISCUSSION

Concernant les lésions Haut grade et bas grade qui se sont révélées négatives en HPV la lésion pourrait être due à un HPV autre que les 77 HPV révélées par cette technique ou encore du à une mauvaise interprétation du frottis (faux positif).

Les femmes avec frottis ASCUS et HPV positif sont orientées en colposcopie, alors que celles négatif en HPV, ne le sont pas. 50% des ASCUS sont négatifs en HPV **(Monsonogo, 2006)**.

La femme qui avait une cytologie de type inflammatoire était négative en HPV. L'inflammation est due à des infections microbiennes qu'elles soient bactériennes, mycosiques ou parasitaires. ces patientes doivent refaire leurs frottis après traitement de l'inflammation

The page features a decorative design with three overlapping blue circles of varying sizes. One large circle is at the top right, a smaller one is in the middle right, and another large one is at the bottom right. Two thin blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page.

**CONCLUSION
&
RECOMMENDATION**

CONCLUION

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de la santé publique, surtout dans les pays en voie de développement où il représente la cause majeure de décès chez la femme. Les facteurs démographiques tels que le statut socio-économique conduit à une distribution hétérogène de l'incidence de la maladie avec une concentration des cas dans les pays émergeant.

Le premier volet de cette thèse visait à définir le rôle des *papillomavirus humains* et le mécanisme majeur par lequel ces virus contribuent à la progression et à l'initiation de la néoplasie basé sur l'expression des deux oncoprotéines virales E6 et E7 qui vont agir notamment au niveau de points clés du cycle cellulaire. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation, nous avons cité d'autres cofacteurs, tels que des facteurs endogènes ou des facteurs environnementaux, contribuent au processus. De plus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées actuellement pour le traitement du cancer du col de l'utérus. Cependant, elles s'avèrent agressives et d'une efficacité réduite. Deux vaccins de type prophylactiques ont été récemment développés. Toutefois, leur caractère non curatif, ne permet pas le traitement des patientes infectées par des HPV ou ayant développé un cancer, le dépistage du cancer du col qui est la clef de voute de la prévention du cancer du col se poursuivra (**Monsonogo, 2006**).

Le second volet de la thèse, consiste en une évaluation des activités de dépistage des lésions cancéreuse et précancéreuse entre les années 2009 à 2013 au niveau de la wilaya de Bechar, un effectif de 5580 frottis a été effectué dont le taux de réalisation le plus important était de 26 % en 2011, ainsi qu'une étude descriptive de l'état de connaissance du cancer du col de l'utérus où le taux de participation au dépistage était très bas. Enfin l'étude de corrélation du test HPV avec la cytologie, a montré l'intérêt de l'introduction de ce test de dépistage au niveau de notre population afin d'améliorer sa sensibilité. La combinaison du test HPV au frottis éviterait 1 000 cancers du col environ chaque année (**blanc, 2005**).

L'utilisation du test HPV seul ou associé au frottis, permettra de diminuer le nombre de faux négatifs et les faux positifs, il permettre ainsi d'élargir l'intervalle entre deux test de dépistage en associant le frottis cervico-utérin à la recherche du génome viral (**ANAEAS, 2004**).

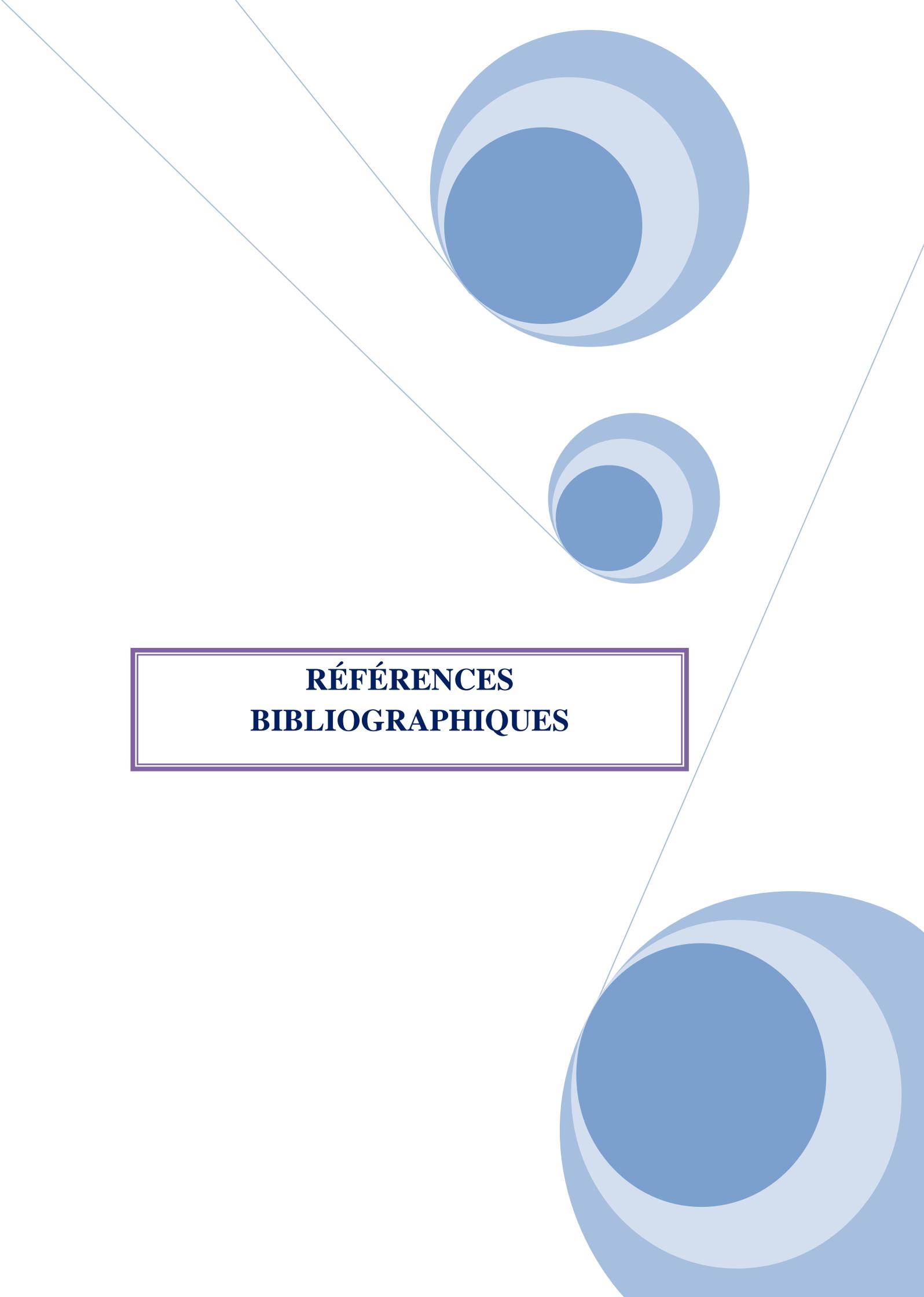
CONCLUION

Suite à ces constats relevés dans cette étude, nous pouvons ressortir avec les recommandations suivantes :

- La responsabilité de l'information et l'éducation de la population cible par : les professionnels de santé, les associations, Les ministères de l'éducation national, et des affaires religieuses, la presse écrite et audiovisuelle.
- Développement de la formation des professionnels de la santé.

Recommandations de l'OMS :

- Augmentation du taux de participation des femmes atteignant l'âge révolu de 30 ans et plus.
- Pour les femmes de plus de 50 ans, un dépistage tous les cinq ans suffit.
- Quand les femmes ne peuvent bénéficier du dépistage qu'une seule fois dans leur vie, ce doit être de préférence entre 35 et 45 ans.

The page features three large, overlapping blue circles of varying sizes, each with a gradient from dark blue in the center to light blue on the edges. These circles are arranged in a triangular pattern. Two thin, light blue lines intersect at the top left corner, extending diagonally across the page. A central rectangular box with a double purple border contains the text.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

.....A.....

Alain, S., Hantz, S. et Denis, F. (2010) Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Service de bactériologie-virologie-hygiène, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges. Doi: 10.1684/mtp. vol. 13, n°1. **P 17.**

American Cancer Society (ASC). Cervical Cancer. 1-800-227-2345.

<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/short/52/6/342>. (consulter le : **22/05/2014**).

Ameziane, C., Karloss, H., Mong, P et Reissen (2013) Technique de biologie moléculaire. 348 :500-6. 53-65.

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

ANAES (2002) Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, Service des Recommandations Professionnelles. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Codex, France.

ANAES (2004) Evaluation de l'intérêt de recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Saint – Denis La plaine. Codex, France.

Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H.G., Herbert A., Daniel, J. et von Karsa, L. (2008) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening second edition. IARC.

Asensio, G.L. (2007) PCR-based methods for fish and fishery products authentication. Trends in food Science Technology 18(11): 558-566.

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

.....B.....

Baldauf, J.-J., Averous, G., Baulon, E., Thoma, V., Talha, Vautravers, A., Sannes, N. et Akladios, Y.C. (2013) Néoplasies intraépithéliales du col. Doi : 10.1016/S0246-1064(12)54837-1.

Baldauf, J.-J. (2006) oncologie clinique onco-hématologie. Faculté de médecine de Strasbourg.Paris.

Baldauf, J.-J. et Fender, M. (2005) La communication vers les femmes et leur information in : Blanc ? Dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. France, Paris **P 165-171.**

Baseman, J.G. et Koutsky, L.A. (2005) The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32 Suppl 1:S16-24.

Bedell, M.A., Hudson, J.B., Golub, T.R., Turyk, M.E., Hosken, M., Wilbanks, G.D. et Laimins, L.A. (1991) Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *Journal of Virology*, 65(5), 2254-2260.

Bermudez-Humaran, L.G. et Langella, P. (2006) Des bactéries pour prévenir et traiter le cancer du col de l'utérus induit par le papillomavirus humain de type 16. Nouvelle. Cedex, France. **P 472.**

Bermúdez-Humarán, L.G. et Langella, P. (2009) Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux. évolutions récentes en microbiologie. N°417 **P 79.**

Bermúdez-Humarán, L.G., Langella, P., Cortes-Perez, N.G., Gruss, A., Alcocer-Gonzales, G.M., Tamez-Guerra, R.S., De Oca-Luna, R.M. et Le Loir Y. (2004) Immunisation intranasale chez la souris des lactocoques exportant l'interleukine-12 et l'antigène E7 du HPV-16.

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

Boulade-Ladame. (2009) Cancer du col de l'utérus: Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux. Mémoire.7 septembre 2009. **P 18.**

Bousarghin, L., Touze, A., Gaud, G., Iochmann, S. et Coursaget, P. (2009) Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. *Mol Cancer Ther* 8:357-65.

Brun, J.-L. et Riethmuller, D. (2007) Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36 (2007) 631–641.

.....C.....

Centre international de recherche sur le cancer (décembre 2008) Une protéine virale provoquant le cancer peut être rendue anti-cancéreuse par une simple mutation. Communiqué de Presse ,Strasbourg .**P 1.**

Cervical Cancer Action. (2007) Nouvelles options de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus dans les milieux à faibles ressources. Fiche d'information. **P 5.**

Cho, H.J ., Shin, H.J., Han, I.K., Kang, J.W. et Noya, F. (2007) Induction of mucosal and systemic immune responses following oral immunization of mice with *Lactococcus lactis* expressing human papillomavirus type 16 L1. *Vaccine* ;25(47):8049-57.

Comité de presse. (2008) Une protéine virale provoquant le cancer peut être rendue anti-cancéreuse par une simple mutation. Strasbourg. **P 1.**

Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Comité technique des vaccinations - Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. CSHPF. Paris, 2007.

Culp, T.D. et Christensen, N.D. (2004) Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 319:152-61.

www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf (consulté le 10/04/2014).

.....D.....

Dalstein, V., Briolat, J., Birembaut, P. et Clavel, C. (2007) Méthodes de PCR. Apport de l'Amplior et du génotypage. In : Monsonego J. *Traité des infections et pathologie génitales à papillomavirus*. Springer. France, Paris **P 52**.

De Freitas, A.C., Coimbra, E.C. et da Conceição Gomes Leitão M. (2014) Molecular targets of HPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis. *Review. Biochimica et Biophysica Acta* 1845 (2014) 91–103.

De San Jose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Clifford, G., Bruni, L., Munoz, N. et Bosch, F.X. (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, *Lancet Infect. Dis.* 7 (2007) 453-9.

De Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.U. et zur Hausen, H. (2004) Classification of papillomaviruses. *Minireview. Virology* 324:17– 27.

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

Doris, B., Boyer L., Lavoué, V., Riou, F., Henno, S., Tas, P., Sévène, L. et Levêque, J. (2014) Pratique du frottis cervico-utérin dans une population épidémiologiquement exposée : idées reçues, faits et arguments *Cervical papsmear in an epidemiologically exposed population: Ideas, facts and arguments*. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 43, 26-34.

Douvier, S., Denuit, C. et Pothier, P. (2004) Recommendations for the diagnosis and treatment of HPV infections.

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

.....E.....

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

Eide, M.L. et Debaque, H. (2012) Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. *Annales de Pathologie*. pp. e1-e 64, 387-450.

ESMO. (2012) European Society for Medical Oncology, le cancer du col utérin. **P 15**.

.....F.....

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

www.xn--passeportsant-nhb.net/fr. (Consulter le: 12/05/2014).

.....G.....

Globocan (2008) Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. IARC <http://globocan.iarc.fr/>.

Goffard, A. (2012) Papillomavirus. Université Lille 2 droit et santé. Paris.

Goffard, A. (2013) Papillomavirus. Université Lille 2 droit et santé. Paris.

Guihard, S., Jung, A.-C. et Noël, G. (2013) Carcinomes épidermoïdes oropharyngés liés à l'infection par les papillomavirus humains de haut risque oncogénique : aspects cliniques, biologiques et perspectives thérapeutiques. ScienceDirect. Revue générale 16 : 34-43.

.....H.....

Halioua, B. (2007) Conseils pratiques face aux condylomes acuminés génitaux. *In* : Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer. France, Paris. P 420-528.

Hall, W.S., Goto-Mandeville, R., Shih, H.A., Shank, P.R. et Braun, L. (1997) Molecular analysis of episomal human papillomavirus type 16 DNA in a cervical carcinoma cell line. Virus Research, 51(2), 183-195.

Hantz, S., Alain, S. et Denis, F. (2006) Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives. Gynecol Obstet Fertil ; 34: 647-55.

Haute Autorité de Santé (HAS). (2010) Guide patient - affection de longue durée. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus. P 4.

Haute Autorité de Santé (HAS)_a. (2013) Conditions pré-analytiques de réalisation de la recherche du génome (ADN) des Papillomavirus Humains (HPV) oncogènes à partir de frottis cervico-utérins. Cedex. France.

Haute Autorité de Santé (HAS)_b. (2013) Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus Cedex. France.

Hsairi, M. (2003) Recours au dépistage du cancer du col utérin chez les femmes résident dans deux régions du Nord de la Tunisie'', Tunisie médicale, vol.81, n°9, 2003, p.721-730.

.....I.....

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

Institut de paoli-calmettes. (2009) Cancer du col utérin. Descriptif et pathologie-facteur du risque, prévention-Dépistage-Diagnostic-Traitement.

Institut National du Cancer. (2009) Comprendre la radiothérapie. Cancer Info. Paris.

Institut National du Cancer (INC). (2014) Cancer du col de l'utérus une campagne pour savoir où réaliser son frottis. Communauté de press. Paris.

Israël, P. et Zafrani, Y. (2009) Traitement du cancer du col utérin, indication et place de la coeliochirurgie. Elsevier Masson. Doi : IB-12-2009-28-4-0242-3960-101019-200907846.

<http://www.em-consulte.com/article/237428/traitement-du-cancer-du-col-uterinc-indications-et>. (Consulter le : 11 /04/ 2014).

.....J.....

Jacqueline, S. et Burns, M. (2001) Prévention du cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées. Outlook/volume 18, Numéro1. P 5.

Jamal, A. et Al-Maghrabi, J.A. (2003) Profile of pap smear cytology in the Western region of Saudi Arabia. Saudi Med J 24 (11): 1225-1229. *In*: Boublenza. L. (2014) Le cancer du col de l'utérus. Epidémiologie, dépistage et apport du test papillomavirus humain dans une population de l'Ouest Algérien.

.....K.....

Kyusun, T.-H et Jeong-Im, S. (2013) DNA vaccines targeting humann papillomavirus-associated diseases: progresses in animal and clinical studies. Clin Exp Vaccine Res. (2013) 2(2): 106-114.

.....L.....

Lassen, P., Eriksen, J.G., Hamilton-Dutoit, S., Tramm, T., Alsner, J. et Overgaard, J. (2009) Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2009; 27:1992-8.

Leggatt, G.R., Dunn, L.A., De Kluyver, R.L., Stewart, T. et Frazer, I.H. (2002) Interferon-gamma enhances cytotoxic T lymphocyte recognition of endogenous peptide in keratinocytes without lowering the requirement for surface peptide. Immunology and Cell Biology, 80(5), 415-424.

Lehman, C.W. et Botchan, M.R. (1998) Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. Proc Natl Acad Sci USA 95: 4338-43.

Li, M., Beard, P., Estes, P.A., Lyon, M.K. et Garcea, R.L. (1998) Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. J Virol 72:2160-7.

.....M.....

Maigon, P., Radosevic-jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A. et Ollier, J.-C. (2005) Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. *J Clin.*

Melón, S., Alvarez-Argüelles, M. et de Oña, M. (2013) Molecular Diagnosis of Human Papillomavirus Infections. *10.5772/55706.P 5.*

Mergui, J.L., Benchimol, Y. et Uzan, S. (2005) Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris 151- 162.

Miller, S.A., Dykes, D.D. et Polesky, H.F. (1988) A simple salting procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16, 12-15.

Modis, Y., Trus, B.L. et Harrison, S.C. (2002) Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J;* 21:4754–62.

Monsonogo, J. (2002) Du dépistage a la prise en charge des atypies cytologiques mineures ou mal définies du col : progrès récents. N°- 346. Paris.

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

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

Münger, K., Baldwin, A., Kirsten, E.M., Hayakawa, H., Christine, L.N., Owens, M., Grace M. et Huh, K.W. (2004) Mechanisms of human papillomavirus -induced oncogenesis. *J Virol* 78:11451-11460.

.....O.....

OMS. (2007) la lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. **P 149-284.**

Ozbun, M.A. et Meyers, C. (1998) Temporal usage of multiple promoters during the life cycle of human papillomavirus type 31b. *J Virol* 72:2715-22.

.....P.....

Padberga, B.C., Zimmermann, D., Weltic, S. et Streich, M. (2007) Infection persistance à papillomavirus humain (HPV) à haut risque après conisation lors de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN). *Forum Med Suisse* vol7, **p105-108.**

Pretet, J.-L., Saunier, M., Mo, L.-Z. et Mougin, C. (2007) Biologie, l'essentiel pour le clinicien. In : Monsonogo J. Traité des infections et pathologie génitales à papillomavirus. Springer. France. Paris **P 20.**

.....Q.....

Qiagen. (2008) The digene HPV test Dépistage du cancer du col de l'utérus quel test choisir.

www.TheHPVtest.com (consulter le : 25 /04/ 2014).

.....R.....

Riethmuller, D., Ramanah, R., Pretet, J.L. et Mougin, C. (2008) Integrating HPV testing for primary screening ? J Gynecol Obstet Biol Reprod ; 37:S139-51.

Rimailho, J. (2007) Traitement des CIN de haut grade. In Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. P 269-276.

Ristriani, T., Fournane, S., Orfanoudakis, G., Trave, G., et Masson, M. (2009) A single-codon mutation converts HPV16 E6 oncoprotéine into a potential tumor suppressor, which induces p53-dependent senescence of HPV-positive. HeLa cervical cancer cells. Article original. Oncogene 28, 763–772.

Robinson, P. (2005) Cancer du col de l'utérus: Adressage tumoral et définition de ligands peptidiques de l'oncoprotéine E6 de HPV16. Thèse de Doctorat, L'Université Louis Pasteur de Strasbourg. France. Paris. P 12 ; 17-172.

Rolling, A.-C. (2014) Schéma descriptif de l'utérus.

<http://www.illustrationsmedicales.com/cancer-de-luterus/> (consulter le : 25 /04/ 2014).

Rouquille, N. (2009) Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Thèse du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier. Faculté de Pharmacie de Grenoble. P 63. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592347>. (Consulter le : 11 /04/ 2014).

.....S.....

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

Segondy, M. (2013) Agents infectieux et cancers. Revue francophone des laboratoires Papillomavirus et cancer - N°456.

http://www.nature.com/nrc/journal/v2/n5/fig_tab/nrc798_F2.html. (Consulter le : 11 /04/ 2014).

Sevestre, H. et Boulanger, J.C. (2005) La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques In Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus

Shashichandra, D. (2011) Le cancer du col_l'utérus. Repères santé. P 17.

Sheila, V.G. (2010) Human Papillomaviruses: Gene Expression, Regulation and Prospects for Novel Diagnostic Methods and Antiviral Therapies. Future Microbiol. ; 5(10):1493-1506.

Smeets, S.J., Hesselink, A.T., Speel, E.-J.M., Haesevoets, A., Snijders, P.J.F. et Pawlita, M. (2007) A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*; 121:2465 -72.

Somma, M. et Querci, M. (2005) Analyse d'échantillons alimentaires pour la présence d'organismes génétiquement modifiés. Electrophorèse sur gel d'agarose. Organisation mondiale de la sante. **P 3**.

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

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268220800812X>. (consulter le **18 /04/ 2014**).

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

Sevestre, H. et Boulanger, J.-C. (2005) La recherche de l'HPV en dépistage : les modalités pratiques. In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris. **P 118-180**.

http://www.medscape.com/viewarticle/732740_3. (Consulter le **2 /05/ 2014**).

.....T.....

Tsai, T.C. et Chen, S.L. (2003) The biochemical and biological functions of human papillomavirus type 16 E5 protein. *Arch virol* 148:1445 -14 53.

.....V.....

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

.....W.....

Wilson, V., West, M., Woytek, K. et Rangasamy, D. (2002) Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes* 243:275-290.

<http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1015336817836>. (Consulter **22 /04/ 2014**)

.....Z.....

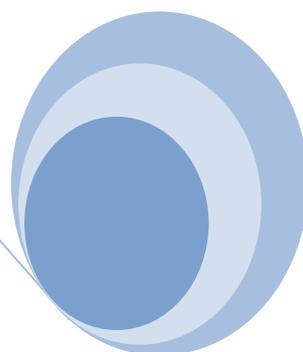
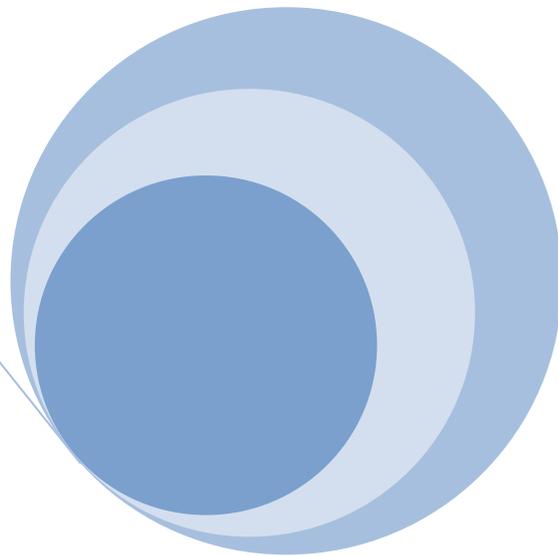
Ziegert, C., Wentzensen, N., Vinokurova, S., Kisseljev, F., Eienkel, J., Hoeckel, M. et von Knebel Doeberitz, M. (2003) A comprehensive analysis of HPV integration loci in anogenital lesions combining transcript and genome-based amplification techniques. *Oncogene* 22:3977-84.

Zimmermann, E., Rombaldi, R.L., Serafini, E.P. et Mandelli J. (2007). Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virol J* 5: 106.

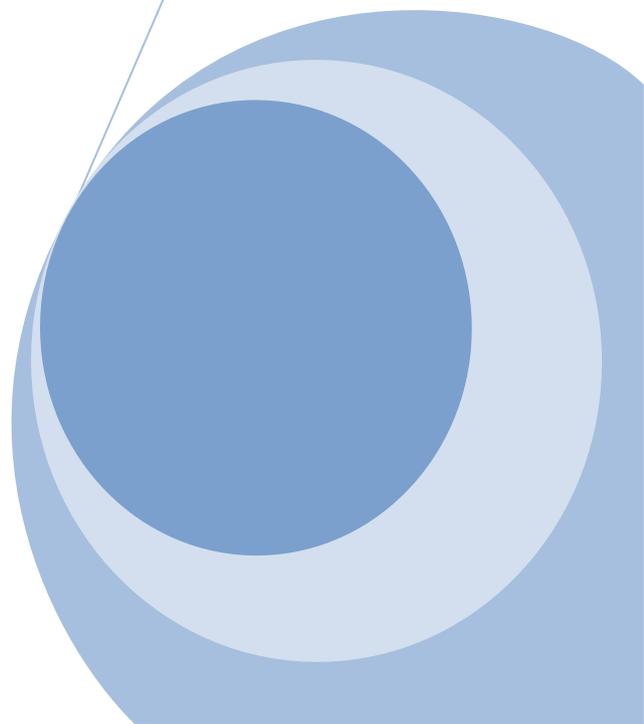
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

zur Hausen H. (2002) *Nature Reviews Cancer* 2, 342-350 .doi: 10.1038/nrc798.

<http://screening.iarc.fr/doc/HANDBOOK10.pdf> (consulter le : **03/06/2014**).



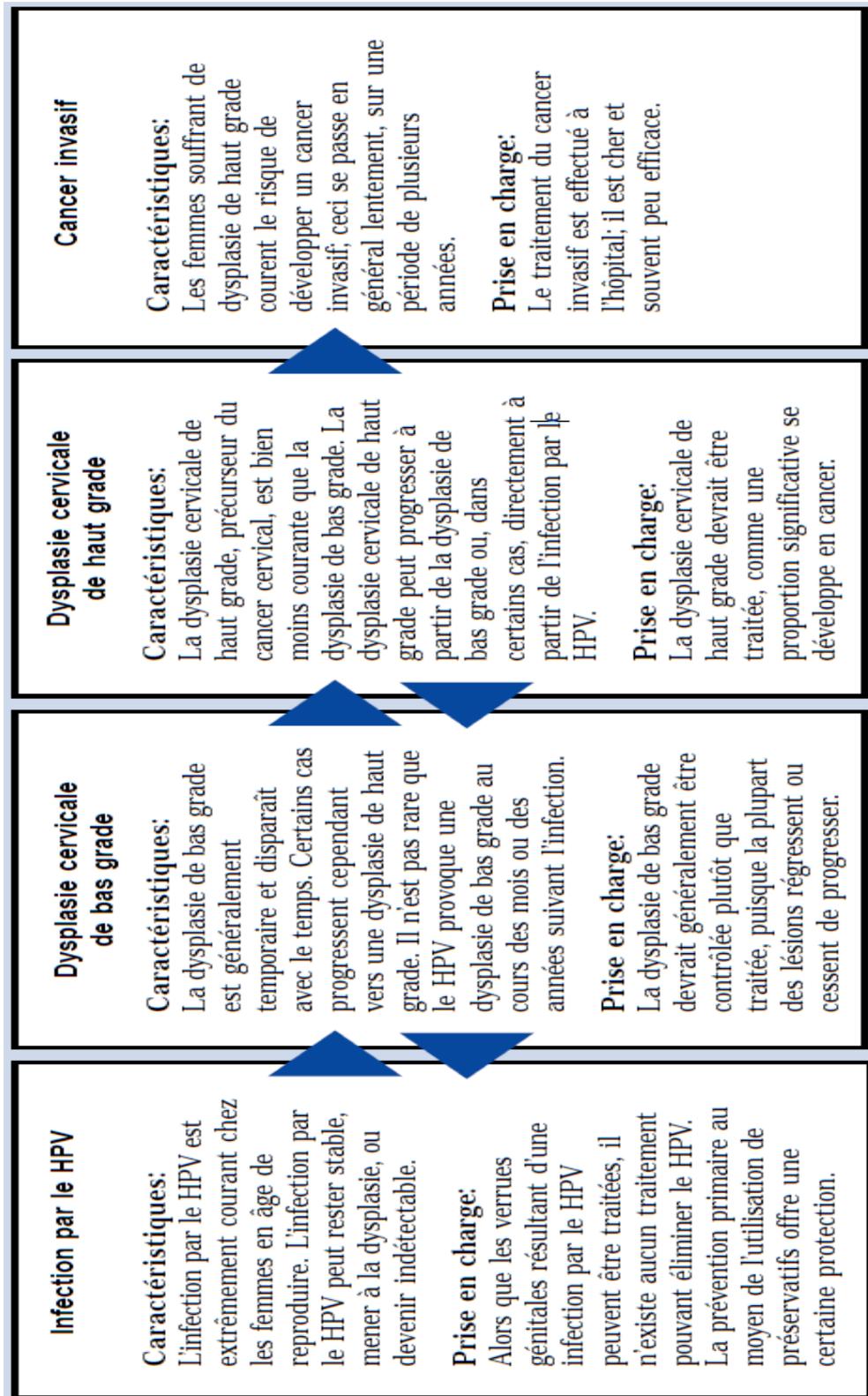
ANNEXES



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**ANNEXE. I. 1 : CLASSIFICATION DES PAPILLOMAVIRUS.**

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha-papillomavirus	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésions orales ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées, parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 30, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque lésions cutanées et muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 67	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylo- mes acuminés, papillo- matose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	RhPV 1		Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54		Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90		Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71		Bas risque, lésions muqueuses
Beta-papillomavirus	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermo- dysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées, généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermo- dysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma-papillomavirus	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu-papillomavirus	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu-papillomavirus	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcino- mes cutanés

ANNEXE. I. 2 : HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL ET IMPLICATION SUR LES PROGRAMME.



ANNEXE. I. 3 : LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS :
DIFFERENTES TERMINOLOGIES EMPLOYEES POUR LE COMPTE-RENDU
DES RESULTATS DE LA CYTOLOGIE ET DE L'HISTOLOGIE (OMS, 2007).

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

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale ; LIEBG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade ; LIEHG : Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade ; ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade.

ANNEXE. I. 4 : INTERPRETATION DES RÉSULTATS SELON SYSTÈME DE
BETHESDA 2001.

1. Absence de lésion intra épithéliale ou maligne

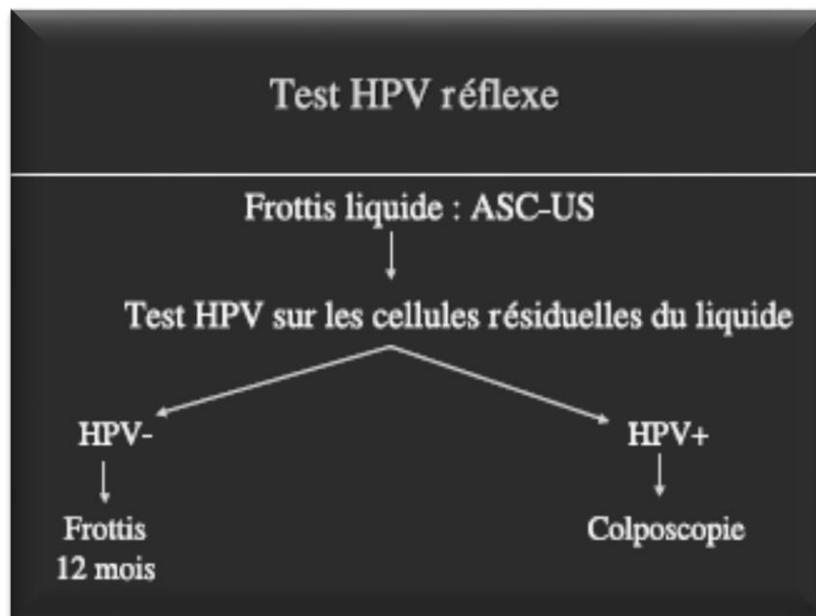
	Libellé
Micro-organismes	<i>Trichomonas vaginalis</i> Eléments mycéliens dont la morphologie est compatible avec <i>Candida albicans</i> Modification de la flore suggérant une vaginose bactérienne Bactéries dont la morphologie est compatible avec <i>Actinomyces</i> Modifications cellulaires compatibles avec le virus <i>Herpes simplex</i>
Modifications cellulaires non néoplasiques	Modifications cellulaires réactionnelles associées à une inflammation (incluant la réparation simple), à une irradiation ou à un dispositif contraceptif intra-utérin. Cellules glandulaires après hystérectomie totale Atrophie

2. Autre : cellules endométriales chez une femme âgé de 40 ans ou plus

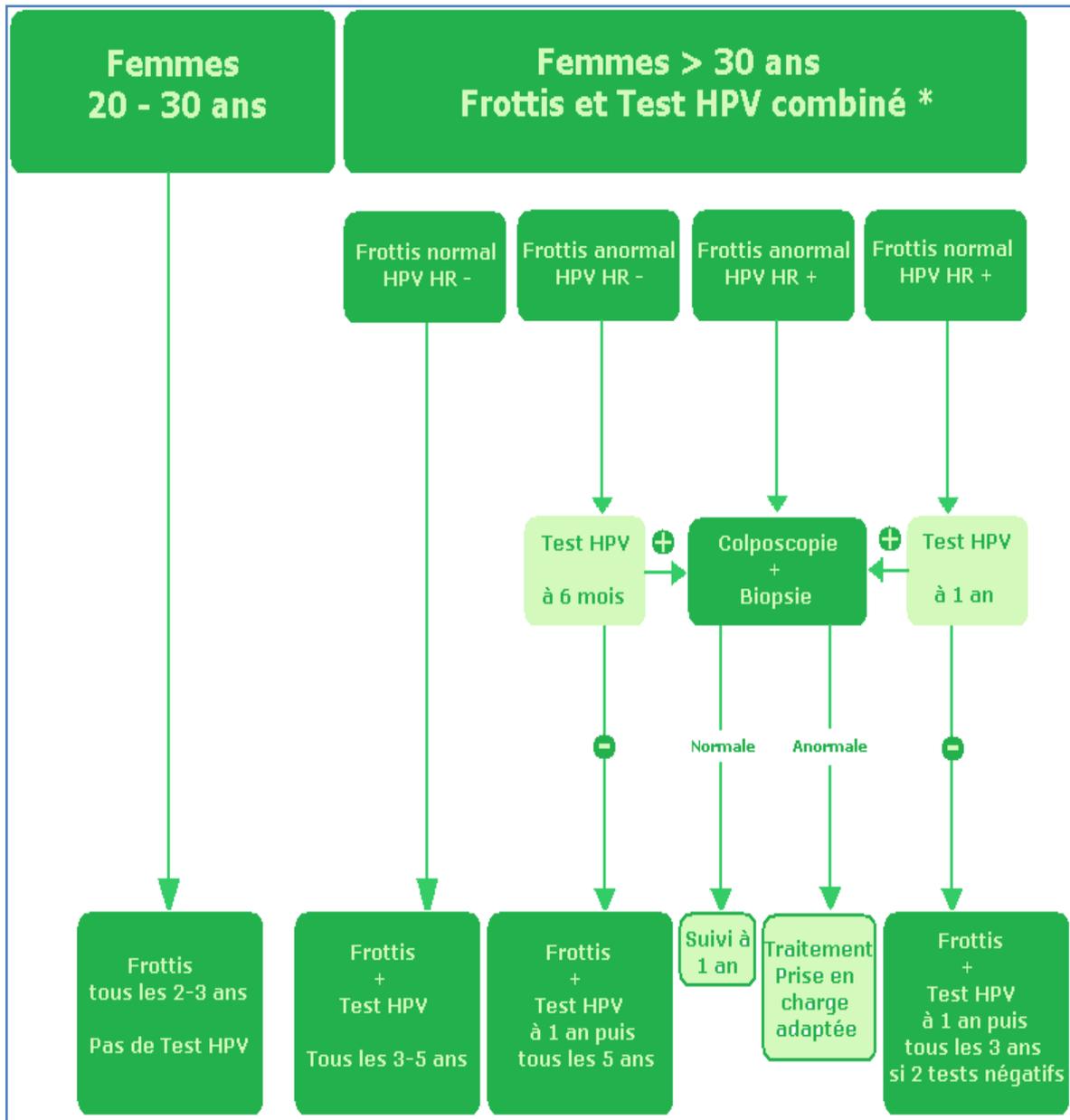
	Libellé
Cellules malpighiennes atypiques	cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée = (ASC-US) cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une LMIEHG = (ASC-H)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG) incluant HPV/dysplasie légère/ CIN1	lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LMIEBG)
Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) incluant dysplasies modérée et sévère CIS/CIN2 et CIN3	lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (LMIEHG) avec des éléments faisant suspecter une invasion
Carcinome épidermoïde	carcinome épidermoïde

3.2. Anomalies des cellules glandulaires :

	Libellé
Cellules glandulaires atypiques SAP	cellules endocervicales atypiques SAP cellules endométriales atypiques SAP cellules glandulaires atypiques SAP
Cellules glandulaires atypiques en faveur d'un néoplasie	cellules endocervicales atypiques en faveur d'une néoplasie, cellules glandulaires atypiques en faveur d'un néoplasie
Adénocarcinome endocervical in situ	adénocarcinome endocervical in situ
Adénocarcinome	adénocarcinome endocervical adénocarcinome endométrial adénocarcinome extra - utérin

ANNEXE. I. 5 : TRIAGE DES ASCUS PAR LE TEST HPV (Monsonogo, 2006).

ANNEXE. I. 6 : DÉPISTAGE PAR TEST COMBINÉ : FROTTIS ET TEST (Arbyn et al, 2003).

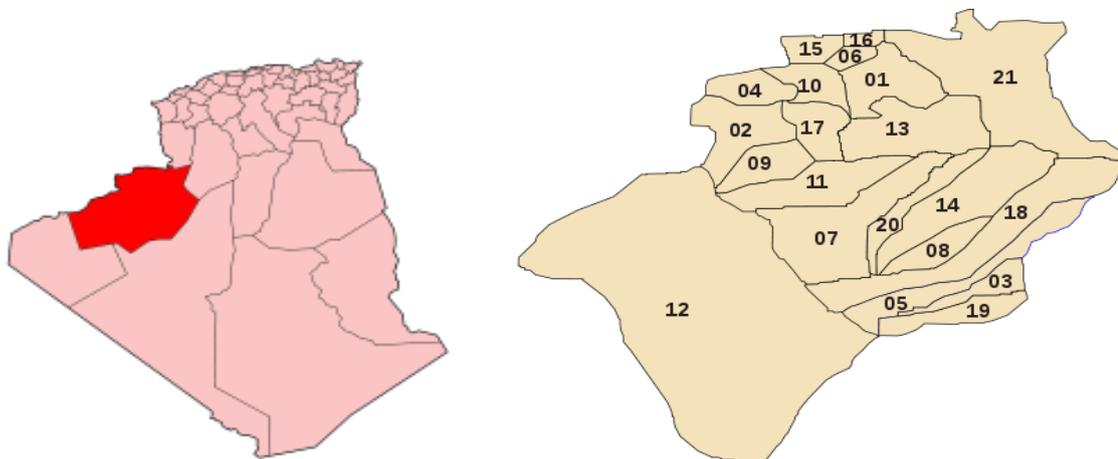


**ANNEXE. I. 7 : TABLEAU : CARACTERISTIQUES DES VACCINS ANTI-HPV
GARDASIL ET CERVARIX.**

Caractéristiques	Gardasil® Vaccin quadrivalent HPV 6,11 ,16 et 18	Cervix® Vaccin bivalent HPV 16 et 16
Système d'expression	Levures (<i>S.cerevisiae</i>)	Cellules d'insecte/ baculovirus
Compétition	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV18	20 µg HPV 16 20µg HPV 18
Adjuvant	Sulfate d'hydroxydphosphate d'aluminium (255 µg)	Aso4 (50 µg d'hydroxyde d'aluminium + 50 µg de lipide A détoxifié).
Dose de voie d'administration.	0.5 ml intramusculaire.	0.5 ml intramusculaire
Calendrier	0.2 et 6 mois	0.1 et 6 mois

**ANNEXE. I. 8 : ANTIGENES ET CYTOKINES (ADJUVANTS) EXPRIMES CHEZ
LES BACTERIES LACTIQUES.**

Antigène source	source	vecteur	Potentiel	Référence
Viraux				
E7	HPV-16	<i>L. lactis</i> <i>Lb. Casei</i>	vaccin contre le cancer du col thérapie pour le cancer du col	Cortes-Perez NG, et al. (2007) Poo H, Pyo HM, et al (2006)
IL-12		<i>Lb. plantarum</i>	adjuvant thérapie pour le cancer du col	Poo H, Pyo HM, et al (2006)
L1	HPV-16		vaccin contre le cancer du col	Cho HJ, Shin HJ, et al. (2007)

ANNEXES PARTIE PRATIQUE**ANNEXE. II. 1 : LA ZONE GEOGRAPHIQUE CARTE DE LA WILAYA DE BECHAR.****ANNEXE. II. 2 : RAPORT D'EVALUATION DES ACTIVITES DE DEPISTAGE DU
CANCER DU COL DE L'UTÉRUS****WILAYA DE BECHAR****SERVICE DE LA PREVENION ET DE LA POPULATION****Année : 2009****UNITE DE : Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin****1/Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis**

> 30 ans	30-35	36-40	41-45	46-50	+50	Total
61	110	93	133	75	106	578

2/Nombre de frottis effectués

- Nombre total des frottis réalisés : **744**

DONT :

- Nombre de premier frottis : 578
- Nombre de deuxième frottis : 166
- Nombre de femmes perdues de vue :

3/Qualité du frottis :

ANNEXES

	Bonne qualité	Insatisfaisant	Limite de la normale
Frottis 1	522	46	10
Frottis 2	149	10	07
Total	671	56	17

- Nombre de frottis faux positifs(FFP)
- Nombre de frottis faux négatifs (FFN).

4/-Résultats des frottis

	Ininterprétable	Normal	Hormonal	Inflammatoire	CRB Changement réactionnel bénins	Total
Frottis n°1	25	10	00	358	180	573
Frottis n°2	02	03	00	80	78	168

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
Frottis n° 1		01	02	01	00		04	08
Frottis n° 2		02	01	03	02		05	13

5/Répartition des lésions selon l'âge

ANNEXES

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
-30			02					
30-35	03	01		02				
36-40	04						01	05
41-45	01		01				02	04
45-50		01	01	01		00	02	05

6/Recommandation du laboratoire : conduite à tenir devant un résultat des frottis

CAT	FCV+ 1 an puis+ 5an	FCV Contrôle poste traitement	FCV+ 6moins et/ou Colposcopie	Typag e HPV	Colposcopie/Biopsie	Autre	Total
Nombre de femme	217	403	00	00	06	118	744

**ANNEXE. II. 3 : RAPPORT D'ÉVALUATION DES ACTIVITES DE DEPISTAGE
DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.**

WILAYA DE BECHAR

SERVICE DE LA PREVENION ET DE LA POPULATION

Année : 2010

UNITE DE : Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin

1/Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis

> 30 ans	30-35	36-40	41-45	46-50	+50	Total
106	162	154	225	185	219	1051

2/Nombre de frottis effectués

- Nombre total des frottis réalisés : 744

DONT :

- Nombre de premier frottis
- Nombre de deuxième frottis
- Nombre de femmes perdues de vue :

3/Qualité du frottis :

	Bonne qualité	Insatisfaisant	Limite de la normale
Frottis 1	529	69	451
Frottis 2	108	18	108
Total	637	87	559

- Nombre de frottis faux positifs(FFP)
- Nombre de frottis faux négatifs (FFN).

4/-Résultats des frottis

	Ininterprétable	Normal	Hormonal	Inflammatoire	Changement Réactionnels bénins	Total
Frottis n°1	12	34	04	544	453	1047
Frottis n°2	01	05	00	96	129	231

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
Frottis n° 1	00	01	02	01	00		04	08
Frottis n° 2	00	02	04	00	02	01	03	12

5/Répartition des lésions selon l'âge

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
-30								
30-35		01	02			03		06
36-40		01						01
41-45		03	01	02		02		08
45-50	02		01			01		04

6/recommandation du laboratoire : conduite à devant un résultat des frottis

CAT	FCV+ 1 an puis+ 5an	FCV Contrôle poste traitement	FCV+ 6moins et/ou Colposcopie	Typag e HPV	Colposcopie/Biopsie	Autre	Total
Nombre de femme	337	102	01	00	01	31	454

**ANNEXE. II. 4 : RAPORT D'EVALUATION DES ACTIVITES DE DEPISTAGE
DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS.**

WILAYA DE BECHAR

SERVICE DE LA PREVENION ET DE LA POPULATION

Année : 2011

UNITE DE : Dépistage des lésions précancéreuses du col utérin

1/Répartition selon l'âge des femmes au premier frottis

> 30 ans	30-35	36-40	41-45	46-50	+50	Total
51	102	92	110	80	110	545

2/Nombre de frottis effectués

ANNEXES

- Nombre total des frottis réalisés : **781**

DONT :

- Nombre de premier frottis : 488
- Nombre de deuxième frottis : 236
- Nombre de femmes perdues de vue : 00

3/Qualité du frottis :

	Bonne qualité	Insatisfaisant	Limite de la normale
Frottis 1	335	57	153
Frottis 2	133	34	69
Total	468	91	222

- Nombre de frottis faux positifs(FFP)
- Nombre de frottis faux négatifs (FFN).

4/-Résultats des frottis

	Ininterprétable	Normal	Hormonal	Inflammatoire	CRB Changement réactionnel bénins	Total
Frottis n°1	15	25	2	277	221	540
Frottis n°2	01	03	00	92	134	222

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
Frottis n° 1	00	01	02	00	00	00	04	06
Frottis n° 2	00	05	01	00	00	00	00	06

5/Répartition des lésions selon l'âge

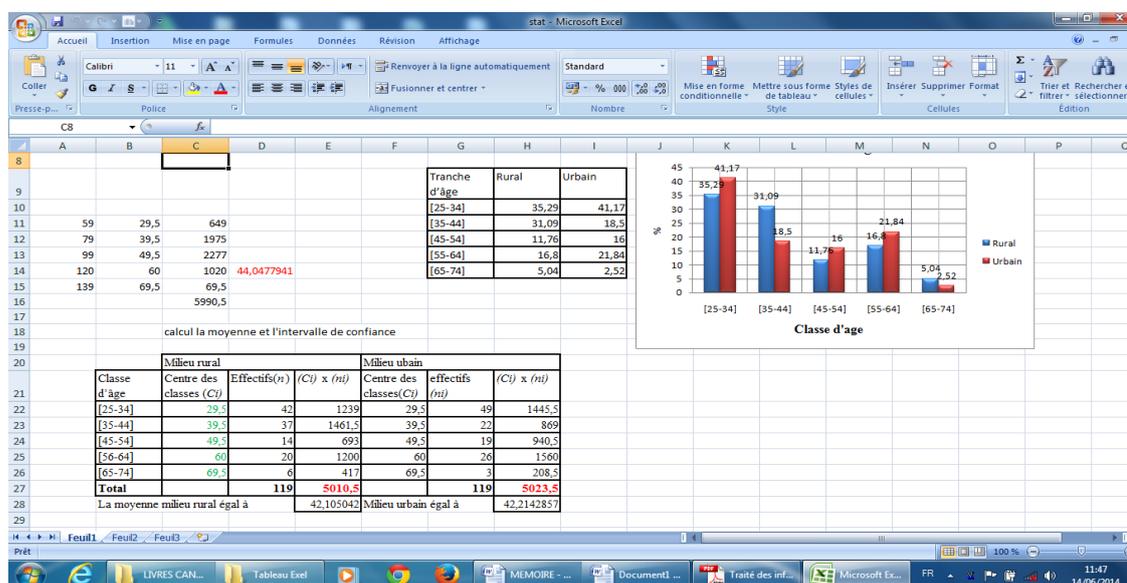
ANNEXES

	ASCUS	BAS grade	HAUT grade	Carcinome épidermoïde	AGUS	adénocarcinome	Autre	Total
-30		02						02
30-35		01						01
36-40		02	01					03
41-45		02						02
45-50			02					02
+50 ans		02	01					03

6/Recommandation du laboratoire : conduite à tenir devant un résultat des frottis

CAT	FCV+ 1 an puis+ 5an	FCV Contrôle poste traitement	FCV+ 6moins et/ou Colposcopie	Typag e HPV	Colposcopie/Biopsie	Autre	Total
Nombre de femme	612	127	06	02	03	31	781

ANNEXE. II. 5 : MICROSOFT EXCEL® VERSION 2007.



ANNEXES

ANNEXE. II. 7 : TABLEAU DES VALEURS MESURE DE L'ABSORBANCE DE L'ADN.

Tube	L5	42	L6	N39	L11	L8	50	L2	L3
A ₂₆₀	0,26	0,20	0,02	0,16	0,23	0,16	0,19	0,19	0,18
A ₂₈₀	0,18	0,17	0,06	0,39	0,19	0,32	0,19	0,27	0,17
Ratio A ₂₆₀ /A ₂₈₀	1,44	1,17	0,33	0,41	1,21	0,5	1	0,70	1,05

ANNEXE. II. 8 : CARACTÉRISTIQUE SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET ÉDUCATIONNELLES.

Les caractéristiques	Milieu Rural		Milieu Urbain		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Tranche d'âge						
25-34	42	35,29%	49	41,17%	91	38,23%
35-44	37	31,09%	22	18,50%	59	24,78%
45-54	14	11,76%	19	16,00%	33	13,86%
55-64	20	16,80%	26	21,84%	46	19,32%
65-74	06	05,04%	03	02,52%	9	03,78%
Total	119	100%	119	100%	238	100%
Situation professionnelle						
Fonctionnaire/Employée	39	32,77%	51	42,85%	90	37,81%
Ouvrières	15	12,60%	08	06,72%	23	9,66%
Sans emploi	65	54,62%	60	50,42%	125	52,52%
Total	119	100%	119	100%	238	100%
Situation matrimoniale						
Mariée	72	60,50%	82	68,90%	154	64,70%
Célibataire	31	26,05%	12	10,08%	43	18,06%
Divorcée	11	09,24%	15	12,60%	26	10,92%
Veuve	05	04,20%	10	08,40%	15	06,30%
Total	119	100%	119	100%	238	100%
Niveau d'Education						
Non scolarisée	53	44,53%	39	32,77%	92	38,65%
Niveau primaire	34	28,57%	30	25,21%	64	26,89%
Niveau secondaire	19	16,00%	28	24,36%	47	19,74%
Niveau supérieur	13	10,92%	22	18,48%	35	14,70%
Total	119	100%	119	100%	238	100%
Nombre d'enfants						

ANNEXES

0	19	16.00%	16	13,44%	35	14.70%
1	20	16.80%	30	25,21%	50	21.00%
2	33	27.73%	24	20,16%	57	23.94%
3	22	18.48%	32	26,98%	54	22,97%
>3	25	21.00%	17	14,28%	42	17.64%
Total	119		119	100%	238	100%

ANNEXE. II. 9 : MOYENNES D'AGE DES FEMMES DANS LES DEUX MILIEUX.

Classe d'âge	Milieu rural			Milieu urbain			
	Centre des classes (Ci)	Effectifs(n)	(Ci) x (ni)	Centre des classes(Ci)	effectifs (ni)	(Ci) x (ni)	
[25-34]	29,5	42	1239	29,5	49	1445,5	
[35-44]	39,5	37	1461,5	39,5	22	869	
[45-54]	49,5	14	693	49,5	19	940,5	
[56-64]	60	20	1200	60	26	1560	
[65-74]	69,5	6	417	69,5	3	208,5	
Total		119	5010,5		119	5023,5	
La moyenne milieu rural égal à			42,105042	Milieu urbain égal à			42,2142857

Intervalle de confiance IC 95 % :

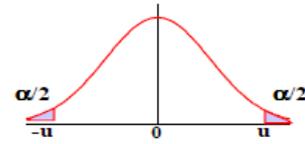
L'observation d'une moyenne m sur un échantillon de n personnes permet de calculer une moyenne inconnue située dans l'intervalle défini par:

$$m \pm \frac{1,96 \times \sigma}{\sqrt{N}}$$

ANNEXE. II. 10 : LA TABLE STATISTIQUE DE L'ECART-RÉDUIT

Table de l'écart-réduit (loi Normale centrée réduite)*

La table donne la probabilité α pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée u , c'est à dire la probabilité extérieure à l'intervalle $(-u, +u)$.



α	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	$+\infty$	2,576	2,326	2,17	2,054	1,96	1,881	1,812	1,751	1,695
0,1	1,645	1,598	1,555	1,514	1,476	1,44	1,405	1,372	1,341	1,311
0,2	1,282	1,254	1,227	1,2	1,175	1,15	1,126	1,103	1,08	1,058
0,3	1,036	1,015	0,994	0,974	0,954	0,935	0,915	0,896	0,878	0,86
0,4	0,842	0,824	0,806	0,789	0,772	0,755	0,739	0,722	0,706	0,69
0,5	0,674	0,659	0,643	0,628	0,613	0,598	0,583	0,568	0,553	0,539
0,6	0,524	0,51	0,496	0,482	0,468	0,454	0,44	0,426	0,412	0,399
0,7	0,385	0,372	0,358	0,345	0,332	0,319	0,305	0,292	0,279	0,266
0,8	0,253	0,24	0,228	0,215	0,202	0,189	0,176	0,164	0,151	0,138
0,9	0,126	0,113	0,1	0,088	0,075	0,063	0,05	0,038	0,025	0,013

La probabilité α s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour $u = 1,960$, la probabilité est $\alpha = 0,0 + 0,05 = 0,05$

ANNEXE. II. 11: PREVALENE DE L'INFECTION DE PAPILLOMAVIRUS CHES LES FEMMES SELON LA REGION DU MONDE.

Tableau I – Prévalence de l'infection HPV chez les femmes ayant une cytologie normale selon les régions du monde.

Origine géographique	Nombre de femmes	Prévalence ajustée (IC ₉₅ %)
Monde	157 879	10,4 (10,2-10,7)
Afrique	6 226	22,1 (20,9-23,4)
Afrique de l'Est (Kenya, Mozambique, Zimbabwe)	2 144	31,6 (29,5-33,0)
Afrique de l'Ouest (Nigéria, Sénégal)	2 641	17,0 (15,5-18,5)
Afrique du Nord (Maroc)	172	21,5 (16,0-28,9)
Afrique australe (Afrique du Sud)	1 269	15,5 (13,6-17,6)
Amérique	40 399	13,0 (12,4-13,5)
Amérique centrale (Costa Rica, Honduras, Mexique)	10 232	20,4 (19,3-21,4)
Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Paraguay, Pérou)	4 354	12,3 (11,2-13,4)
Amérique du Nord (Canada, États-Unis, Groenland)	25 813	11,3 (10,6-12,1)
Europe	70 129	8,1 (7,8-8,4)
Europe de l'Est (Russie)	309	29,1 (24,3-34,4)
Europe du Nord (Danemark, Suède, Royaume-Uni)	16 235	7,9 (4,4-8,4)
Europe méridionale (Espagne, Grèce, Italie)	4 884	6,8 (5,7-7,2)
Europe de l'Ouest (Allemagne, Belgique, France, Hollande)	48 701	8,4 (8,0-8,8)
Asie	41 125	8,0 (7,5-8,4)
Chine et Corée	4 908	13,6 (12,5-14,9)
Japon et Taiwan	12 859	7,0 (6,3-7,7)
Asie du Sud-Est (Philippines, Thaïlande, Vietnam)	4 194	6,2 (5,5-7,0)
Inde	19 164	7,5 (7,0-8,0)