

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE GHARDAIA



Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre
Département de Biologie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER

Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Par : **BENHELIMA Wafa**

Thème :

**Evaluation de dépistage du cancer du col de l'utérus
par l'étude des frottis cervico utérins,
Cas de la wilaya de Ghardaïa**

Soutenu publiquement le : / 06 / 2023

Devant le jury :

M^{me}. HAMID OUAJANA A.	Maître de Conférences B	Université de Ghardaïa	Présidente
M^{elle}. SEDDIKI M.	Maître Assistante A	Université de Ghardaïa	Examinatrice
M^{elle}. DAFRI A.	Maître de Conférences B	Université de Ghardaïa	Rapporteur

Promotion : 2022-2023

REMERCIEMENT

Avant tout je rende grâce à Dieu le tout puissant et le très miséricordieux pour sa bienveillance, pour m'avoir donné la patience, le courage et la force de mener à terme ce travail :

Mes profondes gratitudee à ma promotrice M^{me}. DHAFRI.A Maître de Conférences classe B pour l'assistance qu'elles m'ont témoignées, pour leur disponibilité et leurs orientations, pour leurs compréhension, pour les efforts qu'elles avaient consenties avec beaucoup de sympathie et de patience, pour leurs gentillesse, ainsi que leurs précieux conseils tout le long de ma mémoire sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour.

J'exprime mes grands remerciements à M^{me}. HAMID OUAJANA A. Maître de Conférences classe B de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Mes hommages les plus respectueux s'adresse à M^{me}. SEDDIKI M. Maître Assistante classe A d'avoir examiné mon travail.

Je tiens à remercier aussi tous les enseignants du département de biologie de l'université de Ghardaïa.

Enfin, je voudrais adresser mes sincères reconnaissances et mes plus profondes gratitudee à tous ceux qui ont contribués à l'accomplissement de ce travail.

DEDICACE

A ma mère, source de ma vie et pionnière de mon éducation ce travail est le fruit de ta bonne foi. Tu m'as toujours conseillé d'être patient et croire au bon dieu et que chaque chose à son temps. Tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu souhaité inchallah.

A mon père, qui m'as appris le sens de l'honneur, la dignité, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur, la loyauté et la foi. Voila cher père un grand jour et un jour de joie pour ta famille, la joie à laquelle tu es privé par la volonté de Dieu. Ainsi va la vie, que ton âme repose en paix, amen

A ma sœur et mes frères Pour l'affection qui ma lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie pour votre soutien, votre compréhension et vos encouragements, Que dieu vous protège et vous Procure santé et bonheur...

Liste des abréviations

AGC :	Atypical Glandular Ceils (Atypie des cellules glandulaires).
AGUS :	Atypical Glandular cells of Undetermined Significance ou Cellules Glandulaires atypiques à caractère Significatif Indéterminé.
AIS :	Adénocarcinome in situ.
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
ASC-H :	Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade.
ASC-US :	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ou Cellules Malpighiennes atypiques à caractère Significatif Indéterminé.
CIN :	Cervical Intraepithelial Neoplasia ou Néoplasie Intraepithelial Cervicale.
CIN 1 :	Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade I ou dysplasie légère.
CIN 2 :	Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade II.
CIN 3 :	Néoplasie Intraepithelial Cervicale de grade III.
CIS :	Carcinome In Situ.
E :	Early (Gène précoce).

E2F :	Facteur de transcription.
EA50 :	Eosine Azure 50.
FCV:	frottis cervico-vaginal.
FUC :	Frottis cervicaux utérin.
HPV:	Human papillomavirus.
HPV-HR :	Human Papillomavirus à Haut Risque.
HPV-BR :	Virus du Papillome humain à Bas Risque.
HSIL :	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion ou Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade.
HSV2 :	Virus de l'Herpès Simplex de type 2.
IST :	Infection sexuellement transmissible.
IARC :	International agency for research on cancer.
INSP :	Institut national de la santé publique.
IVA :	Inspection visuelle sous acide acétique.
IVL :	Inspection visuelle par application du lugol.
LCR :	Long control region.
LSIL :	Low grade squamous intraepithelial lesion.
OG6 :	Orange gradient 6.
OMS :	Organisation Mondiale de la santé.
p53 :	Protéine 53.
PAP :	Papanicolaou.
pRB :	Retinoblastoma tumour suppressor protein.
ASC-US :	Atypical Squamous Cells of Undetermined significance
ASC-H :	Atypical Squamous Cells evocating High grade lesion.

Glossaire

Adénocarcinome: cancer présentant des caractéristiques glandulaires, comme c'est le cas des tumeurs qui se développent à partir de l'épithélium cylindrique (glandulaire) du canal endocervical.

Anatomo-pathologie : étude des modifications de structure des organes, des tissus ou des cellules, avec différents appareils optiques.

Biopsie : prélèvement d'un petit fragment d'organe destiné à être analysé au microscope.

Cancer : maladie des cellules d'un organe qui se développe à partir d'une cellule initialement normale et qui se transforme et se multiplie de façon anarchique.

Cancer microinvasif du col : cancer 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 in situ (CIS) : stade préinvasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre le col de l'utérus, mais sans infiltrer la membrane basale.

Carcinome : cancer développé sur un épithélium. Il en existe 2 types : les adénocarcinomes développés à partir du revêtement d'une glande et les carcinomes épidermoïdes.

Carcinome épidermoïde : tumeur maligne (cancer) de l'épithélium malpighien développé dans les cellules de l'exocol.

Carcinome *in situ* : cancer au tout début. Il n'a pas encore envahi les tissus voisins et n'a aucun risque de métastase. Son ablation entraîne la guérison complète. Au sens strict, un carcinome *in situ* n'est pas encore un cancer, mais plutôt une dysplasie. Cependant, un carcinome *in situ* a un risque élevé de devenir un authentique cancer.

Carcinome infiltrant : tumeur formée de cellules cancéreuses, qui a pénétré les tissus avoisinants (tissu conjonctif) et pouvant donner des métastases.

Cellules atypiques : observées sur un frottis cervical, ces cellules suggérant une anomalie, mais ne permettant pas de conclure.

Cellules endocervicales : cellules glandulaires de l'endocol.

Chimiothérapie : traitement par des substances chimiques, médicaments extraits de végétaux ou produits en laboratoire par synthèse.

Chirurgie : acte qui consiste à retirer la tumeur sous anesthésie générale le plus souvent.

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale épidermoïde de bas ou haut grade (CIN1, 2 ou 3) : ce sont des lésions d'une infection ou précancéreuses qui nécessitent soit une surveillance soit d'être retirées lors d'une conisation.

Clairance viral : élimination du virus par le système immunitaire. Cette élimination est associée à la régression des lésions éventuellement présentes (en dehors des lésions cancéreuses invasives).

Colposcopie : examen du col de l'utérus et du vagin par l'intermédiaire d'un colposcope (appareil optique grossissant) pour rechercher des lésions inflammatoires, précancéreuses ou cancéreuses. Des biopsies peuvent être faites.

Condylome : tumeur bénigne de la peau ou de la muqueuse au niveau des organes génitaux, provoquée par le HPV, sexuellement transmissible.

Conisation : opération chirurgicale sans anesthésie (le col de l'utérus est insensible) qui consiste à découper en forme de cône la partie du col suspecte et de l'analyser.

Cytologie : étude avec un microscope de l'aspect des cellules isolées.

Dépistage : recherche d'une maladie chez une personne en bonne santé apparente avant l'apparition de symptôme.

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

Diagnostic : démarche par laquelle le médecin identifie une maladie à partir de ses causes et de ses effets (symptômes).

Différenciation : processus au cours duquel une cellule non spécialisée se différencie pour acquérir les propriétés spécifiques d'un type cellulaire particulier.

Dysplasie : anomalies cellulaires, nucléaires, cytoplasmiques et architecturales qui précèdent la survenue du cancer.

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

Exocol : partie extérieure du col de l'utérus recouverte de tissu malpighien.

Facteur de risque : élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou une récurrence.

Frottis cervico-utérin : en position gynécologique, après la pose d'un speculum, prélèvement par « frottement » de cellules superficielles du col de l'utérus à l'aide d'une petite brosse ou spatule. Le prélèvement est étalé sur des lames ou dans un flacon rempli de liquide et adressé au centre d'anatomopathologie pour lecture et interprétation par un médecin pathologiste.

Génome : ensemble de l'information génétique d'un organisme, portée par l'ADN. Il contient notamment la totalité des gènes.

Histologie : examen anatomopathologique des prélèvements de tissus (biopsies, conisation, hystérectomie) qui permettent de déterminer l'envahissement en profondeur de la propagation aux vaisseaux.

Hystérectomie : intervention qui consiste à pratiquer l'ablation de l'utérus.

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

Incidence : pourcentage de personnes nouvellement atteintes d'une maladie dans une population donnée, pendant une période donnée.

Infiltrant : on parle de cancer infiltrant lorsque les cellules cancéreuses ont envahi les couches de tissus voisines de la tumeur contrairement au cancer *in situ* où les cellules n'ont pas dépassé la membrane basale.

Inflammation : réaction du système immunitaire à une agression extérieure.

Koilocyte : état de certaines cellules caractérisé par la présence de grandes vacuoles autour.

Lésions de haut grade : terme utilisé dans la classification Bethesda pour désigner une anomalie du col qui a une forte probabilité d'évoluer jusqu'au stade de cancer, si elle n'est pas traitée. Les CIN 2 et CIN3 font partie des lésions dites de haut grade.

Lésion intra-épithéliale épidermoïde (LIE) : lésion précancéreuse ou anomalie des cellules pavimenteuses tapissant le col de l'utérus. La classification Bethesda fait la distinction entre les LIE de bas grade (LIEBG) et de haut grade (LIEHG). Cette classification sert uniquement au compte-rendu des résultats de la cytologie.

Néoplasie : tumeur constitué de tissu néoformé, soit bénigne, soit maligne. Le terme de néoplasie intraépithéliale est aussi employé pour désigner la dysplasie.

Pathologie : étude de la maladie et de ses effets sur les tissus de l'organisme.

Test Pap : aussi appelé frottis utérin, est un test qui fait partie de l'examen gynécologique et qui permet de détecter la présence de cellules anormales dans la muqueuse du col de l'utérus avant qu'elles se transforment en lésions précancéreuses ou en cancer du col de l'utérus.

Tropisme : C'est un critère de classification des HPV basé sur le type des cellules infectées.

Utérus : c'est un organe musculaire situé dans la cavité pelvienne de la femme et dans lequel l'ovule fécondé s'implante et se développe.

Vaccin : thérapie visant à stimuler le système immunitaire afin d'aider l'organisme à lutter contre un antigène.

Zone de jonction : partie entre le revêtement de la partie extérieure du col utérin (exocol) et du canal cervical (endocol).

Liste des figures

Figure 1 :	Représentation d'une particule virale de HPV. Modèle Atomique de la capsid et modèle schématique.....	5
Figure 2 :	Organisation de la capsid d'un virion de HPV-16.....	5
Figure 3 :	Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire.....	6
Figure 4 :	L'arbre phylogénétique des <i>Papillomavirus</i>	7
Figure 5 :	Le cycle de réplication virale en phase non productive et productive.....	9
Figure 6 :	Intégration de génome du papillome humain	10
Figure 7 :	Schémas de l'anatomie du col de l'utérus	14
Figure 8 :	Histologie du col de l'utérus	15
Figure 9 :	Développement histologique du cancer du col	16
Figure 10 :	Taux de mortalité standardisé selon l'âge pour 100 000 femmes pour le cancer du col de l'utérus	17
Figure 11 :	Répartition des frottis selon l'âge des femmes.	26
Figure 12 :	Evaluation des frottis selon la qualité entre Avril 2021 et Avril 2022.....	27
Figure 13 :	Taux de frottis satisfaisants pour l'interprétation.	27
Figure 14 :	Répartition des lésions suspectes en fonction des classes d'âge entre Avril 2021 et Avril 2022.	28
Figure 15 :	Recommandation des cats selon le degré de gravité du FCV.....	28

Liste des tableaux

Tableau I :	Distribution des types d'HPV selon leur tropisme	7
Tableau II :	Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.....	8

Résumé

Le Papillomavirus humain (HPV) est l'agent étiologique principal du cancer du col de l'utérus qui est un véritable problème de santé publique en Algérie où il occupe la deuxième classe des cancers ciblant la population féminine. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le tranche d'âge le plus touché par le HPV. Selon notre étude, il a été constaté que cette pathologie est fréquente chez les femmes de la tranche d'âge de 30 à 49 ans. Les résultats obtenus ont montré que la prévalence de l'infection HPV est de 29,41%. Cette étude a permis de montrer une relation significative entre les résultats cytologique et le contrôle régulier des femmes. L'introduction de test cytologique en combinaison à l'histologie permettra d'assurer le meilleur contrôle des patientes.

Mots clés : Cancer du col, Utérus, Papillomavirus, Ghardaïa.

المخلص

فيروس الورم الحليمي هو العامل الرئيسي المسبب لسرطان عنق الرحم و الذي يعتبر مشكل جدي في الصحة العمومية في الجزائر اين يصنف في المرتبة الثانية من حيث الانتشار عند فئة النساء بعد سرطان الثدي. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الفئة العمرية الاكثر عرضة لهذا الفيروس, و حسب دراستنا تبين ان هذا المرض اكثر انتشارا عند النساء اللاتي تتراوح اعمارهن بين 31 الى 49 سنة. النتائج المتحصل عليها توضح ان انتشار الاصابة بفيروس الورم الحليمي يقدر, هذه الدراسة اظهرت ان هناك علاقة هامة بين نتائج الفحص الاول وما يليه من الفحوصات المنتظمة للنساء. التمهيد للفحص الخلوي و دعمه بالفحص النسيجي يسمح بضمان التشخيص الجيد للمرضى.

كلمات مفتاح : سرطان عنق الرحم, فيروس الورم الحليمي, غرداية

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Les papillomavirus et leurs rôles dans l'histoire naturelle dans le cancer du col de l'utérus

I. Les papillomavirus humain (HPV)	3
I.1. Histoire naturelle des HPV	3
I.2. Descriptions et caractéristiques	4
I.3. Génome des HPV	5
I.4. Classification des HPV	6
I. 4.1. Basée sur la séquence génomique	6
I. 4.2. Selon le tropisme	7
I. 4.3. Basée sur le potentiel oncogène.....	8
I. 5. Cycle viral	8
I.6. Transmission des HPV	10
I.7. Mécanisme cellulaire de transformation maligne	11
I.8. Réponse Immunitaire.....	11
I.8.1. Réponse cellulaire.....	11
I.8.2. Réponse humorale.....	11

Chapitre II : Cancer du col de l'utérus

II. Le cancer du col de l'utérus	13
II.1. Anatomie du col de l'utérus	13
II.2. Histologie du col de l'utérus	14
II.2.1. Exocol.....	14
II.2.2. Endocol.....	15
II.3. Définition du cancer du col de l'utérus	15
II.4. Histoire du cancer du col utérin	16

II.5. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	17
II.6. Facteurs de risque	17
II.6.1. Age.....	18
II.6.2. Contraception hormonale.....	18
II.6.3. Le tabac.....	18
II.6.4. Multiparité.....	18
II.6.5. Comportement sexuel.....	18
II.6.6. Immunodépression.....	18
II.6.7. Facteurs nutritionnels.....	19
II.6.8. Cofacteurs viraux.....	19
II.7. Symptômes	19
II.8. Diagnostic	19
II.8.1. Cytologie.....	19
II.8.2. Colposcopie.....	19
II.8.3. Histologie.....	20
II.8.4. Les tests HPV.....	20
II.9. Méthodes de traitement des lésions cervicales	20
II.9.1. Traitement du cancer du col de l'utérus.....	20
II.9.1.1. Cryothérapie.....	20
II.9.1.2. Vaporisation laser.....	21
II.9.1.3. Chirurgie.....	21
II.9.1.4. Radiothérapie.....	21
II.9.1.5. Chimiothérapie.....	22
II.9.1.6. Radio-chimiothérapie concomitante.....	22
II.9.2. Prévention (Vaccins anti-HPV).....	22

Étude expérimentale

Chapitre III : Matériels & méthodes

III.1. Objectifs	25
III.1.1. Objectif principal.....	25
III.1.2. Objectifs spécifiques	25
III.2. Méthodologie.....	25
III.2.1. Les étapes de préparations des frottis (Technique de Papanicolaou).....	25
III.2.2. Évaluation des activités de dépistage de cancer du col de l’utérus au niveau de la wilaya de Ghardaia.....	26

Chapitre IV : Résultats

IV. Résultat.....	27
IV.2.Résultats de l’évaluation des activités de dépistage au niveau de la wilaya de Ghardaia.....	27
IV.2.1. Répartition selon l’âge des femmes au premier frottis.....	27
IV.2.2. Réalisation des frottis selon la qualité.....	27
IV.2.3. Répartition des frottis selon leurs interprétations.....	28
IV.2.4. Répartition des lésions selon l’âge des femmes.....	28
V. Recommandation.....	29
Discussion.....	31
Conclusion	34
Références bibliographiques.....	36

Introduction:

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 [nombre total de décès de femmes en 2019 est de **95 100** femmes (**Profil Algérien pour le Cancer du Col de l'utérus, 2019**). 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 cancer du col de l'utérus constitue la deuxième cause de mortalité chez la femme après le cancer du sein. Il est caractérisé par une croissance incontrôlée et lente pouvant potentiellement devenir une maladie grave et mortelle. C'est une pathologie d'origine infectieuse (**Duport, 2007**).

Actuellement, il a bien été prouvé que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin puisque il est sexuellement transmissible. Néanmoins, d'autres facteurs sexuels et non sexuels prennent part comme des cofacteurs de l'évolution de l'infection HPV vers le cancer du col de l'utérus (**Kouskous, 2012**).

Les papillomavirus humains sont un groupe de virus qui entraînent des proliférations cutané-muqueuses retrouvés dans 93% des carcinomes épidermoïdes invasifs mais également dans les dysplasies modérées et sévères. Plusieurs souches de HPV ont été identifiées à ce jour chez l'homme où les plus fréquentes sont les HPV 16 et HPV 18. Le HPV 16 serait retrouvé dans 50% des carcinomes épidermoïdes du col et de la vulve. Le HPV 18 serait observé dans 10 % des carcinomes ano-génitaux et dans la majorité des adénocarcinomes du col utérin (**Walker, 2002**).

Le cancer du col utérin est précédé d'une période de 10 à 15 ans de lésions précancéreuses. Dans les pays développés, la mise en oeuvre d'un programme de dépistage par frottis cervico-utérin s'est succédé d'une diminution du taux d'incidence et de mortalité de cette pathologie, en permettant le traitement des lésions précancéreuses et la prise en charge

précoce de ce cancer. Pour cela, il est conseillé d'effectuer un frottis tous les 3 ans après 2 frottis annuels normaux chez les femmes de 25 à 65 ans (**Kitchener et al., 2006**).

Par ailleurs, la prévention primaire par la vaccination contre les papillomavirus humains représente une nouvelle piste dans la lutte contre le cancer du col en prévenant le développement des lésions précancéreuses même si leur efficacité sur les cancers invasifs n'est pas encore évaluable (**Bernard et al., 2013**).

A la lumière d'une étude rétrospective, notre travail portera sur la recherche de lésions et particularités cancéreuses et précancéreuses du cancer du col de l'utérus. Nous allons étudier l'infection cervicale par le HPV chez les femmes admises dans le service de cytologie de l'EHS de Ghardaia.

CHAPITRE I :

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

I. Papillomavirus Humain (HPV) :

I.1. Historique naturelle des HPV :

Nombreux virus pathogène menace l'existence de la race humaine parmi ceux ; papillomavirus humain ou virus du papillome humain. A l'origine, c'est mot latin qui signifie tumeur diminutif. Dans les quatre coins de monde, ce genre de virus prouve son existence à large fréquence d'où leur nom de ubiquitaires (**Alain, 2010**).

Cependant, les recherches ont pu prouver que l'existence de ces virus date de puis l'ancienne histoire. De point de vue caractérisation, il s'est avéré qu'il y a une absence de système cellulaire permettant leur diffusion *in vitro*. Les nouvelles techniques telle que la biologie moléculaire ont pu dévoiler leur spécificité cellulaire et leur pathogénicité dépendante du génotype (**Ousaid, 2010**).

En 1933, Shope et Hurst ont isolé l'ADN de CRPV (Cottontail Rabbit Papillomavirus) à partir d'une verrue de lapin, mettant en évidence le lien entre les papillomes cutanés observés chez les lapins et une infection virale. Par la suite, les papillomavirus humains (HPV) ont été découverts, à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes ; les papillomes cutanés (verrues) et muqueux (condylomes acuminés) (**Serour, 2016**).

Plusieurs recherches épidémiologiques effectués à la période des années 1960 au 1970, expliquent que cette maladie est transmise par contact sexuel et orientent les travaux de recherches pour dénommer un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales. A cette période là, les résultats obtenus accusent le virus herpès simplex (HSV) comme agent responsable de l'infection génitale. Cependant, la liaison avec le cancer du col de l'utérus n'était qu'indirect mais des essais *in vitro* et *in vivo* témoignent sur son rôle carcinogénique (**Lancaster et Olson, 1982**).

Just après cette période là c-à-d durant les années 1980, la découverte de la biologie moléculaire a pu mettre en évidence un nouveau candidat, l'HPV, ainsi que d'autres agents

(virus) responsables de la transformation cellulaire (**Monsonogo, 1988**). C'est à l'équipe de Zur Hausen que revient le mérite d'avoir isolé l'HPV de type 16 associé à de nombreux cas de cancer du col de l'utérus, ce chercheur allemand est persuadé qu'un virus, le HPV, peut être à l'origine du cancer du col de l'utérus. Selon lui, c'est parce que le génome de ce virus s'intègre à celui des cellules de l'utérus que celles-ci se mettent à proliférer (**Zur Hausen, 2009**).

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

En 1995 l'IARC (International Agency for Research on Cancer) classe les HPV 16 et 18 comme des agents cancérogène chez les humains (**Monsonogo, 2006**).

I.2. Descriptions et caractéristiques :

En général, les papillomavirus humain sont des virus qui possèdent pas d'enveloppe et se caractérisent par des taille de l'ordre de (45 à 55 nm) de diamètre (**Bernard et al., 2010**). Les nouvelles techniques tel que la biologie moléculaire ont pu maitre en évidence la composition moléculaire de ces virus. En effet, ces derniers sont composés de 72 capsomères (protéines virales) qui disposent d'une géométrie symétrie icosaédrique (figure 01). Le matériel génétique (ADN) est composé de 8000 paires de bases (**Kokotek, 2011**) et en répliquent dans les deux milieux ; intra et extra nucléaire (froid, solvants organiques, détergents) (**Nicolas, 2010**).

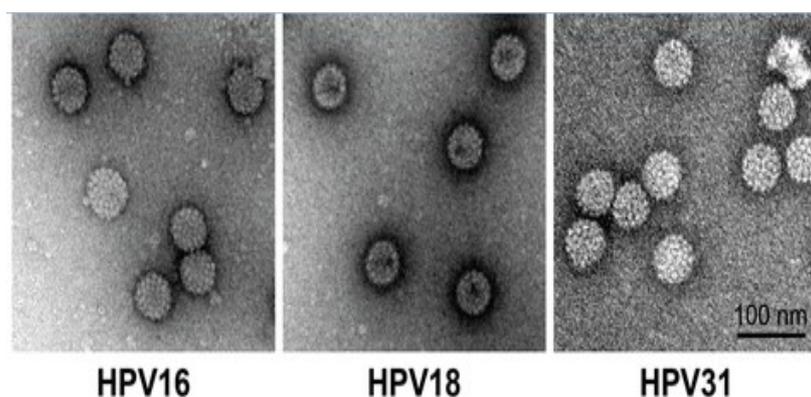


Fig. 1(a) : Structure de différents HPV.

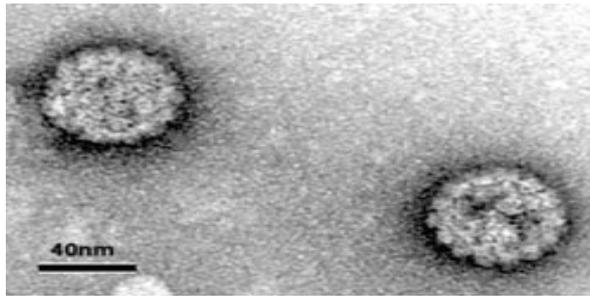


Fig. 1(b) : Particule virale du virus HPV-16

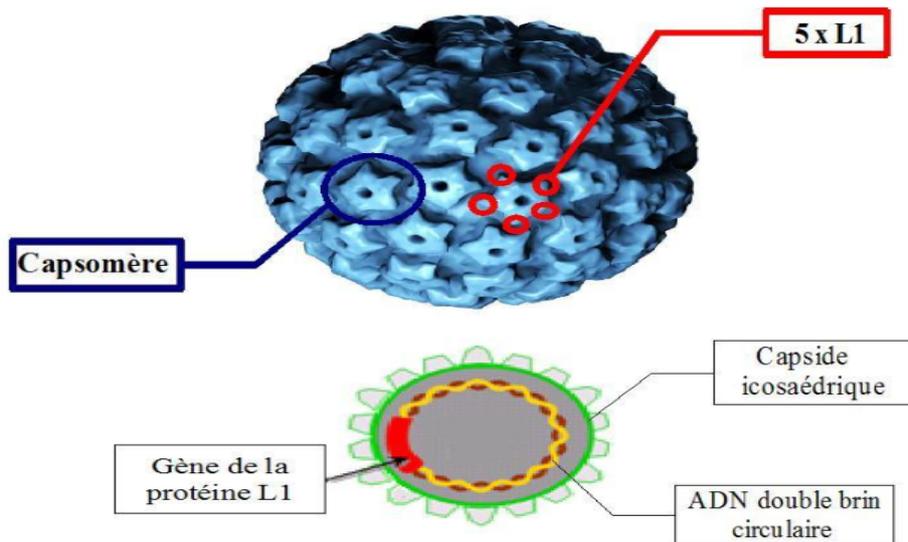


Fig. 1 : Représentation d'une particule virale de HPV.

Modèle atomique de la capside et modèle schématique (Bouserghin, 2009).

La figure 2 présente la structure de capside des HPV qu'est composé de 360 molécules L1 (protéine majeure) avec une symétrie icosaédrique, ces protéines (L1) se lient avec 12 copies de protéine L2 par virion. De plus, cela compte 72 capsomères, dont chacun est composé d'une molécule L2 et 5 protéines L1 (Baker et al., 1991 ; Buck et al., 2008).

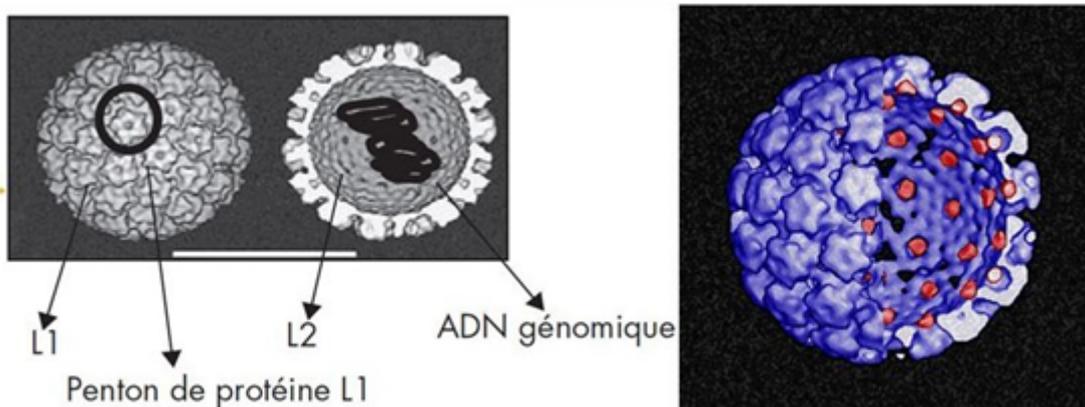


Fig. 2 : Organisation de la capside d'un virion de HPV-16, avec un arrachement révélant la protéine L2 (rouge) de la capside associée à la surface intérieure de la protéine L1 (bleu).

I.3. Génome des HPV :

Généralement, c'est une molécule circulaire bi-caténaire d'ADN composé d'à peu près 8000 paires de bases mais avec un seul des brins codant. Pour former des nucléosomes, ce dernier s'associe avec les histones cellulaires. Ainsi, la composition génomique dévoile l'existence de 10 phases ouvertes de lecture (POL) qui dans le cytoplasme se transcrivent en ARN polycistroniques (Mitsuishi *et al.*, 2013).

On distingue trois régions organisées (figure 3) et (tableau I)

E1 à E8 (d'environ 4 Kpb), la région L (Late), L1 et L2 (environ 3 Kpb) et la région régulatrice, non codante, LCR (pour long control région) de taille comprise entre 400 et 1000 Pb (Akoro, 2014).

- **La région codante E :** code des protéines non structurales (Tawil, 2015).
- **La région codante L :** elle comporte les POL des protéines de structure L1, L2 (Tawil, 2015).

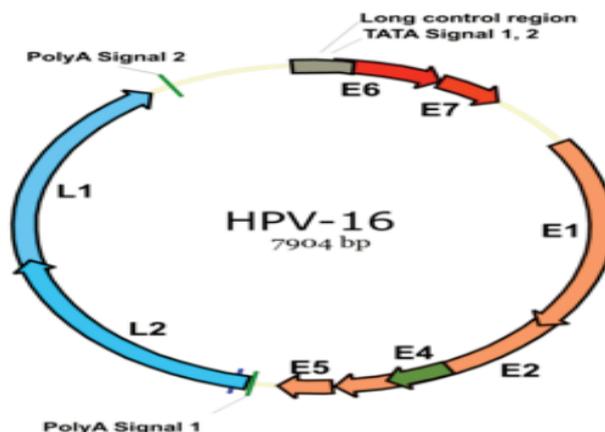


Fig. 3 : Représentation schématique du génome du HPV 16 (Baum, 2012 ; Clarke *et al.*, 2012).

I.4. Classification des HPV :

Plusieurs classifications des HPV ont été établies selon différents critères.

2.1. Basée sur la séquence génomique :

La comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, est approuvée pour maitre évidence la classification le plus conservé. Cependant, le séquençage de génome a pu maître utile pour reconnaître un nouveau type d'HPV dont la séquence L1 montre une différence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Les différents types des papilloma supérieure à 70% et les espèces (numérotées à l'aide d'un chiffre arabe) sont regroupées dans le même genre (désigné par une lettre grecque alpha à pi) si l'homologie de la séquence L1 est supérieure à 60% (figure 04) (Bernard *et al.*, 2010).

A présent, 96 papillomavirus humains et 22 papillomavirus animaux ont été totalement séquencés sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés (Segondy, 2008).

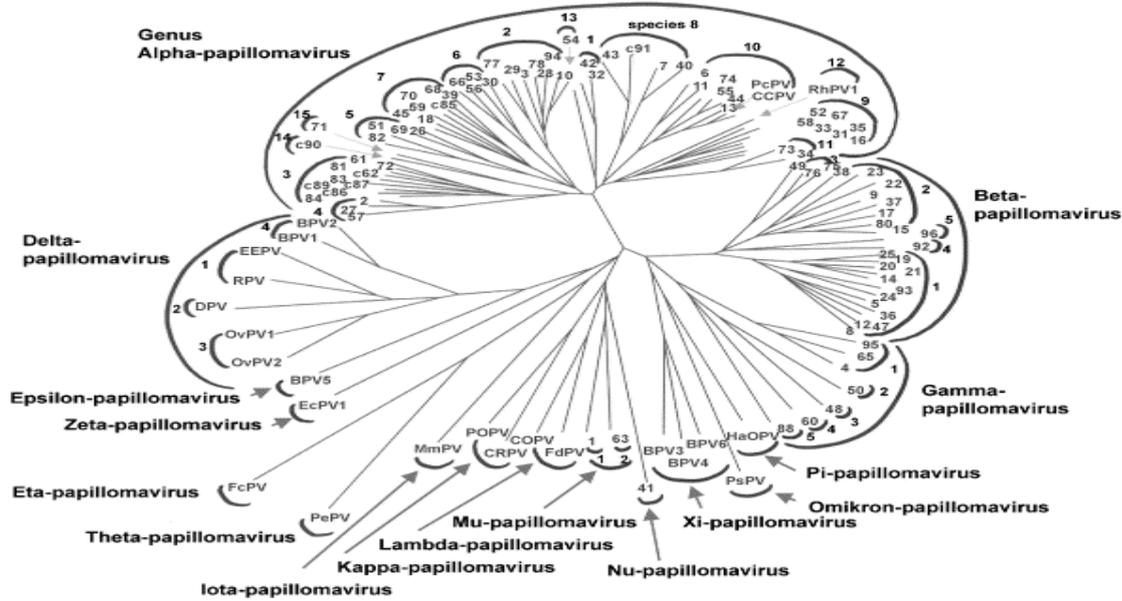


Fig. 4 : Arbre phylogénétique des *Papillomavirus* (Villiers, 2013).

I.4.2. Selon le tropisme :

On distingue habituellement les types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre beta mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (Bernard *et al.*, 2010).

Les différents types d'HPV selon leur tropisme sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (Villiers *et al.*, 2004)

Tableau II – Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.	
Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94
(d'après de Villiers et al. [1])	

2.3. Basée sur le potentiel oncogène :

Les virus oncogène sont des virus ayant la propriété de rendre la cellule qu'il infecte cancéreuse (Segondy, 2013). Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon le risque de développer un cancer en deux grands groupes (tableau II) (Munoz, 2006).

➤ HPV à haut risque muqueux :

Parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère ano-génitale, 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus dont 12 de façon clairement établie (16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56, 58), qui sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (Munoz, 2006).

➤ HPV à bas risque muqueux :

Il s'agit des types 6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,81 et 89 qui sont responsables des lésions bénignes, telles que les condylomes acuminés (lésion ayant l'aspect d'une verrue, provoquée par les types d'HPV à faible risque; s'observe aussi dans les cas de syphilis chronique) (Munoz et al., 2006).

Le papillomavirus humain de type 16 (HPV16) est le plus fréquemment associé aux tumeurs du col de l'utérus (54,6 %), viennent ensuite les types 18 (15,8 %), 45 (3,7 %), 33 (4,4 %) et 31 (3,5 %) (Meijer et Munoz, 2003).

Tableau II: Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (Munoz et al., 2006).

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

I.5. Cycle viral :

Les HPV ont un tropisme dirigé essentiellement vers les épithéliums malpighien. Au niveau du col utérin la cellule cible est représentée par la cellule germinale de la couche basale de la jonction exocol-endocol (**Mougin et al., 2000**). Trois principaux types d'infections peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

- **Infection latente :**

Le virus pénètre au niveau des cellules basales sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium ce qui fait que ce dernier apparaît sain (**Beaudin et al., 2014**).

- **Infection productive :**

Sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. C'est la phase de multiplication virale caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs L1 et permettant la production de particules virales complètes dans les cellules de l'épithélium et la propagation du virus. Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour (Figure 5).

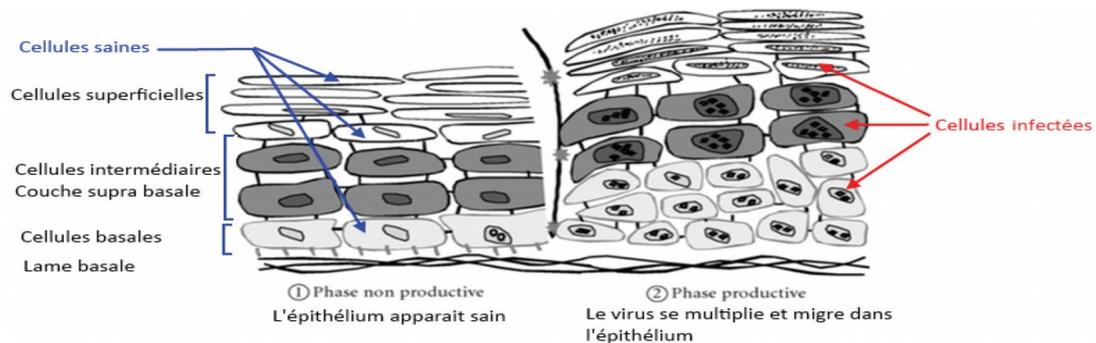


Fig. 5 : Le cycle de réplication virale en phase non productive et productive (**Monsonogo, 2006**).

- **Intégration de l'ADN viral :**

Après un certain nombre de phénomènes génétiques complexes, faisant intervenir des gènes précoces et tardifs, l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte. Cette intégration est une caractéristique des HPV à haut risque où les gènes codants pour les protéines E6 et E7 sont oncogènes. Ces dernières fixent respectivement les suppresseurs de tumeurs p53 et pRb (protéine rétinoblastome) en les rendant inactifs (Figure 6) donc leurs interactions avec protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose et la surveillance immune, sont à l'origine d'une instabilité génomique à cause de l'intégration du génome viral à celui de la cellule hôte. Ce phénomène à toujours associé à la cancérisation. Les mécanismes carcinogènes cervicaux ne sont pas univoques, parmi les femmes infectées par l'HPV, 1 femme/ 1000 va développer la maladie (Mougin *et al.*, 2000).

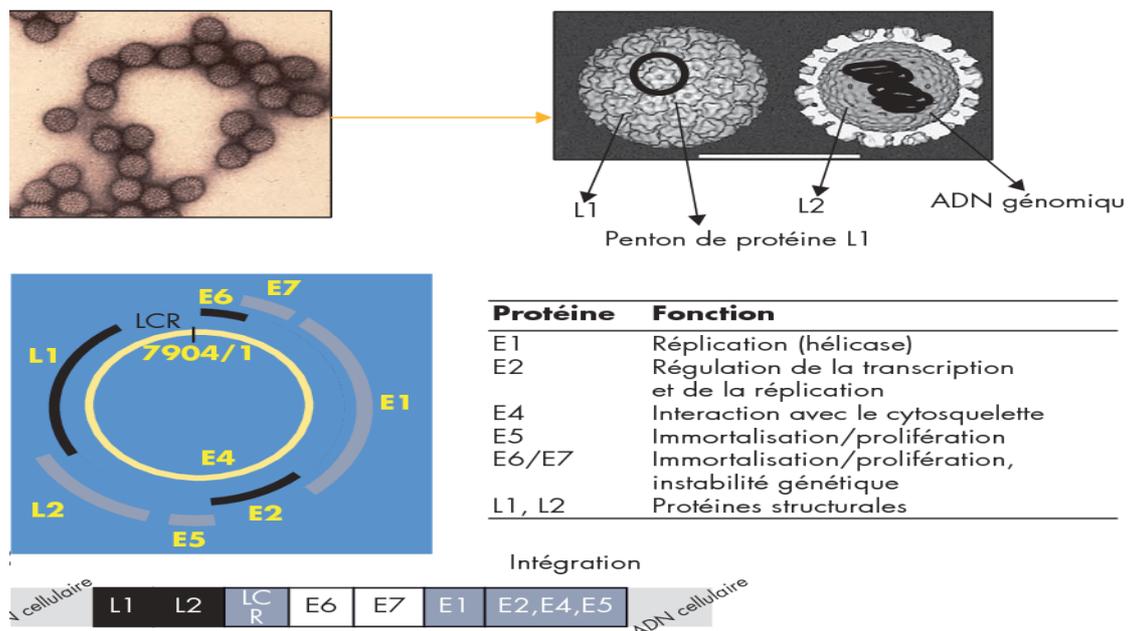


Fig. 6 : Intégration de génome du papillome humain (Zur Hausen, 2002).

I.6. Transmission des HPV :

La transmission des VPH se produit par contact direct avec friction de la peau ou des muqueuses. Les VPH de types cutanés peuvent aussi être transmis par contact avec une surface contaminée et par auto inoculation. Pour tous groupes d'âge, la prévalence d'infection aux HPV est beaucoup plus élevée du sexe comparativement à la population générale (Bosch, 2006).

La quarantaine de types infectant la région ano-génitale sont transmis majoritairement par contact sexuel avec pénétration vaginale ou anale. Une femme n'ayant jamais eu de relation sexuelle avec pénétration n'aura à peu près jamais de VPH au niveau du col. Par

contre, l'ADN de VPH a déjà été trouvé sur les organes sexuels externes de femmes n'ayant pas eu de relations sexuelles avec pénétration (**Handisurya, 2009**).

On estime qu'environ 80% des femmes sexuellement actives contracteront au moins une infection aux VPH entre l'âge de 20 et 79 ans. Il a été remarqué que le taux d'incidence des infections aux VPH est plus élevé chez les couples récemment formés (**Baume, 2012**).

Le risque d'acquisition d'au moins un HPV, 3 ans après les premiers rapports est de 46% (**Collins et al., 2002**). La prévalence d'infections au HPV est plus élevée chez les femmes âgées de 20 à 24 ans (**Smith, 2008**). La zone de transformation du col de l'utérus, plus exposée au moment de la puberté, pourrait rendre les jeunes femmes plus susceptibles aux infections aux VPH (**Schiffman, 2007**). Plusieurs caractéristiques comportementales sont associées à l'âge lors des premiers rapports, qui influence le nombre de partenaires et les comportements sexuels à risque. Le risque d'infection aux HPV augmente avec le nombre de partenaires. Les infections multiples aux HPV sont aussi plus fréquentes chez les jeunes femmes (**Rousseau et al., 2003**).

Le risque d'infection aux HPV au col utérin ne dépend pas uniquement du comportement sexuel de la femme, celui de l'homme joue aussi un rôle important (**Bosch, 2005**). L'usage adéquat et constant du condom permet d'offrir une protection partielle aux infections HPV. Cependant, il n'empêche pas le contact peau-à-peau avec certaines régions comme la vulve, et le risque de transmission n'est donc pas entièrement éliminé (**Underwood et al., 2010**).

I.7. Mécanisme cellulaire de transformation maligne :

L'un des événements majeurs conduisant au développement tumoral est l'intégration du génome viral au sein du chromosome de la cellule hôte. Dans les cellules infectées, le génome viral peut être retrouvé soit sous forme épisomique, soit sous forme intégrée, plus stable ou un mélange des deux (**Doorbar, 2005**).

L'intégration virale se fait généralement au niveau des régions E1 ou E2 en aval d'E6 et E7 et conduit à une linéarisation du génome. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées. Et peut induire une instabilité chromosomique en termes de nombre ou de structure. Cela augmente potentiellement l'accumulation des changements génétiques cellulaires ou épigénétiques. Ces altérations conduisent à l'activation des oncogènes et à la répression de gènes suppresseurs de tumeur (**Hartley et Alexander, 2002**).

Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte. Le mécanisme moléculaire conduisant à l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire reste peu exploré, il est détectable dans 90 % des cancers cervicaux. Il a été montré que les

kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées d' HPV apparaissent après une diminution de l'expression d'E2 (**Ziegert et al., 2003**).

La population cellulaire acquiert alors la capacité de proliférer et d'être immortalisée ce qui favorise sa progression vers un phénotype malin. In vitro, l'expression d'E6 et E7 d'HPV de haut risque est capable d'induire l'immortalisation des kératinocytes primaires (**Munger et al., 1989**).

I.8. Réponse Immunitaire :

I.8.1. Réponse cellulaire :

L'immunité cellulaire, via les lymphocytes T, a un rôle majeur dans la régression de l'infection à HPV et la prévention des réinfections avec un même génotype. Dans les lésions cancéreuses, on n'observe pas ou peu de réponse cytotoxique. En revanche, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense. Cette réponse cellulaire est dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (**Einstein et al., 2009**). La persistance et la fréquence accrues des infections à HPV HR mais également des infections bénignes chez les patients ayant des défenses immunitaires cellulaires altérées de façon physiologique (grossesse, ménopause) ou acquise (VIH, transplantation), illustrent l'importance de cette réponse cellulaire. Ainsi, on observe une co-infection VIH/HPV chez plus de 50% des patientes séropositives pour le VIH (**Leroy, 2011**).

I.8.2. Réponse humorale :

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

CHAPITRE II :

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

II. Cancer de col du l'utérus :

II.1. Anatomie du col de l'utérus :

L'utérus est un organe en forme de poire avec une paroi musculaire épaisse (figure 4) d'une longueur de 7cm, d'une largeur de 4cm pour l'extrémité supérieure et d'une profondeur de 2,5cm (Mariko, 2008). Il est situé entre la vessie et le rectum et au-dessus du vagin. En position normale, il est antéversé et antéfléchi. Ce organe est composé d'une portion dilatée, le corps, dont la partie la plus haute forme le fond utérin, et d'une partie cylindrique (l'isthme) en continuité avec le col utérin, qui s'ouvre dans le vagin. Il reçoit latéralement les deux trompes de Fallope (OMS, 2009).

L'utérus est destiné à recevoir l'oeuf fécondé, à en assurer la fixation (nidation) puis le développement au cours de la gestation et enfin à réaliser l'expulsion du nouveau né au cours de l'accouchement (Grignon, 1996).

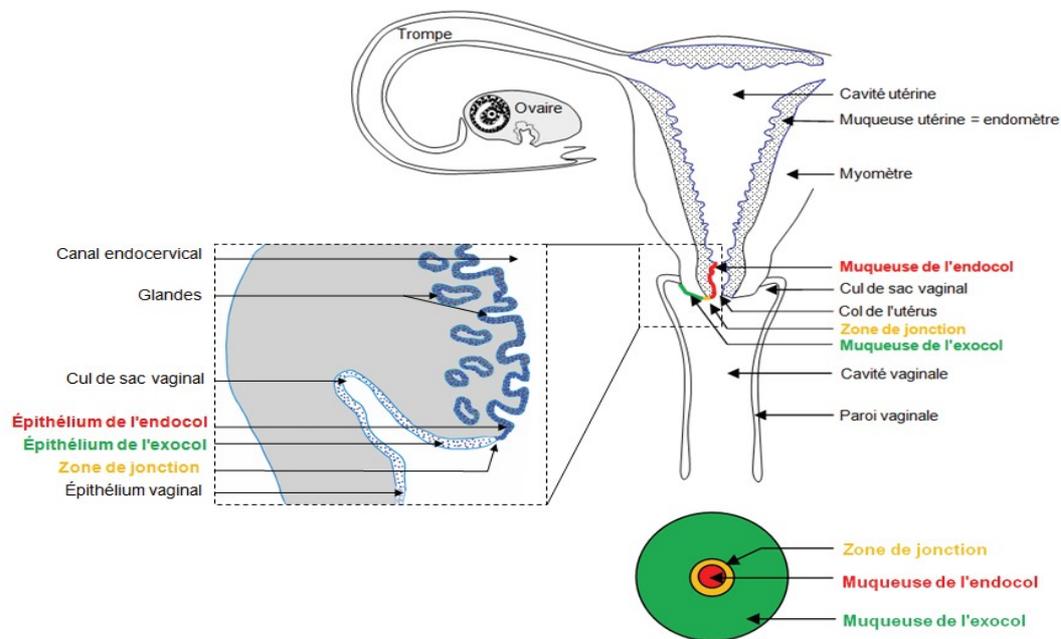


Fig. 7 : Schémas de l'anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015).

II.2. Histologie du col de l'utérus :

L'exocol et l'endocol sont deux parties caractérisées par des structures cellulaires différentes. Le contact entre ces deux dernières est appelé la jonction squamocylindrique ou pavimentocylindrique (Figure 8) (Lansac et al., 2002).

II.2.1. Exocol :

C'est la portion la plus facilement visible, il est recouvert par un épithélium en continuité de celui du vagin. Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est

pavimenteux stratifié appelé épithélium malpighien non kératinisant de couleur rose constitué de plusieurs couches de cellules, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle **(Benhamou, 2011)**.

II.2.2. Endocol :

C'est la portion la moins visible, tapissé par un épithélium cylindrique glandulaire muco-sécrétant de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Dans certain conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplasiques **(Benmansour, 2017 ; Gueouatri, 2014)**.

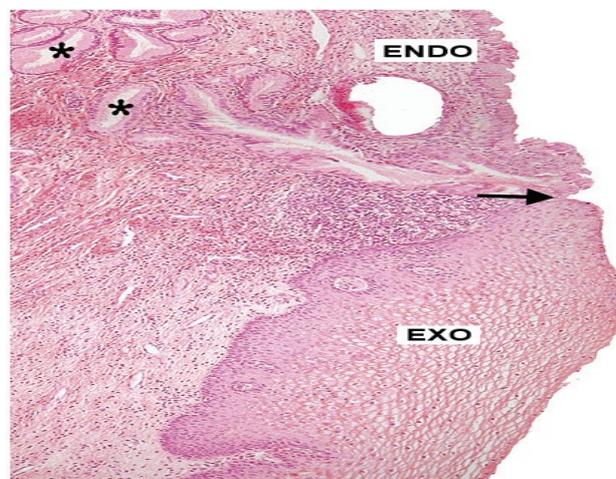


Fig. 8 : Histologie du col de l'utérus (Beaudin et al., 2014).

(Flèche : zone de jonction)

II.3. Définition du cancer du col de l'utérus :

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 l'apoptose **(OMS, 2006)**.

Le cancer du col de l'utérus s'appelle en terminologie médicale « *épithélioma* », « *oma* » pour signaler une forme de cancer **(Bouhadeh et al., 2006)**.

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signe d'alerte et 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 **(Cava et al., 1988)**.

- **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires avec 10% à 20% des cancers (**Cava et al., 1988**).

II.4. Histoire du cancer du col utérin :

Le cancer du col utérin se développe très lentement, sur une quinzaine d'années. Les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus (**Duport, 2008**). C'est un site privilégié d'infection par les HPV. L'HPV infecte les cellules basales de l'épithélium malpighien, le plus souvent à travers un microtraumatisme (**Pierre et al., 2004**).

Les cellules cervicales ainsi infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de koïlocytes. Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection à HPV (**Baba et Câtoui, 2007**).

Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'un néoplasie cervical intraépithélial (CIN) (figure 9). Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN 1 non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (**Moscicki et al., 2012**).

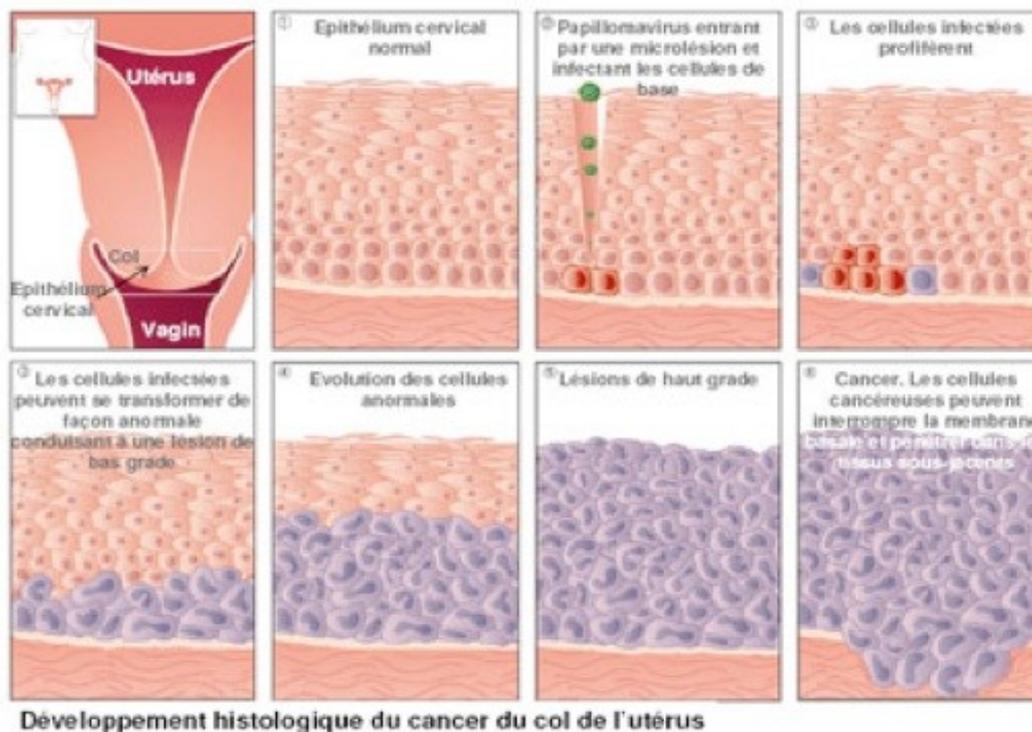


Fig. 9 : Développement histologique du cancer du col (**Pisaneschi, 2009**)

II.5. Epidémiologie de cancer du col de l'utérus :

Avec 528 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, après le cancer de sein, colorectal et du poumon. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2015) (IARC, 2013). Il existe, toutefois, une inégalité marquant dans la répartition de l'incidence selon les pays. En effet, on enregistre environ 85% des cancers du col dans les pays en voie de développement où l'accès au dépistage et les soins, la parité importante et l'environnement général étant totalement différents de ceux des pays développés (Bosch et al., 2013 ; IARC.,2013).

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut Nationale de la Santé Publique en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5% des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 10000 femmes (Hammouda et al., 2010). Ainsi, cette pathologie est classée au deuxième rang après le cancer du sein durant cette période. En 2014 l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes.

La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs ; le manque de dépistage serait la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. Dans ce cas le taux de survie diminue de 80%. Lorsque le cancer du col affecte les femmes dans leur jeunesse, il peut avoir des conséquences catastrophiques avec un coût humain, social et économique très élevé.

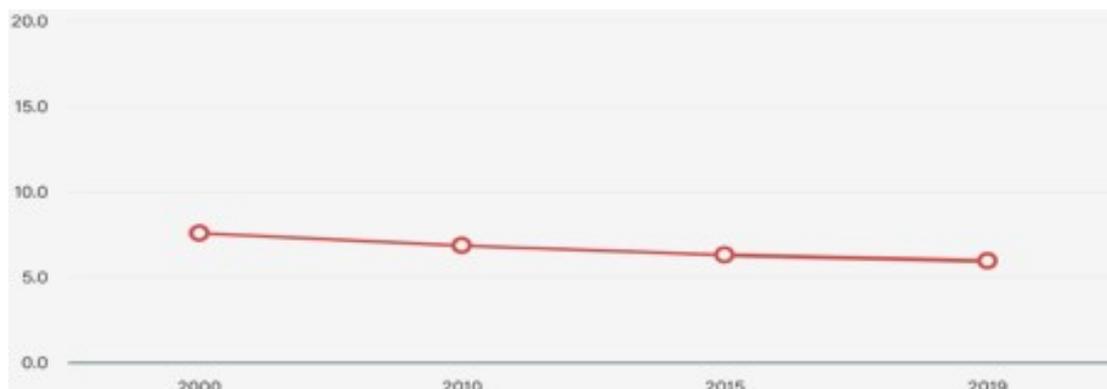


Fig. 10 : Taux de mortalité standardisé selon l'âge pour 100 000 femmes pour le cancer du col de l'utérus (Journal National du Cancer en Algérie, 2019).

II.6. Les facteurs de risques :

L'insuffisance de suivi gynécologique (Pap ou frottis cervico-utérin [FCU]), est considérée comme un véritable facteur de risque. Par ailleurs, le HPV a été décrit comme étant le facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col (**Nyitray et al., 2013**). De nombreuses études ont suggéré que plusieurs agents synergiques avec le HPV peuvent être à l'origine de l'apparition de ce cancer :

II.6.1. Age :

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans (**Munoz et al., 2003**). La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée (**Monsonogo, 2007 ; Dalstein et al., 2003**).

II.6.2. Contraception hormonale :

Pour ces femmes utilisant l'hormonothérapie contraceptive, le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (**Luhna et al., 2013**). Le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans (**Yoo et al., 2013**).

II.6.3. Le tabac :

Le tabagisme passif majore de 2 fois le risque de développement de cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses (**Zeng et al., 2012**). Il diminue la réponse immunitaire au niveau du col de l'utérus (**Giuliano et al., 2002**), facilitant la persistance.

II.6.4. Multiparité :

Le risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin augmente chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme (**Munoz et al., 2006**). De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque (**Hinkula et al., 2004**).

II.6.5. Comportement sexuel :

La précocité du premier rapport, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, un grand nombre de partenaires sexuels, les rapports réguliers avec un partenaire ayant des antécédents d'infections sexuellement transmissibles, sont autant de facteurs de risque d'infection à HPV (**Drolet et al., 2013**).

II.6.6. Immunodépression :

Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseur ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (Frisch et al., 2000). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide (Denny et al., 2012).

II.6.7. Facteurs nutritionnels :

Une carence en vitamines B6, B12 et en folates, ainsi qu'un déficit en vitamine A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales (Rouquille, 2009).

II.6.8. Cofacteurs viraux :

Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2, l'Epstein-Barr virus (EBV) ou encore *Chlamydiae trachomatis* favorise le développement du cancer du col de l'utérus (Koskela et al., 2000).

II.7. Symptômes :

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par FCU. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter. Ces symptômes peuvent être :

- Une métrorragie (un saignement génital) provoquée, survenant après une relation sexuelle.
- Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles.
- Une dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels).
- Et dans les formes plus avancées, on peut observer des douleurs, une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle (Isautier, 2012).

II.8. Le Diagnostic :

II.8. 1. Cytologie :

Le dépistage du cancer du col à un stade préclinique est possible par l'examen microscopique d'un frottis de cellules prélevées au niveau du col utérin. relativement peu coûteux et presque toujours couronné de succès (Baldauf et al., 2002).

La politique de dépistage par l'étude cytologique d'un frottis cervico-utérin réalisé à intervalles réguliers au cours de la vie des femmes a permis une considérable diminution de l'incidence des cancers invasifs depuis les années 1950.

Ensuite, une technique en couche mince, ou frottis en milieu liquide, a été développée. Cette dernière permet une observation avec étalement en couche mince et l'élimination d'une grande partie des cellules inflammatoires, de la nécrose et des hématies (Riethmuller et al., 2006).

II.8.2. Colposcopie :

La colposcopie est un examen complémentaire, réalisé en deuxième intention devant un frottis cervical pathologique ou en cas d'infection d'HPV persistante. Elle est indispensable pour faire la biopsie, préciser la topographie des lésions et définir les limites et la situation de la zone de transformation du col (**Chavergne et al., 1995**).

II.8.3. Histologie :

La biopsie cervicale c'est le prélèvement d'un fragment de tissu cervical à l'aide d'une pince à biopsie sous contrôle d'un examen colposcopique sur les zones paraissant les plus pathologiques. Celle-ci est orientée par la colposcopie qui a été réalisée à la suite d'un frottis anormal (**Tornesello et al., 2006**).

II.8.4. Les tests HPV :

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

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

Des études ont été menées pour démontrer la fiabilité de ces tests sur d'autres types de prélèvements notamment les autoprélèvements vaginaux ou encore les urines dans le but d'étendre la couverture de dépistage.

II.9. Méthodes de traitement des lésions cervicales :

II.9.1. Traitement du cancer du col de l'utérus :

Les différents types de traitements visent les lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres, ils reposent sur l'ablation ou la destruction des lésions ou les tumeurs et réduire leur risque de récurrence et ralentir le développement de la tumeur ou des métastases (**Nadège, 2017**).

II.9.1.1. Cryothérapie :

Cette technique à recours à la congélation pour détruire les lésions de tissu cervical susceptibles d'évoluer vers un cancer et elle est utilisée pour traiter les lésions précancéreuses.

Cette méthode consiste à appliquer un disque de métal glacé sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou l'azote liquide (NO₂). Il y a risque d'inconfort et de douleur avec ce traitement. Une fois l'intervention terminée, de légers saignements vaginaux et des pertes aqueuses sont constatés (OMS, 2007).

II.9.1.2. Vaporisation laser :

La vaporisation laser consiste à projeter un faisceau de lumière intense sur les lésions précancéreuses (de degré faible ou intermédiaires dont les bords sont facilement visibles). Afin de les détruire, l'intervention se déroule souvent dans les cliniques où l'on pratique des chirurgies de jour. Elle provoque des saignements légers et écoulements durant la période suivant l'intervention. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'analyse puisque le tissu est détruit (Hefler et al., 2008).

II.9.1.3. Chirurgie :

Elle consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et de limiter le risque de récurrence (Lecuru et al., 2011). Il y a deux types différents de la chirurgie:

- La chirurgie conservatrice ou tranchélectomie consiste à retirer uniquement le col utérin et aussi parfois la partie supérieure du vagin, les paramètres, et les ganglions lymphatiques tranchés élargies (Morice et al., 2007). Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col utérin dont la taille ne dépasse pas 2 cm tout en préservant l'utérus.
- La chirurgie radicale la plus fréquemment réalisée est la colpo-hystérectomie élargie, il s'agit d'une intervention étendue aux paramètres et au tiers supérieur du vagin, le plus souvent, les ovaires doivent également être retirés. Elle est proposée pour traiter les tumeurs limitées au col utérin dont la taille est inférieure à 4 cm (Wieland et al., 1997).

L'hystérectomie élargie a pour objectif d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale. Elle est proposée pour traiter des tumeurs de petite taille limitées au col de l'utérus (Goffard, 2012).

II.9.1.4. Radiothérapie :

Cette méthode joue un rôle central dans le traitement de la plupart des cancers invasifs du col, utilisée principalement pour traiter les tumeurs bourgeonnantes et dans les cas où on constate une atteinte importante des ganglions lymphatiques. Elle consiste à irradier ces

tumeurs à très haute énergie, et repose sur deux techniques, la curiethérapie et la téléthérapie (**Maingon et al., 2005 ; OMS, 2007**).

La curiethérapie (radiothérapie interne) consiste à l'insertion des sources radioactives (iridium ou du césium) dans une cavité naturelle du corps (le vagin ou le col utérin) au contact de la lésion à traiter et la téléthérapie ou radiothérapie externe qui utilise un appareil appelé accélérateur linéaire de particules permettant de produire des rayons et de les diriger à travers la peau vers la tumeur et certains tissus voisins. Elle est souvent utilisée pour traiter les cancers du col utérin (**Cao et al., 2015**).

II.9.1.5. Chimiothérapie :

La chimiothérapie n'est pas utilisée comme traitement de première ligne du cancer du col utérin, mais elle est généralement combinée avec la chirurgie ou la radiothérapie pour traiter les tumeurs bourgeonnantes (**OMS, 2007**).

II.9.1.6. Radio-chimiothérapie concomitante :

Cette méthode associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie, et une curiethérapie avant le traitement. Une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lombo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses pour déterminer précisément la région à irradier.

C'est le traitement de référence pour les stades dits localement avancés, consiste en une radio-Chimiothérapie concomitante pour traiter des tumeurs limitées au col utérin dont la taille est supérieure à 4 cm ou qui se sont propagées au delà du col utérin et ont atteint les structures et les organes voisins situés dans le pelvis (**Morice, 2008**).

II.9.2. Prévention (Vaccins anti-HPV) :

Les vaccins anti-HPV prophylactiques constituent une prévention primaire contre la majorité des maladies associées au papillomavirus humain. Le virus, non cultivable, est produit par génie génétique. La protéine L1 de la capsid est une protéine majeure du virus spécifique d'un génotype donné. Elle est produite sur levure ou baculovirus puis, par autoassemblage de 5 x L1, forme un capsomère L1 qui génère lui-même les VLPs (Virus Like Particles). Le vaccin est donc non oncogène, non infectieux et spécifique de génotype. La vaccination engendre la production par la patiente d'anticorps sériques anti-L1, puis la neutralisation virale au niveau du col de l'utérus (**Schiller et Davies, 2004**).

Il existe deux types de vaccins prophylactiques: un quadrivalent et un bivalent qui sont recommandés pour la prévention du cancer du col utérin chez les jeunes filles âgées de 14 ans et en rattrapage jusqu'à 23 ans. Gardasil ® (Sanofi, Lyon France) est un vaccin quadrivalent contre les génotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 produit dans des cellules de levure

(*Saccharomyces cerevisiae*) (**Jing Li et al., 2010**) et Cervarix® (Glaxo Smithkline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV16 et 18 produit dans des cellules d'insecte (*Trichoplusiani*) (**CSHP, 2007 ; Monsonego et al., 2013**).

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90% avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistants (**Riethmuller et Brun, 2010**). Cependant l'impact du vaccin sur l'incidence et la mortalité du cancer du col ne sera visible que dans 15 à 20 ans (**HCSP, 2010**).

Le vaccin protège contre 4 souches de papillomavirus, la 16 et la 18, responsables de plus de 7 cancers du col de l'utérus sur 10, et la 6 et la 11, responsables des verrues génitales. L'objectif est une vaccination de 70% à 80 % des jeunes filles âgées de 14 ans avant leurs premiers rapports sexuels pour réduire de 70% le risque de cancer du col de l'utérus. Le vaccin peut être proposé entre 15 et 23 ans, sous réserve que les jeunes femmes n'aient pas eu plus d'un partenaire sexuel. Sachant que trois injections sont nécessaires. Les deux rappels doivent être réalisés dans les 12 mois suivant la première injection. Ils sont généralement recommandés le second mois et le sixième mois (**Brun et Riethmuller, 2007**).

CHAPITRE III :
MATERIELS ET MÉTHODES

III.1. Objectifs :

III.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 Ghardaia, ainsi que, la détection des infections au virus du Papillome humain.

III.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 leurs qualités.
- ✓ 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.

III.2. Méthodologie :

III.2.1. Les étapes de préparations des frottis (Technique de Papanicolaou) :

La coloration de papanicolaou est une coloration utilisée en cytologie notamment en gynécologie (**Boon and Suurmeijer, 1991**). Elle permet de différencier les cellules en fonction de leur maturité et de leur activité métabolique. C'est une technique de coloration de référence pour détecter la présence anormale de cellules dans le cervix utérin dans le cadre du diagnostic précoce du cancer du col utérin.

Dans ce but, lors de la première étape de cette procédure, les noyaux cellulaires sont marqués par une solution d'hématoxyline. Ensuite, une étape de bleuissement est réalisée pour rendre la couleur permanente. La 2^{ème} étape de la procédure est la coloration du cytoplasme par une solution de coloration orange, qui est utilisée pour mettre en évidence les cellules matures et kératinisées. Les structures cibles sont colorées en orange selon différentes intensités. La 3^{ème} étape de coloration fait appel à la solution polychrome, un mélange d'éosine, de vert et de brun de Bismarck, pour marquer les cellules épithéliales pavimenteuses différenciées.

Avant tout, les frottis cytologiques doivent être fixés immédiatement dans l'alcool éthylique à 95 % pendant au moins 15 minutes comme agent de revêtement.

Enfin, le diagnostic doit être effectué exclusivement avec un examen microscopique par un personnel formé, qualifié et agréé (cyto-pathologiste).

Suites à ces examens microscopiques deux cas peuvent avoir lieu :

- 1- Des résultats normaux où l'absence de cellules anormales est observée ou bien des légères modifications bénignes dans ce cas le test est considéré comme normal. Ces modifications bénignes peuvent provenir d'une inflammation ou d'une irritation normale du col de l'utérus.
- 2- Des résultats anormaux où plusieurs cas peuvent avoir lieu
 - ❖ Atypie cellulaire de signification indéterminée (ASC-US, ASC-H).
 - ❖ Lésions [malpighiennes](#) intra-épithéliales de bas grade. Ces modifications cellulaires sont modérées, subtiles et la plupart disparaissent sans traitement.
 - ❖ Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade. Ces modifications cellulaires modérées et graves nécessitant un examen supplémentaire ou un traitement.

III.2.2. Évaluation des activités de dépistages de cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Ghardaïa :

- **Population cible :** un interrogatoire a été exécuté aux prés des femmes ayant effectué un frottis cervico utérin au niveau de EHS de la wilaya de Ghardaïa, entre Avril 2021 à Avril 2022.
- **Source d'information :** L'ensemble des données ont été fournis par l'EHS et la direction générale de la santé et de la population (DSP) de la wilaya de Ghardaïa à partir de rapports trimestriels des états d'évaluation des activités de dépistage.
- **Analyse des données :** Les différents résultats et informations recueillies ont été analysés et traités via Microsoft Excel® 2007.

RÉSULTATS

IV.1. 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.

IV.2. Résultats de l'évaluation des activités de dépistage au niveau de la wilaya de Ghardaia :

Cette étude a été réalisée dans le but de lutter contre le cancer du col de l'utérus au niveau de la wilaya de Ghardaia durant 2021/2022 où la population du femme selon les dernières statistiques est de 194,455.

IV.2.1. 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 (Figure11).

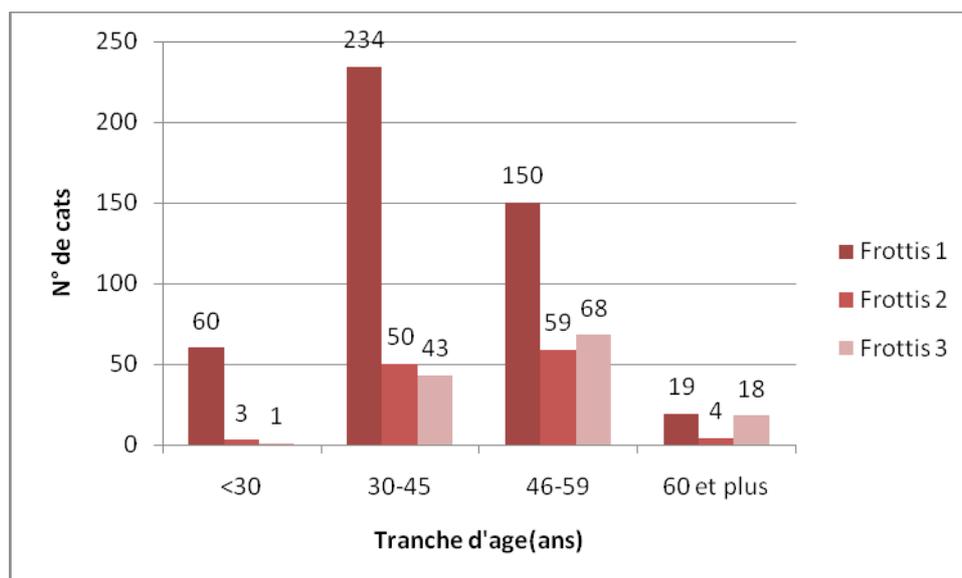


Fig. 11 : Répartition des frottis selon l'âge des femmes.

IV.2.2. 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 12).

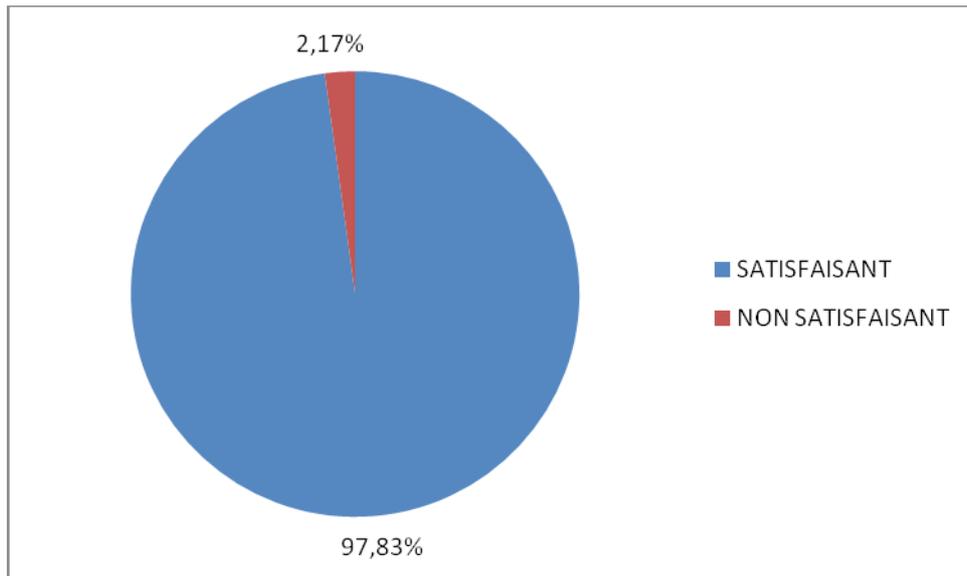


Fig. 12 : Evaluation des frottis selon la qualité entre Avril 2021 et Avril 2022.

IV.2.3. Répartition des frottis selon leurs interprétations :

Les résultats cytologiques obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous, où les changements réactionnels bénins (CRB) représentaient 70,48%, alors que 22,03% des FCU effectués étaient normaux. Les anomalies des cellules épithéliales ont représenté 7,49% de l'ensemble de frottis (figure 13).

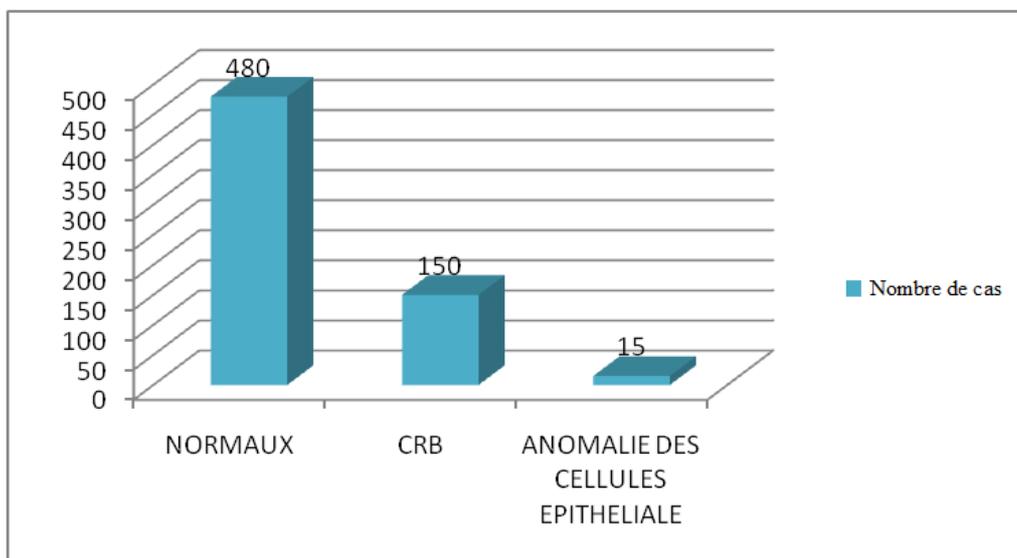
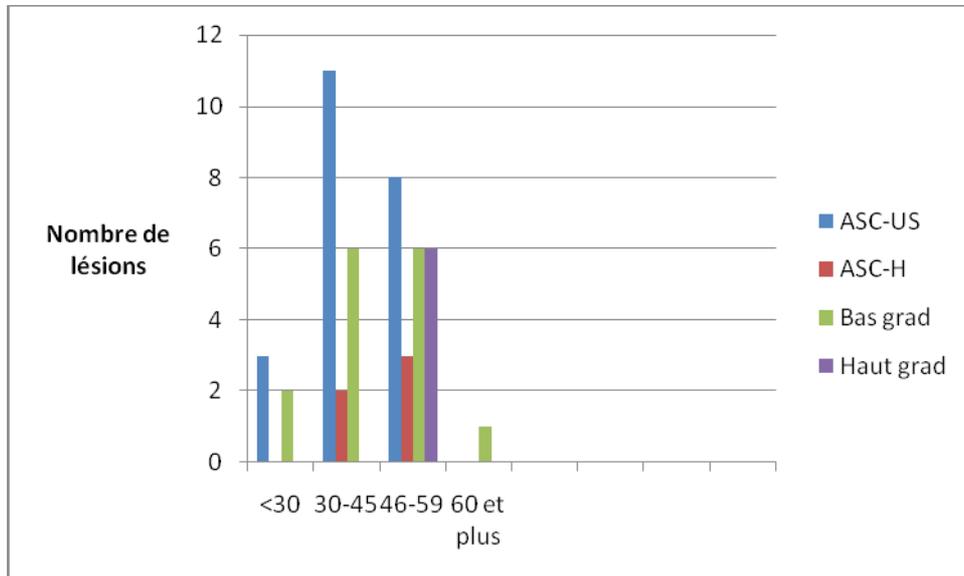


Fig. 13 : Taux de frottis satisfaisants pour l'interprétation.

IV.2.4. 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 14).



ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined significance ; ASC-H : Atypical Squamous Cells evocating High grade lesion.

Fig. 14 : Répartition des lésions suspectes en fonction des classes d'âge entre Avril 2021 et Avril 2022.

V. Recommandation :

Selon les résultats des frottis avec anomalie; les conduites à tenir sont de plusieurs possibilités dépend de type de l'anomalie (figure 15).

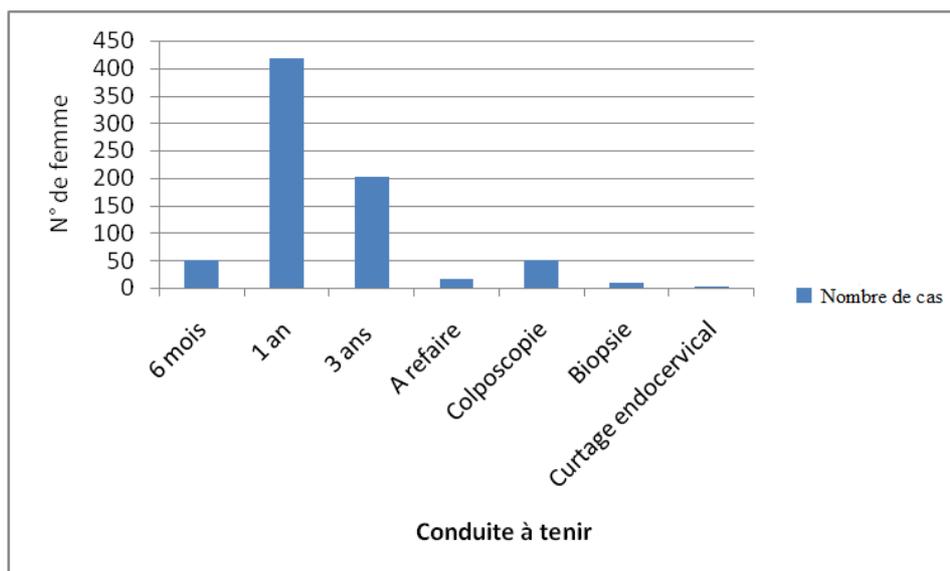


Fig. 15 : Recommandation des cats selon le degré de gravité du fcv.

DISCUSSION

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

Un effectif de 686 frottis effectués au niveau de la wilaya de Ghardaia entre Avril 2021 et Avril 2022 ont fait l'objet de cette étude rétrospective dans le but d'évaluer le tranche d'âge le plus touché par le HPV. 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 (38,63 %) alors que normalement il doit commencer aux alentours de la première tranche d'âge [< 30 ans]. D'une manière générale, Sachant que la plus part des cas des cancers du col son diagnostiqués chez les femmes à partir de 30 ans, le frottis doit être effectué bien avant de cet âge. 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 2,17% des frottis étaient non satisfaisante. En effet, les frottis non satisfaisants ne permettent pas d'interprétation. 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)**.

Concernant l'analyse descriptive de CRB, 70,48% sont des inflammations. Cela dû principalement à des infections par des bactéries. Et celle des anomalies des cellules épithéliales de 7,49% montre que 29,41% sont des lésions bas grade et 43,13% sont des 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 11,76%.

CONCLUSION

Conclusion

A l'issue de ce travail, il en ressort que le dépistage du cancer de col demeure une pratique encore peu utilisée par la population algérienne pour réduire la propagation de ce cancer, malgré le développement socioéconomique et meilleure prise en charge médicales des malades.

D'après l'objectif de ce travail et les résultats obtenus, il est clair que les patientes ayant un âge compris entre 30 et 40 ans et les quelles ont été dépistées ont la grosse chance de d'être guéries contre ce cancer, même si le taux de propagation d'HPV est plus élevé dans la tranche d'âge et entre 30 à 45 ans, ça ne veut pas dire que les autres tranches d'âge sont pas intéressés par le dépistage de cancer de l'utérus.

De plus, 60,21% des frottis était jugé de bonne qualité parmi l'ensemble faite au niveau de notre établissement.

Les tests cytologiques ont dévoilés le taux de 7,49% de l'ensemble de frottis, dont il représente l'ensemble des anomalies des cellules épithéliales.

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, et des affaires religieuses, la presse écrite et audiovisuelle.
- ✓ Développement de la formation des professionnels de la santé.
- ✓ Augmentation du taux de participation des femmes atteignant l'âge révolu de 30 ans et plus.
- ✓ Quand les femmes ne peuvent bénéficier du dépistage qu'une seule fois dans leur vie, ce doit être de préférence entre 30 et 45 ans.

Références bibliographiques :

- ❖ **Adadi, H. (2017).** Les Dysplasies Cervicales (a propos de 58 cas) .Thèse de doctorat. Pharmacie. Fes. Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah. 210 p.
- ❖ **Akoro, D. (2014).** Etude De L'infection cervicale a papillomavirus humain au centre hospitalier universitaire gabriel toure du district de bamako. Thèse de doctorat. Medecine. Mali. Universite des sciences des techniques et des technologies de Bamako. 108 p.
- ❖ **Alain, S., Hantz S.; Denis F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : p 5-19
- ❖ **Alvarez, O. (2016).** Analyse fonctionnelle des polymorphismes du virus du papillome humain de type 33. Thèse de doctorat. Médecine. Université de Montréal. 208 p.
- ❖ **Baba A., and Cătoi C. (2007).** Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest.
- ❖ **Baker, T., Newcomb, W., Olson, N., Cowsert, L., Olson, C., and Brown, J. (1991).** Structures of bovine and human papillomaviruses. analysis by cryoelectron microscopy and threedimensional image reconstruction. Biophys J 60, 1445–56.
- ❖ **Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V, Woronoff AS, Akladios CY. (2013).** Obstetric outcomes following LOOP-excision. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013 ; 42(6): 534-40.
- ❖ **Bannour N., Boughizane S., Naifer R., Slama O., Trabelsi A., Bibi M., Zheni S., Ben Abdallah M., Khairi H., Bouaouina N. (1992) :** Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas Vol 6, (7). 481-488
- ❖ **Baum, J. (2012).** Les connaissances actuelles des étudiants concernant les papillomavirus humains enquête réalise auprès d'étudiants lorrains sur leur connaissance du virus, du vaccin, des moyens de prévention et de dépistage. Thèse de doctorat. Médecine. Nancy. Universite de Lorraine. 139 p.
- ❖ **Beaudin, S. (2015).** Histologie de l'utérus et classification des lésions (pré)cancéreuses du col. P1.
- ❖ **Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C. (2014).** Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. P 10-30.
- ❖ **Bedell, A., Hudson, B., Golub, R., Turyk, E., Hosken, M., Wilbanks, D. et Laimins, A. (1991).** Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. Journal of Virology, 65(5), 2254-2260.
- ❖ **Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., de Villiers. (2010).** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 401 70–9.7.

- ❖ **Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., Villiers. (2010)**, Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401, 70–97.
- ❖ **Bishop, B., Dasgupta, J., Chen, X. (2007)**. Structure-based engineering of papillomavirus major capsid L1 : controlling particle assembly. *Virol J* 4 (2007).
- ❖ **Boon M.E., Suurmeijer A.J.H. (1991)**. *The Pap Smear*, 1st Edition, Coulomb Press Leyden
- ❖ **Bosch, F., Broker, T., Forman, D., Moscicki, A., Gillison, M., Doorbar, J., Stern, P., Stanley, M., Arbyn, M., Poljak, M., Cuzick, J., Castle, P., Schiller, J., Markowitz, L., Fisher, W., Canfell, K., Denny, L., Franco, E., Steben, M., Kane, M., Schiffman, M., Meijer, C., Sankaranarayanan, R., Castellsagué, X., Kim, J., Brotons, M., Alemany, L., Albero, G., Diaz, M., de Sanjosé, S., (2013)**. of the ICOMonograph Comprehensive Control of HPV Infections, A., et Diseases, R. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 31, 1–31.
- ❖ **Bosch, F.X. et T. (2005)**. Iftener, The aetiology of cervical cancer. Sheffield, UK: NHS Cervical Screening Programme.
- ❖ **Bosch, F.X., Y.L. Qiao, X. (2006)**. Castellsague, The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.*, S8 (S21).
- ❖ **Bosh, F. de sanjose, S. (2003)**. Humain papillomavirus and cervical cancer- burden and assessment of causality. *Journal of the national cancer institute monographe* ,31: 3-13
- ❖ **BouhadeF, A., Asselah, F.,Boudriche,A. (2006)**. Manuel de cytopathologie dépistage du cancer du col de l’utérus. Coordonné par la direction de la population ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Alger .251 p.
- ❖ **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.
- ❖ **Brink, A.A.T.P., Snijders, P.J.F., Meijer, C.J.L.M., Berkhof, J., Verheijen, R.H.M. (2006)**. HPV testing in cervical screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 20(2): 253- 266.
- ❖ **Buck, C., Cheng, N., Thompson, C., Lowy, D., Steven, A., Schiller, J., Trus, B. (2008)**. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J Virol* 82, 190–7.
- ❖ **Buck, C.B., et al, (2005)**. Maturation of papillomavirus capsids. *J Virol*, p. 2839-46.

- ❖ **Cao, K.I., Mazon, R., Barillot, I. (2015).** Suivi après radiothérapie pour un cancer du col utérin, *Cancer /Radiothérapie*, 19 (6), 590-596.
- ❖ **Castellsague, X., Munoz, N. (2003).** Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 20-8.
- ❖ **Cava, E., Diebold, L., Eontaniere, B., Hustin, J., Parache, M., Sabatier, G., (1988).** *Cytopathologie pratique*. édition Vigot. Paris. p1055.
- ❖ **Chiah, B. (2014).** contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus et la recherche de HPV par la réaction de polymérisation en chaîne, Université ABOUBAKER BELKAID, telemcen : p 24.
- ❖ **Chikh, F. (2016).** Recherche du papillomavirus humain dans des lésions cancéreuses anogénitales. Thèse de doctorat. Microbiologie. Telemcen. Université de télémcen. 46 p.
- ❖ **CHSF. (2007).** Conseils supérieurs d'hygiène publique de France .avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ,16 ,18.
- ❖ **Clarke, M., Wentzensen, N., Mirabello, L., Ghosh, A., Wacholder, S., Harari, A., Lorincz, A., Schiffman, M., Burk, R. (2012).** Human Papillomavirus DNA Methylation as a Potential Biomarker for Cervical Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, 2125–37.
- ❖ **Collins, S., et al., (2002).** High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG*, p. 96-8.
- ❖ **Culp, T.D. et Christensen, N.D. (2004).** Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 319:152-61.
- ❖ **Culp, T.D., et al., (2006).** Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *J Virol*, 80(18): p. 8940-50.
- ❖ **Cuzick, J. et autres. (1999).** « A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme », *Health Technology Assessment*, vol. 3, n° 14, p. 1-196.
- ❖ **Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J., Le Bail Carval, K., Sautière, J., Carbillet, JP and Kantelip, B., Schaal, J., et C, M. (2003).** Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions : a longitudinal french cohort study. *Int J Cancer* (106), 396–403.
- ❖ **De Villiers, E.M., et al., (2004).** Classification of papillomaviruses. *Virology*. 324(1): p.17-27.
- ❖ **De Villiers, E.M., L. Gissmann, et H. zur Hausen, (1981).** Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virol*, 40(3): p. 932-5.

- ❖ **De Villiers, E.M., (2013).** Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 445(1-2): p. 2-10.
- ❖ **Delecourt, A. (2014).** Place de la vaccination dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Lille 2. 93 p.
- ❖ **Dell, G., Wilkinson, k.w., Tranter, R., Parich, J., Leo, Brady, R., Gaston, K. (2003).** Comparison of the structure and properties of the E2 proteins from an oncogenic and a nononcogenic human papillomavirus. *J Virol*. 77: 979-91.
- ❖ **Denny, L., Franceschi, S., de Sanjosé, S., Heard, I., Moscicki, A., Palefsky, J. (2012).** Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 30 .168–174.
- ❖ **Doorbar, J. (2005).** The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, 32, 7-15.
- ❖ **Doorbar, J., (2005).** The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. p. S7-15.
- ❖ **Doorbar, J., et al., (2012).** The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. p. F55-70.
- ❖ **Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., Deeks, S., Blanchette, C., Laprise, J., Brisson, M. (2013).** Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening : implications for the success of human papillomavirus vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 641–52.
- ❖ **Duport N. (2008).** Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État de connaissance.
- ❖ **Dyson, N., Guida, P., Münger, K., et Harlow, E. (1992).** Homologous sequences in adenovirus E1A and human papillomavirus E7 proteins mediate interaction with the same set of cellular proteins. *Journal of virology*, 66(12), 6893-6902.
- ❖ **Egawa, K. (2003).** Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology*. 207(3): p. 251-4.
- ❖ **Einstein, M.H., Schiller, J.T., Viscidi, R.P., Strickler, H.D., Coursaget, P., Tan, T., et al. (2009).** Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. Juin ; 9(6): 347-356.
- ❖ **Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D. (2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : GLOBOCAN. *International Journal of Cancer* 127 (12), 2893–917.
- ❖ **Frazer, H. (2009).** Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology*. 384(2): 410-414.
- ❖ **Frisch, H., Kühnel, W. (2003).** atlas de poche d'anatomie (les viscères). 3ème édition Flammarion Médecine/ science .France. p. 267.

- ❖ **Frisch, M., R.J. Biggar, et J.J. Goedert, (2000).** Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 92(18): p. 1500-10.
- ❖ **Gammouh N. ; Isaacson E. ; Tomaic v. ; Jackson DJ. ; Doorbar J. ; Banks L. (2009).** inhibition of HPV -16 E2. *Oncogene* 28:2299-304.
- ❖ **Giuliano, A.R., et al., (2002).** Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*, 2002. 13(9): p. 839-46.
- ❖ **Goffard, A. (2012).** Infection a papillomavirus. *Cour de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Lille 2 Droit et Santé* p. 8-14.
- ❖ **Gueouatri, M. (2014).** Interet de la vaccination anti-papillomavirus dans la prevention du cancer du col de l'utérus . *Thèse de doctorat.Pharmacie. Rabat .Universiité de Mohammed V.* 226 p.
- ❖ **Hadef K., Boublenza L., Moulessehou S., Beldjillali H., Boulenouar F., Chabni N. , Meguenni K. (2006).** Affiliated with Laboratoire de biotoxicologie, département
- ❖ **Hammouda, D., Aït-Hamadouche, N., Afiane, M., et Bouhade, A. (2002).** Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers. *INSP, Ministère de la santé et de la population, Alger.*
- ❖ **Handisurya, A., C. Schellenbacher, R., Kirnbauer. (2009).** Diseases caused by human papillomaviruses (HPV). *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. p. 453-66; quiz 466, 467.
- ❖ **Hartley, K., and Alexander, K. (2002).** Human TATA binding protein inhibits human papillomavirus type 11 DNA replication by antagonizing E1-E2 protein complex formation on the viral origin of replication. *J Virol* 76, 5014–23.
- ❖ **HCSP. (2010).** Haut Conseil de la Santé Publique, objectifs de santé publique, évaluation des objectifs de la loi du 9 aout 2004.
- ❖ **Hefler L, Polterauer S., Nowotny G et al. (2008).** Necessity of colposcopy and biopsy prior to large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Anticancer Res.*; 28 : 519-21.
- ❖ **Hinkula, M., Pukkala, E., Kyrrönen, P andLaukkanen, P., Koskela, P., Paavonen, J., Lehtinen, M., and Kauppila, A. (2004).** A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer* 90. 1025–9.
- ❖ **IARC. (2013).** Dernières statistiques mondiales sur le cancer. *IARC Monographs* 223, 1–3.

- ❖ **Isautier, S. (2012).** place de la vaccination antipapillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. l'île de la Réunion. Pharmacie. Université de Lorraine. 218 p.
- ❖ **Khenchouche, A. (2014).** Le cancer du col de l'utérus : co-infection par le papillomavirus humain et par l'estien-Barr virus. Thèse de doctorat. Biologie Moléculaire. Sétif. Université Ferhat Abbas Sétif 1.145 p.
- ❖ **Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., Lowy, D., Schiller, J. (1992).** Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. Proc Natl Acad Sci U S A 89, 12180–4.
- ❖ **Kokotek, M. (2001).** Introduction du vaccin Gardasil : expérience d'un programme de vaccination systématisé et organisé menée par la mairie de paris sur un territoire parisien. Thèse de doctorat.Médecine.Paris.Université de paris didérot.150 p.
- ❖ **Koskela, P., Anttila, T., Bjorge, T., Brunsvig, A., Dillner, J., Hakama, M., Hakulinen, T., Jellum, E., Lehtinen, M., Lenner, P., Luostarinen, T., Pukkala, E., Saikku, P., Thoresen, S., Youngman, L., and Paavonen, J. (2000)** Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. Int J Cancer 85, 35–39.
- ❖ **Lanasc, J., Lecomat, P., Merret, H. (2002).** Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France .p 591.
- ❖ **Lancaster, W. Olson, C. (1982).** Animal papillomaviruses. Microbiol Rev 46, 191–207.
- ❖ **Lecuru, F., Hoffman, H., Mezan, de Malartic, C., et coll. (1997).** Cancer micro-invasif du col utérin. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 26 : 662-670.
- ❖ **Leroy, J. (2011).** Prise en charge des co-morbidités liées au VIH. Les Papillomavirus oncogènes. Prévention du cancer du col de l'utérus. Lille.
- ❖ **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.
- ❖ **Luhna, P.,Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R., Dunne, S., Gold, M., Smith, K., Mathews, C., Allen, R., Zhang, R., and Wang, S andWentzensen, N. (2013).** The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol 128 265–70.
- ❖ **Maes, V. (2006).** Vaccination Anti-Hpv : Quel Avenir ? . Thèse de doctorat. Pharmacie.Lile. 124 p.
- ❖ **Maingon, P., Barillot, I., Houvenaeghel, G. (2005).** Cancer du col utérin. Polycopie national de cancérologie. Université médical virtuelle francophone.
- ❖ **Mantovani, F., Banks, L. (2001).** The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. Oncogene, 20(54), 7874.

- ❖ **Martel, P., Connan, L., Bonnet, F., et al. (2000).** Aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des adénocarcinomes du col utérin: à propos d'une série de 49 cas: (Etude cas-témoin). *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 29(1), 48-54.
- ❖ **Meguenni, S., El-Mehdaoui, S., Bandoui, D., Bouguermouh, A., Allouache, A., Bendib, A., Chouiter, A., Djennaoui, T., Laliem, N., Bouhadeb, A., and Bouhadjar, H. (1992).** Détectionmun du DNA des virus du papillome humain (HPV) dans les lésions génitales par hybridation moléculaire. *Arch Inst Pasteur*
- ❖ **Modis, Y., Trus, B., Harrison, S. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21, 4754–62.
- ❖ **Modis, Y., Trus, B., and Harrison, S. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J* 21 4754–62.
- ❖ **Monsonogo, J. (2006).** gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col : en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions: the impact of hpv vaccination. 34: 191-2
- ❖ **Monsonogo, J., Zerat, L., Syjanen, K., Zerat, J.C., Smith, J.S., Halfon, P. (2013).** Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implication pour le dépistage et la vaccination .*gynécologie obstétrique et fertilité*, 41: 305-313.
- ❖ **Monsonogo, J. (1988).** Dysplasies du col utérin et papillomavirus humain.
- ❖ **Maloine, Monsonogo, J. (2006).** gynécologie obstétrique et fertilité fait et argument. Prévention du cancer du col : en jeux et perspective de la vaccination anti papillomavirus cervicale cancer préventions : the impact of hpv vaccination. 34: 191-2
- ❖ **Monsonogo, J. (2007).** Indications et place du test HPV en pratique clinique. In *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer Paris. pp. 71-78.
- ❖ **Monsonogo, J. (2007).** *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer-Verlag Paris, France.
- ❖ **Morice, P., Zafrani, Y., Uzan, C., Gouy, S., Pautier, P., Lhomme, C., Duvillard, P., Castaigne, D., Haie, Meder, C. (2007).** Pris en charge actuelle du carcinome invasif du col utérin (horsrécidive) in Monsonogo J ;traité des infections et pathologie génitales papillomavirus .paris : springer-verlag France p 276 -288.
- ❖ **Morice P., Zafrani Y., Uzen C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Castaigne D., HAIE Meder. (2007).** prise en charge actuel du carcinome invasif du col uterin .Paris . Springer-Verlag France .P 276-288.
- ❖ **Moscicki, A.B, Shiboucki, S., Broering, J., Powell, K., Clayton, L., Jay, N., Darragh, TM., Brescia, R., Kanowitz, S., Miller, SB., Stone, J., Hanson, E., Palfecky, J. (1998).** the natural history of human papillomavirus infection as

measured by repeated DNA testing in adolescent and young woman. *J Pediatr* 132(2): 277-284.

- ❖ **Munger, K., et al. (2004).** Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*, p. 11451-60.
- ❖ **Munger, K., Werness, B., Dyson, N., Phelps, W., Harlow, E., et Howley, P. (1989).** Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 8, 4099–105.
- ❖ **Munoz, N., Bosch, F., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K., Snijders, P., Meijer, C., and for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003).** I. A. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348. 518–27.
- ❖ **Munoz, N., et al., (2006).** Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 3: p. S3/1-10.
- ❖ **Munoz, N., Castellsagué, X., de Gonzalez, AB., Gissmann, L. (2006).** Chapter I : HPV in the etiology of human cancer . *Vaccine*, 24 suppl 3 : S3 / 1-10.
- ❖ **Nadège, A. (2017).** Déterminants virologiques de la discordance entre la biopsie diagnostique du col et l’histologie finale au traitement. Thèse de doctorat. Médecine. Montréal. Université Montréal. 105 p.
- ❖ **Nicolas, C. (2010).** Induction d’une immunité cross-neutralisante contre les papillomavirus humains à haut risque. Thèse de doctorat. Sciences de la Vie et de la Santé. Tours. Université François Rabelais. 195 p.
- ❖ **Noël, G., Genestie, C., Votadoro, A. (2002).** Cancérologie ; Université Pierre et Marie Curie, Service de radiothérapie. p.124.
- ❖ **Nyitray, A., Lin, H., Fulp, W., Chang, M., Menezes, L., Lu, B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Gage, C., Galindo, C., and Giuliano, A. (2013).** The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. *J Infect Dis* 209 1007–15.
- ❖ **Oh, Y., Bae, S.M., Kim, Y.W., et al. (2007).** Polymerase chain reaction-based fluorescent Luminex assay to detect the presence of human papillomavirus types. *Cancer Sci* 2007 ; 98 : 549-54.
- ❖ **OMS. (2007).** La lutte contre le cancer du col de l’utérus. Guide des pratiques essentielles. Organisation Mondiale de santé. Suisse. Genève
- ❖ **OMS. (2005).** WHO consultation on human : papillomavirus vaccines. *Weekly epidemiological record* 80 297–304.
- ❖ **Ousaid, B. (2010).** Vaccination contre les papillomavirus humain : enquête sur de niveau de connaissance de la population nantaise à l’officine. Thèse de doctorat. Pharmacie. Université de Nantes. 72 p.

- ❖ **Pereira, R., Hitzeroth, I., Rybicki, E. (2009).** Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. Arch Virol 154, 187–97.
- ❖ **Pisaneschi, M. (2009).** Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz p19.
- ❖ **Richart, R.M. (1965).** Colpomicroscopic Studies of the Distribution of Dysplasia and Carcinoma in Situ on the Exposed Portion of the Human Uterine Cervix. Cancer.18: p. 950-4.
- ❖ **Riethmuller, D., Brun, J. (2010).** le point sur le vaccin HPV mt pédiatrie vol 13 n 1.
- ❖ **Riethmuller, D., Seilles, E. (2000).** Immune response of the female genital tract mucosa and mechanisms of papillomavirus counteractions. Immunité muqueuse du tractus génital féminin et mécanismes d'évasion des papillomavirus. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 29(8): 729-740 Masson, Paris.
- ❖ **Rouquille, N. (2009).** papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale.
- ❖ **Rousseau, M.C., et al., (2003).** Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. Sex Transm Dis. p. 581-7.
- ❖ **Schiffman, M., et al., (2007).** Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet p. 890-907.
- ❖ **Segondy, M. (2008).** Classification des papillomavirus (HPV). Revue francophone des laboratoires. - N°405.P. 24.
- ❖ **Segondy, M. (2013).** Papillomavirus et cancer Rev francophone des laboratoires ,456: 57-65
- ❖ **Sellers, J. W., Sankaranarayanan, R. (2004).** Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: Manuel à l'usage des débutants. Centre international de recherche sur le cancer.
- ❖ **Serour, Y. (2016).** La fiabilité du test Hybrid Capture II (HCII) dans le diagnostic des lésions précancéreuses du col utérin. Thèse de doctorat. Biologie de la Reproduction et de développement. Sidi bel abbes. Université Djillali Liabes. 108 p.
- ❖ **Smith, J.S., et al., (2008).** Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. J Adolesc Health.,p. S5-25, S25 e1-41.
- ❖ **Tawil, S. (2015).** Les freins à la vaccination contre les papillomavirus : enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans. Thèse de doctorat. Médecine. Paris. Université de paris diderot. 83 p.

- ❖ **Thiry, L., Vokaer, R., Detremmerie, O., et al. (1993).** Cancer du col utérin. Virus du papillome, Contraception et tabac. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 22(5), 476-486.
- ❖ **Tornesello, M.L., Duraturo, M.L., Botti, G. et al. (2006).** Prevalence of alphapapillomavirus genotypes in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical carcinoma in the Italian population. *J. Med. Virol.* 78 : 1663-72.
- ❖ **Underwood, S.M., et al., (2010).** What women in the United States Virgin Islands still want and need to know about HPV, cervical cancer, and condom use. *J Natl Black Nurses Assoc*, 2010. p. 25-32
- ❖ **Wieland, U., Pfister, H. (1997).** Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. *Human papilloma virus infection : a clinical atlas.* Ullstein : Mosby. p. 1-18.
- ❖ **Wilson, V.G., et al., (2002).** Papillomavirus E1 proteins: form, function, and features. *Virus Genes.* p. 275-90.
- ❖ **Woodman, B., Collins, I., Young, L. (2007).** The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*, 7(1): p. 11-22.
- ❖ **Yoo, Y.A., et al., (2013).** Progesterone signaling inhibits cervical carcinogenesis in mice. *Am J Pathol.* 183(5): p. 1679-87.
- ❖ **Zeng, X., Xiong, P., Wang, F., Li, C., Yao, J., et Guo, Y. (2012).** Passive Smoking and Cervical Cancer Risk : A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 13, 2687–94.
- ❖ **Ziegert, C., Wentzensen, N., Vinokurova, S., Kisseljev, F., Einenkel, M., von Knebel, Doeberitz, M. (2003).** A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques. *Oncogene* 22:3977-84.
- ❖ **Zur Hausen, H. (2002).** Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Reviews Cancer*, 2(5), 342-350.
- ❖ **Zur hausen, H. (2009).** The search for information causes of human cancers : wher and why. *Virology* 392, 1-10