

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DÉPARTEMENT : Biologie

# Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

*Domaine* : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

*Filière* : Sciences biologiques

*Spécialité* : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Intitulé du thème :

## Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus associé à l'infection par le papillomavirus humain à Sidi Bel Abbès

Présenté par : Melle ALLIAOUI Nouria

Melle BOULARAF Kheira

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

**Présidente de jury** : Mme BENDAHMANE (Professeur/ UDL/SBA)

**Examinatrice** : Mme BACHIR BOUIJRA (M.C.B/ UDL/SBA)

**Examinatrice** : Mme BEN ABOU (M.C.B/ UDL/SBA)

**Promoteur** : Mme ZAHZEH (M.C.B/ UDL/SBA)

**Année universitaire 2019 - 2020**

**Session** : « Septembre »

## Résumé

Le virus du papillome humain (HPV) est l'infection sexuellement transmise la plus fréquente au monde. Plusieurs études ont établi son implication dans l'étiologie de pratiquement tous les cancers du col de l'utérus, une maladie qui constitue un problème de santé majeur dans les pays pauvres. Le HPV est également responsable de 90% des cancers de l'anus, 40-50% des cancers du pénis, de la vulve et du vagin, et 30% des cancers de la tête et du cou.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500.000 nouveaux cas et plus de 300.000 décès par an dans le monde.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 63 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbes durant le premier trimestre 2020.

Les résultats de notre étude confirment le rôle de plusieurs facteurs de risque tels que l'âge de mariage précoce, la multiparité, l'âge de première grossesse et la prise des contraceptions dans le développement de cette pathologie. Cependant, ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de plus grandes cohortes et intégrant d'autres paramètres.

**Mots clés :** Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, enquête épidémiologique rétrospective, facteurs de risque.

## Abstract

The human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in the world. Several studies have established its involvement in the etiology of virtually all cervical cancers, a disease which is a major health problem in poor countries. HPV is also responsible for 90% of anal cancers, 40-50% of penile, vulvar and vaginal cancers, and 30% of head and neck cancers.

Cancer of the cervix is a public health problem. It involves significant morbidity and mortality, with more than 500,000 new cases and more than 300,000 deaths per year worldwide.

In our research work, we carried out a retrospective epidemiological survey of 63 patients with cervical cancer, treated at the maternity hospital of Sidi Bel Abbes during the first quarter of 2020.

The results of our study confirm the role of several risk factors such as the age of early marriage, multiparity, the age of first pregnancy and the price of contraception in the development of this pathology. However, these results must be complemented by other studies carried out on larger cohorts and integrating other parameters.

**Keywords:** Human papillomavirus, cervical cancer, retrospective epidemiological investigation, risk factors.

## ملخص

يعد فيروس الورم الحليمي البشري ( ) أكثر أنواع العدوى المنقولة جنسيًا شيوعًا في العالم. أثبتت العديد من الدراسات مشاركته في المسببات المرضية لجميع سرطانات عنق الرحم تقريبًا ، وهو مرض يمثل مشكلة صحية كبيرة في البلدان الفقيرة. فيروس الورم الحليمي البشري مسؤول أيضًا عن 90٪ من سرطانات الشرج ، و 40-50٪ من سرطانات القضيب والفرج والمهبل ، و 30٪ من سرطانات الرأس والعنق.

يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة. يتسبب في مرضة ووفيات كبيرة ، مع أكثر من 500000 حالة جديدة وأكثر من 300000 حالة وفاة سنويًا في جميع أنحاء العالم.

في عملنا البحثي ، أجرينا مسحًا وبائيًا بأثر رجعي شمل 63 مريضة بسرطان عنق الرحم ، عولجا في مستشفى الولادة بسيدي بلعباس خلال الربع الأول من عام 2020.

تؤكد نتائج دراستنا دور العديد من عوامل الخطر مثل سن الزواج المبكر ، والتعدد ، وسن الحمل الأول ، واستخدام وسائل منع الحمل في تطور هذه الحالة المرضية. ومع ذلك ، يجب استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى أجريت على مجموعات أكبر وتضم معلومات أخرى.

**الكلمات المفتاحية:** فيروس الورم الحليمي البشري ، سرطان عنق الرحم ، التحقيق الوبائي بأثر رجعي ، عوامل الخطر

## Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers.

Nous remercions infiniment et du fond du cœur notre encadreur, Dr Meriem ZAHZEH, pour sa générosité et son excellent encadrement. Vos qualités professionnelles et personnelles sont exceptionnelles. Nous avons été très chanceuses d'être sous votre tutelle.

Les mots n'expriment pas assez toute notre gratitude.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance au Pr BENDAHMAN pour sa disponibilité, son encouragement et son importante contribution au mémoire.

Nos sincères remerciements aux examinateurs Dr BACHIR BOUIJRA et Dr BENABBOU pour leur évaluation et leur précieuse contribution à l'amélioration de ce travail.

Merci, merci, et encore merci à nos parents pour leur précieux soutien. Leurs prières ont été exaucées.

Merci à nos époux RACHECHE Abd el karim et MERABET Abd el hakim. Leurs encouragements nous donnent une aide considérable.

# Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Remerciements

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Partie bibliographique

**Chapitre I : Les papillomavirus humain (HPV)**

I.1. Histoire naturelle des HPV .....4

I.2. Structure des HPV .....5

I.3. Génome des HPV.....6

I.4. Classification des HPV .....8

I.4.1. Selon la séquence génomique .....8

I.4.2. Selon le tropisme .....10

I.4.3. Selon le potentiel oncogène .....10

I.5. Cycle viral des HPV .....11

I.5.1. Infection primaire de l'épithélium .....12

I.5.2. Phase de maintenance .....13

I.5.3. Phase de prolifération .....14

I.5.4. Phase d'amplification.....14

I.5.5. Phase d'assemblage .....14

I.6. Mode de transmission des HPV .....15

I.6.1. Transmission sexuelle .....15

I.6.2. Transmission non sexuelle .....16

I.7. Mécanisme cellulaire de transformation maligne .....	16	
I.8. Epidémiologie de l'infection par le virusHPV.....	17	
<b>Chapitre II : Le cancer du col de l'utérus</b>		
II.1. Anatomie du col de l'utérus .....	19	
II.2. Lésions du cancer du col de l'utérus .....	19	
II.3. Définition du cancer du col de l'utérus .....	20	
II.4. Classification.....	21	
II.5. Epidémiologie .....	21	
II.6. Facteurs de risque.....	22	
II.7. Diagnostic .....	24	
II.8. Traitement .....	24	
II.8.1. La chirurgie .....	24	
II.8.2. La radiothérapie.....	25	
II.8.3. La chimiothérapie.....	25	
<b>Partie pratique</b>		
<b>Chapitre III : Matériels et méthodes</b>		
III.1. Patients et méthodes.....	28	
<b>Chapitre IV : Résultats et discussion</b>		
IV.1. Résultats.....	30	
IV.2. Discussion.....	35	
<b>Chapitre V : Conclusion .....</b>		39
<b>Références bibliographiques .....</b>		41

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Représentation d'une particule Virale d'HPV.....	5
<b>Figure 02:</b> Structure de la capside des papillomavirus.....	5
<b>Figure 03:</b> Représentation schématique du génome d'HPV16.....	7
<b>Figure04 :</b> Répartition mondiale des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV.	11
<b>Figure 05:</b> Cycle virale d'HPV.....	12
<b>Figure 06 :</b> Attachement et pénétration de l'HPV.....	13
<b>Figure 07 :</b> Utérus d'une femme en âge de procréer.....	19
<b>Figure 08 :</b> Développement histologique du cancer du col de l'utérus.....	20
<b>Figure 09:</b> Distribution des malades selon l'âge.....	30
<b>Figure 10 :</b> Distribution des malades selon la contraception.....	31
<b>Figure 11:</b> Distribution des malades selon le statut hormonal.....	31
<b>Figure 12:</b> Distribution des malades selon l'âge de mariage.....	32
<b>Figure 13:</b> Distribution des malades selon la parité.....	32
<b>Figure 14:</b> Distribution des malades selon les antécédents familiaux et médicaux.....	33
<b>Figure 15:</b> Distribution des malades selon le type d'ATCD médicaux.....	33
<b>Figure 16:</b> Distribution des malades selon le type d'ATCD familiaux.....	34

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus.....	7
<b>Tableau 02</b> : Classification des HPV.....	9
<b>Tableau 03</b> : Distribution des HPV selon leur tropisme.....	10
<b>Tableau 04</b> : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.....	11
<b>Tableau 05</b> : Classification clinique des cancers du col utérin.....	21
<b>Tableau 06</b> : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge.....	35

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATCD: Antécédents

CIN : Cervical intraépithélialNéoplasie

EBV : Epstein-Barr virus

FCU : frotti cervicaux-utérin

HPV: Human papillomavirus

IARC: International Agency for Research on cancer

IST : Infections sexuellement transmissibles

LCR : Long control région

Pan : Pananicolaou

Pb : Paire de base

pRb : Protéine du rétinoblastome

PML : ProMyelacytie leukemia

POL : Phases ouvertes de lecture

SV40 : Virus simien 40

VIH : Virus d'immunodéficience Humaine

ATCD: les antécédents Familiaux et médicaux

# INTRODUCTION

### INTRODUCTION

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin dont le mode de contamination pour les muqueuses est essentiellement sexuel ; en fonction des génotypes, ils peuvent induire soit des lésions dysplasiques de bas grade, qui évoluent rarement vers un cancer invasif, soit des lésions dysplasiques de haut grade, dont l'évolution vers un cancer invasif est fréquente (Koushik et *al.*, 2005).

En effet, ces virus jouent de toute évidence un rôle important dans la physiopathologie de nombreux processus tumoraux, certains étant considérés comme à faible risque oncogénique (HPV6, HPV11), d'autres comme responsables de tumeurs bénignes (condylomes) et d'autres encore comme étant à haut risque oncogénique (HPV16, 18, 31, 45) impliqués dans différents cancers, le plus important étant celui du col utérin (Aho et *al.*, 2004).

Bien que l'infection à HPV joue un rôle clé dans la survenue d'un processus malin, d'autres facteurs étiologiques, endogènes et exogènes, semblent nécessaires et méritent d'être explorés (Hantz et *al.*, 2005).

Le cancer du col de l'utérus se développe progressivement, à partir des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaître spontanément, persister ou évoluer progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer, appelée cancer *in situ*, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif (OMS, 2007).

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500.000 nouveaux cas et 300.000 décès par an dans le monde (IARC, 2008).

Dans le cadre de la réalisation de ce mémoire de Master nous avons mené une étude épidémiologique sur 63 cas du cancer du col utérin, pris en charge au niveau de la maternité de la wilaya de Sidi Bel Abbes ouest Algérien durant le premier trimestre 2020.

# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

# CHAPITRE I: LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

# CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

## I.1. Histoire naturelle des papillomavirus

Les papillomavirus humains (du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *ome*, désignant le caractère tumoral) sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont retrouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel (Alain, 2010).

C'est des virus très anciens et extrêmement stables mais leur caractérisation fut relativement longue car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation in vitro. C'est le développement de la biologie moléculaire dans les années 70, qui a permis d'établir leur remarquable pluralité, leur spécificité tissulaire et leur pathogénicité dépendante du génotype (Lopes, 2005).

Les papillomavirus humains sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 par SHOPE chez le lapin (Sagna, 2012).

Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques ont montré que les lésions cutanées et muqueuses sont transmises par contact sexuel et ont inspiré la recherche d'un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales (Djigma, 2011).

Dans les années 1970, un chercheur allemand est persuadé qu'un virus, le virus du papillome humain ou HPV, peut être à l'origine du cancer du col de l'utérus (Hausen, 2009).

Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers un nouveau candidat, le HPV, avec de solides évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation cellulaire (Monsenego, 1988).

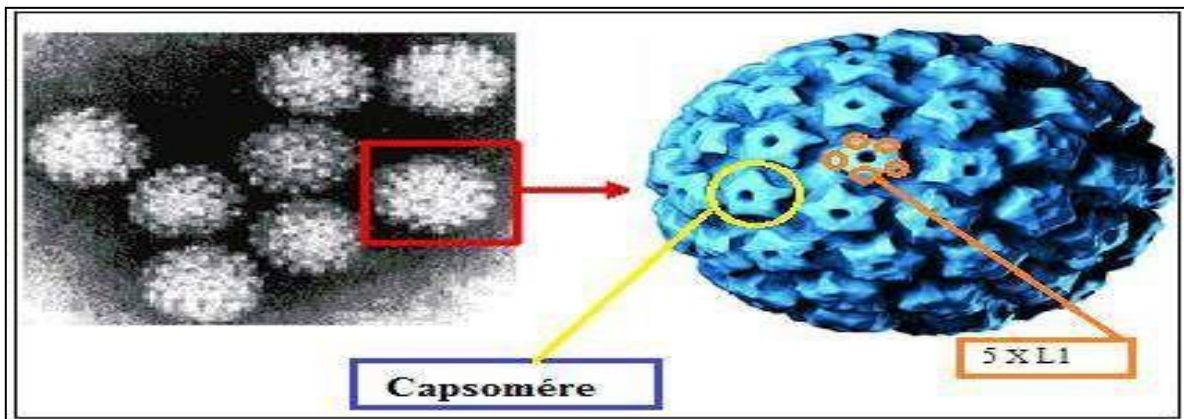
En 1995, l'IARC (International Agency for Research on cancer) classe les HPV 16 et 18 comme des agents carcinogènes chez les humains (Monsonego, 2006).

# CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

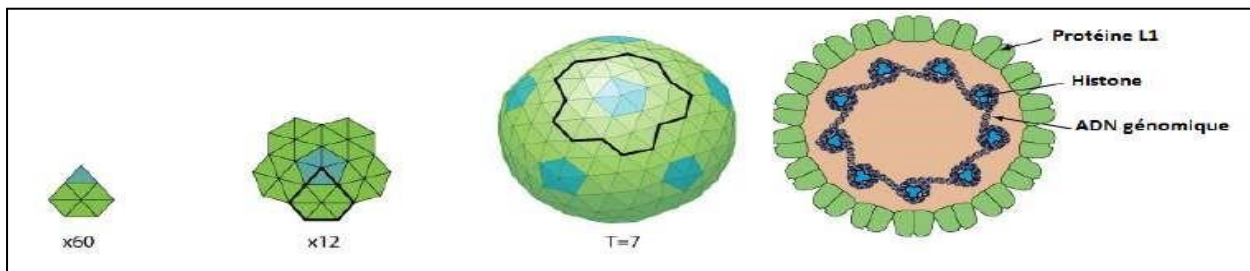
## I.2. Structure des HPV

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés exclusivement de protéines virales, présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Mougin *et al.*, 1997 ; Aubin, 2003). Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ (Monsonogo, 2006). Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard *et al.*, 2010).

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



**Figure 01** : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside à gauche et modèle schématique à droite (Bousarghin, 2009).



**Figure 02** : Structure de la capside des papillomavirus (Belnap *et al.*, 1996)

# CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

## I.3. Génome des HPV

Le génome viral est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 paires de bases dont un seul des brins est codant. Il s'associe avec les histones cellulaires pour former des nucléosomes. Il contient 10 phases ouvertes de lecture (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistronique (Mitsuishi *et al.*, 2013). On distingue trois régions organisées : La région E (Early), de E1 à E8 (d'environ 4 Kpb), la région L (Late), L1 et L2 (d'environ 3 Kpb ) et la région régulatrice, non codante, LCR (pour long control région) de taille comprise entre 400 et 1000 Pb (Mitsuishi *et al.*, 2013).

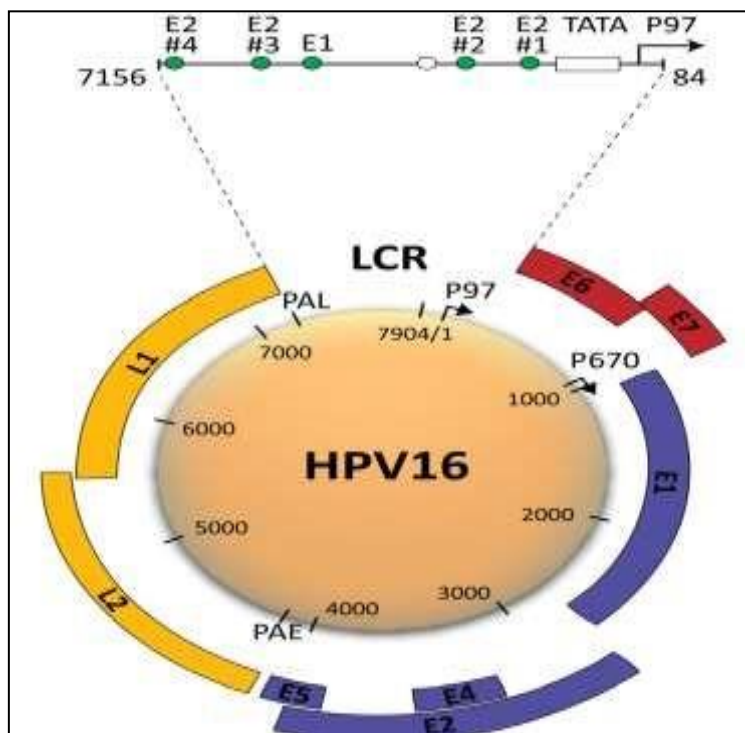
- **La région codante E** : code des protéines non structurales (Carcopino , 2011).
- **La région codante L** : comporte les POL des protéines de structure L1, L2 (Monsenego, 2006)
- **La région non codante LCR** : renferme deux promoteurs majeurs. Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif.

Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (Mitsuishi *et al.*, 2013).

## CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

**Tableau01** : Propriétés biologiques des protéines de papillomavirus (Monsenego, 2007)

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : - Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription de E6 et E7
	Localisation cytoplasmique : - Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid



**Figure 03** : Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire montrant l'emplacement des gènes précoces (E 1-7), des gènes tardifs (L1 et L2), et de la longue région de contrôle LCR (Burk, 1999).

# CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

## I.4. Classification des HPV

Les papillomavirus ont été classés en 1962 par Melnick sous la famille des papillomaviridae qui englobe outre les papillomavirus, les polyomavirus et le virus vacuolant (SV40) sur la base de caractéristiques communes comme l'absence d'enveloppe et la présentation de la matière génomique en ADN double brin (Clertant et Seif, 1984) .

Les HPV se répartissent dans les genres : alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus, et nu-papillomavirus. L'appartenance au même genre est définie par une homologie de séquence L1 (Jauzin, 2009). Il existe plusieurs manières de classer les virus :

### I.4.1. Selon la séquence génomique

La classification est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Une différence de 2 à 10% définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2% définit un variant.

C'est ainsi que les virus initialement dénommés HPV46, HPV55 et HPV64 sont maintenant considérés comme les sous-types respectifs de HPV20, HPV44 et HPV34 car ils présentaient un pourcentage d'homologie supérieur à 90%(Villiers et al., 2004).

Les différents types des papillomavirus sont regroupés en espèces avec une homologie 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% (Villiers. 2004).

Actuellement, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Alain *et al*, 2010).

## CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

La classification des HPV est présentée dans le tableau ci dessous:

**Tableau 02: Classification des HPV (Villiers *et al.*, 2004).**

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

## CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

### 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-papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (Bernard *et al.*, 2010).

**Tableau 03: 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])

### I.4.3. Selon le potentiel oncogénique

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 groupe (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 oncogénique pour le col de l'utérus dont 12 de façon clairement établie (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 et 53) , 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 (Munoz *et al.*, 2006) .

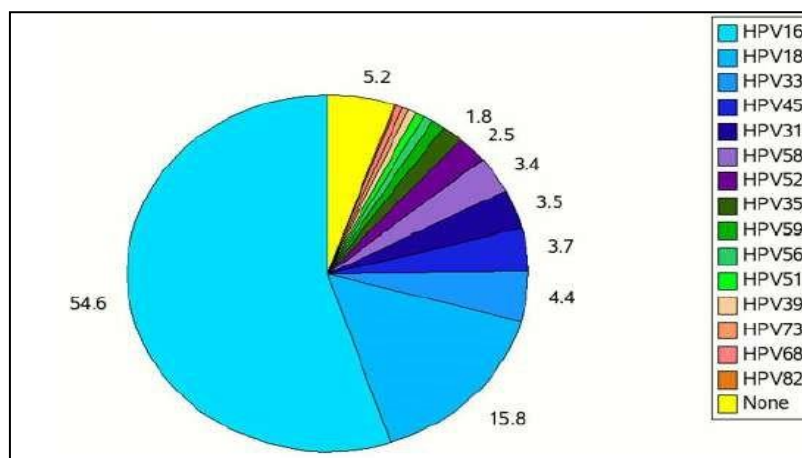
## CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

**Tableau 04 : HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogénique (Segondy, 2008).**

Tableau III – Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.	
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

Les HPV ano-génitaux non représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé. (d'après Muñoz et al. [3, 4])

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 %) (Castellsague et Munoz, 2003).

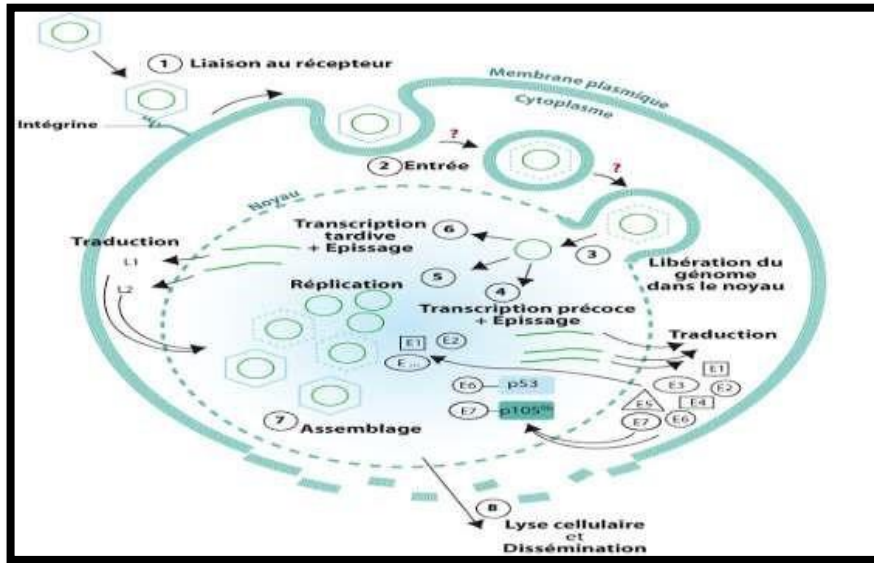


**Figure 04 : Répartition mondiale des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV (Munoz et al., 2006).**

### I.5. Cycle viral

Le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Chiah, 2014).

# CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS



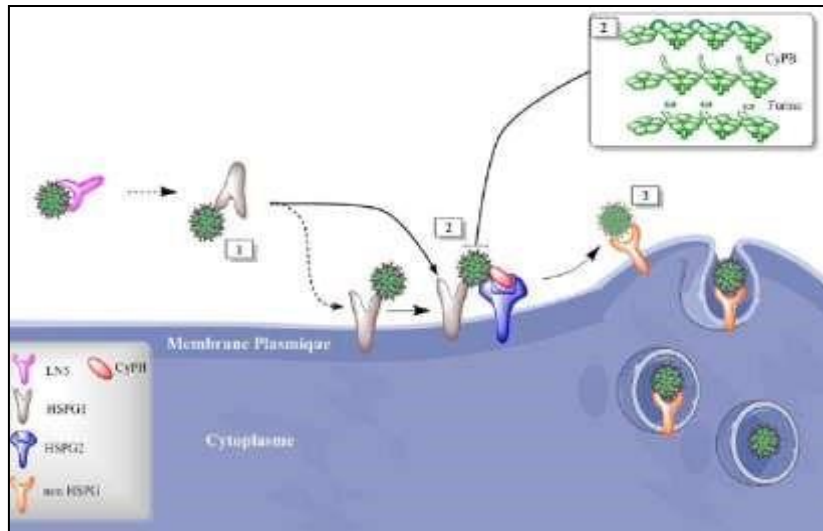
**Figure 05** : Cycle viral d'HPV (Rouquouille, 2009)

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

## I.5.1. Infection primaire de l'épithélium

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

## CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS



**Figure 06 : Attachement et pénétration de l'HPV (Culp *et al.*, 2006).**

### I.5.2. Phase de maintenance

A forte concentration, E2 agit comme un répresseur en empêchant la fixation d'autres facteurs de transcription (Bouvard *et al.*, 1994). Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire. Ainsi dans les cellules basales, son expression est requise pour initier la réplication virale et la ségrégation des chromosomes. E2 est une protéine de liaison à l'ADN qui reconnaît les motifs palindromiques (AACCg(N)4cGGTT) présents dans la LCR du génome (Dell *et al.*, 2003).

L'ADN d'HPV16 contient quatre motifs de liaison à E2 au niveau de sa région LCR. Deux de ces motifs bordent l'origine de réplication virale et servent au recrutement de la protéine E1. E2 intervient également dans l'ancrage du génome viral au chromosome mitotique et dans la ségrégation des chromosomes viraux (Wu et Chiang, 2007). De plus, en tant que facteur de transcription, elle régule l'expression des protéines E6 et E7 en modulant l'activité de leur promoteur (Bouvard *et al.*, 1994).

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales (Bedell *et al.*, 1991). Il est considéré que dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies (Hall *et al.*, 1997). E2

## CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

interagit également avec les deux oncoprotéines E6 et E7 (Gammoh *et al.*, 2009). Exprimées à partir du promoteur précoce, les protéines E1 et E2 participent ainsi au contrôle du nombre de copies du génome viral dans les cellules différenciées (Ladame, 2009).

### I.5.3. Phase de prolifération

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

### I.5.4. Phase d'amplification

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

### I.5.5. Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage des particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 et dans des tissus où la phase d'amplification virale est terminée (Doorbar *et al.*, 1997). Les événements liant l'amplification à l'assemblage des particules ne sont pas encore connus mais dépendent de changements dans l'épissage des ARN messagers (Modis *et al.*, 2002).

Le génome viral doit être inclus dans une capsidie icosaédrique contenant 360 copies de L1 et 12 copies de L2 (Modis *et al.*, 2002). Dès son expression, la protéine L2 s'accumule avec E2 au niveau de structures nucléaires : les PML (ProMyelocytic Leukemia) (Florin *et al.*, 2002).

## CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

L'assemblage des particules virales va avoir lieu lorsque les capsomères de L1 vont pénétrer dans le noyau et être recrutés par L2 au sein des PML. L'accumulation de protéines de capsidite à leur niveau faciliterait ainsi l'assemblage des particules. Bien que des particules virales puissent être assemblées en absence de L2, sa présence augmente l'efficacité d'encapsulation (Stauffer *et al.*, 1998).

Du fait de la nature non lytique du papillomavirus, la libération des particules virales ne survient que lorsque les cellules infectées atteignent la surface de l'épithélium. Cette rétention des particules virales limite leur détection par le système immunitaire (Ashrafi *et al.*, 2002).

### I.6. Mode de transmission

#### I.6.1. Transmission sexuelle

Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge, dont la prévalence est de 2%, elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle (Gavillon *et al.*, 2010). La transmission via les lésions ano-génitales se fait, donc par voie sexuelle, plaçant l'infection à HPV parmi les 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'Herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis* (Arnheim Dahlström *et al.*, 2011).

On considère que 70 à 80 % des femmes sont exposées au moins une fois à ces virus au cours de leur vie sexuelle (Monsonogo, 2007). Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels (Bleeker *et al.*, 2005) et au sein des couples établis (Haddad *et al.*, 2008). Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40% (Kyo *et al.*, 1994), ce qui montre une importante contagiosité.

# CHAPITRE I : LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

## I.6.2. La transmission non sexuelle

### ✓ Transmission mère-enfant

Il apparaît que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire (Park *et al.*, 2012). Le taux de transmission des HPV sera plus important lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne (Rombaldi *et al.*, 2008), en effet, une relative diminution d'infections néonatales par HPV a été remarquée chez des patientes présentant des lésions condylomateuses ayant accouché par césarienne (Silverberg *et al.*, 2003).

La contamination peut aussi avoir lieu aux autres moments de la vie du fœtus, car le passage des particules virales par voie transplacentaire a été établi. Plusieurs études montrent la présence d'HPV au niveau des caduques et des syncytiotrophoblastes lors d'avortements spontanés ou dans le liquide amniotique après amniocentèse (Riethmuller *et al.*, 2008).

## 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, 2006).

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. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées.

Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte (Ziegert, *et al.*, 2003). Le mécanisme moléculaire conduisant à l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire reste peu exploré. En effet, il ne s'agit pas d'une conséquence du cycle viral mais elle est détectable dans 90 % des cancers cervicaux. Il a été montré que

## CHAPITRE I : LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

les kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées d'HPV apparaissent après une diminution de l'expression d'E2.

La perte de l'expression épisodale d'E2 associée à l'activation endogène de l'antigène viral est accélérée par l'interféron  $\beta$  exogène. Elle conduit à une surexpression des deux oncogènes E6 et E7 dans les cellules contenant la forme intégrée du génome (Thorland et al., 2000). De plus, l'expression dérégulée des deux oncoprotéines peut induire une instabilité chromosomique en termes de nombre ou de structure. Cela augmente potentiellement l'accumulation de changements génétiques cellulaires ou épigénétiques. Ces altérations conduisent à l'activation des oncogènes et à la répression de gènes suppresseurs de tumeur.

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). Cependant, ces cellules sont incapables de provoquer des tumeurs chez la souris immunodéprimée (Ladame, 2009).

### **I.8.Epidémiologie de l'infection par le virus du papillomavirus humain**

Le prévalence globale de l'infection au VPH est estimée à 10 %, mais varie selon les populations et les groupes d'âge étudiés (Bruni et al 2010). La prévalence de l'infection au HPV est plus élevée chez les personnes âgées entre 20 et 24 ans avec un taux de 44.8% (Dunne et al, 2007). La prévalence diminue avec l'âge à l'exception des femmes de plus de 55 ans ou une recrudescence de l'infection est observée (Franceschi et al, 2006).

La forte prévalence de l'infection au HPV chez les jeunes femmes serait associée à l'âge au début de l'activité sexuelle chez les jeunes femmes et possiblement à la réactivation de l'infection due à affaiblissement du système immunitaire ou à une nouvelle exposition chez les femmes plus âgées (Smith et al, 2008). La prévalence de l'infection au VPH est davantage élevée chez les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Palefsky et al). De plus, la présence de lésions au niveau du col de l'utérus est plus élevée chez ces femmes avec 38.3% des femmes VIH-positives présentant des lésions contre 16.2% des femmes VIH-négatives (Massad et al, 1999).

# CHAPITRE II: LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

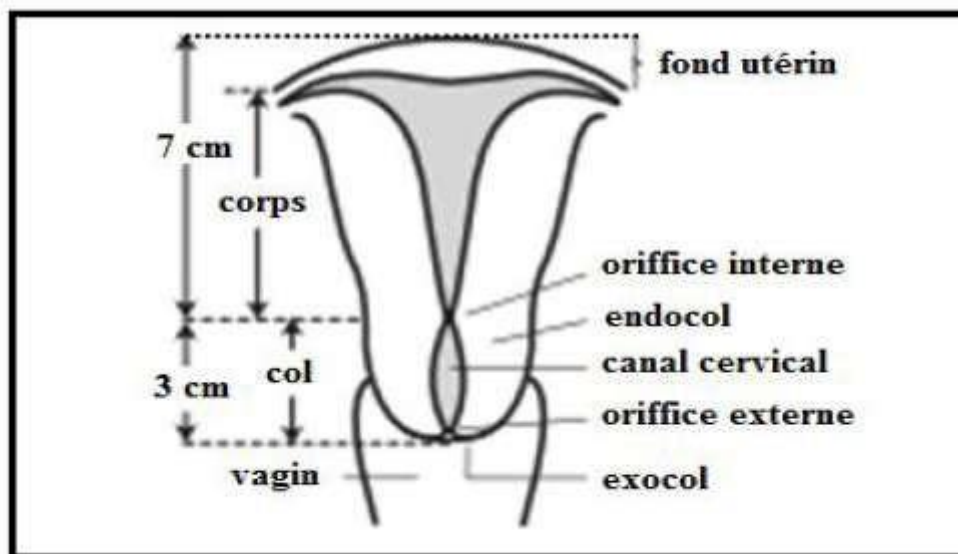
## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

### II.1. L'anatomie du col de l'utérus

L'utérus, un muscle lisse creux ayant une forme de poire, possède des parois épaisses. Le col utérin est la portion fibro-musculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2,5 cm de diamètre (Kenchouche, 2014).

La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol" (Chard and Grudzinskas, 1994). La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol" (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

La cavité utérine est tapissée d'un tissu appelé endomètre. Il s'agit d'un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Celui-ci subit d'importants changements au cours du cycle menstruel (Singer et Jordan, 2006).



**Figure 07:** Utérus d'une femme en âge de procréer (OMS, 2007).

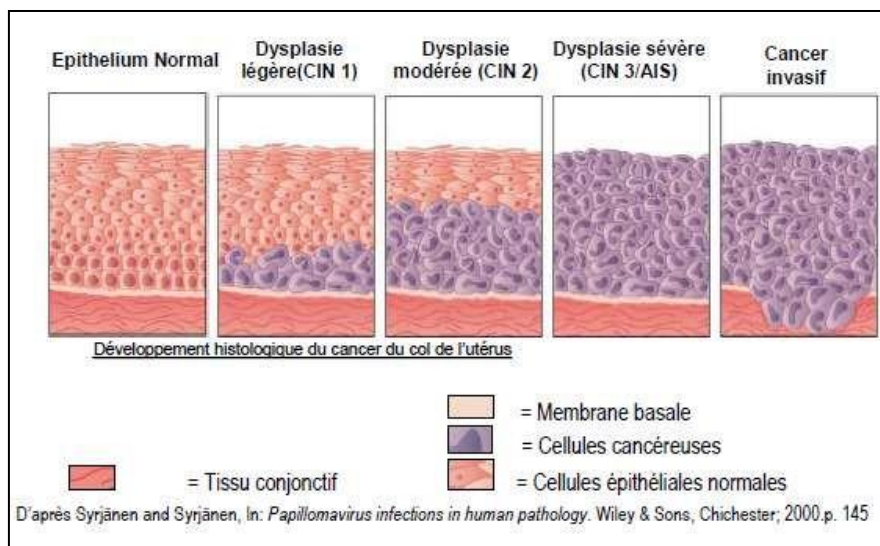
### II.2. Les lésions du col de l'utérus

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

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus. Il est donc important de surveiller cette zone en perpétuel remaniement, car elle correspond à 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. 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 koilocytes. Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection par HPV (Baba et Côté, 2007).

Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN). Cette dernière évolue de CIN1 vers CIN3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN1 non traitées passeront au stade CIN2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN2 vers les stades plus sévères passerait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (Moscicki *et al.*, 2012).



**Figure 08 : Développement histologique du cancer du col utérin (Pisaneschi, 2009) .**

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

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

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

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 général il touche les femmes jeunes entre 30 et 50 ans (Duport, 2008). En grande majorité ce 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. (Duport, 2008).
- ✓ **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires et représentent 10% à 20% des cancers du col de l'utérus (Duport, 2008).

### II.4. Classification

Le tableau ci-dessous représente les différents stades du cancer du col utérin.

**Tableau 05 : Classification clinique des cancers du col utérin (Siegel *et al.*, 2012).**

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

### II.5. Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493.000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500.000 en 2005. Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine (Ferlay J, 2013).

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, avec 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. En effet, le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est inférieur à 1 % dans les pays industrialisés et est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement où l'on retrouve 80 % du nombre de décès qui est égal à 231.000 par an. Les taux de mortalité les plus élevés dans le monde y sont également retrouvés. Cette mortalité est d'environ 4,6 pour 100.000 femmes par an.

L'incidence est très variable d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque et surtout de l'existence de programmes efficaces de dépistage (Elaarji, 2006).

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique (INSP) en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5% des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100.000 femmes. En 2008, cette pathologie était classée au deuxième rang après le cancer du sein. Durant la même année, l'Algérie était classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer.

### II.6. Les facteurs de risque

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). Il est détecté dans plus de 99% de ces cancers.

Plusieurs autres facteurs favorisent l'infection à HPV, parmi lesquels on retrouve l'âge (pic de fréquence entre 25 et 29 ans) (Munoz *et al.*, 2003). Une régression spontanée est observée dans les 3 ans suivant l'infection dans 90% des cas chez les adolescentes et seulement dans 40 à 60% des cas chez les femmes adultes. Si l'infection persiste, elle peut évoluer et entraîner l'apparition de lésions cancéreuses. Les facteurs de persistance sont nombreux et encore mal connus. Ils dépendent à la fois de l'hôte et d'HPV infectant (intensité des lésions cytologiques observées, charge virale...) (Dalstein *et al.*, 2003).

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

D'autres facteurs influencent l'incidence de ce cancer. Ils sont décrits ci-dessous :

- **La contraception hormonale** : L'usage de l'hormonothérapie contraceptive serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (Luhna *et al.*, 2013).
- **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).
- **La multiparité** : Une augmentation du risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme a été décrite. De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque (Hinkula *et al.*, 2004).
- **Le 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).
- **L'immunodépression** : Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseur (en cas de transplantation ou de lupus) ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide (Denny *et al.*, 2012).
- **Les facteurs nutritionnels** : les facteurs nutritionnels ont également été évoqués. Celui qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique). Un déficit en vitamine A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales (Rouquille, 2009).
- **Les cofacteurs viraux** : Il a été démontré que la coinfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2 (Hildesheim *et al.*, 1991), l'Epstein-Barr virus (EBV) (Sasagawa *et al.*, 2000) ou encore

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

*Chlamydiae trachomatis* favorise le développement du cancer du col de l'utérus (Koskela et al., 2000).

- **Les cofacteurs liés à l'hôte** : L'état général, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer dans la survenue du cancer du col (Kenchouche , 2014).

### II.7. Le Diagnostic

L'âge moyen du diagnostic est de 54 ans. La survenue de métrorragies provoquées par les rapports sexuels ou les toilettes vaginales doivent faire évoquer une lésion cervicale. Parfois, le cancer du col se révèle par des leucorrhées associées à du sang (Manuel de Prise en charge Du cancer du col de l'utérus, 2016).

Des fragments de tissus sont prélevés au niveau des zones du col de l'utérus qui présentent des lésions suspectes. Ces prélèvements, appelés aussi biopsies cervicales, sont réalisés directement si la lésion est bien visible ou à l'aide d'un colposcope, notamment si la lésion est de petite taille ou si le frottis est anormal.

S'il n'est pas possible de faire de biopsie, par exemple parce que la lésion n'est pas accessible, on procède à une conisation, réalisée généralement en ambulatoire, cette opération chirurgicale consiste à découper en forme de cône la partie du col suspecte et à la retirer (la société canadienne du cancer, 2013).

### II.8. Le traitement du cancer du col de l'utérus

#### II.8.1. La chirurgie

Le traitement chirurgical consiste en l'ablation de la tumeur et des ganglions lymphatiques pelviens. La chirurgie peut être :

-Une conisation, c'est-à-dire une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique (Wieland et al. ,1997).

- Une amputation du col utérin,

## CHAPITRE II : LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

- Une hystérectomie qui consiste à enlever l'utérus.

La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par coelioscopie ou par laparotomie. Le traitement chirurgical peut être exclusif (Wieland et al, 1997).

### II.8.2. La radiothérapie

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées :

- La curiethérapie utéro vaginale ou radiothérapie interne : une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur.

- La cobaltothérapie ou radiothérapie externe : la source radioactive est externe, à distance de la tumeur.

La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante), elle peut être utilisée seule ou en association à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie concomitantes). Son but est de détruire la tumeur ou de réduire sa taille afin qu'elle soit plus facilement opérable ou après (radiothérapie adjuvante), elle est réalisée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Elle peut aussi être associée à une chimiothérapie. Le but est d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient être restées dans la sphère génitale après la chirurgie (Société canadienne du cancer, 2016).

### II.8.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer du col de l'utérus, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radio-chimiothérapie concomitante. Cette association constitue notamment le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus dans le pelvis (Morice, 2008).

# PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE III: MATERIELS ET METHODES

## CHAPITRE III: MATERIELS ET METHODES

## CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

### III.1. PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 63 patientes avec un cancer du col de l'utérus, recrutées et prises en charge au niveau de la maternité de la wilaya de Sidi Bel Abbès durant le premier trimestre 2020.

Nous avons procédé à une enquête épidémiologique rétrospective. Les données de ces patientes ont été recueillies à partir de leurs dossiers. Ces données ont été traitées par Excel (Microsoft Office® 2007).

Les paramètres étudiés sont les suivants :

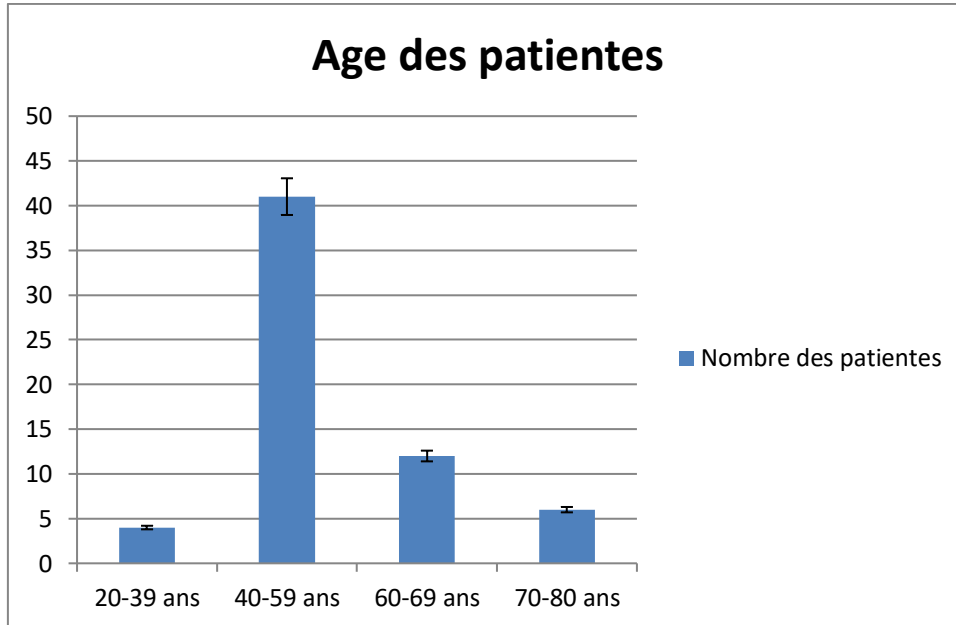
- L'âge des patientes
- L'âge de mariage
- L'utilisation de contraceptifs
- Le statut hormonal
- La parité (nombre d'accouchement)
- Les antécédents familiaux et médicaux

# CHAPITRE IV: RESULTATS ET DISCUSSION

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

### IV.1.RESULTATS

#### IV.1.1. L'âge des patientes



**Figure 09: Distribution des malades selon l'âge.**

Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 20 ans avec une moyenne d'âge de 50 ans et des extrêmes allant de 30 à 80 ans. Un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 40-59 ans.

Au-delà de 68 ans, on observe une nette diminution de l'incidence qui peut être attribuée à l'accroissement de la mortalité.

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

### IV.1.2. L'utilisation de contraceptifs

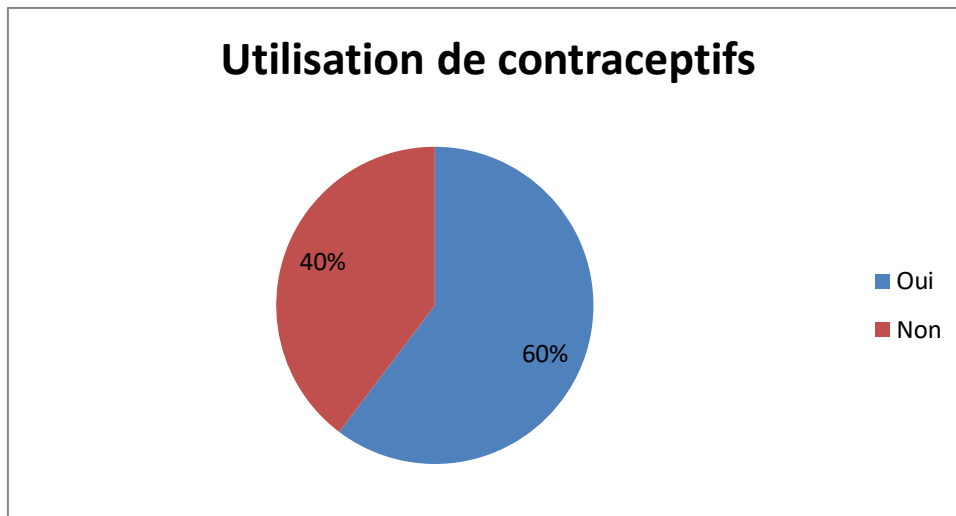


Figure 10 : Distribution des malades selon la contraception.

Les patientes qui utilisent des méthodes de contraception représentent 60% de notre population d'étude alors que celles qui n'en utilisent aucune représentent 40%.

### IV.1.3. Le statut hormonal

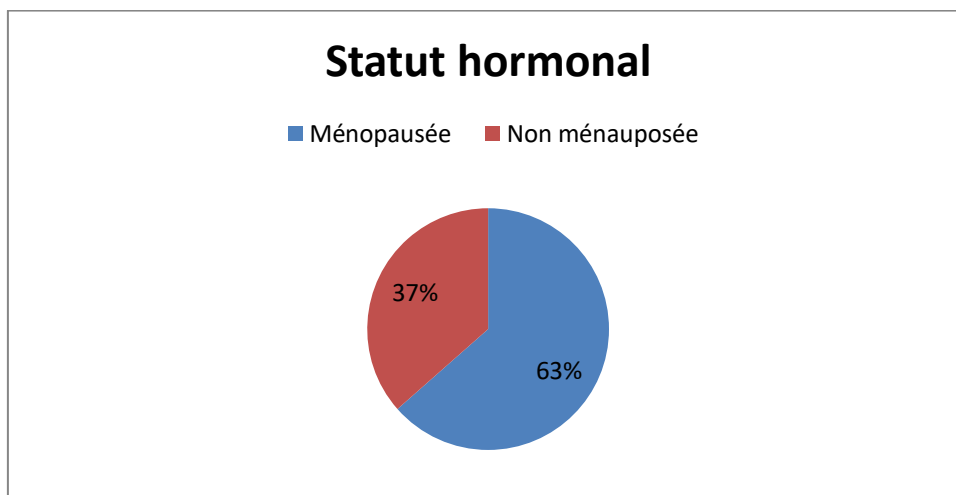


Figure 11: Distribution des malades selon le statut hormonal.

Avec 63.5% des cas, les femmes ménopausées représentent la majorité de notre population d'étude. La proportion restante est représentée par 37.5 % de femmes non ménopausées.

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

### IV.1.4. L'âge de mariage

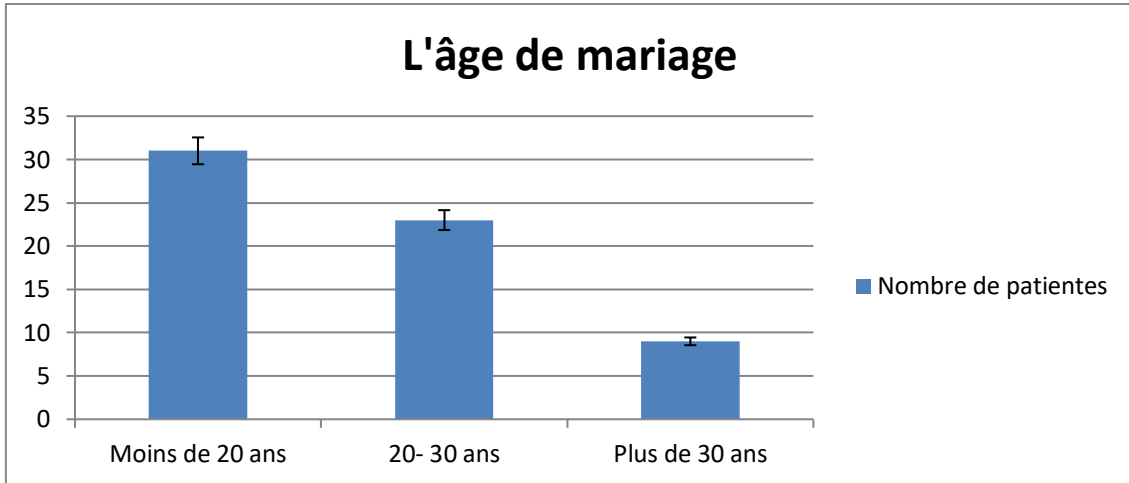


Figure 12: Distribution des malades selon l'âge de mariage.

Nos résultats mettent en évidence, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage. En effet, le mariage avant l'âge de 20 ans était noté dans 40,9% des cas.

### IV.1.5. La parité (Nombre de grossesse)

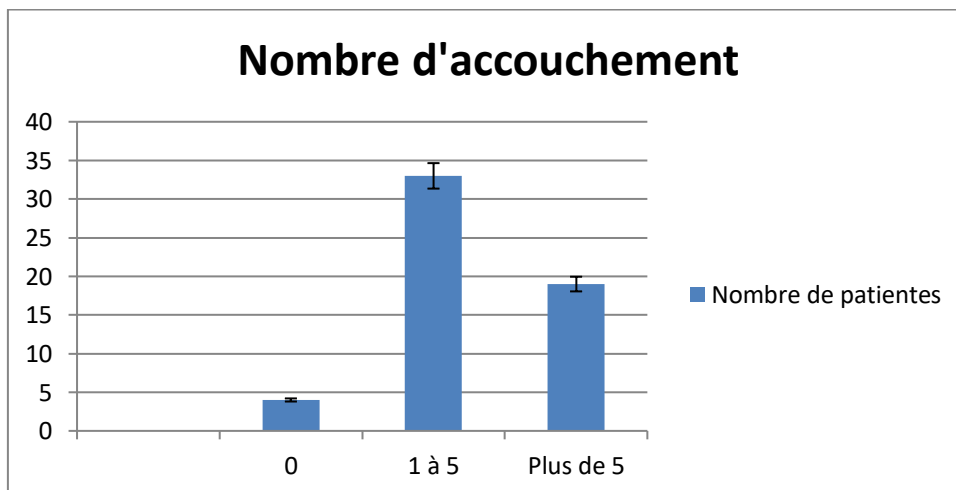


Figure 13: Distribution des malades selon la parité.

Nous avons relevé, dans notre population d'étude, une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en fonction du nombre d'accouchement. Alors que le nombre

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

de femmes sans enfants était le plus réduit, le sous-groupe de femmes avec plusieurs accouchements (supérieur ou égale à 5) était le plus représentatif dans notre étude.

### IV.1.6. Les antécédents familiaux et médicaux

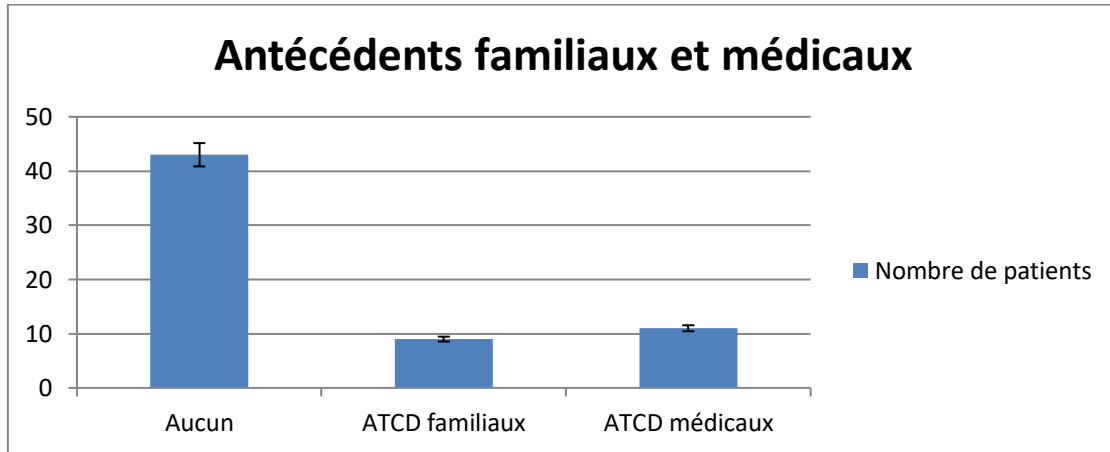


Figure 14: Distribution des malades selon les antécédents familiaux et médicaux

- Type d'antécédents médicaux

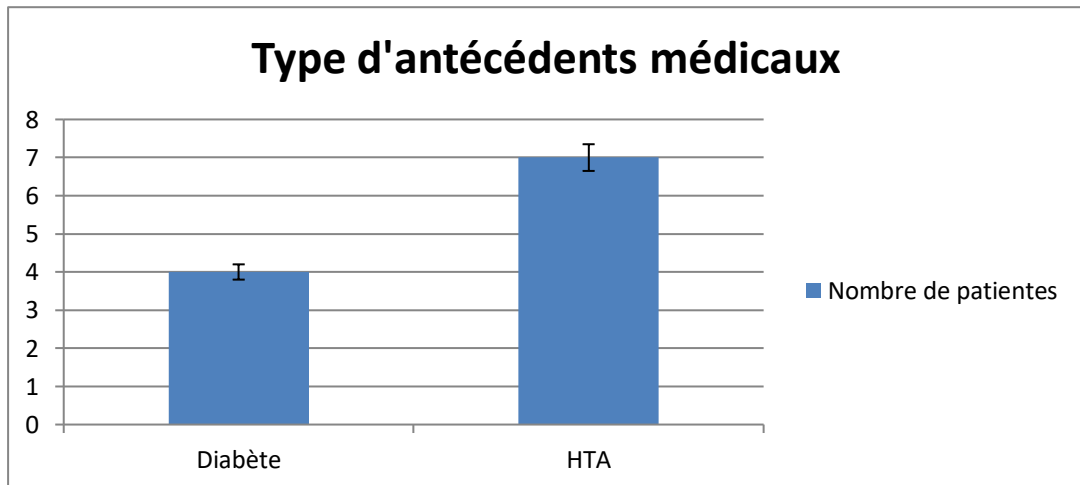
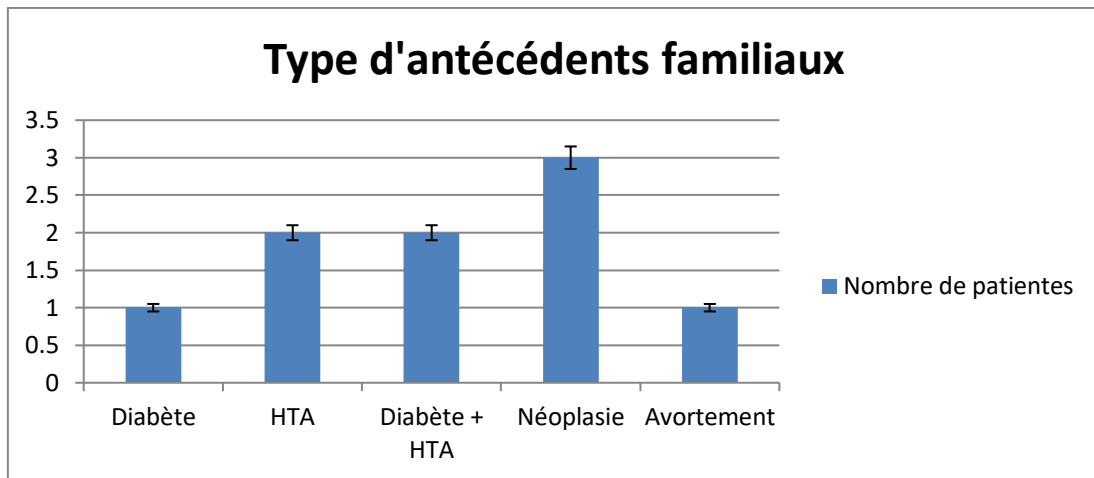


Figure 15: Distribution des malades selon le type d'ATCD médicaux

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

- Type d'antécédents familiaux



**Figure 16: Distribution des malades selon le type d'ATCD familiaux**

Nous avons constaté dans notre étude un nombre élevé de femmes sans ATCD familiaux. En second lieu on trouve plus de patientes avec des ATCD de type médical plus que de patientes avec des ATCD familiaux, l'antécédent le plus fréquemment retrouvé est l'hypertension artérielle.

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

### IV.2. DISCUSSION

En Algérie, le cancer du col de l'utérus est classé au deuxième rang en termes d'incidence après le cancer du sein. La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs de risques (Boublenza, 2015).

Les lacunes en termes de prévention par le dépistage seraient 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.

Vu l'importance de ce problème de santé et afin de contribuer à mieux cerner certains aspects de l'étiologie du cancer du col utérin en Algérie, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective qui a porté sur 63 patientes prises en charge au niveau de la maternité de Sidi Bel Abbès.

Plusieurs paramètres ont été prospectés dans cette étude.

Un certain nombre d'études épidémiologiques antérieures, concernant l'incidence du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge en Algérie ont été menées par plusieurs équipes (voir tableau 14).

**Tableau 06: Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge**

Auteur	Année	Âge [min-max]	Âge moyen
Bennour et al	1992	31-70	54
Yomi et al	1996	20-80	59
Meguenni et al	2006	45-54	49
Boublenza et al	2008	30-50	40
Notre Série	2020	30-88	59

Nos résultats concernant l'âge sont comparables à ceux obtenus par Bennour et al, ainsi que ceux rapportés par Yomi et al. La moyenne d'âge des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en Algérie est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux. Cela

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

peut être expliqué d'une part par la jeunesse de la population algérienne ainsi que la mortalité plus importante due à ce type de cancer dans notre pays.

Il est largement admis aujourd'hui que le comportement sexuel constitue un facteur de risque du cancer du col de l'utérus. La précocité du premier rapport sexuel, 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).

L'âge de mariage avant 20 ans et donc la précocité du premier rapport sexuel a été constaté avec un pourcentage de 41.98 dans notre série. Ces observations rejoignent d'autres rapportées par Mubiayi et al qui ont trouvé un taux de mariage précoce dans 50% de leur série. Ces observations permettent de conclure que l'activité sexuelle précoce accroît significativement le risque du cancer du col de l'utérus puisque des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions précancéreuses (Mubiayi et al., 2002).

Cependant, d'autres cofacteurs tel que l'état général, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer et sont nécessaires à la survenue d'un cancer du col de l'utérus.

Les données recueillies aujourd'hui sur l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus permettent de considérer le nombre d'accouchement comme un facteur de risque bien établi. En effet, il est décrit une augmentation du risque de développement du cancer du col utérin chez les patientes multipares (au-delà de 7 grossesses menées à terme) .

De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque reconnu (Hinkula et al., 2004).

Plusieurs auteurs comme Bigayi et al, Sahraoui et al, Priso et al, Bannour et al soulignent la contribution du nombre d'accouchement en combinaison avec le bas niveau

## CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

socio-économique comme facteur de risque impliqué dans le développement de cette pathologie cancéreuse. En effet, dans notre série, un grand nombre de patientes étaient multipares (5 accouchements ou plus). Ces résultats concordent avec ceux décrits par (Sahraoui et al., 2002) dont la multiparité est constatée dans 48% des cas.

Sur les 63 patientes recrutées dans notre étude, 76.5% des femmes sont ménopausées. Ces résultats sont comparables avec celles rapportés dans l'étude de Bannour et al qui indique que la proportion des femmes ménopausées était de 57% (Bennour et al., 1992). L'augmentation de la proportion de femmes ménopausées dans notre population pourrait être expliquée, en partie, par l'âge relativement tardif du diagnostic de cette pathologie.

Concernant l'usage de l'hormonothérapie contraceptive, il serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans.

Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (Luhna et al., 2013). Dans notre série, les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux (pilule contraceptive) représentent 58% des cas. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude de Balume et al réalisée en 2007 qui a trouvé un pourcentage de femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus utilisant la pilule contraceptive égal à 56 (Balume et al., 2007).

Dans les pays en voie de développement, l'insuffisance du suivi gynécologique est considérée comme un véritable facteur de risque dans le développement du cancer du col de l'utérus. La mise en place d'un programme de dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses du col est nécessaire pour une prise en charge efficace de la pathologie. Ce dépistage basé jusqu'à ces dernières années sur l'étude cytologique du Frottis Cervico-Utérin (FCU) réalisé à intervalle régulier dans la vie d'une femme pourrait conduire à un recul important de l'incidence de la maladie.

CHAPITRE V: CONCLUSION

**CHAPITRE V: CONCLUSION**

## CONCLUSION

### CONCLUSION

Le cancer du col utérin est un problème important de santé reproductive féminine, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès du au cancer chez la femme. Il touche les femmes entre 25 et 55 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales. Notre étude à montrer que la tranche d'âge la plus touché est celle des 40- 59 ans.

Les papillomavirus humain « HPV » qui se transmettent par voie sexuelle sont le principal facteur de risque du cancer du col utérin (99% des cancers utérins sont HPV positif), ainsi le début très jeune de l'activité sexuelle, la multiparité, le tabagisme, les contraceptions représentent les principaux facteurs de risque qui peuvent exposer à l'infection HPV.

L'évaluation des facteurs qui causent le cancer du col de l'utérus se résume par l'âge précoce du mariage (avant 20 ans), la multiparité (plus de 5 enfants), et l'utilisation des contraceptifs oraux durant plus de 10 ans.

Le traitement optimal de cette pathologie dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. La pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter précocement. C'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace.

Parallèlement à la modernisation et la simplification des moyens de prévention, il reste un domaine à développer : la responsabilité des femmes face à leur état de santé. Des études complémentaires seraient souhaitables pour mieux analyser les désirs des femmes, leurs craintes et leurs réticences face au dépistage du cancer du col utérin.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Alain S. ; Hantz S. ; Denis F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : p 5-19

**Aubin.F, Christiane Mougin et Jean-Luc Pretet (2003)** Structure et classification des Papillomavirus « Papillomavirus humains. Biologie etPathologie tumorale ». Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales

### Références bibliographiques

**Ashrafi, G., Brown, D., Fife, K., and Campo, M. (2006)** : Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins. *Virus Res* 120 208–11.

**Aho, J, C Hankis, C. Tremblay, and al.,** The Canadian Women's HIV study Group, and F. Coutiée. 2004 Genomic polymorphism of Human Papillomavirus type 52 predisposes to persistent infection. *J inf Dis* 190:46-52.

**Baba A., and Cătoi C. 2007** Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest.

**Basseman JG ; Lopes K. (2005)** . the epidemiology of humain papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads, vol. 41 , no.5. (612-620) .

**Bannour N., Boughizane S., Naifer R., and al., (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

**Bedell, M.A., Hudson, J.B., Golub, T.R., and al., (1991)** Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *Journal of Virology*, 65(5), 2254-2260.

**Belnap, D., Olson, N., Cladel, N., and al., (1996),** Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *JMol Biol* 259 249–63.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., and al., (2010)**, Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401 70–9.7.

**Bigayi T., Muteganya D., Dbigirimana V., and al., (1999)**. LE CANCER DU COL UTERIN AU CHU DE KAMENGE A PROPOS DE 35 CAS. *Médecine d'Afrique Noire* : 46 (3) 154-155.

**Bleeker, M., Berkhof, J., Hogewoning, C., and al., (2005)**, HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer* 92. 1388–92.

**Bousarghin, L., Touze, A., Gaud, G., and al., (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.

**Bouvard V. ; Storey A. ; Pim D. ; Banks L. ; (1994)** : Characterization of the human papilloma virus E2 protein : Evidence of transactivation and transrepression in cervical keratynocytes 52:1267-1276.

**Burk RD (1999)**: Human papillomavirus and the risk of cervical cancer. *Hosp Pract (Minneap)* 34:103-11; quiz 112.

**Bruni L, Diaz M, Castellsague X, and al., de sanjose S. 2010**. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *The journal of infectious diseases* 202:1789-1799.

**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.

**Carcopino X.; Henry M. ; Olive D. ; and al., (2011)** : *Medecin et maladies infectieuses* 41:68-79

**Chard, T., and Grudzinskas, J. (1994)**: *The Uterus*. Cambridge University Press.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Charlotte Boulade Ladame., (2009)** – cancer du col de l’utérus : étude de l’oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénovirus

**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 , yelemcen : p 24.

**Clertant P. ; Seif I (1984)** . A common function for polyoma virus large-t and papillomavirus el proteins . Nature , 311 (5983) : 276-279

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

**Culp, T., Budgeon, L., and Christensen, N. (2006)**, Human papillomaviruses bind a basal extracellular matrix component secreted by keratinocytes which is distinct from a membrane-associated receptor. *Virology* 347 147–59.

**Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J., and al., (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.

**Davy ,CE. Ayub; M. Jackson ; DJ , and al., (2006)** - HPV16 E1E4 protein is phosphorylated by Cdk2/cyclin A and relocalizes this complex to the cytoplasm. *Virology* . 3, no.49 (230-244) .

**Dell G; Wilkinson kw; Tranter R ; and al., (2003)** Comparison of the structure and properties of the E2 proteins from an oncogenic and a nononcogenic human papillomavirus. 334:979-91.

**De Villiers E, Fauquet C, Broker T, and al.,(2004)** Classification of papillomaviruses. *Virology*.324:17-27.

**Denis F. (1999)**. Les virus transmissibles de la mère à l’enfant .John Libbey Eurotext Paris. 461 pages. ISBN : 2-7420-0195-6.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Denny, L., Franceschi, S., de Sanjosé, and al., (2012),** Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 30 .168–174.

**Djigma, W.F., (2011)** \_Caractérisation moléculaire des papillomavirus Humains et leurs Coinfections avec les mycoplasmes chez les femmes VIH-séropositive et négatives à Ouagadougou.

**Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., and al., (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. Etat de connaissance.

**Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, and al., (2007).** Prévalence of HPV infection among females in the United State. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 297:813-819.

**E.M, De Villiers ; C. Fauquet ; T. Broker ; and al., (2004)** – Classification of papillomavirus *Virology* , 324 ( p. 17-27).

**Florin, L; Sapp, C; Streeck, RE; Sapp, M., (2002)**\_Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins. *J Virol* 76:1009-14.

**Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, and al., (2006).** Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 119:2677-2684.

**Gammouh N.; Isaacson E.; Tomaic v.; and al., (2009):** inhibition of HPV -16 E2. *Oncogene* 28:2299-304.

**Garcia-Closas, R., Castellsagué, X., Bosch, X., and Gonzalez, C. A.(2005),** The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis : A review of recent evidence. *Int J Cancer* 117 629–37.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., and al., (2010),** How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecol Obstet Fertil* 38 199–204.

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

**Haddad, R., Crum, C., Chen, Z., and al., (2008),** HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral Oncol* 44. 812–5.

**Hantz S, Alain S, Denis F.** Vaccins anti-papillomavirus et prévention du col de l'utérus. *Press Med.*2005 ;34 :745-53.

**Hadef K., Boublenza L., Moulessehouli S., et al., (2006) :** Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. *V* 5(1). 11-15.

**Hildesheim, A., Mann, V., Brinton, L. A., and al., (1991),** Herpes simplex virus type 2 : A possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 49. 335–340.

**Hinkula, M., Pukkala, E., Kyrrönen, P and al., (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.

**Hjartåker, A., Meo, M., and Weiderpass, E. (2010),** Alcohol and gynecological cancers : an overview. *Eur J Cancer Prev* 19 1–10.

**H., Tryggvadóttir, L., Wiklund, F., Skare, G., and., al. (2011),** Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 2541–50.

**IARC.** Globocan, 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>, consulté le 30 juin 2010.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Jauzein, f., (2009)** : Le virus HPV, cycle normal, génome et déclenchement du cancer.
- Kencouche Abdhalim (2014)** Le cancer du col de l'utérus : coinfection par papillomavirus humain et par l'epstein-barr virus. P05.
- Koskela, P., Anttila, T., Bjorge, T., and al., (2000)** Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 85, 35–39.
- Kyo, S., Inoue, M., Koyama, M., and al., (1994)**, Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis* 170. 682–5.
- Koushik A , A Ghosh, E Duarte-franco, P. Forest, and al.,.** 2005. The p53 codon 72 polymorphism and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Detection Prevention* 29; 307-316.
- Lancaster, W., and Olson, C. (1982)**, Animal papillomaviruses. *Microbiol Rev* 46 191–207.
- El aarji N. (2006)** : Les cancers du col utérin. A propos de 172 cas. Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, and al., (2013)** : GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
- Li, M., Beard, P., Estes, P.A., et al., (1998)** Intercapsomeric disulfide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J Virol* 72:2160-7.
- Luhna, P., Walker, J., Schiffman, M., and al., (2013)**, The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 128 265–70.
- Meguenni, S., El-Mehdaoui, S., Bandoui, D., and al., (1992)**: Détection du DNA des virus du papillome humain (HPV) dans les lésions génitales par hybridation moléculaire. *Arch Inst Pasteur*
- Mitsuishi, T., Ohsawa, I., Kato, and al., (2013)**: Molecular Cloning and Characterisation of a Novel Type of Human Papillomavirus 160 Isolated from a Flat Wart of an Immunocompetent Patient. *PLOS One* 8, e79592.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

**Moscicki A.B ; Shiboucki S.; Broering J. ; and al., (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.

**Monsonégo, J. (1988).** Dysplasies du col utérin et papillomavirus humains. Maloine.

**Monsonégo J. (2006).** Infection à papillomavirus. Etat de connaissances pratique et prévention vaccinale springer .2006 . P236.

**Monsonégo 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

**Manuel de Prise en charge Du cancer du col de l'utérus,** 2016, Repéré à <http://www.sante.dz/cancer/COL%202702.pdf>.

**Monsonégo, J.(2007).**Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer-Verlag Paris, France.

**Moscicki, A., and Palefsky, J. Updating (2012),** the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 30 24– 33.

**Morice P., Zafrani Y.,Uzen C., and al., (2007)** : prise en charge actuel du carcinome invasif du col uterin .Paris . Springer-Verlag France .P 276-288.

**Mougin, C., Bourgault-Villada, I., and Coursaget, P.(1997)** Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus. La presse médicale 38 , 1750–68.

**Munger K, Werness BA, Dyson N, and al., (1989):** Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. Embo J 8:4099-105

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**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.

**Munoz, N., Bosch, F., de Sanjosé, S., and al., (2003),** I. A. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348. 518–27.

**Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, and al., (1999).** Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's interagency, HIV Study Group. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999) 21:33-41.

**Nahet A., Boublenza L. , Hassaine H., and al., (2015) :** Affiliated with Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agro-alimentaire, au Biomédical et à l'Environnement (LAMAABE)., Université de Tlemcen, ex. Complexe Biomédical, Imama. V 7(4).168-172.

**Nyitray, A., Lin, H., Fulp, W., and al., (2013),** The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. *J Infect Dis* 209 1007–15.

**OMS (2007).** La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Organisation Mondiale de santé. Suisse. Genève .

**OMS.** Chapitre1-contexte général. In;In lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève; OMS: 2007. P15-26. Genève.

**Park, H., Lee, S., Lee, I., and al., (2012)** Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants : relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology* 12., 9–80.

**Pereira, R., Hitzeroth, I., and Rybicki, E.(2009) :** Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol* 154 (2009), 187–97.

**Pisaneschi M.(2009) :** Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz p19.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, and al., (1999).** Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (VIH)-positive and high-risk HIV-négative women. *Journal of the National Cancer Institute* 91:226-236.

**Riethmuller, D., Ramanah, R., Pretet, J., and Mouglin, C.(2008),** Intégration du test HPV dans le dépistage primaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37 S139–51.

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

**Rouquille N. (2009)** – papillomavirus et cancer associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale.

**Sagna M ; Tani , (2012)** Caractérisation moléculaire du VIH et du papillomavirus humain chez les femmes en âge de procréer infectées et diagnostic précoce par PCR du VIH chez leur enfants au centre médical Saint Camille et au CERBA – Ouagadougou .

**Sasagawa, T., Shimakage, M., Nakamura, M., and al., (2000),** Epstein-Barr Virus (EBV) Genes Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer : A Comparative Study With Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Hum Pathol* 31:18–26.

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

**Sahraoui S., Bouras N., Acharki A., and al., (2002)** : Adénocarcinome du col utérin. étude rétrospective de 83 cas. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 30 (4). 291-298

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

**Siegel, C., Andreotti, R., Cardenas, and al., (2012),** A. C. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 9 395–402.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Silverberg, M., Thorsen, P., Lindeberg, H., and al., (2003)**, Condylomain pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 101. 645–52.

**Singer, A., and Jordan, J.(2006)** : The functional anatomy of the cervix, the cervical epithelium and the stroma. In *The cervix*, second edition ed. Blackwell Publishing Ltd.

**Stauffer, Y; Raj, K., (1998)**\_infectious human papillomavirus type 18 pseudovirions . *J Mol Biol* 283:529-36.

**Société canadienne du cancer, 2016**, Repéré à <http://www.cancer.ca/fr-ca/preventions-and-screening/be-aware/family-genetics/cancer-thate-are-known-to-behereditary/?region=on>

**Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta J.** Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *The journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 43:55-25, S25.e21-41.

**Thorland,EC ; Myers,SL ; Persing, DH ; and al., (2000)** – Humain papillomavirus type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites.

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

**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.

**Wu SY. ; Chiang CM. ; (2007)** : The double chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation. *J Biol Chem* 282:13141-5

**YOMI J., MONKAM G., TAGNI D., DOH A. (1996)**: Traitement des cancers du col utérin: notre expérience à l'Hôpital generalde Yaoundé à propos d'une série de 111 malades. *Médecine d'Afrique Noire*, 43 (3) : 150-154.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Zeng, X., Xiong, P., Wang, F., Li, C., Yao, J., and 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. 1

**Ziegert , C; Wentzensen ,N ; Vinokurova , S ; and al., (2003)** – A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques . Oncogene22:3977-84.