



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département :** Biologie Animale

**قسم :** بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'Est algérien

---

**Présenté et soutenu par :** *MAHCENE Afaf*

**Le :** 21/06/2016

*NOURI Imène*

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** *Pr SATTI D* (Professeur - UFM Constantine).

**Rapporteur :** *Pr DJEKKOUN R* (Professeur - U Constantine III).

**Co-encadreur :** *Dr KHACHA H* (Doctorante - UFM Constantine).

**Examineurs :** *Dr REZGOUNE-CHELLAT D* (MCA- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2015 – 2016*

# Remerciements

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

*Nous tenons à remercier vivement Pr. DJEKOUN R, qui nous a permis de suivre les étapes de notre travail et de faire notre stage.*

*Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire.*

*Un merci à Pr. SATTIA D qui nous fait l'honneur de la présidente de jury.*

*Ainsi que Dr. REZGOUNE-CHELLAT D pour nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.*

*Un grand merci à Dr. KHACHA pour ses conseils précieux et son encouragement pendant toute l'année.*

*Nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre formation et tous qui ont participé de près ou de loin à ce modeste travail.*

## Résumé

---

### Résumé :

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 81 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine et ce entre Janvier et Décembre 2015.

Les résultats de notre étude confirme 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 clefs :** Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, Epidémiologie, étude rétrospective.

### **Epidemiological study of cervical cancer in Constantine region.**

#### **Abstract:**

Infections with human papillomavirus are recognized among the most frequent of infections sexually transmissible .while most Hpv infections are subclinical and transmit persistent genital infection with certain viral genotypes may lead to development of cervical cancer of the uterus.

Cervical cancer is global public health problem, it causes significant morbidity and high mortality .with more than 500 000 new cases and 300 000 deaths

The objectif of our work is having conducted a retrospective study of 81 cases of cervical cancer supported in the oncology radiation-therapy service CHU ben badis Constantine between January and December 2015.

The results of our study confirmed the role of several risk factors like age, age of marriage, multiparity, taking contraception in the development of cervical cancer.

**Keywords:** Human Papilloma virus, cervical cancer, Epidemiological study, retrospective study.

## دراسة وبائية لسرطان عنق الرحم في منطقة قسنطينة.

### ملخص :

تعتبر الاصابة عن طريق فيروس الورم الحليمي البشري الاكثر شيوعا بين الامراض المنقولة جنسيا , اصابة الاعضاء التناسلية باستمرار ببعض التراكيب الفيروسية قد يؤدي الى الاصابة بسرطان عنق الرحم سرطان عنق الرحم هو مشكلة صحة حول العالم ,لانه يتسبب في اصابات كبيرة و معدل وفايات مرتفع باكثر من 500000 حالة و 300000 حالة وفاة كل سنة حول العالم

الهدف من عملنا هو دراسة رجعية ركزت على 81 حالة اصابة بسرطان عنق الرحم تعالج في قسم الاورام والاشعاع بمستشفى الدكتور بن باديس قسنطينة بين جانفي و ديسمبر 2015

تؤكد نتائج دراستنا دور عدة عوامل خطر كالعمر عمر الزواج و تكرار الولادات و وسائل منع الحمل في تطور سرطان عنق الرحم.

**الكلمات المفتاحية :** فيروس الورم الحليمي البشري, سرطان عنق الرحم, دراسة وبائية دراسة رجعية.

# *Abréviations*

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CIN : cervical intraepithelial Neoplasia

EBV : Epstein-Barr virus

FCU : frottis cervico-utérin

HPV : Human papillomavirus

IARC : International Agency for Research on cancer

IST : Infections sexuellement transmissibles

LCR : long control région

Pap : Papanicolaou

Pb : paire de base

PML : ProMyelocytic Leukemia

pRb : protéine du rétinoblastome

POL : phases ouvertes de lecture

SV40 : virus simien 40

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# *Liste des figures*

<b>Figure 01</b> : Représentation d'une Particule Virale d' HPV	04
<b>Figure 02</b> : structure de la capside des papillomavirus	04
<b>Figure 03</b> : Représentation schématique du génome d'HPV16	06
<b>Figure 04</b> : Répartition mondiale des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV	10
<b>Figure 05</b> : Cycle viral d'HPV	11
<b>Figure 06</b> : Attachement et pénétration de l'HPV	12
<b>Figure 07</b> : Utérus d'une femme en âge de procréer	16
<b>Figure08</b> : Développement histologique du cancer du col	17
<b>Figure 09</b> : La distribution de notre population d'étude selon l'âge	23
<b>Figure 10</b> : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.	24
<b>Figure 11</b> : La distribution de notre population d'étude selon la parité.	25
<b>Figure 12</b> : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de grossesse.	27
<b>Figure13</b> : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.	28
<b>Figure14</b> : La distribution de notre population d'étude selon la contraception.	28
<b>Figure 15</b> : La distribution de notre population d'étude selon le statut hormonal.	29
<b>Figure 16</b> : La distribution de notre population d'étude selon les stades.	30
<b>Figure 17</b> : La distribution de notre population d'étude selon le type histologique.	30
<b>Figure 18</b> : Distribution de notre population selon la wilaya d'origine.	32

# *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1 :</b> Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus	05
<b>Tableau 2 :</b> Classification des HPV	08
<b>Tableau 3:</b> Distribution des types d'HPV selon leur tropisme	09
<b>Tableau 4:</b> Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	10
<b>Tableau 5 :</b> Classification clinique des cancers du col utérin	18
<b>Tableau 6 :</b> Distribution de notre population d'étude selon l'âge.	23
<b>Tableau 7 :</b> Distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.	24
<b>Tableau 8 :</b> Distribution de notre population d'étude selon la parité.	25
<b>Tableau 9 :</b> Distribution de notre population selon l'âge de grossesse	26
<b>Tableau 10 :</b> Distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation	27
<b>Tableau 11 :</b> Distribution de notre population selon les stades	29
<b>Tableau 12 :</b> Distribution des malades selon les antécédents	31
<b>Tableau 13 :</b> Distribution de notre population selon la wilaya d'origine	32
<b>Tableau 14 :</b> Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge.	33



# *Table des matières*

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Les papillomavirus humain (HPV)</b>	
<b>1. Histoire naturelle des HPV .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Descriptions et caractéristiques .....</b>	<b>4</b>
<b>3. Génome des HPV.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Classification des HPV .....</b>	<b>6</b>
4.1. Selon la séquence génomique .....	7
4.2. Selon le tropisme .....	9
4.3. Selon le potentiel oncogène.....	9
<b>5. Cycle viral .....</b>	<b>11</b>
5.1. Infection primaire de l'épithélium.....	11
5.2. Phase de maintenance .....	12
5.3. Phase de prolifération.....	13
5.4. Phase d'amplification.....	13
5.5. Phase d'assemblage .....	13
<b>6- Mode de transmission .....</b>	<b>14</b>
6.1. Transmission sexuelle .....	14
6.2. Transmission non sexuelle .....	14
<b>7- Mécanisme cellulaire de transformation maligne .....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre II : Le cancer du col de l'utérus</b>	
<b>1- L'anatomie du col de l'utérus .....</b>	<b>16</b>
<b>2-Histoire naturelle du cancer du col utérin .....</b>	<b>16</b>
<b>3-Définition du cancer du col de l'utérus .....</b>	<b>17</b>
<b>4- Epidémiologie de cancer du col de l'utérus .....</b>	<b>18</b>

<b>5-Les facteurs de risque .....</b>	<b>19</b>
<b>6-Le traitement du cancer du col de l'utérus .....</b>	<b>20</b>
6.1. La chirurgie .....	20
6.2. La radiothérapie.....	21
6.3. La chimiothérapie.....	21

**Partie pratique**

<b>Patients et méthodes .....</b>	<b>22</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>23</b>
<b>1-Les facteurs de risque.....</b>	<b>23</b>
1.1 L'âge des patientes .....	23
1.2. L'âge de mariage.....	24
1.3. La parité (Nombre de grossesse).....	25
1.4. L'âge de la grossesse .....	26
1.5. Le motif de consultation .....	27
1.6. Les contraceptions .....	28
1.7. Le statut hormonal .....	29
<b>2. Etude clinique .....</b>	<b>29</b>
2.1.Les stades .....	29
2.2. Le type histologique .....	30
2.3. Les antécédents personnels et familiaux .....	31
<b>3. Niveau socioéconomique.....</b>	<b>32</b>
3.1.La wilaya origine .....	32
<b>Discussions .....</b>	<b>33</b>
<b>Discussion générale .....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>

**Résumés**

# INTRODUCTION

## 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.

En effet, ils 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 dont celui du col utérin est le plus important.

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.

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

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde.

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 100000 femmes. Ainsi, cette pathologie est classée au deuxième rang après le cancer du sein durant cette période. En 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer.

## **Introduction**

---

Dans le cadre de réalisation de mémoire de Master et à travers ce modeste travail de recherche, nous avons mené une enquête épidémiologique, rétrospective, ayant portée sur 87 cas du cancer du col utérin, pris en charge dans le service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine pour l'année 2015 (entre le 01 Janvier et le 31 Décembre 2015).

**PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I**

## **LES PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)**

**1. Histoire naturelle des papillomavirus**

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

Sont 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 chez 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 transmis 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).

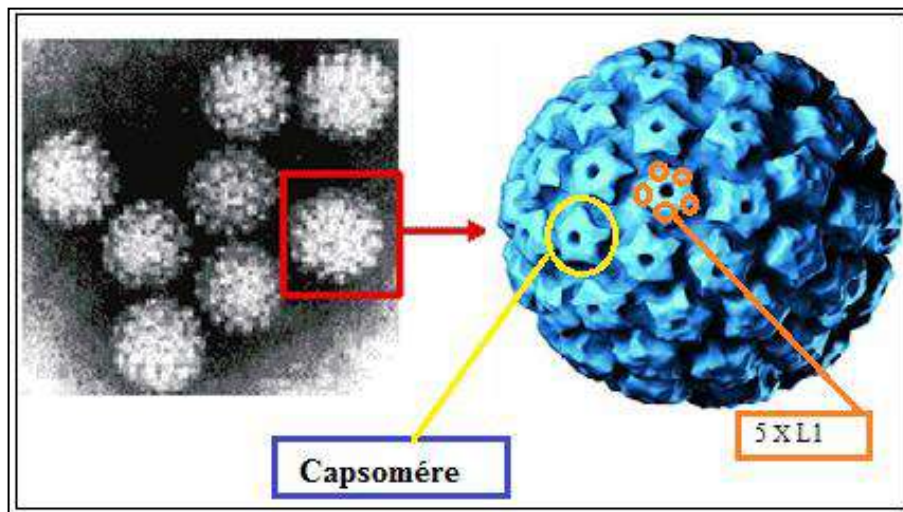


## 2. Descriptions et caractéristiques

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés, composés exclusivement de protéines virales (Aubin, 2003), présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Mougin et al., 1997).

Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ (Monsonogo, 2006).

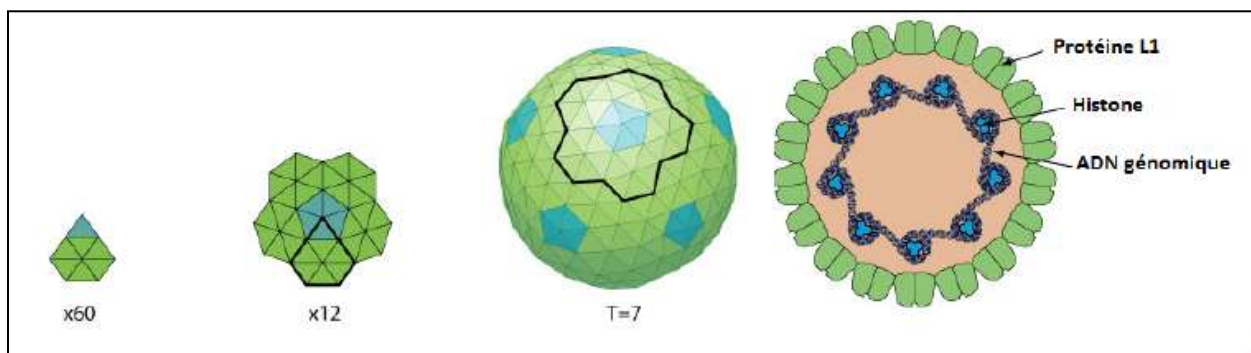
Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard *et al.*, 2010).



**Figure 01** : représentation d'une particule virale de HPV : modèle Atomique de la capside et modèle schématique (Bousarghin, 2009).

### ➤ La capside

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

### 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 polycistroniques. (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** : elle comporte les POL des protéines de structure L1, L2. (Monsenego, 2006)

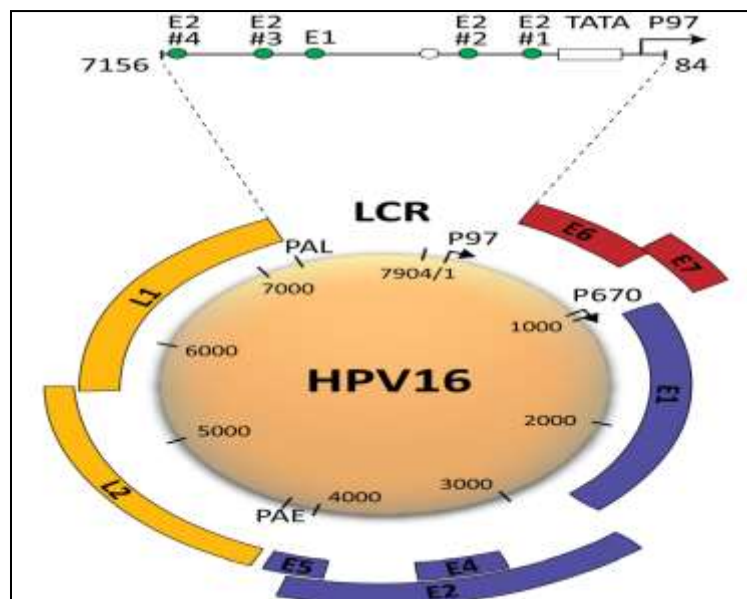
**Tableau01** : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus (Monsenego ,2007)

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

- **La région non codante LCR (LONG CONTROL REGION)**

Cette dernière renferme deux promoteurs majeurs. Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif.

Les 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).



**Figure03** : 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).

#### 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 vacuolisant du signe (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 :

#### **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).

La classification des HPV est présentée dans le tableau :

**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

#### 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).

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])

#### 4.3. Selon le potentiel oncogène

Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon le risque à 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 oncogène 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

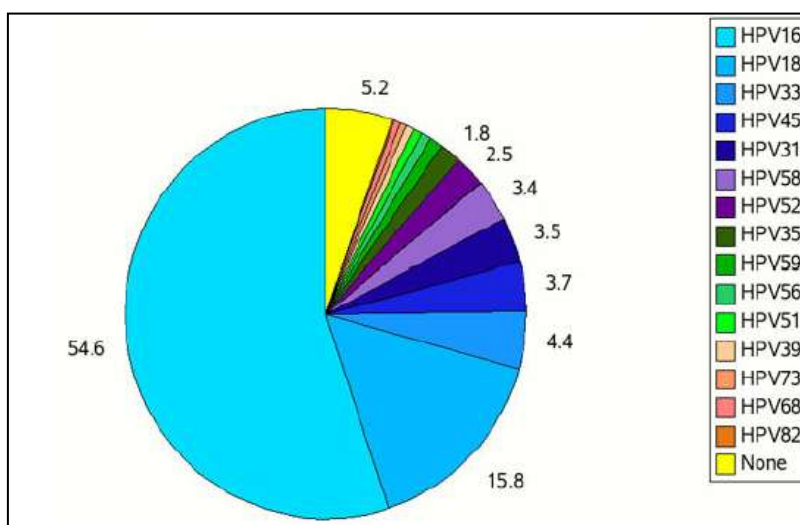
Il s’agit des types 6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,81 et 89 qui sont responsables des lésions bénignes , telles que les condylomes acuminés (Munoz et al, 2006) .

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

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

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).

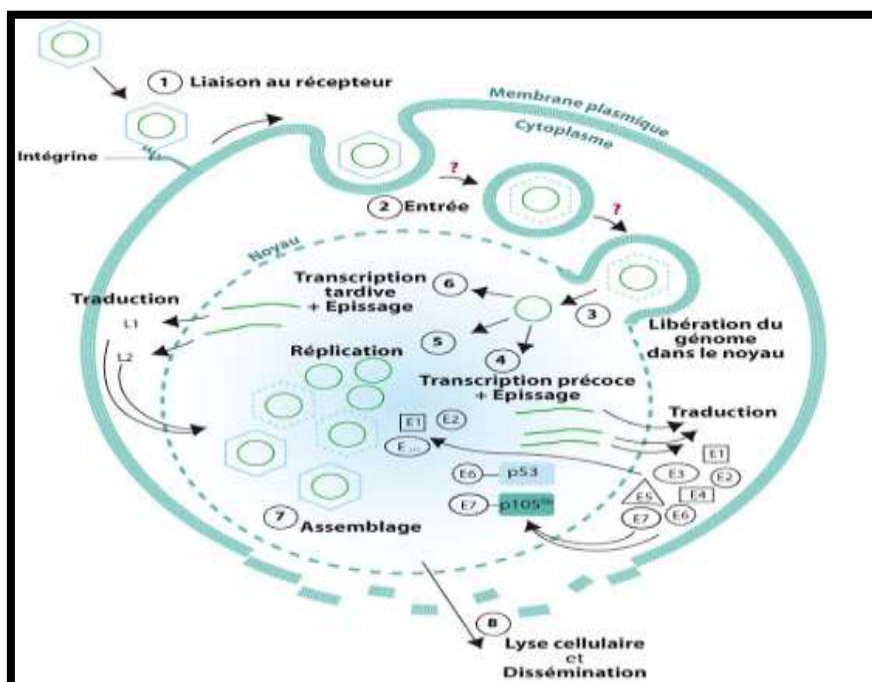


**Figure 04** : Répartition mondiale des cancers du col de l’utérus en fonction des types d’HPV

(Munoz *et al.*, 2006).

## 5. Cycle viral

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Chiah, 2014). L'ensemble des événements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes :



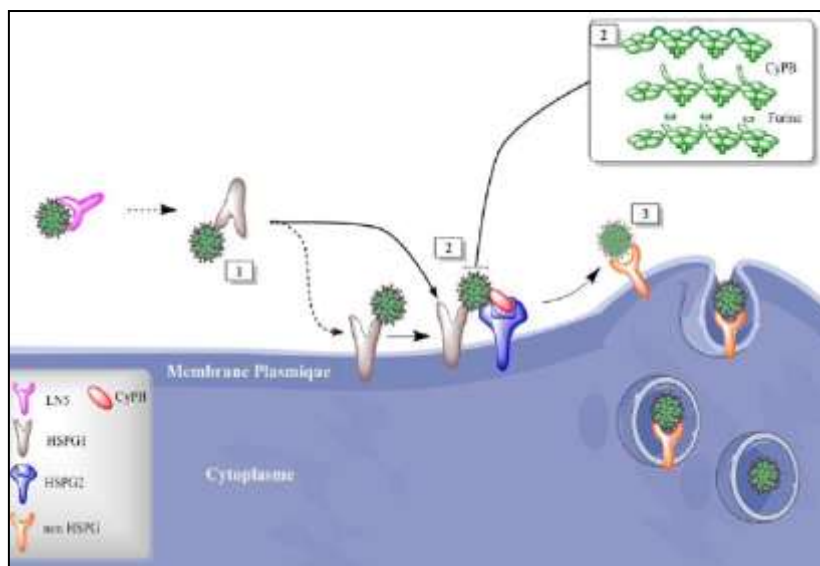
**Figure 05** : Cycle viral d'HPV (Rouquouille, 2009)

### 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 impliqués 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 capside L2 (Li, 1998).





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

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

### 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 supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Ainsi, au cours de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellules entretenant le virus sous forme épisomique (Doorbar, 2005).

### 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).

### 5.5. Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. 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 capside 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 structurenucléaires : les PML (ProMyelocytic Leukemia) (Florin *et al.*, 2002).

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 capsid 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'encapsidation (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 la détection des particules virales par le système immunitaire. ( Ashrafi *et al.*, 2002).

## 6- Mode de transmission

### 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'infections 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.*, 2005a,b) 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.

### 6.2-La transmission non sexuelle

#### ➤ Transmission mère-enfant

Il apparait 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 que la présence d'HPV au niveau de caduques et de syncytiotrophoblaste lors d'avortements spontanés ou dans le liquide amniotique après amniocentèse (Riethmuller *et al.*, 2008).

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

La perte de l'expression épisomale d'E2 associée à l'activation endogène de l'antigène viral et 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).

# **CHAPITRE II**

## **LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

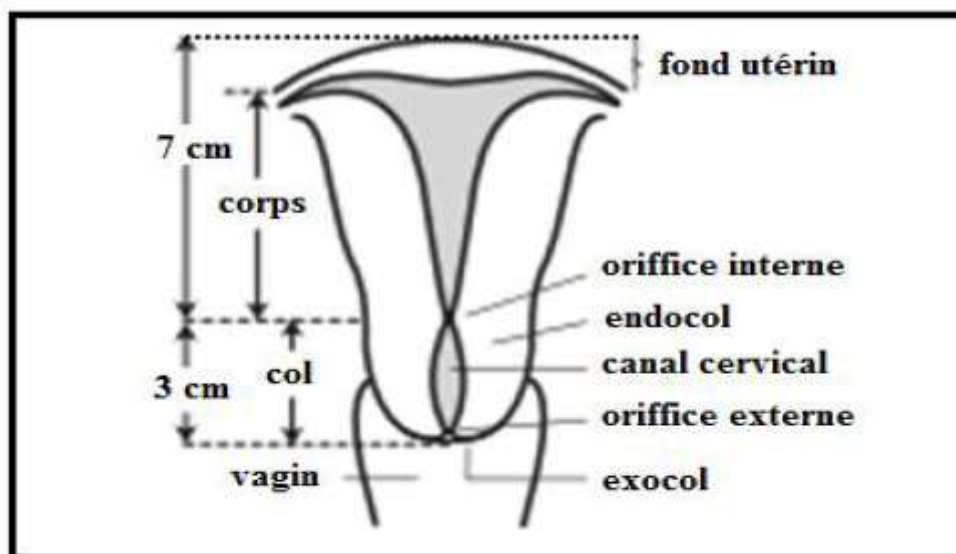
### 1- L'anatomie du col de l'utérus

L'utérus, un muscle lisse creux ayant une forme de poire, possède des parois épaisses. Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre (kenchouche.2014).

La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol". C'est la partie aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum (Chard and Grudzinskas, 1994).

La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol". Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe (Sellors et Sankaranarayanan, 2004) .

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).



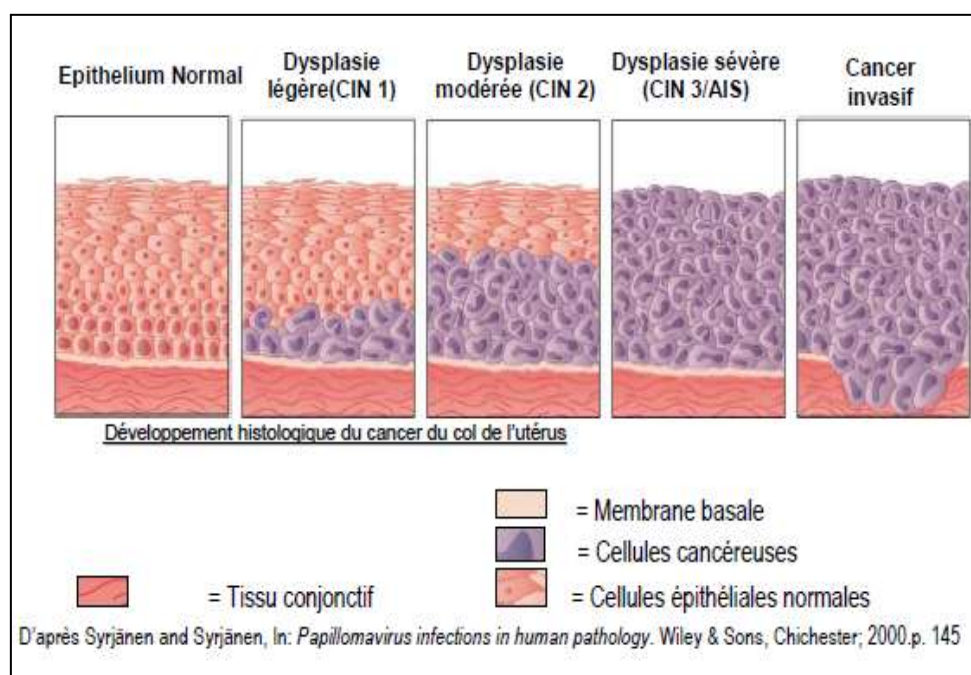
**Figure 07** : utérus d'une femme en âge de procréer (OMS ,2007) .

### 2-Histoire naturelle 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. Il est donc important de localiser 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 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'une néoplasie cervical intraépithélial (CIN). 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).



**Figure08** : développement histologique du cancer du col (Pisaneschi, 2009) .

### 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-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signe d'alerte et en général il touche les femmes jeunes entre 30 et 50 ans (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 avec 10% à 20% des cancers (Duport, 2008).

**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

#### 4- Epidémiologie de cancer du col de l'utérus

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 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, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés. 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.

Le cancer du col utérin est responsable de plus de 231.000 décès par an dont plus de 80 % dans les pays en développement, où on retrouve les taux de mortalité les plus élevés dans le monde (16). Cette mortalité est d'environ 4,6 pour 100.000 femmes par an (El aarji, 2006).

### 5-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).

Ils existent encore d'autres facteurs influençant l'incidence de ce cancer. Ils seront décrits ci-dessous :

**5.1. 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).

**5.2. 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 consommation alcoolique majore le risque d'infection à HPV, et donc indirectement le risque de cancer du col (Hjartåker *et al.*, 2010).

**5.3. Multiparité** : Il est décrit une augmentation du risque de développement de carcinomes épidermoïdes 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 (Hinkula *et al.*, 2004).

**5.4. 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).

**5.5. Immunodépression** : Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseurs (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).

**6. 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).

**7. 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 (Hildesheim *et al.*, 1991), l'Epstein-Barr virus (EBV) (Sasagawa *et al.*, 2000) ou encore *Chlamydiae trachomatis* favorise le développement du cancer du col de l'utérus (Koskela *et al.*, 2000).

**8. 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).

## 6-Le traitement du cancer du col de l'utérus

### 6-1 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 excision 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,
- Une hystérectomie. La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par coelioscopie ou par laparotomie. Le traitement chirurgical peut être exclusif.

### **6-2 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) ou après (radiothérapie adjuvante). La radiothérapie néo-adjuvante est réalisée avant la chirurgie. 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.
- La radiothérapie adjuvante 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.

### **6-3 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 radiochimiothérapie 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**

**PATIENTS  
ET  
TÉMOINS**

### I- Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 87 patientes incluses dans notre étude avec un cancer du col de l'utérus, recrutées et prises en charge au niveau du service d'oncologie-radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine, entre Janvier 2015 et Décembre 2015.

Nous avons procédé à une enquête épidémiologique rétrospective.

Les données de ces patientes ont été recueillies à partir des dossiers. Ces données ont été traitées par Excel (Microsoft Office® 2013).

Les paramètres étudiés sont les suivants :

- Âge
- Âge de mariage,
- Motif de consultation,
- Parité,
- La wilaya origine,
- Les antécédents personnels et familiaux
- Type histologique,
- La Fonction
- Stade de la maladie,
- Les méthodes de contraceptions utilisées,
- Le statut du cycle menstruel

**RÉSULTAT  
ET  
DISCUSSION**



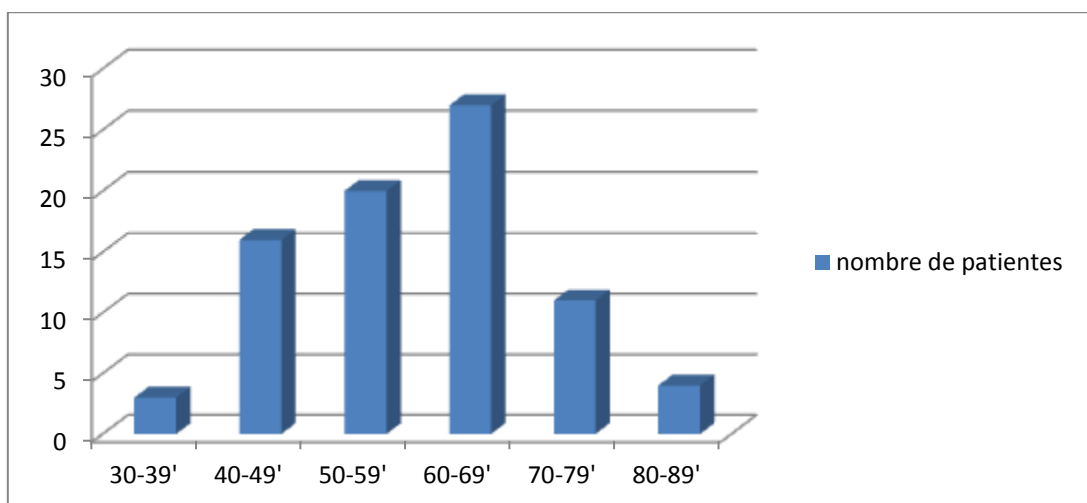
### Résultats

#### 1. Les facteurs de risque

##### 1.1. L'âge des patientes

**Tableau6:** La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges.

Age	Nombre de patientes	%
30-39'	3	3,7
40-49'	16	19,8
50-59'	20	24,7
<b>60-69'</b>	<b>27</b>	<b>33,3</b>
70-79'	11	13,6
80-89'	4	4,9
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>



**Figure9:** La distribution de notre population d'étude selon les tranches d'âges.

## Résultats et discussion

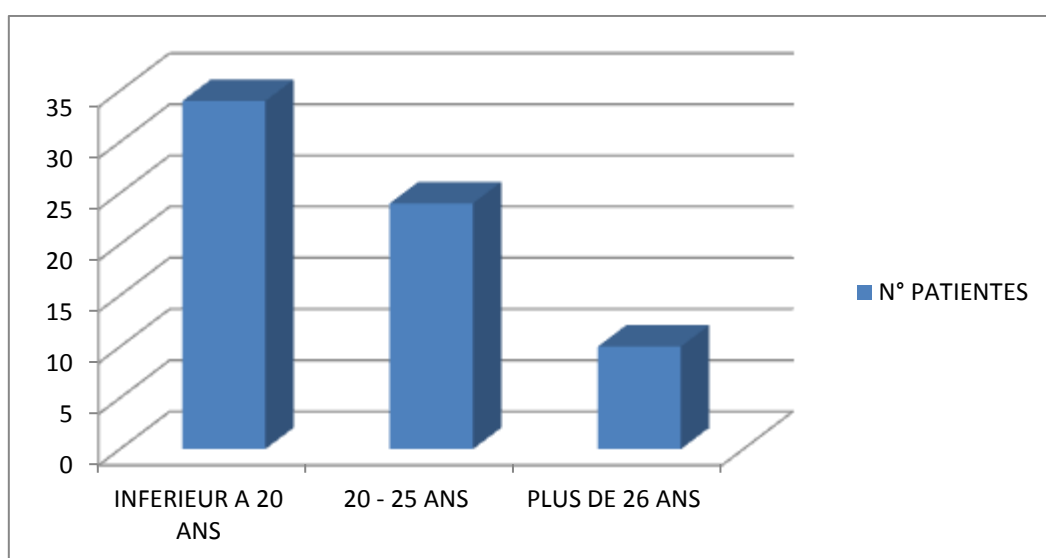
Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 30 ans avec une moyenne d'âge de 59 ans et des extrêmes allant de 30 à 88 ans. Un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [60-69] ans, qui représente 33,3% de notre série.

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

### 1.2. L'âge de mariage :

**Tableau 7** : La distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

Age du Mariage	Nombre de patientes	%
<b>Inférieur à 20 ans</b>	<b>34</b>	<b>41,9</b>
20 – 25 ans	24	29,6
Plus de 26 ans	10	12,3



**Figure 10**: distribution de notre population d'étude selon l'âge de mariage.

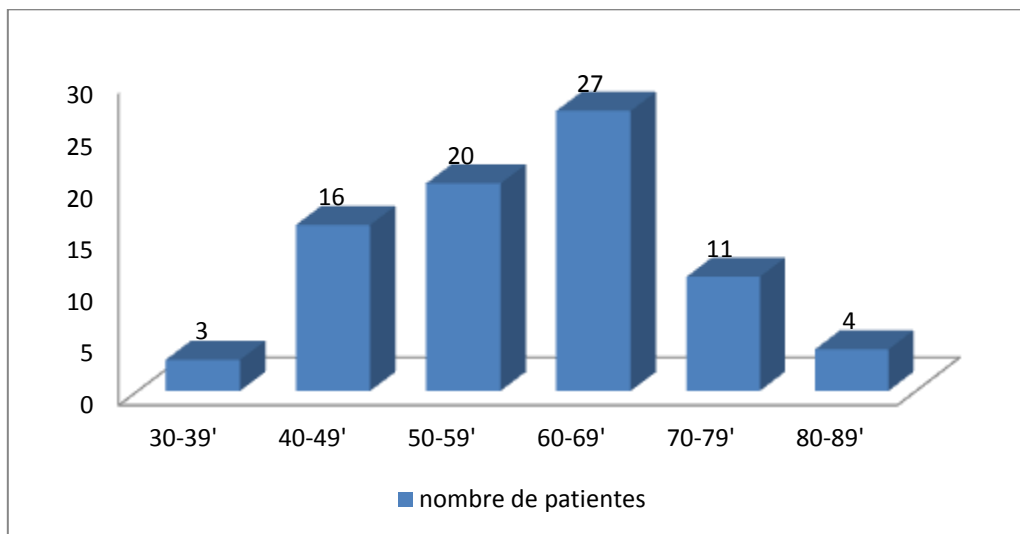
Nos résultats mettent en évidence, dans notre étude, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage. En effet, le mariage avant l'âge de 20 ans était noté dans 41,9% des cas.

## Résultats et discussion

### 1.3. La parité (Nombre de grossesse) :

**Tableau8** : La distribution de notre population d'étude selon la parité.

Nombre de Grossesse	Nombre de patientes	%
0	2	2,47
Non Précise	2	2,47
1-3'	7	8,64
4-6'	31	38,27
<b>Supérieure à 7</b>	<b>39</b>	<b>48,1</b>
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>



**Figure 11**: La distribution de notre population d'étude 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 de grossesses. Alors que le groupe des femmes sans enfants était le plus réduit, le sous-groupe des grandes multipares (parité supérieure ou égale à 7) était le plus représentatif dans notre étude (48,1%).

## Résultats et discussion

---

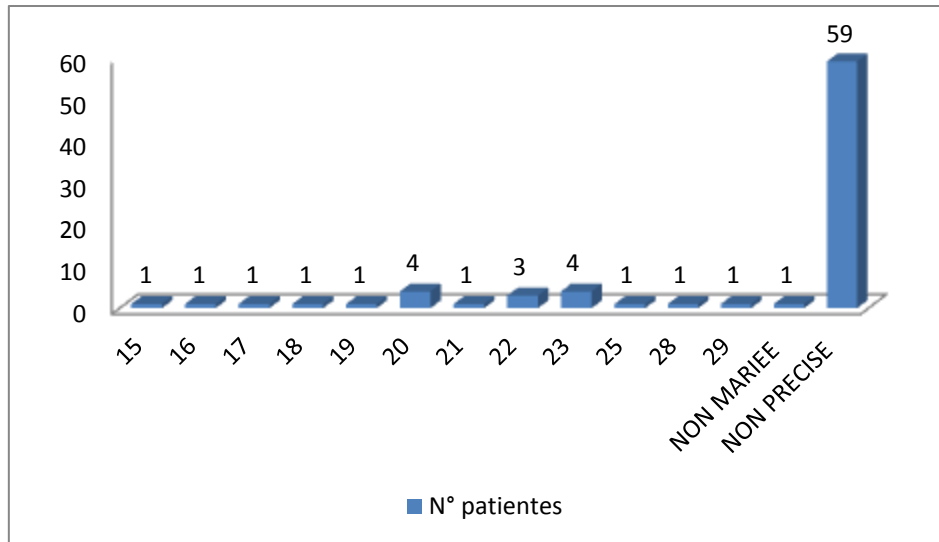
### 1.4. L'âge de la grossesse

**Tableau9** : La distribution de notre population selon l'âge de grossesse

Age de première grossesse	Nombre de patientes	%
15	1	1,23
16	1	1,23
17	1	1,23
18	1	1,23
19	1	1,23
20	4	4,94
21	1	1,23
22	3	3,70
23	4	4,94
25	1	1,23
28	1	1,23
29	1	1,23
Non Mariée	1	1,23
Non Précise	59	72,84

Nous remarquons que dans notre série l'âge de la 1<sup>ère</sup> grossesse n'a pas été précisé (environ 73%) mais chez 10% des patientes la première grossesse a été conçue à un âge  $\leq 20$ ans ce qui témoigne d'une précocité du premier rapport sexuel.

## Résultats et discussion



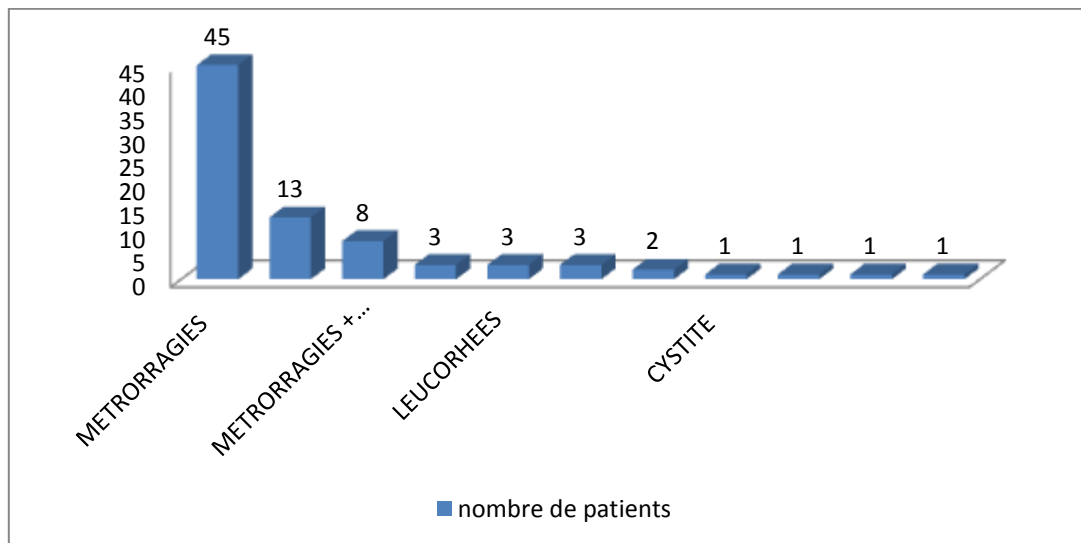
**Figure12** : La distribution de notre population selon l'âge de grossesse

### 1.5. Le motif de consultation

**Tableau10** : La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation

Signes cliniques	Nombre de patientes	%
<b>Métrorragies</b>	<b>45</b>	<b>55,5</b>
<b>Douleurs pelviennes+métrorragies</b>	<b>13</b>	<b>16,05</b>
Métrorragies + Leucorrhée	8	9,88
<b>Cancer sur grossesse</b>	<b>3</b>	<b>3,70</b>
Leucorrhée	3	3,70
Saignement postcoïtal	3	3,70
Douleurs pelviennes + Métrorragies + Leucorrhée	2	2,47
Cystite	1	1,23
Douleurs pelviennes + Leucorrhée	1	1,23
Infection+ Prurit Vaginal	1	1,23
Saignement Post Coïtal + Douleurs pelviennes	1	1,23
Total	81	100

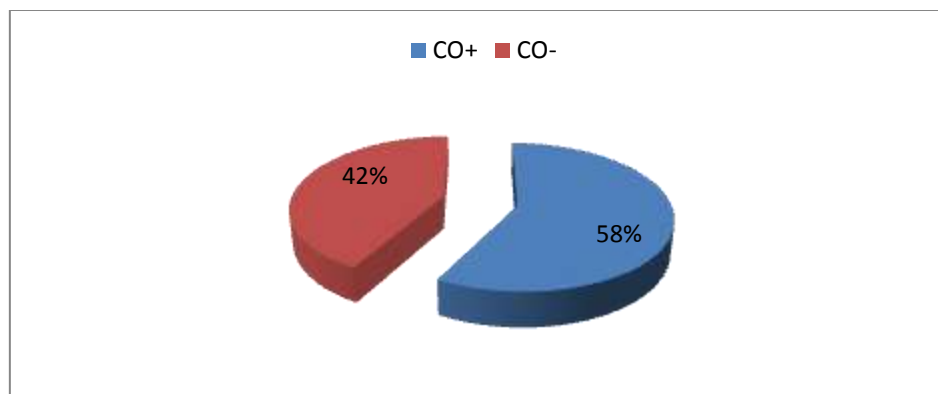
## Résultats et discussion



**Figure 13:** La distribution de notre population d'étude selon les motifs de consultation.

Nous avons constaté dans notre étude que les métrorragies étaient le signe clinique révélateur et le maître symptôme soit un taux de 55.56%. En second lieu on trouve les douleurs pelviennes présentes dans 16.05% des cas. Et 03 cas de cancers sur grossesse

### 1.6. Les contraceptions

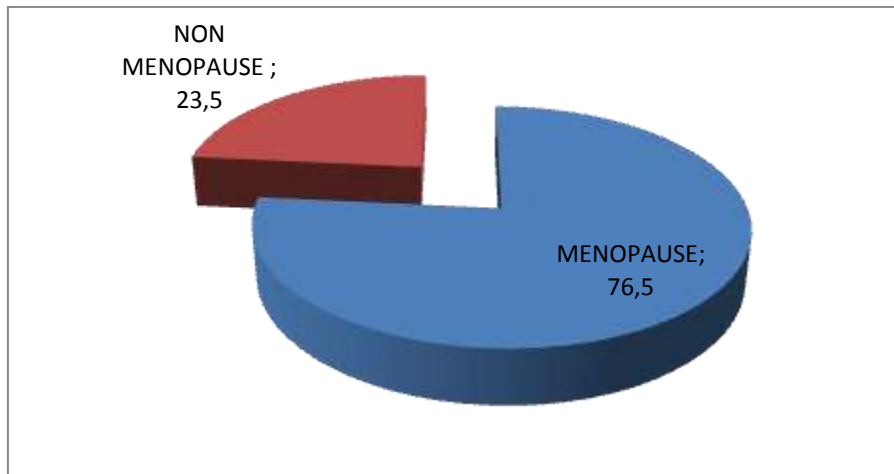


**Figure14 :** La distribution de notre population d'étude selon la contraception.

Les patientes qui utilisent des méthodes de contraceptions représentent 58% de notre population d'étude alors que celles qui n'en utilisent aucune représentent 42%.

## Résultats et discussion

### 1.7. Le statut hormonal



**Figure15 :** La distribution de notre population d'étude selon statut hormonal.

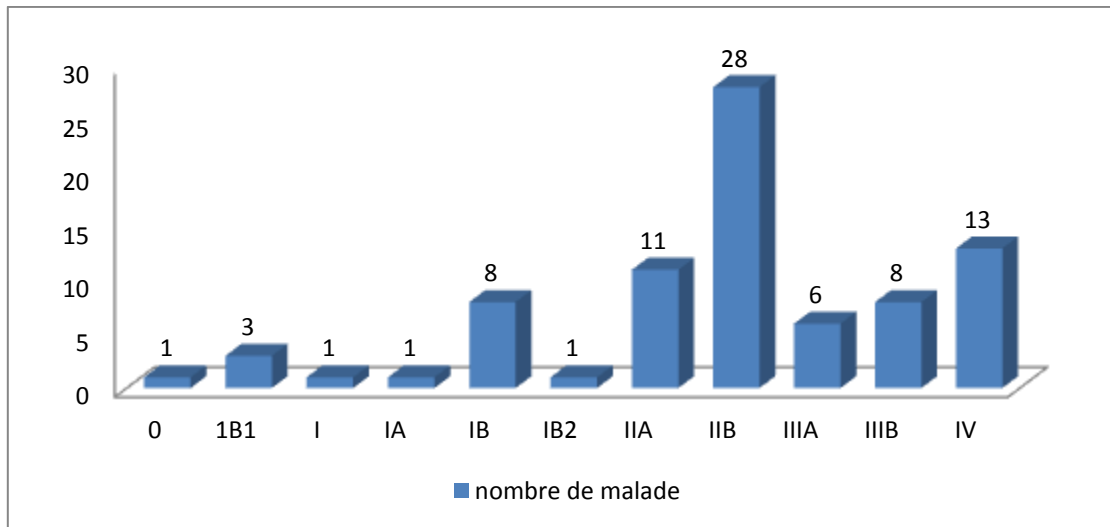
Avec 76.5% des cas, les femmes ménopausées représentent la majorité de notre population d'étude. La proportion restante est représentée par 23.5 % de femmes non ménopausées.

### II.2.Etude clinique

#### 2 .1.Les stades

**Tableau11:** la distribution de notre population selon les stades

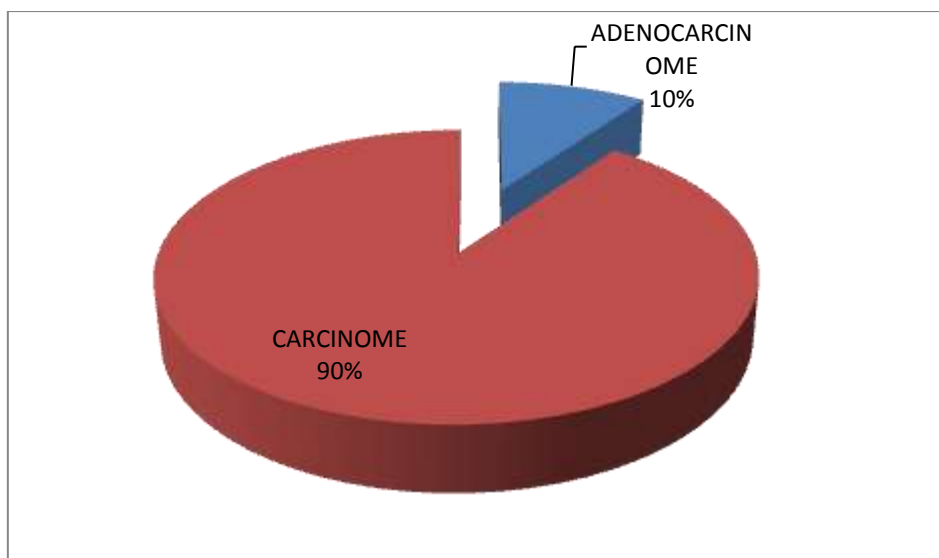
Stade	Nombre de patientes	%
0	1	1,2
1B1	3	3,7
I	1	1,2
IA	1	1,2
IB	8	9,9
IB2	1	1,2
<b>IIA</b>	<b>11</b>	<b>13,6</b>
<b>IIB</b>	<b>28</b>	<b>34,6</b>
<b>IIIA</b>	<b>6</b>	<b>7,4</b>
<b>IIIB</b>	<b>8</b>	<b>9,9</b>
IV	13	16,0
Total	81	100



**Figure 16:** distribution de notre population selon les stades

Nous constatons dans notre série que ces patientes présentent des stades de la maladie localement évolués à cause du délai de consultation qui est tardif et de l'absence de politique de dépistage (67.9%).

### 2.2. Le type histologique :



**Figure17 :** La distribution de notre population d'étude selon type histologique.

La majorité des patientes 90% sont atteintes d'un carcinome épidermoïde du col (CE). Cependant, 10% de nos patientes se présentent avec un adénocarcinome.



## Résultats et discussion

---

### 2.3. Les antécédents familiaux

**Tableau12 :** distribution des malades selon les antécédents

<b>Les antécédents familiaux</b>	<b>Nombre de patientes</b>
02 cousines cancer du col et du sein	1
01 sœur + 2 nièces cancer sans autres indication	1
02 frères cancer de l'estomac	1
Cousin cancer de l'estomac	2
Cousine cancer du col	1
Cousine leucémie	1
Fille cancer de l'estomac	1
Fille cancer du cavum	1
Frère cancer du colon	1
Frère leucémie	1
Nièce cancer du col	1
Père cancer de l'estomac	1
Sœur cancer du sein + père cancer sans autre indication	1
Sans antécédents familiaux	66
Total général	81

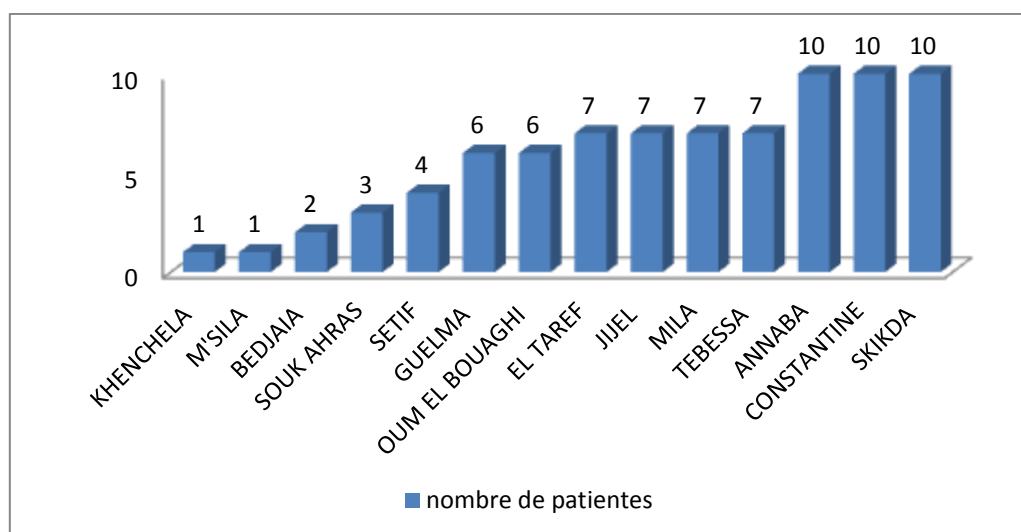
## Résultats et discussion

### II.3.Niveau socioéconomique

#### 3 .1.La wilaya origine

**Tableau 13:** Distribution de notre population selon la wilaya d'origine

Wilaya d'origine	Nombre de patientes	%
Khenchela	1	1.23
M'sila	1	1.23
Bejaia	2	2.47
Souk Ahras	3	3.70
Sétif	4	4.94
Guelma	6	7.41
Oum El Bouaghi	6	7.41
El Taref	7	8.64
Jijel	7	8.64
Mila	7	8.64
Tébessa	7	8.64
<b>Annaba</b>	<b>10</b>	<b>12.35</b>
<b>Constantine</b>	<b>10</b>	<b>12.35</b>
<b>Skikda</b>	<b>10</b>	<b>12.35</b>
Total général	81	100.00



**Figure 18:** Distribution de notre population selon la wilaya d'origine

## Résultats et discussion

Ces patientes proviennent de 14 wilayas de L'EST Algérien, les wilayas les plus concerné sont Constantine, Annaba et Skikda qui disposent de Centre Hospitalier.

### Discussions :

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 81 patientes prises en charge au niveau du CHU Ben-Badis. Plusieurs paramètres ont été prospectés dans cette étude.

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

**Tableau 14:** Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de l'âge.

Auteur	Année	Âge [min-max]	Âge moyen
<b>Bennour et al</b>	1992	31-70	54
<b>Yomi et al</b>	1996	20-80	59
<b>Meguenni et al</b>	2006	45-54	49
<b>Boublenza et al</b>	2008	30-50	40
<b>Notre Série</b>	2015	30-88	59

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par (**Bennour et al**) ainsi que ceux rapportés par (**Yomi et al**) mais différents de ceux observés par (**Meguenni et al**) et (**Boublenza 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 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.

## Résultats et discussion

---

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 maladie 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 précoce (avant 20 ans) a été constaté dans 41.98% des patientes de 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.

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 survenu 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 la multiparité 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 avec au-delà de 7 grossesses menées à terme.

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

Plusieurs auteurs comme **Bigayi et al**, **Sahraoui et al**, **Priso et al**, **Bannour et al** soulignent la contribution de la multiparité en combinaison avec le bas niveau socio-économique comme facteurs de risque impliqué dans le développement de cette pathologie cancéreuse. En effet, dans notre série, 48.15% des patientes étaient de grandes multipares avec une parité (sup ou égale à 7). Ces résultats concordent avec ceux décrits par (**Sahraoui et al., 2002**) dont la multiparité est constatée dans 48% des cas.

Ces résultats nous permettant de confirmer l'importance de la parité comme un facteur de risque dans l'apparition du cancer du col utérin et dont les femmes ayant mené plusieurs grossesses présentent un risque très élevé.

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

## Résultats et discussion

---

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.

Dans notre série, les métrorragies (constatées dans 55.5% des cas) ont constitué le principal signe d'appel clinique suivi respectivement par les douleurs pelviennes et les leucorrhées. Ces symptômes peuvent se présenter indépendamment ou en association le plus souvent. Ces résultats sont comparables avec ceux notés par (Nguyen et al., 1998) qui rapportent les métrorragies comme signe révélateur dans 60% des cas.

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence que le carcinome épidermoïde représentait 90% des cas. Certains auteurs comme (Hadeif et al., 2006) ont notés ces dernières années une augmentation relative des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes parmi les cancers cervicaux de la femme jeune.

Sur les 81 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%.

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).

Dans notre série, les femmes qui utilisent les contraceptifs oraux (pilule contraceptive) représentent 58 %. Les études de (Balume et al., 2007) démontent que le pourcentage des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus qui utilisent la pilule contraceptive est de 56

L'augmentation de la proportion de femmes ménopausées dans notre population d'étude pourrait être expliquée, en partie, par l'âge relativement tardif du diagnostic de cette pathologie.

## Résultats et discussion

---

### Discussion générale :

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

Cette pathologie cancéreuse a provoqué en 2005 près de 260000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine.

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé sur 100000 femmes varie de 2,1 en Égypte à 47,3 au Zimbabwe. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés. Cette disparité de distribution laisse présager l'implication de plusieurs facteurs étiologiques.

De plus, le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage. Il constitue une menace évitable pour la santé publique, l'histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

À travers les résultats obtenus dans ce travail de recherche, nos données recueillies rejoignent ce qui a été rapporté dans la bibliographie. Autrefois, on avait déjà remarqué que le cancer du col de l'utérus était extrêmement rare chez les nonnes et, en revanche, fortement associé à l'activité sexuelle. Un facteur primordial est donc l'âge du premier rapport sexuel. Plus la femme est jeune lors de son premier rapport sexuel, plus le risque de cancer ultérieur du col de l'utérus est élevé. Cette observation met l'accent sur une étiologie infectieuse probable de cette pathologie cancéreuse.

La vie reproductive est également corrélée au risque de cancer du col, sans être influencée par des facteurs déterminants d'origine hormonale, tels que l'âge des premières règles et de la ménopause ou les caractéristiques des règles mais, en revanche, les grossesses ont un impact significatif.

La multiparité est toujours un facteur de risque et les femmes ayant mené plusieurs grossesses à terme présentent le risque le plus élevé. À cet égard, on a évoqué le rôle éventuel de traumatismes multiples du col. Des études démontrent que l'âge de la dernière grossesse

## Résultats et discussion

---

constituait également un facteur de risque, du moins pour les cancers survenant chez les femmes âgées de moins de 45 ans.

La prise de contraceptifs est un élément qui doit être pris en considération dans toute étude épidémiologique sur le cancer du col de l'utérus. La plupart des études publiées sur le sujet vont dans le sens d'une augmentation du risque, en particulier pour la prise de contraceptifs oraux à long terme. Cela se vérifie pour la dysplasie cervicale, le carcinome *in situ* et le cancer invasif et renforce la crédibilité de cette association, qui a également été retrouvée dans les études relatives au HPV. Dans certaines études, la prise de contraceptifs oraux à un âge précoce a été corrélée à un risque plus élevé. Dans ce problème, l'aspect le plus important est la relation entre le type histologique et les contraceptifs oraux. Le risque semble plus clair pour les adénocarcinomes épidermoïdes que pour les épithéliomas, même si les résultats ne sont pas toujours homogènes. Étant donné l'hormono-dépendance des adénocarcinomes, cette association est plausible et doit être étudiée d'avantage, surtout dans la mesure où ce type histologique a tendance à augmenter.

Les études descriptives et étiologiques ont toujours montré que le cancer du col de l'utérus est associé à d'autres facteurs, tels que de mauvaises conditions socio-économiques, un niveau d'éducation insuffisant, l'ethnie et la résidence dans les pays à faibles revenus.

# CONCLUSION



## Conclusion

---

### Conclusion

Les carcinomes du col utérin est la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme, ce qui constitue un problème de santé publique majeur. Ce cancer est associé dans 99 % des cas à une infection par les papillomavirus humains. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation ils existent d'autres cofacteurs contribuent au processus.

L'étude que nous avons réalisée consiste à essayer de déterminer les facteurs de risque de cette pathologie cancéreuse dans une population constitué de 81 sujets admis au niveau du service Oncologie-Radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine. Les résultats obtenus rejoignent d'autres, rapportés par la bibliographie et démontrent que l'âge précoce de mariage, la prise des contraceptifs, la multiparité et l'âge de première grossesse constituent de véritables facteurs de risque dans la survenu d'un cancer du col utérin. Ces données permettent de définir des populations à risque pour lesquelles une surveillance régulière par la réalisation de frottis cervico-vaginaux est préconisé.

Actuellement, dans le cas du cancer du col de l'utérus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées. Cependant, elles s'avèrent agressives et d'une efficacité réduite. Deux vaccins de type prophylactiques ont été récemment développés. Toutefois, leur caractère non curatif, ne permet pas le traitement des patientes infectées par des HPV ou ayant développé un cancer.

À la lumière des données recueillies, il parait certain que l'instauration d'une politique de dépistage du cancer du col de l'utérus reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. En effet, elle peut être dépistée très tôt grâce à la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis réalisé tous les 3 ans. De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUE

## Références bibliographique

---

### Références bibliographique

**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 et Pathologie tumorale ». Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales

**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.

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

**Bassemann 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., 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

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

**Belnap, D., Olson, N., Cladel, N., Newcomb, W., Brown, J., Kreider, J., Christensen, N., and Baker, T. (1996),** Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *J Mol Biol* 259 249–63.

**Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., and de Villiers. (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., Sindayirwanya J.B., Marerwa G. (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., Voorhorst, F., van den Brule, A., Starink, T., Snijders, P., and CJ., M. (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., 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.

## Références bibliographique

---

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

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

**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. ; Boublia L.; Tamalat C.(2011) :** *Medecin et maladies infectieuses* 41:68-79

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

**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., Le Bail Carval, K., Sautière, J., Carbillet, JP and Kantelip, B., Schaal, J., and 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.

**Davy ,CE. Ayub ;M. Jackson ; DJ , Das ; Doorbar, J., (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 ; 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. 334:979-91.

**De Villiers E, Fauquet C, Broker T, Bernard H, Zur Hausen H.(2004)** Classification of papillomaviruses. *Virology*.324:17-27.

## Références bibliographique

---

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

**Denny, L., Franceschi, S., de Sanjosé, S., Heard, I., Moscicki, A., and Palefsky, J. (2012),** Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 30 .168–174.

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

**Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., Deeks, S., Blanchette, C., Laprise, J., and Brisson, M. Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening. (2013),** 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.

**E.M , De Villiers ; C. Fauquet ; T. Broker ; H.U. Bernard ; H.Zur Hausen ; (2004) –** Classification of papillomavirus *Virology* , 324 ( p. 17-27).

**El aarji N.(2006) :** LES CANCERS DU COL UTERIN .A propos de 172 cas. FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CASABLANCA

**Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D ,Bray F (2013) :** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11

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

**Gammouh N. ; Isaacson E. ; Tomaic v. ; Jackson DJ. ; Doorbar J. ; Banks L. (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.

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

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

## Références bibliographique

---

**Haddad, R., Crum, C., Chen, Z., Krane, J., Posner, M., Li, Y., and R, B. (2008)**, HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral Oncol* 44. 812–5.

**Hadef K., Boublenza L., Moulessehoul S., Beldjillali H., Boulenouar F., Chabni N., Meguenni K. (2006)** : Affiliated with Laboratoire de biotoxicologie, département de biologie, université Djillali Liabes .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., Szklo, M., Reeves, W. C., and Rawls, W. E. (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., Kyyrönen, P and Laukkanen, 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.

**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., Eklund, C., Sjölin, K., Jellum, E., Arnheim Dahlström, L., Andersson, K., Luostarinen, T., Thoresen, S., Ögmundsdóttir, Koskela, P., Wadell, G., Lehtinen, M., and Dillner, J. (2011)**, Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 2541–50.

**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., 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.

**Kyo, S., Inoue, M., Koyama, M., Fujita, M., Tanizawa, O., and Hakura, A. (1994)**, Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis* 170. 682–5.

**Lancaster, W., and Olson, C. (1982)**, Animal papillomaviruses. *Microbiol Rev* 46 191–207.

**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.

## Références bibliographique

---

**Luhna, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R., Dunne, S., Gold, M., Smith, K., Mathews, C., Allen, R., Zhang, R., and Wang, S and Wentzensen, N. (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., Bouguerrouh, A., Allouache, A., Bendib, A., Chouiter, A., Djennaoui, T., Laliem, N., Bouhadeh, A., and Bouhadjar, H. (1992) :** Détectionmun du DNA des virus du papillome humain (HPV) dans les lésions génitales par hybridation moléculaire. *Arch Inst Pasteur*

**Mitsuishi, T., Ohsawa, I., Kato, T., Egawa, N., and Kiyono, T.(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.

**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. ; Powell K. ; Clayton L. ; Jay N. ; Darragh TM. ; Brescia R. ; Kanowitz S.; Miller SB.; Stone J. ; Hanson E.; et 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.

**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

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

**Moscicki, A., M, S., A, B., G, A., AR, G., MT, G., SK, K., and Palefsky, J. Updating (2012),** the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 30 24–33.

**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.

**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, Phelps WC, Harlow E, Howley PM (1989):** Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *Embo J* 8:4099-105

## Références bibliographique

---

**Munuz 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., 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.

**Nahet A., Boublenza L., Hassaine H., Hoceini A., Zilabdi M., Masdoua N. (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., 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.

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

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

**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.

**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., Zimmermann, E., and Losquiavo, K. (2008)** Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virol J* 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., Sakaike, J., Ishikawa, H., and Aki Inoue, M. (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* 31 318–26.



## Références bibliographique

---

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

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

**Sellers, 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, H., Brown, D., Gaffney, D., Horowitz, N., Javitt, M., Lee, S., Mitchell, D., Moore, D., Rao, G., Royal, H., Small, W. J., Varia, M., Ya-shar, C., and of Radiology, (2012)**, A. C. ACR Appropriateness Criteria® pretreatment planning of invasive cancer of the cervix. *J Am Coll Radiol* 9 395–402.

**Silverberg, M., Thorsen, P., Lindeberg, H., Grant, L., and Shah, K. (2003)**, Condyloma in 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.

**Thorland,EC ; Myers,SL ; Persing, DH ; Sarkar, G ; Megovern,RM ; Gostout,BS ; Smith,DI., (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 general de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades. *Médecine d'Afrique Noire*, 43 (3) : 150-154

**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

## Références bibliographique

---

**Ziegert , C; Wentzensen ,N ; Vinokurova , S ; Kiseljov, F ; Einenkel, M ; von Knebel Doeberitz,M ; (2003) – A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques . Oncogene22:3977-84.**

## Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans la région de Constantine.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologie rétrospective ayant portée sur 87 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine et ce entre Janvier et Décembre 2015.

Les résultats de notre étude confirme le rôle de plusieurs facteurs de risque tell 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 clefs :** Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, Épidémiologie, étude rétrospective.

**Laboratoire de recherche :** Service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU Ben-Badis Constantine.

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Pr SATTI D (Professeur - UFM Constantine).

**Rapporteur :** Dr DJEKKOUN R (Professeur - U Constantine III).

**Co-encadreur :** Dr KHACHA H (Doctorante - UFM Constantine).

**Examineurs :** Dr REZGOUNE-CHELLAT D (MC.A - UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 21/06/2016