REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Préparée par :

Ben baha Louiza Maachou Hadjer

Etude épidémiologique de cas de cancer du col de l'utérus au CAC de Blida

Devant le jury proposé, composé de :

Mme Zergouge Amina	**MCB**	**Présidente**	**Université Médéa**
Mme Kadi Amina	**MAA**	**Examinatrice**	**Université Médéa**
Mr OUMOUNA Mustapha	**Professeur**	**Encadreur**	**Université Médéa**
Melle ELHASSANI Mouna	**Doctorante**	**Co-Encadreur**	**Université Médéa**

Année universitaire : 2021-2022

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Préparée par :

Ben baha Louiza ***Maachou Hadjer***

Etude épidémiologique de cas de cancer du col de l'utérus au CAC de Blida

Devant le jury proposé, composé de :

Mme Zergouge Amina	*MCB*	*Présidente*	*Université Médéa*
Mme Kadi Amina	*MAA*	*Examinatrice*	*Université Médéa*
Mr OUMOUNA Mustapha	*Professeur*	*Encadreur*	*Université Médéa*
Melle ELHASSANI Mouna	*Doctorante*	*Co-Encadreur*	*Université Médéa*

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

En premier lieu et avant tout nous tenons à remercier DIEU le Tout Puissant qui nous a donné le courage, la patience et la force de terminer ce modeste travail.

Nous voudrions tout particulièrement à adresser nos Plus vifs remerciements au notre promoteur Le professeur OUMOUNA Mustapha, d'avoir accepté de nous encadrer et de nous avoir laissé la liberté nécessaire à l'accomplissement de notre travail, tout en y gardant un œil critique et avisé. Merci pour sa rigueur scientifique, ses conseils ainsi que sa sympathie. Nous lui remercions également de nous avoir responsabilisées tout au long de notre travail.

Nous tenons à remercier aussi et chaleureusement à notre co-promotrice Melle ELHASSANI Mouna : Merci pour votre disponibilité, vos orientations et votre patience, pour vos bonnes explications qui nous ont éclairées le chemin de la recherche et votre collaboration pour le bon accomplissement de ce modeste travail.

Nous tenons également nos vifs remerciement aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs remarques.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mes très chers parents

Je ne saurai comment vous rendre tout ce que vous m'avez offert comme soutien. Je vous offre ce travail que j'espère vous rendra fiers de moi. Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour vous ni ce que votre présence constante à mes côtés représente. Ce travail est le fruit de vos efforts. Seul Dieu peut vous gratifier de tout ce vous avez fait pour moi ; Que Dieu le Tout Puissant vous accorde une longue vie, une bonne santé et surtout plein de bonheur et qu'il puisse me donner les moyens nécessaires

Aujourd'hui ma réussite est la vôtre

A mes très chers frères

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours, Que Dieu vous garde et vous protège.

A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A mon binôme

Mon âme sœur et ma meilleure amie HADJER, qui depuis des années m'encourage, me comprend et a toujours été à mes côtés, que dieu lui donne du bonheur, santé et réussite.

A mes très chères amies Toutes celles qui m'aiment et que j'aime, Et pour n'oublier personne, je n'en citerai aucune.

Louiza

Dédicace

Je commence par rendre grâce au Dieu le Tout Puissant, pour la patience, la compétence et le courage qu'il m'a donné pour arriver à ce stade et de m'avoir donné la force d'accomplir mes études.

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions, je dédie ce mémoire :

A Mes très chèrs parents

A la meilleure maman au monde qui m'a toujours soutenue et qui me donne la force pour continuer malgré les échecs et les moments difficiles. A mon héros papa, qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis aujourd'hui, merci papa parce que tu es toujours derrière moi.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous apporte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Vous avez toujours été présents pour moi, m'entourer de votre bienveillance. Ce travail n'est que le fruit de votre soutien, de vos encouragements, de vos prières et de votre amour si profond. Que Dieu le Tout Puissant vous garde avec un plein espoir de santé, de bonheur, de prospérité et de longue vie, je vous dis merci infiniment.

A mes deux frères et ma sœur Amina

Je vous remercie pour votre gentillesse, dans les moments les plus difficiles, je vous souhaite une vie prospère et pleine d'amour, de joie et de réussite.

A toute ma famille

Mercie pour votre soutien continu !

A ma chère amie Louiza

Avant de devenir mon binôme dans ce travail de fin d'étude, tu es ma sœur et ma meilleure amie, merci pour tout, pour le soutien, les encouragements et l'amour que tu m'as donné, je te souhaite que de bonheur, de joie et de succès.

Hadjer

Résumé

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer féminin le plus répandu dans le monde. L'étiologie principale de ce cancer est l'infection persistante par le hrHPV (high risk Human Papillomavirus) au niveau des cellules épithéliales du col de l'utérus. Des études épidémiologiques ont montré qu'en plus de l'infection HPV, d'autres facteurs déterminent le développement du cancer du col utérin.

Nous avons effectué une étude épidémiologique prospective et rétrospective sur 121 patientes atteintes du cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service d'Oncologie Médicale du Centre Anti Cancer (CAC) – CHU de Blida. Les données épidémiologiques, sociodémographiques et cliniques ont été extraites à partir des dossiers des patientes admises entre 2016 et 2021, en plus de 38 questionnaires remplis via interrogatoire des patientes. En parallèle, 50 questionnaires de femmes apparemment saines ont été remplis, constituant ainsi un groupe témoin.

Les résultats de notre étude ont révélé la participation d'autres facteurs de risque dans la progression de l'infection HPV en lésions cancéreuses dans le col utérin ; notamment, l'âge, l'âge au mariage, la parité, l'intervalle entre les grossesses, la ménopause, la contraception orale, le tabagisme, le niveau d'instruction, et les facteurs psychosociologiques.

Mots clés : Human Papillomavirus, Cancer du col de l'utérus, Facteurs de risque.

Résumé

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common female cancer in the world. The main etiology of this cancer is a persistent infection by the hrHPV (high risk Human Papillomavirus) in the epithelial cells of the cervix. Epidemiological studies have shown that in addition to HPV infection, other factors determine the development of cervical cancer.

We carried out a prospective and retrospective epidemiological study on 121 patients with cervical cancer, treated in Medical Oncology department of the Anti Cancer Center (CAC) – CHU of Blida. Epidemiological, sociodemographic and clinical data were extracted from the files of patients between 2016 and 2021, in addition to 38 questionnaires filled out via patient interviews. In addition, 50 questioning from healthy women were also filled out, constituting a control group.

The results of our study revealed that other risk factors contribute in the progression of an HPV infection to cancerous lesions in the cervix; including age, age of marriage, parity, interval between pregnancies, menopause, oral contraception consumption, smoking, education level, and psychosocial factors.

Keywords : Human Paoillomavirus, Cervical cancer, Risk factors.

Résumé

الملخص:

سرطان عنق الرحم هو رابع أكثر السرطانات شيوعا في العالم عند النساء. و تعد العدوى المستمرة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة (hrHPV) هي المسبب الرئيسي لهذا السرطان.و قد أظهرت الدراسات أ نه بالإضافة إلى العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري، هناك عوامل أخرى تحدد تطور هذه العدوى الى سرطان عنق الرحم.

لقد أجرينا دراسة استطلاعية على 121 مريضة بسرطان عنق الرحم, تم علاجهن في قسم الأورام الطبية في مركز مكافحة السرطان CAC في البليدة. تم استخراج البيانات من ملفات المرضى بين عامي 2016 و 2021, بالإضافة الى 38 استبيانا تم ملؤها عبر مقابلات مع المرضى. و بالموازاة مع ذلك تم ملء 50 استبيانا من خلال استجواب نساء أخريات من غير المريضات.

كشفت نتائج دراستنا أن هناك عوامل أخرى تساهم في تطور عدوى فيروس الورم الحليمي البشري الى سرطان في عنق الرحم. نذكر منها : السن، السن عند الزواج، عدد الأولاد,و الفاصل الزمني بين فترات الحمل, انقطاع الطمث, استهلاك حبوب منع الحمل, و التدخين , و مستوى التعليم, و كذا العوامل النفسية و الاجتماعية.

الكلمات المفتاحية: فيروس الورم الحليمي، سرطان عنق الرحم، عوامل الخطر.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucleique messager.

ASC : Carcinome adénosquameux.

AC : Adénocarcinome.

ATP : Adénosine triphosphate.

ASIR : Taux d'incidence standardisé selon l'âge.

ASMR : Taux de mortalité standardisé selon l'âge.

APC : Cellule présentatrice d'antigène.

CDK4/6 : Kinase cycline dépendante.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CMV : Cytomégalovirus.

CIN : Néoplasie intraépithéliale cervicale.

CD : Cellule dendritique.

E6AP : Ubiquitine ligase.

EGF : Facteur de croissance.

FDA : Food and Drug Administration.

HPV : Papillomavirus humain.

hTERT : Humain Télomerase Réverse Transcriptase.

hr : High risk

HHV-6 : Herpès Virus Humain-6.

HSPG : Protéioglycane Sulfate d'héparane.

HSIL : Lésion intraépithéliale squameux de haut grade.

HD5 : Défensive humain 5.

ICTV : Comité internationale de taxonomie des virus.

IST : Infection sexuellement transmissible.

IFN : Interféron.

GLOBOCAN : The Global Cancer Observatory.

LCR : Région de control long.

Liste des abréviations

NK : Natural killer.

NF-kB : Facteur nucléaire Kappa B.

MCP-1 : Protéine chimiotactique des monocytes-1.

lr : Low risk.

L1/L2 : Protéine majeur de la capside.

LSIL : Lésion intraépithéliale squameux de bas grade.

LC : Cellule de Langerhans.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORF : Open reading frame.

pRb : Protéine de rétinoblastome.

p53 : protéine 53.

p16 : Proteine 16.

PRR : Pattern Recognition Receptor.

PAP : Frottis de Papanicalaou.

SCJ : Jonction pavimento-cylindrique.

SCC : Carcinome épidermoïde.

TZ : Zone de transformation.

TLR : Toll –like Receptor.

URR : Région régulatrice en amont.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain.

VLP : Particules pseudo-virales

YY1 : Répresseur transcriptionel.

Liste des figures

Figure 1 : Appareil reproducteur féminin…….. 2

Figure 2 : (A) Epithélium pavimenteux stratifié de l'exocol ; (B) Coupe histologique de l'exocol montrant un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant…… 3

Figure 3 : (A) Epithélium cylindrique glandulaire; (B) Coupe histologique de l'endocol montrant un épithélium cylindrique monocouche (faible grossissement)…….. 4

Figure 4 : (A) La jonction pavimento-cylindrique (SCJ) ; (B) Coupe histologique de la Jonction pavimento-cylindrique (faible grossissement)…… 4

Figure 5 : Caractéristiques générales du cancer……. 6

Figure 6 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde…… 7

Figure 7 : Coupe histologique d'un adénocarcinome in situ, type endocervical. Les glandes néoplasiques d'apparence sombre (flèche noire) contrastant avec l'épithélium endocervical bénin adjacent plus pâle (flèche rouge)…….. 7

Figure 8 : Coupe histologique d'un Carcinome adénosquameux du col de l'utérus. (A) la composante glandulaire ; (B) La composante épidermoïde…….. 8

Figure 9 : La particule HPV sous microscope électronique…… 13

Figure 10 : L'organisation génomique du HPV…….. 14

Figure 11 : Régulation génique et expression des protéines virales du HPV…… 17

Figure 12 : Progression de l'infection à HPV en lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau du col utérin…… 19

Figure 13 : La progression de l'infection à HPV à un cancer du col utérin…… 20

Figure 14 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E6 du HPV…… 21

Figure 15 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E7 du HPV…… 22

Figure 16 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E5 du HPV…….. 23

Figure 17 : Le taux d'incidence des cancers les plus fréquents en 2020 chez les femmes dans le monde…….. 24

Figure 18 : Le taux de mortalité des cancers les plus fréquents en 2020 chez les femmes dans le monde…….. 24

Liste des figures

Figure 19 : L'estimation des taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020…… 25

Figure 20 : L'estimation des taux de mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020…… 26

Figure 21 : L'estimation des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en 2020 en Afrique…… 27

Figure 22 : Les taux d'incidence et de mortalité par cancers en 2020 chez les femmes en Algérie…… 29

Figure 23 : Les cas prévalents (5ans) du cancer du col de l'utérus en Algérie…… 30

Figure 24 : Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus au Maroc en 2020…….. 31

Figure 25 : La comparaison entre le taux d'incidence et de mortalité des cancers les plus fréquents au Maroc et en Algérie en 2020…… 32

Figure 26 : Réponse immunitaire innée après une infection à HPV…… 34

Figure 27 : Induction de l'immunité à médiation cellulaire…… 35

Figure 28 : Induction de l'immunité à médiation humorale…….. 36

Figure 29 : Évasion cellulaire de la réponse immunitaire innée par les oncoprotéines du HPV…….. 38

Figure 30 : les mécanismes permettant aux cellules tumorales liées au HPV d'échapper à la réponse immunitaire innée…….. 39

Figure 31 : Cascades de mécanismes immunitaires associés à la carcinogenèse liée au HPV…….. 40

Figure 32 : La répartition des patientes atteintes du cancer du col utérin entre 2016 et 2021…….. 44

Figure 33 : La répartition des patientes en fonction de lieu d'habitat…… 45

Figure 34 : La répartition des patientes selon la notion de récidivité…… 45

Figure 35 : La répartition des patientes selon l'âge…… 46

Figure 36 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'âge…… 46

Figure 37 : La distribution des patientes selon le statut marital…… 47

Figure 38 : La distribution des patientes selon l'âge au mariage…… 48

Figure 39 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'âge au mariage…….. 49

Figure 40 : La répartition des cas en fonction du nombre de grossesses…….. 50

Liste des figures

Figure 41 : La répartition des femmes du groupe témoin en fonction du nombre de grossesses…….. 50

Figure 42 : La distribution des femmes atteintes selon la parité……. 51

Figure 43 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la parité…… 51

Figure 44 : La distribution des patientes selon l'âge à la première grossesse……. 52

Figure 45 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'âge à la première grossesse…… 52

Figure 46 : La répartition des patientes selon l'intervalle entre les grossesses…….. 53

Figure 47 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'intervalle entre les grossesses…….. 54

Figure 48 : La répartition des femmes atteintes selon la notion de fausses couches…… 55

Figure 49 : La répartition des femmes du groupe témoin selon la notion de fausses couches…… 55

Figure 50 : La répartition des femmes atteintes selon le statut hormonal……. 56

Figure 51 : La répartition des femmes de groupe témoin selon le statut hormonal…… 56

Figure 52 : La distribution des femmes atteintes en fonction de notion de consanguinité de leurs parents…… 57

Figure 53 : La distribution des femmes du groupe témoin en fonction de notion de consanguinité de leurs parents…… 57

Figure 54 : La répartition des femmes atteintes selon l'histoire de cancer dans la famille… 58

Figure 55 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'histoire de cancer dans la famille…… 58

Figure 56 : La répartition des femmes atteintes selon les antécédents familiaux de Cancers…….. 59

Figure 57 : La répartition des femmes du groupe témoin selon les antécédents familiaux de cancers…… 59

Figure 58 : La distribution des patientes en fonction de la notion de tabagisme…… 60

Figure 59 : La distribution des femmes du groupe témoin en fonction de la notion de tabagisme…… 61

Figure 60 : La répartition des cas selon la durée d'exposition aux fumées du tabac…… 62

Figure 61 : La répartition des femmes du groupe témoin selon la durée d'exposition aux fumées du tabac…… 62

Liste des figures

Figure 62 : La répartition des femmes atteintes selon la notion de prise d'une contraception orale…… 63

Figure 63 : La répartition des femmes du groupe témoin selon la notion de prise d'une contraception orale…….. 63

Figure 64 : La distribution des patientes selon la durée de prise d'une contraception orale..64

Figure 65 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la durée de prise d'une contraception orale. …… 64

Figure 66 : La distribution des cas selon la notion d'IST…….. 65

Figure 67 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la notion d'IST…… 66

Figure 68 : La répartition des femmes atteintes selon les antécédents de lésions génitales/verrues…… 66

Figure 69 : La répartition des femmes du groupe témoin selon les antécédents de lésionsgénitales/verrues…… 67

Figure 70 : La répartition des femmes atteintes selon le régime alimentaire…… 68

Figure 71 : La répartition des femmes du groupe témoin selon le régime alimentaire…… 68

Figure 72 : La répartition des cas selon le niveau socioéconomique…… 69

Figure 73 : La répartition des femmes du groupe témoin selon le niveau socioéconomique…… 70

Figure 74 : La distribution des femmes atteintes selon leur niveau d'éducation…….. 70

Figure 75 : La distribution des femmes du groupe témoin selon leur niveau d'éducation… 71

Figure 76 : La distribution des cas selon l'existence des facteurs psychosociologiques…… 72

Figure 77 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'existence des facteurs psychosociologiques…… 72

Figure 78 : La répartition des patientes selon le délai d'apparition d'une récidive…… 73

Figure 79 : La distribution des patientes selon l'histotype du cancer du col utérin…… 74

Figure 80 : La répartition des femmes atteintes selon les moyens de diagnostic…… 75

Figure 81 : La distribution des patientes selon l'invasion locorégionale et la métastase distante…… 76

Figure 82 : La distribution des patientes selon les sites d'invasion locorégionale…… 76

Figure 83 : La distribution des patientes selon les métastases distantes…… 77

Figure 84 : La répartition des patientes selon les modalités de traitement…… 78

Liste des figures

Figure 85 : La distribution des patientes selon le mode de la radiothérapie…… 79

Figure 86 : La répartition des cas en fonction du type de traitement chirurgical…… 80

Figure 87 : La distribution des femmes atteintes selon les schémas de chimiothérapie… 80

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fonctions des protéines virales codées par le génome du HPV…… 14

Tableau 2 : Les sous types du HPV et les lésions associées……. 15

Sommaire

Remerciement.

Dédicaces.

Résumé.

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction générale…… 1

Chapitre I : Revue bibliographique.

I.1.Anatomie et histologie du col de l'utérus. …… 2

I.1.1. Anatomie du col de l'utérus. …….. 2

I.1.2.Histologie du col de l'utérus. …….. 2

I.2. Cancer du col de l'utérus. ……. 5

I.2.1. Caractéristiques du cancer. ……. 5

I.2.2. Histotypes du cancer du col de l'utérus. …… 6

I.2.3. Biomarqueurs du cancer du col de l'utérus. …….. 8

I.3. Diagnostic, traitement et prévention du cancer du col de l'utérus. …… 8

I.3.1. Diagnostic du cancer du col de l'utérus. …….. 8

I.3.2. Traitement du cancer du col de l'utérus. …… 10

I.3.3. Prévention du cancer du col de l'utérus…….. 11

I.3.3.1. Prévention primaire. …… 11

I.3.3.2. Prévention secondaire. …… 12

I.4. Etiopathologie du cancer du col de l'utérus……. 12

I.4.1. Les papillomavirus. …… 12

I.4.1.1. Structure de l'HPV. …… 12

I.4.1.2. Organisation génomique de l'HPV. …… 13

I.4.1.3.Classification des HPV. …… 14

I.4.1.4. Mode de transmission. …… 14

SOMMAIRE

I.4.1.5.Cycle viral de l'HPV. …… 15

I.4.2. Facteurs de risque associé au cancer du col de l'utérus…….. 17

I.4.3. Physiopathologie du cancer du col de l'utérus…….. 18

I.5. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus…….. 23

I.5.1. Epidémiologie dans le monde……. 23

I.5.2. Epidémiologie en Afrique…… 26

I.5.3. Epidémiologie en Afrique du Nord…….. 28

I.6. Réponse immunitaire…….. 32

I.6.1. Barrière physique et chimique……. 32

I.6.2. Immunité innée…… 32

I.6.3. Immunité adaptative…….. 34

I.6.4. Mécanisme d'échappement au système immunitaire……. 36

Chapitre II : Matériels et méthodes……. 42

Chapitre III : Résultats et Discussions……. 44

Conclusion générale.

Annexes.

Références Bibliographiques.

Introduction générale

I. Introduction générale

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, avec 527 600 cas incidents et 265 700 décès en 2012 **(Dumont *et al.,* 2016)** et est le cancer gynécologique le plus fréquent **(Hasiniatsy*et al*., 2011).**

La recherche fondamentale et épidémiologique menée au cours des 15 à 20 dernières années a fourni des preuves accablantes sur le rôle étiologique de l'infection persistante par des types cancérigènes du papillomavirus humains (HPV) comme principale cause du cancer du col de l'utérus **(Franco et al., 2003).**

Bien que l'infection HPV est l'infection virale la plus répandue, dont 90% des femmes sexuellement actives l'acquièrent, seulement 10% développent des lésions néoplasiques au niveau du col utérin.

D'autres facteurs associés au comportement et au style de vie de la femme aident à déterminer la persistance de l'infection HPV et son développement à des lésions précurseurs du cancer du col utérin.

Selon des études épidémiologiques, les facteurs de risque associés au développement du cancer du col de l'utérus comprennent l'âge, l'âge aux premiers rapports sexuels, la ménopause, le tabagisme, la contraception orale, le nombre de grossesses, les infections sexuellement transmissibles et l'alimentation **(Olusola*et al*., 2019).**

Nous sommes intéressées à voir si les femmes algériennes atteintes d'un cancer du col de l'utérus possèdent les mêmes caractéristiques épidémiologiques et cliniques que les autres populations.

Pour cela, on a réalisé une étude épidémiologique à deux volets, prospective et rétrospective, dont l'objectif était de :

- Identifier les facteurs de risques associés au développement du cancer du col de l'utérus chez les patientes prises en charge au niveau du service d'Oncologie Médicale du CAC de Blida.
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patientes.
- Décrire les paramètres cliniques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.

Chapitre I :
Revue Bibliographique

I.1. Anatomie et histologie du col de l'utérus :

I.1.1. L'anatomie du col de l'utérus :

Le col de l'utérus est situé en arrière de la vessie et en avant du gros intestin **(Berezaet *al*., 2012)**, c'est la partie caudale de forme cylindrique ou conique de l'utérus **(BAUER *et al*.,2007)**. Le col utérin est la partie la plus basse de l'utérus, qui est de nature fibromusculaire **(Groveret *al*.,2017)**, faisant saillie dans la partie supérieure du vagin **(Ferenczyet *al*.,1987)** mesurant environ 3 à 4 cm de longueur et allant de 1 à 3 cm de diamètre **(Groveret *al*.,2017)**(Figure 1).

Son ouverture dans le vagin est l'orifice externe. L'extrémité céphalique du col de l'utérus est reliée au corps utérin et l'ouverture du canal cervical dans la cavité utérine est appelée orifice interne (l'isthme)**(Bauer *et al*.,2007).**

La taille et la forme du col de l'utérus peuvent varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut hormonal de la femme **(Groveret *al*.,2017)**.

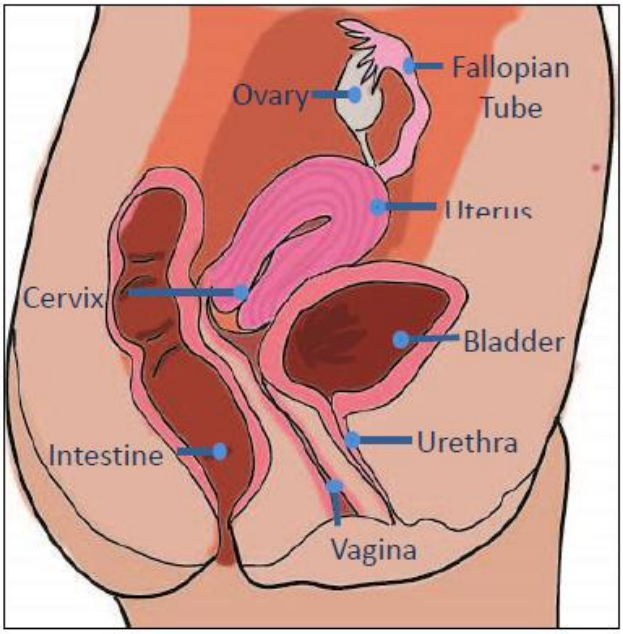


Figure 1 : Appareil reproducteur féminin **(Berezaet *al*.,2012).**

I.1.2. Histologie du col de l'utérus :

Le col de l'utérus est composé d'un mélange de tissus fibreux, musculaires et élastiques. Le tissu fibreux est le composant prédominant. Le muscle lisse constitue 15 % de la substance et se situe principalement dans l'endocol, la portion vaginale étant presque dépourvue de fibres musculaires lisses **(Buy et Ghossain,2013)**.

Le col de l'utérus est divisé en trois régions : l'exocol, la jonction pavimento-cylindrique (SCJ)

et l'endocol **(Alzamil*et al*.,2020)**.

I.1.2.1.L'exocol : C'est la partie externe du col **(Alzamil*et al*.,2020)** qui fait saillie dans le vagin appelée la portiovaginalis **(Buy et Ghossain,2013)** et possède un épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisant **(Alzamil*et al*.,2020)** qui comporte 15 à 20 couches de cellules de quatre types de cellules **(Grover*et al*.,2017)** (Figure 2):

a) La couche basale : il s'agit d'une seule couche de cellules reposant directement sur la membrane basale, qui sépare l'épithélium du stroma sous-jacent. Ces cellules sont immatures et ont des mitoses actives **(Grover*et al*.,2017).**

b) La couche des cellules parabasales ou piquantes : elle consiste en plusieurs couches de cellules, plus grandes que les cellules basales. Elle est nommée ainsi en raison de la présence de ponts intracellulaires, et la mitose est similaire à celle de la couche basale **(Grover*et al*.,2017).**

La régénération épithéliale est la fonction principale de la couche basale et parabasale **(Buy et Ghossain,2013)**.

c) La couche intermédiaire : elle est constituée de cellules plus grandes que celles de la couche parabasale, et les cellules apparaissent claires en raison de la présence de vacuolisations cytoplasmiques **(AnshulGrover et al.,2017)**. Elle est occupée par des cellules en cours de maturation **(Buy et Ghossain,2013)**.

d) La couche superficielle : elle est la couche cellulaire la plus différenciée ; sa fonction est de protéger les cellules épithéliales sous-jacentes et le système vasculaire sous-épithélial contre les traumatismes et les infections **(Buy et Ghossain,2013)**.

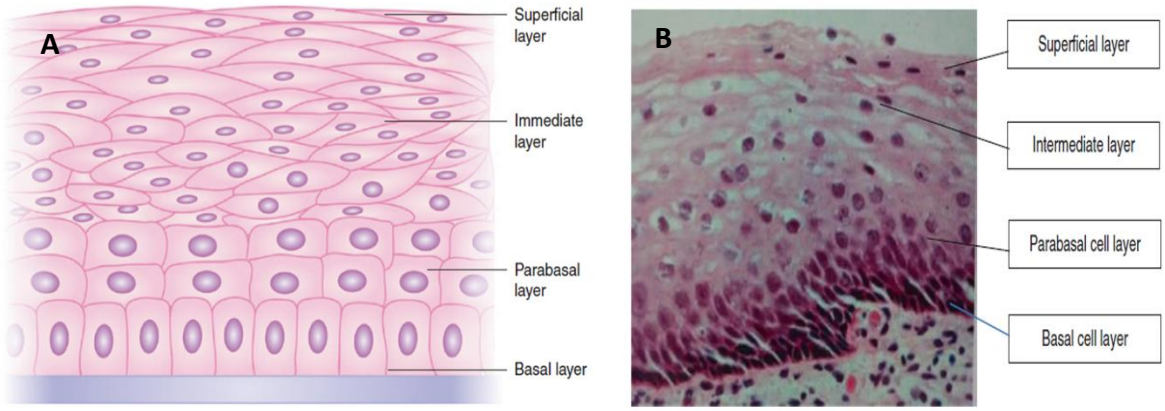


Figure 2 : **(A)** Epithélium pavimenteux stratifié de l'exocol ; **(B)** Coupe histologique de l'exocol montrant un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant **(Grover*et al*.,2017)**.

I.1.2.2.L'endocol : C'est la partie au-dessus du vagin appelée la partie supravaginale**(Buy et Ghossain,2013)**qui est continue avec l'endomètre et possède une monocouche de cellules

épithéliales cylindriques productrices de mucine **(Alzamil*et al*.,2020)** (Figure 3). Il comporte des glandes endocervicales représentant des replis profonds en forme de fente de

l'épithélium de surface avec de nombreuses collatérales aveugles en forme de tunnel. Ces glandes sont fréquemment distendues par du mucus inspissé, de sorte que la muqueuse épithéliale est souvent assez aplatie **(Buy et Ghossain.,2013)**.

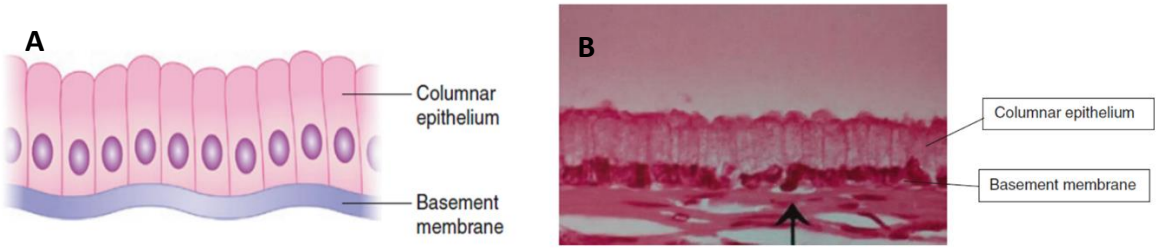


Figure 3 : **(A)** Epithélium cylindrique glandulaire;**(B)**Coupe histologique de l'endocol montrant un épithélium cylindrique monocouche (faible grossissement) **(Grover*et al.*,2017).**

I.1.2.3. La jonction pavimento-cylindrique (SCJ) : C'est l'interphase entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium pavimenteux d'origine établi pendant l'embryogenèse et la vie intra-utérine. C'est la jonction à partir de laquelle la transformation commence. L'emplacement de la jonction pavimento-cylindrique par rapport à l'orifice externe est variable en fonction de l'âge de la femme, du statut hormonal, de notion de traumatisme à la naissance, de prise de contraceptifs oraux et de conditions physiologiques telles que la grossesse. Pendant l'enfance et avant la ménarchie, la SCJ original est très proche de l'orifice externe **(Grover*et al.*,2017).**Elle se forme au stade fœtal, d'environ 20 à 24 semaines, en réponse aux hormones maternelles et subit un remodelage continu pendant la puberté, la grossesse et la ménopause par un processus de métaplasie squameuse, créant une zone de transition entre les deux lignées épithéliales appelée la zone de transformation (TZ) **(Alzamil*et al.*,2020)**(Figure 4).

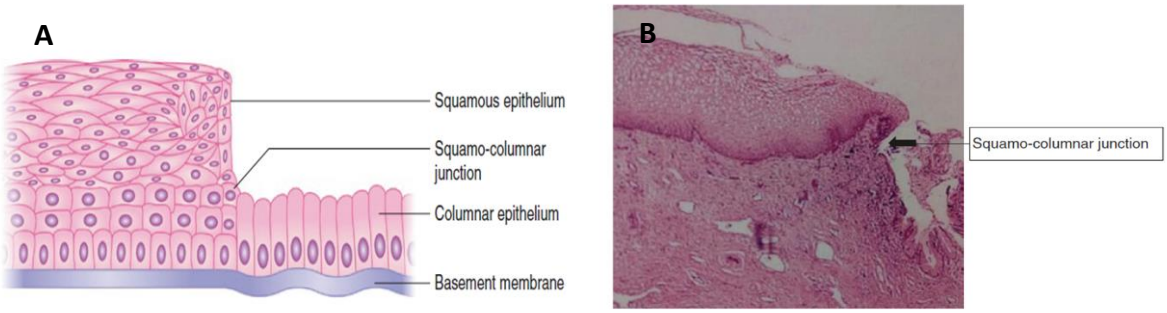


Figure 4 : **(A)**La jonction pavimento-cylindrique (SCJ) ; **(B)** Coupe histologique de la jonction pavimento-cylindrique (faible grossissement) **(Grover*et al.*,2017)**.

La zone de transformation est la région située entre la jonction pavimento-cylindrique d'origine et la jonction pavimento-cylindrique fonctionnelle postpubertaire. Elle se caractérise par un épithélium métaplasique qui remplace la muqueuse endocervicale par un épithélium pavimenteux statifié mature. (La métaplasie est définie comme le remplacement d'un type de tissu mature par un autre type de tissu également mature) **(Buy et Ghossain.,2013)**.

I.2. Cancer du col de l'utérus :

I.2.1. Les caractéristiques générales du cancer :

Les caractéristiques du cancer comprennent dix capacités biologiques acquises au cours du développement en plusieurs étapes des tumeurs humaines **(Hanahan et Weinberg, 2011)** :

a)Indépendance vis-à-vis des signaux prolifératifs : les cellules cancéreuses deviennent indépendantes et synthétisent leurs facteurs de croissance, surexpriment les récepteurs des facteurs de croissance et activent les voies de multiplication cellulaire.

b) Insensibilité aux signaux suppresseurs de croissance : les cellules cancéreuses doivent également contourner de puissants programmes qui régulent négativement la prolifération cellulaire.

c) Résistance à la mort cellulaire : Les cellules tumorales augmentent l'expression des régulateurs anti-apoptotiques ou des signaux de survie, en diminuant les facteurs pro-apoptotiques ou en supprimant la voie de mort induite par un ligand extrinsèque.

d) Immortalité réplicative : en activant l'enzyme télomérase, les cellules cancéreuses deviennent capables de se répliquer d'une façon illimitée et de bloquer la sénescence cellulaire.

e) Induction de l'angiogenèse : comme les tissus normaux, les tumeurs ont besoin de nourriture sous forme de nutriments et d'oxygène ainsi que d'une capacité à évacuer les déchets métaboliques et le dioxyde de carbone. La néovascularisation associée à la tumeur, générée par le processus d'angiogenèse, répond à ces besoins.

f) L'activation de l'invasion et des métastases : les cellules cancéreuses peuvent progresser vers des grades pathologiques plus élevés de malignité, reflétés par une invasion locale et des métastases à distance.

g) Mutations et instabilité génomique : l'acquisition des multiples caractéristiques dépend en grande partie d'une succession d'altérations dans les génomes des cellules néoplasiques, par exemple l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, peuvent également être acquis par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones.

h) L'inflammation favorisant les tumeurs : l'inflammation peut contribuer à de multiples capacités caractéristiques en fournissant des molécules bioactives au microenvironnement tumoral, y compris des facteurs de croissance, des facteurs de survie, et des facteurs proangiogéniques.

i) La reprogrammation du métabolisme énergétique : les cellules cancéreuses peuvent reprogrammer leur métabolisme du glucose, et donc leur production d'énergie, en limitant leur métabolisme énergétique en grande partie à la glycolyse, conduisant à un état appelé «glycolyse aérobie» (Effet Warburg).

j) L'échappement à la destruction immunitaire : les tumeurs qui apparaissent ont en quelque sorte réussie à éviter la détection par les différents bras du système immunitaire ou ont pu limiter l'étendue de la destruction immunologique, évitant ainsi leur éradication.

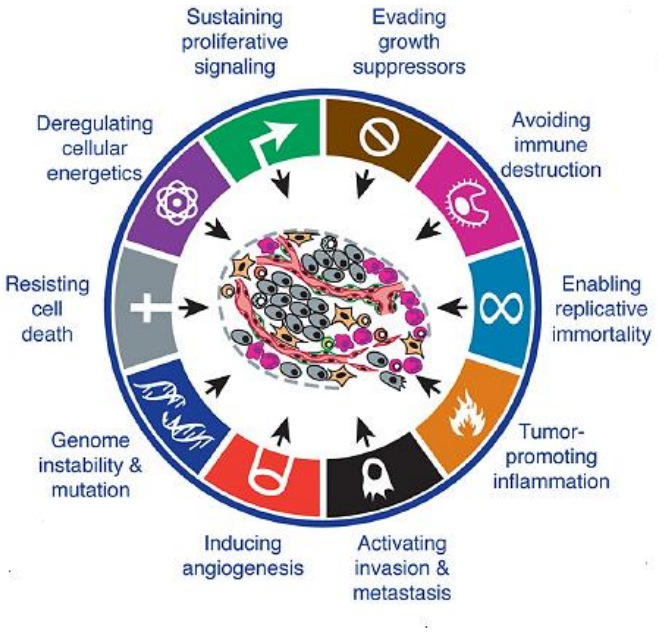


Figure 5 : Caractéristiques générales du cancer **(Douglas Hanahan*et al.*,2011).**

1.2.2. Les histotypes du cancer du col utérin :

Le cancer du col de l'utérus reste la tumeur maligne gynécologique la plus fréquente **(Yifan Meng *et al.*,2021)**. Des études ont montré que l'infection à haut risque par le papillomavirus humain (HPV) est la principale cause du cancer du col de l'utérus **(Yuan-Hada*et al.*,2021)**.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît trois catégories des tumeurs épithéliales du col de l'utérus **(Marth*et al.*,2017)** : le carcinome épidermoïde (SCC), l'adénocarcinome (AC) et le carcinome adénosquameux (ASC) **(Yifan Meng *et al.*,2021).**

1.2.2.1. Le carcinome épidermoïde :

Le carcinome épidermoïde se développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol et représente 80 à 85% des cancers du col de l'utérus. Les carcinomes épidermoïdes sont classés en kératinisants et non kératinisants**(Marth*et al.*,2017)**(Figure 6).

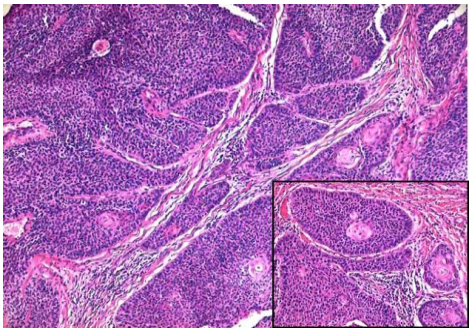


Figure 6 : Coupe histologique d'un carcinome épidermoïde **(Horn *et al*.,2006).**

1.2.2.2. L'adénocarcinome :

L'adénocarcinome cervical se développe de l'épithélium glandulaire de l'endocol. Les adénocarcinomes représentent 15 à 20 % des cancers du col de l'utérus **(Marth*et al*.,2017).**

Il y a plusieurs sous-types d'adénocarcinome, y compris : type habituel endocervical, mucineux, villoglandulaire, mésonéphrique, endométrioïde et séreux **(Hodgson*et al*.,2018 ; Park, 2020)** (Figure 7).

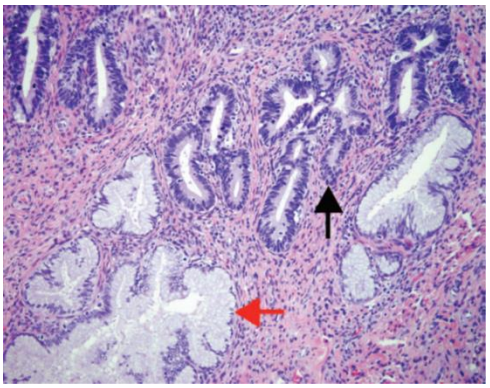


Figure 7 : Coupe histologique d'un adénocarcinome in situ, type endocervical. Les glandes néoplasiques d'apparence sombre (flèche noire) contrastant avec l'épithélium endocervical bénin adjacent plus pâle (flèche rouge) **(Pirog*et al*.,2017).**

1.2.2.3. Le carcinome adénosquameux :

Le carcinome adénosquameux est un mélange d'éléments épithéliaux malins glandulaires et squameux. **(Longatto-Filho*et al*., 2009)** (Figure 8).

Le carcinome adénosquameux cervical est un sous-type histologique relativement rare des tumeurs malignes du col utérin **(Stolnicu*et al*.,2018)**, ne représentant que moins de 5% des cancers du col utérin**(Liu *et al*., 2022)**.

Le pronostic de carcinome adénosquameux a été signalé pour la première fois en 1956, et il a été suggéré que sa formation résultait de la différenciation et du développement simultané de cellules de réserve en cellules glandulaires et squameuses, entraînant des tissus tumoraux avec des composants à la fois d'adénocarcinome et de carcinome épidermoïde **(Liu *et al*.,2022).**

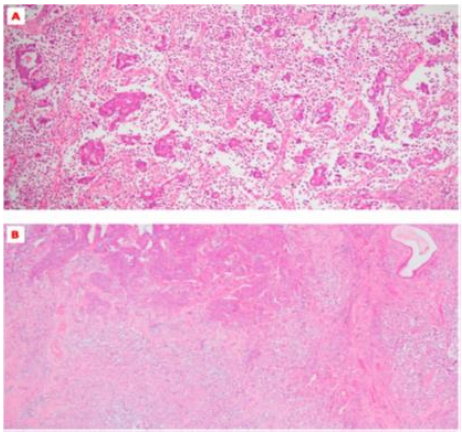


Figure 8 : Coupe histologique d'un Carcinome adénosquameux du col de l'utérus. **(A)** la composante glandulaire ; **(B)** La composante épidermoïde **(Xu *et al*.,2021).**

I.2.3. Les biomarqueurs du cancer du col de l'utérus :

a) La surexpression de SCN8A : c'est une caractéristique distinctive du cancer invasif du col de l'utérus. Les canaux NaV1.6 sont fortement exprimés dans le système nerveux central et périphérique, en particulier aux nœuds de Ranvier, synapses et dendrites où ils jouent un rôle important dans la génération de potentiels d'action pour la haute vitesse de propagation des signaux électriques. Le gène SCN8A, qui code le canal sodique NaV1.6, était quarante fois plus abondant chez les patientes atteintes du cancer du col de l'utérus et positives au HPV16 **(Lopez-Charcas *et al*., 2018).**

2. Ki-67 : c'est un marqueur cellulaire de la prolifération qui s'exprime à tous les stades du cycle cellulaire sauf G0. Bien que le Ki-67 a été utilisé comme marqueur de la prolifération cellulaire et comme aide au classement des CIN, il n'est pas pensé pour être impliqué spécifiquement dans le processus cancérogène cervical **(Martin*et al*., 2011).**

3. p16INK4a (CDKN2A) : L'un des biomarqueurs les plus largement étudiés dans le pré-cancer et le cancer du col de l'utérus est p16INK4a. La p16INK4a est un inhibiteur de la kinase (CDK4/6) impliqué dans la régulation du cycle cellulaire, à travers le complexe du gène du rétinoblastome. Les niveaux cellulaires de la protéine p16INK4a sont généralement faibles, mais il s'est révélé être régulé positivement dans les cellules cervicales infectées par le HPV en raison de l'inactivation du complexe Rb par la protéine E7 du HPV **(Martin *et al*.,2011).**

I.3. Diagnostic, traitement et prévention du cancer du col de l'utérus :

I.3.1. Diagnostic du cancer du col de l'utérus :

Les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus pour détecter le cancer et ses lésions précurseurs ont considérablement réduit l'incidence et les taux de mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde. L'efficacité des programmes de dépistage dépend

de la participation et de la précision des tests de dépistage **(Remko P Bosgraaf*et al*.,2014).** Les méthodes de diagnostic sont :

I.3.1.1. Le test Pap :

La cytologie, également connue sous le nom de « frottis de Papanicolaou » **(Claire Hoppenot*et al*., 2012)**, est considéré comme l'un des plus grandes réalisations dans le domaine de la santé des femmes**(Rebecca B. *et al*.,2014).**Il s'agit de collecter des cellules exfoliées du col de l'utérus et de les analyser au microscope pour détecter les changements pouvant être associés à des lésions prénéoplasiques ou cancéreuses. La quantité du changement détermine le classement de l'échantillon en tant que cellules squameuses anormales, lésion intraépithéliale squameuse de bas grade (LSIL) ou lésion intraépithéliale squameuse de haut grade (HSIL) **(Claire Hoppenot*et al*.,2012).**

I.3.1.2. Les tests HPV :

Les méthodes de détection de hrHPV comprennent à la fois des tests d'ADN HPV et des tests d'ARNm E6/E7**(Dijkstra*et al*.,2014).**

- Les méthodes d'amplification du signal, qui utilisent des techniques d'hybridation in situ en phase liquide : ADN cible (HPV) dénaturé (brins séparés), fixé sur des sondes marquées connues ciblant principalement la région L1 du génome du HPV **(Eide*et al*., 2012).**
- Les méthodes d'amplification cible, qui utilisent des techniques d'amplification génique ou de réaction en chaîne par polymérase (PCR), qui nécessitent initialement une faible quantité d'ADN cible **(Eide*et al*., 2012).**
- La quantification de l'ADN du HPV : La détection quantitative de l'ADN viral de type HPV et ainsi de suivre l'évolution de la charge virale dans le temps **(Eide*et al*.,2012).**
- Le test ARNm : Il existe également des techniques qui reposent sur la détection des oncogènes E6 et E7 des protéines ARN messagers (ARNm) pour identifier et surveiller les femmes à risque d'évolution vers une lésion précancéreuse ou cancéreuses **(Eide*et al*.,2012).**
- Les techniques de génotypage du HPV : ces techniques identifient chaque type spécifique du HPV qui peut être présent dans un échantillon biologique **(Eide*et al*.,2012).**

I.3.1.3. La colposcopie :

Les femmes avec un diagnostic d'ASC-US sont orientées vers une colposcopie **(Zorzi *et al*.,2013).**

La colposcopie est l'examen diagnostique retenue pour évaluer les tests Pap anormaux afin de déterminer la présence, l'emplacement, le grade et l'étendue de la CIN. L'épithélium cervical est baigné avec une solution d'acide acétique de 3% à 5% et examiné sous grossissement avec un colposcope (**Barbara *et al*., 2016).** Après environ 30 à 90 secondes, la solution acide déshydrate les cellules de sorte que les cellules squameuses avec des noyaux

relativement gros ou denses (telles que les cellules métaplasiques, les cellules dysplasiques et les cellules infectées par l'HPV) apparaissent blanches. De plus, les vaisseaux sanguins anormaux et les schémas vasculaires deviennent plus faciles à visualiser sur ce fond blanc

(Bedell*et al*.,2019).

I.3.1.4. La biopsie :

La biopsie peut être utilisée pour confirmer la plupart des diagnostics en observant les caractéristiques pathologiques caractéristiques de l'infection HPV telles que l'hyperplasie épithéliale et la vacuolisation cytoplasmique dégénérative (koilocytose) dans les kératinocytes différenciés **(Burd, 2003).**

I.3.2. Le traitement du cancer du col de l'utérus :

La majorité des patientes atteintes d'une maladie invasive à un stade précoce sont traitées par chirurgie, seule ou avec radiothérapie. Cependant, la maladie avancée est rarement prise en charge chirurgicalement en raison d'une atteinte régionale et d'un taux de rechute élevé. Au lieu de cela, ces patientes sont traitées par radiothérapie, seule ou en association avec une chimiothérapie **(Davidson, 2011).**

I.3.2.1. La chirurgie :

Les cancers précoces du col de l'utérus sont traités dans la plupart des cas par des interventions chirurgicales, notamment la conisation cervicale, la trachélectomie radicale, l'hystérectomie simple et radicale, avec ou sans lymphadénectomie**(EMILY K. HILL, MD, 2019).** La chirurgie implique l'élimination physique des tissus cancéreux.

I.3.2.2. La radiothérapie :

La radiothérapie et la chimioradiothérapie sont des traitements de base dans de nombreux cancers du col de l'utérus localement avancés ou métastatiques**(EMILY K. HILL, MD,.2019).**

La radiothérapie utilise des rayons X à haute énergie et constitue un traitement majeur dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus. Les trois types de radiothérapie actuellement utilisés pour traiter le cancer du col de l'utérus sont : la radiothérapie externe (EBRT), la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) et la curiethérapie (RT interne) **(Burmeister*et al*.,2022).**

I.3.2.3. La chimiothérapie :

La chimiothérapie est recommandée chez les patientes présentant des métastases extrapelviennes ou une maladie récidivante qui ne sont pas candidats à la radiothérapie ou à la chirurgie exentérale**(Davidson, 2011).** De plus, chez certaines patientes, la bléomycine, la mitomycine, la doxorubicine ou l'épirubicine ont également été prescrites. Dans certaines études, deux ou trois combinaisons différentes d'agents chimiothérapeutiques ont été utilisées au sein de la même cohorte d'étude. Dans la plupart des études, la chimiothérapie était administrée par voie intraveineuse ou par voie intra-artérielle **(Kasius, 2021)**.

La chimiothérapie est également souvent associée à la radiothérapie (chimioradiothérapie) et est principalement utilisée pour le cancer du col de l'utérus localement avancé **(Burmeister*et al.*,2022).**

I.3.2.4. L'immunothérapie :

L'immunothérapie offre des perspectives prometteuses pour le traitement des du cancer du col utérin **(Hu *et al.*,2018).**

À ce jour, divers essais cliniques ont été menés pour les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) et les lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) dans le cancer du col de l'utérus avec une efficacité clinique améliorée **(Burmeister*et al.*,2022),** par exemple :

- L'Anti-VEGF, anticorps bevacizumab combiné à la chimiothérapie, a amélioré de 3,7 mois la médiane globale de survie des patientes atteintes du cancer du col de l'utérus à un stade avancé **(Hu *et al.*,2018).**
- L'inhibiteur du point de contrôle immunitaire tel que le pembrolizumab ciblant PD-1/ PD-L1 **(Hu *et al.*,2018).**
- Le récepteur de la protéine CTLA-4 régule négativement le système immunitaire en régulant négativement l'activation des cellules T et donc son inhibition permet aux cellules T de répondre aux cellules tumorales et de présenter une immunité antitumorale. **(Burmeister*et al.*, 2022).**

I.3.3. Prévention du cancer du col de l'utérus :

I.3.3.1. La prévention primaire : (vaccin prophylactique)

La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé trois vaccins qui se sont avérés efficaces pour prévenir l'infection par le HPV **(Committee on Practice Bulletins—Gynecology 2016 :The American College ofObstetricians and Gynecologists).** Les vaccins contre le HPV ont été développés sur l'expression recombinante de la protéine majeure de la capside L1 et auto-assemblage en particules pseudo-virales (VLP) qui ressemblent à l'enveloppe externe du virus. Les VLP sont synthétiques et ne contiennent pas d'ADN et ne sont pas des virus vivants atténués **(LaVigne*et al.*,2019).**

En 2006, la FDA a approuvé le premier vaccin contre l'HPV, Gardasil **(Thaxton*et al.*,2015)**, un vaccin quadrivalent contenant des VLP de types 6, 11, 16 et 18 **(Pimple *et al.*, 2016)** qui couvre HPV-16 ,HPV-18, HPV-6 et le HPV-11 **(Committee on Practice Bulletins—Gynecology 2016 : The American College of Obstetricians and Gynecologists).** Il est recommandé pour les adolescentes entre 11 et 12 ans **(Cosette M Wheeler,.2006).**

En 2009, un vaccin bivalent, Cervarix (GlaxoSmithKline) **(Thaxton*et al.*,2015)**, contenant des VLP de types 16 et 18 **(Pimple *et al.*, 2016)** a été approuvé par la FDA pour cibler la néoplasie intraépithéliale cervicale causée par les types 16 et 18 du HPV **(Thaxton*et al.*, 2015).**

Ces deux vaccins contre l'HPV offrent potentiellement une protection contre les deux types de HPV qui causent environ 70 % des cancers invasifs du col de l'utérus dans le monde :

types 16 et 18 du HPV **(Wheeler, 2006).**

Le vaccin nonvalent Gardasil 9 approuvé en 2014, qui couvre cinq autres génotypes HPV à haut risque **(Committee on Practice Bulletins—Gynecology 2016 : The American College of Obstetricians and Gynecologists).** (11,33, 45, 52 et 58) (**LaVigne*et al*., 2019).** Il couvre environ 20 % en plus d'infections HPV causées par les cinq génotypes supplémentaires **(Committee on Practice Bulletins—Gynecology 2016 : The American College of Obstetricians and Gynecologists).**

Tout les vaccins sont très efficaces et sans effets indésirables majeurs, conférant une protection quasi complète lorsqu'ils sont administrés selon le protocole (à l'origine trois doses en 6 mois) avant l'exposition **(Schiffman*et al*.,2015).**

En 2016, 65 pays avaient introduit des vaccins contre le HPV. Ces pays sont pour la plupart des pays à revenu élevé et à revenu intermédiaire, mais également des pays éligibles au programme de l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination **(Schiffman*et al*., 2015).**

I.3.3.2. La prévention secondaire :

Le mécanisme de prévention secondaire du cancer du col repose sur la détection de lésions précurseurs excisées chirurgicalement (**PETRY, 2014)**, en utilisant des tests de dépistage pour faciliter la détection précoce et le traitement des lésions précancéreuses **(Ogilvie*et al*., 2017) ;**notamment, le frottis cervicovaginal, la cytologie sur milieu liquide (LBC), le test moléculaire de détection de l'ADN viral, l'inspection visuelle après application d'Iode de Lugol (VILI) ou d'acide acétique (VIA), et la colposcopie **(Jusman*et al*., 2014).**

I.4. Etiopathologie du cancer du col de l'utérus :

I.4.1. Les papillomavirus humains :

Selon les recommandations du comité international de taxonomie des virus (ICTV), ce virus appartient à la famille des Papillomaviridae **(Morshed *et al*., 2014)**. Les papillomavirus humains (HPV) sont la principale cause pour le développement des lésions pré-néoplasiques et malignes du col utérin **(Narisawa-Saito et Kiyono, 2007)**. Plus de 200 types du HPV ont été ont été identifiés **(Burd, 2003)** et sont classés en genres phylogénétiques (désignés Alpha, Beta, Gamma, Mu et Nu) et espèces numérotées (par exemple, Alpha-1). Chaque type du HPV est adapté à un tissu épithélial humain particulier **(Schiffman *et al*., 2016)**.

I.4.1.1.La structure du HPV :

La particule HPV est composée d'une capside icosaédrique non enveloppée qui protège le génome viral **(Ferreira *et al*., 2020)**. Elle a un diamètre de 45 à 55 nm **(Morshed *et al*., 2014)** et un poids moléculaire de 5.10^6Da **(Araldi *et al*., 2018)** (Figure 9).

L'HPV a un ADN double brin circulaire, qui représente 10 à 13% de la masse du virus. Le génome viral est composé de 7200 à 8000 paires de bases **(Morshed et al., 2014)** et possède

trois régions génomiques dont environ 10 cadres de lectures ouverts (ORF) **(Gupta *et al*., 2018)**.

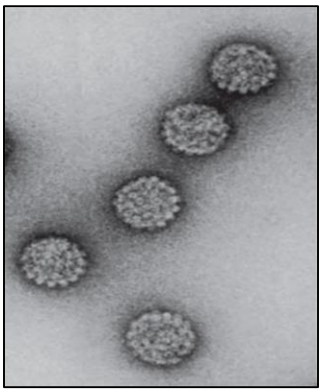


Figure 9 : La particule HPV sous microscope électronique **(Schiffman *et al*., 2016)**.

I.4.1.2.L'organisation génomique du HPV :

Le génome du HPV est fonctionnellement divisé en trois régions **(Burd, 2003)**: (Figure 10)

a)**La région précoce E (Early)** code pour les protéines E1, E2, E4, E5, E6 et E7 nécessaires à la réplication et à la transcription virale **(Gupta *et al*., 2018)**. Elle représente 50% de génome **(Morshed *et al*., 2014)**.

b) **La région tardive L (Late)** code pour les deux protéines capsomères structurelles L1 et L2 nécessaires à l'assemblage du virion **(Gupta *et al*., 2018)**. Elle représente 40% de génome **(Morshed *et al*., 2014)**.

c) **La région de contrôle longue LCR (Long Control Region)** contient les éléments cis contenant une origine de réplication de l'ADN, une séquence régulatrice de la transcription et plusieurs promoteurs, qui régulent l'expression des oncoprotéines E6 et E7 **(Gupta *et al*., 2018)**. Elle représente 10% du génome **(Morshed *et al*., 2014)**.

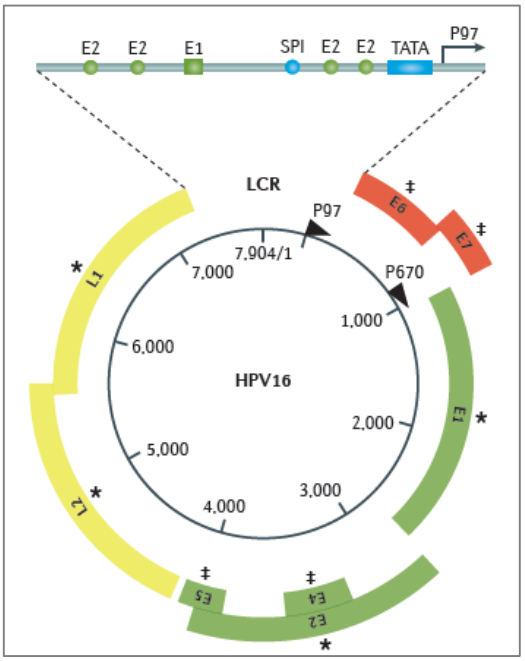


Figure 10 : L'organisation génomique du HPV **(Schiffman *et al.*, 2016)**.

Les fonctions des protéines codées par le génome du HPV sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau1 : Fonctions des protéines virales codées par le génome du HPV **(De Sanjosé *et al.*, 2018)**.

Protéine	Fonction
E1	Réplication et transcription de l'ADN viral
E2	Réplication de l'ADN viral, répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7
E4	Réplication de l'ADN viral
E5	Prolifération cellulaire, altération des voies de signalisation (EGFR), reconnaissance immunitaire (CMH) et apoptose.
E6	Dégradation de la p53, altération de la régulation du cycle cellulaire, résistance à l'apoptose, instabilité chromosomique et immortalisation cellulaire (TERT).
E7	Dégradation de la pRB, ré-entrée dans le cycle cellulaire en phase S, réalisation et surexpression de la p16, instabilité chromosomique.
L1	Protéine capsomère majeure.
L2	Protéine capsomère mineure.
LCR	Origine de la réplication, les sites de liaison aux facteurs de transcription et le contrôle de l'expression génique.

I.4.1.3. Classification des Papillomavirus Humains :

Les HPV étant des virus épitheliotropes infectent souvent les tissux épithéliaux squameux et

provoquent des lésions hyperplasiques, appelées verrues. Sur la base du tropisme tissulaire, environ 200 génotypes du HPV ont été décrits sur la base de la séquence du génome viral et peuvent être divisés en types muqueux et cutané **(Gupta *et al*., 2018)**.

Les HPV génitaux peuvent être classés en deux groupes principaux, à haut risque (hr) et à faible risque (lr).
Les hr HPV sont fréquemment associés à des carcinomes cervicaux dont 3 types sont les principaux contributeurs : le HPV16 est présent dans environ 50% des cancers du col de l'utérus, le HPV18 dans environ 25%, et le HPV31 dans environ 10% des cas. Les lrHPV causent principalement des verrues génitales bénignes **(Mighty et Laimins, 2014)** (Tableau 2).

Tableau 2 : Les sous types du HPV et les lésions associées **(Ferreira *et al*., 2020)**.

Groupe	Type de lésion	Sous-type HPV
hrHPV	Néoplasie intraépithéliale et cancer du col de l'utérus	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82
lrHPV	verrues génitales bénignes	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61,70, 81

I.4.1.4. Modes de transmission du HPV :

a) La transmission directe :
Le HPV est principalement transmis sexuellement chez les femmes et les hommes sexuellement actifs, car ces virus sont hautement transmissibles **(Schiffman *et al*., 2016)**.

b) La transmission indirecte :
Le HPV se propage après des micro-blessures du l'épiderme et les muqueuses, de la mère à l'enfant pendant l'accouchement est également possible par le canal de naissance infecté ; c'est la transmission verticale **(Morshed *et al*., 2014)**

I.4.1.5. Le cycle viral du HPV :

Le cycle de réplication du virus est la clé pour comprendre la pathogenèse et l'immunobiologie de ces virus **(Stanley *et al*., 2007)**.

Le virus infecte un sous-ensemble de cellules basales primitives, probablement des cellules souches, à un faible nombre de copies. A un certain moment après l'infection, il y a un cycle de réplication de l'ADN viral qui semble être indépendant du cycle cellulaire et qui amplifie le nombre de copies virales à environ 50–100 copies/cellule **(Stanley *et al*., 2007)**.

Le cycle viral se déroule en différentes étapes :

- L'infection par une particule virale HPV est initiée par l'inoculation du virus dans les cellules épithéliales basales par le biais de plaies ou d'abrasions **(DiMaio et Liao, 2006)**.
- Une fois ces cellules atteintes, la protéine L1 se lie au protéoglycane sulfate d'héparane (HSPG), favorisant un changement conformationel de la capside virale.

Bien que reconnu comme un site de liaison important, l'HSPG n'est pas unique, puisque des études montrent que la protéine L1 peut également se lier aux différentes intégrines, telles que α6 (CD49F), 332 (laminine 5) et l'intégrine α6β4 **(Araldi *et al*., 2018)**.

- Alors que le HPV se déplace le long de la voie endosomale, L1 se dissocie du génome viral et L2 assure la sortie virale des endosomes, guidant les vésicules du HPV le long des microtubules. Lorsque l'enveloppe nucléaire est perturbée pendant la mitose, les complexes L2-ADN viral sont délivrés dans le noyau **(Ferreira *et al*., 2020)**.
- Dès l'entrée nucléaire, la transcription virale précoce est initiée avec l'expression des protéines précoces E1 et E2, facteurs essentiels à la réplication de l'ADN virale, car elles recrutent la machinerie de réplication de l'ADN cellulaire **(Ferreira *et al*., 2020)**.
- De plus, E2 est également essentielle pour la transcription, car elle possède des activités de la régulation de l'épissage qui contrôlent le traitement du ARNm viral primaire. E1, E2, E6 et E7 sont les protéines les plus précoces et se trouvent dans les couches basales de l'épithélium. **(Ferreira *et al*., 2020)**.
- Dans les lésions bénignes causées par le HPV, l'ADN viral est situé de manière extrachromosomique dans le noyau. Dans les néoplasies intraépithéliales de haut grade et les cancers, l'ADN du HPV est généralement intégré dans le génome de l'hôte **(Burd, 2003)**.
- L'intégration de l'ADN viral perturbe ou supprime spécifiquement l'ORF E2, ce qui entraîne la perte de son expression **(Burd, 2003)**. La perte de la E2 en tant que conséquence particulière de l'intégration de l'ADN du HPV **(Yugawa et Kiyono, 2009).** Cette perte permet l'augmentation de l'expression des oncoproteines E6 et E7 **(DiMaio et Liao, 2006)**. Les sites fragiles communs sont suggérés comme étant des cibles préférentielles pour l'intégration de l'ADN du HPV et FRA8C sur le chromosome 8q24 près du locus c-myc a été rapporté comme un exemple **(Yugawa et Kiyono, 2009)**.
- En l'absence d'intégration, l'expression des E6/E7 peut être augmentée par d'autres mécanismes, tels que des mutations du promoteur viral majeur qui interfèrent avec la liaison de la protéine E2 ou des répresseurs transcriptionnels cellulaires tels que YY1 **(DiMaio et Liao, 2006)**.
- Une méthylation accrue des dinucléotides CpG dans le site de liaison E2 (E2BS) sur le génome de l'hôte peut modifier l'interaction de différents facteurs et entraîner une différenciation cellulaire anormale avec une progression de la maladie **(Chan *et al*., 2019)**.
- Les protéines E6 et E7 à haut risque induisent indépendamment une instabilité génomique dans les cellules normales, notamment des gains ou des pertes de chromosomes entiers (aneuploïdie) et des réarrangements chromosomiques. L'induction de l'instabilité génétique est un événement précoce dans les cancers induits par le HPV, survenant avant l'intégration du virus dans les chromosomes de l'hôte **(Moody et Laimins, 2010)** ; tandis que les protéines E5 et E4 ne commencent à être détectées qu'au niveau des couches suprabasales **(Ferreira *et al*., 2020)**.

- Enfin, la synthèse des capsides virales et l'emballage des génomes viraux se produisent dans la couche différenciée la plus élevée de l'épithélium, aboutissant finalement à la libération des virions descendants **(Mighty et Laimins, 2014)**. Le HPV étant un virus non lytique **(Ferreira *et al*., 2020)**.

Lorsque le kératinocyte infecté entre dans le compartiment de différenciation, en sortant du cycle cellulaire, il y a une régulation positive massive de l'expression des gènes viraux, la réplication de l'ADN viral se produit, il y a une amplification du nombre de copies virales au moins 1000 copies/cellule, une expression abondante des gènes précoces E6 et E7 et une expression des gènes tardifs à partir du promoteur tardif **(Stanley *et al*., 2007)**.

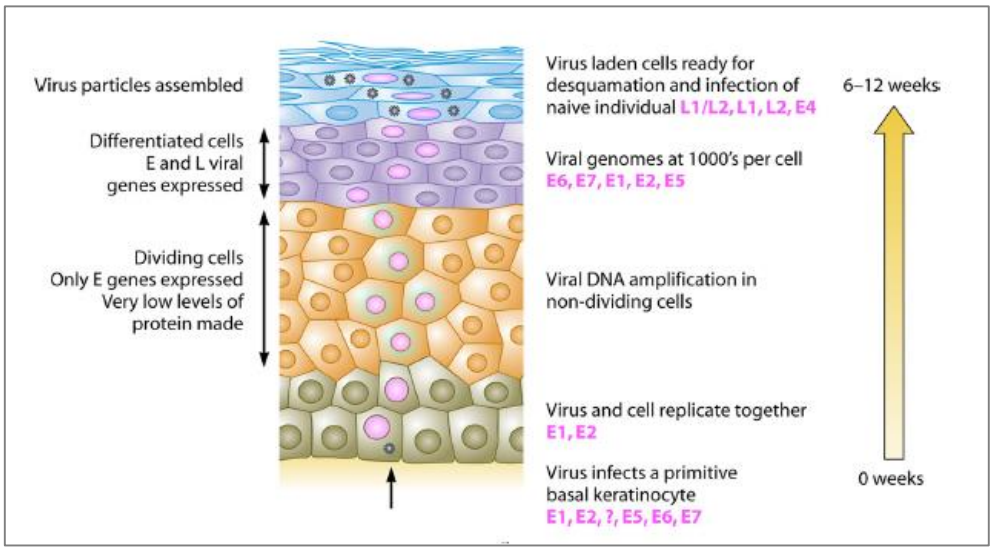


Figure 11 : Régulation génique et expression des protéines virales du HPV **(Stanley, 2012)**.

I.4.2. Les facteurs de risque associés au cancer du col utérin :

Des études suggèrent que le développement d'un cancer du col de l'utérus dépend d'une variété de facteurs supplémentaires qui agissent de concert avec les sous-types HPV à haut risque **(Burd, 2003)**.

I.4.2.1.L'âge : les femmes âgées plus de 45 ans sont plus susceptibles d'être atteintes **(Cohen et al., 2019)**. Au niveau du col de l'utérus, le rapport de la réactivation à l'acquisition du HPV augmente probablement avec l'âge **(Schiffman et al., 2016).** La réactivation peut se produire dans des conditions immunosuppressives modérées (c.à.d. vieillissement) **(de Sanjosé et al., 2018).** La mortalité due au cancer du col augmente avec l'âge, 70% des décès surviennent chez les femmes de plus de 50 ans **(Cohen et al., 2019).**

I.4.2.2. L'âge précoce au premier contact sexuel : il a été identifié comme un des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus invasif dans les pays en développement. Il est un déterminant important de l'exposition à l'infection par l'HPV **(Louie *et al*., 2009)**.

I.4.2.3. Le nombre de grossesses : Le risque d'avoir des lésions néoplasiques au niveau du col utérin est accru pour les femmes multipares **(Schiffman *et al*., 2016)**.

I.4.2.4. Le comportement sexuel : L'acquisition de nouveaux partenaires et le fait d'avoir eu plus d'un partenaire sexuel est un fort déterminant des nouvelles infections. **(De Sanjosé *et al*., 2018)**.

I.4.2.5. Les infections sexuellement transmissibles (IST) : L'infection à Chlamydia trychomatis a été associée de manière incohérente au risque de progression vers le cancer du col utérin**(de Sanjosé *et al*., 2018)**. La co-infection par le virus de l'herpès simplex de type 2, Le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès humain (HHV-6 et HHV-7) ont également été détectés dans le col de l'utérus chez les femmes atteintes du cancer du col utérin **(Burd, 2003)**.

I.4.2.6. La contraception orale : la région régulatrice du HPV contient des séquences similaires aux éléments sensibles aux glucocorticoïdes qui sont inductibles par des hormones stéroïdes telles que la progestérone (le composant actif des contraceptifs oraux) **(Burd, 2003)**.

I.4.2.7. Le tabagisme : Il est révélé être un facteur de risque majeur pour les lésions néoplasiques du col de l'utérus. La durée et quantité de fumée étaient associées à un risque élevé de dysplasie de haut grade et de carcinome du col utérin. Aussi, l'arrêt du tabac était associé à une double réduction des risques **(Cohen *et al*., 2019)**.

I.4.2.8. L'immunosuppression : (par exemple après une greffe d'organe ou troubles de l'immunodéficience tels que le VIH)

Les femmes infectées par le VIH courent un risque accru d'infection par le HPV à un âge précoce (13 à 18 ans) et présentent un risque élevé de cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes non infectées **(Cohen *et al*., 2019)**. Dans le mécanisme est l'immunodéficience conférée par une infection active par le VIH et non par un effet direct du VIH **(de Sanjosé *et al*., 2018)**.

I.4.2.9. Les facteurs génétiques de l'hôte : ils peuvent influencer le contrôle de l'infection par le HPV, mais les mécanismes sont mal connus. La seule association cohérente est avec l'antigène leucocytaire humain (HLA), ce qui confirme l'importance des réponses des lymphocytes T dans le contrôle des infections à HPV et des lésions précurseurs du cancer du col de l'utérus **(Schiffman et Wentzensen, 2013)**.

I.4.3. La physiopathologie du cancer du col utérin :

La grande majorité des infections à HPV sont transitoires et deviennent indétectables en 12 à 24 mois. Cependant, chez certaines femmes dont les infections persistent, le risque de développer des lésions précancéreuses est important **(Chan *et al*., 2019)** (Figure 12).

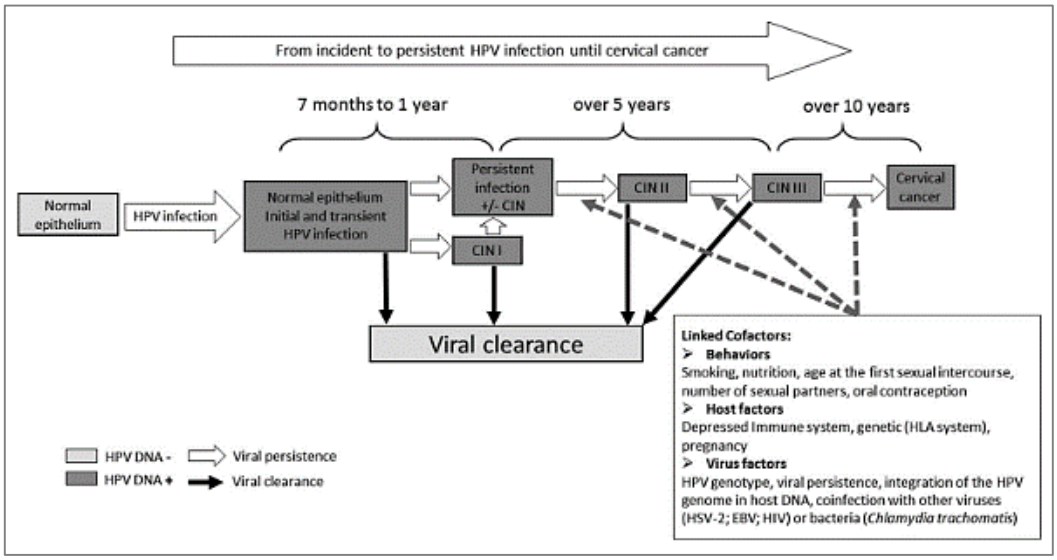


Figure 12 : Progression de l'infection à HPV en lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau du col utérin **(Mboumba Bouassa *et al*., 2017)**.

Les mécanismes de transformation des cellules infectées ne sont pas encore clairement compris, mais il est connu qu'elle est fortement dépendante des oncoprotéines E6 et E7. Ces protéines présentent une fonctionnalité à large spectre et modifient les différentes voies. Elles sont principalement associées à la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et à la stabilité du génome de l'hôte. La transformation cellulaire commence par l'intégration d'épisomes viraux dans le génome de l'hôte. Dans les cas rapportés, le génome viral est partiellement intégré entraînant la perte de l'ORF E2, qui codifie le répresseur de la transcription des gènes codant les oncoprotéines E6 et E7. Il a également été suggéré que l'intégration peut se produire comme un effet indirect de la fixation des épisomes, à proximité des régions chromosomiques qui accumulent les facteurs de réparation de la rupture de l'ADN, qui sont nécessaires à la réplication du génome viral. Sans la fonction du répresseur E2, E6 et E7 commencent à être fortement exprimés au cours de la progression de la néoplasie intraépithéliale cervical (CIN) dans les tissus infectés par le hrHPV, **(Ferreira *et al*., 2020)** pouvant aller de CIN1 à CIN3 et même à un cancer invasif **(Chan et al., 2019)** (Figure 13).

I.4.3.1. Les lésions CIN:

L'histoire naturelle des lésions de CIN est différente selon son grade **(Chan *et al*., 2019)** :

- Lésion de CIN1 : est une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL). Selon les données statistiques, plus de 70 à 80% des lésions de CIN1 régressent spontanément sans traitement ou deviennent indétectables. Ainsi, la CIN1 reflète un état d'infection plutôt qu'un stade de développement de la maladie. La détection d'une CIN1 suite à une infection à HPV ne représente donc pas automatiquement la progression de la maladie. De plus, une clairance évidente peut être attribuée à une incapacité à détecter l'infection. Par conséquent, les taux de clairance doivent être interprétés avec prudence **(Chan *et al*., 2019)**.

- Lésions de CIN2 et CIN3 : sont considérées comme une dysplasie de haut grade ou une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL), cependant, elles sont différentes dans la mesure où la CIN2 évolue moins souvent vers le cancer. La CIN2 évolue de deux manières différentes :
  - Une régression dont le taux annuel est estimée entre 15 et 23%, et jusqu'à 55% de régression en 4 à 6 ans chez les femmes atteintes.
  - Un développement des lésions CIN 2 en CIN3 dans environ 2% des cas au cours de la même période **(Chan *et al*., 2019)**.

  La lésion de CIN3 est considérée comme une véritable lésion précancéreuse avec le potentiel d'évoluer vers un cancer invasif à un taux de 0,2% à 4% dans les 12 mois. La CIN3 non traitée a une probabilité de 30% de devenir un cancer invasif sur une période de 30 ans, bien que seulement 1% environ des CIN3 correctement traitées deviendront invasives **(Chan *et al*., 2019)** (Figure 13).

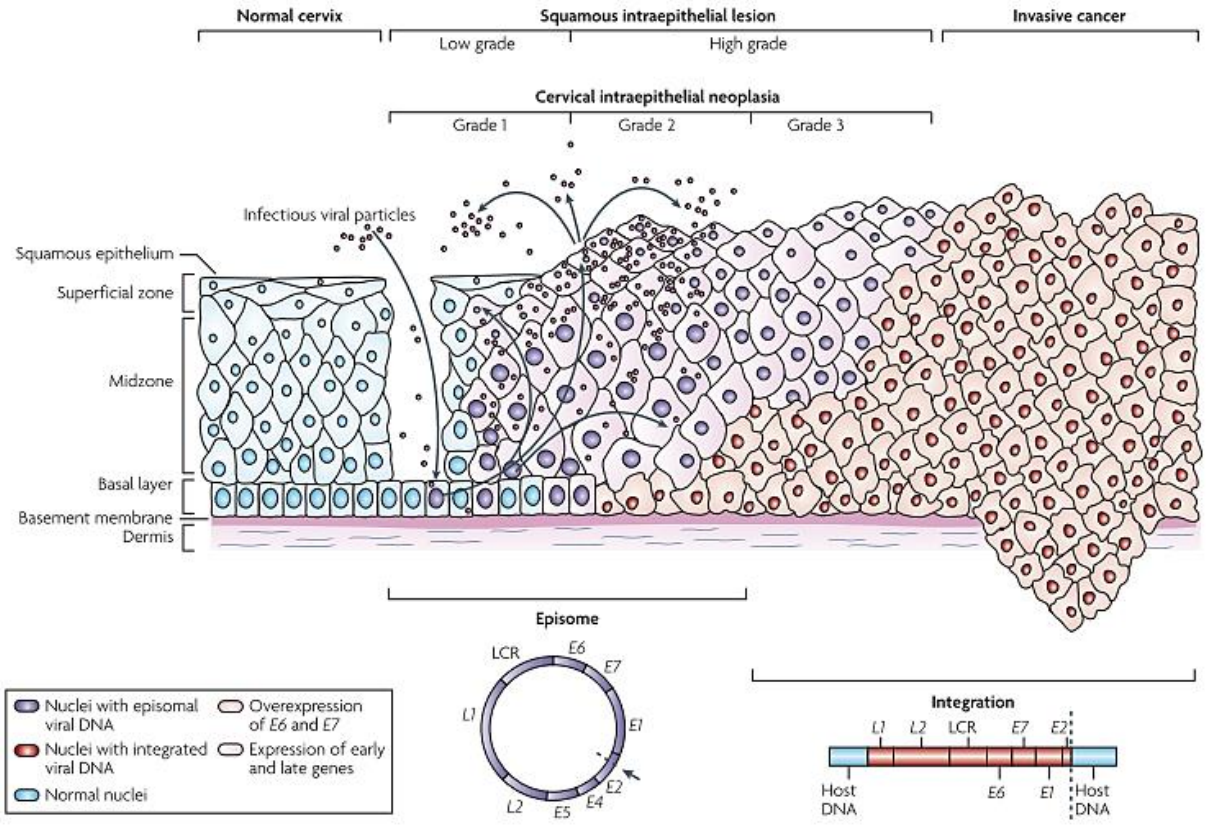


Figure 13 : La progression de l'infection à HPV à un cancer du col utérin **(Cohen *et al*., 2019)**.

I.4.3.2. Le rôle des oncoprotéines du HPV dans la carcinogenèse cervicale :

Les protéines E6 et E7 sont exprimées lors de l'infection initiale par le HPV des kératinocytes de l'hôte, tandis que E5 est principalement exprimée dans la phase tardive du cycle de vie. Bien que ces protéines contribuent toutes à favoriser la croissance tumorale dans les cellules hôtes, chacune de ces protéines a des fonctions distinctes **(Mighty et Laimins, 2014).**

Chez les hrHPV, E6 et E7 agissent comme des oncoprotéines nécessaires au développement des carcinomes génitaux. A l'inverse, aucune fonction de ce type n'a été démontrée pour les protéines des lrHPV **(Mighty et Laimins, 2014)**.

a) L'oncoproteine E6 : (Figure 14)

- La E6 se lie à la protéine de liaison associée à E6 (E6AP), une ubiquitine ligase, conduisant à un changement structurel dans E6 lui permettant de se lier à la p53, la protéine suppresseur de tumeur de contrôle du cycle cellulaire pour former un complexe trimérique E6/E6AP/p53. Cette liaison conduit à la dégradation de p53 et conduit ainsi à la prolifération cellulaire **(Chan et al., 2019)**.
- Elle se lie à un certain nombre de protéines contenant le domaine PDZ **(DiMaio et Liao, 2006)**. Ces protéines à PDZ jouent un rôle dans le maintien de la polarité cellulaire, la formation de jonctions d'adhérence cellule-cellule et l'organisation de complexes de signalisation multiprotéiques en tant que protéines d'échafaudage. Leur ciblage par E6 peut entraîner une perte de polarité cellulaire ou une conversion morphologique associée à la transition épithélio-mésenchymateuse et conduit ainsi à une transformation maligne et par conséquent la carcinogenèse **(Yugawa et Kiyono, 2009)**.
- Dans les cancers, l'expression de la hTERT est généralement réactivée, ce qui entraîne la reconstitution de l'activité de la télomérase. Des études ont révélé que E6 augmente l'expression des niveaux de la hTERT **(Mighty et Laimins, 2014)**. De plus, il a été démontré que l'activation de la télomérase est couramment observée dans les cancers humains avec l'inactivation des voies p53 et pRB. Pour l'immortalisation cellulaire avec le HPV, E7 inactive la voie pRB et E6 induit l'expression de la hTERT et l'activation de la télomérase, bien que les mécanismes moléculaires détaillés de cette dernière restent insaisissables **(Yugawa et Kiyono, 2009)**.

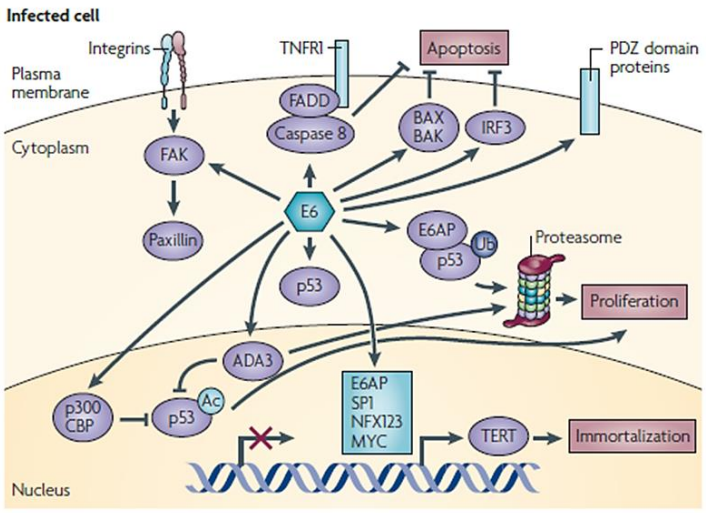


Figure 14 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E6 du HPV**(Moody et Laimins, 2010).**

b) L'oncoprotéine E7 : (Figure 15)

- Une activité centrale des protéines E7 est leur association avec la famille des protéines Rb. Rb, p107 et p130 sont les membres de cette famille et leur expression se produit tout au long du cycle cellulaire, régulant la progression du cycle cellulaire. Les protéines Rb non phosphorylées et les facteurs de transcription E2F/DP1 forment des complexes pour réprimer la transcription des gènes impliqués dans la progression de la phase S (synthèse de l'ADN) ou l'apoptose. Les protéines Rb sont également responsables du contrôle de la sortie du cycle cellulaire lors de la différenciation épithéliale ; par conséquent, l'abrogation de la fonction Rb médiée par E7 maintient l'activité du cycle cellulaire. Cette activité est nécessaire pour que la réplication virale productive se produise dans les cellules épithéliales différenciées. L'importance du Rb-E7 est également essentielle pour la capacité du virus à maintenir le génome sous forme d'épisomes dans des cellules indifférenciées **(Mighty et Laimins, 2014)**.
- Une autre façon dont les protéines E7 peuvent affecter la progression du cycle cellulaire est sa capacité à s'associer aux cyclines et aux inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (cdk). Par exemple, l'association des protéines E7 avec les cyclines A et E ainsi que les inhibiteurs de cdk p21 et p27 a été caractérisée dans diverses études. Plus précisément, les protéines E7 peuvent se lier aux cyclines A, E, p21 et p27, entraînant une augmentation des niveaux de cycline A et E tout en provoquant une diminution des niveaux de p21 et p27. L'effet net de ces interactions est de conduire la progression du cycle cellulaire, qui est nécessaire pour faciliter le cycle de vie du HPV dans la différenciation des épithéliums **(Mighty et Laimins, 2014)**.

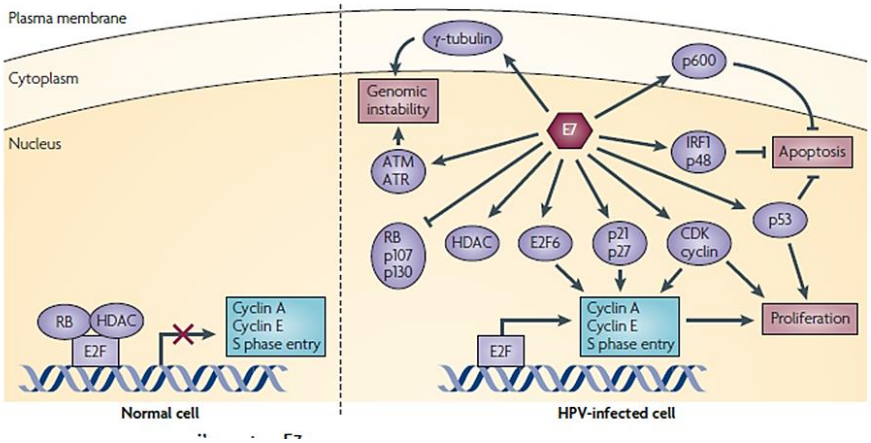


Figure 15 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E7 du HPV **(Moody et Laimins, 2010)**.

c) L'oncoprotéine E5 : (Figure 16)

- L'oncoprotéine E5 peut interagir avec le composant 16-kDa du proton-ATPase vacuolaire, augmentant le pH endosomal de 5,9 à 6,9. Cette action inhibe la

dégradation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) dans les compartiments endosomaux après stimulation par un ligand endocytose, augmentant le nombre de récepteurs recyclés vers la membrane cellulaire. Ainsi, l'oncoprotéine E5 agit en synergie avec l'EGF, conduisant à la prolifération cellulaire **(Araldi *et al*., 2018)**.

- E5 se trouve également au niveau de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. L'interaction de la protéine E5 avec l'appareil de Golgi entraîne le maintien du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (HLA I) et évite son transport vers la surface cellulaire **(Araldi *et al*., 2018)**.
- E5 est également impliquée dans l'évasion immunitaire et par conséquent, la persistance de l'infection virale. Elle inhibe également l'apoptose induite par le peroxyde d'hydrogène dans le cancer du col de l'utérus par l'ubiquitination de Bax, contribuant à la progression du cancer **(Araldi *et al*., 2018)**.
- Ainsi, E5 a été proposée d'être classée comme viroporine, une protéine canale capable de moduler l'homéostasie des ions, le trafic, la production de virions et l'entrée du génome viral **(Araldi *et al*., 2018)**.

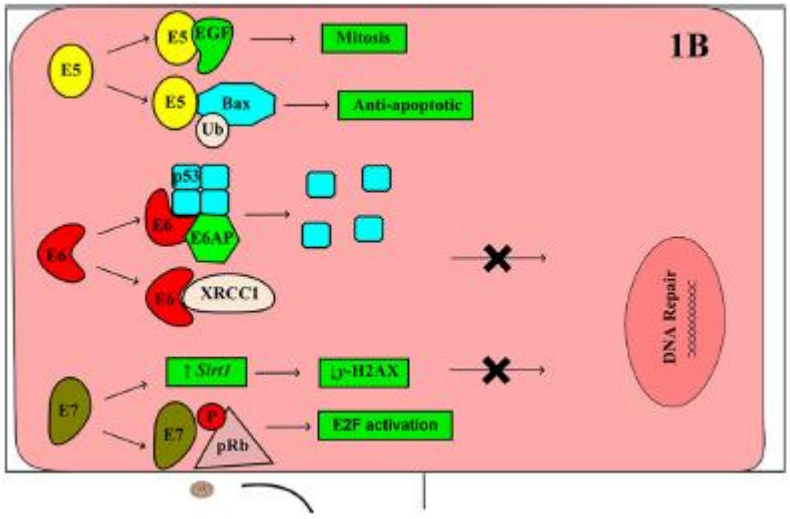


Figure 16 : Les voies de signalisation affectées par l'oncoprotéine E5 du HPV **(Araldi *et al*., 2018).**

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

I.5.1. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde :

Malgré les méthodes de dépistage efficaces, le cancer du col de l'utérus reste un problème majeur de santé publique et le plus important type des cancers associés au HPV **(Chan *et al*., 2019)**. Ce cancer est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, après le cancer du sein (2,1 millions de cas), le cancer colorectal (0,8 million) et le cancer du poumon (0,7 million) et est le quatrième par taux de mortalité **(Arbyn *et al*., 2020)** (Figures 17 et 18).

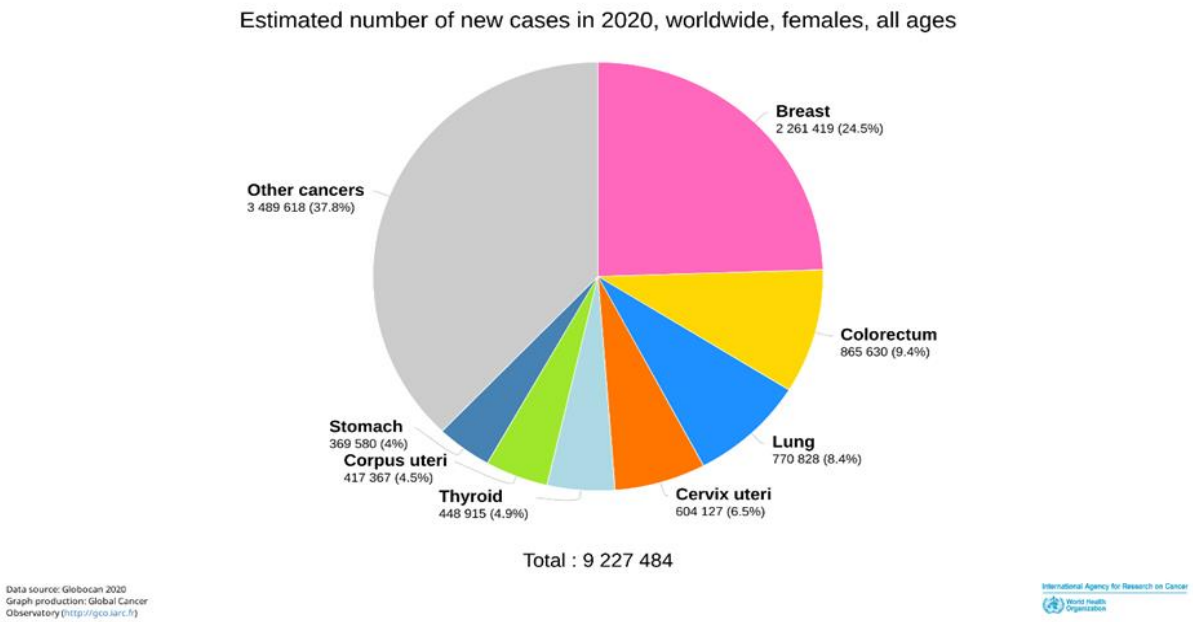


Figure17 : Le taux d'incidence des cancers les plus fréquents en 2020 chez les femmes dans le monde **(GLOBOCAN, 2020).**

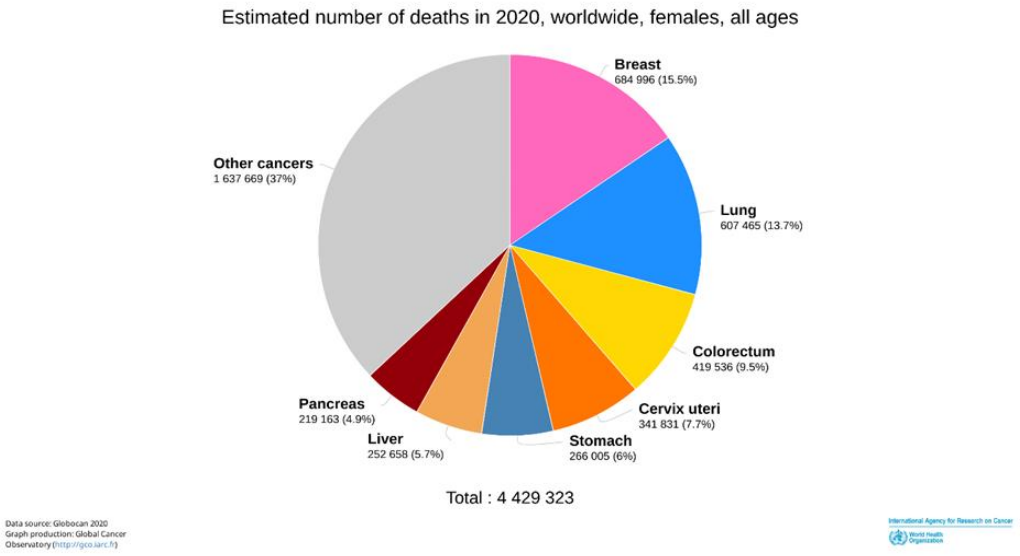


Figure 18 : Le taux de mortalité des cancers les plus fréquents en 2020 chez les femmes dans le monde **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.1.1. L'incidence du cancer du col dans le monde :

D'après GLOBOCAN 2020, les incidences les plus élevés (un taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASIR ⩾25.2 pour 100000 habitants)) ont été trouvées en Afrique sub-saharienne (Mali, Sénégal, Guinée, Cote d'Ivoire, la République démocratique du Congo, Angola, Zambie, Zimbabwe..), en Asie de Sud-Est (Inde, Myanmar..), en Europe de l'Est (Roumanie, Hongrie, Bulgarie..), en Amérique du Sud (Guyane, Bolivie, Paraguay..), en micronésie, en Mélanésie, et dans les caraïbes **(GLOBOCAN, 2020).**

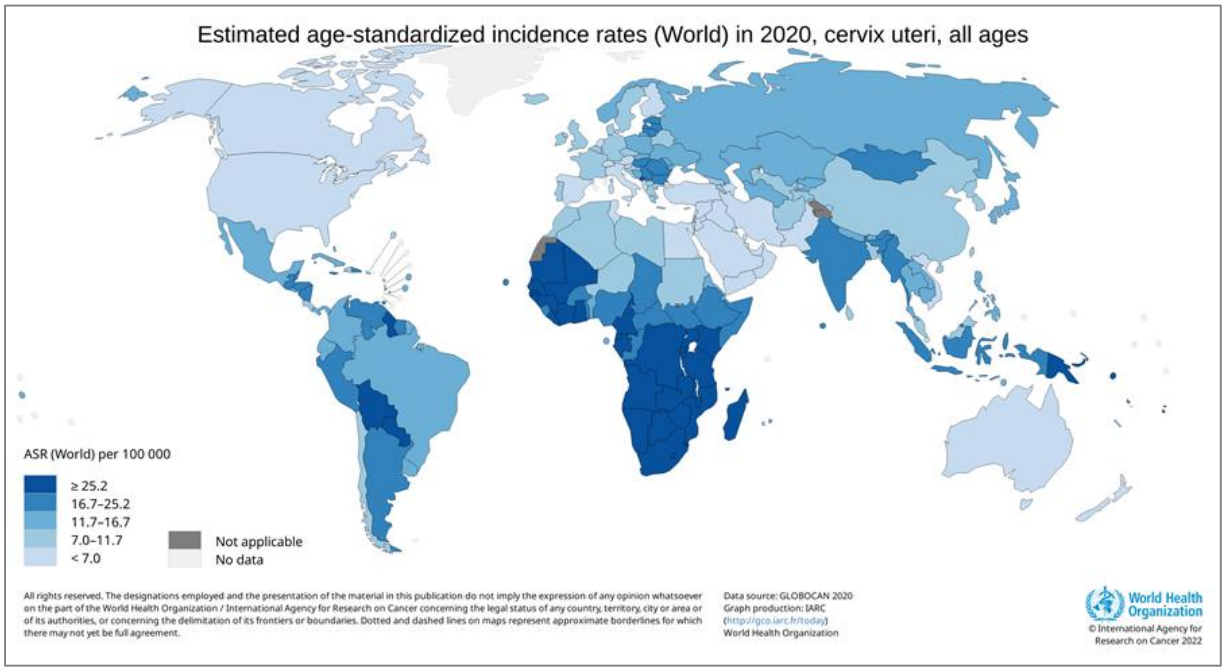


Figure 19 :L'estimation des taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020 **(GLOBOCAN, 2020).**

Par contre les incidences modérées et les plus faibles ont été trouvées en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Maroc, Egypte..) avec un ASIR de 7.0 à 11.7, le moyen Orient et les pays du golf (Yemen, Oman, Arabie Saoudite, Iran, Irak..), Sud-Est de l'Europe et l'Amérique du Nord avec un ASIR <7.0 **(GLOBOCAN, 2020) (**Figure 19).

Le taux d'incidence standardisé selon l'âge de diagnostic d'un cancer du col de l'utérus est beaucoup plus faible dans les pays développés, estimé à 5 pour 100 000 habitants par rapport aux pays en développement à 8 pour 100 000 habitants. En comparaison, l'Amérique du Nord occupe le troisième rang des régions où le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus le plus bas au monde. D'après les sources existantes, on constate que les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans de nombreux pays d'Asie centrale sont assez élevés **(Chan *et al*., 2019)**.

Au cours des 20 dernières années, l'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus ont été augmentées progressivement en Chine **(Zhang *et al*., 2020)**.

Le cancer du col de l'utérus a une répartition par âge bimodale, la majorité des cas survenant chez des femmes dans la trentaine et la quarantaine, âge auquel les femmes élèvent souvent leur famille et assurent la viabilité financière de leur famille et de leur communauté **(Chan *et al*., 2019)**.

I.5.1.2. La mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde :

Le cancer du col de l'utérus est la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes **(Zhang *et al*., 2020)**. Selon GLOBOCAN, environ 341 831 décès dus à la maladie sont survenus en 2020 et la charge de mortalité très élevé (ASIR ⩾16.4pour 100 000 habitants) a également été observée en Afrique sub-saharienne, en Sud-Est de l'Asie, Europe de l'est,

Amérique du Sud, en Micronésie, en Mélanésie, et dans les caraïbes **(GLOBOCAN, 2020)** (Figure 20).

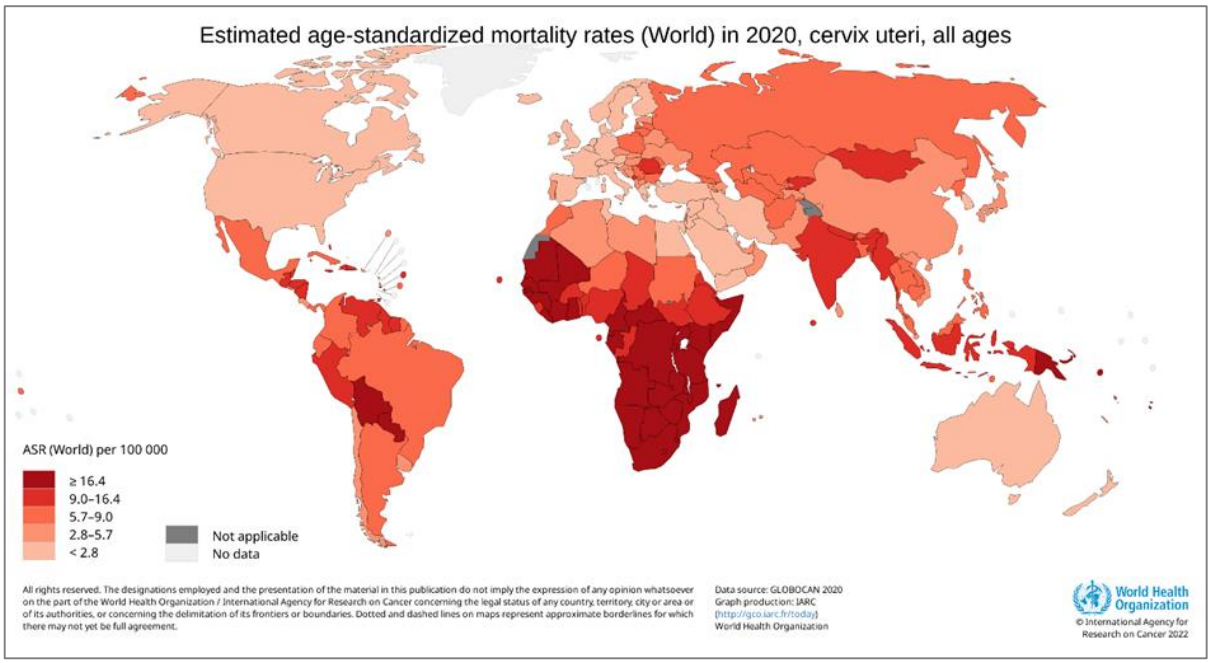


Figure 20 : L'estimation des taux de mortalité par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020. **(GLOBOCAN, 2020)**

L'âge moyen mondial au décès par cancer du col de l'utérus était de 59 ans, allant de 45 ans (Vanuatu) à 76 ans (Martinique) **(Arbyn *et al.*, 2020)**. Cependant, environ 85 % des décès dus au cancer du col de l'utérus dans le monde surviennent dans les pays sous-développés ou en développement, et le taux de mortalité est 18 fois plus élevé dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire par rapport aux pays plus riches **(Zhang *et al.*, 2020)**.

I.5.1.3. La prévalence des infections à HPV dans le monde :

Les infections à HPV sont répandues dans le monde entier. Cependant, la prévalence et la distribution des types sont hétérogènes. La prévalence du HPV selon l'âge varie dans les populations de femmes jeunes et d'âge avancé. Une méta-analyse complète évaluant la prévalence mondiale de l'infection cervicale utérine par le HPV chez les femmes sans lésions cervicales a révélé que près de 12 % des femmes dans le monde sont positives pour l'ADN du HPV **(Chan *et al.*, 2019)**. Les taux de prévalence du HPV sont très élevés en dessous de l'âge de 25 ans, mais ont tendance à devenir beaucoup plus faibles chez les femmes vers l'âge de 45 ans **(Zhang *et al.*, 2020)**.

I.5.2. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en Afrique :

I.5.2.1. L'incidence du cancer du col de l'utérus en Afrique :

Selon GLOBOCAN en 2020, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes en Afrique avec une incidence de 25.6 pour 100 000 habitants **(GLOBOCAN, 2020).**

La magnitude du problème a été sous-estimée et sous-priorisée par rapport aux priorités sanitaires concurrentes telles que le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme. Cela est dû au manque de données épidémiologiques, à une mauvaise sensibilisation, au manque de ressources humaines et financières, à des politiques de service de cancérologie inexistantes et un manque de volonté politique pour résoudre ce problème complexe **(Louie *et al.*, 2009)**.

I.5.2.2. La mortalité par cancer du col de l'utérus en Afrique :

La mortalité féminine en Afrique due au cancer du col de l'utérus et la forte prévalence femmes hrHPV positives, sont élevées. La prévalence d'infection hrHPV génitale est aussi élevée chez les femmes immigrées d'Afrique sub-saharienne vivant en France métropolitaine, en particulier les femmes de première génération, reflétant ainsi l'épidémiologie infectieuse des zones d'endémie africaines. Elles pourraient constituer une population vulnérable, notamment une forte prévalence de l'infection cervicale au HPV et la présence de cofacteurs viraux tels que les infections au VIH et au virus Herpès simplex 2 (HSV-2) **(Mboumba Bouassa *et al.*, 2017)** (Figure 21).

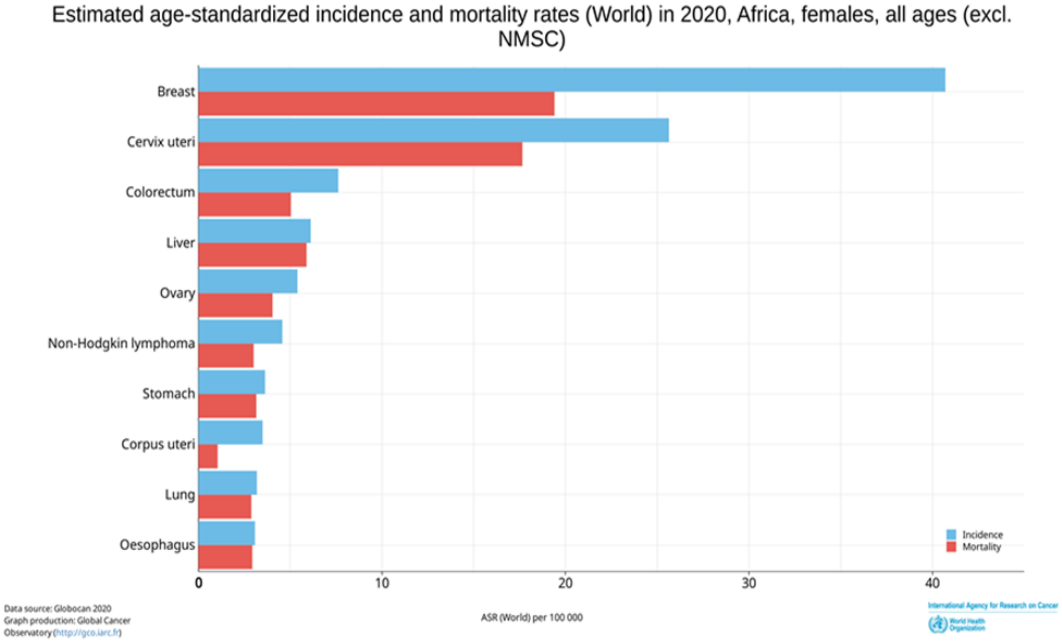


Figure 21 : L'estimation des taux d'incidence et de mortalité par cancer du col de l'utérus en 2020 en Afrique **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.2.3. La prévalence du cancer du col de l'utérus en Afrique :

Des études transversales ont montré que la prévalence des infections à HPV dans la population générale de l'Afrique sub-saharienne chez les femmes avec une cytologie normale est de 21,8% (Centre d'information sur le HPV 2009) et est la plus élevée **(Louie *et al.*, 2009)**.

La prévalence du HPV dans les régions de l'Afrique subsaharienne variait entre 3,2 % au Soudan et 47,9 % en Guinée. Cela comprenait l'Afrique de l'Ouest où la prévalence du HPV la

plus élevée (47,9 % en Guinée) a été observée, alors que les taux les plus faibles se trouvaient en Afrique du Nord-Est (3,2 % au Soudan). Dans l'Afrique australe, la prévalence des infections à HPV varie de 15,5 % à 20,4 % chez les femmes à cytologie normale. En Afrique centrale, en particulier la République Démocratique du Congo, la prévalence des infections à HPV était de 8,7 %. Remarquablement, le Mozambique note une prévalence des infections à HPV les plus élevés chez les femmes avec une cytologie normale (41,4%) **(Mboumba Bouassa *et al*., 2017)**.

I.5.3. L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus en Afrique du Nord :

I.5.3.1. L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus en Algérie :

I.5.3.1.1. L'incidence de cancer du col de l'utérus en Algérie :

En Algérie, l'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus a été estimée à 2/105 en 1950 mais ce chiffre était largement sous-estimée jusqu'aux années 1960. Ces chiffres ont doublé dans les années 1970, pour augmenter de façon significative (12,6/105) dans les années 1990, puis se stabiliser de 1998 à 2002. En 2007, l'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus était de 15,6/105 (contre 13,2/105 au Maroc et 6,8/105 en Tunisie) **(Fritih *et al*., 2010)**.

Le cancer invasif du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes algériennes. Le fardeau estimé de ce cancer en Algérie est de 10,4 cas pour 100 000 femmes en 2008 **(Hammouda *et al*., 2011)**.

Selon GLOBOCAN, le pic d'incidence se situe entre 45 et 54 ans (34,3 %) avec des cas récents à partir de 30 ans **(Fritih *et al*., 2010)**.

Selon GLOBOCAN, 1663 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2020, et le taux d'incidence est 7.9 pour 100000 femmes. L'Algérie est le deuxième pays après le Maroc en Afrique du nord selon le nombre des cas **(GLOBOCAN, 2020)** (Figure 22)

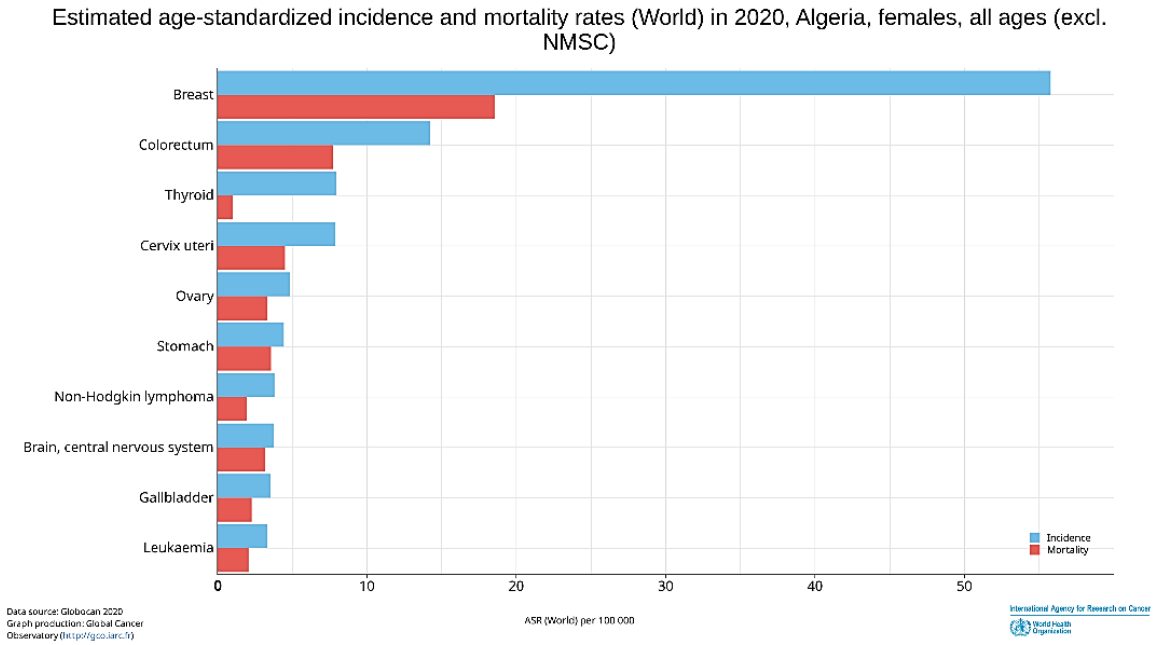


Figure 22 : Les taux d'incidence et de mortalité par cancers en 2020 chez les femmes en Algérie **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.3.1.2. La mortalité du cancer du col de l'utérus en Algérie :

Selon GLOBOCAN, en 2020 la mortalité par cancer du col de l'utérus se classe en troisième rang chez les femmes Algériennes et le nombre de décès dus au cancer du col utérin était 930 **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.3.1.3. La prévalence de cancer du col de l'utérus en Algérie :

La prévalence de l'infection à HPV, principal facteur de risque du cancer du col de l'utérus à Alger est de 12,4 %, deux à quatre fois inférieure à celle enregistrée en Afrique subsaharienne **(Fritih *et al*., 2010)**. La prévalence de l'infection à HPV pourrait être plus élevée chez les générations les plus âgées des femmes **(Hammouda *et al*., 2011)**. Les âges extrêmes étaient de 32 et 98 ans (m= 54 ans), avec 29 % des patientes entre 45 et 54 ans **(Fritih *et al*., 2010).**

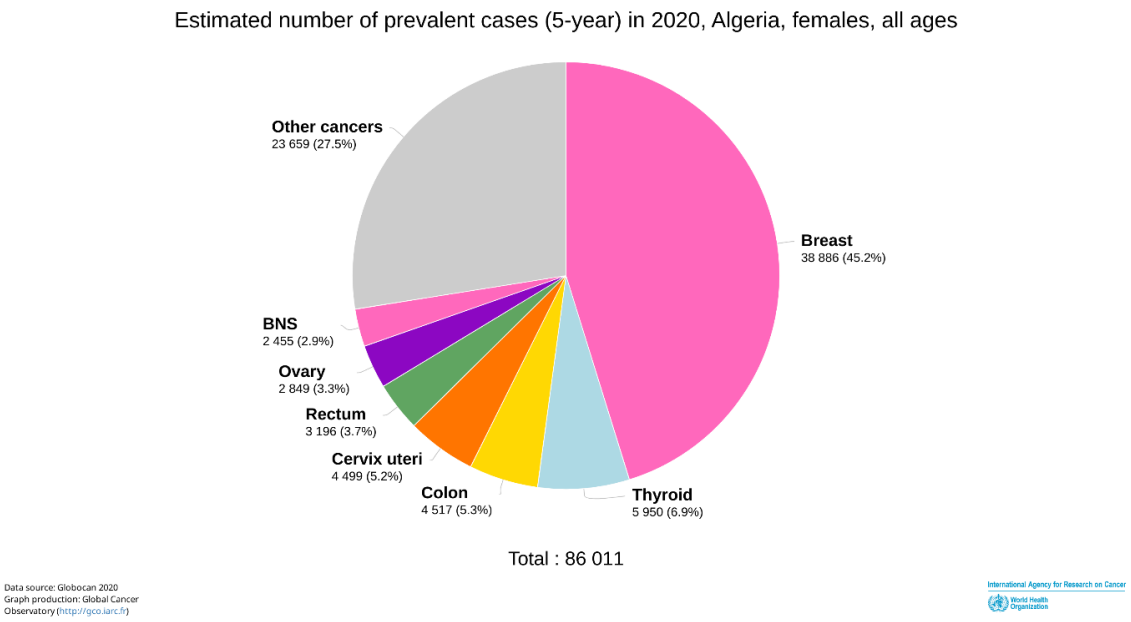


Figure 23 : Les cas prévalents (5ans) du cancer du col de l'utérus en Algérie **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.3.2. L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus au Maroc :

I.5.3.2.1. L'incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc :

En absence d'un registre national du cancer, les données publiées au Maroc sont limitées au nombre de cas enregistrés dans certains centres d'oncologie ; de ce fait, l'incidence du cancer du col de l'utérus pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée. Les estimations les plus récentes de l'IARC indiquent qu'environ 3388 cas de cancer du col de l'utérus ont été diagnostiqués en 2018 vs. 2258 en 2012 au Maroc **(Belglaiaa et Mougin, 2019).**

Selon GLOBOCAN, le nombre de nouveaux cas du cancer du col utérin est de 2165 cas et le taux d'incidence au Maroc est de 10.4 pour 100000 femmes **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.3.2.2. La mortalité par cancer du col de l'utérus au Maroc :

Le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus a plus que doublé, environ 2465 femmes en sont décédées en 2018 contre 1076 en 2012. Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent et représente la deuxième cause de mortalité, il est en troisième position chez les jeunes femmes marocaines âgées de 15 à 44 ans après le cancer du sein et de la thyroïde, et le taux de décès lié à ce cancer qui est le plus élevé dans toute l'Afrique du Nord **(Belglaiaa et Mougin, 2019)**.

Selon GLBOCAN en 2020, Le nombre de décès est de 1199 décès, et le taux de mortalité est de 5.8 pour 100000 **(GLOBOCAN, 2020)** (Figure 24).

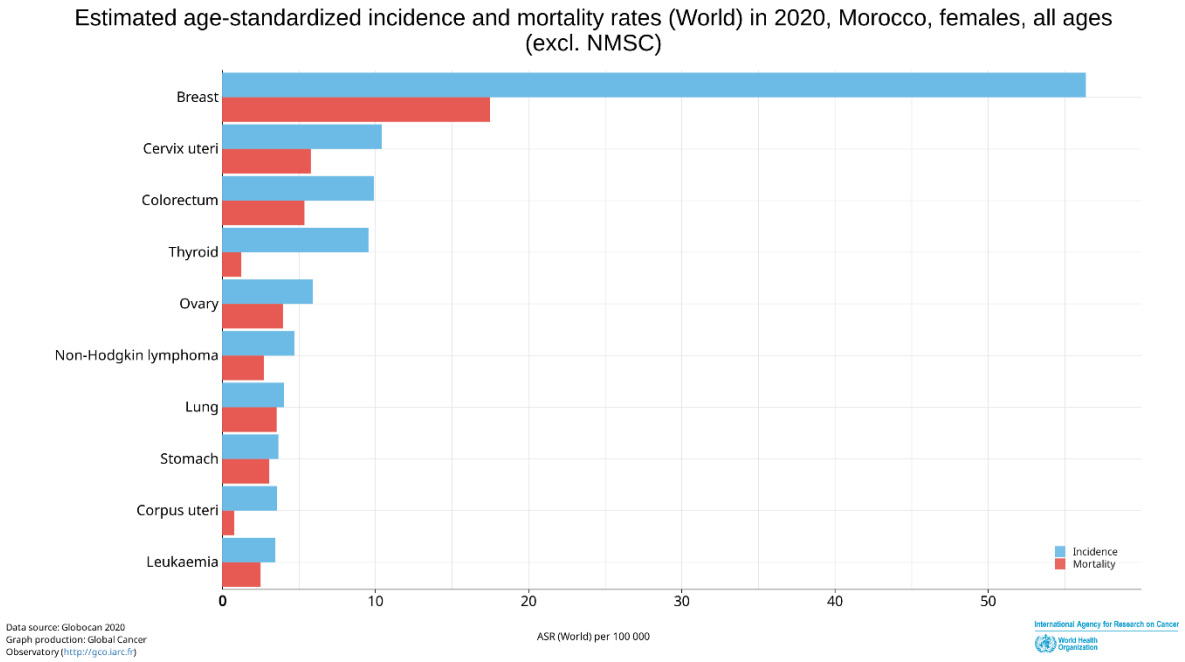


Figure 24 : Les taux d'incidence et de mortalité par cancer du col de l'utérus au Maroc en 2020 **(GLOBOCAN, 2020).**

I.5.3.1.3. La prévalence de cancer du col de l'utérus au Maroc :

En ce qui concerne la prévalence des HPV 16/18, elle varie de 2 à 7,5 % comparable aux données mondiales et en accord avec les résultats de l'ICO/IARC au Maroc **(Belglaiaa et Mougin, 2019).**

I.5.4. La comparaison entre la situation du cancer du col utérin en Algérie et au Maroc :

Selon GLOBOCAN, le cancer du col de l'utérus est classé le deuxième au Maroc et le quatrième en Algérie malgré que le niveau socioéconomique et le niveau de santé sont presque équivalents dans les deux pays.

L'infection persistante à hrHPV est la cause nécessaire, maisnon suffisante, dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus. Des cofacteurs augmentent le risque d'infections virales etpar conséquent favorisent le développement du CCU. Certainsont été identifiés chez les femmes marocaines : la multiplicitédes partenaires sexuels, la multiparité, l'utilisation de contraceptifs oraux, une grossesse à un âge précoce, l'immunodéficience et le tabac. Ces donnéessont conformes à celles publiées dans le rapport ICO/IARC. D'autres cofacteurs ont aussi été rapportés : le faible niveau d'instruction, les infections sexuellement transmissibles (IST), l'âge précoce au moment du mariage, le niveau socioéconomique bas et le manque d'hygiène génitale **(Belglaiaa et Mougin, 2019)**.

D'après GLOBOCAN 2020, le taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASIR) est 10.4 pour 100000 femmes au Maroc par rapport de 7.5 pour 100000 en Algérie par contre le taux de mortalité standardisé selon l'age est 4.5 pour 100000 femmes en Algérie et 5.8 pour 100000 au maroc **(GLOBOCAN, 2020)**(Figure 25).

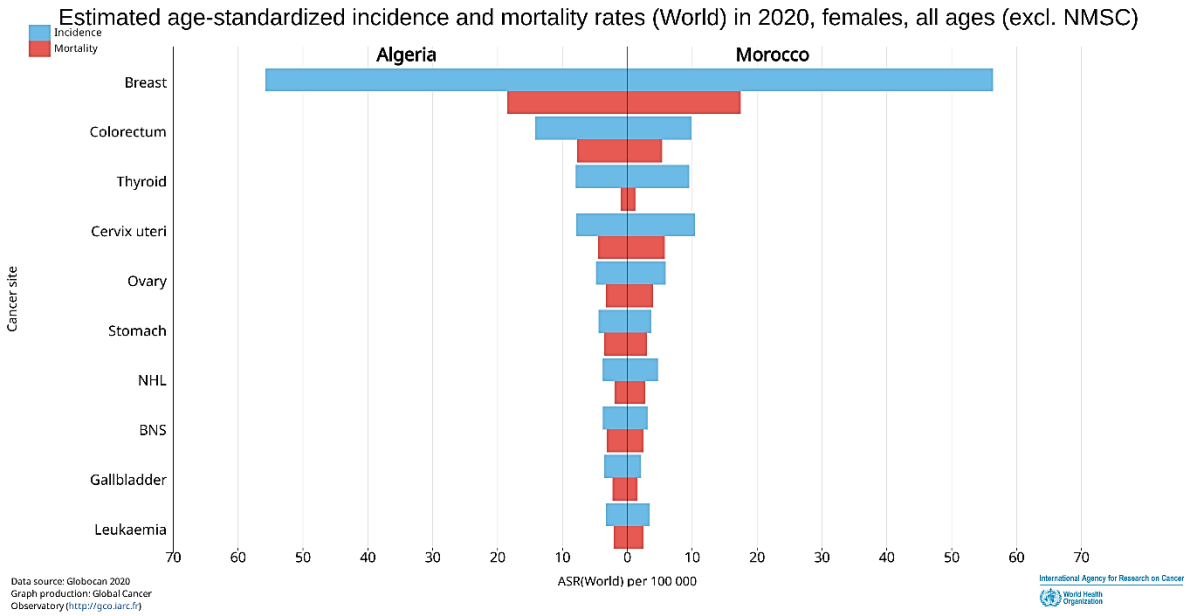


Figure 25 : La comparaison entre le taux d'incidence et de mortalité des cancers les plus fréquents au Maroc et en Algérie en 2020 **GLOBOCAN, 2020).**

I.6.La réponse immunitaire dans le cancer du col de l'utérus :

La majorité des femmes infectées par le HPV éliminent l'infection virale dans les deux ans **(Gulden Menderes MD *et al.*,2015)** et avant le début de la formation du cancer **(MasachikaSenba*et al.*,2012)**. Cependant, si le système immunitaire de l'hôte ne parvient pas à éliminer le virus, une infection persistante au HPV se produit **(MasachikaSenba*et al.*,2012).**

Le système immunitaire peut être largement divisé en composants innés et adaptatifs. **(Gulden Menderes MD *et al.*,2015).**

I.6.1. La barrière physique et chimique :

Le HPV atteint la couche basale épithéliale par des microlésions, où les barrières physiques jouent un rôle important dans la prévention de l'infection par le HPV dans les cellules basales. La présence du mucus, pH acide, ainsi que certaines défensines humaines comme L'α-défensine humaine 5 (HD5), protéine aux propriétés antivirales **(Schiffmen*et al.*,2016)**, produites par les cellules épithéliales empêchent le virus de pénétrer aux kératinocytes **(Manzo-Merino*et al.*, 2020).**

I.6.2. L'immunité innée :

La réponse immunitaire innée joue un rôle important dans la défense antivirale **(MasachikaSenba*et al.*,2012).** Les cellules innées jouent un rôle important dans ce processus ; notamment, les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules tueuses

naturelles (NK) et les lymphocytes γδ T **(Van hedeet *al.*,2014)** (Figure 26).

- **Les cellules épithéliales cervicales** : elles reconnaissent les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs) exprimés par les microbes (bactéries, parasites et virus) par le biais de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) tels que la famille des récepteurs Toll-Like (TLR) **(Barrios De Tomasi*et al.*,2019).** Il a été montré que le TLR4 est capable de reconnaître l'association du HPV11 avec le sulfate d'héparine ou les glycosaminoglycanes à la surface cellulaire. De plus, il a été montré que le TLR9 est capable de reconnaître et d'être stimulé par les motifs CpG présents dans la séquence du gène *E6* du HPV16, lors du désassemblage de la capside virale dans l'endosome. L'induction des voies de signalisation des TLR conduit finalement à l'expression d'IFN et de cytokines pro-inflammatoires **(Ferreira *et al.*,2020).**

  L'activation des TLR et des RLR déclenche une cascade de signaux, conduisant à l'activation de l'expression dépendante du facteur NF-κB et par conséquent de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) et de l'expression de gènes d'interféron de type I via l'activation des facteurs de transcription IRF3 et/ou IRF7 **(Stanley, 2015).**
- **Les cellules NK** : les cellules NK sont directement activées par les particules HPV. Lors de cette activation, elles sécrètent de grandes quantités d'IFN-γ et deviennent hautement cytotoxiques contre les cellules transformées par l'HPV **(Van hedeet *al.*,2014)**

  Les cellules Natural Killer (NK) ne jouent qu'un rôle limité dans la surveillance immunitaire des tumeurs primaires chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, car un nombre de cellules CD57+CD3-, englobant une sous-population des cellules NK, infiltrent le tissu tumoral. Malgré leur absence au site de la tumeur, elles sont présentes en grand nombre dans le sang périphérique et dans le système lymphatique, où ils peuvent tuer les cellules métastasées **(Piersma, 2011).**
- **Les macrophages** : les macrophages sont activés par des cytokines, qui peuvent tuer les cellules infectées par le HPV via la sécrétion du TNF-α ou la cytotoxicité dépendante des anticorps. La protéine chimiotactique des monocytes-1 (MCP-1) est une protéine qui peut attirer les macrophages vers le site de l'infection virale **(Sasagawa*et al.*,2012).**
- **Les Cellules Dendritiques** : sont susceptibles de jouer un rôle important dans la progression du cancer du col de l'utérus en raison de l'activation des lymphocytes T spécifiques à l'HPV **(Senba*et al.*,2012).** Lors de l'activation dans un milieu inflammatoire, les cellules dendritiques augmentent l'expression du CMH I et II, les molécules co-stimulatrices CD80 et CD86 et le récepteur de chimiokine-7 (CCR7), et augmentent la sécrétion des cytokines IL-12 et IL-12p70, qui servent tous à faciliter l'amorçage des lymphocytes T naïfs $CD4^+$ et $CD8^+$ dans les ganglions lymphatiques **(PAIVA ALVES *et al.*, 2018).** Les cellules dendritiques liées aux molécules du CMH de classe I ou de classe II interagissent respectivement avec les lymphocytes T CD8+ et

les lymphocytes T CD4+. Les CTL CD8+ facilitent la destruction des cellules avec des cellules CD4+ fournissant des cytokines telles que l'IL-2 **(Senba*et al.*,2012)**.

- **Les cellules γδ T et NKT** : les cellules γδ T pourraient améliorer la fonction des lymphocytes T cytotoxiques dans la clairance du HPV et le taux de lymphocytes NKT circulants n'est pas associé avec la gravité de l'infection ou la progression vers le cancer du col de l'utérus **(Van hede*et al.*,2014).**

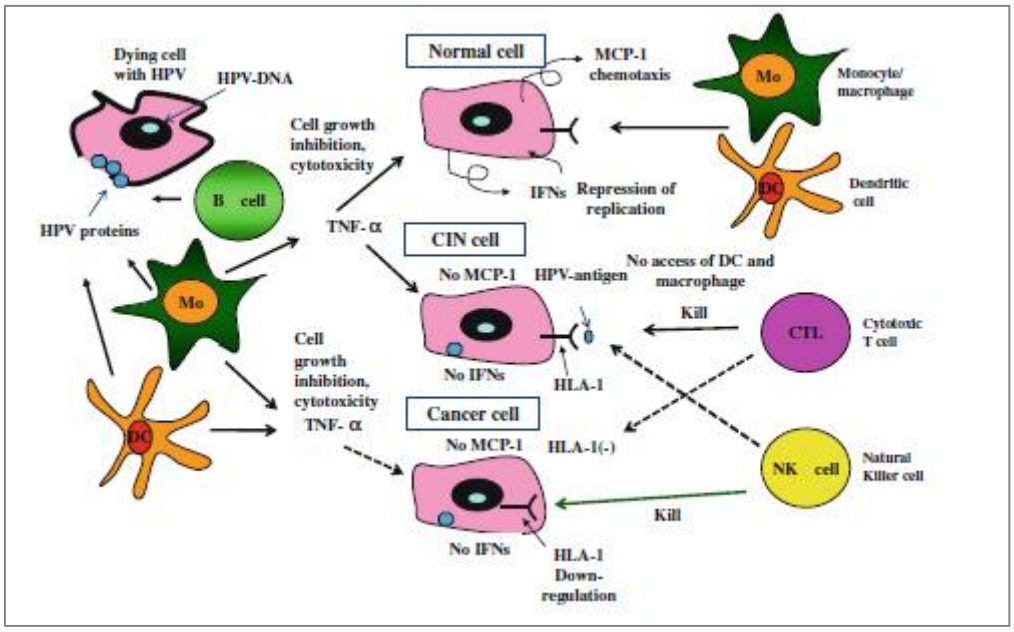


Figure 26 : Réponse immunitaire innée après une infection à HPV **(Sasagawa*et al.*, 2012).**

I.6.3. L'immunité adaptative :

Les cellules présentatrices d'antigène (APCs) capturent les protéines du HPV et les digèrent en peptides. Les APC se transloquent vers les ganglions lymphatiques où les peptides HPV sont exposées à la surface cellulaire au CMH de classe II. Ce signal est transmis à des lymphocytes T $CD4^+$ naïfs qui se différencient en lymphocytes T auxiliaires. Ainsi, les antigènes HPV sont reconnus via ce mécanisme et l'immunité adaptative est initiée **(Sasagawa*et al.*,2012).** La réponse immunitaire adaptative est spécifique et peut être subdivisée en réponse humorale (anticorps anti-cellules B médiée) et immunité à médiation cellulaire (spécifique des lymphocytes T) **(Gulden Menderes *et al.*,2015).**

I.6.3.1. La réponse immunitaire à médiation cellulaire :

La guérison des lésions induites par le HPV dépend d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire, nécessitant des interactions entre les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$. L'immunité adaptative induite par les APCs via une réponse T_H1, peut éliminer les cellules infectées par le HPV via des lymphocytes T cytotoxiques ciblant les protéines E2, E6 et E7 **(Paiva Alves *et al.*,2018)**. Une réponse efficace implique des cellules T cytotoxiques $CD8^+$ et des cellules $CD4^+T_H1$qui produisent de l'IL-2 et de l'IFNγ et qui reconnaissent les protéines virales E6, E7 et E2 **(Schiffmen*et al.*, 2016)** (Figure 27).

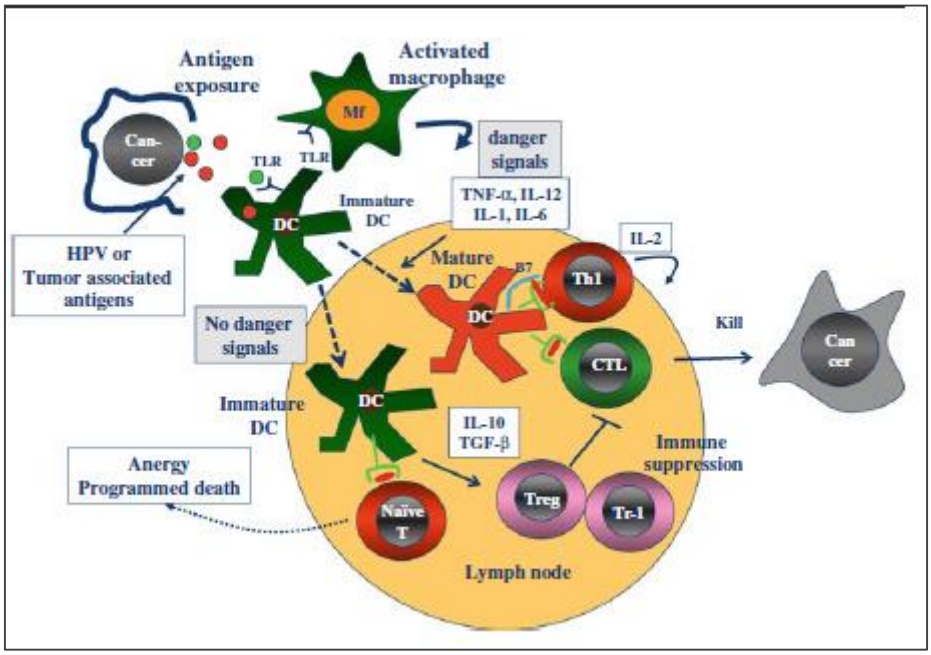


Figure 27 : Induction de l'immunité à médiation cellulaire **(Sasagawa*et al.*,2012).**

I.6.3.2. La réponse immunitaire à médiation humorale :

Les cellules T auxiliaires T_H2 induisent la production d'anticorps et soutiennent également l'activation optimale des cellules B, avec la sécrétion des anticorps spécifiques aux protéines capsomères du HPV, ce qui peut protéger contre les infections ultérieures au niveau des muqueuses et systémique **(Gulden Menderes *et al.*,2015)**. L'immunité humorale locale spécifique du col de l'utérus contribue à la défense de l'hôte contre le HPV. Dans la lamina propria de l'endocol, de nombreux plasmocytes producteurs d'IgG et d'IgA sont détectés. Dans les modèles d'infection animale, la réponse immunitaire à médiation cellulaire est suivie de près par la séroconversion et la production d'anticorps contre la principale protéine de capside L1 et est probablement aussi vrai chez l'homme **(Van hede*et al.,*2014).**

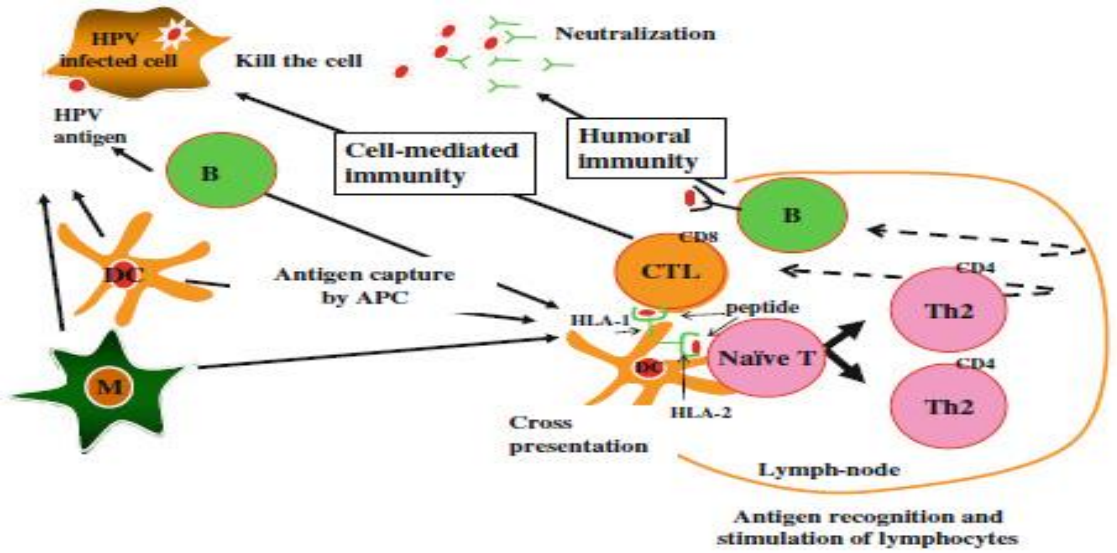


Figure 28 : Induction de l'immunité à médiation humorale **(Sasagawa*et al.*,2012).**

I.6.4.Mécanismes d'échappement au système immunitaire :

Le HPV est un pathogène exclusivement intraépithélial, il n'y a pas de phase hématogène ou virémique du cycle de vie, et seules des quantités minimes de virus sont exposées aux défenses immunitaires. En effet, le virus est pratiquement invisible pour les défenses de l'hôte qui ignorent la présence de l'agent pathogène pendant de longues périodes. **(Stanley,2012)**. L'un des caractéristiques de la persistance de l'infection à HPV est d'éviter sa reconnaissance par le système immunitaire **(Van hede*et al.*, 2014).** Dans les premières phases de la carcinogenèse, les trois oncogènes du virus E5, E6 et E7 jouent un rôle important dans l'évasion immunitaire **(Gulden Menderes *et al.*,2015).**

I.6.4.1. Echappement du HPV à l'immunité innée :

a) Diminution des réponses d'interféron :

L'infection par le hrHPV diminue l'expression des gènes inductibles par l'IFN, et les oncoprotéines E6 et E7 interagissent directement avec les composants des voies de signalisation de l'interféron **(Stanley,2012)**. E7 inhibe la transduction du signal médiée par l'IFN en se liant aux P48/ IRF-9, empêchant la translocation vers le noyau et inhibant ainsi la formation du complexe de transcription AISGF-3 qui lie l'élément de réponse spécifique à l'interféron (ISRE) dans le noyau. E7 interfère également avec les signaux intermédiaires médiés par l'IFN en s'associant physiquement à l'IRF-1, en inhibant l'activation du promoteur IFN- pour le recrutement de l'histone désacétylase au promoteur, empêchant ainsi la transcription **(Stanley,2012)**.

La protéine E6 semble également cibler la voie de l'IFN. Elle se lie au IRF-3 et inhibe sa fonction de trans-activation, empêchant ainsi la transcription de l'ARNm de l'IFN-bêta. **(Kanodia*et al.*, 2007).** E6 se lie à la TYK2, empêchant sa liaison à la partie cytoplasmique du récepteur de l'IFN et inhibant la phosphorylation de TYK2, STAT1 et STAT2, altérant

l'activation de JAK-STAT et donc inhibition spécifique de la signalisation médiée par l'IFN. **(Stanley, 2012)**

b) La signalisation NF-kB :

L'oncoprotéine E7 s'associe à l'inhibiteur du complexe IKK, altérant la libération de NF-kB. Les protéines E6 et E7 induisent la surexpression et modulent la localisation subcellulaire des p105 et p100, précurseurs de NF-kB **(Ferreira *et al*., 2020)**.

c) Les TLRs :

La régulation négative de la transcription induite par E6 et E7 a été rapportée dans des différentes études pour plusieurs PRR, tels que TLR3, TLR9 et RIG-I. Le mécanisme proposé pour la régulation négative médiée par E7 de la transcription de TLR9 était par le biais de modifications d'histones **(Ferreira *et al*., 2020)**.

d) Inhibition des cytokines et des chimio-attractants :

La protéine E6 inhibe l'IL-18, une cytokine pro-inflammatoire, en se liant à son récepteur. Il a également été rapporté que E7 se lie et altère la signalisation du récepteur de l'IL-18. De plus, E6 se lie à l'ubiquitine ligase E6-AP, induisant la dégradation de la pro-IL-1 de manière dépendante du protéasome, altérant le traitement et la sécrétion de l'IL-1 **(Ferreira *et al*., 2020)**.

L'oncoprotéine E7 altère la transcription des gènes antiviraux par l'induction de la méthylation de l'ADN de l'hôte par DNMT1, un répresseur de la transcription. La E7 altère La transcription de la chimiokine CXCL14, essentielle à l'attraction des leucocytes vers le site de l'infection **(Ferreira *et al*., 2020)**.

Les E6 et E7, individuellement et ensemble, suppriment l'expression de la MCP-1 dans les cellules épithéliales primaires dérivées du tractus génital féminin **(Kanodia*et al*.,2007)**

La zone de transformation (TZ) est le site le plus vulnérable à la tumorigenèse, et cette vulnérabilité pourrait être liée à une diminution significative du nombre des cellules de Langerhans et l'expression altérée du TNF-a et du MIP3a par rapport à l'exocol. Dans cette zone, l'expression de l'IL-10 et du TGF-b est plus fréquente que dans l'exocol, ce qui suggère que cette condition immunosuppressive pourrait être un facteur favorisant la progression vers le cancer **(Van hede*et al*., 2014).**

Les protéines E6 et E7 peuvent réduire la production immunostimulatrice d'IFN-α dans les cellules Natural Killer (NK) **(Tindle, 2001).**

La protéine inflammatoire des macrophages (MIP-3a) est une autre chimiokine dirigée par les monocytes qui est régulée négativement dans les kératinocytes humains exprimant les protéines E6 et E7 du sous-type HPV16. Par conséquent, les protéines HPV16 E6 et E7 inhibent la translocation des macrophages vers le site de l'infection par le HPV **(ToshiyukiSasagawa., 2012).**

e) Modulation des molécules d'adhérence :

La régulation à la baisse médiée par E6 de l'expression de la E-cadhérine dans les kératinocytes peut indirectement limiter la présentation des antigènes viraux par LC au système immunitaire, empêchant par conséquent l'initiation d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire et favorisant la survie du virus **(Kanodia*et al.*,2007)**

f) Les cellules de l'immunité innée :

La migration des LC et des DC aux sites affectés est altérée en raison de la diminution de l'expression de la E-cadhérine et de la diminution de la sécrétion de TNF-a et de MIP3a **(Van hede*et al.*, 2014)**

Les macrophages M2 dans les tumeurs sont capables de perturber la membrane basale permettant la croissance tumorale et la métastase. Ils favorisent également la différenciation des lymphocytes T naïfs en cellules T-régulatrices par l'IL-10 et le TGF-b **(Van hede*et al.*, 2014)**

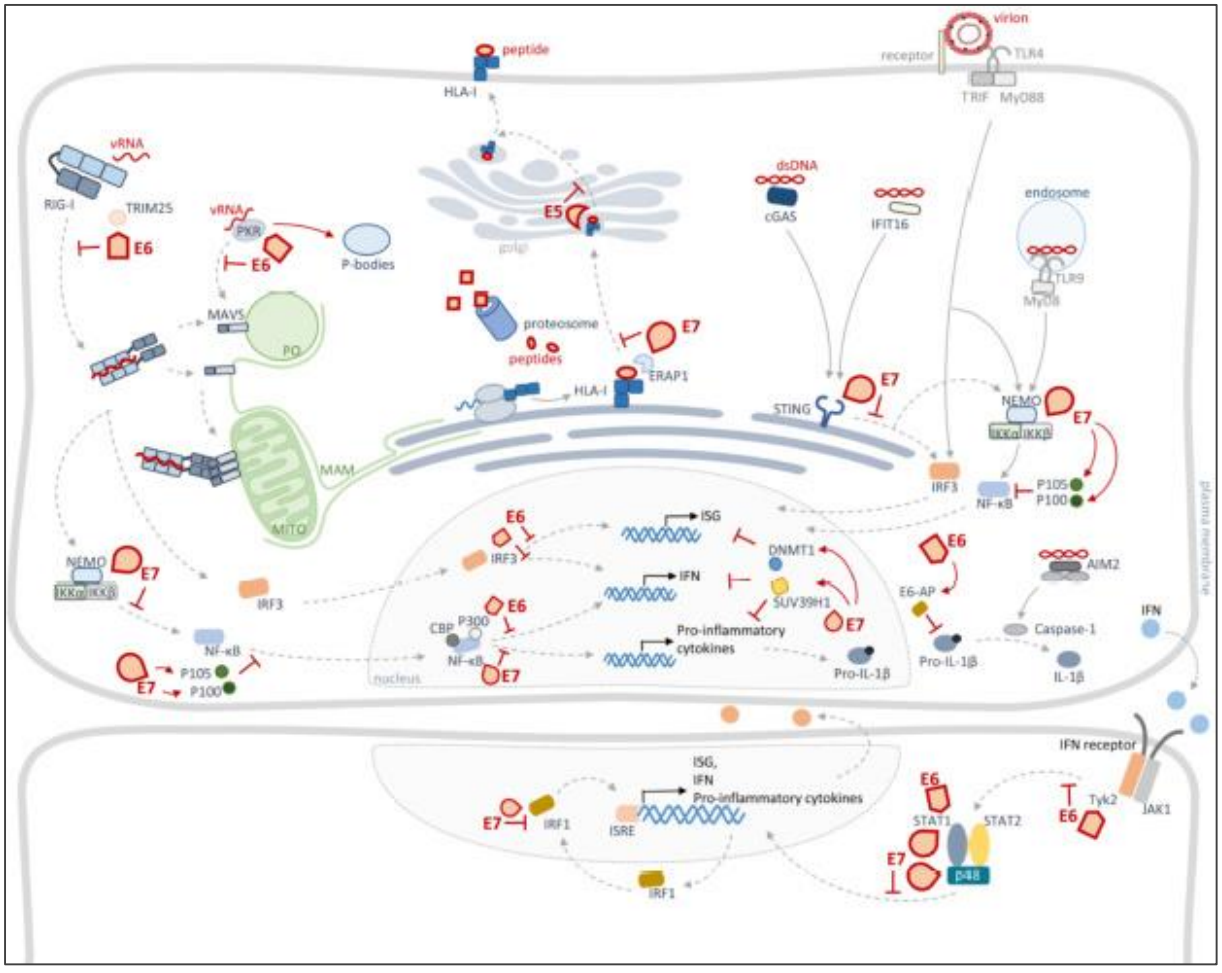


Figure 29 : Évasion cellulaire de la réponse immunitaire innée par les oncoprotéines du HPV **(Ferreira *et al.*, 2020)**.

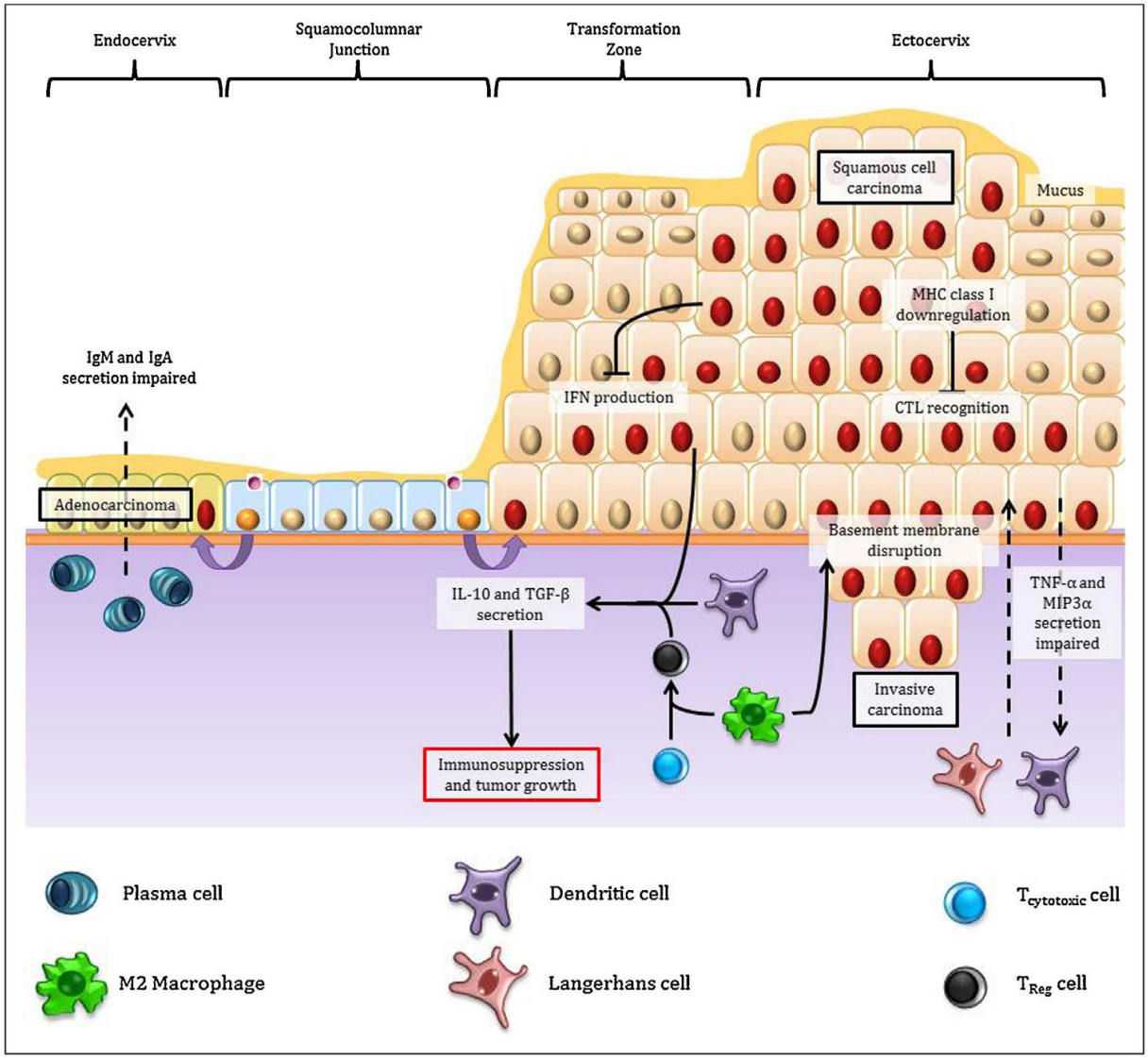


Figure 30 : les mécanismes permettant aux cellules tumorales liées au HPV d'échapper à la réponse immunitaire innée **(Van hedeet *al*., 2014).**

I.6.4.2. Echappement à l'immunité adaptative :

La capacité du traitement des antigènes, évitement de la destruction médiée par les lymphocytes T, immunosuppression accrue en raison de l'infiltration des Treg et sécrètion des cytokines immunosuppressives sont les mécanismes d'échappement à l'immunité adaptative **(Gulden Menderes *et al*.,2015).**

Les cellules Treg sont corrélées à la croissance et aux métastases. Elles suppriment la production d'IFN-γ par les cellules NK et les CTL **(PAIVA ALVES *et al*.,2018).**

La protéine E7 augmente également l'expression de l'ERAP1, une immunopeptidase essentielle à l'édition d'épitopes, ce qui entraîne une réduction des réponses des lymphocytes T $CD8^+$. Il a été, en outre, montré que l'atténuation de l'ERAP1 induit la mort des cellules infectées par le HPV médiée par les CTL **(Ferreira *et al*., 2020).**

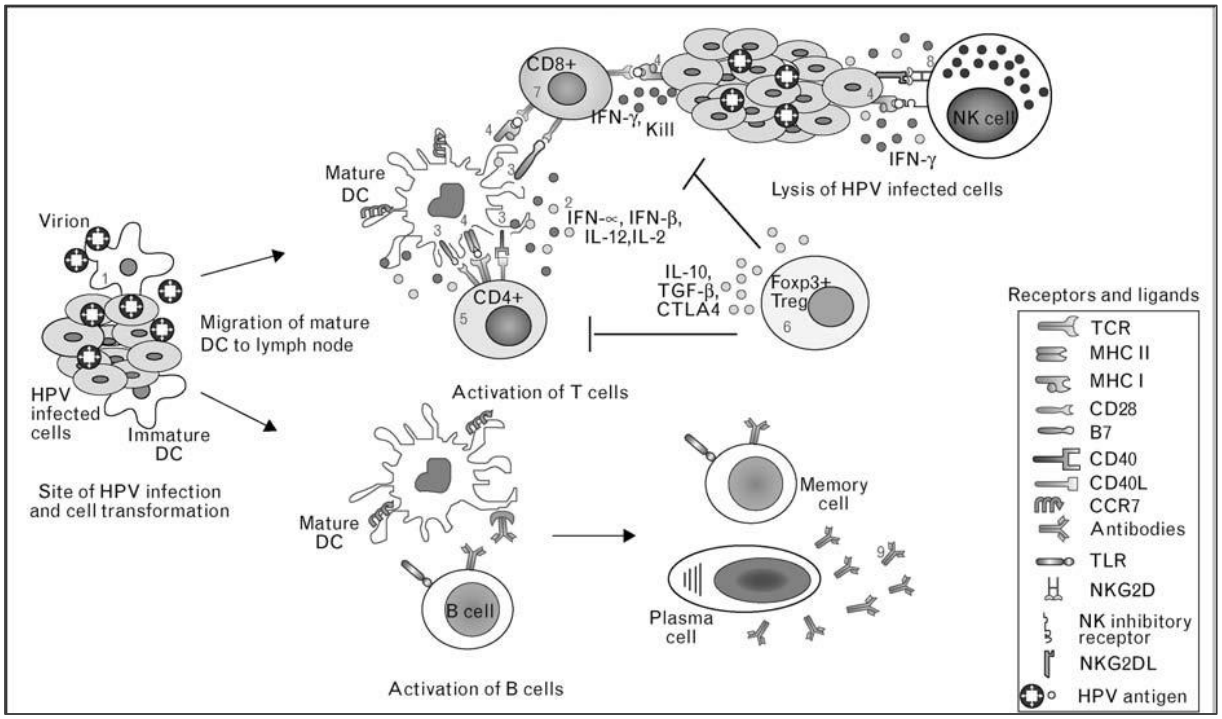


Figure 31 : Cascades de mécanismes immunitaires associés à la carcinogenèse liée au HPV (**Patel et Chiplunkar, 2009).**

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Présentation du travail :

Notre étude a été réalisée au niveau du service d'Oncologie Médicale, le service chargé du traitement par chimiothérapie au sein du Centre Anti-Cancer (CAC) au CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Blida.

L'objectif de cette étude consiste à révéler les principales caractéristiques épidémiologiques des femmes prises en charge pour une néoplasie du col de l'utérus, ainsi que l'identification des cofacteurs associés à son développement et sa progression.

II.2. Méthodologie du travail :

II.2.1. Les objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est de déterminer le profil sociodémographique, épidémiologique et le suivi clinique des patientes atteintes du cancer du col utérin prises en charge au service d'Oncologie Médicale, ce qui permettra de mieux comprendre la situation épidémiologique du cancer du col de l'utérus.

En plus, le but est d'identifier les facteurs de risque associés au développement et à la progression du cancer du col de l'utérus et d'estimer leur corrélation avec l'apparition du cancer du col utérin ; à savoir l'âge, l'âge au mariage, l'âge à la première grossesse, intervalle entre les grossesses, la parité, le nombre des grossesses, la prise de contraceptifs oraux, la ménopause, le tabagisme, et d'autres facteurs.

II.2.2. Type et population de l'étude :

Ce travail s'articule sur une analyse descriptive rétrospective et prospective des données démographiques et épidémiologiques de 121 femmes atteintes d'un cancer du col utérin et prises en charge pour des cures de chimiothérapie de l'année 2016 jusqu'à l'année 2021.

II.2.3. La région d'étude :

L'étude couvre principalement les patientes demeurant à la région centre du pays, dont les wilayas de Blida, Médéa, Djelfa, Ain Defla, Chlef, Tipaza ; et quelques patientes qui sont venues d'autres wilayas : Bouira, Tiaret, Tizi Ouzou et Relizane.

II.2.4. Période et source des données analysées :

La collecte des données de notre étude épidémiologique était faite à partir des dossiers des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, archivés dans le service d'Oncologie Médicale depuis 2016 jusqu'à 2021.

En parallèle, une étude prospective a été réalisée via l'interrogatoire de 38 patientes atteintes du cancer du col de l'utérus au sein du même service et les renseignements ont été portés sur un questionnaire (un modèle du questionnaire est porté en annexe).

Egalement, nous avons interrogé 50 femmes saines qui n'ont pas une histoire avec le cancer. Les renseignements ont été portés sur le même modèle de questionnaire fait avec les patientes.

II.2.5. Analyse et traitement des données :

Durant les six années (2016 – 2021), 121 femmes se sont orientées au service de la chimiothérapie au CAC de Blida pour une prise en charge d'une néoplasie au niveau du col de l'utérus. Les dossiers accessibles de 97 patientes ont été consultés et les données épidémiologiques et cliniques sont extraites en plus des renseignements remplis dans les questionnaires.

Les données correspondantes à chaque patiente et à chaque femme apparemment saine ont été portées sur des tableaux et traitées par la suite par le logiciel Excel, permettant l'analyse de ces données et définir ainsi les particularités épidémiologiques et caractéristiques de notre population d'étude.

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Nombre des patientes prises en charge au cours des années (2016-2021) :

Selon le registre du service d'Oncologie Médicale du Centre Anti Cancer au CHU de Blida ; 121 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ont été admises dans la période entre 2016 et 2021.

Les résultats obtenus ont montré qu'il y a une stabilité de l'incidence entre les années 2016 et 2019. En 2020, l'incidence est diminuée jusqu'à 10.74%, mais qui a connu une augmentation significative (26.44%) en 2021 par rapport aux 4 années précédentes (Figure32).

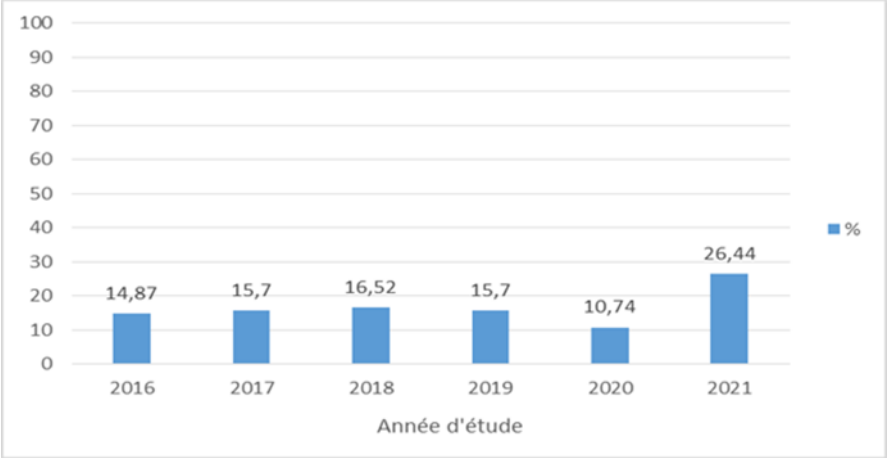


Figure 32 : La répartition des patientes du col utérin entre 2016 et 2021.

La diminution du nombre des patientes atteintes du cancer du col utérin en 2020 est due à l'apparition de la pandémie de Covid19 dans le monde, ainsi qu'aux mesures de confinement et l'accès limité aux hôpitaux, ce qui a conduit à une diminution dans le nombre des patientes diagnostiquées. En 2021 et lorsque les restrictions de cette pandémie sont diminuées, le centre a enregistré de nouveau un taux très élevé.

2. Lieu d'habitat :

Notre population d'étude réside principalement dans les wilayas de Blida, Alger, Médéa, Tipaza, Aindefla, Djelfa. Autres wilayas sont moins représentées (Chlef, Bouira, Tiaret, Tizi Ouzo, M'Sila, Relizane).

La majorité des patientes demeurent à Blida (~29%), suivie par la wilaya de Djelfa (14.43%), puis Ain Defla (11.34%), puis Médéa et Tipaza également représentées à 9.27% chacune et Alger à 8.24%. Les autres patientes (18.55%) viennent d'autres wilayas (Chlef, Bouira, Tiaret, Tizi Ouzou, M'Sila, Relizane) (Figure 33).

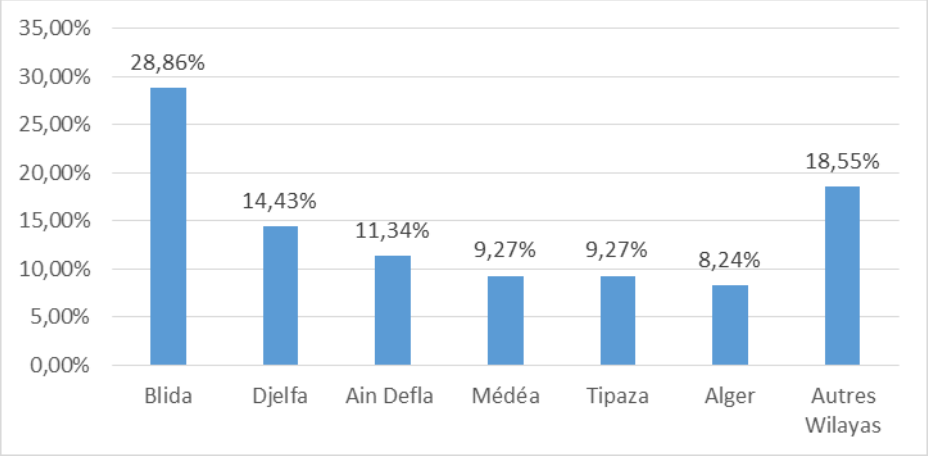


Figure 33 : La répartition des patientes en fonction de lieu d'habitat.

Tenant compte que le CAC de Blida couvre la région centrale de l'Algérie, c'est attendu que la majorité des patientes viennent de Blida et les wilayas de voisinage du centre comme Médéa, Djelfa, Tipaza, Chlef, Ain Defla et les autres communes.

3. Les cas primaires et récidivants du cancer du col utérin :

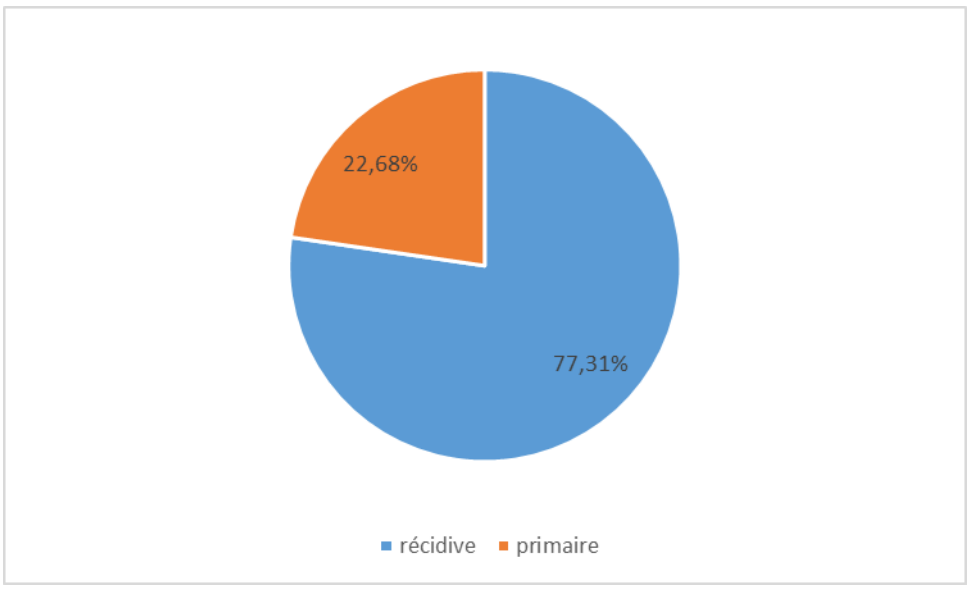


Figure 34 : La répartition des patientes selon la notion de récidivité.

La majorité des patientes orientées au service d'Oncologie Médicale, qui est le service chargé du traitement par chimiothérapie, se présentent avec une tumeur récidivante (77.31%) alors que le reste se présentent avec une tumeur primaire (22.68%). Cela est expliqué par le fait que la chimiothérapie est indiquée pour les cas de récidive du cancer du col utérin (et pour les formes diagnostiquées tardivement avec des métastases locorégionales et/ou à distance). Alors que les cas diagnostiqués précocement sont principalement orientés pour un traitement radical (une chirurgie) ou pour la radiothérapie.

Annedea*et al.*, 2019 a rapporté que la chirurgie demeure le traitement de référence des petits cancers, mais il existe une place pour la radiothérapie (incluant la curiethérapie) afin d'optimiser le traitement de ces patientes. Pour les tumeurs localement évoluées, la

radiothérapie est devenue le pilier du traitement. Le traitement de référence des patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement évolué repose sur une chimioradiothérapie suivie d'une curiethérapie **(Annedea*et al.,* 2019).**

4. L'âge :

Nous avons réparti l'âge nos patientes en tranches d'âge d'un intervalle de 10 ans (Figure 35).

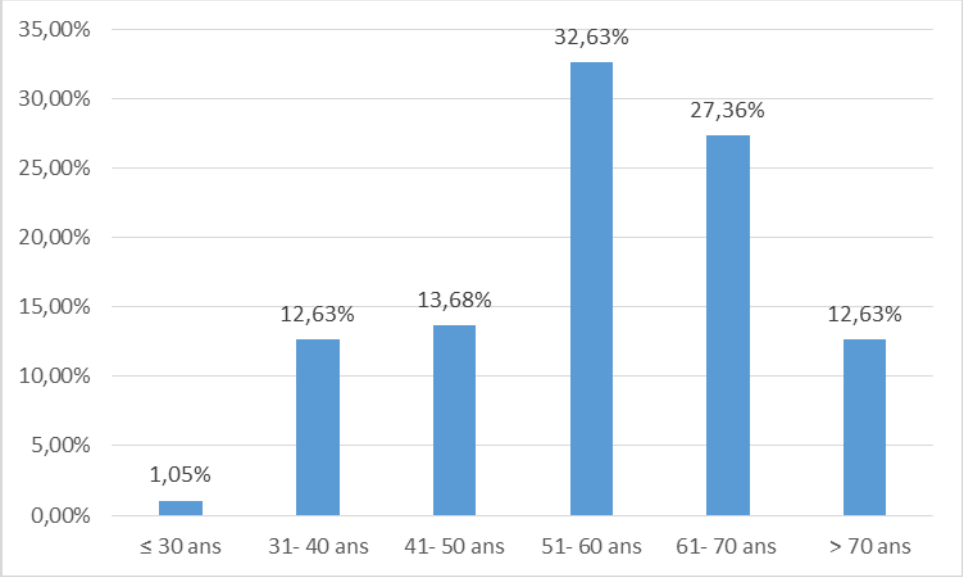


Figure 35 : La répartition des patientes selon l'âge.

La moyenne d'âge de nos patientes est entre 56 à 57 ans. Nous constatons que la majorité des patientes appartiennent aux deux tranches d'âge [51 – 60 ans] et [61 – 70 ans] (environ 1/3 des cas pour chacune). Les tranches d'âge [31 – 40 ans], [41 – 50 ans] et [61 – 70 ans] sont moins prévalantes à des proportions similaires, alors que les patientes âgées de moins de 30 ans sont une infime minorité dans notre échantillon d'étude.

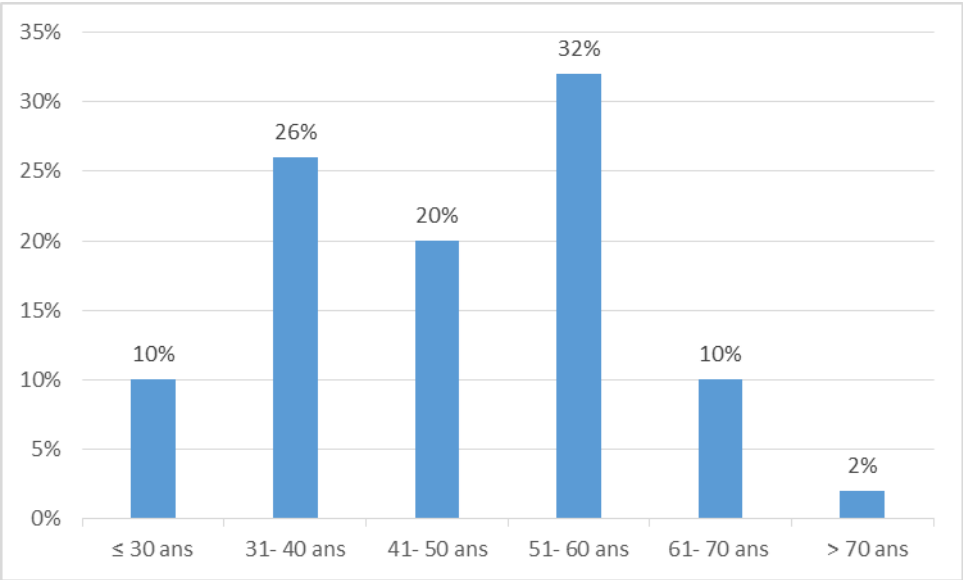


Figure 36 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'âge.

Par contre dans notre population du groupe témoin ; la plupart des femmes (58%) appartiennent aux tranches d'âge [51 – 60 ans] (1/3 du groupe) et [31 – 40 ans] (1/4 du groupe), suivie par celles entre [41- 50 ans] (20%). Les femmes âgées de < 30 ans et entre [61 – 70 ans] sont moins représentées (10% pour chacune) alors que les femmes âgées de plus de 70 ans sont les moins représentées (2%).

Les résultats ressemblent aux plusieurs études dans le monde entier ; comme celle du **Jedy-Agba*et al.*, 2020** sur les tendances de l'incidence du cancer du col de l'utérus en Afrique subsaharienne. Ils ont traité dix registres de cancer dans 8 pays sur une période de 10 à 25 ans avec un nombre total de 21 990 cas répartis dans : Gambie, Kenya, Malawi, Maurice, Seychelles, Afrique du Sud, Oganda et Zimbabwe. Dans tous ces registres traités, l'incidence du cancer du col utérin augmente avec l'âge, et le taux d'incidence le plus élevé concernait les tranches d'âge [60-64 ans] et [65-69 ans].

Mendes *et al.*, 2017, ont fait des études sur la différence de l'incidence du cancer du col de l'utérus en Europe occidentale, ils ont comparé le Portugal et l'Angleterre dans la période 1998 et 2010. En Angleterre, l'âge maximal d'incidence du cancer du col de l'utérus est passé de 45 ans au début des années 1980 à environ 30 à 45 ans à la fin des années 1990. Au Portugal, il a culminé à 40-49 ans en 1998-2010.

L'étude rétrospective de **FriederikeRuddies*et al.*,2020** qui était basée sur des femmes de service de gynécologie entre janvier 2007 et décembre 2012, le suivi des participantes a été effectué jusqu'au juillet 2017 et a montré que l'âge médian des femmes atteintes etait entre 30 et 49 ans.

4. Le statut marital :

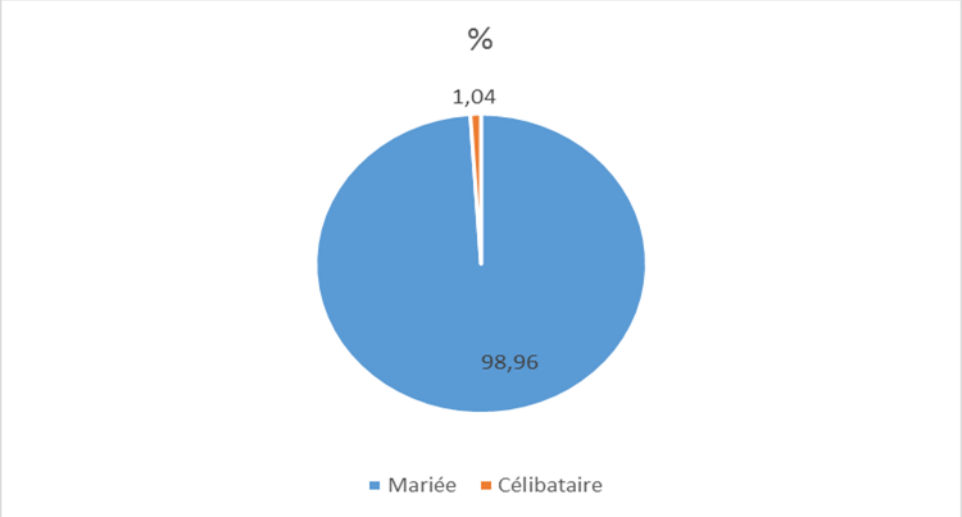


Figure 37 : La distribution des patientes selon le statut marital.

Approximativement, 99% des patientes sont mariées ; alors que seulement 1% sont célibataires. Les femmes de groupe témoins sont aussi toutes mariées.

Ces résultats concordent fortement avec la notion de la transmission sexuelle de l'infection à HPV et qui est toujours confirmée par les études récentes comme celles de **(Sbrinazidi et al.,2018), (AliyahGauria et al.,2018), (Sanae El Ibrahimi et al.,2015).**

Sbrina zidi*et al.,* 2018 : une étude observationnelle rétrospective, à l'institut Salah Azeiz à Tunisie, ayant inclus 300 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus consécutivement de 2009 à 2016, résulte que les patients mariées sont les plus susceptibles de progresser vers les stades avancés du cancer du col utérin (256 patientes).

L'étude de **AliyahGauri*et al.,* 2018** s'intéressait sur les caractéristiques sociodémographiques pour l'ensemble de l'échantillon au moment du diagnostic des femmes adultes de Floride atteintes d'un cancer du col de l'utérus (entre 1981 et 2013). L'étude comprenait l'état matrimonial et les résultats obtenus sur 55 135 cas de cancer du col de l'utérus invasif primaire montraient que la majorité des patientes étaient mariées (46,0 %)

L'étude de **Sanae El Ibrahimi *et al.,* 2015** a identifié les cas de cancer du col de l'utérus à partir du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), Cette étude a évalué l'effet à l'état matrimonial sur le stade de la maladie au diagnostic et la survie chez les femmes avec un cancer du col de l'utérus. Parmi 31 425 femmes, 46 % des cas étaient mariées au moment du diagnostic entre 2000 et 2010.

5. L'âge au mariage :

La répartition en pourcentages des patientes et des femmes du groupe témoin en fonction de l'âge au mariage qui est représentée dans les histogrammes suivants :

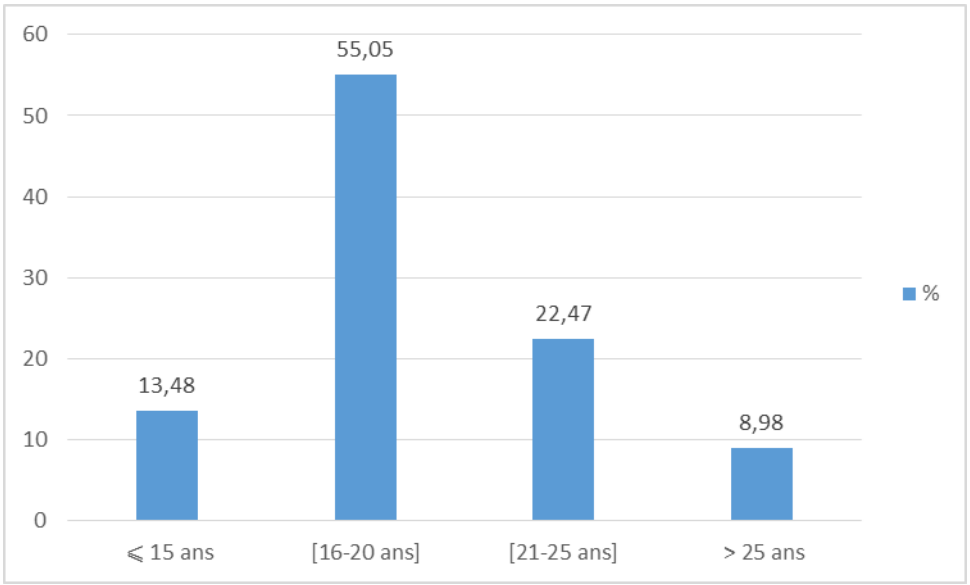


Figure 38 : La distribution des patientes selon l'âge au mariage.

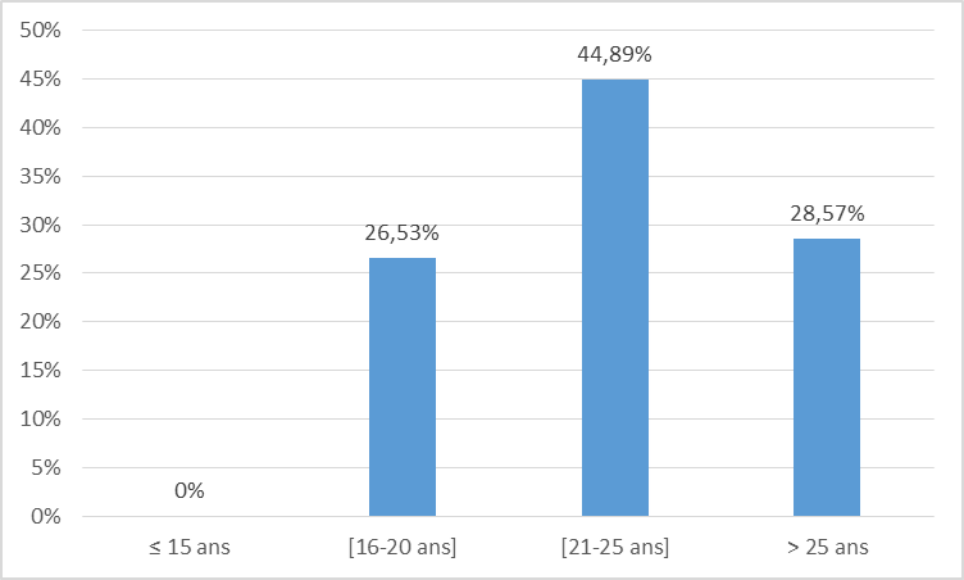


Figure 39 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'âge au mariage.

Les résultats montent que, sur l'ensemble des patientes diagnostiquées, Il y a une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec la précocité de l'âge au mariage. Nous avons remarqué que la plupart des femmes atteintes (69%) se sont mariées avant l'âge de 20 ans, dont 55 % des patientes sont mariées à l'âge de 16 à 20 ans.

Par contre, Pour le groupe témoin, la grande majorité des femmes sont mariées entre l'âge de 21 et 25 ans (44.89%), suivie par 28.57% des femmes qui sont mariée à l'âge supérieur de 25 ans. Alors que 1/4 des femmes de ce groupe sont mariées à l'âge de 16 à 20 ans.

Plusieurs études ont montré une association significative entre la précocité des premiers rapports sexuels et l'incidence du cancer du col de l'utérus.

Hildesheim *et al.*, 2001 ont fait une étude cas-témoin prévalante ayant concerné une population de 10 077 femmes à Guanacaste, au Costa Rica. Ils montraient un risque plus élevé chez les femmes ayant eu leurs premiers rapports sexuels à l'âge de 16 et 19 ans.

Les résultats de **Silvia de Sanjose*et al.*, 2008** montraient que l'âge précoce moyen aux premiers rapports sexuels était de 20,9 ans. L'âge de moins de 19 ans a été signalé par 30,8 % des femmes de la population espagnole (11 086 femmes).

L'étude de **Yuwadeeltarat*et al.*, 2019** est basée sur des données extraites des dossiers des femmes référées à la clinique de colposcopie de l'hôpital Srinagarind de l'Université de KhonKaen au Thaïlande entre le mois d'octobre 2013 à octobre 2018. Elle montrait que les femmes qui ont déclaré avoir eu leurs premiers rapports sexuels à l'âge de 19 ans ou moins avaient tendance à avoir un risque plus élevé de contracter une infection au HPV.

6. Le nombre de grossesses :

Les résultats rapportés par notre étude indiquent que le nombre de grossesses chez les patientes diagnostiquées, varie entre 0 et 13 grossesses avec une moyenne de (3- 5) grossesse/femme pour 38.29% des cas.

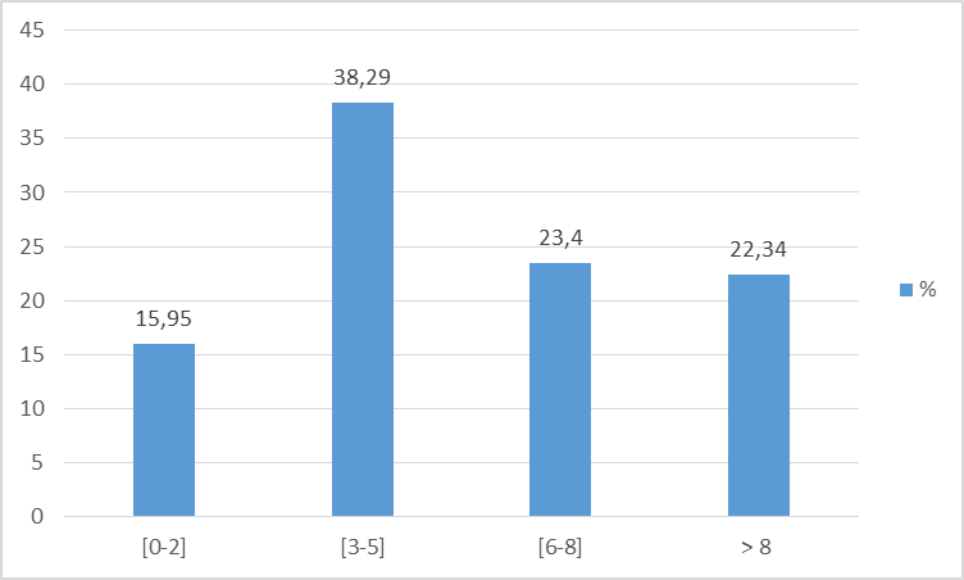


Figure 40 : La répartition des cas en fonction du nombre de grossesses.

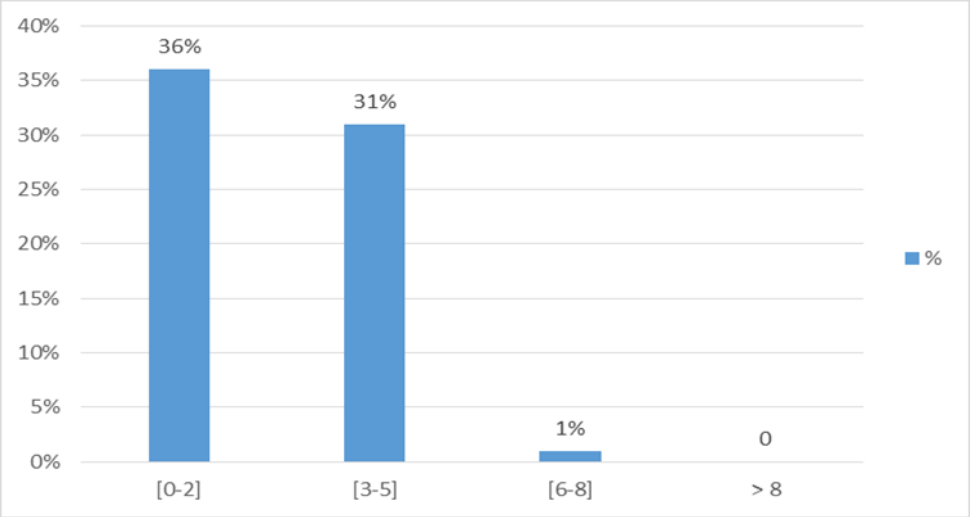


Figure 41 : La répartition des femmes du groupe témoin en fonction du nombre de grossesses.

Les résultats chez nos patientes montrent que le risque du développement d'un cancer du col de l'utérus augmente avec le nombre de grossesses dont la plupart (38,29%) ont fait 3 à 5 grossesses, suivies par celles avec 6 à 8 grossesses et plus de 8 (23,4%, 23.34% respectivement) ; alors que les patientes qui n'ont jamais fait de grossesse ou moins de 2 représentent à 16%. Par contre, dans notre population témoin, la plupart des femmes avait 0, 1 ou 2 grossesses (36%), suivie par celle avec 3 à 5 grossesses (31%) alors que celles qui ont fait plus de 8 grossesses représentent une minorité (seulement 1%).

Des études ont montré que la plupart des lésions précancéreuses sont observées chez des femmes ayant de 3 à 5 grossesses, nous citons, par exemple, l'étude de **Berraho Mohamed *et al.*, 2017**, qui a trouvé que le risque accru du cancer du col de l'utérus a été trouvé chez les femmes ayant 3 grossesses et plus dans trois villes du Maroc (Rabat, Casablanca, Fès) entre novembre 2009 et avril 2012 .

7. La parité :

La parité de notre échantillon varie entre 0 et 14 enfants. Les résultats sont présentés dans les histogrammes ci-dessous :

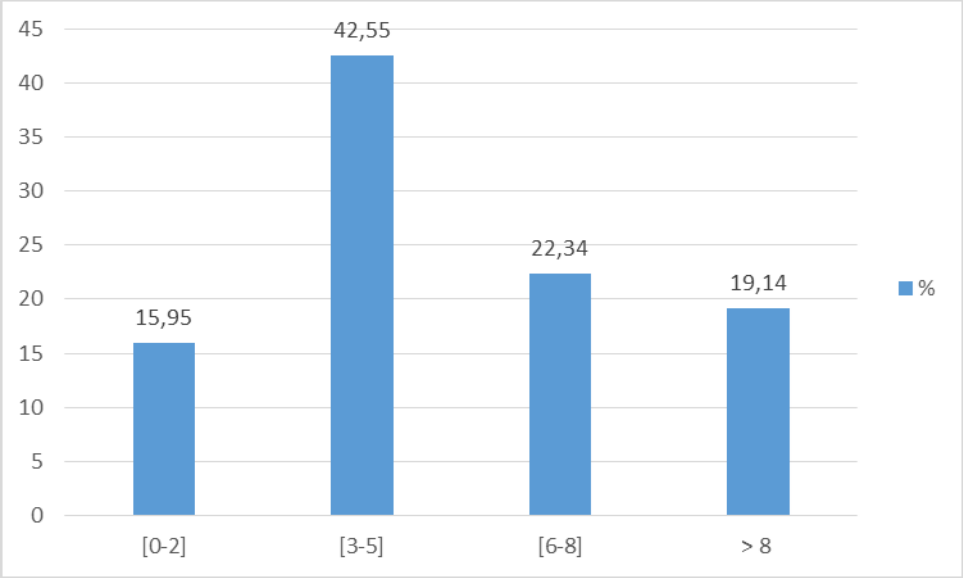


Figure 42 : La distribution des femmes atteintes selon la parité.

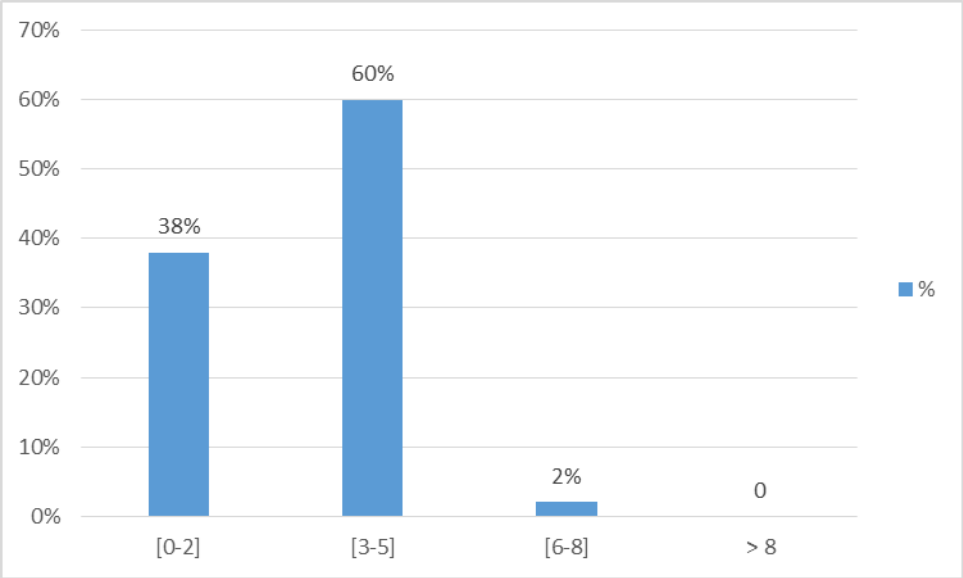


Figure 43 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la parité.

Les résultats montrent une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui ont 3 à 5 enfants (42.5%), suivie par les patientes ayant 6 à 8 enfants (22.34%), puis celles ayant plus de 8 enfants (19,14%) alors que les patientes avec une parité entre 0 et 2 représente 16%. Par contre, dans le groupe témoin, la majorité des femmes (60%) ont 3 à 5 enfants et 38% des cas n'ont pas plus de 2 enfants, alors que celles qui ont 6 à 8 enfants constituent une minorité (2% seulement).

Les résultats confirment l'association entre le nombre d'enfant et le risque de survenu d'un cancer du col de l'utérus. Ces résultats sont similaires aux ceux de **A Hildesheim *et al.*, 2001**

qui ont trouvé que les femmes ayant plus de 3 enfants sont à risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus, de même une autre étude faite par **ÖZGÜNG et AVDOGDU, 2013** a révélé qu'avoir plus de 4 enfants augmente le risque de développer d'un cancer du col utérin.

Jongseung Kim *et al.*, 2012 qui ont mené une étude cas-témoin en milieu hospitalier chez 215 femmes présentant une néoplasie cervicale confirmée histologiquement (111 cas de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) et 104 cas de cancer invasif du col de l'utérus (CCI)) et 1214 femmes témoins en bonne santé. Leur étude a montré que la multiparité constitue un facteur de risque de CIN et du cancer du col utérin invasif.

8. L'âge à la première grossesse :

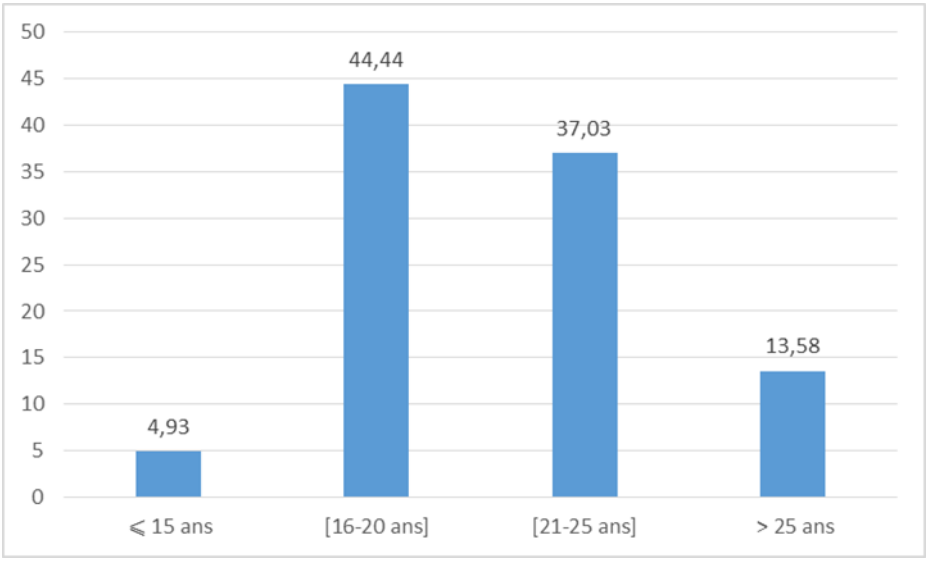


Figure 44 : La distribution des patientes selon l'âge à la première grossesse.

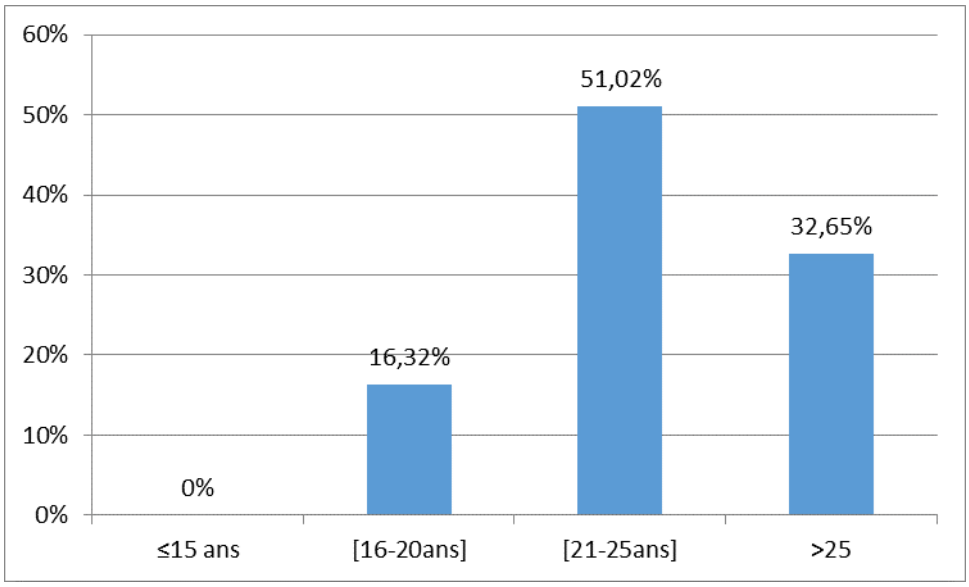


Figure 45 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'âge à la première grossesse.

Les résultats montrent que sur l'ensemble des patientes diagnostiquées, l'âge des femmes à la première grossesse varie entre 15 et 36 ans. La plus grande proportion est celle des

patientes ayant leur première grossesse entre 16 et 20 ans ; suivie par les patientes ayant leur première grossesse à l'âge de 21 à 25 ans. Par ailleurs, chez la population témoin nous observons que l'âge a la première grossesse est de 21 à 25 ans pour la moitié des femmes (51.02%), alors que 1/3 des femmes ont conçu pour la première fois après l'âge de 25 ans.

Donc, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque pour développer un cancer du col utérin, nos résultats se ressemblent aux ceux de **(Zuo-feng ZHANG *et al.*,1989)**, qui ont réalisé une étude cas-témoin basée sur une population de 109 femmes avec cancer épidermoïde invasif du col de l'utérus en Jingan, Chine, pour évaluer l'importance des différents facteurs de risques et ont trouvé que 40 femmes ayant conçu avant l'âge de 19 ans développe ce type de cancer.

Et d'après l'étude de **Zondervan *et al.*, 1996** sur 17 000 femmes de l'Oxford Family Planning Association (FPA), les femmes ayant conçu avant l'âge de 19 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du col utérin.

9. L'intervalle entre les grossesses :

L'intervalle entre les grossesses n'est pas mentionné dans les dossiers des patientes. Pour cela, nous avons pris les données des questionnaires seulement pour ce paramètre. Les résultats sont présentés dans les camemberts suivants :

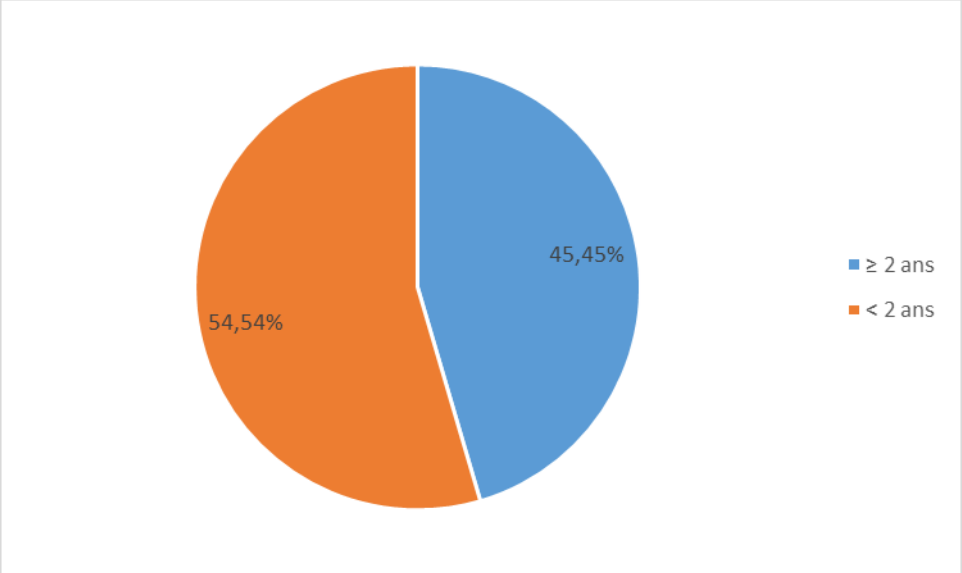


Figure 46 : La répartition des patientes selon l'intervalle entre les grossesses.

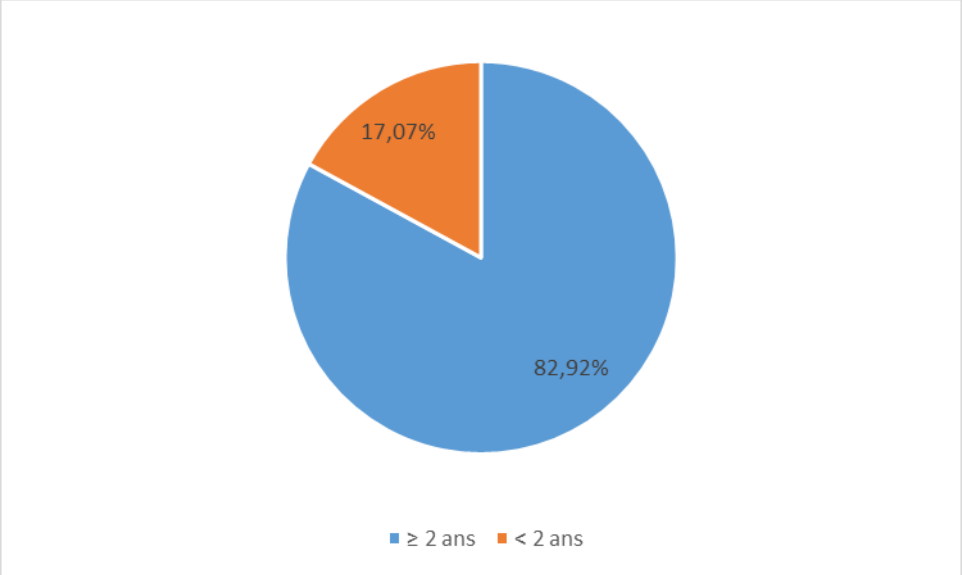


Figure 47 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'intervalle entre les grossesses.

Les résultats obtenus ont montré que la majorité des femmes (54,5%) ont laissé un intervalle de moins de 2 ans, alors que le reste des patientes (soit 45.5%) laissaient un intervalle entre les grossesses de 2 ans et plus. Par contre, La plupart des femmes du groupe témoin laissaient un intervalle de 2 ans ou plus entre les grossesses (soit 83%), et 17% des femmes ont laissé un intervalle de moins de 2 ans.

La différence calculée entre les deux pourcentages dans le groupe des patientes n'est pas statistiquement significative (P=0.6225) mais elle est significative entre les pourcentages des femmes ayant un intervalle entre les grossesses moins de deux ans dans le groupe des patientes et le groupe témoin (P=0.001687). Cela indique que l'intervalle entre les grossesses pourrait être un des facteurs influençant le risque du développement du cancer du col et que laisser deux ans ou plus entre chaque deux grossesses pourrait réduire le risque du cancer du col utérin chez les femmes.

10. Les fausses couches :

Nous avons noté que 40% des patientes ont eu au moins une fausse couche contre 28% des femmes du groupe témoin. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative

(p = 0.2283).

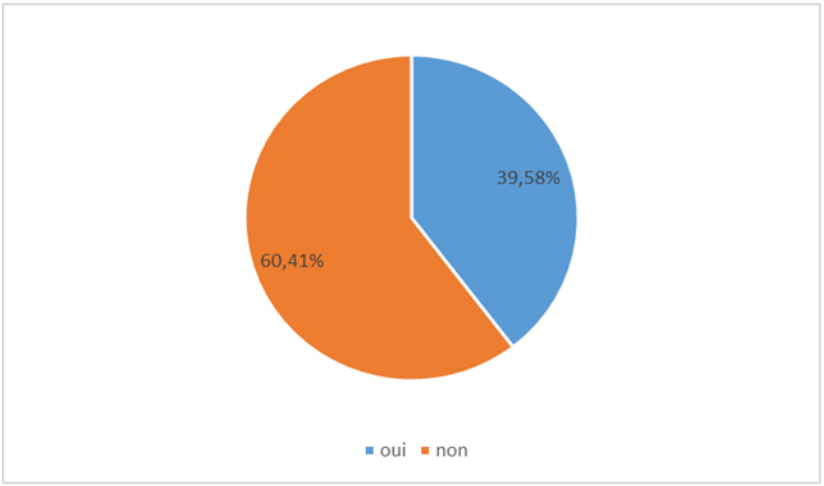


Figure 48 : La répartition des patientes selon la notion de fausses couches.

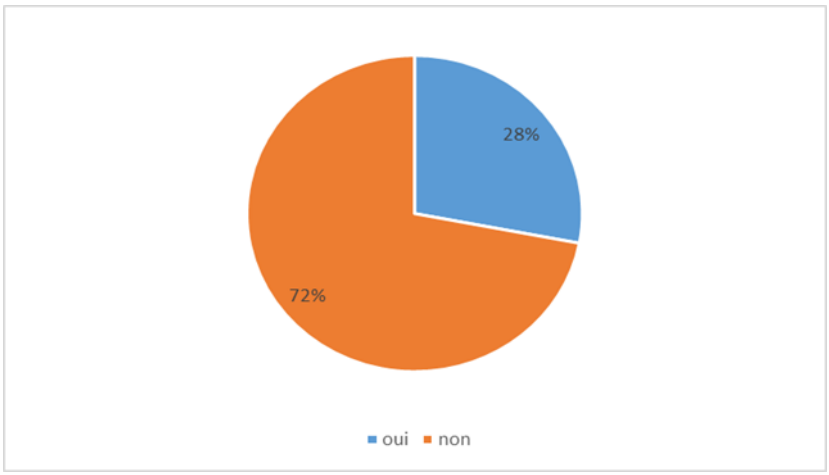


Figure 49 : La répartition des femmes de groupe témoin selon la notion de fausses couches.

11. La ménopause :

A l'exception de 9 patientes pour lesquelles l'âge de ménopause n'est pas mentionné, la majorité des patientes sont ménopausées. Les femmes sont réparties selon leurs statut hormonal en deux catégories : ménopausées ou non ménopausées et les résultats des deux groupes (patientes et témoin) sont représentés dans les camemberts suivants :

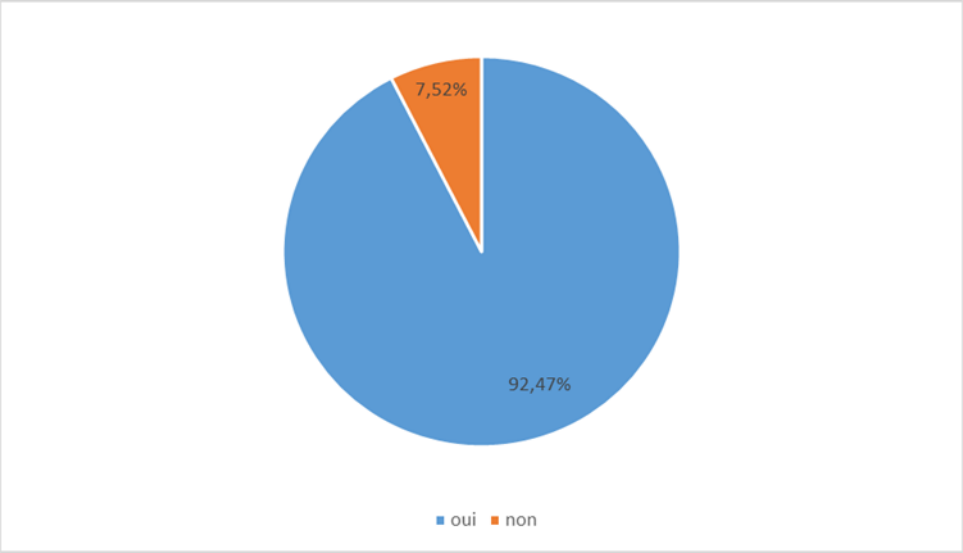


Figure 50 : La répartition des femmes atteintes selon le statut hormonal.

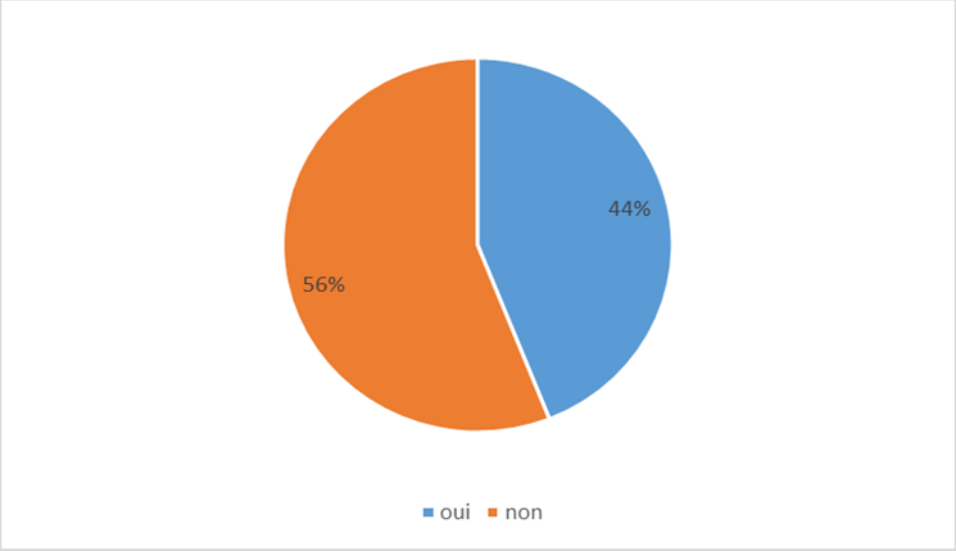


Figure 51 : La répartition des femmes du groupe témoin selon le statut hormonal.

Dans notre étude, contrairement au groupe témoin où plus de la moitié des femmes (soit 56%) sont encore en période d'activité génitale, presque la quasi-totalité des patientes (soit 92,67%) sont ménopausées, dont 71% d'entre elles le sont avant même d'être diagnostiquées atteintes du cancer du col utérin pour la première fois.

Nos résultats concordent avec plusieurs études publiées ; notamment, l'étude de **Berraho*et al.*, 2017**, qui est une étude cas-témoins réalisé dans trois ville du Maroc : Rabat, Casablanca et Fès entre novembre 2009 et avril 2012. 76 femmes parmi 144 patientes atteintes du cancer du col de l'utérus sont ménopausées, et dont l'âge moyen de ménopause est de 45 ans.

Shu-Fen Liao *et al.*, 2012, ont montré que les femmes post-ménopausées ont un risque plus élevé du cancer du col de l'utérus que les femmes non ménopausées.

12. La consanguinité des parents :

Nous constatons que 89% des patientes et 86% des femmes du groupe témoin ne sont pas issues de mariage consanguin.

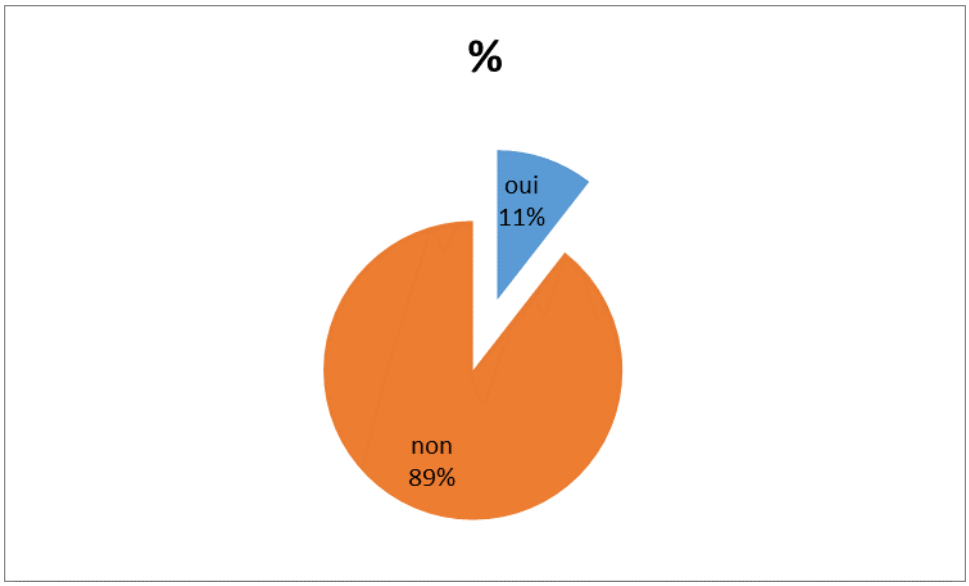


Figure 52 : La distribution des femmes atteintes en fonction de notion de consanguinité de leurs parents.

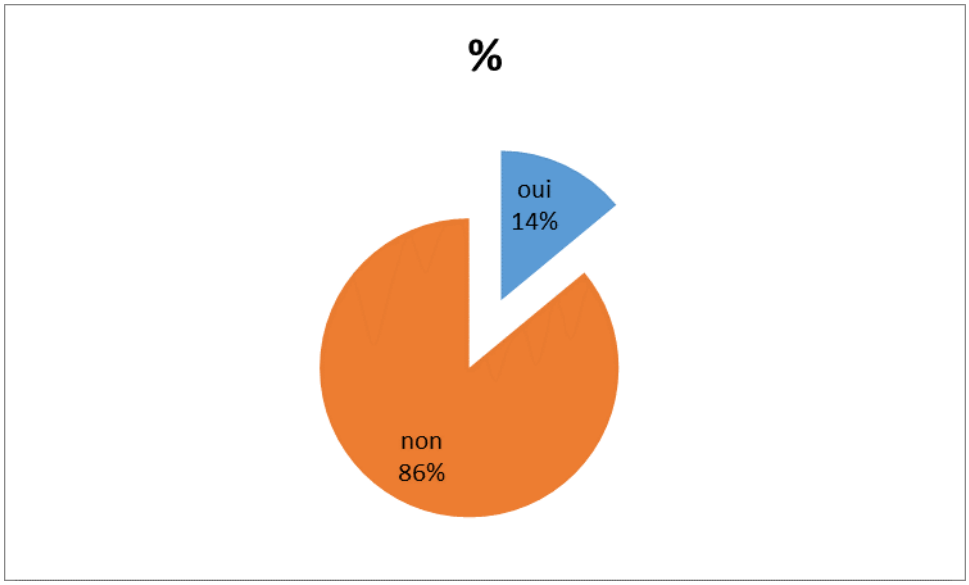


Figure 53 : La distribution des femmes de groupe témoin en fonction de la notion de consanguinité de leurs parents.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de tendance significative entre la notion de consanguinité des parents des malades et le risque de survenu d'un cancer du col de l'utérus.

Denic et Bener, 2001 ont réalisé une enquête transversale menée entre Août 1999 et février 2000 dans la ville d'Al Ain aux Emirats Arabes. Sur un total de 1750 femmes, le taux de cancer du col de l'utérus n'était pas différent entre les femmes de parents consanguins et celles de parents non consanguins.

13. Les antécédents familiaux de cancers :

En répartissons notre population atteinte du cancer du col de l'utérus selon leurs antécédents familiaux de cancers, nous trouvons que 53.60% des femmes atteintes et 58% des femmes du groupe témoin n'ont pas des antécédents familiaux de cancers.

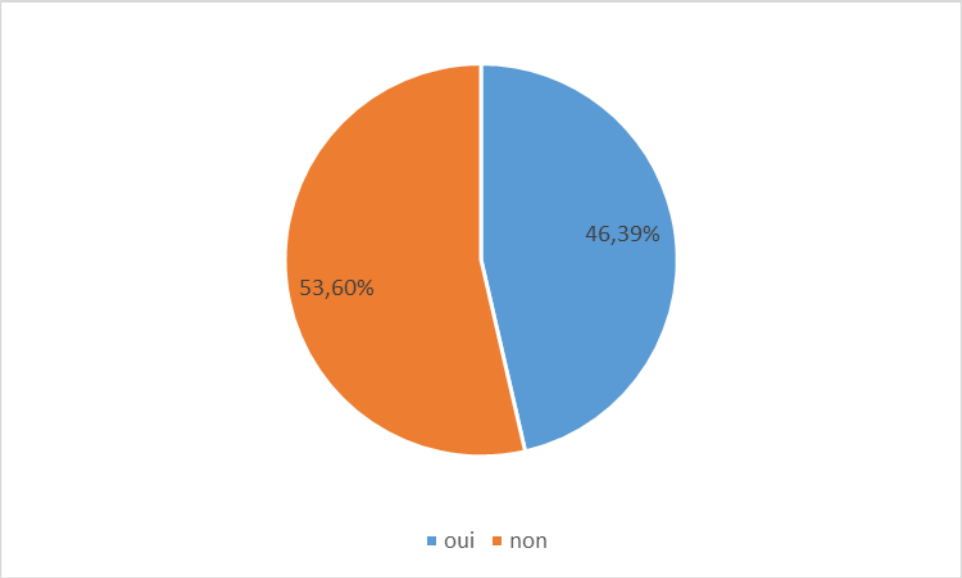


Figure 54 : La répartition des femmes atteintes selon l'histoire de cancer dans la famille.

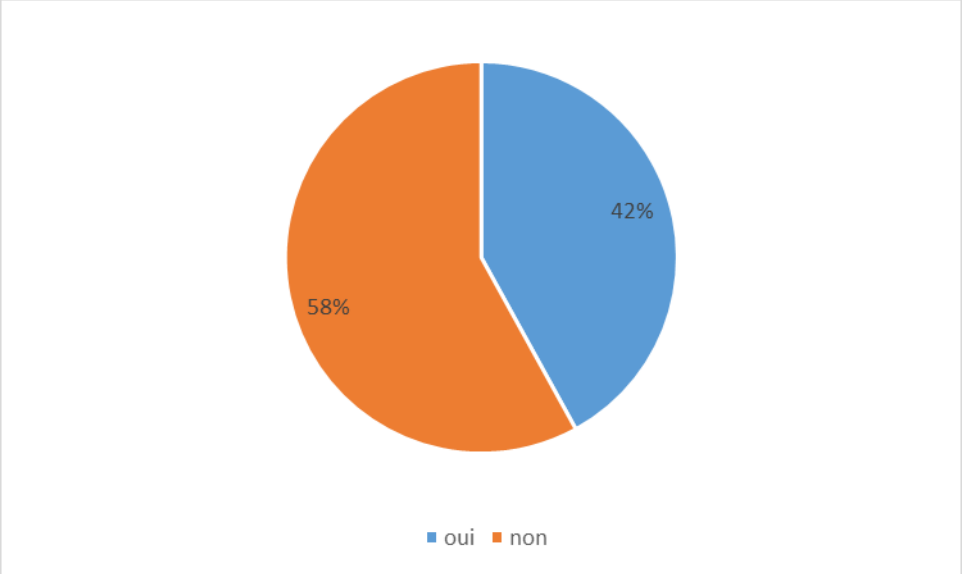


Figure 55 : La répartition des femmes du groupe témoin selon l'histoire de cancer dans la famille.

Puis, on a classé les patientes et les femmes de groupe témoin selon le degré de parenté entre eux et leurs proches atteints de cancers.

On constate que dans les deux échantillons, la majorité des atteints du différents types de cancer sont de degré de parenté éloigner (40% pour les patientes et 47% pour le control témoin). 33.33% des patientes ont des atteints du cancer dont le degré de parenté est

direct, le même résultat pour le groupe témoin. Par contre les atteints de cancer des deux degré de parenté sont représenté 26.66% des patientes et 19.04% des femmes témoin.

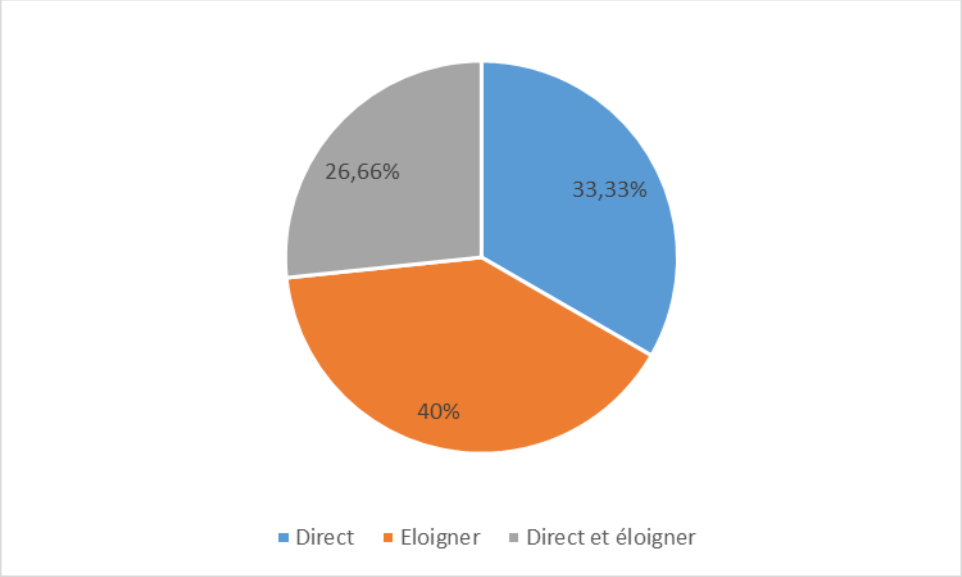


Figure 56 : La répartition des femmes atteintes selon les antécédents familiaux de cancers.

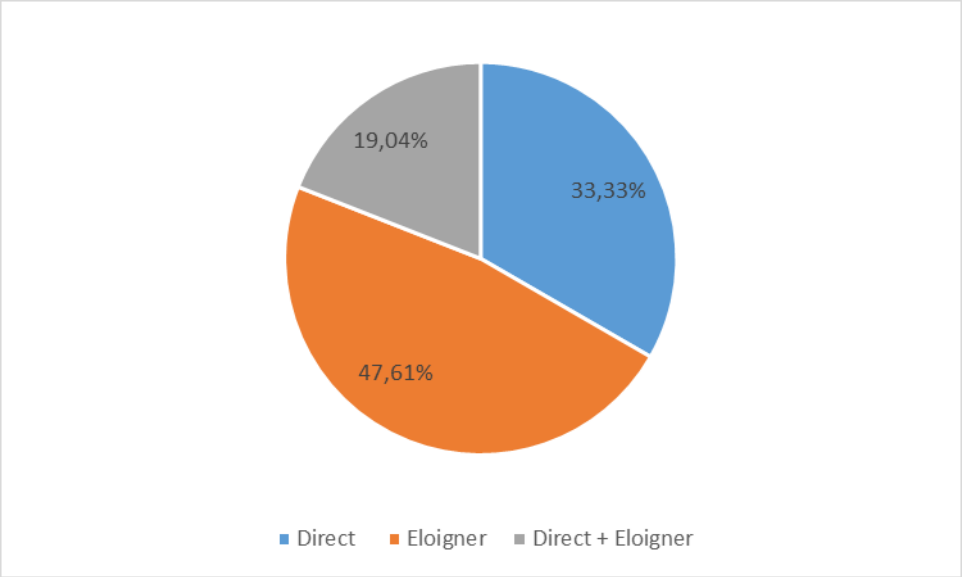


Figure 57 : La répartition des femmes du groupe témoin selon les antécédents familiaux cancers.

Selon **Timiya S Nolan *et al.*,2020**, En 2014, aux États-Unis ont exploré le cancer familial ; la communication; et l'intention de dépistage du sein et du col de l'utérus chez les femmes noires, latines et arabes non adhérentes sur les 516 participantes, 123 et 98 n'adhéraient pas au dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus, respectivement. Les familles ont déclaré une plus grande intention de dépistage observe que Les antécédents familiaux de cancer ont seulement augmenté intention de dépistage pour la mammographie.

Une étude transversale de **Hiroko Matsubara *et al.*,2013** a été menée sur la base des données de l'étude sur la santé des infirmières au Japon recueillies de juin 2001 à mars 2007. il Examinait les habitudes de vie et les comportements de dépistage du cancer en

relation avec les antécédents familiaux de cancer chez les femmes japonaises,les participantes étaient 47347 infirmières âgées de 30 à 59 ans constate qu'il n'y ait aucune différence dans les habitudes de vie à l'exception du statut tabagique, les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'utérus étaient plus susceptibles d'avoir subi un dépistage du cancer du col de l'utérus

L'étude de **CansuGunaydınet Nuran Gencturk.,2015** était composé de parents de patientes (N = 253) qui étaient admis à l'Université de médecine d'Istanbul. Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du col de l'utérus ont constitué le cas tandis que celles sans antécédents familiaux de cancer du col de l'utérus constituaient le groupe témoin. Deux données distinctes Il a été constaté que 61,0 % du groupe de cas avec des antécédents familiaux de cancer du col de l'utérus et 19,0 % du groupe de contrôle sans antécédents familiaux du cancer du col de l'utérus utilisaient des méthodes de diagnostic précoce. Ainsi, la présence d'une personne atteinte d'un cancer du col de l'utérus dans la famille ont affecté les attitudes à l'égard du diagnostic précoce.

14. Le tabagisme :

Dans notre étude sur le mode d'exposition au tabac, les femmes sont reparties en consommatrices actives ou passives et non consommatrices.

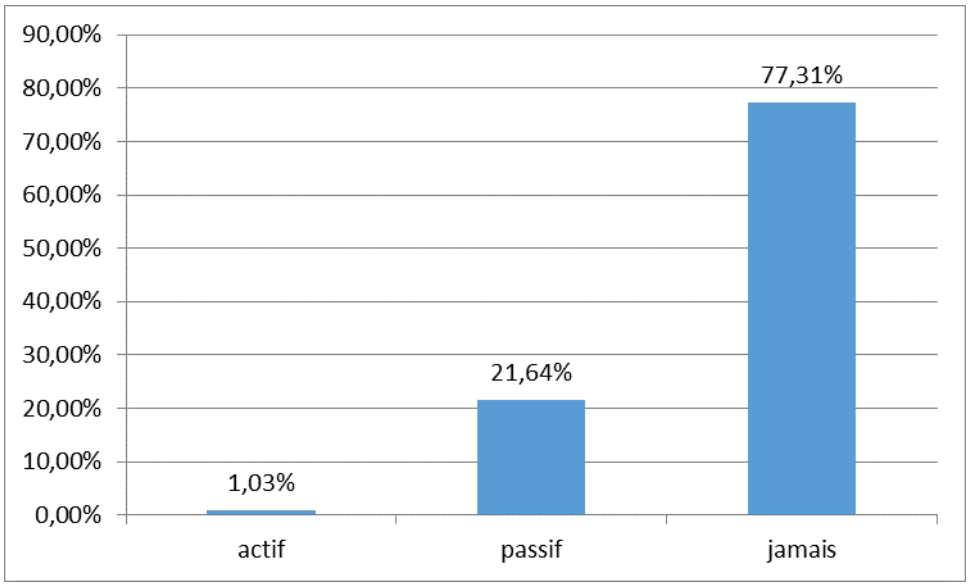


Figure 58 : La distribution des patientes en fonction de la notion du tabagisme.

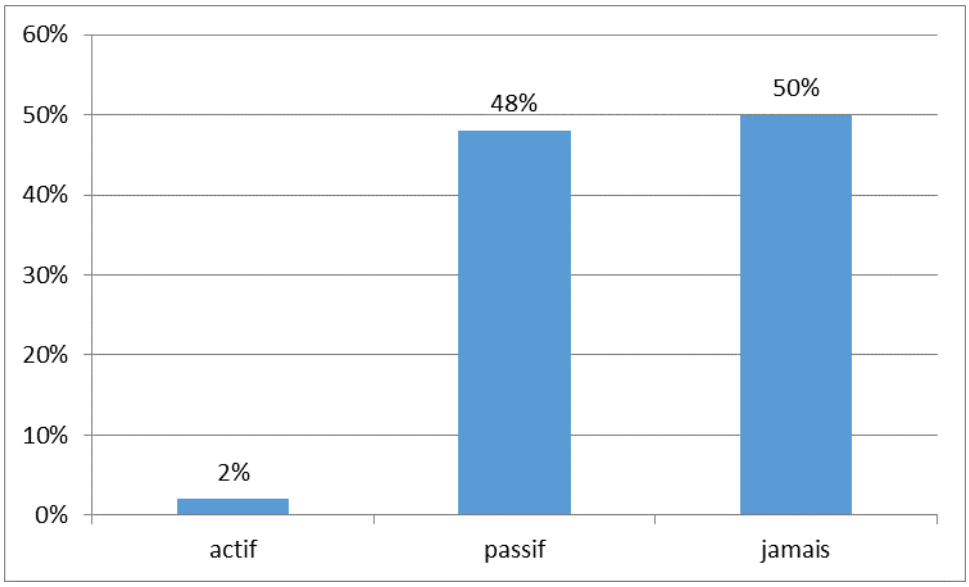


Figure 59 : La distribution des femmes du groupe témoin en fonction de la notion du tabagisme.

Nous remarquons que la plupart des patientes et les femmes du groupe témoin ne sont pas tabagiques (77.31% et 50% respectivement), suivie par une exposition passive aux fumées du tabac avec une répartition de 21.64% et 48% respectivement. Une seule femme est fumeuse dans chacun des groupes d'études. Ce qui permet de souligner l'effet néfaste du tabac sur la santé en général : l'exposition au fumé du tabac est incriminée dans la survenue de plusieurs cancers dont le cancer du col utérin en favorisant la persistance de l'infection à HPV.

Ce résultat rejoint celui de **Fonseca-Moutinho., 2011** où il a conclu que les fumeuses ont un sur-risque de survenue de cancer du col utérin et qu'il s'agit d'un risque persistant même après l'élimination du HPV.

A noter que **Chang *et al.*, 2017** qui ont fait une étude transversale à l'échelle nationale de la République de Corée, ayant concerné 3734 patientes, ont constaté que les femmes ex-fumeuses avaient tendance à demander de conseils auprés des centres de dépistages plus que les fumeuses et non-fumeuses actuelles. C'est peut-être parce que l'ex-fumeuses a décidé d'adopter un mode de vie plus sain ce pourrait expliquer ce nombre de cas de cancer du col utérin plus remarquable chez cette catégorie des femmes.

- **La durée d'exposition aux fumées du tabac :**

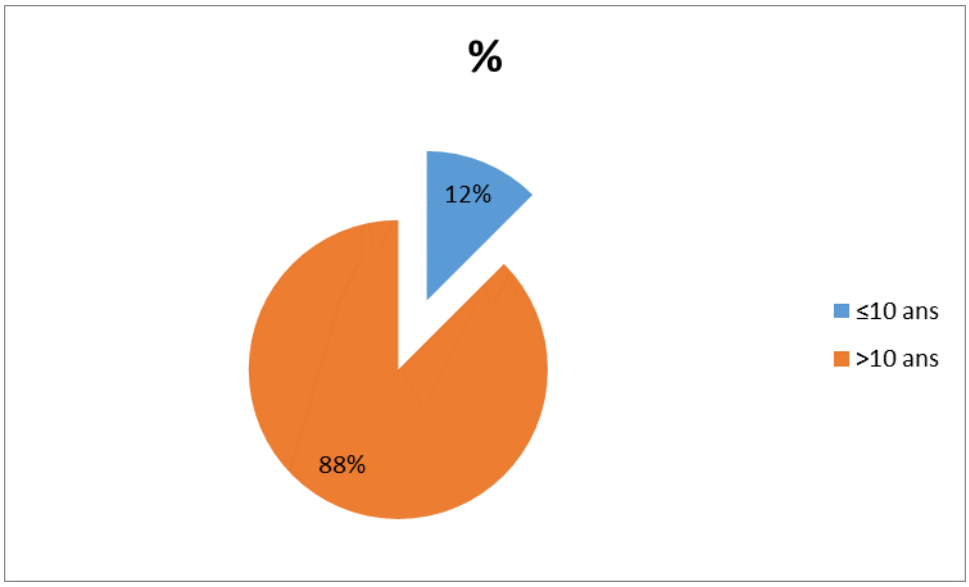


Figure 60 : La répartition des cas selon la durée d'exposition aux fumées du tabac.

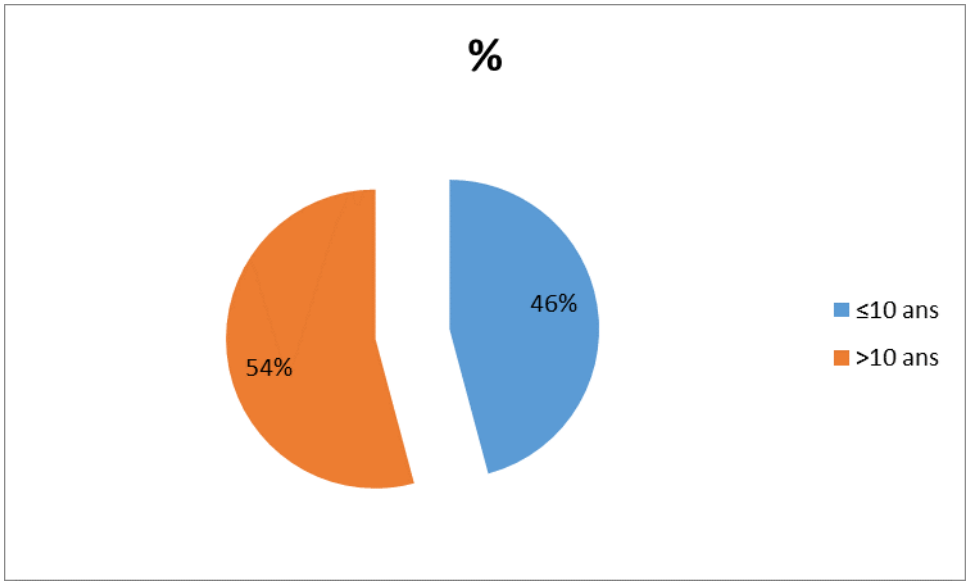


Figure 61 : La répartition des femmes du groupe témoin selon la durée d'exposition aux fumées du tabac.

L'incidence du cancer du col utérin est proportionnellement liée à la durée d'exposition aux fumées du tabac ; dans notre étude la plupart des cas de tabagisme passif des 2 groupes ont une durée d'exposition aux fumées du tabac supérieur à 10 ans (88% dans le groupe des malades et 54% dans le groupe témoin).

Notre résultat est similaire aux ceux de **Roteli-Martins et al., 1998**, qui ont fait une étude transversale pour évaluer le rôle du tabagisme dans la progression de l'infection à hrHPV chez les jeunes femmes brésiliennes sexuellement actives : Le tabagisme était fortement à la survenue de lésions de CIN 2 et 3. Chez les fumeuses, le risque de développer une lésion de CIN de haut grade est augmenté proportionnellement avec la durée du tabagisme, avec une tendance à la limite de la significativité pour ceux ayant plus de 10 ans de consommation de cigarettes.

15. La prise d'une contraception orale :

Nous répartissons les femmes de notre population selon la notion de prise d'une contraception orale. Les résultats sont représentés dans les camemberts suivants :

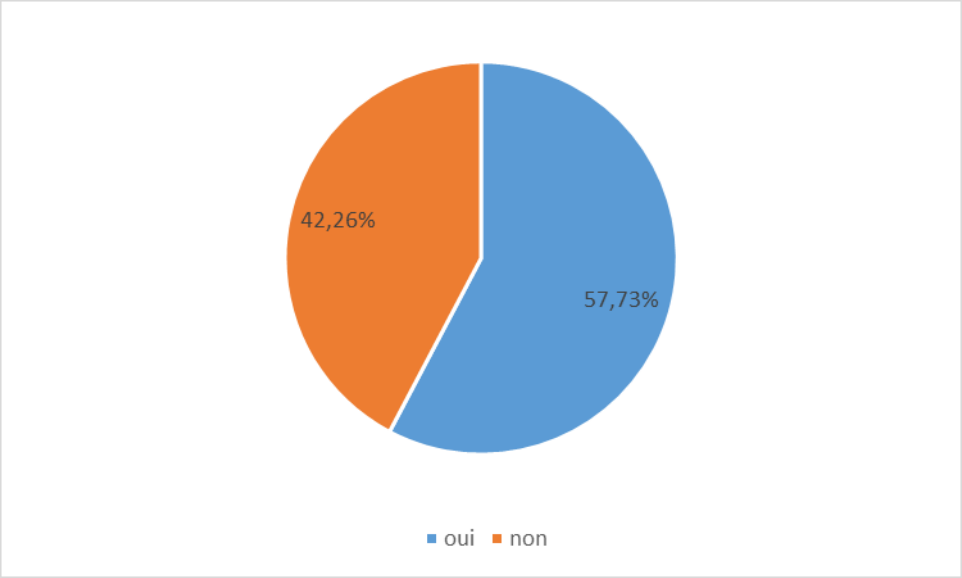


Figure 62 : La répartition des femmes atteintes selon la notion de prise d'une contraception orale.

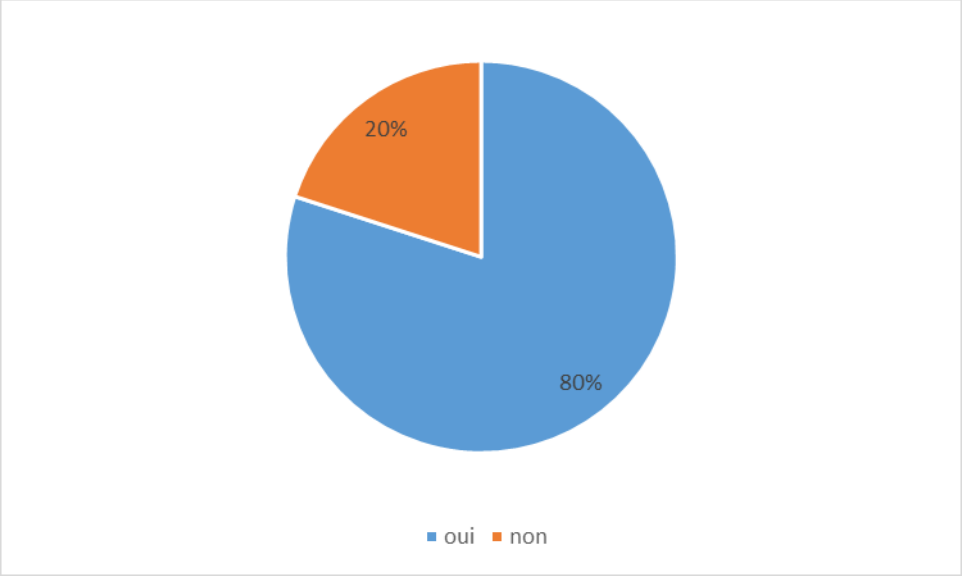


Figure 63 : La répartition des femmes du groupe témoin selon la notion de prise d'une contraception orale.

Les résultats obtenus indiquent que 3/5 des femmes atteintes du cancer du col de l'utérus ont utilisé un contraceptif oral, contre un taux de 80% dans le groupe témoin.

En classant les femmes de 2 groupes selon la durée de prise d'une contraception orale (sachant que pour 4 patientes cette durée n'est pas mentionnée dans leurs dossiers), nous remarquons que le risque de développer un cancer du col de l'utérus augmente proportionnellement avec la durée de prise d'une contraception orale. Ainsi le risque se voit

tripler en passant d'une durée de consommation de [2 - 5 ans] à une durée de 6 ans et plus. Par contre dans le groupe témoin 3/5 des femmes prennent une contraception orale pendant une durée moins de 6 ans.

Les résultats sont représentés dans les histogrammes suivants :

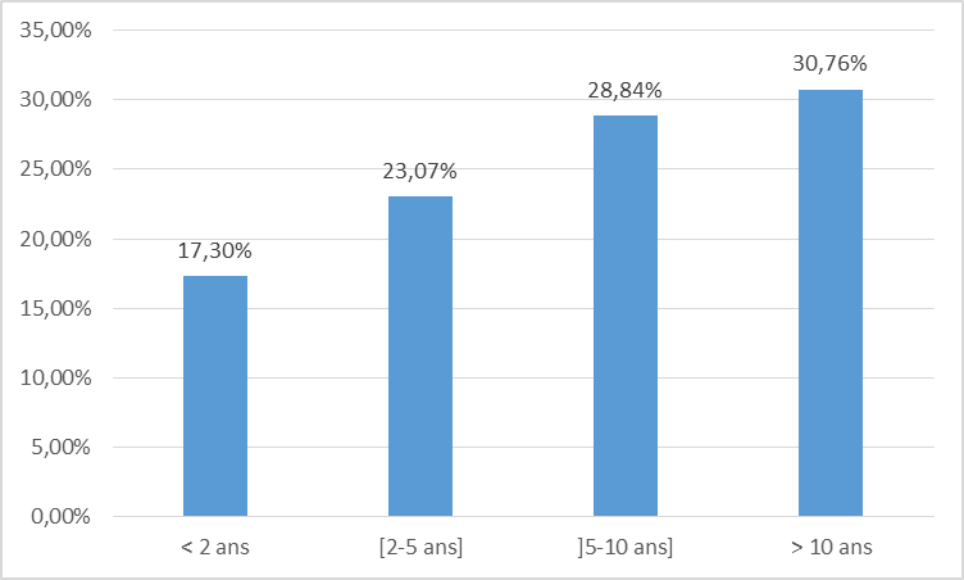


Figure 64 : La distribution des patientes selon la durée de prise d'une contraception orale.

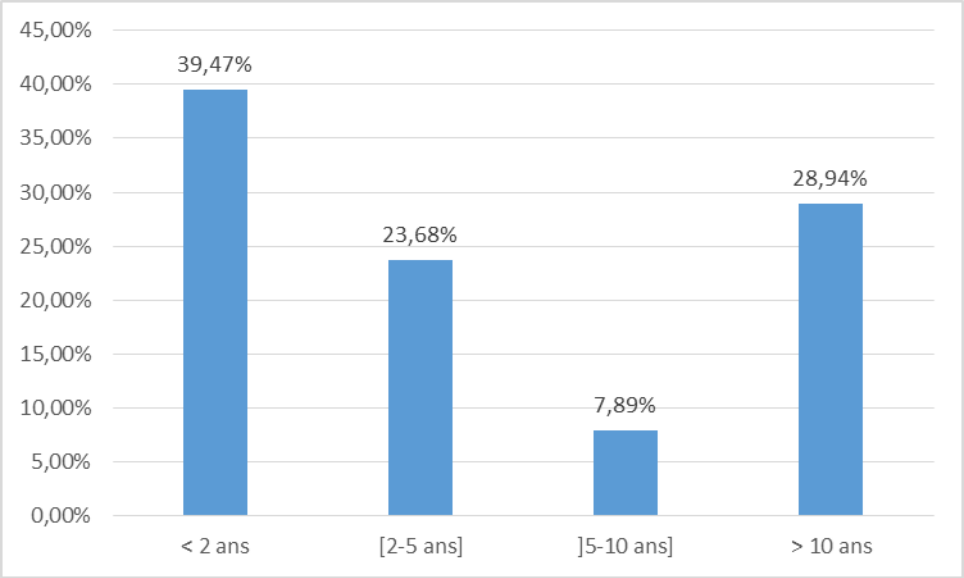


Figure 65 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la durée de prise d'une contraception orale.

Nos résultats ressemblent à l'étude aux ceux de l'étude d'Oh et al. 2016, qui a suivi 678 femmes en Corée pendant six ans et qui a constaté une augmentation du risque de survenue de lésions de CIN2/3 chez les utilisatrices de contraceptifs oraux (CO). Cette étude a également révélé qu'une utilisation plus longue des CO augmentait les risques de développer une CIN2/3. Le risque ajusté de développer une CIN2/3 était 2,71 (IC à 95 % 1,11, 6,59) fois plus élevé chez les femmes qui avaient utilisé des CO pendant au moins 20 mois par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de CO. **(Elle Anastasiou*et al,*.2021)**

L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) a été associée à un risque accru de survenue d'un cancer du col de l'utérus. Une méta-analyse récente a évalué l'association entre l'utilisation de CO, la durée d'utilisation et le nombre d'années après l'arrêt de la consommation. Parmi les utilisatrices actuelles de CO, le risque de survenue d'un cancer du col utérin augmentait avec la durée d'utilisation (cinq ans ou plus d'utilisation versus jamais utilisé, RR : 1,90, IC à 95 % : 1,69–2,13). Le risque a diminué une fois que les femmes ont cessé d'utiliser des CO, et après 10 ans ou plus d'arrêt, le risque est revenu à celui de n'en avoir jamais utilisé. **(MaribelAlmonte*et al,*.2008)**

Le risque de survenue d'un cancer du col de l'utérus augmentait avec l'augmentation de la durée d'utilisation des contraceptifs oraux, bien que tous les rapports de cotes soient systématiquement inférieurs à ceux enregistrés pour les femmes testées positives pour le HPV. **(Victor Moreno *et al,*. 2002)**

16. Les infections sexuellement transmissibles (IST) :

La notion d'infections sexuellement transmissibles est notée chez 37% des patientes interrogées et chez 20% des femmes du groupe témoin. Les résultats obtenus sont présentés dans les camemberts ci-dessous :

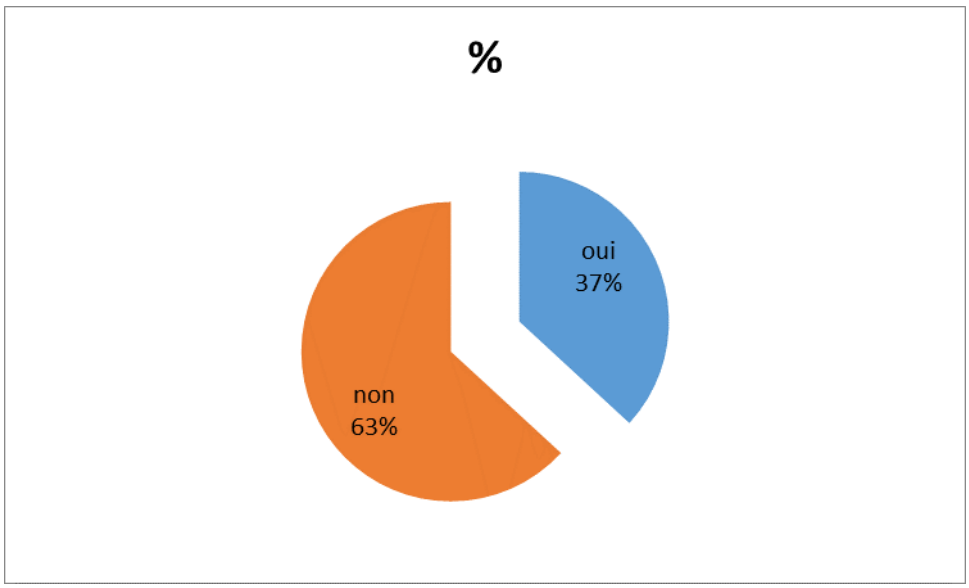


Figure 66 : La distribution des cas selon la notion d'IST.

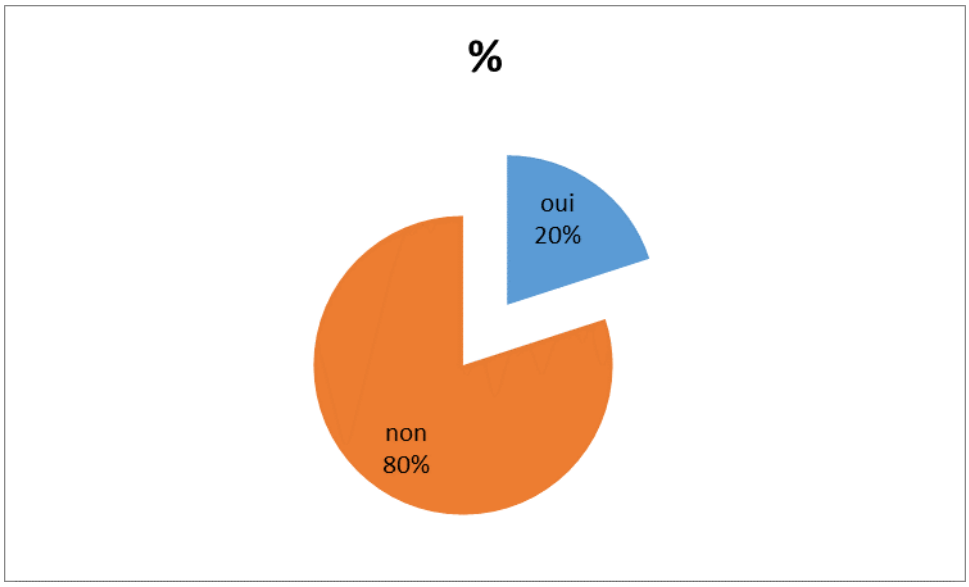


Figure 67 : La distribution des femmes du groupe témoin selon la notion d'IST.

A noter que la survenue d'une IST est liée à l'âge aux premiers rapports sexuels. Aux États-Unis, le nombre de nouveaux cas par an est estimé entre 500 000 et 1 million. Près de 1 % des personnes sexuellement actives âgées de 18 à 49 ans sont affectées par des condylomes acuminés **(Almonte *et al.*, 2008).**

17. Les antécédents de lésions génitales/verrues :

La grande majorité des femmes n'ont pas des antécédentes de lésions génitales/verrues, que ce soit pour les patientes atteintes du cancer du col utérin ou les femmes du groupe témoin. Les résultats sont présentés dans les camemberts suivants :

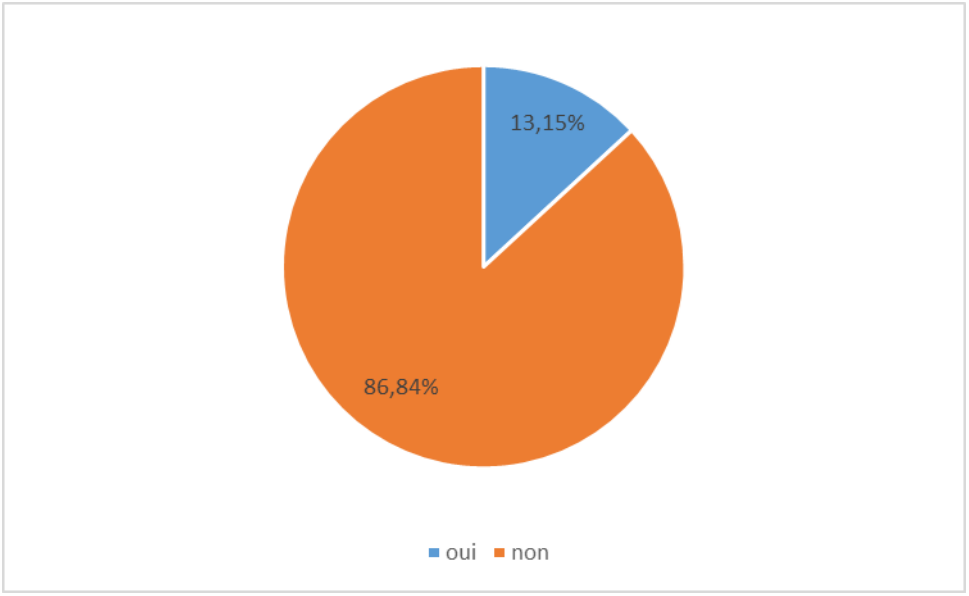


Figure 68 : La répartition des femmes atteintes selon les antécédents de lésions génitales/verrues.

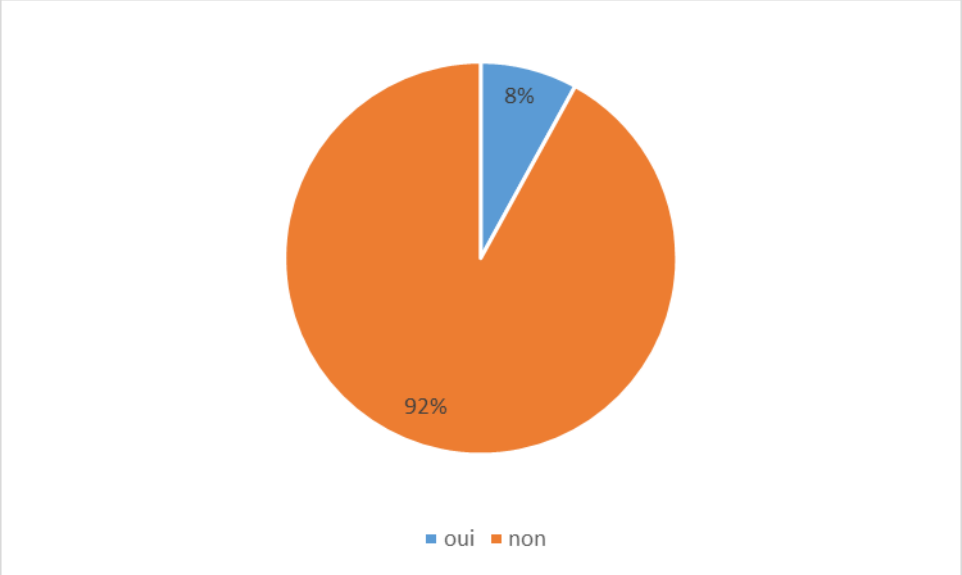


Figure 69 : La répartition des femmes du groupe témoin selon les antécédents de lésions génitales/verrues.

Les changements de comportement sexuel sont probablement le facteur clé de l'augmentation des taux de verrues génitales au fil du temps. **(Carol Chelimo*et al.*,2013)**

Une étude cohorte en Turquie faite par **Burcu Kasap *et al.*,2011**, comprenait 642 femmes, parmi elles, 522 patients (81,2 %) n'ont révélé aucune présence ou antécédent de condylome, alors que la présence ou l'antécédent de condylome a été détecté chez 121 patients (18,8 %). En ce qui concerne les résultats cytologiques cervicaux de l'ensemble du groupe, 546 (84,9 %) femmes avec une cytologie normale, 9 (1,55 %) femmes avec des cellules squameuses atypiques de signification indéterminée (ASC-US), 4 (0,6 %) femmes avec des cellules squameuses atypiques n'excluant pas lésions squameuses intraépithéliales de bas grade (ASCH). 34 (5,3 %) femmes présentant des lésions squameuses intraépithéliales de bas grade (LSIL), 26 (4,04 %) femmes présentant des lésions squameuses intraépithéliales de haut grade (HSIL) et 23 (3,5 %) femmes présentant des lésions squameuses intraépithéliales CC ont été inclus.

Denise L.M. Monteiro *et al.*,2012, a suivi 846 adolescentes dans la clinique de gynécologie d'un hôpital public de Rio de Janeiro, Brésil entre 1993 et 2006. Les résultats des frottis ont révélé des anomalies chez 20,5 % (174/846) des filles, à savoir ASCUS chez 2,4 % (20), LSIL chez 15 % (126) et HSIL chez 3,3 % (28). Par conséquent, dans leur population d'étude, les lésions cytologiques étaient trois fois plus fréquentes que les verrues génitales. Parmi les 63 patientes atteintes de verrues, Ils ont constaté que 70 % (44) présentaient une sorte d'altération cytopathologique au cours de la période de suivi, tandis que seulement 30,2 % (19) restaient sans anomalies.

L'étude de **KunterYuce*et al.*,2012** comprenait des femmes qui ont été soumises à un test ADN-HPV cervical avec frottis simultané à la clinique externe de la faculté de médecine de l'Université Hacettepe, en Turquie, département d'obstétrique et de gynécologie entre février 2008 et mars 2010. Ils ont trouvé qu'une cytologie cervicale anormale sur frottis en milieu liquide a été détectée chez 103 femmes (11,6%). Les taux de cytologie anormale

étaient similaires chez les femmes de moins de 30 ans par rapport aux femmes de 30 ans et plus. Cependant, le taux d'anomalies cytologiques était significativement plus élevé chez les femmes préménopausées que chez les femmes ménopausées. Parmi 103 résultats cytologiques anormaux, 47,6 % étaient des cellules squameuses atypiques de signification indéterminée (ASC-US) et c' était l'anomalie la plus fréquente. Les autres anomalies étaient des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL) (36,9 %), des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) (12,6 %) et des cellules malpighiennes atypiques ne peuvant pas exclure une lésion de haute grade (ASC-H) (2,9%).

18. Le régime alimentaire :

Nous répartissons notre population selon 3 catégories de régime alimentaire : équilibré, végétarien, déséquilibré (excès de sucre, excès de gras, excès de sucre/gras et excès de viande).

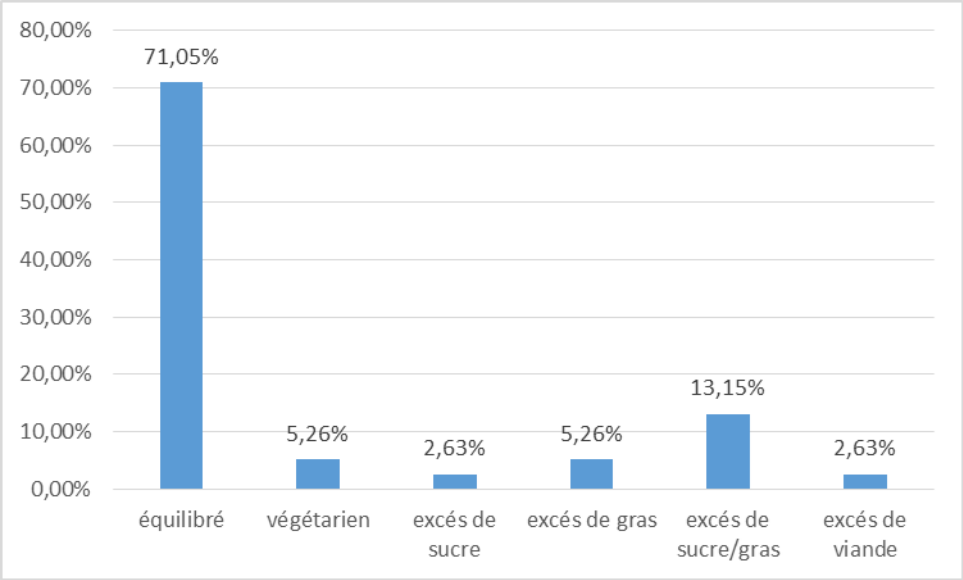


Figure 70 : La répartition des femmes atteintes selon le régime alimentaire.

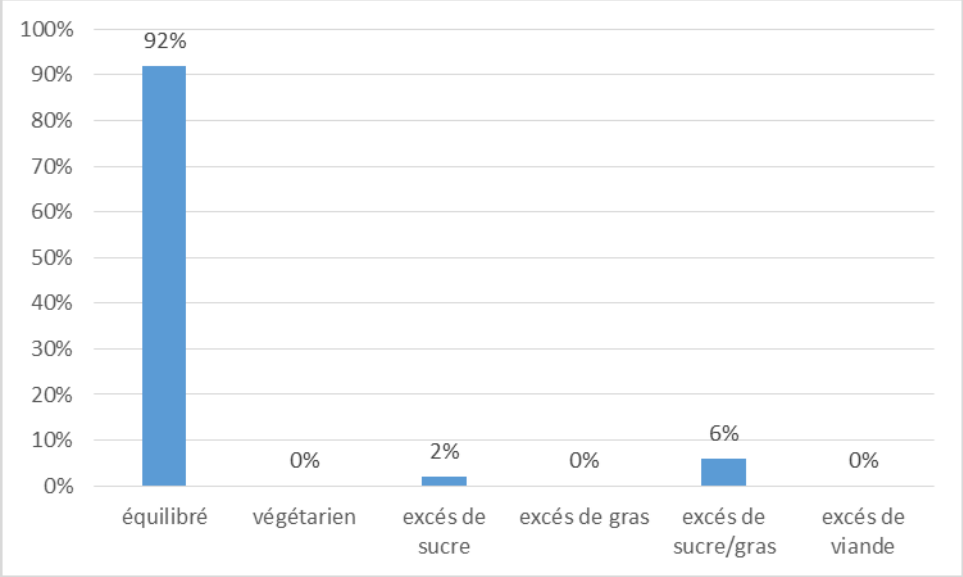


Figure 71 : La répartition des femmes du groupe témoin selon le régime alimentaire.

Les résultats obtenus montrent que la plupart des patientes ont un régime alimentaire équilibré (71.05%), alors qu'un régime riche en sucres et en graisses est noté chez 13.25% des patientes. Les autres déséquilibres de régime (excès de sucre, de gras, de viande et végétarien) sont noté à des proportions avoisinantes (2.63 à 2.26%). Par contre, dans le groupe témoin, la grande majorité des femmes déclarent un régime alimentaire équilibré (92%), contre 2% qui abusent de sucre et 6% qui abusent à la fois de sucre et de gras.

Dans le cancer du col de l'utérus, l'interaction des facteurs alimentaires et de la carcinogenèse a été un sujet de controverse. Des études portant sur cette association ont évalué l'effet des habitudes alimentaires sur deux critères de jugement principaux : la persistance du HPV et le risque de lésion épidermoïde intraépithéliale (SIL)/carcinome épidermoïde invasif (ISC). Une étude cas-témoins en Chine a conclu que la consommation de légumes frais et de thé vert confère une protection contre le cancer du col de l'utérus et un SIL élevé, alors qu'aucune association n'a été signalée pour la consommation de fruits, d'œufs/lait/viande ou de soja. Cela contraste avec une étude européenne qui a trouvé un effet protecteur de la consommation de fruits, mais pas de la consommation de légumes **(Sadia Afrin et al.,2021).**

Le risque n'était pas lié aux apports quotidiens en protéines, en glucides, en lipides totaux ou à tout composant lipidique autre qu'une tendance statistiquement significative à la diminution du risque associée à l'augmentation des apports en graisses polyinsaturées **(ChaitaliGhosh et al.,2008).**

19. Le niveau socioéconomique :

La majorité des femmes atteintes comme les femmes du groupe témoin dans notre échantillon d'étude déclarent un niveau socioéconomique moyen (soient 89.18% et 96% respectivement).

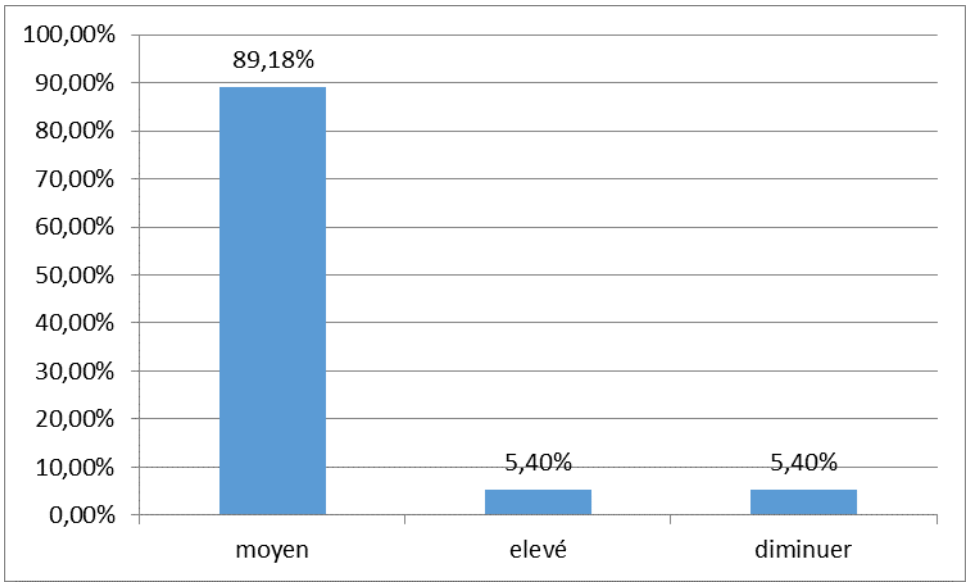


Figure 72 : La répartition des cas selon le niveau socioéconomique.

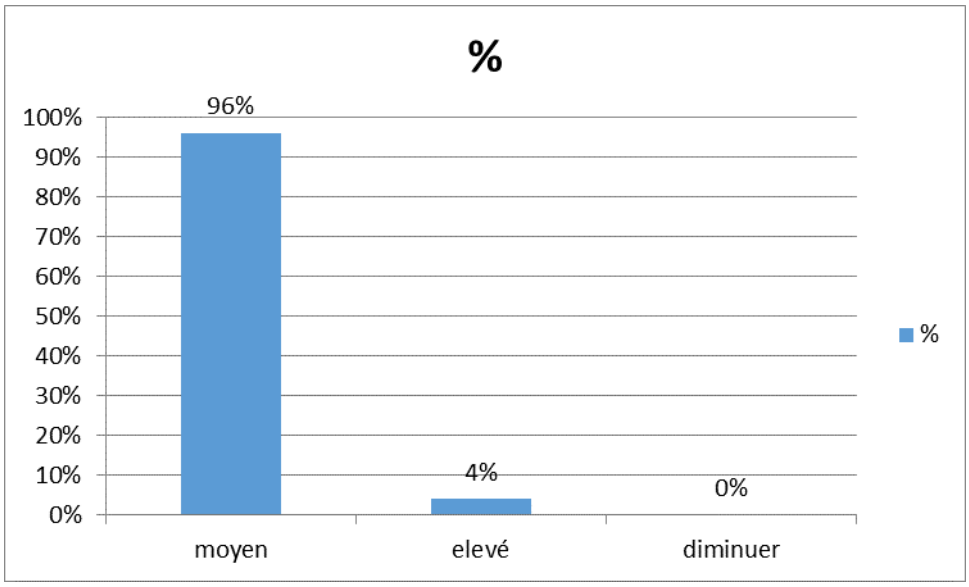


Figure 73 : La répartition des femmes du groupe témoin selon le niveau socioéconomique.

Benjamin.FZhan*et al.*,2014 ont étudié les cas de cancer du col de l'utérus au Texas entre 1995 et 2008 fourni par le Texas Cancer Registry au Texas (Département des services de santé d'État). Il y a eu 15 370 incidents du cancer du col de l'utérus durant cette période (entre 1995 et 2008) tout en ayant noté un taux de pauvreté de 0.84% et de chômage des femmes de 0,48%.

20. Le niveau d'éducation :

Nous répartissons les femmes de notre population d'étude selon le niveau d'éducation, ce dernier est divisé en 4 niveaux : très diminué (illettrées), diminué, moyen et élevé. Les résultats sont présentés dans les histogrammes ci-dessous :

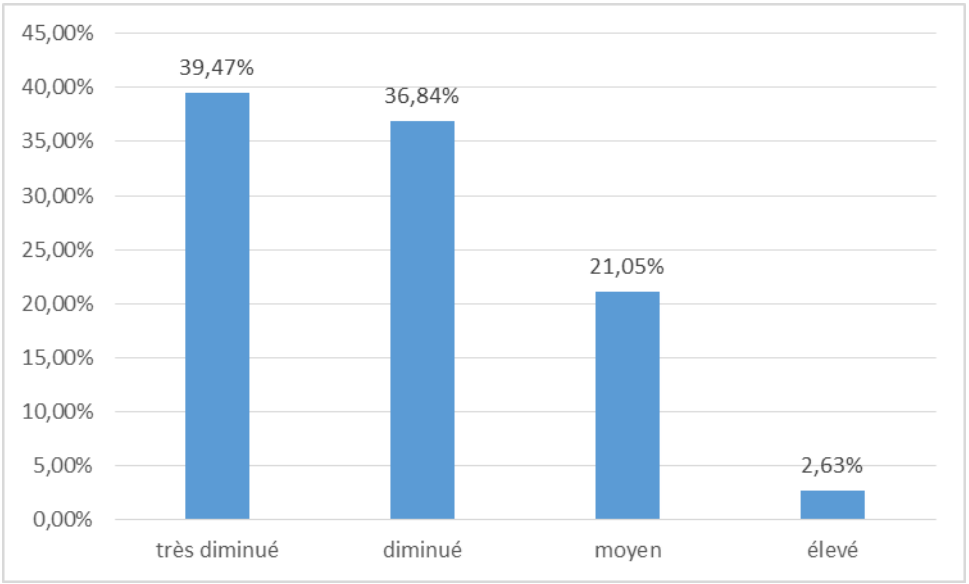


Figure 74 : La distribution des femmes atteintes selon leur niveau d'éducation.

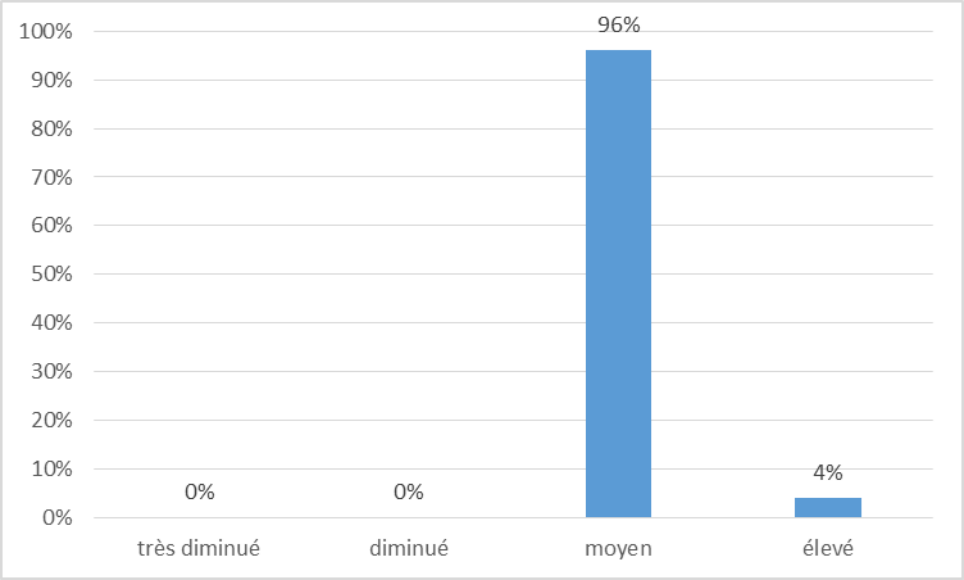


Figure 75 : La distribution des femmes du groupe témoin selon leur niveau d'éducation.

Les résultats obtenus montrent que le niveau d'éducation de la grande majorité des femmes atteintes est très diminué (illettrées) ou diminué (76.31%), 21.05 % des femmes malades ont un niveau moyen contre juste 2.63% qui ont un niveau d'éducation élevé. En revanche, la plupart des femmes du groupe témoin ont un niveau d'éducation moyen (96%). Donc un niveau d'éducation bas pourrait être un cofacteur de risque de cancer du col utérin.

Plusieurs études ont montré presque les mêmes résultats que nous avons cités :

Antonio Frega *et al,*.2003 trouve que la majorité des patientes ont un niveau d'éducation moyen : parmi 234 jeunes femmes, il y a trois qui ont fréquenté l'école primaire (1,2%), 218 l'école secondaire (93,1%) et 13 qui ont un niveau universitaire (5,5%).

FriederikeRuddies*et al,*.2020 trouve que La plupart des femmes n'avaient aucune éducation formelle (217/341) avec une moyenne de 2,0 ans. Seules 9 femmes avaient poursuivi leurs études après le lycée.

L'étude de **Mohamed Berraho*et al,*.2017** a montré que le risque accru de cancer du col de l'utérus a été constaté chez les femmes non instruites. De plus, les infections cervicales au HPV semblent avoir été historiquement plus fréquentes chez les femmes ayant un faible niveau d'éducation : parmi 134 femmes atteintes, seulement 21 femmes sont instruites et les autres sont illettrées.

21. Les facteurs psychosociologiques :

L'évaluation du rôle des facteurs psychosociologiques dans la survenue d'un cancer du col utérin est l'un des objectifs de notre étude, cette évaluation à concerner 38 patientes et 50 femmes du groupe témoin.

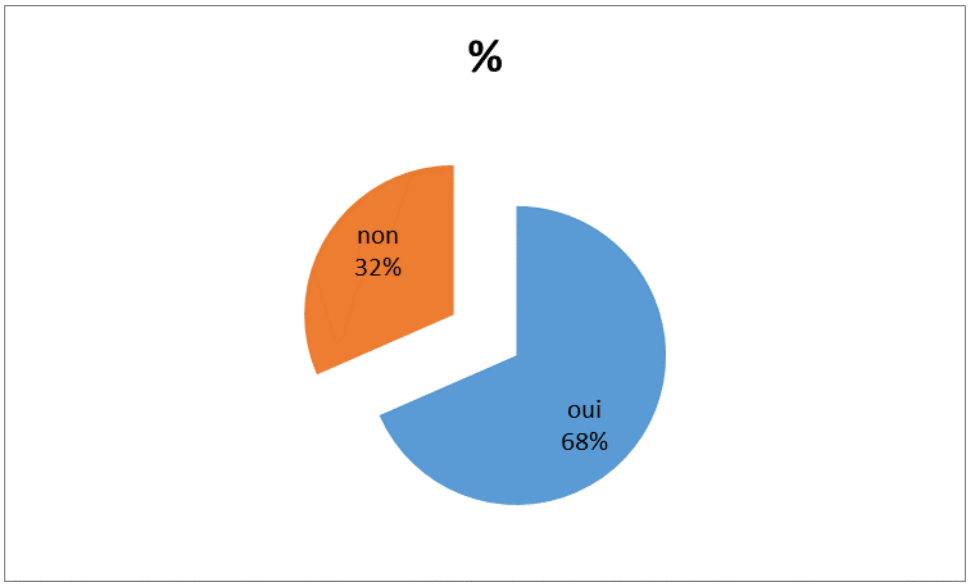


Figure 76 : La distribution des cas selon l'existence des facteurs psychosociologiques.

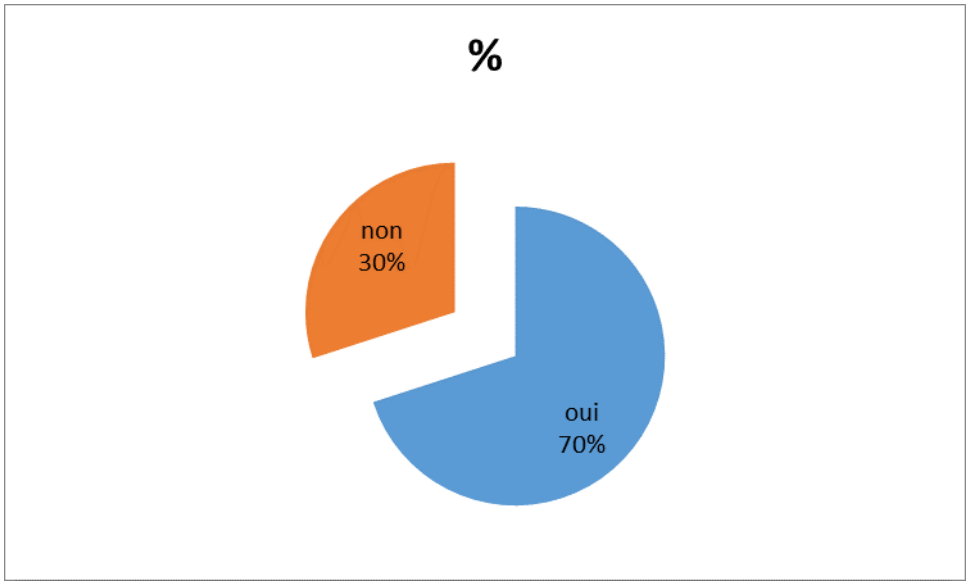


Figure 77 : La distribution des femmes du groupe témoin selon l'existence des facteurs psychosociologiques.

Les facteurs psycociologiques sont présents à des taux comparatifs chez les 2 groupes d'études (68 à 70%).

22. Les paramètres cliniques :

22.1. Le délai d'apparition de récidivités :

Nous répartissons les femmes atteintes du cancer du col utérin selon le délai d'apparition d'une récidive. (Figure 55)

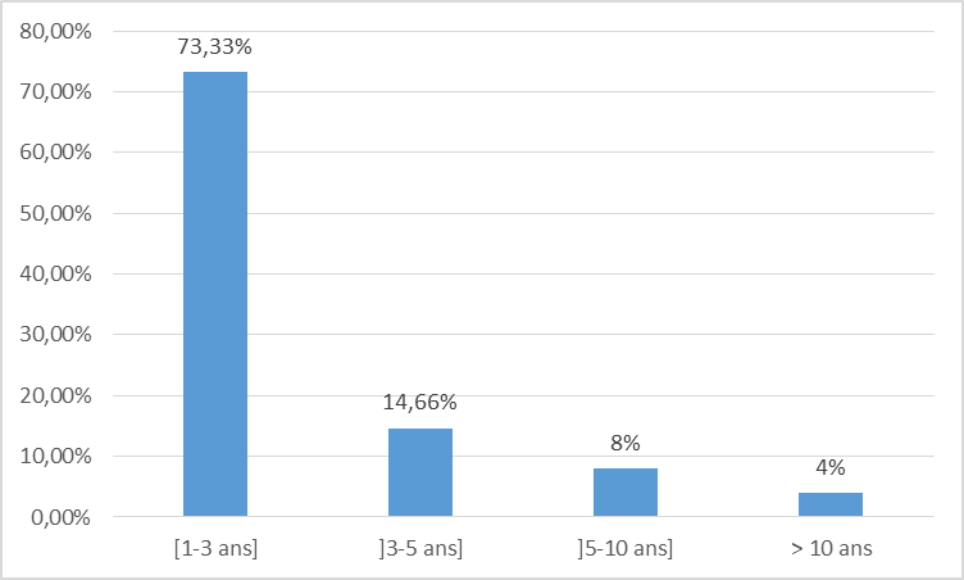


Figure 78 : La répartition des patientes selon le délai d'apparition d'une récidive.

Nous constatons que 3/4 des patientes sont sujettes à une récidivité du cancer du col utérin dans un délai de 2 à 3 ans. Seulement 4% des cas de cancer du col se sont récidivés après 10 ans.

Nos résultats ressemblent aux résultats des autres études, à savoir :

Moreira *et al.,* 2020 qui ont fait une étude rétrospective des cancers du col de l'utérus récidivants diagnostiqués entre 2016 et 2018 ayant inclus 48 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant. Ils ont trouvé que le délai moyen entre la fin du traitement et l'apparition d'une récidive est 26 mois.

L'étude rétrospective de **Jordan *et al.,* 2020** sur 274 patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus dans 78 patientes traitées pour un cancer du col utérin récidivant diagnostiqué entre 2012 et 2017, a montré que le délai entre le diagnostic et l'apparition d'une récidive est > 1 an chez 31 patientes (39.7%) et < 1 an pour 47 patientes (60.3%).

SeijiMabuchi *et al.,*2012 ont recueilli et examiné les données de 219 patientes suivies pour un cancer du col de l'utérus récidivant entre avril 1996 et septembre 2010. Ils ont trouvé que 197 récidives (90 %) ont été diagnostiquées dans les 3 ans suivant le traitement primaire, aussi l'intervalle sans maladie (DFI) médiane était de 12 mois.

ANNETTE DUYN *et al.,*2002 ont recueilli rétrospectivement à partir des dossiers cliniques les données de 277 patientes ayant été déclaré en rémission complète d'au moins 3 mois après le traitement primaire du cancer du col de l'utérus durant les années 1992, 1993 et 1994, dans trois hôpitaux universitaires du Pays-Bas. Sur 277 patients, 47 (17 %) ont développé une récidive. Il a montré que la durée de l'intervalle sans maladie (DFI) s'est avérée avoir une valeur pronostique. Trois sous-groupes ont été constitués : DFI ≤ 12mois (n=23), DFI 13–24 mois (n=9), DFI > 24 mois (n=15) et le DFI moyen était de 18 (3–50) mois.

L'étude de **Maki Matoda *et al.,* 2018** a été enregistrée auprès du University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) au Japon où elle a constaté une récidive chez 14 patientes (22,5%) au cours de la période de suivi. La récidive est

survenue dans les 2 ans suivant la fin du traitement chez 10 patientes, tandis que les 4 autres ont développé une récidive au-delà de 2 ans. La période médiane de suivi était de 66,1 mois (extrêmes, 16,8–96,6 mois). Les taux de la survie sans récidive (RFS) à 2 ans et à 5 ans étaient de 87,1 %.

22.2. Les histotypes du cancer du col utérin :

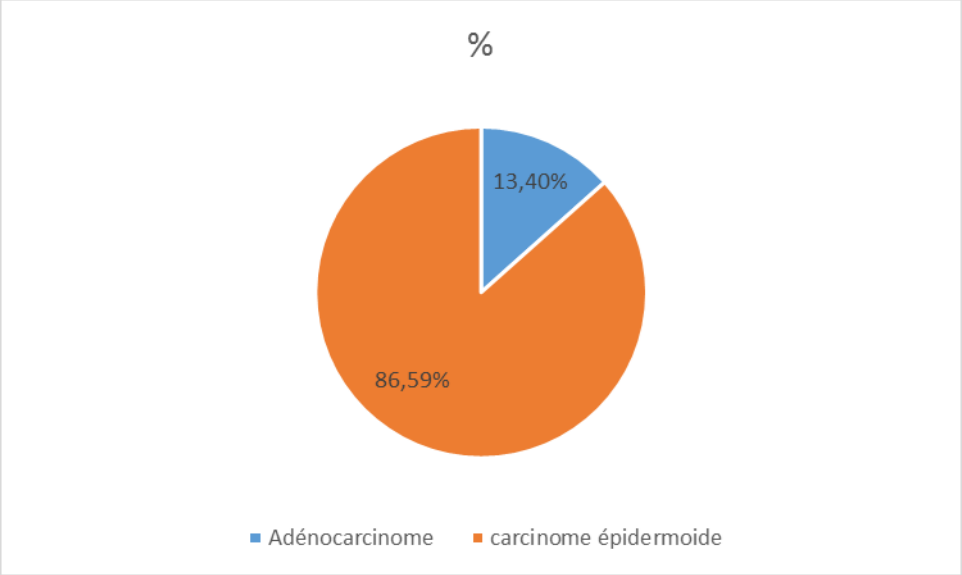


Figure 79 : La distribution des patientes selon l'histotype du cancer du col utérin.

Selon nos résultats le carcinome épidermoïde est le type histologique prédominant avec 86.59% des cas contre 13.40% de cas d'adénocarcinome.

Cette prédominance du type carcinome épidermoïde a été observée aussi par **Xie *et al.*,2018** qui ont suivi 1381 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2015, dans le Département d'obstétrique et de gynécologie, Hôpital Qilu, Université du Shandong, Chine, toute en ayant noté l'incidence relativement faible de type adénocarcinome du col de l'utérus.

Et en 2015 **Zheng *et al.*, 2015,** dans le plus grand laboratoire de pathologie indépendant en Chine, ont constaté que parmi 427 patientes atteintes du cancer du col utérin, 364 patientes présentaient un carcinome épidermoïde (SCC) et 56 patientes présentaient un adénocarcinome (ADC). Autres types de tumeurs malignes ont été diagnostiqués chez 7 patientes seulement.

22.3. Les moyens de diagnostic :

Nous classons notre population selon les moyens de diagnostic : biopsie, IRM, frottis, biopsie + IRM et biopsie + frottis. Les résultats sont présentés dans l'histogramme suivant :

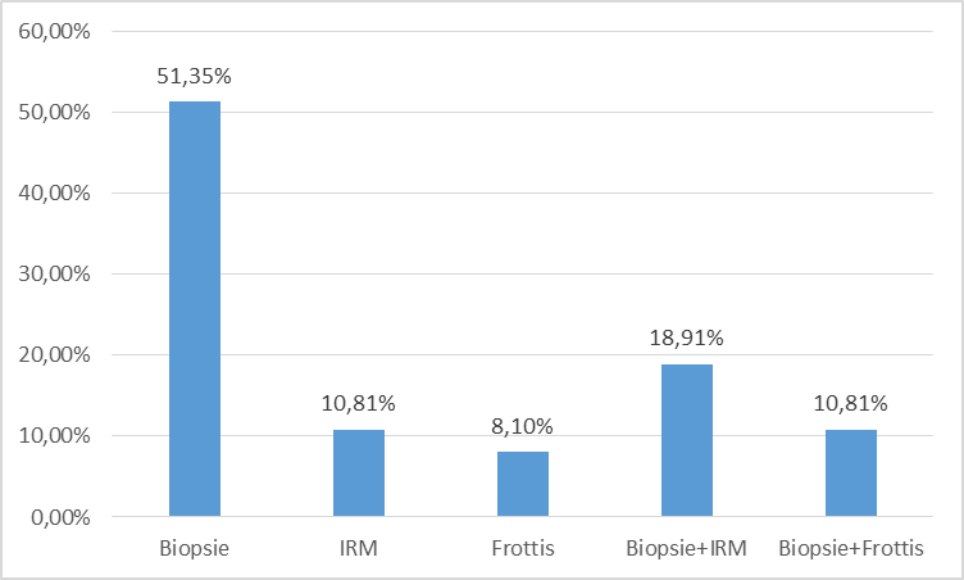


Figure 80 : La répartition des femmes atteintes selon les moyens de diagnostic.

Nous constatons que la biopsie seule a permis le diagnostic chez la moitié de la population malade (51.35%), contre 18.91% des cas où elle a été couplée à l'IRM. Ce qui souligne l'intérêt de l'IRM dans les cas récidivants comme un bilan de diagnostic et d'extension afin de mieux décider les modalités de traitement.

Notre résultat concorde aux résultats des autres études :

Selon **Mar Jiménez de la Peñaet al., 2008,** l'IRM est la modalité d'imagerie la plus précise pour l'évaluation locorégionale du cancer du col de l'utérus en raison de sa superbe résolution des tissus mous. L'IRM joue un rôle important dans l'évaluation du volume, de l'emplacement, du stade et de l'extension proximale d'une tumeur dans le but d'un traitement chirurgicale préservant la fertilité.

L'étude de **Mignot.F*et al.,*2020** qui a traité les données de 259 patientes à l'Institut Gustave Roussy durant la période 2004 et 2016. Avec un suivi médian de 4,1 ans, 10,8 % (n=28) ont eu une rechute locale. Ces rechutes étaient histologiquement prouvées par biopsie dans 39,3 % des cas (n=11). Dans les autres cas, la rechute locale a été corroborée par un examen clinique complété par des imageries séquentielles (IRM et PET-scanner) confirmant l'évolution tumorale locale.

22.4. L'invasion locorégionale et métastases distantes :

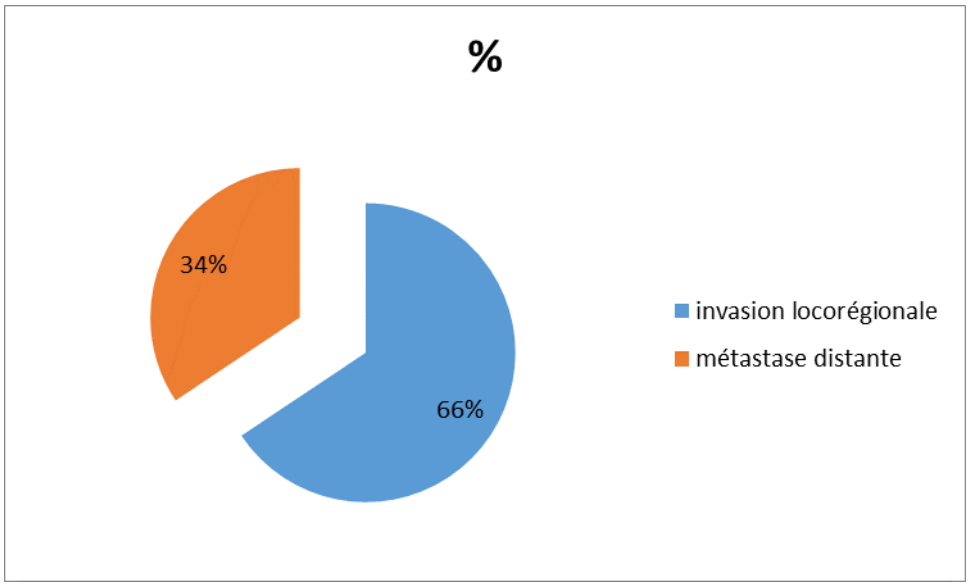


Figure 81 : La distribution des patientes selon l'invasion locorégionale et la métastase distante.

Dans notre échantillon d'étude, plus de la moitié des patientes (66%) sont au stade régional, c'est-à-dire juste les organes avoisinants du col utérin sont touchés (vagin, vessie, utérus, isthme, rectum, uretère, urètre, paramètre et ganglion…) contre 34% des cas qui sont au stade métastatique éloigné du col utérin (poumon, fois, os).

Et selon **Michikazu Nagura *et al.*, 2014**, des échantillons de tissus et des informations clinicopathologiques ont été recueillies auprés de 60 patientes (âge médian, 54 +/- 23 ans) avec un stade IB–IIB, à l'Hôpital universitaire de Kyoto entre janvier 2003 et juillet 2010, et dont l'analyse a permis de conclu que l'invasion locale est un schéma courant de propagation dans le carcinome épidermoïde du col de l'utérus (SCC).

22.5. Les sites d'invasion :

- **Invasion locorégionale :**

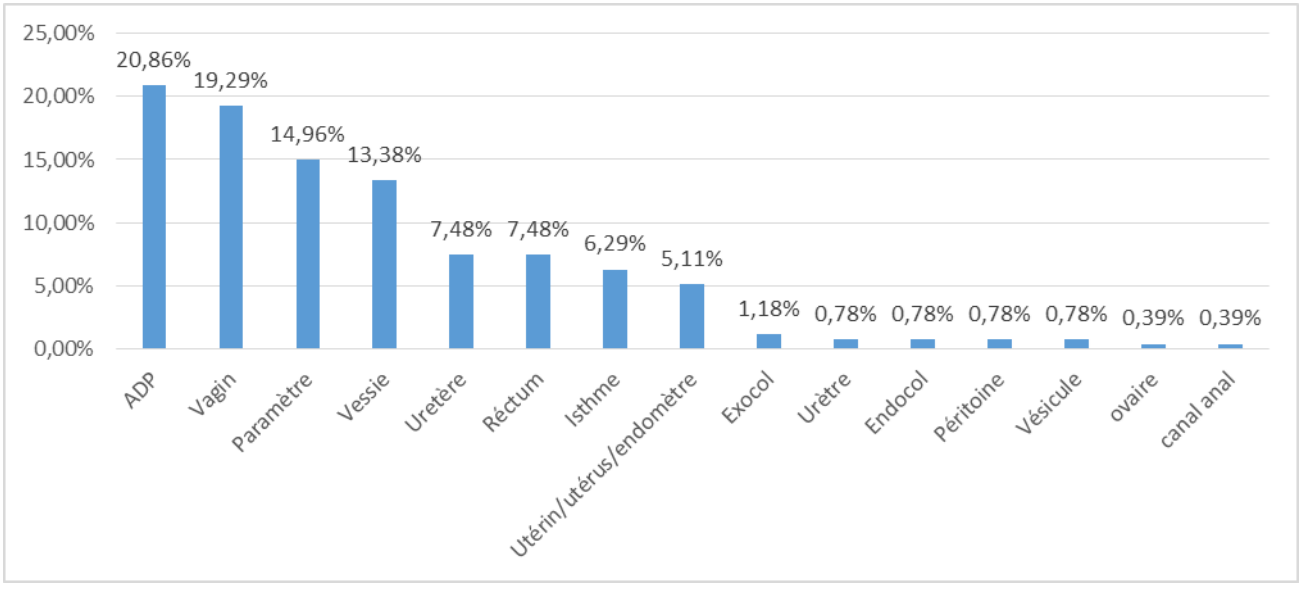


Figure 82 : La distribution des patientes selon les sites d'invasion locorégionale.

Nous constatons que – par ordre décroissant- les ganglions lymphatiques (ADP), vagin, paramètre et la vessie sont les plus touchés représentant ensemble 68.49% des cas d'invasion locorégionale. L'uretère, le rectum, l'isthme et l'utérus sont concerné à des taux avoisinants (7.48%, 6.29% et 5.11% respectivement). Les autres sites (l'exocol, l'urètre, l'endocol, le péritoine, la vésicule, l'ovaire et le canal anal) sont faiblement touchés.

❖ **Invasion à distante :**

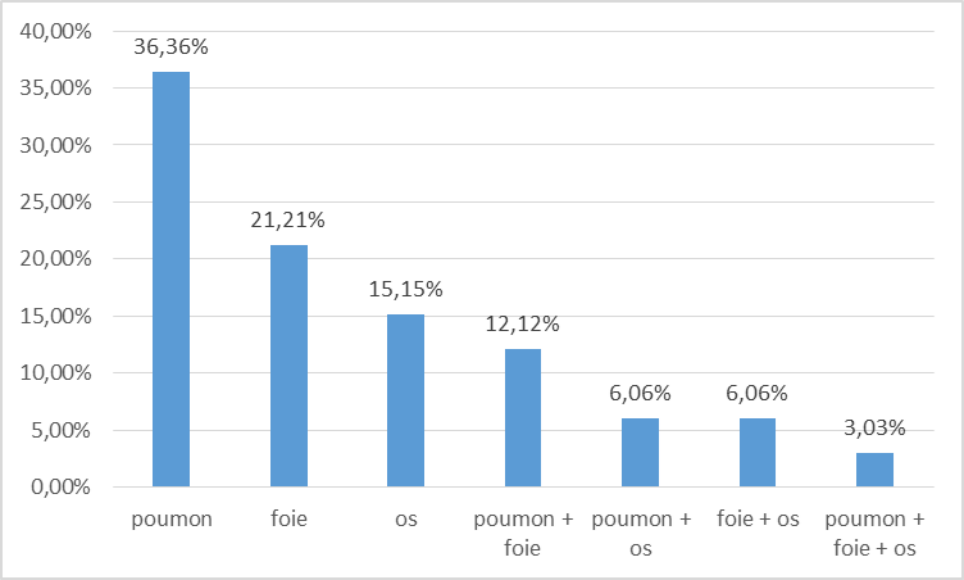


Figure 83 : La distribution des patientes selon les métastases distantes.

Nous constatons que seulement 3 patientes sur 97 ont une métastase distante triple (au niveau de l'os, du foie et des poumons). La grande majorité ont un seul foyer de métastases soit au niveau des poumons (36.36%), au niveau du foie (21.21%%) ou au niveau du l'os (15.15%).

Ana Sofia Linhares Moreira *et al.*, 2020 qui ont réalisé une étude rétrospective sur les cas de cancers du col de l'utérus récidivants diagnostiqués entre 2016 et 2018, inclus 48 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant. Ils ont noté 22 cas de récidives locorégionale (soit 46.8%), 16 cas avec une métastase à distance (34%) et 24 cas avec des métastases ganglionnaires (51,1%). Des métastases multiples ont été constatées chez 13 patientes (soit 27.7%). Cette distribution est concordante avec d'autres données publiées dans la littérature. Les sites de récidive pelviens les plus fréquents sont dans le compartiment central (col, paramètre, utérus, vagin, ovaires), similaires à ceux rapportés par **Schieda et al**. Le deuxième site de récidive le plus fréquent, après les localisations locorégionales concerne les ganglions lymphatiques para-aortiques. Une récidive à distance a été retrouvée chez 16 patientes (34 %) où les poumons et le foie étant les plus fréquemment atteints.

L'étude de **Maki Matoda *et al.*, 2018** au Japon a constaté que la survenue d'une récidive chez 14 patientes (22,5 %) au cours de la période de suivi. 6 patientes (9,6 %) ont présenté une récidive locale, 5 (8,0 %) avaient des métastases à distance et 3 autres (4,8 %) avaient

une métastase bifocale. Une métastase ganglionnaire (inguinale, pelvienne, para-aortique et/ou ganglionnaire supérieure) a été observée chez 8 patientes.

Chenyan Guo *et al.*,2021 ont trouvé que parmi 343 (6,71%) cas de cancer du col utérin (entre 2006-2017), il y avait 179 (52,2 %) patientes avec une récidive initiale dans la région locale, et 164 cas de récidive avec métastase à distance dont 71 cas de métastase pulmonaire (20,7 %), 43 (12,5 %) cas de métastase dans la région abdominale, 31 (9 %) cas de métastase osseuse et 19 (5,8 %) cas de métastase dans d'autres régions (cerveau, vessie et métastases LN supraclaviculaires).

Sur les 1934 patientes diagnostiquées avec un cancer primaire du col de l'utérus entre août 2008 et juillet 2013, 167 ont présenté une récidive après une hystérectomie radicale. Sur les 167 récidives totales, la localisation à distance était très représenté (52,7 %), suivie des sous-groupes centraux (21,0 %), pelviens (17,4 %) et combinés (9,0 %). Les métastases à distance ont concerné les aires ganglionnaires distantes (n = 23), le foie ou les poumons avec d'autres foyers (n = 6 et 11), os ou péritoine avec ou sans autres sites, et poumon seulement (n = 36). Le schéma de récidive le plus fréquent était uniquement pulmonaire (36 patients, 21,56 %), suivi du siège central (35 patients, 20,96 %), du bassin (30 patients, 17,96 %) et d'autres sites **(Chen et al., 2021).**

22.6. Le traitement :

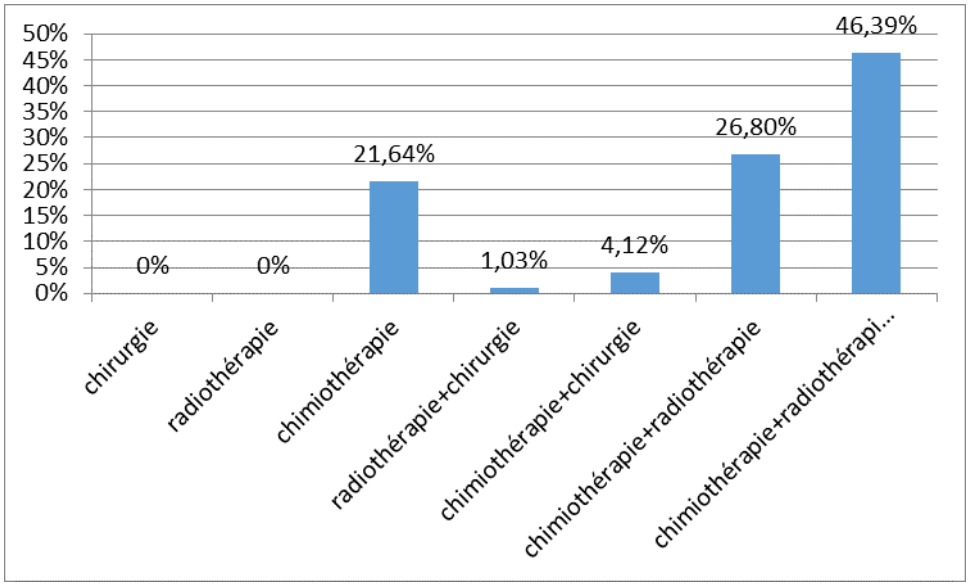


Figure 84 : La répartition des patientes selon les modalités du traitement.

Dans notre étude la plupart des patientes sont traité par une chimiothérapie seule ou combinée à d'autres moyens thérapeutiques, à noter que pour certaines patientes les modalités de traitement n'ont pas été précisé par manque d'information sûre.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que beaucoup de nos patientes étaient à des stades avancés au moment de leur arrivée à l'hôpital, ce qui pourrait augmenter davantage la place de la chimiothérapie dans la prise en charge. C'est résultats sont confirmés par l'étude de **Linda Rogers et al., 2012** qui a conclu dit que le choix thérapeutique du cancer du col de l'utérus est déterminé par le stade de la maladie. Le cancer précoce du col de l'utérus (stade

IA, IB et IIA) est guérissable grâce à la chirurgie radicale et la radiothérapie (RT) qui prouvent leur efficacé avec des taux de survie à 5 ans de 87% à 92%.

22.6.1. La radiothérapie :

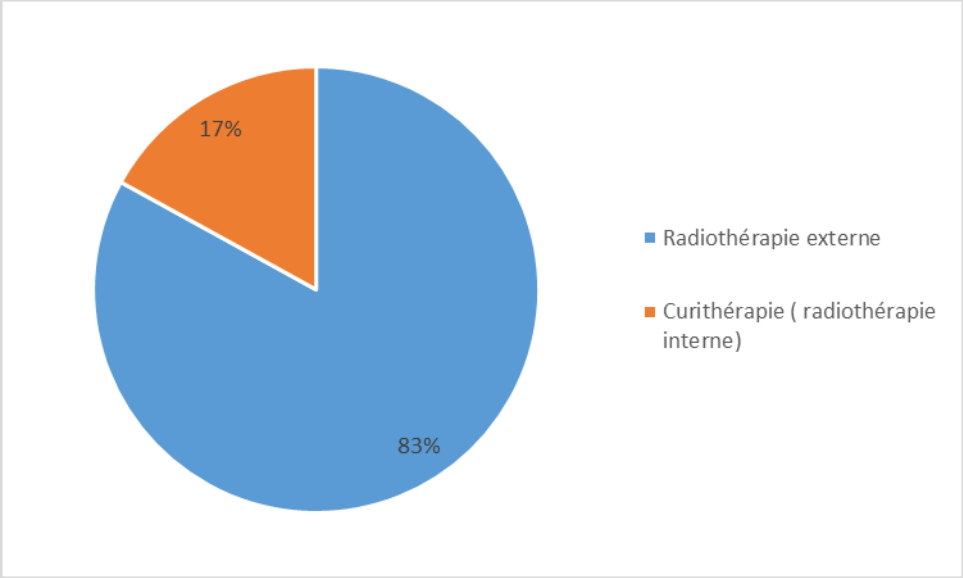


Figure 85 : La distribution des patientes selon le mode de la radiothérapie.

Dans notre étude, 83% des patientes ont bénéficié d'une radiothérapie, les autres sont toutes traitées par une curiethérapie.

La taille de la tumeur est déterminante ; pour des tailles supérieur à 2 cm, le taux de récidive pelvienne et de décès après chirurgie étaient significativement plus importants en comparaison aux tumeurs mesurant moins de 2 cm. En plus, il existe un risque majoré d'atteinte paramétriale entraînant la nécessité d'une radiothérapie adjuvante dans environ la moitié des cas **(Annede et al., 2019).**

Selon **Annede *et al.,* 2019**, Plusieurs équipes ont rapporté des expériences unicentriques de curiethérapie préopératoire avec des techniques et des schémas d'irradiation différents. L'objectif est de diminuer la fréquence du recours à une radiothérapie adjuvante en raison de facteurs de risque locaux (marge, atteinte paramétriale, profondeur d'invasion du stroma) et possiblement de limiter la radicalité par hystérectomie.

22.6.2. La chirurgie :

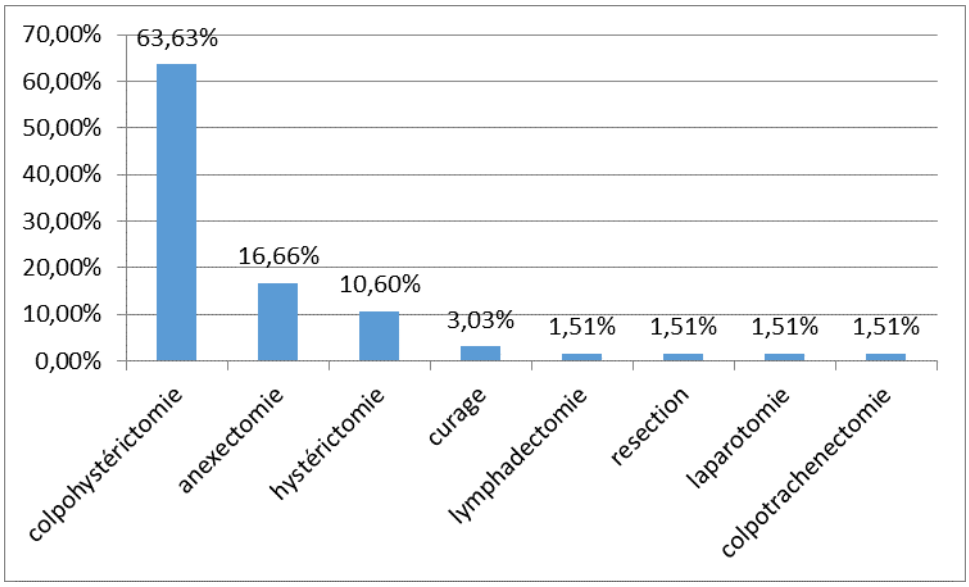


Figure 86 : La répartition des cas en fonction du type de traitement chirurgical.

La plupart des patientes de notre échantillon ont bénéficié d'une colpohystérictomie (CHEL) comme un traitement chirurgical (soit 63.63% des cas).

Malgré les efforts considérables fournis ces dernières décennies pour améliorer la survie des patientes ayant bénéficier d'une radiothérapie, la récidive du cancer du col de l'utérus demeure un problème clinique sérieux **(SeijiMabuchiet al.,2017).**

D'après **SeijiMabuchi*et al.,* 2017,** le sauvetage chirurgical pourrait être une autre option de traitement curatif du cancer du col de l'utérus récidivant ou persistant après une radiothérapie.

Dans une étude rétrospective de **TADAHARU NAKASONE *et al.*,2020**, un total de 21 patientes atteintes du ancer du col ayant subi une hystérectomie en post-radiothérapie dans le service, entre Mai 2007 et septembre 2018, ont été inclus, la survie globale (SG) à 5 ans et la survie sans maladie (DFS) étaient de 51,9 % et 50,1 %, respectivement. Ce qui a permis de conclure que l'hystérectomie adjuvante pourrait être un traitement de choix pour le cancer du col de l'utérus en post-radiothérapie.

22.6.3. La chimiothérapie :

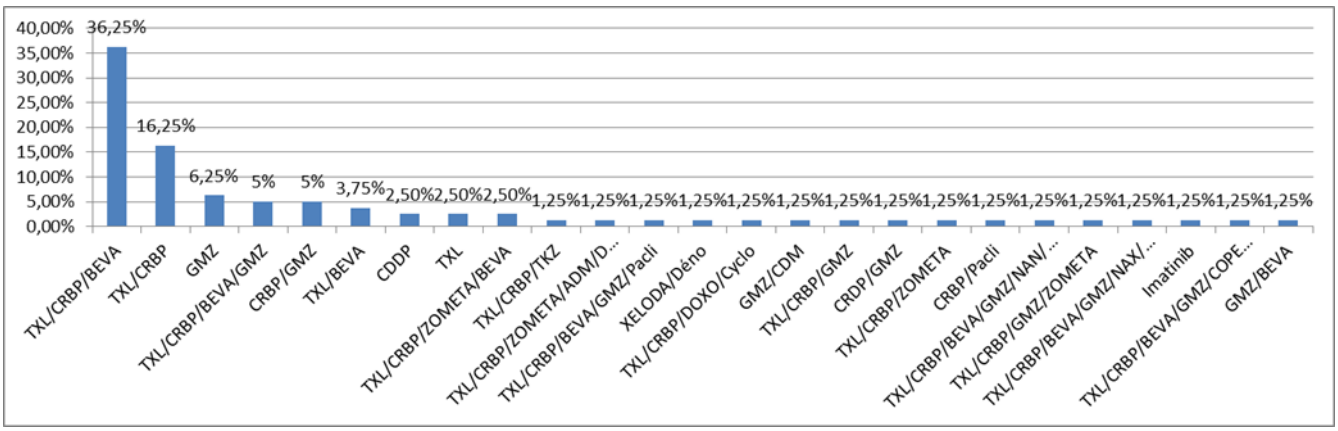


Figure 87 : La distribution des femmes atteintes selon les schémas de chimiothérapie.

Tenant compte des schémas de chimiothérapie notés dans notre échantillon d'étude, l'association (TXL + CRBP + Beva) est la thérapie de choix dont 36.25% de nos patientes en ont bénéficié, suivies par la bithérapie à base de (TXL + CRBP) qui a été proposé pour 16.25% des cas. Une monothérapie notamment à base de GMZ, n'est indiquée que pour certaines patientes (soit 12.5% des cas). Des autres schémas associant 2 drogues ou plus sont peu indiqué à des proportions similaires.

Récemment, Tewari et al., pour le Gynecologic Oncology Group (étude GOG 240), ont évalué l'efficacité du bevacizumab chez 452 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant, persistant ou métastatique. Les patientes ont été réparties au hasard dans 1 des 4 groupes de traitement, dont 2 ont reçu du bevacizumab. La chimiothérapie consistait en cisplatine, plus paclitaxel ou topotécan, paclitaxel. Les cycles ont été répétés tous les 21 jours jusqu'à régression de la maladie. Le topotécan-paclitaxel n'a pas été supérieur au cisplatine-paclitaxel. Avec les données des deux régimes de chimiothérapie combinés, l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a été associé à une survie globale accrue (17,0 contre 13,3 mois) **(LalitKumar et Sudeep Gupta., 2016).**

Le bevacizumab, est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF-A et a été utilisé dans le but de normaliser la vascularisation tumorale anormale, d'augmenter l'oxygénation tumorale et de réduire la pression du liquide interstitiel, il est associé à une amélioration de la survie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant/métastatique **(LalitKumar et Sudeep Gupta.,2016).**

Au cours de la dernière décennie, le rôle des associations à base de paclitaxel plus cisplatine/carboplatine a été exploré, avec l'obtention d'une réponse complète (RC) chez 10 à 20% des patientes **(Lalit Kumar et Sudeep Gupta.,2016).**

Dans une étude GOG, l'ajout de paclitaxel au cisplatine a entraîné une augmentation du taux de réponse (de 19 % à 36 %), de la médiane de survie sans progression (de 2,8 mois à 4,8 mois) et de la survie globale (de 8,8 mois à 9,7 mois) **(Lalit Kumar et al.,2018).**

Récemment, Kitagawa et al ont rapporté les résultats d'une étude du groupe japonais d'oncologie gynécologique (JGOG). Dans cette étude, les auteurs ont comparé les 2 bithérapies : (TC : carboplatine + paclitaxel) et (TP : cisplatine + paclitaxel) dans le cancer du col de l'utérus métastatique ou récidivant. Les taux de réponse complète et partielle étaient similaires ; 58,8 % dans le groupe TP et 62,6 % dans le groupe TC **(Lalit Kumar et al.,2018).**

L'essai historique de phase III GOG240 a montré une amélioration de la survie globale de 13,3 mois à 17 mois avec l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie de première intention (cisplatine-paclitaxel ou topotécan-paclitaxel) **(McLachlan.J*et al.,* 2016).**

31 patientes (41,3 %) ayant un cancer du col utérin récidivant ou métastasique ont reçu une chimiothérapie de première ligne à base de carboplatine et du paclitaxel. Une patiente a reçu du bevacizumab en association avec du carboplatine et du paclitaxel. Le nombre médian de cycles reçus était de six (fourchette de deux à huit). La SSP médiane pour les femmes traitées par un traitement systémique de première intention pour une maladie métastatique ou récurrente était de 6,6 mois **(McLachlan.J*et al.,* 2016).**

53 patientes (70,7 %) ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne pour une maladie récidivante ou métastatique. Parmi elles, 26 (49,1 %) ont rechuté 6 mois ou plus après une chimiothérapie de première ligne à base de platine. 18 patientes (34 %) ont bénéficié d'un traitement de deuxième ligne dans le cadre d'un essai clinique. Le nombre médian de cycles reçus était de quatre. Il y a eu trois réponses partielles au carboplatine et au paclitaxel, deux réponses partielles à la chimiothérapie à base de docétaxel (docétaxel et gemcitabine, docétaxel et figitumumab, un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline), une réponse partielle au paclitaxel hebdomadaire et une réponse partielle au réponse au cédiranib. 22 autres patientes (41,5 %) avaient une maladie stable à 4 mois. La SSP médiane des femmes bénéficiant d'un traitement systémique de deuxième intention était de 3,2 mois (intervalle de confiance à 95 % 2.1e4.3) **(McLachlan.J*et al.*,2016).**

Le taux de SSP à 6 mois était de 32 % (intervalle de confiance à 95 % 20e45). La survie globale médiane des femmes après le début d'un traitement systémique de deuxième intention était de 9,3 mois (intervalle de confiance à 95 % 6,4 à 12,5). Sur les 53 patientes ayant reçu un traitement systémique de deuxième intention, 40 (75,4 %) avaient un IFP inférieur à 6 mois et 13 (24,5 %) avaient un IFP supérieur à 6 mois. 46 patientes (86,8 %) avaient un IFP inférieur à 12 mois et 7 (13,2 %) avaient un IFP supérieur à 12 mois **(McLachlan.J*et al.*,2016).**

29 des 75 patientes (38,7 %) ont reçu un traitement systémique de troisième ligne pour une maladie récidivante ou métastatique. Ces traitements comprenaient des essais cliniques de nouveaux agents avec ou sans chimiothérapie (51,7 %), du paclitaxel hebdomadaire (10,3 %), de la médroxyprogestérone (10,3 %), du carboplatine et du paclitaxel (6,9 %), de la gemcitabine et du docétaxel (6,9 %), de la doxorubicineliposomale (3,4 %), topotécan (3,4 %), cisplatine et topotécan (3,4 %) et tamoxifène (3,4 %). Une patiente a bénéficié d'une immunothérapie (anti-PD-L1) dans le cadre d'un essai clinique. L'ORR pour le traitement de troisième intention était de 3,4 % (une réponse partielle au paclitaxel hebdomadaire) avec stabilisation de la maladie chez 5 patientes (17.2% des cas) **(McLachlan.J*et al.*,2016).**

Conclusion générale

Conclusion générale

Le cancer du col de l'utérus reste un problème majeur de santé publique ; il est le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde chez les femmes et classé comme quatrième cause de décès par cancer.

En plus d'une infection persistante hrHPV, plusieurs cofacteurs contribuent à augmenter le risque de développement de ce cancer.

Selon les résultats de notre étude épidémiologique, les cofacteurs les plus incriminé dans la survenue d'un cancer du col utérin sont l'âge, où nous avons constaté que la tranche d'âge [50-60ans] est la plus touchée, l'âge précoce des premiers rapports sexuels, l'âge à la première grossesse qui est lié directement à l'âge au mariage, Espacement des naissances moins de 2 ans, la multiparité, l'utilisation prolongé d'une contraception orale plus de 10 ans, la ménopause et le tabac.

La chirurgie et la radiothérapie reste les traitements les plus efficaces pour les stades précoces du cancer du col utérin, par contre les stades tardives (récidive avec métastase) sont l'indication d'une une chimiothérapie associant 2 drogues ou plus.

Soulignant ainsi l'intérêt de la prévention, par la sensibilisation et la lutte contre les facteurs de risque, et du dépistage précoce par un frottis cervico-vaginal tous les 3 ans chez les femmes âgées de 25 à 65 ans afin de détecter les lésions précancéreuses et les traiter avant leur développement en cancer invasif.

Annexes

Questionnaire aux patientes CCU

Age	☐ ≤ 30 ans	☐ 31 – 40 ans	☐ 41 – 50 ans	☐ 51 – 60 ans	☐ > 60 ans
Ménopause	☐ Oui Age :		☐ Non		
Niveau socio-économique	☐ Riche	☐ Moyen	☐ Diminué		
Lieu d'habitat	☐ Urbain / Wilaya :		☐ Rural / Wilaya :		
Situation Familiale	☐ Mariée Age :	☐ Célibataire	☐ Divorcée Depuis ..... ans	☐ Veuve Depuis ..... ans	
Nombre de grossesses	☐ ≤ 2 naissances	☐ 3 naissances	☐ 4 naissances	☐ ≥ 5 naissances	
	Intervalle entre les grossesses				
	☐ ≤ 2 ans		☐ > 2 ans		
	Age à première grossesse :				
Fausses couches	☐ Non	☐ Oui Nombre :			
Consanguinité des parents	☐ Non		☐ Oui		
Naissance	☐ Normale		☐ Césarienne		
Allaitée	☐ Jamais	☐ < 6 mois	☐ 6 – 12 mois	☐ 1 – 2 ans	☐ > 2 ans
Obésité	☐	☐	☐		
Ethnicité	☐ Arabe	☐ Amazigh	☐ Saharien	☐ Mix	
	La mère		Le père		
	☐ Arabe ☐ Amaz.	☐ Sah. ☐ Mix	☐ Arabe ☐ Amaz.	☐ Sah. ☐ Mix	

Antécédents personnels de verrues ou de lésions génitales (associés à l'HPV)	☐ Non	☐ Oui	
		☐ Non néoplasique	☐ Néoplasique
Antécédents personnels d'infections transmissibles sexuellement	☐ Non	☐ Oui Type :	
Antécédents personnels d'un autre cancer de l'appareil génital	☐ Non	☐ Oui Type du cancer :	
Antécédents familiaux de cancer du Col	☐ Non	☐ Oui	
		☐ Directe	☐ Eloignée
Antécédents familiaux de cancers de l'appareil génital	☐ Non	☐ Oui	
		☐ Directe	☐ Eloignée

Utilisation des contraceptifs oraux	☐ Non	☐ Oui		
		☐ < 2 ans	☐ 2 – 5 ans	☐ > 5 ans

<table>
<tr><td rowspan="6">Tabagisme</td><td colspan="7">☐ Jamais</td></tr>
<tr><td colspan="4">☐ Fumeuse quotidienne</td><td colspan="3">☐ Ancienne fumeuse</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nombre de cig/j</td><td colspan="2">Période (années)</td><td colspan="3">Nombre d’années depuis l’arrêt</td></tr>
<tr><td>☐ < 10</td><td>☐ ≥ 10</td><td>☐ < 10</td><td>☐ ≥ 10</td><td>☐ 1 – 5</td><td>☐ 6 – 14</td><td>☐ ≥ 15</td></tr>
<tr><td colspan="4">☐ Fumeuse passive</td><td colspan="3">☐ Ancienne fumeuse passive</td></tr>
<tr><td colspan="4">Période (années)</td><td colspan="3">Nombre d’années depuis l’arrêt</td></tr>
<tr><td colspan="2">☐ < 10</td><td colspan="2">☐ ≥ 10</td><td>☐ 1 – 5</td><td>☐ 6 – 14</td><td>≥ 15</td></tr>
<tr><td>Consommation d’antibiotiques</td><td colspan="3">☐ Faible</td><td colspan="2">☐ Moyenne</td><td colspan="2">☐ Forte</td></tr>
<tr><td>Consommation d’immunosupp-resseurs</td><td>☐ Non</td><td colspan="6">☐ Oui
Période de consommation :</td></tr>
<tr><td>Infection VIH</td><td colspan="3">☐ Oui</td><td colspan="4">☐ Non</td></tr>
<tr><td>Régime alimentaire</td><td>☐ Végétarien</td><td>☐ Equilibré</td><td colspan="5">☐ Déséquilibré
☐ Excès de Sucre ☐ Excès de Gras ☐ Excès de Viande Rouge</td></tr>
<tr><td>Facteurs psyco-sociologiques</td><td>☐ Perte d’un proche</td><td>☐ Stress /pression intolérables</td><td>☐ Après divorce</td><td>☐ Déception</td><td colspan="2">☐ Dépression</td></tr>
<tr><td rowspan="13">Cancer / Lésions Précancéreuses</td><td colspan="3">☐ Primaire</td><td colspan="4">☐ Récidive</td></tr>
<tr><td colspan="7">Date du Diagnostic : / /</td></tr>
<tr><td colspan="7">Méthode de Diagnostic</td></tr>
<tr><td colspan="2">☐ Colposcopie</td><td colspan="2">☐ Frottis</td><td colspan="3">☐ Biopsie</td></tr>
<tr><td colspan="7">Sous-type HPV</td></tr>
<tr><td colspan="2">☐ HPV 16</td><td colspan="2">☐ HPV 18</td><td colspan="3">☐ Autre :</td></tr>
<tr><td colspan="7">Stade</td></tr>
<tr><td>☐ CIN 1</td><td>☐ CIN 2</td><td>☐ CIN 3</td><td>☐ C. in situ</td><td colspan="3">☐ C. invasif</td></tr>
<tr><td colspan="7">Type</td></tr>
<tr><td colspan="2">☐ Carcinome épidermoïde</td><td colspan="2">☐ Adénocarcinome</td><td colspan="3">☐ Carcinome adénosquameux</td></tr>
<tr><td colspan="3">☐ Invasion locale/locorégionale</td><td colspan="4">☐ Métastases distantes</td></tr>
<tr><td>☐ Non</td><td colspan="2">☐ Oui
Date : / /
Localisation :</td><td>☐ Non</td><td colspan="3">☐ Oui
Date : / /
Localisation :</td></tr>
<tr><td colspan="7">Traitement</td></tr>
<tr><td colspan="2">☐ Exérèse</td><td colspan="2">☐ Chimiothérapie</td><td>☐ Radiothérapie</td><td colspan="2">☐ Traditionnel
Type :</td></tr>
</table>

Les références bibliographiques

Les références bibliographiques

- Afrin, S., A. AlAshqar, M. El Sabeh, M. Miyashita-Ishiwata, L. Reschke, J. T. Brennan, A. Fader and M. A. Borahay (2021). "Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies." Nutrients **13**(6).
- Almonte, M., G. Albero, M. Molano, C. Carcamo, P. J. García and G. Pérez (2008). "Risk factors for Human Papillomavirus Exposure and Co-factors for Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean." Vaccine **26**: L16-L36.
- Alves, J., T. Fernandes, J. l. de Ara﷯jo, R. Cobucci, D. Lanza, F. Bezerra, V. n. Andrade and J. Fernandes (2018). "Th17 response in patients with cervical cancer (Review)." Oncology Letters.
- Alzamil, L., K. Nikolakopoulou and M. Y. Turco (2020). "Organoid systems to study the human female reproductive tract and pregnancy." Cell Death & Differentiation **28**(1): 35-51.
- Alex Ferenczy, M.D., and Barbara Winkler, M.D. ,Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 1987
- Anastasiou, E., K. J. McCarthy, E. L. Gollub, L. Ralph, J. H. H. M. van de Wijgert and H. E. Jones (2022). "The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review." Contraception **107**: 1-9.
- Annede, P., S. Gouy, C. Haie-Meder, P. Morice and C. Chargari (2019). "Places respectives de la radiothérapie et de la chirurgie dans les cancers du col utérin." Cancer/Radiothérapie **23**(6-7) : 737-744.
- Araldi, R. P., T. A. Sant'Ana, D. G. Módolo, T. C. de Melo, D. D. Spadacci-Morena, R. de Cassia Stocco, J. M. Cerutti and E. B. de Souza (2018). "The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview." Biomedicine & Pharmacotherapy **106**: 1537-1556.
- Arbyn, M., E. Weiderpass, L. Bruni, S. de Sanjosé, M. Saraiya, J. Ferlay and F. Bray (2020). "Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis." The Lancet Global Health **8**(2) : e191-e203.
- Bauer, M., E. Mazza, A. Nava, W. Zeck, M. Eder, M. Bajka, F. Cacho, U. Lang and G. A. Holzapfel (2007). "In Vivo Characterization of the Mechanics of Human Uterine Cervices." Annals of the New York Academy of Sciences **1101**(1) : 186-202.
- Bedell, S. L., L. S. Goldstein, A. R. Goldstein and A. T. Goldstein (2020). "Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future." Sexual Medicine Reviews **8**(1) : 28-37.
- Belglaiaa, E. and C. Mougin (2019). "Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc." Bulletin du Cancer **106**(11) : 1008-1022.
- Bereza, T., K. A. Tomaszewski, M. Bałajewicz-Nowak, E. Mizia, A. Pasternak and J. Walocha (2012). "The vascular architecture of the supravaginal and vaginal parts of the human uterine cervix: a study using corrosion casting and scanning electron microscopy." Journal of Anatomy **221**(4) : 352-357.
- Berraho, M., A. Amarti-Riffi, M. El-Mzibri, R. Bezad, N. Benjaafar, A. Benideer, N. Matar, Z. Qmichou, N. Abda, M. Attaleb, K. Znati, H. El Fatemi, K. Bendahhou, M.

Obtel, A. Filali Adib, S. Mathoulin-Pelissier and C. Nejjari (2017). "HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study." BMC Cancer **17**(1).

- Bosgraaf p Ramko . Albert G Siebers.Joanne A De Hullu.Leon FAG Massuger.Johan Bulten.Ruud LM Bekkers and Willem JG Melchers (2014) " The current position and the future perspectives of cervical cancer screening," Expert Rev Anticancer Ther **14**(1) : 75-92.
- Burd, E. M. (2003). "Human Papillomavirus and Cervical Cancer." Clinical Microbiology Reviews **16**(1) : 1-17.
- Burmeister, C. A., S. F. Khan, G. Schäfer, N. Mbatani, T. Adams, J. Moodley and S. Prince (2022). "Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives." Tumour Virus Research **13**.
- Buy, J. N. and M. Ghossain (2013). Embryology, Anatomy, and Histology of the Cervix. Gynecological Imaging: 649-652.
- Chan, C. K., G. Aimagambetova, T. Ukybassova, K. Kongrtay and A. Azizan (2019). "Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination—Review of Current Perspectives." Journal of Oncology **2019**: 1-11.
- Chang H.K, Jun-Pyo Myong, Seung Won Byun, Sung-Jong Lee,Yong Seok Lee, Hae-Nam Lee, Keun Ho Lee, Dong Choon Park, Chan Joo Kim, Soo Young Hur, Jong Sup Park, Tae Chul Park (2017) " Factors associated with participation in cervical cancer screening among young Koreans: a nationwide cross-sectional study," BMJ Open **7**(4) : 013868.
- Chelimo, C., T. A. Wouldes, L. D. Cameron and J. M. Elwood (2013). "Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer." Journal of Infection **66**(3) : 207-217.
- Chen Yuanyuan. Yiming Zhu. Jinchang Wu (2021) " Prognosis of Early Stage Cervical Cancer According to Patterns of Recurrence," Cancer Manag Res **13** : 8131-8136.
- Cohen, P. A., A. Jhingran, A. Oaknin and L. Denny (2019). "Cervical cancer." The Lancet **393**(10167) : 169-182.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology (2016). "Practice Bulletin No. 157 Cervical Cancer Screening and Prevention," J. Afr. Cancer **127**(1) : e1-e20.
- Davidson, S. (2011). "Treatment for advanced cervical cancer: Impact on quality of life." Critical Reviews in Oncology/Hematology **79**(1) : 24-30.
- de Sanjosé, S., M. Brotons and M. A. Pavón (2018). "The natural history of human papillomavirus infection." Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology **47**: 2-13.
- de Sanjose, S., X. Cortés, C. Méndez, L. Puig-Tintore, A. Torné, E. Roura, F. X. Bosch and X. Castellsague (2008). "Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population." European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **140**(2) : 234-240.
- De Tomasi, J. B., M. M. Opata and C. N. Mowa (2019). "Immunity in the Cervix: Interphase between Immune and Cervical Epithelial Cells." Journal of Immunology Research 2019 : 1-13.

- Denic, S. and A. Bener (2001). "Consanguinity decreases risk of breast cancer – cervical cancer unaffected." British Journal of Cancer **85**(11): 1675-1679.
- Dijkstra, M. G., P. J. F. Snijders, M. Arbyn, D. C. Rijkaart, J. Berkhof and C. J. L. M. Meijer (2014). "Cervical cancer screening: on the way to a shift from cytology to full molecular screening." Annals of Oncology **25**(5) : 927-935.
- DiMaio, D. and J. B. Liao (2006). Human Papillomaviruses and Cervical Cancer: 125-159.
- Dumont, A., N. Bessières, A. Benbassa, G. Razafindrafara, F. Rabearison and H. J. Philippe (2017). "Dépistage du cancer du col utérin en milieu rural à Madagascar : faisabilité, couverture et incidence." Revue de médecine périnatale **9**(1) : 25-31.
- Duyn Annette, Marion Van Eijkeren, Gemma Kenter, Koos Zwinderlan And Anca Ansink (2002) " Recurrent cervical cancer: detection and prognosis," Acta Obstet Gynecol Scand **81**(8) : 759-63.
- Eduardo L. Franco, DrPH,a Montreal, Canada, Nicolas F. Schlecht, PhD,b Bronx, New York, Debbie Saslow, PhD,c Atlanta, Georgia (2003)." The epidemiology of cervical cancer." Cancer J **9**(5) : 348-59.
- El Ibrahimi.S and Paulo S. Pinheiro (2017) "The effect of marriage on stage at diagnosis and survival in women with cervical cancer," Psychooncology **26**(5) :704-710.
- EMILY K. HILL, MD (2019). " Updates in Cervical Cancer Treatment" Clin Obstet Gynecol **63**(1) :3-11
- Eide, M. L. and H. Debaque (2012). "Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin." Annales de Pathologie **32**(6) : 401-409.
- Ferreira, A. R., A. C. Ramalho, M. Marques and D. Ribeiro (2020). "The Interplay between Antiviral Signalling and Carcinogenesis in Human Papillomavirus Infections." Cancers **12**(3).
- Fonseca-Moutinho, J. A. (2011). "Smoking and Cervical Cancer." **ISRN Obstetrics and Gynecology 2011**: 1-6.
- Antonio Frega Antonio, Patrizia Stentella, Andrea De Iorisa, Juan Jose` Piazzea, Massimiliano Fambrini, Mauro Marchionni, Ermelando Vinicio Cosmi (2003) " Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence," Cancer Lett **196**(2) : 127-34.
- Fritih, R., Y. Yousfi, N. Maloum, F. H. Hammou, F. Benserai, Z. C. Amir-Tidadini, A. Benamirouche, S. Oukrif, N. Khiatti, A. Bendib and F. Asselah (2010). "Cancer du col de l'utérus en Algérie." Annales de Pathologie **30**(5) : 123-125.
- Gauri.A, Sarah E. Messiah, Layla A. Bouzoubaa, Kevin J. Moore & Tulay Koru-Sengul (2020) " Cervical cancer sociodemographic and diagnostic disparities in Florida: a population-based study (1981–2013) by stage at presentation," Ethn Health **25**(7) : 995-1003.
- Ghosh.C , Julie A. Baker , Kirsten B. Moysich , Ruqayyah Rivera , John R. Brasure e & Susan . McCann (2008)" Dietary Intakes of Selected Nutrients and Food Groups and Risk of Cervical Cancer," Nutr Cancer **60**(3) : 331-41.

- GLBOCAN2020.
- Grover, A. and D. Pandey (2017). Anatomy and Physiology of Cervix. Colposcopy of Female Genital Tract: 3-16.
- Guo Chenyan, Jue Wang, Yongming Wang, Xinyu Qu, Zhiwen Shi, Yan Meng, Junjun Qiu, Keqin Hua (2021) " Novel artificial intelligence machine learning approaches to precisely predict survival and site-specific recurrence in cervical cancer: A multi-institutional study," Transl Oncol **14**(5) : 101032.
- Gunaydin, C. and N. Gencturk (2015). "Early Diagnosis Behavior in Turkish Women with and without a Family History of Cervical Cancer." Asian Pacific Journal of Cancer Prevention **16**(2) : 401-406.
- Gupta, S., P. Kumar and B. C. Das (2018). "HPV: Molecular pathways and targets." Current Problems in Cancer **42**(2) : 161-174.
- Hammouda, D., G. M. Clifford, S. Pallardy, G. Ayyach, A. Chékiri, A. Boudrich, P. J. F. Snijders, F. J. van Kemenade, C. J. L. M. Meijer, A. Bouhadef, Z. Zitouni, D. Habib, N. Ikezaren and S. Franceschi (2011). "Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria." International Journal of Cancer **128**(9) : 2224-2229.
- Hanahan, D. and Robert A. Weinberg (2011). "Hallmarks of Cancer: The Next Generation." Cell **144**(5) : 646-674.
- Hasiniatsy, N. R. E., L. Rabarijaona and F. Rafaramino (2010). "Évolution des aspects épidémiologiques du cancer du col utérin dans le service oncologie d'Antananarivo, Madagascar." Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer **3(**1) : 3-7.
- He, Y.-H., R.-J. Su and J. Zheng (2021). "Detection of DKK-1 gene methylation in exfoliated cells of cervical squamous cell carcinoma and its relationship with high risk HPV infection." Archives of Gynecology and Obstetrics **304**(3) : 743-750.
- Hildesheim, A., R. Herrero, P. E. Castle, S. Wacholder, M. C. Bratti, M. E. Sherman, A. T. Lorincz, R. D. Burk, J. Morales, A. C. Rodriguez, K. Helgesen, M. Alfaro, M. Hutchinson, I. Balmaceda, M. Greenberg and M. Schiffman (2001). "HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica." British Journal of Cancer **84**(9) : 1219-1226.
- Hodgson, A. and K. J. Park (2019). "Cervical Adenocarcinomas: A Heterogeneous Group of Tumors With Variable Etiologies and Clinical Outcomes." Archives of Pathology & Laboratory Medicine **143**(1) : 34-46.
- Hoppenot.C, MD, Kate Stampler, DO, and Charles Dunton, MD (2012) " Cervical cancer screening in high- and low-resource countries: implications and new developments," Obstet Gynecol Surv **67**(10) : 658-67.
- Horn, L.-C., C. E. Richter, B. Hentschel, A. Schütz, H. Pilch, C. Leo and M. Höckel (2006). "Juxtatumoral desmoplastic stromal reaction is associated with high tumor cell dissociation in squamous cell carcinomas of the uterine cervix." Annals of Diagnostic Pathology **10**(5) : 253-256.
- Hu, Z. and D. Ma (2018). "The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications." Cancer Medicine **7**(10) : 5217-5236.

- Itarat, Y., C. Kietpeerakool, N. Jampathong, B. Chumworathayi, P. Kleebkaow, A. Aue-aungkul and W. Nhokaew (2019). " Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18 ." International Journal of Women's Health Volume **11**: 489-494.
- Jedy-Agba, E., W. Y. Joko, B. Liu, N. G. Buziba, M. Borok, A. Korir, L. Masamba, S. S. Manraj, A. Finesse, H. Wabinga, N. Somdyala and D. M. Parkin (2020). "Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa." British Journal of Cancer **123**(1) : 148-154.
- Jordan Scott E , Matthew Schlumbrecht , Sophia George , J. Matthew Pearson , Aaron Wolfson. Brian Slomovitz a, Lorraine Portelance b, Marilyn Huang (2020) " TheMoore Criteria: Applicability in a diverse, non-trial, recurrent cervical cancer population," Gynecol Oncol **157**(1) : 167-172.
- Jusman, Y., S. C. Ng and N. A. Abu Osman (2014). "Intelligent Screening Systems for Cervical Cancer." The Scientific World Journal **2014** : 1-15.
- Kanodia Sherya, Laura M. Fahey and W. Martin Kast (2007) " Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response," Curr Cancer Drug Targets **7**(1) : 79-89.
- Kasap, B., H. Yetimalar, A. Keklik, A. Yildiz, K. Cukurova and F. Soylu (2011). "Prevalence and risk factors for human papillomavirus DNA in cervical cytology." European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **159**(1) : 168-171.
- Kasius, J. C., J. van der Velden, N. P. Denswil, J. M. Tromp and C. H. Mom (2021). "Neo-adjuvant chemotherapy in fertility-sparing cervical cancer treatment." Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology **75**: 82-100.
- Kim, J., B. K. Kim, C. H. Lee, S. S. Seo, S.-Y. Park and J.-W. Roh (2012). "Human Papillomavirus Genotypes and Cofactors Causing Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer in Korean Women." International Journal of Gynecological Cancer.
- Kumar Lalit. Sudeep Gupta (2016) " Integrating Chemotherapy in the Management of Cervical Cancer: A Critical Appraisal," Oncology **91**(1) : 8-17.
- Kumar Lalit. P. Harish, Prabhat S. Malik, S. Khurana (2018) " Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer"**42**(2) : 120-128
- LaVigne, K. and M. M. Leitao (2019). Cervical Cancer Prevention. Fundamentals of Cancer Prevention: 629-652.
- Liao, S.-F., W.-C. Lee, H.-C. Chen, L.-C. Chuang, M.-H. Pan and C.-J. Chen (2012). "Baseline human papillomavirus infection, high vaginal parity, and their interaction on cervical cancer risks after a follow-up of more than 10 years." Cancer Causes & Control **23**(5): 703-708.
- Liu, Y., H. Tu, L. Zhang, M. Zhong, Y. Wang, L. Li and X. Xiang (2022). "The best postoperative adjuvant therapy for patients with early stage cervical adenosquamous carcinoma." BMC Women's Health **22**(1).
- Longatto-Filho, A., C. Pinheiro, O. Martinho, M. A. R. Moreira, L. F. J. Ribeiro, G. S. Queiroz, F. C. Schmitt, F. Baltazar and R. M. Reis (2009). "Molecular characterization

of EGFR, PDGFRA and VEGFR2 in cervical adenosquamous carcinoma." BMC Cancer **9**(1).

- Lopez-Charcas, O., A. M. Espinosa, A. Alfaro, Z. Herrera-Carrillo, B. E. Ramirez-Cordero, P. Cortes-Reynosa, E. Perez Salazar, J. Berumen and J. C. Gomora (2018). "The invasiveness of human cervical cancer associated to the function of NaV1.6 channels is mediated by MMP-2 activity." Scientific Reports **8**(1).
- Louie, K. S., S. De Sanjose and P. Mayaud (2009). "Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review." Tropical Medicine & International Health **14**(10) : 1287-1302.
- Mabuchi Seiji, MD, PhD, Yuri Matsumoto, Toshimitsu Hamasaki , Mahiru Kawano. Takeshi Hisamatsu,* David G. Mutch,Þ and Tadashi Kimura (2012) " Elevated White Blood Cell Count at the Time of Recurrence Diagnosis Is an Indicator of Short Survival in Patients With Recurrent Cervical Cancer," Int J Gynecol Cancer **22**(9) : 1545-51.
- Mabuchi Seiji. Yuri Matsumoto. Naoko Komura. Masaaki Sawada. Mie Tanaka. Eriko Yokoi. Katsumi Kozasa. Akihiko Yoshimura.Hiromasa Kuroda.Tadashi Kimura (2017) " Radical hysterectomy after radiotherapy for recurrent or persistent cervical cancer," Int J Gynaecol Obstet **139**(2) : 185-191.
- Manzo-Merino, J., S. del-Toro-Arreola, L. Rocha-Zavaleta, Ó. Peralta-Zaragoza, R. Jiménez-Lima and V. Madrid-Marina (2020). "Immunology of Cervical Cancer." Revista de investigaci﷿n Cl﷿nica **72**(4).
- Mar Jiménez de la Peña, Vicente Martínez de Vega Fernández, Manuel Recio Rodríguez Javier Carrascoso Arranz, Luis Herráiz Hidalgo, Elena Alvarez Moreno (2008) " Current imaging modalities in the diagnosis of cervical cancer" Gynecol Oncol **110(**2) : 49-54.
- Matoda Maki, Nobuhiro Takeshima, Hirofumi Michimae , Takashi Iwata , Harushige Yokota Yutaka Torii e, Yorito Yamamoto f, Kazuhiro Takehara g, Shin Nishio h, Hirokuni Takano i, Mika Mizuno j,Yoshiyuki Takahashi k, Yuji Takei l, Tetsuya Hasegawa m, Mikio Mikami n, Takayuki Enomoto o,Daisuke Aoki c, Toru Sugiyama (2018) " Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067)," Gynecol Oncol **149**(3) : 513-519.
- Marth, C., F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin and N. Colombo (2017). "Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." Annals of Oncology **28**: iv72-iv83.
- Martin, C. M. and J. J. O'Leary (2011). "Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers." Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology **25**(5) : 605-615.
- Matsubara, H., K. Hayashi, T. Sobue, H. Mizunuma and S. Suzuki (2013). "Association between cancer screening behavior and family history among Japanese women." Preventive Medicine **56**(5) : 293-298.
- Mboumba Bouassa, R.-S., T. Prazuck, T. Lethu, M.-A. Jenabian, J.-F. Meye and L. Bélec (2017). "Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease." Expert Review of Anti-infective Therapy **15**(6) : 613-627.

- McLachlan.J , S. Boussios , A. Okines , D. Glaessgen , S. Bodlar y, R. Kalaitzaki y, A. Taylor , S. Lalondrelle , M. Gore , S. Kaye , S. Banerjee (2017) " The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer," Clin Oncol (R Coll Radiol) **29**(3) : 153-160.
- Menderes, G., J. Black, C. L. Schwab and A. D. Santin (2015). "Immunotherapy and targeted therapy for cervical cancer: an update." Expert Review of Anticancer Therapy **16**(1) : 83-98.
- Mendes, D., D. Mesher, A. Pista, M. Baguelin and M. Jit (2018). "Understanding differences in cervical cancer incidence in Western Europe: comparing Portugal and England." European Journal of Public Health **28**(2) : 343-347.
- Meng, Y., T. Chu, S. Lin, P. Wu, W. Zhi, T. Peng, W. Ding, D. Luo and P. Wu (2021). "Clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer with different histological types: A population-based cohort study." Gynecologic Oncology **163**(3) : 545-551.
- Mighty, K. K. and L. A. Laimins (2014). The Role of Human Papillomaviruses in Oncogenesis. Viruses and Human Cancer: 135-148.
- Mignot.F, S. Gouy b, A. Schernberg , S. Bockel , S. Espenel , A. Maulard b, A. Leary , C. Genestie , P. Annede. M. Kissel , I. Fumagalli , P. Pautier , E. Deutsch , C. Haie-Meder , P. Morice , C. Chargari (2020) " Comprehensive analysis of patient outcome after local recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy," Gynecol Oncol **157**(3) : 644-648.
- Monteiro, D. L. M., D. C. B. Sodré, F. B. Russomano, A. J. B. Trajano and K. S. Silva (2013). "Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions." European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **168**(1) : 80-82.
- Moody, C. A. and L. A. Laimins (2010). "Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation." Nature Reviews Cancer **10**(8) : 550-560.
- Moreno, V., F. X. Bosch, N. Muñoz, C. J. L. M. Meijer, K. V. Shah, J. M. M. Walboomers, R. Herrero and S. Franceschi (2002). "Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study." The Lancet **359**(9312) : 1085-1092.
- Moreira Ana Sofia Linhares . Teresa Margarida Cunha. Susana Esteves (2020) " Cervical cancer recurrence – can we predict the type of recurrence?" Diagn Interv Radiol **26**(5) : 403-410.
- Morshed, K., D. Polz-Gruszka, M. Szymański and M. Polz-Dacewicz (2014). "Human Papillomavirus (HPV) – Structure, epidemiology and pathogenesis." Otolaryngologia Polska **68**(5) : 213-219.
- Narisawa-Saito, M. and T. Kiyono (2007). "Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins." Cancer Science **98**(10) : 1505-1511.
- Nagura Michikazu. Noriomi Matsumura. Tsukasa Baba. Ryusuke Murakami. Budiman Kharma . Junzo Hamanishi. Ken Yamaguchi. Kaoru Abiko. Masafumi Koshiyama.

Masaki Mandai.Takuya Murata. Susan K. Murphy. Ikuo Konishi (2015) " Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta," Gynecol Oncol **136**(1) : 104-11.

- Nolan, T. S., A. Tan and K. P. Williams (2020). "The ties that bind: Cancer history, communication, and screening intention associations among diverse families." Journal of Medical Screening **28**(2) : 108-113.
- Ogilvie, G., C. Nakisige, W. K. Huh, R. Mehrotra, E. L. Franco and J. Jeronimo (2017). "Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges." International Journal of Gynecology & Obstetrics **138**: 15-19.
- Olusola, P., H. N. Banerjee, J. V. Philley and S. Dasgupta (2019). "Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities." Cells **8**(6).
- ÖZGÜN.G et AYDOGDU.G (2013) " Distribution of Uterin Cervical Lesions and Relation Between Age and Parity Rates in the Mardin Province," Turk Patoloji Derg **29**(1) : 46-50.
- Patel, S. and S. Chiplunkar (2009). "Host immune responses to cervical cancer." Current Opinion in Obstetrics & Gynecology **21**(1) : 54-59.
- Perkins, R. B. and E. A. Stier (2014). "Should U.S. Women Be Screened for Cervical Cancer With Pap Tests, HPV Tests, or Both?" Annals of Internal Medicine **161**(4).
- Petry, K. U. (2014). "HPV and cervical cancer." Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation **74**(sup244): 59-62.
- Piersma, S. J. (2011). "Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Cervical Cancer Patients." Cancer Microenvironment **4**(3) : 361-375.
- Pimple, S., G. Mishra and S. Shastri (2016). "Global strategies for cervical cancer prevention." Current Opinion in Obstetrics & Gynecology **28**(1) : 4-10.
- Pirog, E. C. (2017). "Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus–Positive and Human Papillomavirus–Negative Tumors." Archives of Pathology & Laboratory Medicine **141**(12) : 1653-1667.
- Rogers L, Nelson Siu SS, Luesley D, Dickinson HO (2012) " Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer ," Cochrane Database Syst Rev **5**(5) : CD007583.
- Roteli-Martins, Kazue Panetta, Venancio Avancini Ferreira Alves, Sheila Aparicida Coelho Siquiera, Kari Jugani Syrja¨ Nen AND Sophie Franc¸ Oise Mauricette Derchain (1998)" Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women," Acta Obstet Gynecol Scand **77**(6) : 678-82.
- Ruddies, F., M. Gizaw, B. Teka, S. Thies, A. Wienke, A. M. Kaufmann, T. Abebe, A. Addissie and E. J. Kantelhardt (2020). "Cervical cancer screening in rural Ethiopia: a cross- sectional knowledge, attitude and practice study." BMC Cancer **20**(1).
- Sasagawa, T., H. Takagi and S. Makinoda (2012). "Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer." Journal of Infection and Chemotherapy **18**(6) : 807-815.

- Schiffman, M., J. Doorbar, N. Wentzensen, S. de Sanjosé, C. Fakhry, B. J. Monk, M. A. Stanley and S. Franceschi (2016). "Carcinogenic human papillomavirus infection." Nature Reviews Disease Primers **2**(1).
- Senba, M. and N. Mori (2012). "Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection." Oncology Reviews **6**(2).
- Stanley, M. (2015). "Immunology of HPV Infection." Current Obstetrics and Gynecology Reports **4**(4) : 195-200.
- Stanley.M.A, M.R. Pett and N. Coleman (2007)“ HPV: from infection to cancer,” Biochem Soc Trans **35**(6) :1456-60.
- Stolnicu, S., L. Hoang, O. Hanko-Bauer, I. Barsan, C. Terinte, A. Pesci, S. Aviel-Ronen, T. Kiyokawa, I. Alvarado-Cabrero, E. Oliva, K. J. Park and R. A. Soslow (2018). "RETRACTED ARTICLE: Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases." Modern Pathology **32**(2) : 269-279.
- Taarnhøj.G MD ; Ib Jarle Christensen, PhD; Henrik Lajer, MD, PhD; Katrine Fuglsang, MD (2017) “ Risk of Recurrence, Prognosis, and Follow-Up for Danish Women With Cervical Cancer in 2005-2013: Cancer,” Gynecol Oncol **124**(5) : 943-951.
- TADAHARU NAKASONE, YUSUKE TAIRA, YUKO SHIMOJI, YOSHIHISA ARAKAKI. TOMOKO NAKAMOTO, TAKUMA OOYAMA, WATARU KUDAKA, ITOMI KANESHIMA,KUMIKO NISHIHIRA, KEIKO MEKARU and YOICHI AOKI (2020) “ Hysterectomy for Recurrent/Residual Cervical Cancer Following Definitive Radiotherapy,” In Vivo **34**(4) : 2173-2177.
- Thaxton, L. and A. G. Waxman (2015). "Cervical Cancer Prevention." Medical Clinics of North America **99**(3) : 469-477.
- Tindle Robert.W (2002) “ Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer” Nat Rev Cancer **2**(1) : 59-65.
- Van hede, D., I. Langers, P. Delvenne and N. Jacobs (2014). "Origin and immunoescape of uterine cervical cancer." La Presse Médicale **43**(12) : e413-e421.
- Wheeler, C. M. (2007). "Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing." Nature Clinical Practice Oncology **4**(4) : 224-235.
- Wuerthner.A.B, NP-C and Maria Avila-Wallace, RNC, WHNP (2016) “ Cervical cancer: Screening, management, and prevention,” Nurse Pract **41**(9) : 18-23.
- Xiuzhen Xie. Kun Song Baoxia Cui. Jie Jiang. Xingsheng Yang. Beihua Kong (2018) “ A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage IB–IIA cervical cancer,” Int J Clin Oncol **23**(3) : 522-531.
- Xu, J. and W. Zhang (2021). "Cervical adenosquamous carcinomas: A case report." Asian Journal of Surgery **44**(11) : 1423-1424.
- Yifan Meng. Tian Chub. Shitong Lin. PingWu. Wenhua Zhi. Ting Peng. Wencheng Ding.Danfeng.PengWu (2021) ”Clinicopathological characteristics and prognosis of cervical cancer with different histological types: A population-based cohort study,” Gynecol Oncol **163**(3) : 545-551

- Yuce, K., A. Pinar, M. C. Salman, A. Alp, B. Sayal, S. Dogan and G. Hascelik (2012). "Detection and genotyping of cervical HPV with simultaneous cervical cytology in Turkish women: a hospital-based study." Archives of Gynecology and Obstetrics **286**(1) : 203-208.
- Yugawa, T. and T. Kiyono (2009). "Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins." Reviews in Medical Virology **19**(2) : 97-113.
- Zhan. Benjamin f , PhD, Yan Lin, PhD (2015) " Racial/Ethnic, Socioeconomic, and Geographic Disparities of Cervical Cancer Advanced-Stage Diagnosis in Texas," Womens Health Issues **24**(5) : 519-27.
- Zhang, S., H. Xu, L. Zhang and Y. Qiao (2020). "Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening." Chinese Journal of Cancer Research **32**(6) : 720-728.
- ZHANG. Zuo-feng, D.M. PARKIN, Shun-Zhang YU, J. EST~VEa'n d Xue-Zhi YANG (1989) " RISK FACTORS FOR CANCER OF THE CERVIX IN A RURAL CHINESE POPULATION," Int J Cancer **43**(5) : 762-7.
- Zheng Baowen, MD; Zaibo Li, MD, PhD; Christopher C. Griffith, MD, PhD; Shanshan Yan, MD Congde Chen, MD1; Xiangdong Ding, MD1; Xiaoman Liang, MD1; Huaitao Yang, MD, PhD4 ; and Chengquan Zhao, MD (2015) " Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory," Cancer Cytopathol **123**(7) : 428-34.
- Zidi, S., M. Sahli, A. Mezlini and B. Yacoubli-Loueslati (2018). "Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women." Pathology & Oncology Research **26**(1): 217-222.
- Zondervan.KT, LM Carpenter, R Painter and MP Vessey (1996) " Oral contraceptives and cervical cancer -further findings from the Oxford Family Planning Association contraceptive study," Br J Cancer **73**(10) : 1291-7.
- Zorzi, M., A. Del Mistro, A. Farruggio, L. de' Bartolomeis, H. Frayle-Salamanca, L. Baboci, A. Bertazzo, P. Cocco, C. Fedato, M. Gennaro, N. Marchi, M. G. Penon, C. Cogo and A. Ferro (2013). "Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology **120**(10): 1260-1268.