République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique

Université Yahia Farés de Médéa

Faculté des Sciences Département Biologie

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention le Diplôme de Master En Sciences biologiques

Spécialité : IMMUNOLIGIE ET MALADIES INFECITEUSES .

Préparé et présenté par :

Melle. **Sakouchi** Sounia

Melle.**Guedouah** Adila

Melle. **Rahoui** Kawter

THEME

Étude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans la région de Médéa.

Membres de jury :	**Grade :**	**Etablissement :**	
Mr. OMOUNA M	- Professeur	Université de Médéa	Promoteur
Melle. ElHASSANI M	- Doctorante	Université de Médéa	Co-promoteur
Melle. HOCIENI A	- MCB	Université de Médéa	Examinatrice
Mme. DIF S	-MAA	Université de Médéa	Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

*Avant tout, on remercie **ALLAH** qui nous a donné la patience et le courage durant ces années d'études, et nous avoir aidé à réaliser ce modeste travail, « el hamdoulilah ».*

*Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux remerciements à notre Promoteur monsieur **OMOUNA MUSTAPHA** Professeurà l'université de Médéa pour l'appui scientifique qu'il nous a procuré, son forte personnalité, son compétence et son qualité d'encadrement.*

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

*Nos vifs remerciements à notre Co-promotrice mademoiselle **ELHASSANI**, d'avoir acceptée de nous encadré, et d'avoir dirigé ce travail ainsi que pour ces conseils, ses encouragement et son aide tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

Nous espérons qu'elle trouve ici l'expression de nos gratitudes et profond respect.

Nous adressons nos remerciements au chef service et tous l'équipe du service de laboratoire de ressources humaines a l'établissement public de santé de proximité a Médéa,

pour leur gentillesses, leurs accueils et leurs aides pour nous permettre de récolter les données.

Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants et tous les responsables de la faculté de sciences de la nature et la vie de l'université Dr Yahia Fares a Médéa.

Nous tenons également à présenter toute notre gratitude et nos remerciements aux membres de jury qui ont consacré leur temps précieux pour juger notre travail.

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

Dédicace

"Louange à Dieu tout puissant، qui m'a permis de voir ce jour tant attendu"

Je dédie ce travail

A mes très chers parents ***Hamid et Djamila***

En hommage à tous les sacrifices que vous avez consentis pour moi, je vous remercie pour tous les précieux conseils que vous m'avez donnés. Grace à votre présence constante à mes cotés, j'ai pu forger ma d'avoir fait de moi ce que je suis Aujourd'hui.

Aucune dédicace, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude, que le tout puissant vous donne longue vie et vous protège pour moi.

A mes frères et ma sœur ***Ishak, Abd el fatheh, Mohamed Abd el Waheb et khawla***

Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A mes très chères ***"grand-mère et grand-père"***

Vous avez été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Ma profondes reconnaissance et chaleureux remerciements à ma Promoteur monsieur ***OMOUNA MUSTAPHA*** *qu'il nous a procuré, son forte personnalité, son compétence et son qualité d'encadrement.*

Je voudrais adresser toute ma reconnaissance à ***Melle ELHASSANI****, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

A mes très chers oncles ***Hassin, Madjid et Sedek***

A toutes mes amies avec qui j'ai des souvenirs très agréables ***Amina, Marya****,* ***Roumaissa, Naima, Ghizlen et Zahra,*** *je vous souhaite brillante carrière professionnelle.*

Merci.

Sounia

Dédicace

Avant tout, je remercie **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la persévérance et la volonté nécessaires pour l'accomplissement de ce modeste travail.

J'ai l'immense honneur de le dédier :

A mes deux anges sur terre, **mes parents**,

Les personnes les plus patients et les plus géniales au monde.

Merci de m'avoir guidé sur le chemin de la vie.

À ma sœur **Sawsan** et mes frères **Seddik** et **Yacine**

Merci pour votre soutien et votre affection,

A mon promoteur **Mr OUMOUNA et Mme ELHASSANI**

Pour leur disponibilité, leur gentillesse et leurs conseils

Tout au long de la rédaction de cette mémoire.

À toutes mes **amies SELMA et NAZIHA, NASSIMA,**

que j'aime tellement, Je garderai des souvenirs impérissables.

À tous ceux que j'aime et qui m'aiment

Qu'Allah vous protège tous.

RAHOUI Kawtar

Dédicaces

Je dédie ce mémoire

A ALLAH. Le tout puissant, le très miséricordieux Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements,

A Mes très chers Parents : Djamel et Dalila

Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez

A Mes très chères frères et chère sœur : Mouloud; Nabil et Nabila

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de Réussite

A Mon très chère mari : Hamza

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et Mon affection. Merci pour ton soutien, ton aide et ta gentillesse. Puissions-nous rester unis dans la tendresse, le respect et la fidélité.

A mes grande parents « Zahia» et « Mahmoud »

Je vous dédie ce mémoire en témoignage de gratitude d'estime et d'attachement. Puisse Allah vous accorde santé, longue vie et prospérité.

Je dédie ce succès à l'âme de mes grand-père « Ahmad» et « Baya» que Dieu ait pitié d'eux.

A Tous les membres de ma grande famille BENYAHIA, ma 2éme mère « Yamna» et mon 2éme père « Ahmad» Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect

A mes chers oncles paternels et maternels, leurs épouses et leurs petites familles, mes

Cousins et mes cousines. En témoignage de gratitude et d'attachement.

A Mes chères amies : Wissem, Chaima et Rofeida, a mon trinôme Sonia et Kawthar.

Un souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

A Tous mes enseignants du primaire, collège, lycée, et de la faculté de science

Je vous dédie ce travail modeste Et à tous qui connait «ADILA»

Résumé :

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

Le cancer du col utérin est un problème de santé publique. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de300 000 décès par an dans le monde.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 2333 patientes atteintes de lésions du col utérin, diagnostiquées au niveau du l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) de la wilaya de Médéa et ce entre l'année 2006 et l'année 2019 dans le but de déterminer la prévalence des lésions précurseurs du cancer du col dans la région de Médéa ce qui permettra de mieux comprendre la situation épidémiologique de cancer du col et de ses lésions préccurseurs dans cette région.

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

Mots clefs : Papillomavirus Humain, Cancer du col de l'utérus, Etude Epidémiologique Rétrospective, Facteurs de risque.

Abstract :

Human Papillomavirus (HPV) infections are known to be the most common sexually transmitted infections. While most HPV infections are unfit and transient, a persistent genital infection by certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer.

Cervical cancer is global public health problem as it causes significant morbidity and mortality with more than 500 000 new cases and more than 300 000 deaths a year worldwide.

In our research, we carried out a retrospective epidemiological investigation involving 2333 patients with cervical lesions diagnosed in the Local Public Health Facillity (EPSP) of the Medea between 2006 and 2019 in order to determine the prevalence of cervical cancer and its precursor lesions in the region of Medea. This will allow us to better understand the epidemiological situation of cervical cancer and its precursor lesions in this region.

The results of our study confirm the role of several risk factors such as early age at marriage, multiparity, high number of pregnancies, menopause, contraception consumption and smoking; in the development of this pathology. However, these findings need to be complemented by other studies conducted on larger longitudinal cohorts and incorporating other parameters.

Keywords: Human Papillomavirus, Cervical Cancer, Epidemiological RetrospectiveStudy, Risk factors.

ملخص:

تعتبر عدوى فيروس الورم الحليمي البشري من بين أكثر الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي شيوعا ، وفي حين أن معظم عدوى فيروس الورم الحليمي البشريعابرةو غير ظاهرة، فإن استمرار عدوى الأعضاء التناسلية بواسطة نماذج جينية فيروسية معينة يمكن أن يؤدي إلى تطور سرطان عنق الرحم.

إن سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة عالمية فهو يسبب اعتلالا ووفيات كبيرة، مع أكثر من 500000 حالة جديدة وأكثر من300000 وفاة سنويا في جميع أنحاء العالم.

في بحثنا، أجرينا تحقيقاً وبائيا بأثر رجعي شمل 2333 امرأة مصابةبتقرحات في عنق الرحم، تم تشخيصها على مستوى مؤسسة الصحة العمومية الجوارية التابعة لولاية المدية بين عامي 2006 و2019 من أجل تحديد مدى انتشار سرطان عنق الرحم في ولاية المدية، مما سيوفر فهما أفضل للحالة الوبائية لسرطان عنق الرحم وآثاره المسبقة في هذه المنطقة.

تؤكد نتائج دراستنا دور العديد من عوامل الخطر مثل سن الزواج المبكر، وارتفاع عدد حالات الحمل، وانقطاع الطمث، وموانع الحمل، والتدخين في تطور هذا المرضغير أن هذه النتائج تحتاج إلى أن تكملها دراسات أخرى أجريت على مجموعات أكبر وأدرجت مقاييس أخرى.

الكلمات الرئيسية: فيروس الورم الحليمي البشري، سرطان عنق الرحم، دراسة وبائيةرجعية ، عوامل الخطر.

La liste d'abréviations

ADN : autres Acide désoxyribonucléique

AGC : atypies des cellules glandulaires

AGUS : cellules glandulaire atypique de signification indéterminée.

AIS : l'adénocarcinome in situ

ARN : Acide ribonucléique

ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL.

ASCUS : Atypical squamous cells Undetermined Significance

CCU : cancer du col utérin

CD : cellules dendritiques

CD1d : Cluster de différenciation-1d

CD4 : Cluster de différenciation 4

CD8 : Cluster de différenciation 8

CIC : cancer invasif du col

CIN : cervical Intraepithelial Neoplasia

CIRC : centre international de recherche sur le cancer

CIS : carcinome in situ

CL : cellules de Langerhans

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CO : Contraception orale

CPA : cellules présentatrices d'antigènes

DAMPs : modèles moléculaires associés à un danger

DIU : Dispositif Intra-Utérin**.**

FCU : Le frottis cervico-utérin

FCV : frottis cervico-vaginal

GASc-STING : cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulateur des gènes de l'interféron

GLOBOCAN : Global Cancer ObcervatoryGLOBOCAN : New Global Cancer Data

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HLA : l'antigène leucocytaire humain

HPV : papillomavirus humain

HR-HPV : high- risk HPV

HSIL : High grade Squamous Intraepithelial Lesion.

IL : interleukine

INF : interférents

IST : infections sexuellement transmissibles

LCR : long control région

LSIL : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion.

LTc : lymphocyte T cytotoxique

MCP-1 : protéine chemiothérapeutique monocytaire -1

MIP : protéine inflammatoire macrophagique

NK : tueuse naturelles

NKT : cellules T tueuses naturelles

OMS : l'organisation mondiale de la santé

PAMPs : les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes

Pap test : test de Papanicolaou

RE : réticulum endoplasmique

SIL : Squamous Intraepithelial Lesion

Th1 : lymphocytes T auxiliares 1

Th2 : lymphocytes T auxiliares 2

TLR : Toll like receptor

TNF- a : facteur de nécrose tumorale a

Tyk2 : la tyrosine kinase 2

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus. (Monsenego, 2007) **16**

Tableau 02 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme. (Villiers et al.2004)……..... **17**

Tableau 03 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène. (Muñoz et al 2003)…… **18**

Tableau04 : Répartition des femmes selon le type de lésion..... **35**

Tableau 05 : Le pourcentage des femmes atteintes pour chaque année…… **37**

Tableau 06 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge…… **42**

Tableau 07 : La répartition des femmes atteintes selon l'âge au mariage..... **44**

Tableau 08 : La répartition des femmes atteintes selon la parité..... **47**

Tableau09 : la répartition des femmes selon le nombre de grossesse..... **49**

Tableau 10 : La répartition des femmes atteintes selon le moyen de contraception.…… **52**

Tableau 11 : La répartition des patientes selon le statut hormonal..... **54**

Tableau 12 : La répartition des femmes selon le tabagisme..... **56**

Tableau 13 : Répartition des lésions en fonction des classes d'âge..... **58**

Tableau14 : la distribution des lésions en fonction de l'âge au mariage **60**

Tableau15 : la distribution des lésions selon la parité…… **63**

Tableau 16 : la distribution des lésions selon le nombre des grossesses **66**

Tableau 17 : la répartition des lésions selon le moyen de contraception au pourcentage..... **69**

Tableau18 : la répartition des lésions selon le statut hormonal..... **71**

Tableau19 : la distribution des lésions selon le tabagisme..... **75**

Liste des figures :

Figure 01 : Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015) **01**

Figure 02 : Production pseudo-particules d'HPV (Brun, 2007).....**09**

Figure 03 : Vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV…….. **10**

(Kyusun, 2013) ……. **12**

Figure 04 : Classements du cancer du col de L'utérus dans le monde, avec indication du rang du cancer du col par rapport aux autres cancers …… **13**

Figure05 : Poids du cancer du col de l'utérus en Afrique. (D'après GLOBOCAN 2012. Vuyst.H et al, 2013) ……... **14**

Figure 06 : La structure des HPV (Bousarghin et al, 2009) …… **15**

Figure07 : Schéma de l'organisation génomique de l'HPV 16……..…… **17**

Figure08 : Arbre phylogénétique des papillomavirus. (Jenkins, D.et Bosch, F, 2020) …….. **19**

Figure09 : Histoire naturelle de l'infection à HPV oncogène liée au cancer du col de l'utérus (Doorbar, 2006) ……. **21**

Figure 10 : Le cycle viral d'HPV. (Rouqouille N, 2009) …… **22**

Figure 11 : Infection virale du col de l'utérus, différenciation des kératinocytes et expression de la protéineHPV. (Graham, S.V, 2017) …… **25**

Figure 12 : Un instantané simpliste de la fonction DC et de l'activation de la cellule T …… **25**

Figure 13 : Les voix de détection des acides nucléiques endosomaux …… **27**

Figure 13 : Modèle d'infection par le virus de papillome humain et l'expression des protéines … **30**

Figure 14 : Induction de l'immunitée ou de la tolérance immunitaire a médiation cellulaire …… **27**

Figure 15 : Mécanisme de détection de l'ADN par la voix de signalisation CGAS/STING /TBK1 **30**

Figure16 : La répartition des femmes atteintes selon les types de lésion.…… **35**

Figure 17: la répartition des femmes atteintes selon les années ……. **36**

Figure 18 : Le pourcentage des femmes atteintes pour chaque année……. **36**

Figure 19 : La répartition des femmes atteintes à travers les différentes daïras ……. **41**

Figure 20 : la répartition des femmes selon l'âge ……. **42**

Figure 21: la répartition des femmes selon l'âge au mariage…… **45**
Figure 22 : la répartition des femmes selon le nombre de parité…….. **47**
Figure 23 : La répartition des femmes atteintes selon la grossesse……. **50**
Figure 24 : Répartition des patientes selon le moyen contraceptif.....**53**
Figure 25 : La répartition des patientes selon lestatut hormonal.....**55**
Figure 26 : Répartition des lésions selon le tabagisme.....**56**
Figure 27 : Distribution des lésions selon les classes d'âge……. **58**
Figure 28 : la distribution des lésions selon l'âge au mariage …… **61**
Figure 29 : la répartition des lésions selon la parité……. **63**
Figure 30 : la distribution des lésions rn fonction de nombre de grossesse …… **67**
Figure 31: la répartition des lésions selon le moyen de contraception……. **69**
Figure 32: la distribution des lésions selon le statut hormonal…… **72**
Figure 33 : la distribution des lésions selon le tabagisme…… **75**

Introduction

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est un problème majeur de santé publique particulièrement dans les pays en voie de développement. Il est le deuxième cancer féminin le plus fréquent dans le monde après le cancer du sein avec près de 570000 nouveaux cas et 311000 décès dans le monde **(Arbyn, 2013)** et avec 500 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dont 83% sont observés dans les pays en voie de développement **(OMS, 2015).**

En Algérie, le cancer du col se place en deuxième position après celui du sein avec une incidence de 10,4 **(GLOBOCAN, 2008 MCH 2008).**

Le cancer du col utérin c'est un processus prolifératif primitif ou secondaire malin localisé au niveau du col utérin. Ce cancer viroinduit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signes d'alerte et en général il touche les femmes jeunes entre 30 et 50 ans.
Le cancer du col utérin est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale **(Kamina,)**.
Il est actuellement bien établi que le papillomavirus humain (HPV) est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin**(TAZI, 2014)**.D'autres facteurs sexuels et non sexuels interviennent comme cofacteurs de la progression de l'infection à HPV vers le cancer du col de l'utérus **(Arbyn , 2013).**

Dans le cadre de réalisation de mémoire de Master et à travers ce modeste travail de recherche, nous avons mené une enquête épidémiologique rétrospective, ayant portée sur 2333 cas du cancer du col utérin, pris en charge dans l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) de la wilaya de Médéa pendant 2 mois, dans le but de révéler les principaux caractéristiques épidémiologiques et démographiques des femmes porteuses de lésions dans le col de l'utérus et d'identifier les cofacteurs associés au développement du cancer cervical dans la région de Médéa.

Etude bibliographique

CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités sur le Cancer du Col de l'Utérus

Le cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne, autonome et anarchique de cellules et de tissus. Une telle prolifération entraine formation de tumeurs qui peuvent envahir les tissus autour de ce cancer ou former à distance dans d'autres parties du corps de nouvelles tumeurs similaires à la tumeurs originelles appelés métastases. Lorsque le cancer grossit, il détruit les tissus normaux et rivalise pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments **(Emile, 2009)**.

1.1.Anatomie :

L'utérus est l'organe central de la cavité pelvienne chez la femme, situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Il est situé dans le petit bassin (pelvis) à la partie supérieure du vagin, à l'arrière de la vessie et à l'avant du rectum. Il est un organe creux en forme de poire. Il comprend trois parties distinctes :

1. Le col de l'utérus, en bas.
2. Le corps de l'utérus, ou matrice, au centre.
3. Les trompes de Fallope, latéralement.

La taille du col utérin dépend de l'âge, de la parité et des influences hormonales liées à l'activité ovarienne.Chez une femme en activité génitale l'utérus normal mesure de 6 à 10 cm de longueur, de 2 à 4 cm d'épaisseur et de 5 cm de largeur.Avant l'âge de 7 ans, l'utérus ne dépasse pas 3,5 cm de longueur. Il grandit sous l'influence des hormones de la puberté et atteint 6 cm de longueur vers l'âge de 13 ans.Au moment de la ménopause l'utérus s'atrophie progressivement pour passer de 9 à 6 cm de longueur. **(S Cherifi, T Koriche, 2018).**

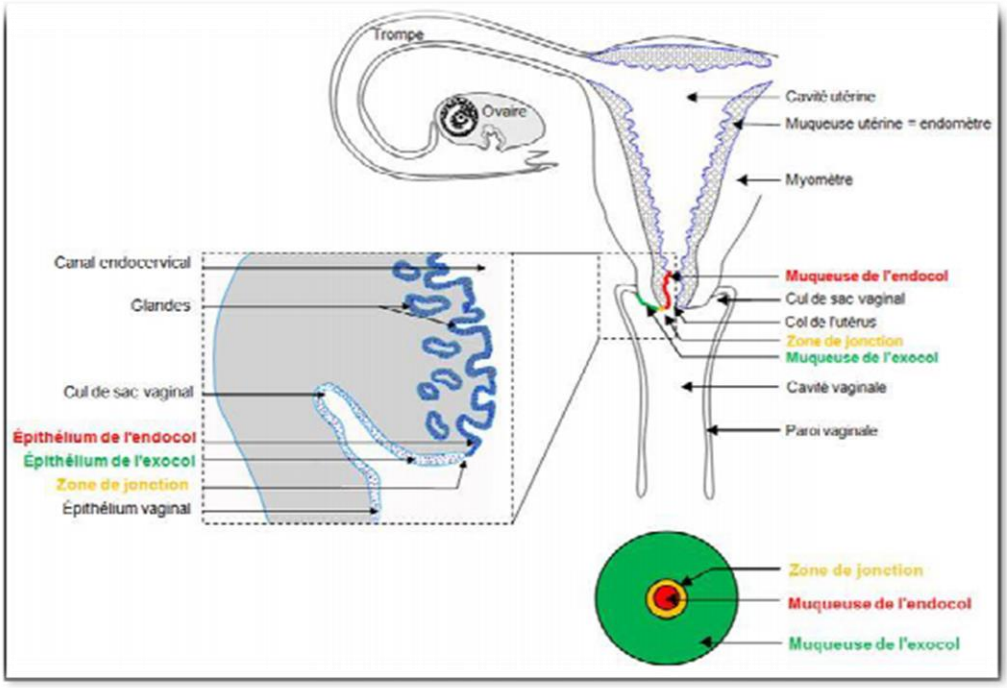


Figure 1 : Anatomie du col de l'utérus **(Beaudin, 2015)**.

1.2. Histopathologie :

Le cancer cervical s'appelle en terminologie médicale « épithélioma » provient de l'épithélium et « oma » pour signaler une forme de cancer **(Du port, 2008)**. C'est le cancer associe à l'HPV le plus fréquent et quasiment tous les cancers du col sont associe à une infection par HPV à haut risque **(Saadi *et al.*, 2015).**

Ce cancer viroinduit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes.Il se développe sans signes d'alerte et en général il touche les femmes entre 30et 50ans **(Du port, 2008).**

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

2010).

1.3. Etiopathogénie :

La principale cause des lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses est l'infection un HPV à haut risque ou oncogène. La plupart des cas de cancer du col de l'utérus sont le résultat d'uneinfection par les HPV16 et 18**(Cohen *et al.*, 2019)**.

L'infection est généralement transmise par contact sexuel, provoquant des lésions intra-épithéliales squameuses. La plupart des lésions disparaissent au bout de 6 à 12 mois en raison d'une intervention immunologique. Cependant, un petit pourcentage de ces lésions reste et peut provoquer un cancer. Les résultats d'une méta-analyse ont montré que la plus grande prévalence la du VPH se produit à l'âge de 25 ans, ce qui pourrait être liée à des changements dans le comportement sexuel **(Crosbie*et al.*, 2013).**

Dans une étude de méta-analyse, la distribution bimodale du cancer du col de l'utérus dans certaines régions a été étudiée. Dans cette distribution, immédiatement après un rapport sexuel, une épidémie de HPV peut être observée, suivie d'un plateau à l'âge adulte ; le deuxième pic est à nouveau observé après 45 ans **(Bruni L *et al*, 2010).**

L'infection permanente par l'un des types de HPV à haut risque conduit, au fil du temps, au développement néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN). Les principaux mécanismes par lesquels l'HPV contribue à la cancérogenèse impliquent l'activité de deux oncoprotéines virales, E6 et E7, qui interfèrent avec les fonctions de l'organisme. E6 et E7, qui interfèrent avec les principaux gènes suppresseurs de tumeurs, P53 et le rétinoblastome. En outre, E6 et E7 sont associés à des modifications de l'ADN de l'hôte et de l'ADN du virus. Les interactions entre E6 et E7 et les protéines cellulaires et les modifications de la méthylation de l'ADN sont associées à des modifications des voies cellulaires clés qui régulent l'intégrité génétique, l'adhésion cellulaire, la réponse immunitaire l'apoptose et le contrôle cellulaire **(Mittal*et al.*, 2017).**

1.4. Les cofacteurs influençant la progression de l'infection HPV en un cancer du col de l'utérus :

L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus, et sa transformation vers des lésions précancéreuses et un cancer, est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. **(Schiffman *et al*., 2016)**

Les principaux cofacteurs reconnus dans notre population sont les rapports sexuels extraconjugaux des maris, la prostitution, la résidence en milieu rural et un niveau socioéconomique bas. La multiparité est un facteur de risque lorsqu'il est ajusté aux comportements sexuels. Le risque relatif lié à la contraception orale et au nombre de grossesses menées à terme n'est pas significatif. **(Hammouda D, 2015).**

1.4.1. Les Coïnfections :

1.4.1.1. HIV :

Les infections à HPV et le VIH partagent la même voie de transmission, et le cancer du col de l'utérus est connu depuis 1993 comme un facteur de risque associé à l'acquisition du VIH. L'infection par le VIH réduit le taux d'élimination des HPV. **(Mbulawa*et al.*, 2012).**

1.4.1.3. Chlamydia :

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire sexuellement transmissible responsable de leucorrhées (pertes blanches) et des saignements.Une étude menée en février 2016 montre que le syndrome inflammatoire chronique et les microlésions du tissu épithélial utérin causé par l'infection à chlamydia trachomatis facilitent la persistant de l'HPV. **(Wohlmeister *et al*, 2016).**

1.4.2. Les facteurs environnementaux :

1.4.2.1. Tabagisme :

Le tabagisme semble être fortement associé au développement des lésions cervicale précancéreuses et du cancer, Il fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifies comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus. **(Haverkos *et al.*, 2014)**.

1.4.2.2. Les infections sexuellement transmissibles :

Les marqueurs d'exposition aux autres IST ont été retrouvés associés au cancer du col de l'utérus de façon répétée. Le risque de développer un cancer cervical est multiplié par deux en présence d'anticorps dirigés contre le Chlamydia

trachomatis et le virus herpès simplex de type 2 **(Moreno V *et al*, 2012 ; El gnaoui N *et al*, 2004)**.

1.4.2.3. Les facteurs nutritionnels :

Les facteurs nutritionnels ont également été évoqués. Celui qui Semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en Homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique). Un déficit en vitamine A favoriserait aussi le développement des lésions intra-épithéliales **(Rouquille, 2009)**.

1.4.3. Les facteurs liés à l'hôte :

1.4.3.1. Partenaires sexuels :

Un risque accru de cancer du col de l'utérus est observé chez les personnes ayant des partenaires sexuels multiples **(Castellsagué *et al.*, 2003 ; Liu *et al.*, 2015)**.

L'augmentation du risque est généralement attribuable à un risque accru d'infection par l'HPV. Cependant, dans l'étude de Liu et al, le risque de cancer restait élevé même après avoir contrôlé l'infection par le VPH. Par conséquent, d'autres facteurs peuvent contribuer à l'augmentation du risque de cancer chez les personnes ayant des partenaires sexuels multiples **(Liu *et al*, 2015).**

Dans l'étude d'Edelstein et al. Il a été suggéré que l'expérience sexuelle à un âge plus avancé était associée à un âge plus bas pour le diagnostic **(Edelstein *et al*, 2009).**

De même, l'âge précoce du premier rapport sexuel est un facteur de risque de cancer du col de l'utérus **(Louie *et al*, 2009).**

1.4.3.2. La parité :

Plusieurs études ont montré que la grossesse à terme augmente le risque de cancer invasif du col de l'utérus **(Hildesheim *et al.*, 2001).**

De plus, une parité élevée augmente ce risque de cancer chez les femmes **(Muñoz *et al.*, 2002).**

Dans une étude épidémiologique internationale collaborative sur le cancer du col de l'utérus, une corrélation directe a été trouvée entre le risque de cancer du col de l'utérus et la parité ; il y avait une association inverse entre le risque de cancer du col de l'utérus et l'âge de la mère lors de la première grossesse **(González *et al.*, 2006).**

Les résultats de l'étude de Hildesheim et al. Sont en accord avec l'étude susmentionnée. Hildesheim et al. Ont conclu que le risque de cancer du col de l'utérus augmente significativement avec l'augmentation du nombre d'accouchements **(Hildesheim *et al.*, 2001).**

Dans une étude de cohorte avec un suivi de plus de 13 ans, l'accouchement était le facteur prédictif de CIN 3. Dans cette étude de synthèse, on a également observé que l'accouchement augmentait le risque de développer un cancer du col de l'utérus, en particulier chez les femmes présentant une infection HPV à haut risque. En outre, aucune augmentation des risques associés à la grossesse n'a été observée **(Jensen *et al*, 2013)**.

1.4.3.3. Contraception orale :

Les contraceptions orales sont connues pour être un facteur de risque de cancer du col de l'utérus, le risque relative chez les utilisateurs a augmenté avec l'augmentation de la durée de l'utilisation du contraceptive, sachant que, leur utilisation pendant 5 ans ou plus peut doubler le risque de cancer. **(Haile, E *et al*, 2019).**

1.4.3.4. Système immunitaire :

Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haut grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement **(Monsonego, 2006)**.

1.4.3.5.Facteurs génétiques :

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

1.5. Symptomatologie :

Le cancer du col peut être latent de découverte fortuite, c'est le cas des formes infra cliniques. Dans les stades avancés, les signes cliniques vont apparaître. Ce sont : les métrorragies, les leucorrhées ou des signes de retentissement ou d'extension. (J.Lansac P, 2011).

1.5.1. Métrorragies :

C'est le maître symptôme du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge vif, indolore, en dehors des règles, pas très abondante et dont le caractère pathognomonique, est d'être provoqué. Les métrorragies surviennent en général après les rapports sexuels ou la toilette intime. **(J.Lansac *et al.*, 2011).**

FRITIH rapporte des métrorragies comme signe révélateur dans 54% des cas. **(Fritih R *et al.*, 2010)**, Et D. MUTEGANYA les trouve dans 91,42 % des cas. **(D.MUTEGANYA *et al*, 2010).**

Dans la série de S. Sahraoui la majorité des patientes ont présenté des métrorragies lors du diagnostic (92,2%). **(S. Sahraoui *et al.*, 2010)**.

Selon l'étude de D. Nguyen le maitre symptôme révélant le cancer du col utérin était les métrorragies, présentes dans 88,7 % des cas. **(D. Nguyen *et al.*, 2012).**

1.5.2. Leucorrhées :

Peuvent être le signe révélateur, ces leucorrhées traduisent l'inflammation propre du cancer entraînant des pertes troubles plus ou moins infectées. Parfois striées de sang, elles sont caractérisées par le fait d'être persistantes. Selon la littérature : ZAMIATI et coll, les leucorrhées sont présentes dans 11.7**%.(Zamiati S. *et al*, 2011)**, S. Sahraoui les retrouve dans 15% des cas. **(S.Sahraoui *et al*, 2010).**

Dans la série de KAJAM [69] 44% des patientes ont présenté des leucorrhées comme signe d'appel. **(KAJAM S *et al*, 2012).**

1.5.3. Douleurs pelviennes :

Les douleurs pelviennes ou hypogastriques, traduisent en général l'existence d'une forme étendue. Ce sont soit des douleurs pelviennes sourdes, lancinantes, en rapport avec la nécrose tumorale et le syndrome inflammatoire, soit plutôt des douleurs par compression. Selon A.DEM les douleurs pelviennes sont présentées dans 19,5% des cas. **(Dem A, 2008),** Abdellaoui rapporte des douleurs pelviennes chez 34 ,64% des cas. **(Abdellaoui L, 2010).**

1.5.4. Les signes urinaires :

A type de dysurie, pollakiurie, brulures mictionnelles, hématurie, incontinence urinaire, oligurie voire même une rétention aigue d'urine par étranglement bilatéral des uretères. Dans la série de Kajam 14,2% des patientes ont présente des signes urinaires. **(KAJAM S, 2012).**

1.5.5. Autres signes :

- **Signes rectaux**: à type de rectorragie, syndrome rectal et faux besoins. Hydrorrhée peut être provoquée par le cancer de l'endocol. Dyspareunie**. (Rouzier R.et Legoff S, 2016).**

1.6. Diagnostic, traitement et prévention :

Les pays qui disposent de programmes bien organisés pour dépister et traiter les anomalies précancéreuses et le stade précoce du cancer du col de l'utérus peuvent prévenir jusqu'à 80 % de ces cancers.

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

La mise en place, relativement récente, d'un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus rencontre des difficultés en Algérie. **(Fritih R *et al*, 2010).**

1.6.1. Différents examens de dépistage :

1.6.1.1. Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU) :

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

Il existe actuellement deux techniques de frottis :

a. **Le frottis conventionnel (dit Papanicolaou) :** le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. L'étalement du matériel prélevé

se fait sur la lame en verre et doit être effectué par un geste uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement **(OMS, 2007).**

b. Frottis en milieu liquide : le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervicale **(Blanc, 2005)**.

La brosse est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire **(Baldauf, 2006).**

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

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

Qualité du prélèvement :

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

2) Non satisfaisant pour l'évaluation.

Catégorie globale : Négatif pour une lésion intra épithéliale ou maligne (ou absence de cellules anormales en faveur d'une lésion pré néoplasique ou d'une lésion maligne)

- Autre : cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.
- Anomalies des cellules épithéliales : malpighienne ou glandulaires. **(Brun, J et Riethmuller, D, 2007).**

1.6.2. Examens histologiques :

a. Biopsie cervicale :

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

b. Colposcopie :

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

1.6.3. Test HPV :

Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée **(Mergui *et al*, 2005).**

Le diagnostic de l'infection repose essentiellement sur la détection du génome viral par biologie moléculaire compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus **(Hsairi, M, 2003).**

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

- ✓ Le test positif : seules les femmes à risque seront orientées en colposcopie, réduisant ainsi les surdiagnostics.
- ✓ Le test négatif : les femmes seront rassurées car les anomalies détectées neϖ risquent pas d'évoluer en cancer. Une simple surveillance à un an est recommandée **(Monsonego, 2007).**

1.6.4. Traitement du cancer du col de l'utérus :

1.6.4.1. La chirurgie : est principalement utilisée pour traiter des tumeurs limitées au col de l'utérus et de moins de 4 centimètres et elle consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques (OMS, 2007).

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

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

1.6.4.4. La radiothérapie : elle peut être administrée en deux grandes catégories selon le positionnement de la source d'irradiation par rapport au patient soit la radiothérapie externe (télé thérapie : source d'irradiation éloignée du patient ; ou la curiethérapie : Les sources sont placées à l'intérieur d'un applicateur dans l'utérus et la cavité vaginale). **(OMS, 2007).**

1.6.4.5. La chimiothérapie : les stratégies de chimiothérapie ont été utilisées avant la chirurgie (chimiothérapie néo adjuvante) et par foie après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante). Elle a montré récemment une efficacité en associations concomitantes avec la radiothérapie (radio chimio concomitantes), qui est parfoisexclusive **(Maingon *et al*, 2005).**

1.6.5. Prophylaxie :

1.6.5.1.Vaccination prophylactique (prévention primaire) :

La vaccination prophylactique a pour but de prévenir l'infection par l'induction d'anticorps neutralisants contre les protéines L1 de la capside virale des virus HPV (figure 2) **(Brun, 2007).**

Deux vaccins prophylactiques contre certains génotypes de Papillomavirus sont actuellement commercialisés :

a. Vaccin bivalent ou Cervarix : Dirigé contre l'HPV 16 et 18, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus.

b. Vaccin quadrivalent ou Gardasil ® : Dirigé contre les HPV 16, 18, 6 et 11, avec pour objectif, la prévention du cancer du col de l'utérus et des condylomes. Les deux vaccins nécessitent trois injections intramusculaires **(Baldauf *et al*, 2013).**

Le but de la vaccination est de protéger contre la survenue des lésions précancéreuses liées à l'infection par HPV.

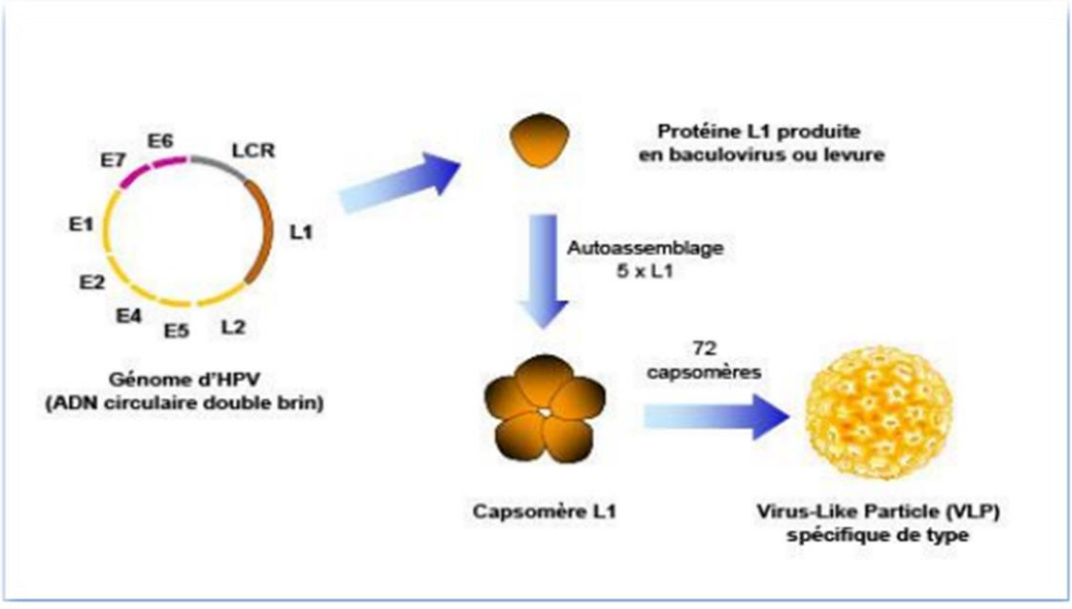


Figure 2 : Production pseudo-particules d'HPV **(Brun, 2007).**

1.6.5.2.Vaccination thérapeutique (prévention secondaire) :

Le but de la vaccination thérapeutique est de sensibiliser les cellules immunocompétentes pour neutraliser l'infection HPV déjà installée et faire régresser les lésions précancéreuses, voire les cancers du col utérin. Elle peut être formée à partir de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codant pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ou ADN. Tous, stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes

vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+. **(Brun J et Riethmuller D, 2007).**

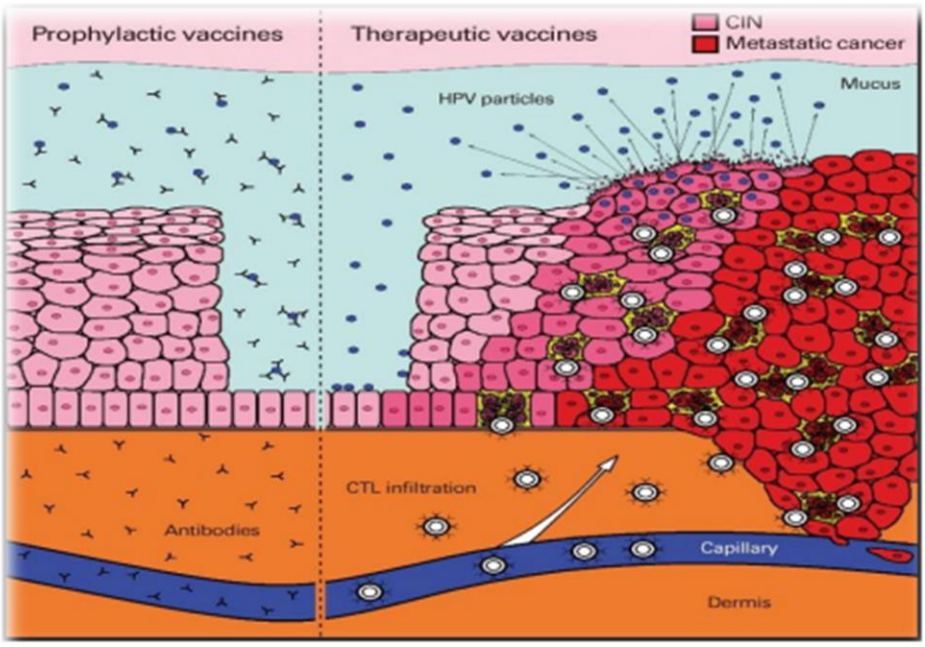


Figure 3 : Vaccin prophylactique et thérapeutique pour le contrôle de l'infection au HPV **(Kyusun, 2013).**

1.6.5.3. Prévention tertiaire :

La prévention tertiaire du cancer du col de l'utérus concerne le diagnostic et le traitement des cancers avérés. Le traitement est basé sur la chirurgie, la radiothérapie et parfois la chimiothérapie. Des soins palliatifs sont dispensés aux patientes à un stade dépassé **(Mirghani H *et al,* 2017).**

2. Epidémiologie du cancer du col utérin :

Malgré une baisse notable de l'incidence du cancer du col de l'utérus en Occident, en rapport du moins en partie, avec un dépistage cytologique bien conduit (Pap test), le cancer du col de l'utérus se situe au second rang des cancers féminins dans le monde et au premier rang en Afrique. Son incidence est intermédiaire au Maghreb. **(Fritih.R *et al.*,2010)**

Le CCU est un problème majeur de santé publique au niveau mondial en raison de sa prévalence, en particulier chez les femmes jeunes.**(Martel*et al* ; 2017)**

2.1. Epidémiologie dans le monde :

Le cancer du col du l'utérus, est l'une des principales causes de décès par cancer chez les femmes.**(Mattiuzzi .C et Lippi. G ; 2020)**. Aucour des 30 dernières années, la proportion de jeunes femmes touchées par le cancer du col avarié de 10 à 40%. **(Song.B *et al* ;2017)**

Selon l'estimation de l'OMS et du centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ,5 29000 nouveaux cas de cancer du col utérin ont été recensés en 2008,dans les pays en développement, le nombre de nouveaux cas de cancer du col était de 452000de se classait au deuxième rang,parmi les tumeurs malignes chez les femmes. **(Ferlay.J *et al* ; 2008)**

En 2018, on estime à 570000 le nombre de cas, et à 311000 le nombre de décès, le cancer du col de l'utérus se classant au quatrième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués, et au quatrième rang des décès chez les femmes. **(Bray.F *et al,* 2018).**

Cependant, environ 85% des décès due au cancer du col de l'utérus dans le monde se produisent dans les pays sous développées ou en développement, et le taux de mortalité est 18 fois plus élevé dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire que dans les pays plus riches.**(Prabhu.M et Eckert LO, 2016)**

Le cancer du col se classe au deuxième rang en ce qui cancéreux l'incidence et la mortalité du cancer, toutefois ; Il s'agit du cancer le plus souvent diagnostiqués dans 28 pays et de la principale cause de décès par cancer dans 42pays, dont la grande majorité se trouve dans la sous-région Afrique subsaharienne et Asie du sud-Est. **(Ferlay J *et al* ;2018)**

Les taux d'incidence et de mortalité régionaux les plus élevées sont observés en Afrique **(Olorunfemi.G *et al*,2012).**
En termes relatifs, les taux sont 710 fois plus bas en Amérique du Nord, en Australie /Nouvelle-Zélande et en Asie occidentale (Arabie Saoudite et Irak). **(Small.W Jr *et al*.,2017)**
Les pays où l'on trouve les taux d'incidence les plus élevés sont principalement situés en Afrique subsaharienne, mais aussi en Amérique latine, dans les Antilles et en Asie du Sud-Est.**(Bray.F *et al*., 2018; Martel.C *et al*; 2017)**. À l'exception des pays baltes, de la Roumanie et de la Bulgarie.**(Arbyn *et al*;2011).**
L'Europe est une région du monde où le fardeau du CCU est faible. La France se situe au 8éme rang des pays de l'Union européenne (EU), avec les taux d'incidence les plus bas, et au 15éme rang en termes de mortalité.**(Ferlay J *et al*,2018).**

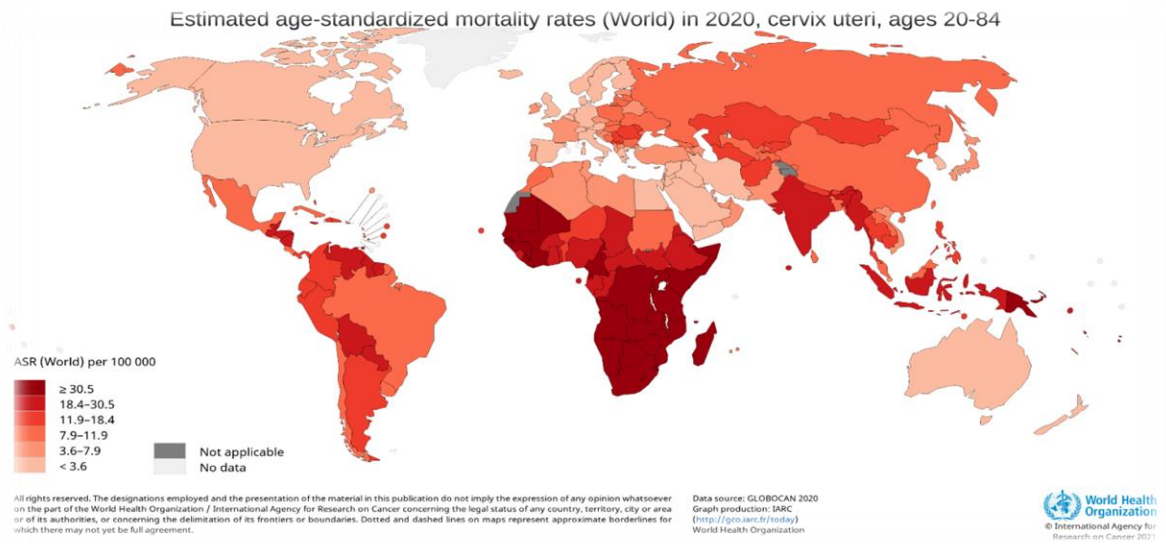


Figure 4: Classements du cancer du col de L'utérus dans le monde, avec indication du rang du cancer du col par rapport aux autres cancers.**(Cancer today, 2021).**

2.2. Dans l'Afrique sub-saherienne :
Le cancer du col de l'utérus est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans de nombreuxpays d'Afrique subsaharienne, avec plus de 75 000 nouveauxcas et près de 50 000 décès par an. **(Vuyst H *et al*., 2013 ; Ferlay.J *et al*.,2010)**
Par exemple, le taux d'incidence annuel du col de l'utérus est d'environ 75,9 cas pour 100 000 femmes au Malawi **(Msyamboza.KP *et al*.,2016).**
Chaque année en Afrique le cancer du col de l'utérus touche 27,6 femmes sur 100 000, dont 17,5 sur 100 000 en meurent. **(Ferlay.J *et al*.,2015)**
En comparaison, l'incidence du cancer du col de l'utérus aux Etas Unis dans la population Africo américaine était environ 70pour 100 000 femmes dans les années 1960, lorsque les premiers frottis de dépistage du cancer du col de l'utérus ont été introduit, contre actuellement environ 6 nouveaux cas pour 100 000 femmes.**(Vuyst.H *et al*., 2013 ; Ferlay.J *et al*.,2015)**
Le cancer du col de l'utérus a longtemps été sous priorisé dans les pays en développements, notamment en Afrique subsaharienne.**(Louie.KS *et al*.,2009 ; McCarthy.M *et al*.,2010).**
Dans cette région de monde, l'infection par le HPV et le cancer du col utérin sont devenus particulièrement préoccupants en termes de conditions économique, sociodémographique et sanitaire.
Au niveau économique,l'impact du cancer du col de l'utérus est plus important dans les pays à ressources limitées que dans les pays développés ainsi parmi tous les cancer,le cancer du col de l'utérus est responsable de près de 2,4 millions d'années de vie perdues chez les femmes âgées de 15 à 59 ans .ce qui représente 22% dans les pays à ressources limitées ,10% dans les pays à revenus intermédiaire et 5% dans les pays développés.**(OMS, 2008)**
Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), cancer du col de l'utérus tuera plus de 443 000 femmes par ans dans

le monde d'ici à 2030.**(OMS ;2015)**

Plus de ces décès surviendront dans les pays en développement, dont la plus part en Afrique subsaharienne. **(Ferlay J *et al.*, 2015).**

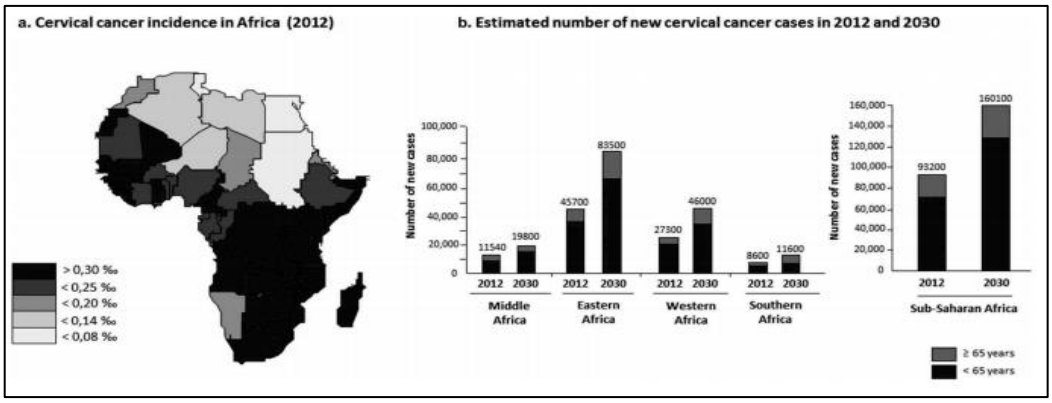


Figure 5 : L'incidence du cancer du col de l'utérus en Afrique.**(D'après GLOBOCAN 2012, (Vuyst.H *et al.*, 2013))**

a. Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en 2012.
b. Estimation et évolution du nombre de nouveaux cas decancer du col de l'utérus entre 2012 et 2030 en fonction de l'âge

2.3. Dans le Maghreb :

Au Maroc et en Algérie, l'incidence du cancer du col de l'utérus se classe au deuxième rang. Après le cancer du sein et au troisième rang après le cancer du sien et colorectal en Tunisie.**(Hamdi Cherif .M *et al.*,2010)**

2.3.1. En Algérie :

L'incidence du cancer du col de l'utérus évaluée à 12,6/105 dans les années 1990. **(Hammouda.D *et al.*, 2005)**, puis se stabiliser de 1998 à 2002. **(Zanetti.R *et al.*, 2010).**

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). **(Bouzekrini.M et Bouzid.K ; 2010)**

Il occupe actuellement en termes d'incidence et de mortalité, la deuxième place après le cancer du sein. **(Bouzekrini.M et Bouzid.K ; 2010)**. Avec des cas diagnostiqués à partir de 30 ans. Environ 80 à 90 % des cas sont diagnostiqués à un stade avancé. **(Fritih.R *et al.*, 2010)**.

3. Les Papillomavirus Humains :

Les papillomavirus humain (HPV) sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont trouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel. **(Alain, *et al.*, 2010).**Ilsappartiennent à la famille des *papillomaviridae*, l'une des plus anciennes familles virales connues. **(K. van Doorslaer, 2013)**. L'HPV est capable d'infecter les cellules épithéliales de la peau, les muqueuses buccales et génitales. **(M. Tommasino, 2013).**

Les particules virales du HPV (virions) sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés. **(Bernard *et al.*, 2010)**. Ils présentent une morphologie icosaédrique et un poids moléculaire de 5106 Da. **(P. Larsen *et al* ,1987 ; E.Boccardo *et al*, 2010).**

L'HPV a un double brin d'ADN circulaire avec environ 8000pb qui est associé à des protéines de types histones. **(M. Leto *et al.*, 2011)**

3.1. Structure des HPV :

Ils sont composés exclusivement de protéines virales, **(Maes ,2006)** présenté par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. **(Adadi, 2017)**

3.1.1.La capside :

La capside des HPV, à symétrie icosaédrique est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion. Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 **(Pereira *et al*, 2009)**. Leur structure est représentée dans la figure 6.

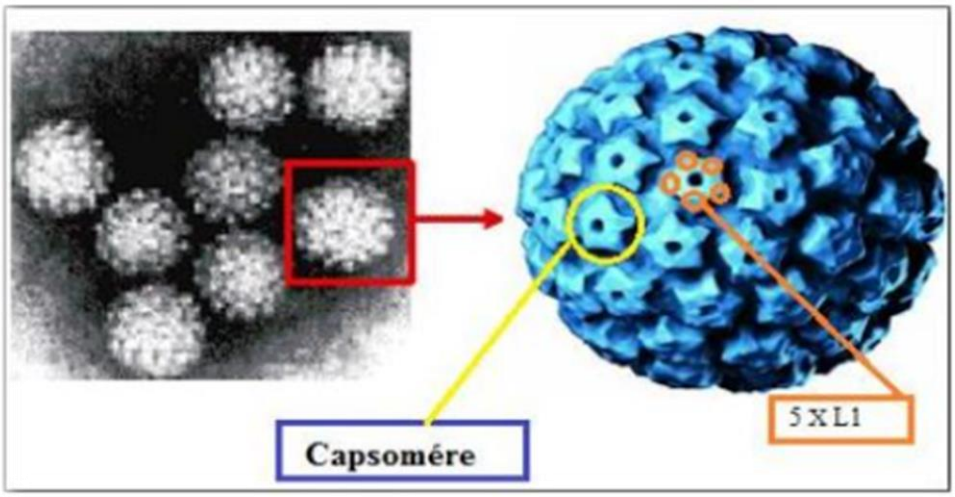


Figure 6 : La structure d'une particule HPV.**(Bousarghin, L et al, 2009)**

3.1.2.Génome des HPV :

Le génome viral de l'HPV contient 10 phases ouvertes de lectures (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistroniques.

On distingue trois régions organisées en trois régions (Figure 7):

1. Région précoce E (Early) : code des protéines non structurales.
2. Région tardive (L) : code pour les protéines de capside : principales(L1) et mineurs (L2).
3. Région non codante (RCN) : également connu sous le nom de région de contrôle long (LCR) qui se trouve entre les cadres de lectures L1 et E6 ; et ils contient la plus part des éléments régulateurs impliquées dans la réplication et la transcription de l'ADN virale y compris l'origine de réplication (Ori) **(M.Tommasino, 2013)**

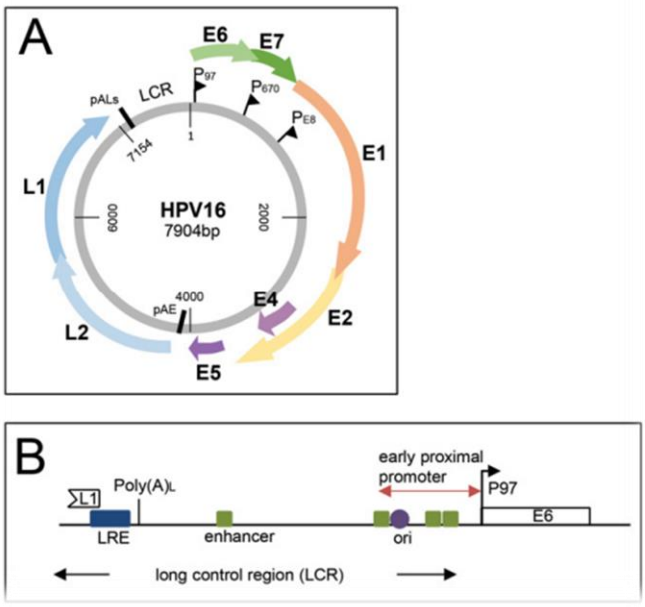


Figure 7 : Schéma de l'organisation génomique de l'HPV 16.(**Graham, S, 2017).**

Les fonctions et rôles des protéines codées par le génome des papillomavirus sont représentées dans le tableau 1.

Tableau 1: Fonctions des protéines du HPV**(Monsenego, 2007).**

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral.
E2	Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1. Répression de la transcription d'E6 et E7
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome.
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire.
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la p53 par le protéasome.
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb
L1	Protein majeure de la capside.
L2	Protein mineure de la capside.

3.2. Classification des HPV :

Les papillomavirus humains (HPV) présentent une très grande diversité génétique. Une centaine de types regroupés en genres et en espèces ont été répertoriés. La classification des HPV est basée sur leur séquence génomique, plus précisément au niveau du gène L1 codant pour la protéine majeure de capside. Les différents types d'HPV se caractérisent par leur tropisme tissulaire et on distingue des types d'HPV à tropisme cutané ou à tropisme muqueux. Ils se caractérisent également par leur pouvoir oncogène et on distingue les types d'HPV à faible pouvoir oncogène (HPV à bas risque) et ceux à fort pouvoir oncogène (HPV à haut risque). **(Segondy, M. (2008)**.

3.2.1. Selon la séquence génomique:

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant comme la protéine majeure de capside, qui sert de base à la catégorisation des papillomavirus. Pour qu'un nouveau idéale d'HPV reconnu, il faut que son génome complet ait été séquencé et que sa région L1 présente une variété de plus de 10 %avec L1 du type connu. Une antinomie de 2 à 10 % définit l'appartenance à un sous-type et une nuance de moins de 2 % définit un variant. **(Villiens E.M *et al.*, 2004)**

Les HPV se répartissent dans les genres alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus et nu papillomavirus. **(Michel Segondy, 2008)**

3.2.2. Selon le tropisme :

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses.

Tableau 2 : Distribution des types HPV selon le tropisme. **(Villiers *et al.*,2004)**

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

Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres beta papillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus **(Forslund O, 2007).** (Figure 8)

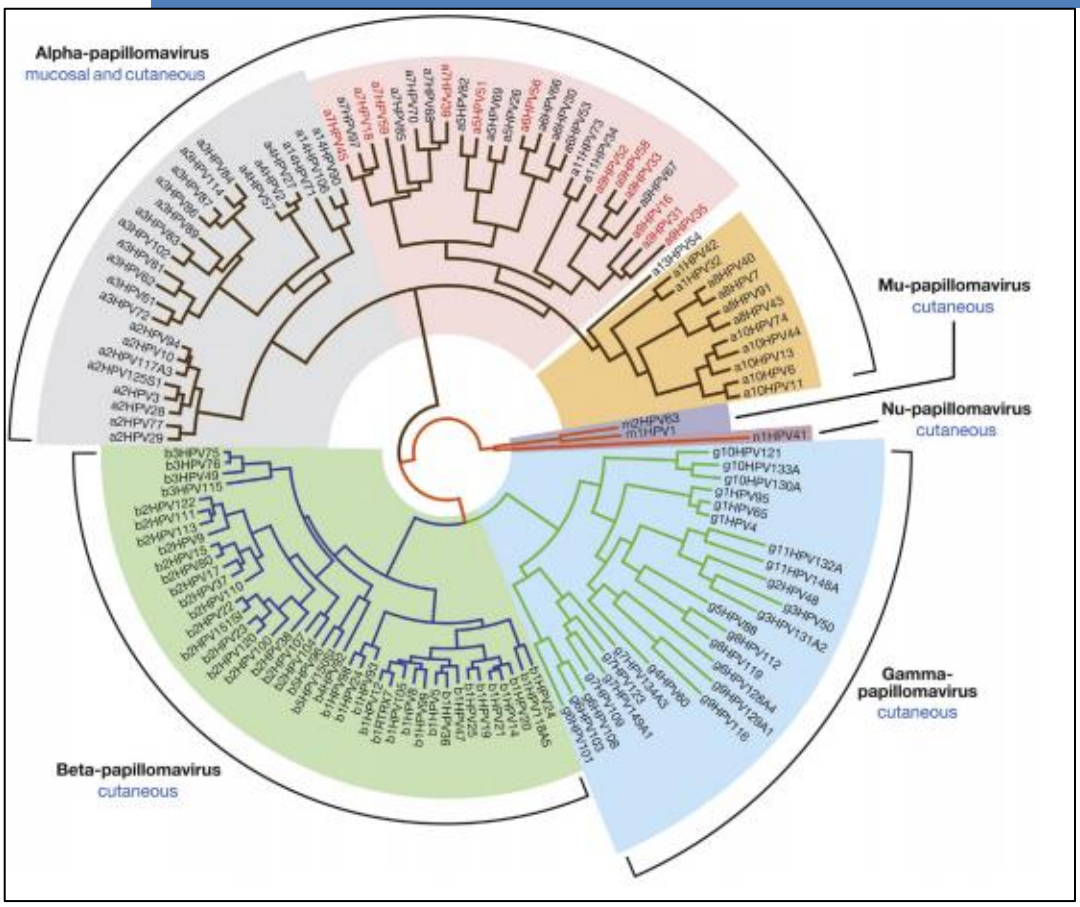


Figure 8 : Classification des papillomavirus. **(Jenkins et Bosch, 2020)**

I.2.3 Selon le potentiel oncogène :

Cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV**(Segondy, 2008)**(Tableau 3).

Tableau 3 : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.**(Muñoz *et al*.,2003)**

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

3.3.Transmission des HPVs :

L'HPV est un agent pathogène couramment détecté chez les hommes et les femmes en âge de procréer. Ce virus est transmis principalement sexuellement.**(Malagon.T et al, 2019).**

Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vièrge, dont la prévalence est de 2%, elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle **(Gavillon *et al*, 2010).**

L'infection par un HPV peut se transmettre, Via différents contacts, à travers les micro-abrasions de l'épiderme ou des muqueuses. La transmission se fait par contact direct avec des revêtements cutanés ou muqueux lésés, du sujet lui-même (l'auto-inoculation des verrues est favorisée par le grattage) ou d'une autre personne atteinte (hétéro-inoculation).La transmission peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps…) et surface contaminés (piscines et douches favorisent la propagation des verrues plantaires) **(Akom et Venne, 2002)**.

La transmission via les lésions anogénitales se faitprincipalement par voie sexuelle, plaçant les infections à HPV parmi

les 3 plus fréquents infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'herpès génital et les infections à Chlamydia trachomatis. **(Direction générale de la santé, 2008).**

3.4. Le cycle viral de l'HPV :

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

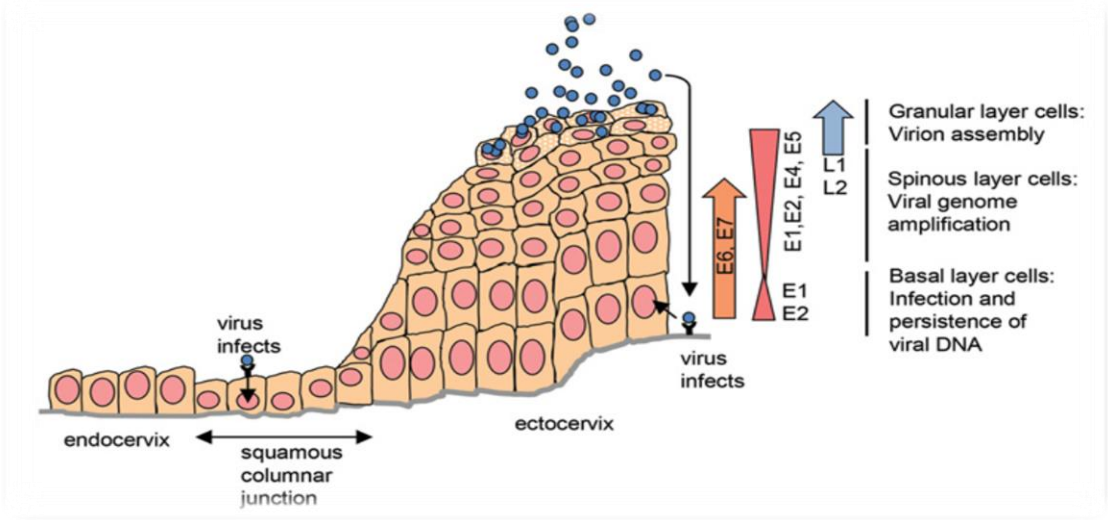


Figure 9 : Infection virale du col de l'utérus, différenciation des kératinocytes et expression de la protéine HPV**(Graham, 2017)**.

3.4.1. Entrée du virus :

L'HPV peuvent pénétrer dans l'épithélium par des microabrasions ou, dans le cas des HR-HPV qui infectent l'épithélium cervical, en pénétrant dans les cellules de la jonction cellulaire pavimenteuse monocouche entre l'endocol et l'exocol. **(Doorbar, 2005 ; Herfs, 2012)**

Au moins pour les HR-HPV, il semble nécessaire pour l'établissement efficace de l'infection. Qu'ils infectent des cellules épithéliales basales, ou souches, encours de division. **(Pyeon*et al.*, 2009 ; Egawa, 2003)**

La protéine de capside L1 du HPV se lie à des récepteurs cellulaires situés sur la membrane basale ou à la surface des cellules de la couche basale Les protéoglycanes à sulfate d'héparine(HSPG) semblent être le principal récepteur pour la liaison initiale**(Betal, 2013 ; Tetal, 2010).**L'HPV pénètre dans les cellules par un mécanisme d'endocytose **(Setal, 2017).**

Enfin, le génome viral épisomal est transporté par une voie médiée par la tubuline Jusqu' au noyau où il peut pénétrer par les pores nucléaires ou après rupture de la membrane nucléaire pendant la mitose **(Setal, 2016 ; Iet, 2014).**

3.4.2. La phase précoce :

La transcription virale précoce est initiée dès l'entrée nucléaire dans les cellules en division de la couche basale ou de l'exocol. Une étude sur le HPV 3 1arévélé que l'ARN codant pour les facteurs de réplication et de transcription du virus E1 et E2 était la première espèce d'ARN à être détecté lors de l'infection nucléaire**(Ozbun, 2002)** Car le premier objectif du virus entrant est d'effectuer la réplication initiale des ongénome. De plus, l'expression précoce du facteur de transcription viral E2 permet une régulation correcte du promoteur viral précoce pour diriger l'expression des protéines régulatrices E6 et E7 qui assurent la survie continue des cellules infectées. **(Moody et Laimins, 2010)**

E2 se lie à E1, qui se lie ensuite sous forme de dimère d'hexamères à l'origine virale de la réplication et recrute la machinerie cellulaire de réplication de l'ADN**(Sanderset Stenlund, 2000 ; vandePoeletStubenrauch,2017).**

Ceci constitue la première phase de la réplication de l'ADN viral et de la maintenance du génome. Dans les cellules basales infectées, les génomes viraux circulaires sont répliqués avec la réplication de l'ADN cellulaire et également répartis dans les cellules filles grâce à l'attachement des génomes viraux aux chromosomes de la cellule hôte via E2 **(McBride, 2013).**

Les protéines virales sont probablement exprimées à de faibles niveaux dans les cellules basales infectées pour éviter

d'activer la réponse immunitaire locale **(Westrich,2017).**Pour ce faire, E2 réprime la transcription du promoteur P97 en empêchant l'accès des facteurs de transcription au promoteur et en modifiant la conformation de la chromatine **(Smith, 2014 ; 2010)**

De cette façon, le HPV est capable de maintenir l'infection des cellules épithéliales sur une période de temps significative. La division d'une cellule épithéliale basale infectée peut produire une cellule amplificatrice de transit capable de se différencier et de se déplacer dans les couches épithéliales supérieures**(OldakMetal, 2004).**

Ces cellules transportent les génomes viraux avec elles lorsqu'elles se déplacent dans les couches épithéliales supérieures. Le HPV a évolué pour cycle de réplication de concert avec la différenciation épithéliale et un programme orchestré d'expression génétique virale est mis en œuvre au cours de la différenciation épithéliale(**EgawaNetal, 2015).**

3.4.3. La phase tardive:

La phase tardive du cycle de vie viral implique la réplication de l'ADN viral végétatif, puis la formation de virions. Une expression accrue des protéines virales E1 et E2 est nécessaire pour accomplir cette phase. La dernière phase du cycle de vie est marqué par l'activation (due à des changements dans la signalisation cellulaire) du promoteur tardif majeurdu virus (HPV16:P670;HPV18:P811)qui est situé dans la région du gène E7 **(Spink et Laimins, 2005)**.Il en résulte une augmentation de l'expression, non seulement d'E1 et E2, mais aussi d'E4 et E5.

La réplication de l'ADN à un stade tardif **(Graham, 2010)**, utilisant probablement un mécanisme de cercle roulant, produit plusieurs milliers de génomes viraux **(Dreer Metal, 2017)**.

La protéine E4 du HR-HPV estun facteur de régulation viral la plus abondante et joue un rôle essentiel dans le processus de différenciation des kératinocytes qui maintiennent l'amplification du génome viral et les événements tardifs du cycle de vie**(Graham, 2017).**

3.4.4. Phase d'assemblage :

La dernière phase du cycle viral va consister l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 **(Modisetal, 2002)**.

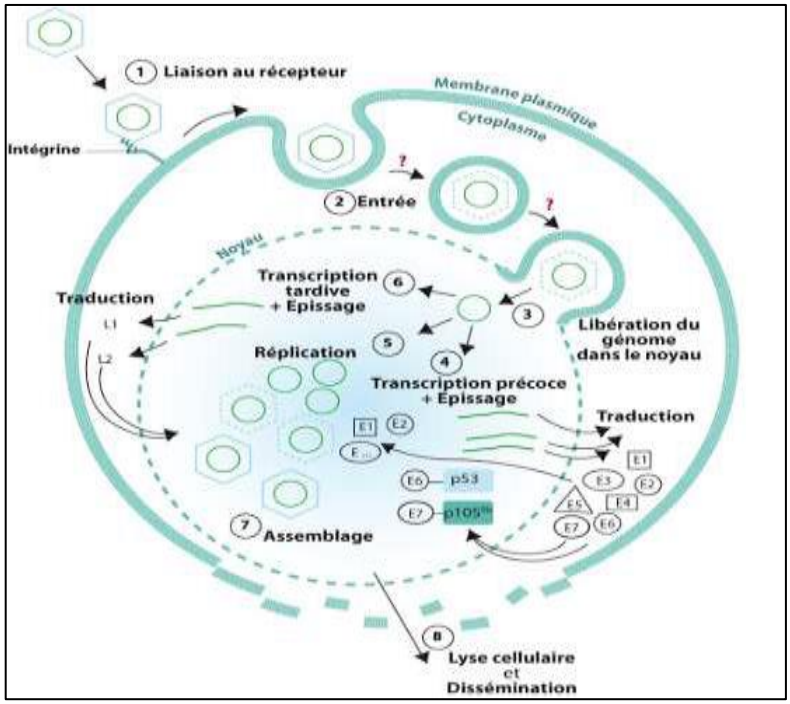


Figure 10 : Le cycle viral d'HPV**(Rouqouille, 2009).**

5. Mécanismes de la transformation maligne :

Il a été démontré que l'infection persistante ou chronique avec un ou plusieurs types d'HPV à haut risque ou oncogènes, est la principale cause du développement d'un cancer du col utérin qui met en moyenne quinze à vingt ans à se développer après la persistance d'une infection HPV à haut risque **(Hantz *et al*., 2006).**

Les lésions intra-épithéliales du col sont des précurseurs du cancer du col, toutefois la majorité des lésions intra-épithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée. Ces lésions sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer **(Edith et Sylvie, 2003).**

La plupart des infections à HPV muqueux transmis par voie sexuelle sont éliminées en 12 à 24 mois parle système immunitaire. L'infection persistante par un HPV-HR est, quant à elle, un pré requis pour le développement de lésions de haut grade et du CCU (Cancer du Col Utérin).

L'histoire naturelle du CCU se déroule selon un continuum de lésions précurseurs. Les termes « Squamous Intraepithelial Lesion » (SIL) et « Cervical lIntraepithelial Neoplasia » (CIN) sont couramment utilisés pour décrire les lésions cervicales. Les SIL correspondent à un résultat cytologique anormal tandis que les CIN correspondent à un diagnostic histologique sur biopsie ou pièce chirurgicale et sont classées en CIN1, CIN2 ou CIN3 selon la gravité lésionnelle de l'épithélium.

Toutefois la classification histologique de l'OMS intègre actuellement les termes de la classification cytologique de Bethesda.Les lésions de bas grade correspondent aux LSIL (Low grade SIL) ou CIN-1 (parfois encore dénommée dysplasie légère) ; elles présentent un fort potentiel de régression. Les lésions de haut grade, qui ont le potentiel de devenir cancéreuses, correspondent aux HSIL (High grade SIL), CIN-2 (parfois encore dénommée dysplasie modérée), CIN-3 (dysplasie sévère)/carcinome in situ (CIS). La classification de Bethesda permet aussi de décrire des atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée(ASC-US), des atypies malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H), des atypies de cellules glandulaires (AGC) et l'adénocarcinome in situ (AIS)

Lorsque les cellules néoplasiques traversent la lame basale et infiltrent le tissu conjonctif sous-jacent, on parle de cancer invasif du col de l'utérus (CIC). Il s'agit dans 80 à 90 % des cas d'un carcinome épidermoïde et dans 10 à 20 % des cas d'un adénocarcinome. **(ICO/IARC, 2019)**

Quatre voies, généralement séquentielles, participent au processus de progression du cancer invasif : **(OMS, 2007)**(Figure 11)

a. Propagation à l'intérieur du col

b. Propagation aux structures voisines.

c. Propagation par voie lymphatique.

d. Métastases à distance.

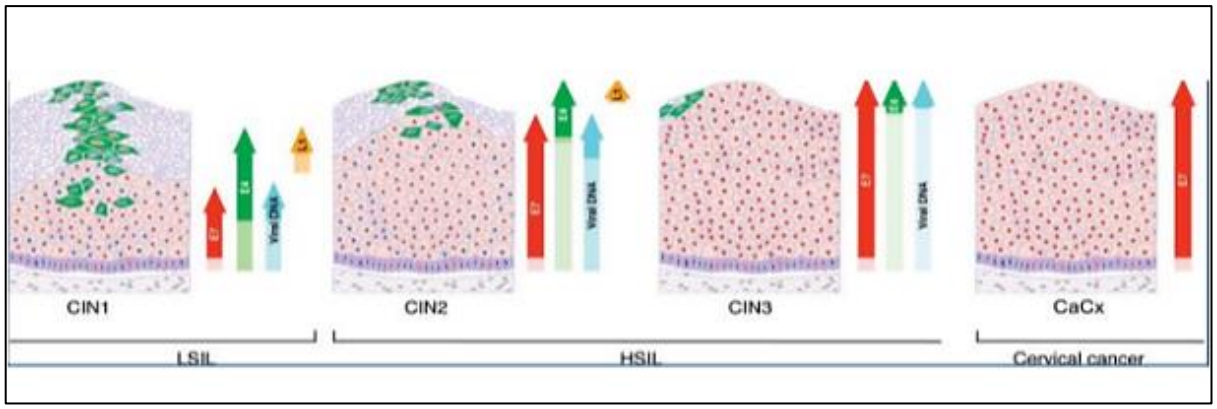


Figure 11 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus**(Doorbar,2006).**

6. La réponse immunitaire contre l'infection HPV :

L'infection HPV est éliminée par les réponses immunitaires chez la plus part des femmes en bonnes santé **(Stanley, 2014)**.

Deux systèmes immunitaires différents, à savoir l'immunité innée et l'immunité adaptative, travaillent à prévenir l'infection virale, la première est la première ligne de défense et agit de façon non sélective sur l'infection, tandis que la seconde est la deuxième ligne de défense et empêche la réinfection **(Sasagawa *et al.*, 2012)**.

6.1. L'immunité innée :

6.1.1. Les macrophages :

Les macrophages sont des cellules multifonctionnelles qui peuvent jouer un rôle central dans l'immunité innée. Ils sont

activés par la liaison a des composants viraux, tel que l'ADN monocaténaire ou l'ARN viral par l'intermédiaire de récepteurs de type TLR, et il libère plusieurs types de cytokines inflammatoires, les chemokine et les INF, les macrophages sont activés par les cytokines, qui peuvent tuer les cellules infecter par le HPV via la sécrétion du TNF-α (facteur de nécrose tumorale α) ou d'une cytotoxicité dépendante des anticorps. **(Routes *et al.*, 2010).**

La protéine chemiothérapeutique monocytaire -1 (MCP-1) est une protéine qui peut attirer les macrophages vers le site d'infection virale, les kératinocytes normaux libèrent du MCP-1 en présence de TNF-α. (**Hacke *et al.*, 2010**).

La protéine inflammatoire macrophagique (MIP)-3a est une chemokine dirigée par les monocytes qui est régulée à la baisse dans les kératinocytes humaines exprimant les protéines E6 et E7 d'HPV Par conséquence les protéines E6 et E7 inhibent la translocation des macrophages vers le site de l'infection par le HPV **(Guess *et al.*, 2005)**.

6.1.2. L'interféron :

On sait que les cellules infectées par certains virus libèrent des interférents de type 1, comme l'INF –α et INF –β, qui sont améliorés de façon autocrine ou paracrine**(Grandvaux et *al*, 2012).**

Les INF inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes et activent les cellules tueuse naturelles (NK) qui peuvent tuer les cellules porteuses de virus. Cette réponse n'est pas spécifique à un antigène particulier et est donc appelée immunité innée .Il a été démontré que les protéines HPV 16 E6 et E7 abaissent la transcription des INF de type 1 dans les cellules hôtes **(Koromilas et*al.*, 2001)**.

6.1.3. Les cellules NK :

Les NK sont également des composants clés de la réponse immunitaire innée à l'infection virale, ils sont des sous-ensembles des lymphocytes, qui tuent les cellules infectées par un virus ou les cellules tumorales dépourvues de l'expression en surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe-1**(Laffort C *et al.*, 2004)**.

Une faible expression du récepteur des cellules NK et une activité cytotoxique réduite des cellules NK ont été récemment observées dans le cancer du col de l'utérus et les lésions précurseurs**(Garcia-Iglesias T *et al.*, 2009)**.

L'interaction des cellules T tueuses naturelles (NKT) CD1d et CD1d est connue pour servir de pont entre les réponses immunitaires innées et adaptatives en libérant certaines cytokines des cellules NKT activées **(Miura S *et al.*, 2010).**

6.1.4 L'épithélium cervical:

L'HPV infecte les kératinocytes de la couche basale de l'épithélium cervicale. **(Amador-Molina *et al.*, 2013)**et possiblement les cellules souches**(Maglennon*et al.*, 2011 ; Gravitt, 2012).**En tant que cible principale du HPV, les kératinocytes jouent un rôle important pendant le déclenchement de l'infection par le HPV ; elles font partie du système de défense immunitaire innée et ont été considérés comme des sentinelles immunitaires**(Nestle *et al.*, 2009).**Elles peuvent fonctionner comme des cellules présentatrices d'antigènes non professionnelles et induire l'expression de cytokines de type Th1et Th2 et des réponses cytotoxiques dans les cellules T mémoires CD4+ et CD8+ respectivement**(Black *et al.*, 2007).**Les kératinocytes dans les voies génitales femelles expriment plusieurs récepteurs de type Toll (TLR), situés à la surface des cellules (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, et TLR-6) ou dans les endosomes (TLR-3 et TLR-9) **(Nasu et Narahara, 2010).**L'activation de ces récepteurs favorise la production de cytokines et crée un environnement pro-inflammatoire puissant, en particulier, l'activation de la TLR-9 dans les kératinocytes entraine la production de TNF-a, d'IL-8, de CCL-2, de CCL-20, de CXCL-9 et d'INF de type 1. **(Lebre *et al.*, 2007 ; Miller et Modlin, 2007).**

6.1.5.Les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans :

Les tissus cervicaux contiennent des cellules dendritiques et des cellules de Langerhans résidentes. Lors de l'activation dans un milieu inflammatoire, les cellules dendritiques augmente l'expressiondu complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II, les molécules de co-stimulation CD80 et CD86, le récepteur de chimiokine 7 (CCR7), et augmentent la sécrétion de la cytokine IL-12, tout cela servant à faciliter l'amorçage des cellules T CD4+ et CD8+ naïves dans les ganglions lymphatiques **(Banchereau *et al*, 2010).**

Il est donc probable que ces cellules reconnaissent ces antigènes et éliminent l'HPV. Chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, les cellules mourantes lors du renouvellement normal de l'épithélium sont englouties par les cellules de Langerhans qui libèrent des cytokines immunosuppressives TGF-b, IL-10 et IL-1**(Gianninin *et al*.,2012).**

La protéine E7 du HPV bloque l'activité de l'IFN-a en inhibant l'expression des gènes cibles inductibles des facteurs de

régulation de l'interféron (IRF)-1 : transporteur de présentation de l'antigène (TAP-1), IFN-β, protéine chimiotactique 1 (MCP-1) qui sont importants pour l'immunité cellulaire**(Um *et al.*, 2012)**.

L'induction de B7 sur les cellules épithéliales dépend également de la libération de cytokines inflammatoires. Cela ne se produit pas dans l'infection par l'HPV et empêche l'activation et la maturation des cellules dendritiques, ainsi le déclenchement d'un lymphocyte T cytotoxique (CTL). En outre, les cellules de Langerhans ne sont pas activées par l'HPV, ce qui permet d'établir des infections persistantes ou latentes chez l'hôte **(Fausch *et al.*, 2014).**

Chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, une réduction du nombre ou une absence de cellules de Langerhans a été observé dans les lésions virales de la peau et des muqueuses. De plus, les cellules Langerhans épidermiques et les cellules dendritiques dermiques ont montré des changements dans la morphologie, la distribution et les immunophénotypes. Ces altérations peuvent être dues à un effet toxique du virus sur les cellules dendritiques, l'absence de l'antigène leucocytaire humain DQ (HLA-DQ) et un faible taux de HLA-DR ont été observés sur les kératinocytes dans les cas d'infection virale **(Drijkoningen M *et al.*, 2004).**

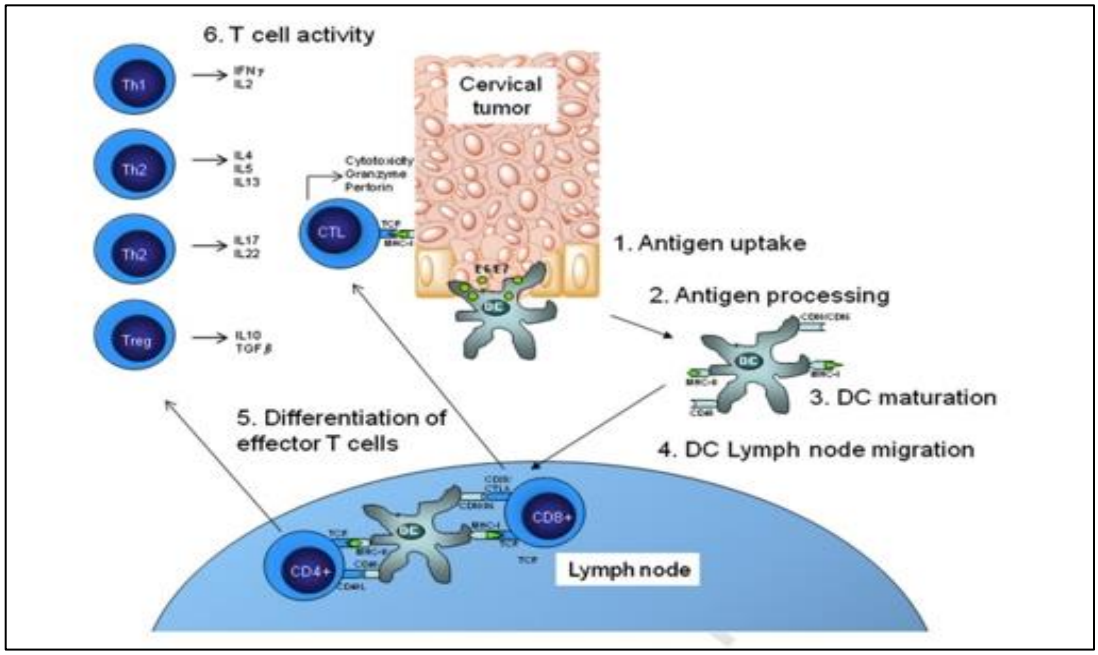


Figure12 : Rôle de la cellule dendritique et l'activation de la cellule T.**(Conesa-Zamora, P, 2013)**

6.2. L'immunité adaptative :

6.2.1. Immunité Cellulaire:

L'infection HPV présente deux types d'infections : les infections productives et les infections abortives **(Doorbar, 2006).**Ainsi, lors d'une infection productive, la plupart des protéines du HPV sont abondamment exprimées dans les couches supérieures des cellules épithéliales, tandis que les protéines E6 et E7 sont exprimées dans les cellules basales. En revanche, les protéines E6 et E7 sont supposées être principalement exprimées pendant l'infection abortive. Sur la base de ce cycle de vie du HPV, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles, y compris les cellules dendritiques, macrophages et les lymphocytes B situés dans le derme, sont peu susceptibles d'avoir accès aux protéines du HPV**(Stanley, 2009).**

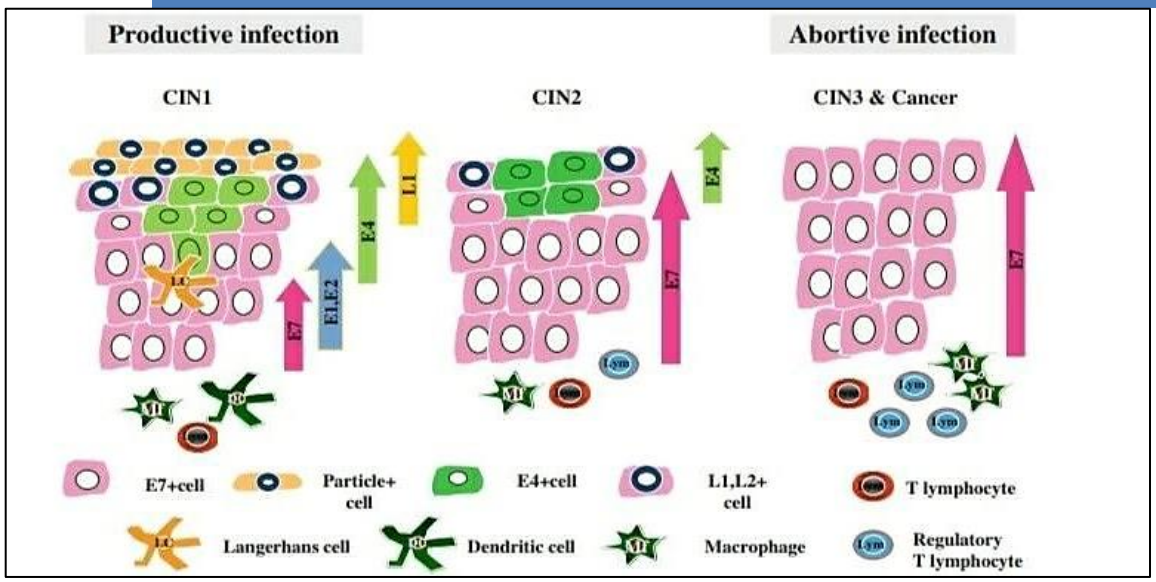


Figure 13 : Modèle d'infection par HPV et l'expression des protéines virales.**(Sasagawa, T et al,2012).**

Lorsque les protéines d'HPV sont éventuellement exposées aux cellules présentatrices d'antigènes au cours de la microlésion induite par une infection bactérienne ou un contact sexuel. Les cellules de Langerhans (CL), qui sont des CPA hautement spécialisées, peuvent accéder aux protéines HPV dans l'épiderme. De manière surprenante, les CL qui sont exposées à l'HPV16 L1 ne parviennent pas à induire une réponse immunitaire, mais elles induisent une tolérance immunitaire **(Fausch *et al., 2005).***

En outre, la plupart des espèces de HPV réduisent l'expression des E-cadhérines à la surface des cellules épidermiques, ce qui est susceptible de diminuer la localisation des CL dans l'épiderme **(Leong *et al.*, 2010).**

Les CPA capturent les protéines du HPV et les digèrent en peptides, ensuite transférés vers les ganglions lymphatiques où les peptides du HPV sont exposés à la surface du CMH de classe 2.

Ce signal est transmis aux lymphocytes T CD4 qui sont différenciés en lymphocytes T auxiliaires. Ainsi, les antigènes du HPV sont reconnus via ce mécanisme et l'immunité adaptative est initiée. Simultanément, les DCs ou les macrophages sont activés par la liaison à des composants viraux, tels que l'ADN simple brin, l'ARN viral ou les motifs CpG, par l'intermédiaire des TLR présents à la surface des cellules. Les cellules immunitaires activées libèrent des cytokines inflammatoires, notamment l'interleukine IL-1, l'IL-6, le TNF–α et IL-12, qui induisent une inflammation locale et fonctionnent comme des signaux de danger. Cette étape est extrêmement importante pour l'induction des réponses immunitaires adaptatives. Après la reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes T auxiliaires (CD 4) se différencient en cellules Th1 ou Th2. Les cellules Th1 induisent la CMI, tandis que les cellules Th2 induisent la production d'anticorps. Un lymphocyte T CD8 naïve reconnaît l'antigène restreint par le CMH de classe 1 par présentation croisée de même DC qui présente l'antigène restreint par le CMH de classe 2. La cellule T CD8 est ensuite différenciée en LTC. En présence de cytokines Th1, telles que l'IL-2, l'IL12 et l'IFN-gamma, le LTC est activé et devient un lymphocyte T effecteur capable de tuer les cellules CIN ou cancéreuses exprimant des antigènes du HPV. La figure 14 présente l'une des moyens par lesquels les LTC reconnaissent les antigènes du HPV et tuent les cellules hôtes qui exprimant les antigènes du HPV. Les LTC ciblant les peptides HPV16 E6 et E7 sont plus fréquemment identifiés chez les femmes sans CIN que chez celles atteintes de CIN **(Sasagawa *et al.*, 2012).**

Une autre étude a montré que la réponse LTC à la protéine E7, était associée à l'élimination d'HPV16 **(Nakagawa *et al.*, 2010).**

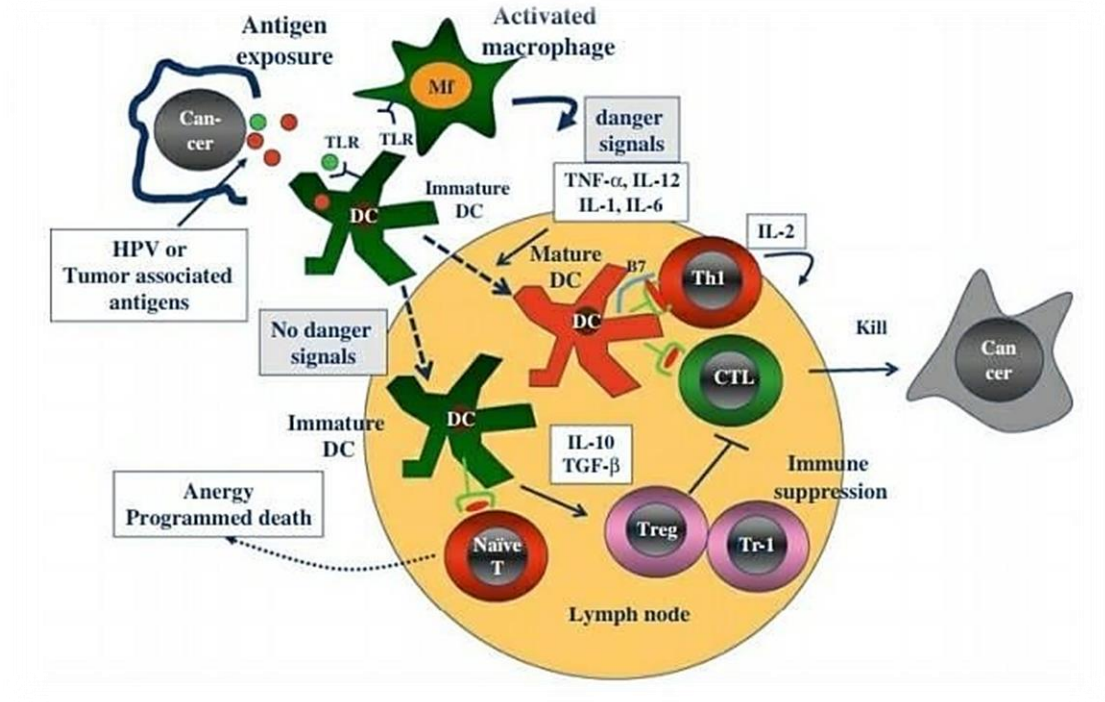


Figure 14 : Induction de l'immunitée a médiation cellulaire.

6.2.2. L'immunité Humorale :

Les cellules B mémoire qui réagissent à l'antigène du HPV sont stimulées soit par une liaison directe avec les cellules Th2 activées par l'intermédiaire de CD-40 ou indirectement par l'intermédiaire de cytokines, comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-6. IL-6. Les cellules B se différencient en plasmocytes, qui produisent des anticorps anti-HPV. Les anticorps HPV16 E4, E6, E7 et L1 ont été identifiés dans le sérum de femmes infectées par le HPV16 **(Stanley MA, 2009).**Ainsi, les anticorps anti-HPV16 E6 et E7 sont produits chez les femmes atteintes de CIN de haut grade et de cancer du col de l'utérus **(Sasagawa *et al.*, 2014).**

6.3.L'échappement :

Le HPV utilise de multiples stratégies d'évasion immunitaire à différents niveaux intracellulaires. Le cycle de vie du HPV est le principe principal utilisé par ce virus pour rester indétectable par l'hôte. Le virus n'a pas de protéines sécrétées ; les protéines virales sont exprimées à des faibles niveaux pendant l'infection, le virus n'induit aucune inflammation, aucune virémie et aucune mort cellulaire de l'hôte. **(Schiffman *et al.*,2016 ; Stanley, 2012).**

L'altération de la réponse immunitaire est le résultat d'un large et très efficace spectre de stratégies d'évasion immunitaire du HPV. Dans les paragraphes suivants, les stratégies d'évasion immunitaire intracellulaire seront abordées, notamment les altérations de l'expression des gènes, la fonction des protéines et le traitement des antigènes. Par la suite, les stratégies extracellulaires qui perturbent les fonctions des cellules immunitaires sont résumées.

6.3.1. L'expression des gènes :

Le génome ADN du HPV est petit, selon le type, il comporte généralement 8 cadres de lecture ouverts (ORF) codés par 8 000 paires de bases, comme le génome du HPV est petit, le virus utilise un mécanisme élégant pour tirer le maximum de ses informations génomiques. Le génome du HPV code pour les protéines précoces (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) et tardifs (L1 et L2) en fonction de leur expression au cours du cycle de vie viral **(Doorbar J *et al.*, 2015).**

6.3.1.1. Faible niveau d'expression génétique :

L'une des stratégies d'évasion immunitaire du HPV consiste à maintenir l'expression génétique virale précoce à un faible niveau, de sorte que les antigènes viraux sont très peu abondants. En outre, les protéines du HPV ne sont pas sécrétées. Dans les couches basales et inférieures de l'épithélium, l'expression précoce des gènes est maintenue à de faibles niveaux contrôlés par E2. Notamment, au cours de la progression de la maladie, lorsque le génome du HPV s'intègre, il en résulte souvent une perturbation du locus E2. À partir de ce moment, l'expression des gènes E6 et E7 du

HPV augmente. Ainsi, dans les lésions de haut grade et le cancer, l'expression d'E6 et E7 n'est plus atténuée, ce qui en fait des cibles idéales pour l'immunothérapie, Ces faibles niveaux d'expression des protéines virales peuvent entraver la détection des cellules infectées par les cellules infectées par les CPA locales et, par conséquent, l'induction d'une réponse immunitaire adaptative puissante dirigée contre les cellules infectées par le VPH **(McBride et Warburton, 2017 ; Isaacson Wechsler *et al.*, 2012).**

6.3.1.2. Les virus ne se forment que dans les couches épithéliales les plus externes, pas de mort cellulaire lytique :

Les virions hautement immunogènes et une expression plus élevée des protéines virales ne se produisent que dans les couches épithéliales supérieures. À ce stade, les kératinocytes infectés sont entrés dans la phase de différenciation terminale et les virions ne seront libérés que par le processus naturel d'excrétion cellulaire de la surface de l'épithélium. Dans ces couches proches de la surface épithéliale, les cellules immunitaires ont un accès limité, ce qui constitue un autre avantage permettant au VPH d'échapper à la reconnaissance immunitaire et à la réinfection. **(Stanley, 2012 ; Stern et Einstein, 2012)**.

6.3.1.3. Modification de l'expression génique dans les cellules hôtes : chimiokines, molécules d'adhésion et TLR

Le HPV perturbe également les mécanismes de méthylation de l'ADN pour modifier l'expression des gènes de la cellule hôte. La méthylation de l'ADN entraîne généralement une régulation négative de la transcription. On sait que le HPV E7 s'associe à la DNMT1 (ADN méthyl transférase 1), ce qui active l'activité méthyl transférase de l'enzyme **(Burgers *et al.*, 2007).**

Cicchini et al ont démontré que le promoteur de CXCL14 est hyperméthylé. Ce mécanisme est dépendant d'E7. La CXCL14 est une chimiokine importante qui orchestre l'attraction de nombreux lymphocytes, parmi lesquels les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules T, les cellules de Langerhans (CL) et les cellules dendritiques (CD) **(Cicchini *et al*, 2016)**.

Récemment, des preuves expérimentales ont été apportées d'une implication de E6 dans la transcription de l'interféron (IFN)-k, un IFN de type I exprimé uniquement dans les kératinocytes et les CD. L'étude a montré qu'E6 contribuait à la méthylation de novo près du site de transcription de l'IFN-k. L'E7 du HPV16 induit également la méthylation du promoteur de l'E-cadhérine. L'E-cadhérine est une molécule d'adhésion importante pour le déplacement des cellules de Langerhans dans l'épithélium stratifié, et sa perte entraîne le départ des CL de l'épithélium affecté **(Rincon-Orozco *et al*, 2009).**

La façon habituelle de perturber la fonction ou le trafic des protéines de l'hôte par les oncogènes du HPV se fait par interaction protéine-protéine. Dans ce contexte, il faut comprendre que les kératinocytes sont considérés comme des sentinelles immunitaires. Entant que partie de la peau, ils font partie de la première barrière physique que les pathogènes doivent traverser. Par conséquent, les kératinocytes sont capables d'induire des réponses multiples aux interférons et expriment également les TLR pour alarmer le système immunitaire des envahisseurs. **(Nasu Ket Narahara H, 2010).**

6.3.2. Dérégulation de la réponse IFN des kératinocytes :

La signalisation de l'interféron est fortement dérégulée dans les kératinocytes infectés par le HPV. Par la liaison de l'oncoprotéine aux facteurs de réponse à l'interféron (IRF), qui sont des facteurs de transcription des gènes induits par l'interféron. Les HPV16 et HPV18 E7 peuvent se lié au domaine de transactivation de l'IRF1. **(Park *et al.*, 2000 ; Um *et al.*, 2002).**

In vivo, les réponses de l'IRF1 sont régulées à la baisse en raison de l'expression d'E7, ce qui conduit à TAP1, l'IFN-βet la protéine chimiotactique monocytaire 1 (MCP1) réprimés. De même, IRF9 est ciblé par l'E7 du HPV16 par l'intermédiaire de son domaine d'association IRF(IAD) **(Antonsson A *et al.*,2006).**

Au cours de la signalisation de l'IFN-α, mais pas de l'IFN-β la tyrosine kinase 2 (Tyk2) est inhibé par le HPV18 E6 et faiblement inhibée par le HPV11 E6 .ces interféron sont ciblées parle HPV en de multiples points, ce qui met en évidence l'importance de la signalisation de l'interféron dans les réponses immunitaires antivirales **(Steinbach, A *et al*, 2017).**

6.3.3. Dérèglement des voies de signalisation cGAS-STING, TLR et NF-kB :

Récemment, on a découvert que le mécanisme de défense GASc-STING (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulateur des gènes de l'interféron). Contre les virus à ADN peut être ciblé par le HPV18

E7**(Lau et *al*, 2015).**

cGAS-STING a été découverte en 2013 par Chen et al. Le cGAS détecte l'ADN cytosolique, puis STING est recruté et induit un état antiviral au sein de la cellule. Il a été constaté que l'expression de TLR9 et sa fonction sont diminuées dans le cancer du col de l'utérus**, (Bates E *et al*, 2007)**, et a été induite à nouveau lorsque les oncogènes E6 et E7 ont été désactivés. Une autre voie importante dans la régulation de l'inflammation par les cytokines et les facteurs de croissance et de survie est la voie NF-kB. Dans le cancer du col de l'utérus et aussi du pénis, l'expression de NF-kB a était élevée et on pense qu'elle contribue au développement d'une inflammation chronique vers le cancer**(Senba *et al.*,2011).**

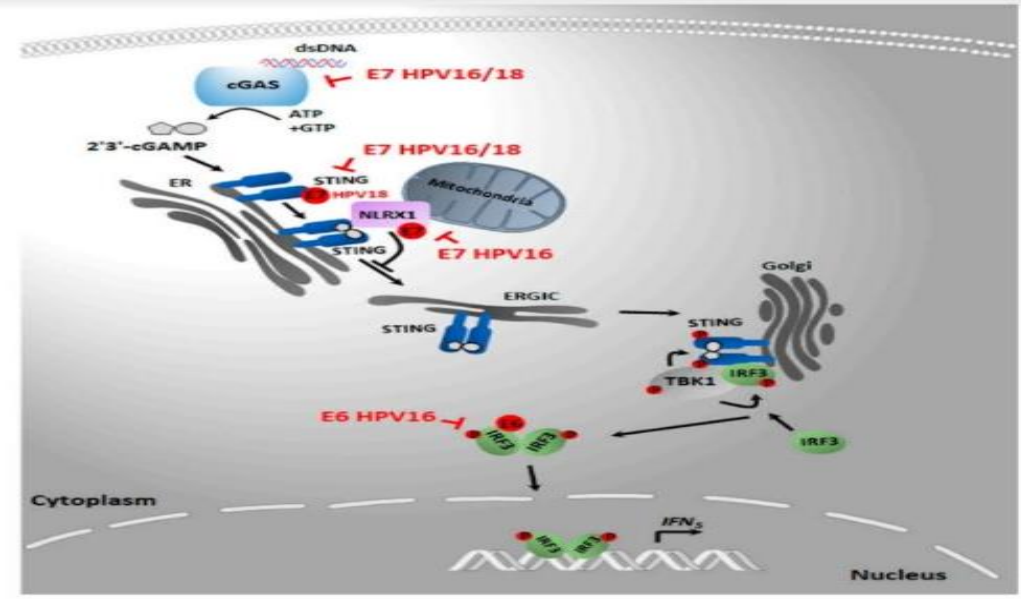


Figure 15 : Mécanisme de détection de l'ADN viral HPV par la voix de signalisation CGAS/STING /TBK1.**(Lo Cigno, I at al, 2020).**

6.3.4. Traitement des antigènes :

Le traitement efficace des antigènes de classe I du facteur majeur d'histocompatibilité (CMH) est indispensable aux réponses des cellules T CD8+ L'homologue humain du CMH est l'antigène leucocytaire humain (HLA). Les cellules T CD8+ sont souvent appelées cellules T cytotoxiques (LTC), car elles peuvent tuer directement les cellules infectées et sont donc cruciales dans la lutte contre les infections virales et les réponses anti tumorales. C'est pourquoi les virus ciblent souvent la machinerie de traitement de l'antigène (APM) pour empêcher la reconnaissance des cellules.

Le traitement de l'antigène commence dans le cytosol avec la dégradation des protéines intracellulaires par le protéasome/immunoprotéasome. Les peptides résultants, d'une longueur pouvant atteindre 16 acides aminés, sont transportés par le transporteur associé au traitement des antigènes (TAP) dans le réticulum endoplasmique (RE). Là, les peptides sont clivés par les aminopeptidases du réticulum endoplasmique (ERAP1 et ERAP2) à leur longueur optimale pour la liaison HLA. Le chargement du peptide sur le HLA de classe I est assisté par des chaperonnes telles que la calnexine et la tapasine. **(Leone *et al.*,2013).**

6.3.5. Le protéasome :

Le protéasome est le mécanisme de dégradation des protéines cytosoliques. Les protéines destinées à être dégradées dans une cellule, qu'elles soient d'origine cellulaire ou étrangère (par exemple, virale), sont clivées en peptides. Les sous-unités protéolytiques du protéasome sont remplaçables par des sous-unités inductibles par l'IFN gamma pour former des immunoprotéasomes. Les sous-unités de l'immunoprotéasome PSMB8 et PSMB9 dans le cytoplasme ont une expression réduite dans les cellules infectées par le HPV. On a constaté que l'expression de PSMB9 est réprimée par les virus HPV16 et HPV18 E7, tandis que on a observé que le promoteur du gène PSMB8 est fortement méthylés dans le cancer du col de l'utérus positif au HPV16**(Evans *et al.*, 2001 ; Hasim *et al*, 2012).**

6.3.6. Chargement de peptides :

Le transporteur TAP peut également être affecté par le HPV. Dans le cancer du col de l'utérus, l'expression de TAP1 et TAP2 a été signalée comme étant réprimée. La transcription de TAP1 peut être inhibée par le HPV16 E7 et, de plus, son promoteur est fortement méthylé dans le cancer du col de l'utérus HPV16-positif. De plus, une perte ou une perte partielle de l'expression des protéines du CMH de classe I, de la calréticuline, de la calnexine, de l'ERAP1, de la PDIA3 et de la tapasine a été décrite dans le cancer du col de l'utérus. **(Hasim*et al.*, 2001; 2012).**

L'altération de l'expression des composants de l'APM conduit à des modifications de la présentation des épitopes du HPV. Par exemple, Evans et al. Ont signalé que la présentation de l'épitope E6, dérivé du HPV16 dépendait de TAP. **(Leone *et al.*, 2013 ; Park *et al.*, 2000).**

6.3.7. Expression du CMH :

L'expression du CMH de classe I (CMH-I) est altérée au niveau transrationnel et pendant son trafic vers la surface cellulaire. Il a été démontré que E7 bloque directement le promoteur de la chaîne lourde du CMH-I. HLA-A et -B peuvent être retenus par un mécanisme de blocage de la chaîne lourde du CMH-I. mécanisme médié par E5 du HPV16 à l'intérieur de la cellule. Au contraire, HLA-C et HLA-E ne sont pas influencés par E5. Le site hydrophobe de la protéine E5 peut interagir avec les paires de leucine dans le premier domaine transmembranaire de la chaîne lourde du CMH-I. Par ailleurs, E5 maintient le CMH-I dans l'appareil de Golgi en alcalinisant les vésicules. Un troisième mécanisme a été à également été décrit. L'E5 du HPV16 peut se lier à la calnexine, qui aide au repliement correct de la MHC-I naissante, ce qui permet de maintenant le CMH-I dans le RE. **(Alberset *al.*, 2005 ; Boer *et al.*, 2007).**

Outre les mécanismes intracellulaires d'évasion immunitaire, le HPV est également capable de perturber les réseaux immunitaires cellulaires qui sont essentiels pour éliminer efficacement le virus. Le HPV entrave efficacement les CPA telles que les CD et les cellules de Langerhans, ainsi que les cellules effectrices, notamment les cellules NK et T. Presque toutes les stratégies d'évasion immunitaire sont présentes pendant les infections et dans les tumeurs provoquées par le HPV. Pourtant, outre les stratégies d'évasion immunitaire au cours de l'infection, Les tumeurs causées par le HPV emploient des stratégies supplémentaires pour se cacher du système immunitaire de l'hôte **(Steinbach *et al.*, 2017).**

6.3.8. Les cellules présentatrices d'antigènes :

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) constituent le lien crucial entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Et elles sont précisément inhibées par le HPV. Les cellules de Langerhans sont des CD immatures résidant dans l'épiderme et les couches épithéliales superficielles de la muqueuse. Elles induisent des réponses immunitaires adaptatives en détectant les structures virales par reconnaissance des formes grâce à leurs TLR **(Stern, 2005).**

En 2002, Kast et al. Ont observé que les CL ne sont activés par les particules de type viral (VLP) du VPH et qu'elles ne peuvent pas amorcer les lymphocytes T En conséquence de la régulation négative de l'E-cadhérine sur les kératinocytes infecté **(Laurson *et al*, 2010).**

Les CL quittent le tissu infecté. Récemment, il a été démontré dans un modèle de souris que la protéine E7 seule est également suffisante pour réduire les CL dans la peau **(Jemon *et al.*, 2016).**

6.3.9. Les cellules T :

Pour une élimination efficace du HPV, une réponse robuste des cellules T-helper (Th) et des cellules T cytotoxiques (CTL) est nécessaire **(Stanley, 2006)**.

Il existe deux types de réponses Th, Th1 et Th2. Les réponses Th1 sont généralement dirigées contre les agents pathogènes intracellulaires et favorisent une réponse pro-inflammatoire, tandis que les réponses Th2 sont généralement induites lors d'infections par des agents pathogènes extracellulaires, jouent un rôle dans les réactions allergiques et ne sont pas pro-inflammatoires. Il est intéressant de noter que le HPV est capable d'interférer avec la polarisation Th1/Th2. de la réponse immunitaire **(Moerman-Herzog et Nakagawa, 2015).**

Dans les lésions précoces induites par le HPV, les cytokines associées à la réponse immunitaire de type Th2 telles que l'interleukine IL-6 et l'IL-10, sont détectées et seulement une faible ou aucune réponse Th1 médiée par l'IFN-gamma. Au contraire, les lésions épithéliales de haut grade présentent des niveaux régulés du facteur de nécrose tumorale (TNF)-α et des niveaux élevés de cytokines associées à Th1 et Th2, reflétant une réponse immunitaire non coordonnée à un stade avancé de la maladie. Le passage de Th1 àTh2 au cours des lésions précoces peut perturber la

reconnaissance immunitaire appropriée du virus et ainsi favoriser la persistance et la progression de la maladie. **(Moerman-Herzog *et al*, 2015 ; Azar *et al.*, 2004).**

6.3.10. Les macrophages associés à la tumeur, cellules suppressives dérivées des myéloïdes et cellules T régulatrices :

Pour échapper à la reconnaissance immunitaire, les tumeurs induites par le HPV créent un environnement immunosuppressif similaire à celui de nombreux autres types de tumeurs. Des types de cellules immunosuppressives telles que les macrophages associés aux tumeurs(TAM), les cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC) et les cellules T régulatrices(Treg) sont recrutées pour infiltrer la tumeur**(Mantovani *et al.*, 2009 ; Lepique AP *et al.*, 2009).**

La population hétérogène de TAM est principalement constituée de macrophages au phénotype de type M2. Ces derniers sont connus pour inhiber les réponses des cellules T anti tumorales, attirer les Tregs et sécréter les cytokines immunosuppressives IL-10 et le facteur de croissance tumorale bêta (TGF-β). Les MDSC produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Bien que le rôle des MDSC dans les tumeurs causées par le HPV n'ait pas été entièrement élucidé, on pense que les ROS inhibent l'activation des cellules T en régulant à la baisse la chaîne CD3f du complexe TCR. En outre, les Tregs, acteurs importants de la tolérance périphérique, sécrètent des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGFβ et peuvent directement inactiver les cellules T, par exem

Partie Pratique

Matériels et Méthodes

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

1. Présentation du travail :

Notre étude a été réalisé au niveau de l'Etablissement Public de Santé de Proximité (EPSP) de la ville de Médéa ciblant les femmes ayant subi un dépistage des lésions au niveau du col de l'utérus,sur une période de 2 mois (Mars et Avril 2021).

L'objectif de cette étude consiste à révéler les principales caractéristiques épidémiologiques notamment l'incidence des différentes lésions cervicales ainsi que l'identification des cofacteurs de risque associés au développement de ces lésions.

2. Méthodologie du travail :

Type et population de l'étude :

Le travail s'articule sur une analyse rétrospective et descriptive des profils épidémiologiques de16615femmesportantes de lésions du col de l'utérus diagnostiquées via un examen cytologique du Frottis Cervico-Vaginal au niveau du laboratoire de dépistage du cancer du col utérin dans l'EPSP de Médéa de l'année 2006 jusqu'à 2019.

Région de l'étude :

L'étude couvre principalement les femmes de la ville de Médéa, ainsi que quelques femmes qui sont venues d'autres communes et daïras.

Les objectifs de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive des cas positifs des femmes ayant subit un examen cytologique dans le cadre du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus à Médéa.

L'objectif principal est de déterminer le profil épidémiologique de ces femmes porteuses de lésions précurseurs ; notamment l'incidence, la prévalence et leurs évolutions au cours des années ce qui permettra de mieux comprendre la situation épidémiologique de cancer du col et de ses lésions précancéreuses dans cette région.

De plus, l'objectif de cette étude et d'identifier les facteurs de risque associés au développement des lésions précurseurs dans le col utérin dans notre région et estimer leurs corrélations avec l'apparition des lésions et leurs types ; à savoir l'age, l'age au mariage, la parité, le nombre de grossesses, la ménopause, la contraception et le tabagisme.

Source des données analysées :

Les données des femmes qui consultaient l'EPSP pour l'analyse du Frottis Cervico-Vaginal, ont été extraites à partir des fiches correspondant à chaque femme.

Les fiches contiennent un questionnaire à remplir quant à l'âge de la femme, son statut marital, le résultat du frottis, son statut hormonal et d'autres informations (voir l'annexe1).

Analyse et traitement des données :

Durant les 14 années (2006 – 2019), 16615 femmes se sont présentées pour l'analyse du frottis sanguin dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin. Toutes ces fiches ont été filtrées afin de sélectionner les cas positifs.

Les données correspondantes à chaque femme poteuse de lésion ont été extraites, saisies et traitées ensuite par le logiciel Excel permettant l'analyse de ces données et définir ainsi les particularités épidémiologiques et caractéristiques de notre échantillon.

Résultats et discussion

1. Types des lésions :

Notre travail est une étude rétrospective qui compte au total2333 femmes déclarées porteuses de lésions cervicales dans la région de Médéa. Les femmes sont réparties selon le type et le degré de la lésion. Les résultats sont représentés dans le tableau et l'histogramme suivants :

Tableau 4 : Répartition des femmes selon le type de lésion :

Diagnostic	Nombre des femmes atteintes	Pourcentage
ASC-US	907	38.88%
AGUS	127	5.44%
ASC-H	36	1.54%
Lésion de bas grade	1233	52.85%
Lésion de haut grade	30	1.29%
TOTAL	**2333**	100%

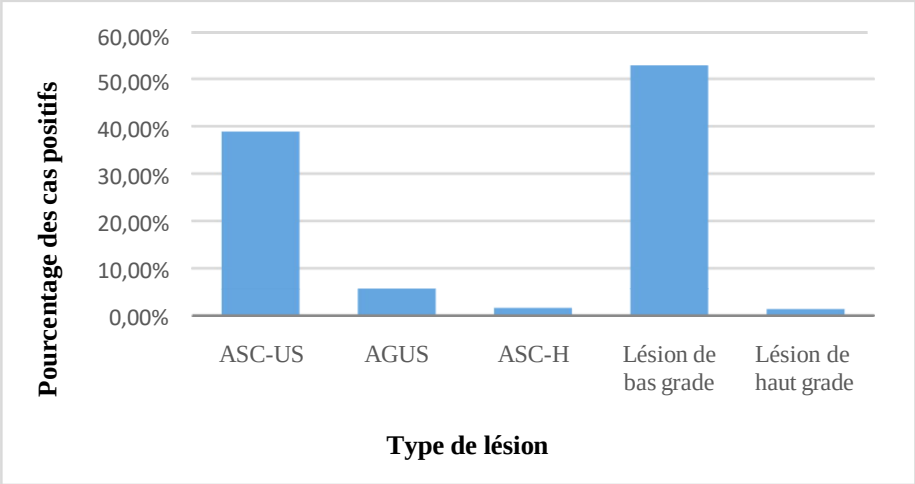


Figure 16 : La répartition des femmes atteintes selon les types de lésion.

Nous avent relevé dans notre population d'études, une dominance des lésions de bas grade avec 52.85% soit 1233 cas suivie par les lésions d'ASC-US 38.88% soit 907 patientes alors que les lésions de haut grade était la plus réduit dans notre étude 1.29% (30cas).

2. La répartition selon les années :

L'étude rétrospective, menée sur les femmes porteuses des lésions cervicales dans la région de Médéa, s'étale sur une période de14 ans, allant de l'année 2006 jusqu'à 2019.

Les résultats de la répartition des femmes atteintesau long des années sont représentés dans l'histogramme ci-dessous :

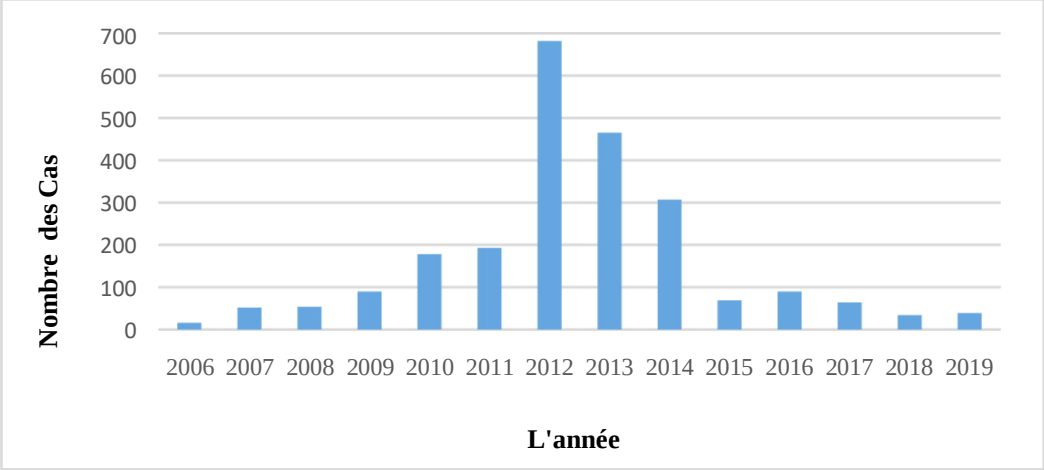


Figure 17 : la répartition des femmes atteintes selon les années.

La prévalence des femmes atteintes selon les années :

Afin de bien évaluer la situation épidémiologique des lésions cervicales chez les femmes de la région de Médéa, il est important de représenter aussi le pourcentage des femmes déclarées positives au long des années par rapport au nombre des femmes qui se sont présentées pour l'examen cytologique et qui était un total de 16615 femmes suspectées d'avoir une lésion au niveau du col utérin.

Les résultats sont représentés dans l'histogramme et le tableau suivants :

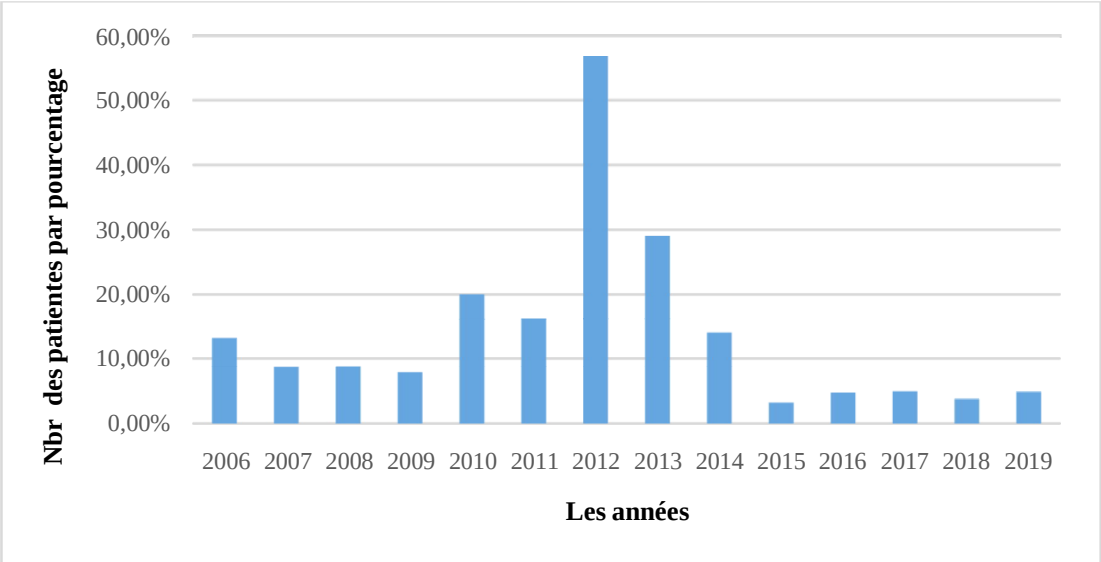


Figure 18 : Le pourcentage des femmes atteintes pour chaque année.

Tableau 5 : Le pourcentage des femmes atteintespour chaque année.

Année	Nombre total des femmes	Nombre des femmes atteintes	Pourcentage
2006	122	16	**13.11%**
2007	580	52	**8.69%**
2008	619	54	**8.72%**
2009	1146	90	**7.85%**
2010	889	178	**20.02%**
2011	1199	193	**16.09%**
2012	1200	682	**56.83%**
2013	1600	465	**29.06%**
2014	2200	307	**13.95%**
2015	2160	69	**3.19%**
2016	1900	90	**4.73%**
2017	1300	64	**4.92%**
2018	900	34	**3.77%**
2019	800	39	**4.87%**

Le pourcentage de la répartition des cas dans chaque année présent que : le pourcentage le plus élevée a été remarquée dans l'année 2012 avec un pourcentage de 56.83% suivi par l'année 2013 avec 29.06% et l'année 2010 avec un pourcentage de 20.02% par contre un faible pourcentage a été remarquée dans les années de 2006 à 2009 et de 2015 au 2019.

Le cancer du col de l'utérus est l'une des principales maladies oncologiques de fréquence et de mortalité chez la femme, en même temps l'une des plus faciles à prévenir et permettant un diagnostic précoce. A cet effet, il est demandé de mettre en place dans le pays la vaccination obligatoire, ainsi que le dépistage obligatoire pour les femmes. Ils pensionnent que la résolution de la question du dépistage de masse et de la détection précoce du cancer du col de l'utérus aura pour résultat de réduire l'incidence du carcinome du col de l'utérus. À cet égard, l'enquête prospective menée sur une période de 25 ans au Royaume-Uni, où ils ont établi que lors d'un dépistage régulier des femmes, le taux de mortalité du cancer du col de l'utérus pourrait être évité de 80 % est indicatif à cet égard (Landy R et al ,2016)

Une campagne efficace est également nécessaire pour accroître le niveau de sensibilisation des femmes sur l'importance du dépistage ainsi que les connaissances sanitaires des jeunes sur la détection précoce et la prévention des maladies sexuellement transmissibles et à travers elles du cancer. Ces dernières années, des études sur la culture de la santé de la population, les attitudes et les compétences ont été menées, ce qui donne à penser que le travail va dans la bonne direction (Irmov V, 2018).

Toutefois, environ 85 % des décès dus au cancer du col de l'utérus dans le monde pays sous-développés ou en développement, et le taux de mortalité est 18 fois plus élevé chez les personnes à faible et moyen revenu pays par rapport aux pays plus riches (Bray F et al, 2018)Où les taux d'incidence et de mortalité régionaux les plus élevés sont Afrique (Olorunfemi G et al).

Une étude en Bulgarie montrée Incidence élevée et prévisions défavorables decancer du col de l'utérus définit son importance commeproblème considérable des soins de santé modernes. Quemalignité est la quatrième plus rencontréemaladie parmi les femmes en Bulgarie. Leur enquêteétabli que l'incidence en Bulgarie estsupérieur à la moyenne européenne, ce quiune des premières places de l'Union européenne (Ministry of Health)

Une autre étude en Algérie, 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) (Bouzekrini M et al, 2010)

En Algérie, les recommandations du groupe national d'experts mis en place pour une bonne couverture sont : l'enregistrement du vaccin , son introduction dans le programme national d'immunisation, sa mise à disposition dans les EPSP pour les personnes démunies et en pharmacie sur prescription médicale avec remboursement par la sécurité sociale, la mise en place de programmes pérennes d'information de sensibilisation, et d'encouragement à la vaccination, une stratégie d'immunisation de rattrapage visant à assurer que les adolescentes plus âgées et ,les jeunes femmes puissent bénéficier de l'immunisation.

L'âge du rattrapage recommandé va de 13 ans à 26 ans ; les femmes âgées de plus de 26 ans peuvent aussi bénéficier de la vaccination pour la prévention de l'infection par le HPV et de la pathologie associée. Un vaccin HPV 16 et 18 administré aux jeunes adolescentes, non encore exposées aux virus, protègerait du cancer du col dans 75 % des cas, cet effet serait perceptible dès les huit à dix ans après la vaccination avec diminution des frottis anormaux évalués à 85 % dans cette population (Bouzekrini M et al, 2010).

En France, comme dans la majorité des autres pays industrialisés, l'incidence et la mortalité par CCU ont considérablement diminué au cours des dernières décennies (Binder-Foucard F et al, 2014). Cette diminution est attribuée à l'utilisation à large échelle du dépistage cytologique par frottis cervico-utérin (World HealthOrganization-International Agency for Research on Cancer 2005).

Le ralentissement de la baisse de l'incidence et de la mortalité et l'effet de cohorte sont probablement dus à une augmentation de l'exposition aux HPV-HR et à une exposition à un âge plus précoce à ces virus, résultant de modifications dans les comportements sexuels des générations de femmes nées après la seconde guerre mondiale (libération sexuelle dans les années 1960-1970). Des études finlandaises réalisées à partir de biobanques de sérum de femmes enceintes indiquent que les HPV-HR se sont propagés de façon épidémique au cours des années 1980 et 1990, parallèlement à l'augmentation de l'activité sexuelle des femmes (Laukkanen P et al, 2003 ; Lehtinen M et al, 2006).

Le cancer du col de l'utérus (CC) est une maladie largement évitable, mais son incidence mondiale est élevée avec environ 528 000 cas signalés en 2012(1). Plus de 80 % de ces cas se situent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Au niveau mondial, le CC est la quatrième cause de mortalité par cancer chez les femmes, mais il est la première cause de décès par cancer chez les femmes en Afrique subsaharienne.

En 2012, le taux d'incidence standardisé pour l'âge (TISA) estimé dans les régions d'Afrique orientale, australe, moyenne et régions d'Afrique de l'Est, du Sud, du Moyen-Orient et de l'Ouest étaient respectivement de 42,7, 31,5, 30,6 et 29,3 cas pour 100 000 femmes. Contre 4,4, 5,5 et 6,6 pour 100 000 femmes en Asie occidentale, en Australie/Nouvelle-Zélande et en Amérique du Nord respectivement. (Ferlay J et al, 2014).

Ces disparités ont été attribuées à des différences dans les échelles des programmes de prévention de la CC, qui comprennent l'éducation à la santé sexuelle et reproductive, les campagnes de vaccination, l'accès au dépistage de la CC, l'intégration des systèmes de santé et la gestion du virus de l'immunodéficience humaine (Denny L et al, 2014)

De 2000 à 2009, la plus forte augmentation de l'AAPC pour l'incidence des CC a été observée chez les femmes 25 - 49 ans (AAPC : 1,1 % à 3,1 %,). Au cours de la même période, la plus grande diminution de incidence a été observée chez les adolescents (15-19 ans) (AAPC = -12,3 %, IC 95 % : -15,89 à - 8,50 ; valeur P <0,001) et des diminutions moins importantes ont été observées chez les femmes âgées de 50 à 64 ans (intervalle AAPC : -1,04 % à -3,0 %,).

Les taux d'incidence chez les femmes âgées de 20 à 24 ans et de 65 à 74 ans étaient relativement stables.

Au cours de la période d'étude de 9 ans (2004 - 2012), 25 101 décès dus à la CC ont été enregistrés et le nombre moyen de décès par an était de 2 789. Environ un tiers (35,7 %) des décès dus à des CC sont survenues chez des femmes en âge de procréer (15 à 49 ans).

Ils ont observé deux phases dans les tendances de la mortalité : il y a eu une baisse initiale moyenne de 3 % par an des taux de mortalité de 2004 à 2008 (AAPC= -3,0 %, IC à 95 % : -3,04 à -3,55 ; P<0,001) et une légère augmentation ultérieure de 0,8 % par an de 2008 à 2012 (AAPC = 0,8 % ; IC 95 % : 0,76 à 0,81 ; P<0,001) L'incidence de la CC a diminué de 3 % par an entre 2004 et 2008, puis a augmenté de 0,8 % par an entre 2001 et 2009. Mais a ensuite augmenté de 0,8 % par an de 2008 à 2012. (Olorunfemi, G et al, 2018).

La légère augmentation de la mortalité par cancer entre 2008 et 2012 pourrait être due à une amélioration de la déclaration et de l'enregistrement des décès par cancer dans le pays (Joubert J et al, 2013).

Dans notre étude, nous observons une incidence très faible des cas dans les années entre 2006 et 2008 probablement en rapport avec une sensibilisation défiante au près des patientes ou paramètres à faibles ressources. Par contre une augmentation massive de nombre des cas en 2012 peut être à cause de la conscience des patientes ou le niveau socio-économique

Puis on observe la diminution de nombre des cas dans les dernières années de 2015-2019 probablement à cause de la détection précoce par le dépistage et cela grâce à la prise de conscience de l'importance de ce dernier .

3. La répartition des femmes atteintesà travers les daïras de la wilaya de Médéa :

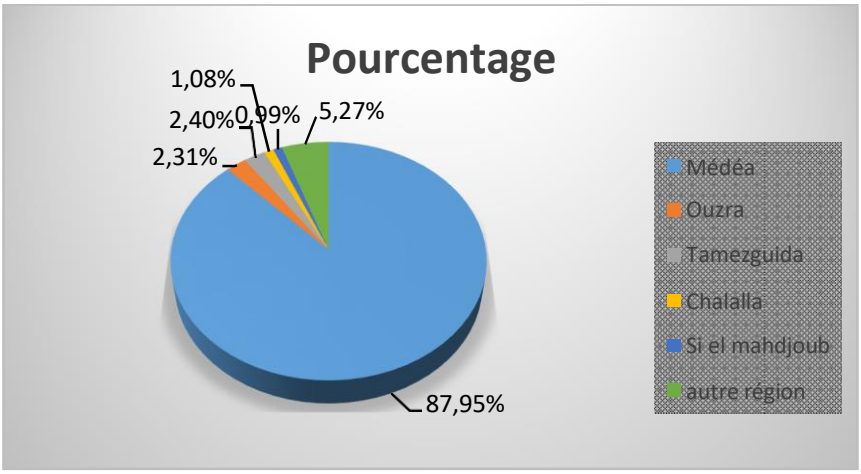


Figure 19: La répartition des femmes atteintes à travers les différentes daïras.

La répartition géographiquemontre que le grande nombre des cas a été suivi au niveau de la daïra de Médéa avec 87.95% puis on trouve la daïra de Tamezguida en deuxième place avec une fréquence de 2.4%puis Ouzra avec 2.31% par contre on note une faible fréquence a plusieurs daïra comme Sidi Naamen, Kasr El Boukhari , Chahbounia et autre daïra de 0.04%.

4. Caractéristiques de l'échantillon d'étude :

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but d'identifier les principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin. Il s'agit en fait d'une maladie multifactorielle avec intrication de plusieurs cofacteurs, dont l'essentiel est l'infection au papillomavirus humain qui est le plus souvent majoré par une absence ou une mauvaise compliance au dépistage.

L'âge :

A l'exception de 63 femmes dont l'âge n'était pas mentionné, l'âge des femmes contenues dans notre étudevarie entre 19 et 82 ans. Notre échantillon est subdivisé en classes d'âge d'une amplitude de 10 ans. La répartition en nombres et pourcentagesest représentée dans le tableau et l'histogramme suivants :

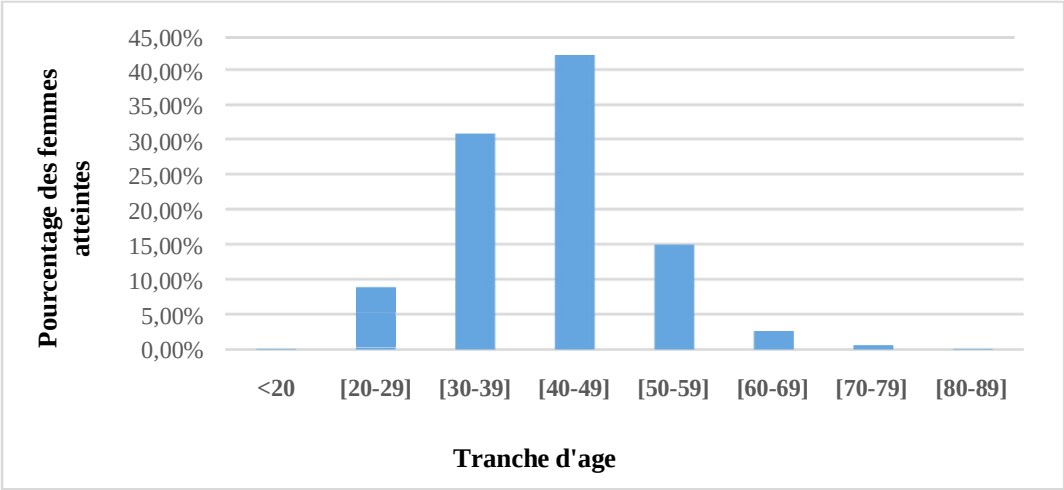


Figure 20 : la répartition des femmes selon l'âge.

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge :

L'âge	Nombre des patientes	Pourcentage
<20	2	0.09%
[20-29]	201	8.85%
[30-39]	699	30.8%
[40-49]	955	42.07%
[50-59]	339	14.93%
[60-69]	58	2.56%
[70-79]	14	0.61%
[80-89]	2	0.09%
TOTAL	**2270**	100%

Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge et ce à partir de 14ans avec une moyenne d'âge de 41.8 ans.Un pic correspondant à la tranche d'âge la plus touchée se situe entre [40-49] ans, qui représentent 42.07% de notre série.

Mazarico et al ont montré que les patientes HPV-positives étaient plus jeunes (âge moyen 32,3 ans) que les femmes séronégatives pour le VPH (39,8 ans).

Une enquête longitudinale néerlandaise portant sur 2 065 femmes âgées de 18 à 29 ans a indiqué qu'au moment du recrutement, la prévalence de VPH à faible et à haut risque était de 8,9 % et de 11,8 %, respectivement (Schmeink CE et al, 2010).

Une étude faite par Berit Andersen et al, dans le but d'étudier le prévalence du HPV chez les femmes âgées au Danemark parce que dans des pays comme le Danemark, l'incidence du cancer du col de l'utérus est actuellement relativement élevée chez les femmes âgées, alors que le dépistage systématique arrête à l'âge de 65 ans. Dans ce contexte, toutes les femmes âgées de 69 ans et plus ont été invitées à se soumettre à un dépistage du virus du papillome humain (VPH) au Danemark en 2017.

Ils ont identifiés des femmes à partir du registre central de la population et personnellement invitées par courrier numérique ou ordinaire à faire prélever un échantillon de dépistage par leur médecin généraliste.

Dans quatre régions, les échantillons ont été testés pour le haut risque (HPV) avec le test cobas 4800 HPV-assay, et dans la dernière région avec le test BD On clarity HPV-assay.

Le taux de participation, la prévalence des HPV à haut risque et la proportion d'échantillons positifs aux HPV16, HPV18 et autres types de HPV à haut risque ont été analysés

D'autres types de HPV à haut risque ont été calculés par groupes d'âge de 5 ans.

Les résultats étaient 455 612 femmes invitées et 30,2% (intervalle de confiance de 95 (IC) 30,0-30,3) ont participé. L'âge moyen des participantes était de 74,6 ans. Dans l'ensemble, 4,3 % (IC 95 % : 4,1-4,4) des participantes étaient positives au VPH, dont 24 % au VPH 16/18. La prévalence du VPH a légèrement diminué, passant de 4,5 % chez les femmes âgées de 69 à 73 ans à 3,1 %. chez les femmes âgées de 84 à 88 ans, mais était de 5,2 % dans le très petit groupe de participantes âgées de 89 ans et plus.

A la fin ils ont conclus que l'invitation au dépistage du VPH a été bien reçue par les femmes âgées. La prévalence du VPH diminue légèrement avec l'âge.

Aucun rebond de la prévalence du VPH après la ménopause n'a été constaté lorsque nos données ont été combinées avec des données danoises précédemment publiées sur des femmes plus jeunes.

L'incidence actuelle relativement élevée du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées ne se reflète pas dans la prévalence du VPH. (Andersen et al, 2019).

Dans une étude cas témoin qui a été réalisé sur 759 femmes âgé entre 15-65ans, La positivité du HPV a augmenté de 2,6 % parmi les quelques femmes de moins de 25 ans jusqu'à 8,1 %

chez les femmes de 45 ans ou plus. (Hammouda, D et al, 2010).

Selon Franceschi S et ces auteurs, l'âge ne semblait pas être associé à la positivité du VPH. (Franceschi S et al, 2009).

Une étude faite par M.B Larsen et al, en 2016 dans la région centrale, un certain nombre de femmes précédemment, à tort exemptées de l'invitation au dépistage ont été invitées en 2013.

Au moment de l4invitation, le groupe comprenait 5976 femmes âgées de 70 ans et plus, parmi Lesquelles 70 ans et plus, dont 8,1 % ont été testées pour le VPH, et 4,9 % (IC 95 % 3,2-7,2) des femmes testées étaient positives au VPH. (M.B.Larsen et al, 2016)

Le risque de cancer à un stade avancé était plus élevé chez les femmes plus âgées. De même, au Soudan, l'âge plus avancé un prédicteur indépendant du cancer du col de l'utérus à un stade avancé (Mwaka, A. D et al, 2016).

Dans notre série, nos résultats sont comparables à ceux obtenus par Hammouda et al avec une moyenne d'âge de 41.8 ans, et des extrêmes de 14 à 82 ans. La tranche d'âge la plus touchée était entre 40 et 49 ans.

Ceci peut être expliqué dans notre contexte par la consultation souvent tardive de nos patientes.

L'Âge au mariage :

Parmi les 2333 femmes atteintes contenues dans notre étude, seulement 1023 femmes pour lesquelles l'âge au moment de leurs mariages était mentionné et qui varie entre 12 et 39 ans. L'échantillon est subdivisé en classes d'âge d'une amplitude de 5 ans. La répartition en nombres et pourcentagesest représentée dans le tableau et l'histogramme suivants :

Tableau 7 : La répartition des femmes atteintes selon l'âge au mariage.

L'âge au mariage	Le nombre des patientes	Pourcentage
<15 ans	10	1.31%
[15-20]	490	45.48%
[21-25]	391	35.91%
[26-30]	103	13.5%
[31-35]	23	3.01%

[36-40]	6	0.79%

TOTAL	**1023**	100%

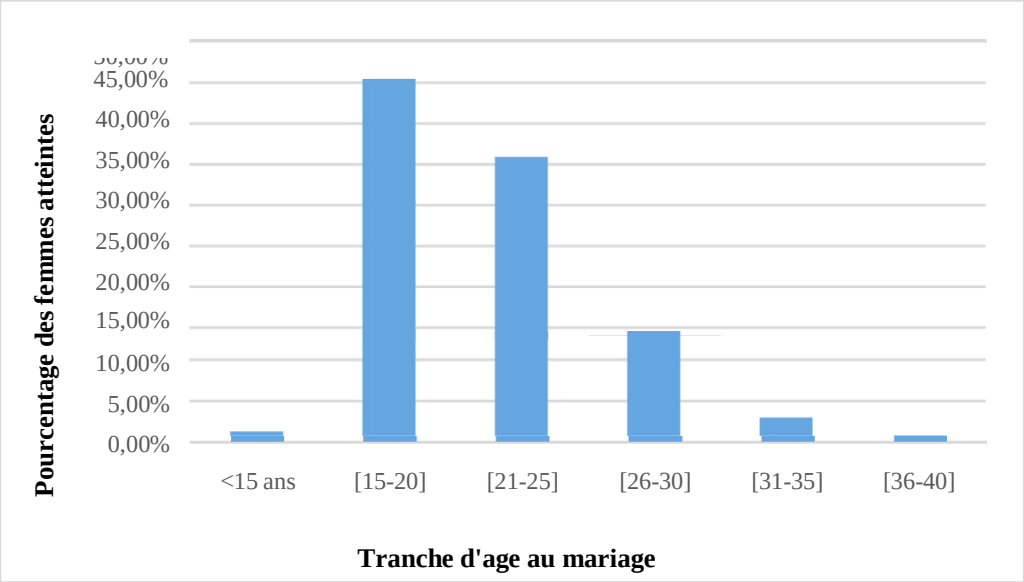


Figure 21 : la répartition des femmes selon l'âge au mariage.

Nos résultats mettent en évidence, dans notre étude, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage.En effet, le mariage avant l'âge de 20 ans était noté dans 46.79% des cas.

Plusieurs études ont montré une association significative entre la précocité des rapports sexuels et la survenue des lésions précancéreuses.

Une étude réalisée en Thaïlande en 2012 montrait un risque plus élevé de de survenue des lésions cancéreuse chez les femmes ayant aux leur rapports avant 18 ans WannapaSettheetham-IshidaSitakanNatphopsuk et al, 2012).-

Selon Almonte et al, le fait d'avoir un premier rapport sexuel à un âge précoce et le fait d'avoir plusieurs partenaires sexuels au cours de la vie augmentaient le risque d'avoir un VPH à haut risque. (Almonte et al, 2011).

Ceci rejoint l'étude deRibero, A.A at al, qui ont constaté que parmi Les événements précoces susceptibles de modifier le potentiel cancérigène de l'infection par le VPH l'âge précoce au premier rapport sexuel, qui est un indicateur d'une plus longue durée d'infection persistante par le VPH (Ribero, A.A et al, 2015).

D'autre part, l'étude de Yang, J et al, sur les facteurs de risque de cancer utérin sur 10086 femmes âgées de moins de 65 ans a révélé que le risque d'infection par le VPH-HR dans le

groupe dont l'âge au premier rapport sexuel était ≤23 ans était de 83,6 % de celui du groupe des femmes ayant eu leur premier rapport sexuel à un âge supérieure à 23 ans ,et que cette population devraient être considérées comme une population clé pour la prévention de l'infection par le HR-HPV. (Yang, J et al, 2019)

Ainsi que EmboloEnyegue Elisée Libert et al, ont montré que la prévalence des lésions précancéreuses augmentait avec la précocité des rapports sexuels (EmboloEnyegue Elisée Libert et al, 2017).-

Selon une l'étude qui a été fait par Hammouda D et al sur 759 femmes mariées âgées de 15 à 65 ans provenant de la population générale d'Alger, l'âge au premier rapport sexuel, qui facteurs de risque de cancer utérin ne semblaient pas être associés à la positivité du VPH (Hammouda D et al, 2010)

L'âge précoce au premier rapport sexuel, qui peut être un marqueur du nombre total de partenaires sexuel, est également associé au risque de progression de la maladie chez les personnes séropositives pour le VPH (Mosciscki AB, 2007).

Dans une étude cas témoin qui a été fait sur 92 femmes avec des lésions précancéreuses, montre qu'il y avait une différence significative entre les groupes en termes d'âge au moment du mariage. La majorité des femmes se sont mariées avant l'âge de 20 ans (78.8%) de la population. (Guidelines for cervical cancer screening programme, 2018).

L'âge de mariage précoce (avant 20 ans) a été constaté dans 45.48% des patientes de notre série. Ces observations rejoignent d'autres rapportées par **(Guidelines for cervical cancer screening programme)** qui ont trouvé un taux de mariage précoce dans 78.8% de leur série et celui de **(Yang, J et al)** qui montrent que des rapports sexuels précoces avaient un risque 2,2 fois plus élevé de développer des lésions cancéreuses.

Ces observations permettent de conclure que l'activité sexuelle précoce accroit significativement le risque du cancer du col de l'utérus puisque des changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions précancéreuses

La parité :

Parmi les 2333 femmes atteintes contenues dans notre étude, et qui sont toutes des femmes mariées, la parité était mentionnée pour 2029 femmes. La parité de ces femmes varie entre 0 à

16. L'échantillon est subdivisé en classes d'amplitude de 3 enfants. Les résultats sont représentés dans le tableau et l'histogramme suivants :

Tableau 8: La répartition des femmes atteintes selon la parité.

Parité	Nombre des patientes	Pourcentage
0	53	2.61%
[1-3]	897	44.21%
[4-6]	905	44.60%
>7	174	8.58%
TOTAL	**2029**	100%

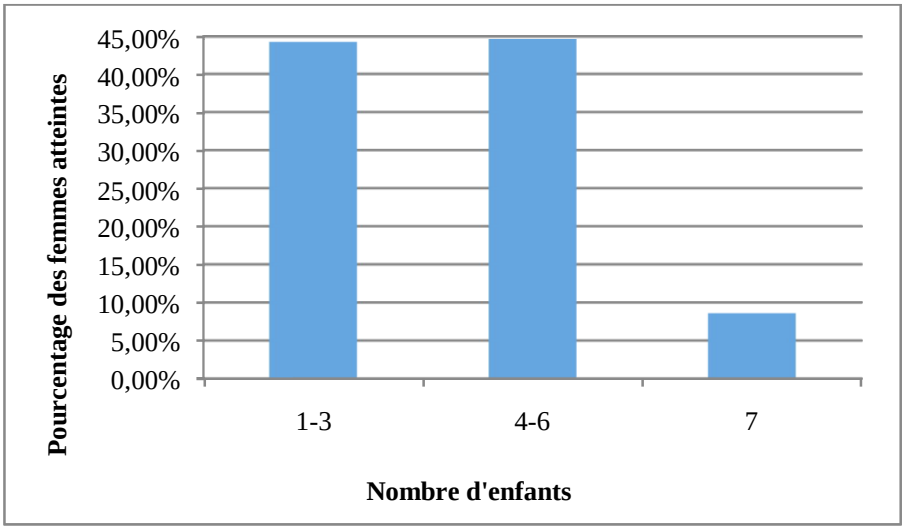


Figure 22 : la répartition des femmes atteintes selon la parité.

Nous avons relevé, dans notre population d'étude, une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en fonction du nombre de parité, dont le groupe des femmes sans enfants était le plus réduit, alors que les femmes ayant 1 à 3 enfants et les femmes ayant 4 à 6 enfants représentaient l'incidence la plus élevée avec pratiquement le même pourcentage, soient 44.21% (897 cas) et 44.60% (905cas), respectivement.

Des études antérieures ont signalé une association positive entre la parité et le cancer du col de l'utérus (Castellsagué X et al, 2003 ; Hinkula M et al, 2004 ; Abacjew-Chmylk AO et al, 2016). Plusieurs d'autres études ont montré que la parité à terme augmente le risque de cancer

invasif du col (Kim et al, 2012 ; Muñoz et al, 2002).

Une vaste étude de cohorte menée à Taïwan a signalé qu'une parité vaginale élevée n'est pas un facteur de risque de cancer du col de l'utérus. (Liao SF et al ,2012)

D'autres études épidémiologiques ont examiné le rôle de différents facteurs démographiques, sexuels et reproductifs dans la progression de l'infection par le VPH vers le carcinome cervical (Castellsagué X et al, 2003 ; Luhn P et al, 2013 ; Misra JS et al, 2006).

Cette analyse systématique et cette méta-analyse ont examiné le rapport de cotes groupé de l'association entre la parité multiple et le carcinome cervical. Dans cette méta-analyse, une parité élevée est associée à un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus.

Dans une étude épidémiologique internationale collaborative sur le cancer du col de l'utérus, une Corrélation directe entre le risque de cancer du col de l'utérus et la parité et l'âge de la mère lors de la première grossesse (González et al, 2006).

Il existe également des hypothèses selon lesquelles les traumatismes subis par le col de l'utérus au cours de l'accouchement par voie vaginale pourraient être une explication possible de l'association positive entre le cancer du col de l'utérus et la parité (Hildesheim A et al, 2001 ; BRINTON LA et al, 2004).
L'étude de Herrero, R et al, conclu que le risque de cancer du col de l'utérus augmente de façon significative avec augmentation du nombre d'accouchements (Herrero, R et al, 2001).

Le risque d'infection par HPV à haut risque dans le groupe ayant eu un nombre de naissances ≥3 fois était 1,228 fois plus élevé que celui du groupe ayant eu un nombre de de naissance <3 fois. Ces résultats sont cohérents avec des études précédentes, qui montrent que le nombre de naissances est un facteur de risque. La raison possible de ce résultat pourrait être que les longues durées d'exposition aux facteurs de risque pour les femmes ayant un comportement sexuel précoce et un plus grand nombre de naissances a conduit à des lésions cervicales plus graves. (Yang, J et al ,2019).

D'autre part, certaines études ont rapporté que le nombre de grossesses est un facteur prédictif de l'infection par le VPH qui est le principal facteur de risque pour le cancer utérin. (Schiffman M et al ,2011).
Selon Kulmalaet al, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée avec l'infection par le VPH ou les lésions de type CIN 1 et la parité. D'autres chercheurs ont

également signalé une association négative entre l'infection par le VPH et ce facteur de risque. (Kulmala SM et al, 2007).

Dans notre étude la majorité des femmes sont des femmes multipares (53.18%) dont 8.58 % des cas ont plus de 7 enfants.

Ces résultats rejoint les données de (Yang, J et al) et de (Schiffman M et al) qui montre que le risque d'atteint de cancer cervical augmente avec l'augmentation de nombre de parité.

Le nombre des grossesses :

Concernant cette caractéristique, 2069 parmi les 2333 femmes atteintes ont mentionné combien de grossesses elles ont eu jusqu'au jour de l'examen cytologique. L'échantillon est subdivisé en classes d'amplitude de 3 grossesses. Les résultats sont représentés dans le tableau et l'histogramme suivants :

Tableau 9 : la répartition des femmes selon le nombre de grossesse :

Nombre de grossesses	Nombre de femmes atteintes	Pourcentage
0	43	2.10%
[1 – 3]	809	39.10%
[4 – 6]	950	45.90%
≥ 7	267	12.90%
Total	2069	100%

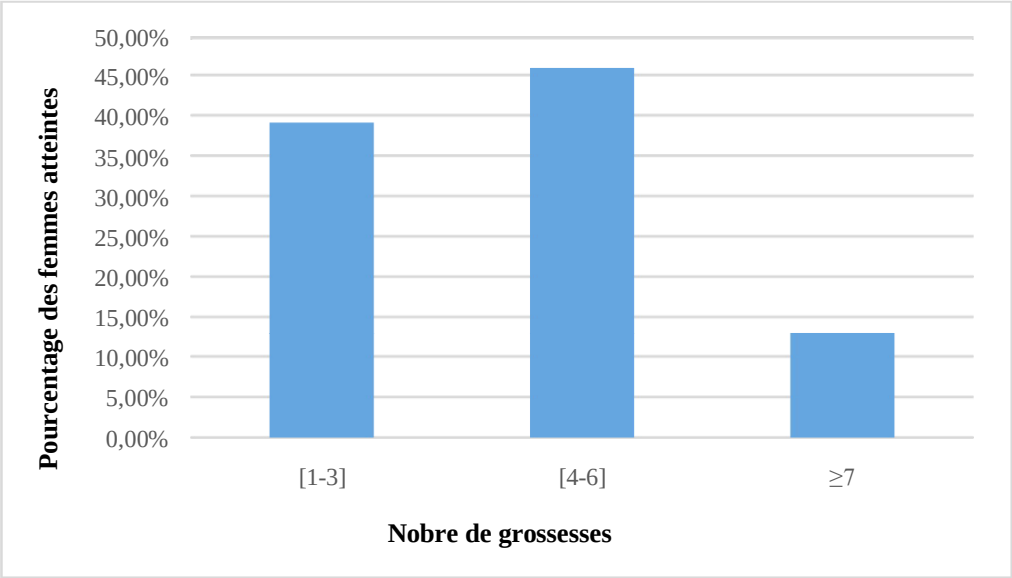


Figure23 : La répartition des femmes selon le nombre de grossesses.

Une augmentation de l'incidence des lésions de cancer du col de l'utérus en fonction de du nombre de grossesses. Il a été remarqué dans les deux sous-groupes [1-3] et [4-6] 39.10% et 45.9% respectivement. Alors que le groupe des femmes sans enfants était le plus réduit 2.1% soit 43 des cas.

La grossesse était significativement associée au risque de cancer du col de l'utérus. Une étude réalisée par Franceschi et.al à Chennai a montré que le nombre de grossesse élevée (3 vs. <3 naissances) est associé à un OR = 3,01, Biswas L. et al ont également montré des résultats similaires avec un OR = 1,6 pour une grossesse de >3 (Sharma, P et Pattanshetty, S. M, 2018).

Le nombre de naissances était supérieur à 3 fois, devraient être considérées comme une population clé pour la prévention de l'infection par le HR-HPV (Yetimalar H et al, 2012).

Selon González, A, une corrélation directe entre le risque de cancer du col de l'utérus et la parité et l'âge de la mère lors de la première grossesse (González et al, 2006).

Jensen, K et ses collaborateurs sont également constaté que l'accouchement augmentait le risque de cancer du col de l'utérus, en particulier chez les femmes présentant une infection HPV à haut risque. Sur le site Par ailleurs, aucune augmentation des risques associés à la grossesse n'a été observée (Jensen et al, 2013).

Des études ont également expliqué que l'association entre les grossesses multiples et le cancer

du col de l'utérus pourrait être due à une détection élevée des anomalies cervicales chez les

femmes enceintes (25,26), probablement en raison de la migration de l'endocol pendant la grossesse (Ostergard DR et al, 2009).

De même, une étude cas-témoins multicentrique du CIRC a signalé que les femmes présentant une infection de base par le VPH et des grossesses multiples avaient un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes ayant un faible nombre de grossesses (Munoz N et al ,2002).

D'abord ; Ils ont regroupé les données de huit études cas-témoins portant sur le carcinome invasif du col de l'utérus (ICC) et deux sur le carcinome in-situ (ISC) provenant de quatre continents. 1465 patients avec ICC spinocellulaires, 211 avec des ISC, 124 avec des adénocarcinomes ou ICC adénosquameux, et 255 femmes témoins, toutes positives pour l'ADN du VPH.

Ensuite ; Ils ont calculé les rapports de cotes regroupés au moyen d'une régression logistique multiple inconditionnelle, et les avons ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion facteurs de confusion sexuels et non sexuels. Les IC à 95 % ont été estimés en traitant l'odds ratio comme un risque absolu flottant, ils ont trouvés qu'il y a une association directe entre le nombre de grossesses menées à terme et le risque de cancer spinocellulaire : le rapport de cotes pour sept grossesses à terme ou plus était de 3-8 (IC 95 % 2-7-5-5) par rapport aux femmes nullipares. (IC 95 % 2-7-5-5) par rapport aux femmes nullipares, et de 2-3 (1-6-3-2) par rapport aux femmes qui avaient eu une ou deux grossesses terme.

Il n'y avait pas d'association significative entre risque d'adénocarcinome ou de carcinome adénosquameux et le nombre de grossesses menées à terme.

Enfin, ils ont conclus que le déclin de la multiparité, qui a dans la plupart des pays développés et en développement au cours des dernières décennies, pourrait expliquer une partie de la diminution baisse séculaire de la mortalité et de l'incidence du cancer du col de l'utérus, plus particulièrement en Asie et en Amérique latine, où l'effet des programmes de dépistage a été faible, si tant est qu'il soit présent. Une parité élevée, cependant, pourrait être moins fortement associée au risque d'adénocarcinome ou de carcinome adénosquameux du col de l'utérus, dont l'incidence a en fait augmenté au cours des deux dernières années.

Une certaine incertitude demeure quant à l'influence supposée sur le risque de cancer du traumatisme cervical lors d'un accouchement par voie vaginale.

Selon l'OMS, les femmes qui avaient moins de 17 ans quand elles ont eu leur première grossesse à terme sont presque deux fois plus susceptibles d'avoir un cancer du col utérin plus tard dans la vie que les femmes qui ont attendu d'avoir 25 ans ou plus avant leur première grossesse à terme (Guidelines for cervical cancer screening programme, 2005).

Nos résultats indique que parmi les 2069 femmes qui ont présentent des lésions précancéreuse : 809 soit 39.1% sont des femmes avec 1 et 3 enfants, 955 soit 45.9% des femmes avec 4 et 6 enfants et 12.9% sont des femmes aves ≥7 enfants.
Ces résultats rejoignent la litérature dont plusieurs auteures démontrées la relation entre le nombre de grossesse élevée et le risque de développement d'un cancer cervical.

La contraception :

La consommation des contraceptifs chez les femmes atteintes était mentionnée pour 920 femmes seulement. La répartition de ces femmes était faite selon le type du contraceptif consommé. Les résultats sont représentés dans le tableau et le camembert suivants :

Tableau 10 : La répartition des femmes atteintes selon le moyen de contraception.

La contraception	Nombre des femmes	Pourcentage
Orale	676	73.48%
DIU	115	12.5%
Autres	129	14.02%
TOTAL	**920**	100%

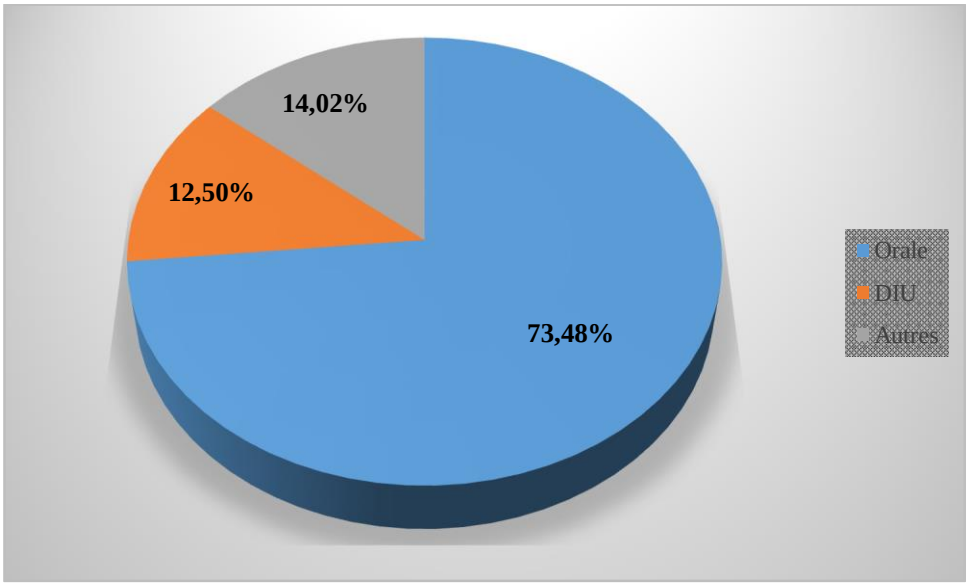


Figure 24 : La répartition des femmes atteintes selon le moyen contraceptif.

Six cent soixante-seize patientes soi 73.48% ont utilisé une contraception orale. Le DIU a été utilisé chez 115 malades soit 12.5%.Alors que 129 patientes (14.02%) utilisent d'autre contraception.

Dans plusieurs enquêtes, les contraceptions orales ont été associées à une incidence accrue d'anomalies cervicales, mais il pourrait y avoir d'autres explications à ces observations épidémiologiques. En fait, les utilisatrices de pilules peuvent commencer avec les rapports sexuels à un âge plus précoce, peuvent avoir des partenaires sexuels et n'utilisent pas de méthodes de contraception de barrière (Deligeoroglou E et al, 2003).

L'étude de cohorte sur les contraceptifs de l'Oxford Family Planning Association sur 17032 femmes âgées de 25 à 39 ans a révélé un lien positif significatif entre l'incidence du cancer du col de l'utérus et la durée d'utilisation de CO. (Vessey M, Painter R, 2006)

Ainsi, la société canadienne du cancer montre que 80% les patientes ont utilisé les contraceptifs pendent une durée de 10 ans, semblent être les plus susceptible d'être atteintes du cancer de col (La société canadienne du cancer).

Selon la réanalyse collaborative qui a été faite par Appleby P et al sur des données individuelles provenant de 16 573 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et de 35 509 témoins sains. La relation entre l'utilisation de CO et le risque de cancer du col de l'utérus était similaire chez toutes les femmes et dans le sous-groupe des femmes HPV-positives à haut risque. Cette analyse a estimé que l'utilisation de CO pendant 10 ans et 20 ans pourrait augmenter l'incidence cumulative du cancer invasif du col de l'utérus avant l'âge de 50 ans de

7,3 à 8,3 pour 1000 dans les pays moins développés et de 3,8 à 4,5 pour 1000 dans les pays développés.(Appleby P et al ,2007).

L'utilisation actuelle et récente de méthodes contraceptives orales combinées (OC) est associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus (Vanakankovit et Taneepanichskul, 2008).

Une enquête longitudinale néerlandaise portant sur 2 065 femmes âgées de 18 à 29 ans a indiqué qu'au moment du recrutement, la prévalence de VPH à faible et à haut risque était de 8,9 % et de 11,8 %, respectivement, L'incidence annuelle et la persistance d'infections étaient de 12,5 % et 4,5 %, respectivement, pour les VPH à faible risque, et les VPH à haut risque sans différence en fonction de l'utilisation de CO. (Schmeink CE et al, 2010)

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui non pas contracté l'HPV (Arbyn M, 2013).

Arbyn M. Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2013.

Sur les 2333 patientes recrutées dans notre étude, 73.48 % soit 676 des patientes ont utilisé une contraception orale, Tandis que 12.5 % ont utilisé un DIU et 14.02% utilisent d'autre méthode de contraceptions.

Ces résultats rejointe la litérature en ce qui concerne le role de L'usage de l'hormonothérapie contraceptive au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans.

La ménopause :

Les femmes porteuses les lésions cervicales sont réparties selon leur statut hormonal en deux catégories ; ménopausées ou non ménopausées. Les résultats sont représentés dans le tableau et le camembert suivants :

Tableau 10 : La répartition des patientes selon le statut hormonal.

Statut hormonal	Nombre des femmes	Pourcentage
Ménopausées	259	11.1%
Non ménopausées	2074	88.9%
TOTAL	**2333**	100%

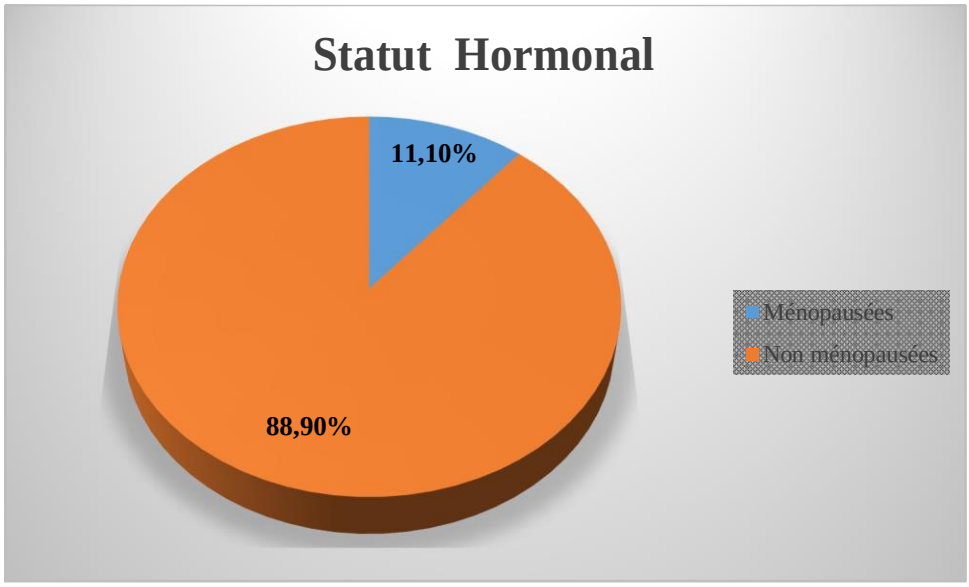


Figure 25 : La répartition des femmes atteintes selon le statut hormonal.

Selon le statut hormonal, les femmes non ménopausées représentent la majorité de notre population d'étude avec 88.9%. La proportion restante est représentée par 11.1% des femmes ménopausées.

L'état ménopausique est considéré comme un facteur de risque de cancer du col de l'utérus.

Une étude réalisée par Gyllensten U et.al en Suède pour examiner la valeur du dépistage du cancer du col à haut risque montré que des HPV à haut risque était détectés chez 6,2 % des femmes ménopausées (Gyllensten, U et al,2012).

Singh B et Nalini N dans le nord de l'Inde (Jharkhand), a montré l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes post-ménopausées était de 16 % (Singh B et al, 2017).

En outre, selon Feng J et al, de nombreuses femmes post-ménopausées présentant des altérations du frottis et ne représentent pas un groupe à risque pour le cancer du col de l'utérus (Feng J et al, 2008).

Dans notre sérié la plupart des femmes sont des femmes non ménopausée (89.9%), alors que seule 11.1% sont des femmes ménopausée.

Cela due à la genèse des femmes diagnostiquée 1857 parmi 2333 sont des femmes ≤49 ans.

Le tabagisme :

Concernant le tabagisme, 2095 parmi les 2333 femmes atteintes ont mentionné leur mode d'exposition au tabac. Ces femmes sont réparties en femmes consommatrices par voie active ou passive et en femmes non consommatrices. Les résultats sont représentés dans le tableau et l'histogramme suivants :

Tableau 11 : La répartition des femmes selon le tabagisme.

Tabagisme	Nombre des femmes	Pourcentage
Actif	210	19.17%
Passif	670	61.2%
Non concernée	215	19.63%
TOTAL	**1095**	100%

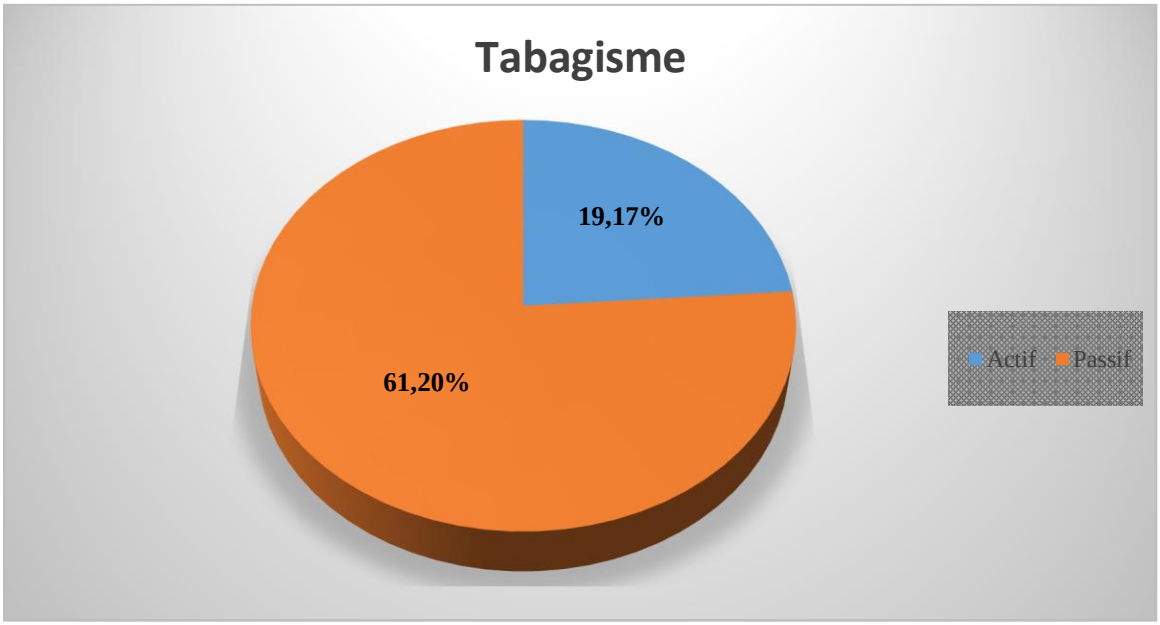


Figure 26 : Répartition des femmes selon le tabagisme.

Deux cent dix soit 19.17% sont des fumeuses actives, 670 soit 61.2% sont des fumeuses passives et 215 patientes soit 19.63% sont des patientes non concernées.

Le tabagisme actif et passif semble être fortement associé au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer. Fumer fait partie des cofacteurs environnementaux les plus régulièrement identifiés comme pouvant affecter le risque de cancer du col de l'utérus (C.FOSSAT).

Chez les jeunes femmes, le tabagisme passif depuis l'enfance réduisait la probabilité de régression de la CIN, Plusieurs études expérimentales ont soutenu la présence d'un effet oncogène direct des carcinogènes chimiques liés au tabac, tandis que d'autres études ont suggéré que le tabagisme peut favoriser la carcinogenèse en supprimant l'immunité à médiation cellulaire contre l'infection par le HPV (Stampfli MR et Anderson GP, 2009 ; Bosch FX et de Sanjose S ,2007).

Dans une vaste étude de cohorte, le risque de cancer a été réduit de 50 % chez les personnes qui ont arrêté de fumer pendant 10 ans, par rapport à celles qui ont continué à fumer. Dans cette étude, le tabagisme passif n'était pas associé à un risque accru de cancer du col de l'utérus (Roura et al, 2014).

La periode du tabagisme est plutôt lié à l'incidence du cancer du col de l'utérus. Les résultats de la réanalyse de 23 études épidémiologiques ont montré que le risque de carcinome épidermoïde du col de l'utérus est lié à la consommation de cigarettes (Nkfusai, et al, 2019).

Autre étude qualitative faite par Puleo et al en 2019 pour examiner la nature des attributions causales liées au tabagisme et la perception du risque chez les survivantes du cancer du col de l'utérus qui fumaient au moment du diagnostic du cancer. Ils ont trouvé que : Le tabagisme n'était pas uniformément reconnu comme une cause du cancer du col de l'utérus .En fin ils ont trouvés que les survivants du cancer du col de l'utérus peuvent ne pas comprendre ou le rôle du tabagisme dans le risque de cancer du col de l'utérus (Puleo, G.E et al, 2019).

Les données de la litérature montrent que le tabagisme est fortement associé aux développements des lésions cervicales précancéreuses et du cancer

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par (**Rour et al)** ainsi que ceux rapportés par **(Nkfusaiet al)** qui sont rapporté qu'il existe une forte corrélation entre le tabagisme et le développement d'un cancer cervicalmais différents de ceux observés par (**Puleo, G.E et al**). Qui ont déclaré que le tabagisme n'était pas uniformément reconnu comme une cause du cancer du col de l'utérus.

5. Associations des types des lésions et les différentes caractéristiques de l'échantillon d'étude :

Association Types de lésions et l'âge :

Tableau 12 : Répartition des lésions en fonction des classes d'âge.

Classe d'âge	ASC US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade
<20	0.44%	0%	0.4%	0%	0%
[20-29]	3%	0.2%	0.4%	5%	0.4%
[30-39]	12%	1%	0.3%	16.7%	0%
[40-49]	16%	2.5%	0.5%	21.06%	0.9%
[50-59]	5.5%	0.8%	0.3%	7.9%	0.2%
[60-69]	1%	0.3%	0.1%	1%	0.4%
[70-79]	0.3%	0%	0.4%	0.2%	0%
[80-89]	0%	0%	0.4%	0.4%	0%

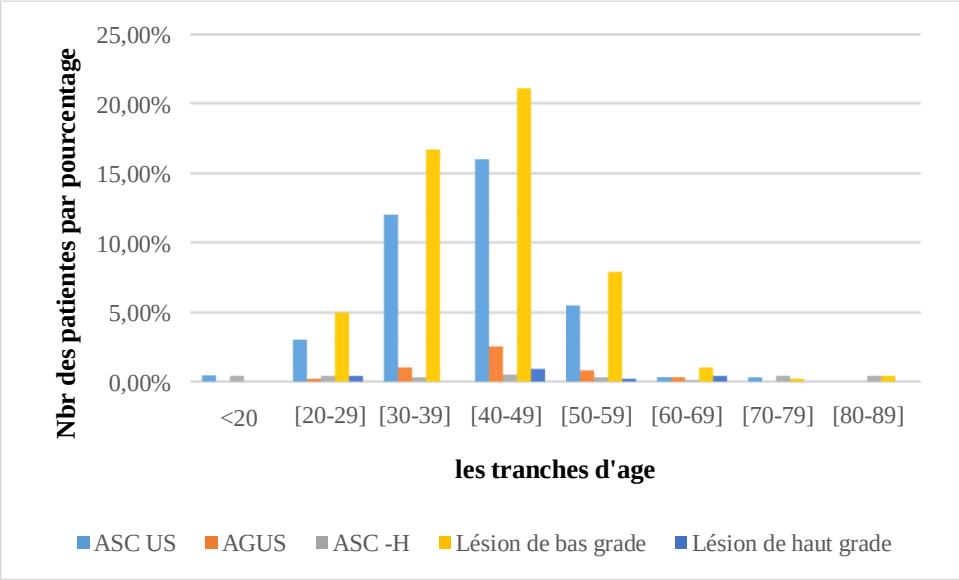


Figure 27 : Répartition des lésions selon les différentes tranches d'âge.

La distribution des lésions chez les femmes par tranche d'âge a montré que les lésions sont enregistrées dans toutes les tranches d'âge même chez les plus jeunes femmes <30, avec un pourcentage remarquable des lésions de bas grade et d'ASC-US par rapport aux autre lésions (AGUS, ASC-H et les Lésions de haut grade).

Baandrup et al ont montré que les lésions CIN 3 associées au HPV 16 surviennent à un âge significativement plus jeune que les lésions associées à d'autres virus à haut risque. (Baandrup L et al, 2012).

Le nombre de cas de cancer du col de l'utérus commence à augmenter chez les femmes âgées de 20 à 29 ans, atteint un pic chez les femmes âgées de 55 à 64 ans, puis diminue chez les femmes âgées de plus de 65 ans. (Kashyap, N et al, 2019).

Le cancer du col de l'utérus commence dans les cellules qui tapissent le col de l'utérus, principalement dans la partie inférieure de l'utérus, appelée col de l'utérus. Il existe principalement deux types de cellules qui recouvrent le col de l'utérus, les cellules glandulaires et les cellules squameuses. Ces deux types de cellules se rencontrent à un endroit appelé la zone de transformation. L'emplacement de la zone de transformation change avec l'augmentation de l'âge de la personne, Le cancer du col de l'utérus prend généralement naissance dans cette zone de transformation. Les cellules normales du col de l'utérus deviennent d'abord précancéreuses, puis deviennent cancéreuses (American Cancer Society, 2015)

Mazarico et al, déclarer que les patientes HPV-positives étaient plus jeunes (âge moyen 32,3 ans) que les femmes séronégatives pour le VPH (39,8 ans). (Mazarico et al, 2012).

Baandrup et al ont montré que les lésions CIN 3 associées au HPV 16 surviennent à un âge significativement plus jeune que les lésions associées à d'autres virus à haut risque. (Baandrup et al, 2012).

Des lésions CIN2+ chez les femmes qui sont HPV positives à la fois lors du test de dépistage primaire et lors du suivi variait de 49 % à l'âge de 30-39 ans à 24 % à l'âge de 50-65 ans (Gyllensten, U et al, 2012).

Les femmes plus jeunes étaient plus susceptibles d'avoir été diagnostiqué une CIN3 et les femmes plus âgées une ICC. (Roura, E et al, 2014).

L'âge du patient est en corrélation avec la gravité de la maladie. Wetrich indique que plus de 39% des lésions sont des CIS ou des carcinomes micro-invasifs après 50 ans contre 3% à 20 ans et 13% à 30 ans. Pour cet auteur, l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus augmente avec l'âge (Boulanger, J. C et al, 2001).

Le cancer du col de l'utérus est typiquement une maladie de jeunes femmes, Au Royaume-Uni, l'incidence est la plus élevée chez les femmes âgées de 25 à 29 ans (19,3/100 000 femmes). Cependant, les données du NHS cervical screening programme rapportent que 67,7 % des femmes de moins de 25 ans et 53,1 % des femmes de 25 à 49 ans ont eu au moins un cancer invasif du col de l'utérus (Moss, E. L et al, 2016).

Plusieurs études (Woodman et al. 2001 ; Kjaer et al. 2005) ont démontré qu'il existe une forte corrélation entre, l'âge de la femme (>35 ans) le développement d'une CIN suite à la persistance d'une infection HPV (particulièrement les génotypes 16 et 18). (Woodman CB et al, 2001 ; Kjaer SK et al, 2005).

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par (**Woodman CB et al et Kjaer SK et al)** ainsi que ceux rapportés par (**Boulanger, J. C et al)** qui sont rapporté qu'il existe une forte corrélation entre l'âge et le développement d'un cancer cervicalmais différents de ceux observés par (**Moss, E. L et al**) et (**Roura, Eet al)**. La moyenne d'âge des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en Algérie est inférieure à celle observée dans les pays occidentaux. Cela peut être expliqué d'une part par la jeunesse de la population algérienne ainsi que la mortalité plus importante due à ce type de cancer dans notre pays.

5-2- Association Types de lésion et l'âge au mariage :

Tableau 13 : la distribution des lésions en fonction de l'âge au mariage :

L'âge au mariage	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade
<15	0.78%	0%	0%	0.19%	0%
[15-20]	14.46%	1.66%	0.58%	30.69%	0.48%
[21-25]	12.12%	1.46%	0.58%	23.55%	0.48%
[26-30]	3.81%	0.58%	0.39%	4.98%	0.29%
[31-35]	0.87%	0.39%	0.2%	0.87%	0%
[36-40]	0.2%	0%	0%	0.39%	0%

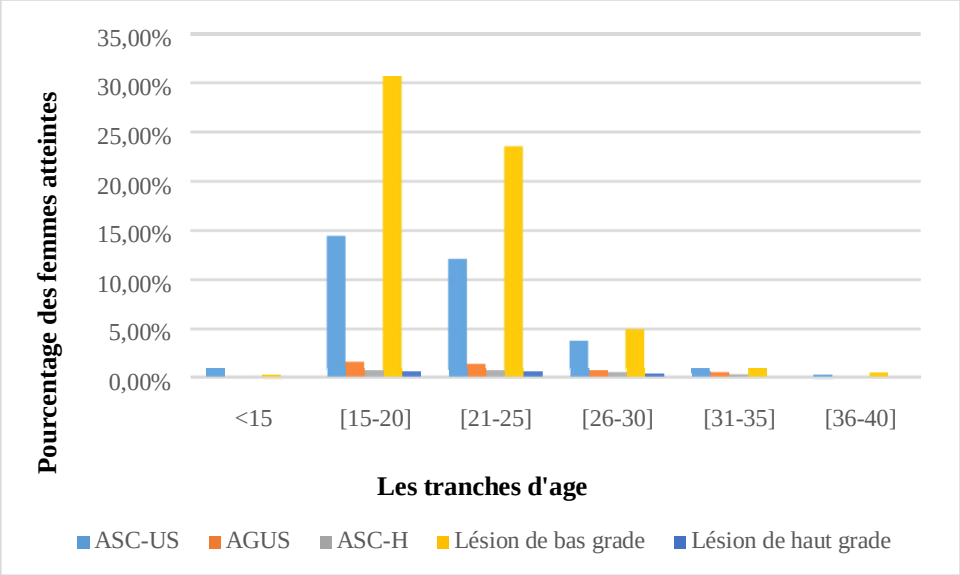


Figure 28 : Distribution des lésions selon l'âge au mariage.

La répartition des lésions selon l'âge au mariage a montré qu'à l'âge de moins de 15 ans et de [31-40] ans une absence presque totale des lésions chez les patientes, à l'âge de [26-30] un pourcentage faible des lésion de bas grade (4.98%) et des lésions d'ASC-US (3.81%) et presque nulle des autres lésions (les lésions de haut grade AGUS et ASC-H).

A l'âge de [15-25] ans on distingue un pourcentage élevé des lésions de bas grade avec et de lésion d'ASC-US par contre un pourcentage très faible pour les autres lésions.

La précocité du mariage donne une idée approximative sur l'âge du premier rapport dont la précocité constitue un facteur de risque. En effet rapporté que les femmes qui ont commencé à avoir des rapports sexuels avant l'âge de 16 ans avaient un risque 2,2 fois plus élevé de développer des lésions de CIN-1 ou pire (Ribeiro, A. A.et al, 2015).

Selon ces auteurs, cette augmentation du risque pourrait être attribuable à l'âge du premier rapport sexuel, puisque cet événement peut être un l'âge de la première infection par le VPH. Les femmes qui ont eu des rapports sexuels pour la première fois à un âge plus jeune peuvent avoir été exposées à une infection persistante par le HPV plus longtemps que les femmes qui ont commencé à avoir des, rapports sexuels à un âge plus avancé (Schiffman M at al, 2011).

Ainsi, Castle PE et al ont montré que Les femmes qui commencent à avoir des rapports sexuels avant l'âge de 16 ans sont plus vulnérables à l'infection par le VPH car pendant la puberté, le col de l'utérus subit des changements cellulaires au niveau de la zone de transformation, connus sous le nom ectopie.

Pendant l'ectopie, les cellules cervicales peuvent non seulement plus sensibles à l'infection par le VPH, mais elles peuvent aussi plus sujettes à une infection persistante par le VPH et à des dommages plus durables à la suite d'une infection. (Castle PE et al, 2006).

La société canadienne du cancer trouvées que l'âge de mariage des patientes varié entre 15ans et 20 ans, l'activité sexuelle au jeune âge accroit le risque de cancer de col de l'utérus, cette hausse du risque serait attribuable aux changements qui se produisent dans le col lors de la puberté, et qui rendraient cette région plus vulnérable aux lésions (La société canadienne du cancer, 2016).

Dans une étude cas-témoins britannique, les déterminants de la CIN 3 chez les femmes séropositives pour le VPH étaient l'âge précoce au moment du premier rapport sexuel. (Gadducci, A et al, 2011).

Des associations significatives ont été trouvées entre les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans des infections par les HPV 16 et 18 et des lésions de type CIN 1 ou pire (Kulmala SM et al ,2007).

SelonLuhn, P et al, Le fait de retarder les premiers rapports sexuels après l'âge de 18 ans est associé à une diminution du risque de CIN3 (Luhn, P et al, 2013).

L'Âge au premier coït de <18 ans s'est révélé très significatif par rapport au cancer du col de l'utérus, avec un OR de 5,44 (2,73-10,86). Des résultats similaires ont été signalé dans l'étude de Biswas N et.al qui a montré un OR de 2,7 pour un âge au 1er coït de <18 ans. (Sharma, P et Pattanshetty, S.M, 2018).

Les femmes ayant eu leur rapports sexuels avant 20ans avaient 30.88%des lésions de bas grade et 23.55% pour les femmes de 21à25 ans contre 4.98% chez les femmes ayant eu des rapports sexuels entre 26 et 30 ans ,et 1.26% chez qui ont eu leur rapport à l'âge de 31 à 40 ans.

Ces observation permettre de conclure que l'activité sexuelle précoce accroit significativement le risque du cancer du col de l'utérus puisque les changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions précancéreuse (K.S Louie et Col, 2009). –

Les résultats de notre étude, concernant les facteurs de risque liés à l'âge au mariage, rejoignent dans la plupart des cas les données de la littérature, on note :

Un âge précoce de mariage ainsi, 46.79 % des patientes sont mariées avant l'âge de 20 ans, dont 1.31 % avant l'âge de 15 ans, où il ya une présence majeure des lésions de bas grade et d'ASC-US chez cette population.

Le jeune âge aux premiers rapports peut intervenir de plusieurs façons :

- L'épithélium métaplasique de la zone de transformation du col est sensible aux agressions.
- Une plus longue vie sexuelle entraîne un plus grand nombre de partenaires, donc plus de risque d'infections génitales.
- Le temps d'exposition à l'agent cancérigène est plus long.

5-3- Association types de lésion et la parité :

Tableau 14 : la distribution des lésions selon la parité

La parité	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade
0	1%	0.24%	0.04%	1.04%	0%
[1-3]	17.41%	2.12%	0.54%	24%	0%
[4-6]	17%	2.4%	0.74%	24.1%	0.74%
≥7	3.6%	0.49%	0.09%	4.21%	0.24%

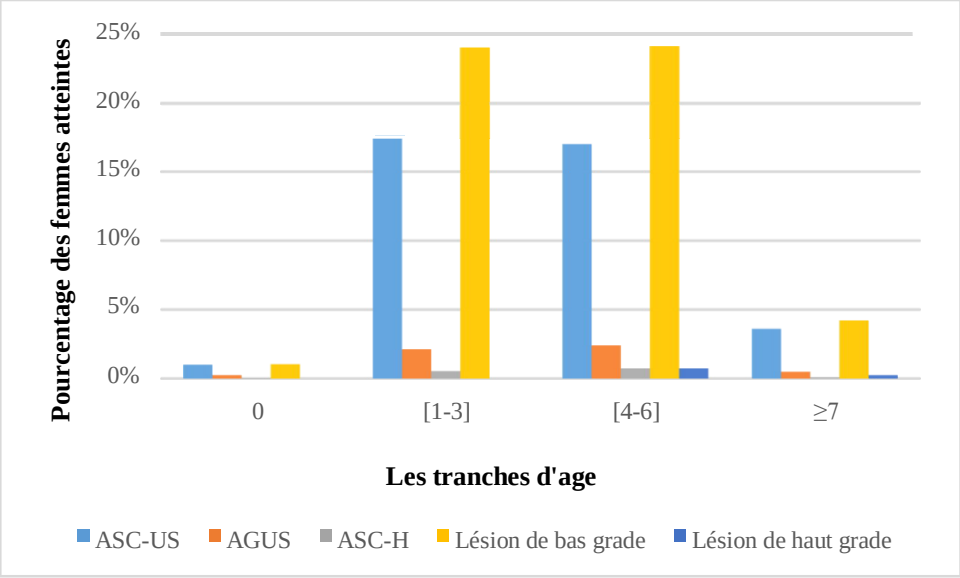


Figure 29 : la distribution des lésions selon la parité.

Nous avons relevé dans notre population d'étude, une répartition faible des lésions dans les cas de o et ≥7 parité, alors que la distribution des lésions dans l'intervalle [1-6] est comme le suivant : un pourcentage élevé pour les lésions de bas grade avec 24% et d'ASC-US avec 17% par rapport aux autres lésions (lésion de haut grade, AGUS et ASC-H) qu'été presque nulle.

Le risque excessif de cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant une parité élevée serait lié à un taux élevé d'anomalies cervicales pendant la grossesse. (Schneider A et al ,2002)

Et certaines études suggèrent également que la parité vaginale entraîne des modifications locales des cellules du col de l'utérus dues à des traumatismes pendant la grossesse. (Moola S et al, 2019).

Une parité élevée est associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus.

Les résultats des études épidémiologiques existantes concernant l'association entre la parité et le cancer du col de l'utérus sont variables et incohérents. Par conséquent, l'objectif de cet examen systématique et de cette méta-analyse était de synthétiser les meilleures données disponibles sur l'association épidémiologique entre la parité et le cancer du col de l'utérus.

Des recherches systématiques ont été menées dans MEDLINE/Pub Med, HINARI, Google scholar, Science direct et les bibliothèques Cochrane.

Les statistiques Q de Cochrane et les tests I2 ont été réalisés pour évaluer l'hétérogénéité entre les études incluses. Le test de Begg et l'analyse de régression d'Egger ont été effectués pour évaluer le biais de publication. Un modèle de méta-analyse à effet aléatoire a été utilisé pour calculer l'odds ratio groupé de l'association entre la parité et la grossesse.

Et les résultats c'était un total de 6975 participants (1998 patients ; 4977 témoins) a été incorporé dans les 13 articles inclus dans la finale méta-analyse. La méta-analyse a révélé que les femmes ayant une parité supérieure ou égale à trois avaient 2,4 fois plus de chances de développer un cancer du col de l'utérus que les femmes ayant une parité inférieure à trois [rapport de cotes regroupé (ROC) =2,4 IC à 95 % : 1,9-3,2].

Donc Cette méta-analyse a révélé que la parité est positivement associée aux risques de cancer du col de l';utérus. Les femmes ayant une parité élevée avaient plus de chances de développer un cancer du col de l'utérus par rapport à celles ayant une parité relativement faible. Des études épidémiologiques avec des conceptions solides sont recommandées pour examiner les mécanismes et le rôle de la parité dans la causalité des cancers du col de l'utérus (Tekalegn, Y et al, 2021).

La parité était associée à un risque accru de CIN3 par rapport à la CIN2, l'association la plus forte étant observée chez les femmes ayant eu 3 naissances vivantes ou plus (Luhn, P et al, 2013).

Chez les patients ayant de 5 à 9 enfants était de 0,27 fois la probabilité d'un cancer avancé que chez les femmes ayant moins de quatre enfants (Mwaka, A. D et al, 2016).
Une étude finlandaise a été effectuée sur les femmes grande multipare (au moins cinq enfants) afin d'étudié le risque de cancer du col de l'utérus (CC) et de néoplasie intraépithélial cervical (CIN3) dans cette population .Les données du registre finlandais du cancer ont révélé 220 cas de CC et 178 cas de CIN3 parmi 86 978 femmes grande multipare. La séroprévalence du virus du papillomavirus (HPV) 16 a été testée chez 561 femmes GM et 5703 femmes avec 2-4 grossesses. L'incidence du carcinome épidermique du col de l'utérus chez les femmes génétiquement modifiées était (SIR 1,21, IC 95 % : 1,05-1,40), CIN3 (1,37, IC 95% 1,17-1,58), mais plus faible pour l'adénocarcinome (SIR 0,77, IC 95% 0,52-1,10).

Les SIR compris entre 1,2 et 1,4 doivent être interprétés comme représentant un risque accru attribuable à la grande multiparité. L'incidence accrue de CC et de CIN3 chez les jeunes femmes GM suggère une association causale avec les infections par le HPV 16 (British Journal of Cancer, 2004).
Un risque accru de CIN3 était associé à un intervalle de naissance court Il existe plusieurs changements cervicaux induits par la grossesse, qui peuvent prédisposer à une transformation maligne. La multiparité peut augmenter le risque de CC en maintenant la zone de transformation sur la région ectocervicale. De plus, le nombre de cellules malpighiennes métaplasiques dans la zone de transformation augmente pendant la grossesse (Munoz et al, 2002). Dans leur phase immature de développement, les cellules métaplasiques sont les plus sensibles à l'infection par le HPV et peut-être plus tard conduit à la progression vers le CC.
La zone de transformation métaplasiques dans l'exocol d'une femme génétiquement modifiée sera exposée de manière répétée à des agents cancérigènes. C'est pourquoi la multiparité peut intensifier les actions des agents infectieux cancérigènes (Hinkula, M at al, 2004).
Les femmes GM qui ont eu leur premier enfant à un jeune âge (moins de 20 ans) avaient une prévalence élevée de HPV16 et Elles présentaient un risque accru de CC et de CIN3, en particulier chez les femmes préménopausées.Cette constatation concorde avec Les résultats de (Munoz et al, 2002).

Dans une étude de cohorte avec un suivi de plus de 13 ans, l'accouchement était le facteur prédictif de CIN 3. Jensen et al, constaté que l'accouchement augmentait le risque de cancer du col de l'utérus, en particulier chez les femmes présentant une infection HPV à haut risque. Par ailleurs, aucune augmentation des risques associés à la grossesse n'a été observée (Jensen et al, 2013).

Nos résultats montrent que de 17% des lésions d'ASC-US et plus de 24% des lésions de bas grade sont réparti chez les femmes ayant entre 4 et 6 enfants.

Ces résultats rejoignent les données de (Luhn, P et al) qui ont montré que la parité était associée à un risque accru de CIN3 par rapport à la CIN2, l'association la plus forte étant observée chez les femmes ayant eu 3 naissances vivantes ou plus, les résultats de **(**Mwaka, A. D et al) qui ont déclaré que le risque d'attente par un cancer avancée augmente chez les femmes avec plus de 4 enfants que chez les femmes ayant moins de quatre enfants.

Le grand nombre de la parité peut intervenir de plusieurs façons :

- La multiparité peut augmenter le risque de cancer cervical en maintenant la zone de transformation sur la région ectocervicale.
- La zone de transformation métaplasique dans l'exocol d'une femme génétiquement modifiée sera exposée de manière répétée à des agents cancérigènes. C'est pourquoi la multiparité peut intensifier les actions des agents infectieux cancérigènes

Association types de lésion et le nombre des grossesses :

Tableau 15 : la distribution des lésions selon le nombre des grossesses

Nombre de grossesses	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade
0	1.1%	0.14%	0.04%	0.82%	0%
[1-3]	15.41%	1.64%	0.48%	21.26%	0.3%
[4-6]	17.35%	2.51%	0.72%	24.7%	0.63%
≥7	5.21%	0.82%	0.14%	6.3%	0.43%

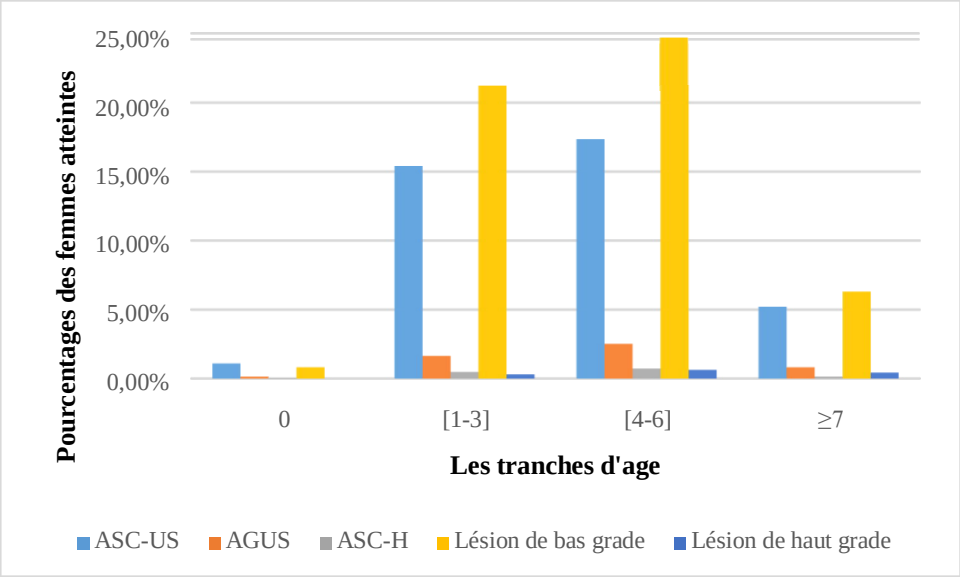


Figure 30: la répartition des lésions en fonction du nombre de grossesses.

La distribution des lésions selon la grossesse montre une faible répartition des lésions dans les cas de 0 et ≥ 7 grossesses, alors que la distribution des lésions de bas grade et d'ASC-US est remarquable par rapport aux autres lésions qui sont très faible.

Le cancer du col de l'utérus commence dans les cellules qui tapissent le col de l'utérus, principalement dans la partie inférieure de l'utérus, appelée col de l'utérus. Il existe principalement deux types de cellules qui recouvrent le col de l'utérus, les cellules glandulaires et les cellules squameuses. Ces deux types de cellules se rencontrent à un endroit appelé la zone de transformation. L'emplacement de la zone de transformation change avec l'augmentation de l'âge de la personne, et après un accouchement. Le cancer du col de l'utérus prend généralement naissance dans la zone de transformation. Les cellules normales du col de l'utérus deviennent d'abord précancéreuses, puis deviennent cancéreuses (La société American de cancer, 2015).

Kulmala SM et ses collaborateurs, montre en ce qui concerne le nombre de grossesses, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée avec l'infection par le VPH ou les lésions de type CIN 1 ou pire. D'autres chercheurs ont également signalé une association négative entre l'infection par le VPH et ce facteur de risque (Kulmala SM et al, 2007).

Alors queLuhn, P et ces auteure déclare que La grossesse était associée à un risque accru de CIN3 par rapport à la CIN2, l'association la plus forte étant observée chez les femmes ayant eu 3 naissances vivantes ou plus (Luhn, P et al, 2013).

D'autre part, certaines études ont rapporté que le nombre de grossesses est un facteur de risque prédictif de l'infection par le VPH (Schiffman M et al, 2011).

Dans une étude cas-témoins, qui été examiné les facteurs associés aux lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et au cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le virus de papillome humain (VPH). Basée sur une population de 10 077 femmes au Costa Rica, Les auteurs comparés 146 femmes présentant une HSIL ou un cancer HPV-positif (HSIL/CA) à 843 femmes HPV-positives sans preuve de HSIL/CA, où les sujets ont rempli un questionnaire sur les facteurs de risque. Ils sont évalué une association entre le HSIL/CA chez les femmes Positives pour n'importe quel VPH et le nombre de naissances vivantes (P = 0,04).

Dans l'analyse restreinte aux femmes positives pour les types de VPH à haut risque, Parmi les femmes positives pour les types de HPV à haut risque, 44 % des HSIL/CA pouvaient être attribués à la multiparité (plus de 3 grossesses) (Hildesheim, A et al, 2001).

Les femmes nullipares présentaient un risque plus faible de carcinome squameux du col de l'utérus que les multipares une tendance claire à l'augmentation du risque avec augmentation du nombre de grossesses à terme (Luhn, P et al, 2013).

Pendant la grossesse, la zone de remaniement de col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroitre la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain (Vaccarella S et al, 2010 ; Acharki A et al, 2014).

Dans notre série, les femmes les plus touchantes aves des lésions précancéreuse sont celles qui ont présentent un grande nombre de grossesse dont : 22.56% des lésions d'ASC-US et 31% des lésions de bas grade chez les femmes avec plus de 4 enfants.
Ces résultats concordent les résultats de **(Luhn, P et al)** et celle de (**Schiffman M et al)**
Le role de la grossesse dans la gênais du cancer cervical peut être expliquée par :

- La zone de remaniement de col de l'utérus est plus étendue, ce qui pourrait accroitre la sensibilité de la muqueuse à l'infection par le papillomavirus humain.
- Le nombre de cellules malpighiennes métaplasiques dans la zone de transformation augmente pendant la grossesse

Association Types de lésions et la contraception :

Tableau 16 : la répartition des lésions selon le moyen de contraception au pourcentage.

contraception	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lisions de haut grade
orale	28.8	1.3	3.8	38.38	1.2
DIU	5.76	0	0.33	6.3	0.11
autre	6.41	0.11	1.41	5.87	0.22

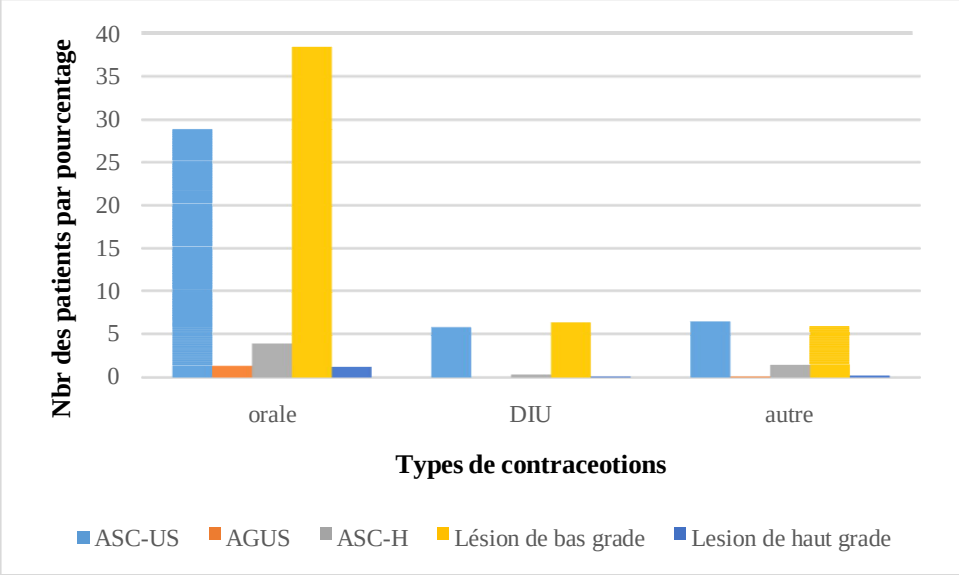


Figure 31 : la distribution des lésions selon le moyen de contraception.

La répartition des lésions selon le moyen de contraception démontré que : un pourcentage élevée des lésions de Bas grade (38.3%) et des lésions d'ASC-US (28.8%) dans les contraceptions oraux par contre aux autre lésions.

Dans les contraceptions DIU et Autre, il ya une faible présence des lésions de bas grade et d'ASC-US par rapport aux contraceptions orale et une présence similaire des autres lésions : lésion de haute grade, AGUS et ASC-H.

Une méta-analyse de données provenant de six études cas-témoins a montré qu'une plus longue durée d'utilisation de CO est un facteur de risque d'adénocarcinome cervical et du carcinome épidermoïde. (Moodley J, 2004).

D'autre parte, une étude cas- témoins britannique a révélé que le risque de carcinome des cellules squameuses et d'adénocarcinome du col de l'utérus augmentait avec la durée d'utilisation de la pilule, et que cet effet était plus marqué chez les utilisatrices actuelles et récentes (Gadducci, A et al ,2011).

Ce ci rejointe une analyse systématique de 28 études, incluant 12 531 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, qui a révélé que, par rapport aux personnes n'ayant jamais utilisé de préservatif, le RR (risque relatif) de cette malignité augmentait avec la durée d'utilisation de la pilule, étant de 1,1 et 2,2 pour les femmes qui avaient pris des CO pendant, 5-9 ans et 10 ans, respectivement . Les résultats étaient similaires pour le carcinome invasif et la CIN 3, ainsi que pour le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. (Gadducci, A et al ,2011).

Dans une autre étude épidémiologique internationale collaborative sur le cancer du col de l'utérus, le risque relatif (RR) chez les utilisateurs actuels augmentait avec l'augmentation de la durée d'utilisation du CO. Il a été rapporté que l'utilisation de la méthode OC pendant 5 ans ou plus peut doubler le risque de cancer. Cependant, il on observe une légère augmentation de l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus chez celles qui ont utilisé uniquement de la progestérone injectable pendant 5 ans ou plus (Cancer, I. C. E. S. C, 2007).

Dans une étude fait par Gavric-Lovrec V et Takac I incluant 1435 patientes atteintes de CIN, l'infection par les HPV16/18 évaluée par hybridation in situ de l'ADN, a été détectée chez 49,4% des femmes qui prenaient des CO (Gavric-Lovrec V et Takac I, 2010).

Une étude cas-témoins sud-africaine a montré que le RR de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de pilules CO était de 0,8(Shapiro S et al, 2003).

Dans la transition de l'infection par le VPH au stade précancéreux, il a été observé que il ya une augmentation du risque de CIN3 par rapport à la CIN2 chez les utilisatrices de CO, et un risque croissant avec la durée d'utilisation (10+ans). (Luhn, P et al,2013).

En outre, une récente revue systématique et méta-analyse récente a également suggéré que l'utilisation de pilules OC avait un risque associé au développement de cancer du col de l'utérus, en particulier l'adénocarcinome (Asthana S et al, 2020).

Dans une étude cas-témoins multicentrique, parmi les femmes dont le test de dépistage de l'ADN du HPV le risque de cancer du col de l'utérus a été multiplié par 3 si elles ont utilisé des contraceptifs oraux pendant 5 ans ou plus. Les résultats de cette étude ont montré que le risque de cancer ne dépend pas de la première utilisation des pilules de CO (Nkfusai, N. C et al, 2019).

Le port d'un dispositif intra-utérin (DIU) augmenterait le risque de développer un cancer du col de l'utérus (carcinome épidermoïde, adénosquameux ou adénocarcinome). Cette notion est actuellement controversée. En revanche, le risque de cancer ne semble pas lie à la durée d'utilisation du stérilet. De plus, son port ne modifie pas la prévalence de l'infection par le VPH. Plusieurs hypothèses explicatives ont été avancées, non exclusives : des lésions induites par la mise en place, le port et/ou le retrait d'un dispositif intra-utérin pourraient induire une réaction inflammatoire à bas bruit et/ou une réaction immunitaire cellulaire qui enrayerait le processus de cancérisations (Castellsague et al, 2011).

Une autre étude quantitative du lien entre les CO et le cancer du col de l'utérus a été réalisée. L'utilisation actuelle ou récente de contraceptifs oraux à long terme (>5 ans) a été associée à un risque environ deux fois plus élevé de cancer du col de l'utérus. Cet excès de risque se stabilise toutefois après l'arrêt de l'utilisation. Les implications en matière de santé publique de l'utilisation de CO pour le cancer du col de l'utérus sont limitées (La Vecchia, C et al, 2014).

Dans notre étude, parmi les femmes présentent d'être atteint avec des lésions précancéreuse 28.8% des lésions d'ASC-US et 38.38%des lésions de bas grade sont présenté chez les femmes utilisent des contraceptions oral. Ainsi, 5.76%des lésions d'ASC-US et 6.3 sont chez les femmes atteint utilisent des dispositifs intra-utérin (DIU).Alors, nos résultats concordent le littérateur en ce qui concerne le risque des contraceptions orales dans le développement des lésions précancéreuses et de cancer utérin, dont ce risque déponde de la durée d'utilisation (une contraception à long terme de cinq ans ou plus peut doubler le risque de cancer du col utérin).

5-6- Association types de lésion et la ménopause :

Tableau 17 : la répartition des lésions selon le statut hormonal

statut hormonal	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	lésion de haut grade
ménopausée	4.41	0.47	0.4	5.4	0.42
non ménopausée	34.46	4.97	1.16	47.5	0.81

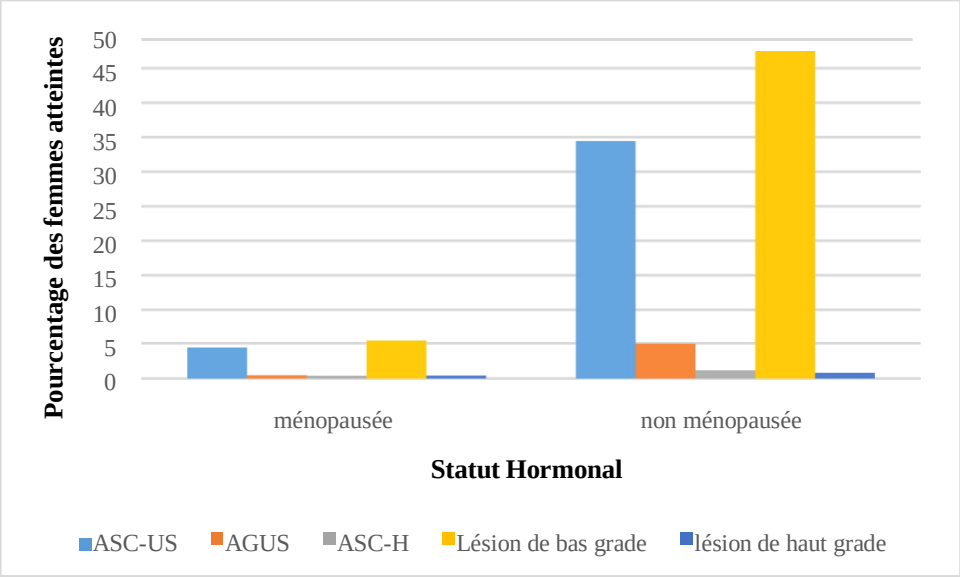


Figure : la répartition des lésions selon le statut hormonal.

La répartition des lésions selon le statut hormonal présente :

Dans les cas non ménopausée un remarquable des lésions de bas grade et d'ASC-US et un pourcentage diminue des lésions de haut grade, d'AGUS et ASC-H.

Dans les cas ménopausée : un pourcentage faible des lésions de bas grade et d'ASC-US et presque nulle des autres lésions.

Les changements physiologiques affectant le col de l'utérus après la ménopause posent des défis pour l'interprétation de la cytologie cervicale et de la colposcopie. La diminution des niveaux d'œstrogènes réduit l'épaisseur de l'épithélium pavimenteux et diminue le glycogène cytoplasmique, la vascularisation stromale et le mucus cervical. On observe une réduction de la taille du col et une régression de la zone de transformation dans le canal endocervical. Les frottis sont généralement secs et atrophiés. Le rendement cellulaire est faible en raison d'une mauvaise exfoliation cellulaire.

Le cytoplasme de apparaît éosinophile avec pycnose nucléaire et caryorrhexis. Il existe un fond de changements inflammatoires séniles. Les frottis sont dominés par des cellules basales et parabasales avec un cytoplasme réduit et un rapport cytoplasmique nucléaire accru.

Les glandes endocervicales sont souvent absentes. Ces constatations rendent difficile la différenciation des cellules dysplasiques anormales. Souvent, des cellules glandulaires dysplasiques peuvent être vues qui peut provenir du canal endocervical, de l'endomètre, de l'ovaire ou des trompes de Fallope. (Nigam, A et al, 2017).

En raison des changements séniles, l'introitus est petit et les parois vaginales sont laxistes. La jonction pavimento-cylindrique régresse dans le canal endocervical et ne peut donc pas être visualisée dans sa totalité. Toplis et al, Ont rapporté une visualisation complète de la zone de transformation dans seulement 47 % des femmes ménopausées.

De même, une autre étude a rapporté une inversion de la zone de transformation chez 60 % des femmes qui avaient plus de 50 ans. Ces changements peuvent être temporairement inversés par une cure d'œstrogènes exogènes à court terme, ce qui permet une meilleure évaluation des lésions suspectes. (Boulanger, J. C et al, 2001).

La prévalence des HPV à haut risque est plus faible chez les femmes ménopausées que chez les femmes plus jeunes.

Une étude cas témoin sur les femmes suédoises, montré que 61% des femmes Suédoises pré-ménopausées présentant une CIN3 étaient porteuses du HPV16. Ainsi, la proportion de lésions cervicales avec HPV16 semble diminuer sensiblement avec l'âge.

Une étude faite par Arias pollido et al, a montré que les œstrogènes jouent un rôle Exceptionnellement important dans la régulation du cycle menstruel chez la femme et qu'ils sont très abondants pendant les années de reproduction de la femme car la diminution significative de la synthèse des œstrogènes, due à la diminution de la fonction des ovaires, entraîne la ménopause chez les femmes et est la raison pour laquelle les femmes ressentent la plupart des symptômes de la ménopause. (Arias-Pulido et al, 2006)

Une enquête faite par les scientifiques senegaliensKidane, LuwamTesfamariam dans le but de montrer la relation entre les niveaux élevés de pH vaginal et HPV chez les femmes sénégalaises et ils ont déduits que la mesure un pH vaginal élevé est associé à la prévalence de l'infection par le VPH dans une cohorte de femmes sénégalaises âgées de 18 à 84 ans. L'Afrique subsaharienne est la région du monde où la dysbiose vaginale est la plus répandue et où la prévalence de l'infection par le VPH est la plus élevée chez les femmes (24 %)

À l'échelle mondiale, l'Afrique présente les taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus normalisés selon l'âge les plus élevés, soit respectivement 27,6 et 17,5 pour 100 000 cas.

Alors que des niveaux élevés de pH vaginal ont été associés à l'inflammation et à l'infection vaginales, les preuves démontrant la nature de la relation entre le pH vaginal et l'infection par le VPH ne sont pas bien caractérisées. Parmi une cohorte de femmes sénégalaises ménopausées/post-ménopausées, nous avons observé une augmentation de 3,01

fois du HPV chez les femmes dont le pH vaginal se situait entre 5,0 et 5,9 par rapport aux femmes dont le pH vaginal se situait entre 4,0et 4,9 (IC 95 % [1,24, 7,30], p=0,02)

Chez les femmes dont le pH vaginal se situait entre 5 et 5,9, on a constaté une augmentation de 3,48 fois de l'OR de toute infection par le VPH par rapport aux femmes dont le pH vaginal se situait entre 4,0 et 4,9 (IC à 95 % [1,38, 8,77], p=0,01).

Chez les femmes dont le pH vaginal est ≥7, on a observé une augmentation de 4,84 fois du rapport aOR de toute infection par le VPH par rapport aux personnes dont le pH vaginal se situait entre 4,0 et 4,9 (IC à 95 % [1,84-12,71], p=0,001).

Et leurs résultats suggèrent la présence d'une tendance entre un pH vaginal élevé et le rapport décotes de toute infection par le VPH parmi un échantillon de femmes fréquentant les cliniques de Fan et Pikine à Dakar, au Sénégal, en particulier parmi les femmes ménopausées/post-ménopausées qui sont séropositives. (Kidane, L et al, 2021).

Une autre étude a dis que dans la vie d'une femme, après 40 ans, survient la ménopause au cours de laquelle des déséquilibres hormonaux se produisent. La présente étude a pour but de découvrir les changements cytopathologiques de l'épithélium cervical associés à cette perturbation hormonale. Donc is ont suivi un programme de dépistage du cancer du col de l'utérus est en cours sous les auspices de l'Eras Lucknow MedicalCollege and Hospital, Lucknow, depuis mai 2013, dans les villages de Lucknow West par l'approche des camps. Jusqu'en septembre 2017, 140 camps ont été organisés et 2440 femmes présentes au camp ont été examinées cytologiquement. Parmi celles-ci, 1534 femmes étaient périménopausées, 165 préménopausées et 441 postménopausées. Les changements cytopathologiques ont été étudiés chez ces trois catégories de femmes en relation avec différents facteurs prédisposant à la carcinogenèse cervicale.

Et comme résultats ; ils ont trouvés que le taux de lésions intra-épithéliales squameuses (SIL) était plus élevé avec l'apparition de la ménopause chez les femmes préménopausées.

Le taux de SIL était plus élevé avec la nulliparité chez ces femmes ainsi que chez les femmes ménopausées et également avec différents symptômes gynécologiques et lésions cliniques du col de l'utérus. Les changements de SIL associés au HPV et au HSV étaient également plus élevés chez elles.

Donc ils ont conclu que le taux élevé de SIL constaté au début de la ménopause peut être le résultat d'un retrait progressif des œstrogènes chez les femmes préménopausées. Par conséquent, l'évaluation cytologique est obligatoire chez les femmes âgées de 41 à 45 ans afin d'écarter tout risque de cytopathologie cervicale. (Karwalajtys, T et al, 2006).

Dans notre série les femmes les plus atteinte des lésions précancéreuses sont les femmes non ménopausée dont : 34.46%sont des lésions d'ASC-US et 47.5% sont des lésions de bas grade. Contre 4.41% des lésions d'ASC-US et 5.4% des lésions de bas grade chez les femmes ménopausées.

Ces résultats concordent les résultats de **(Gyllensten, U et al)** et **(Kashyap, N et al)** qui ont déclaré que le nombre de cas de cancer du col de l'utérus commence à augmenter chez les jeunes femmes, puis diminue chez les femmes âgées de plus de 50 ans (l'âge de la ménopause).

5-7- Association types de lésion et le tabagisme :

Tableau 18 : la distribution des lésions selon le tabagisme.

tabagisme	ASC-US	AGUS	ASC-H	Lésion de bas grade	Lésion de haut grade
actif	6.5%	1.09%	0.91%	10.36%	0.45%
passif	22.46%	5.66%	1.09%	31.14%	0.63%
non concernée	5.38%	1.9%	0.36%	11.8%	1.09%

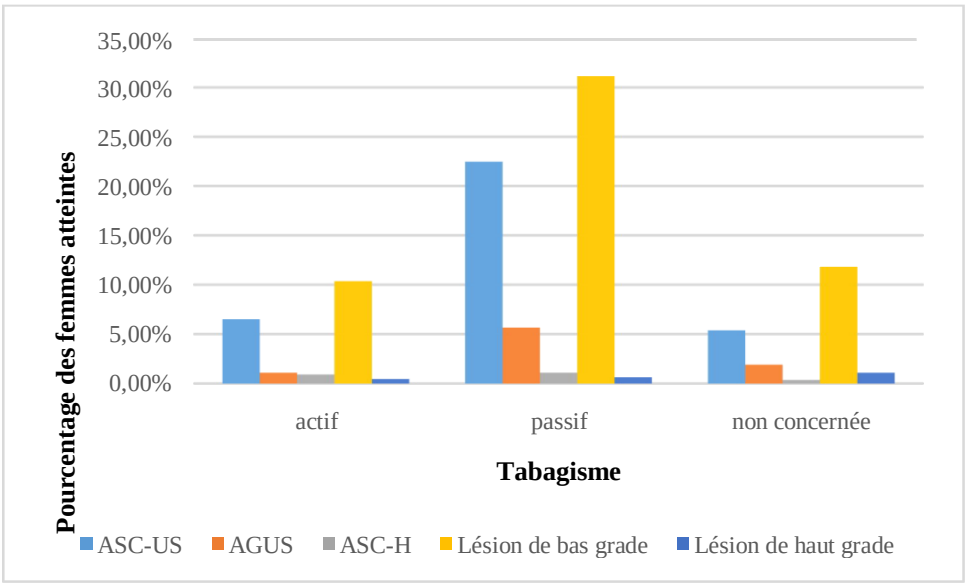


Figure 33 : la distribution des lésions selon le tabagisme.

La répartition des lésions dans les cas de tabagisme actif et non concernée est faible par rapport aux cas passive ou les lésions de bas grade et d'ASC-US sont très élevée .concernant les autre lésions (lésion de haut grade, AGUS et ASC-H) le pourcentage est faible dans tous les cas (tabac active, passive ou non concernée).

Beaucoup d'études se sont penchées sur la relation entre le tabagisme et le cancer du col utérin :

Une étude cas-témoins américaine a montré que, bien que le tabagisme soit corrélé à la fois avec L'âge au premier rapport sexuel et le nombre de partenaires sexuels, un risque significatif lié au tabagisme persistait pour le carcinome épidermique après ajustement pour ces facteurs [risque relatif (RR : 1,5)]. Le risque de carcinome épidermoïde augmente significativement avec l'intensité et la durée du tabagisme.

Des risques deux fois plus élevés ont été observés chez les femmes fumant 40 cigarettes ou plus par jour et pour celles qui fumant depuis 40 ans ou plus. L'augmentation des risques, cependant n'ont été observés que chez les fumeuses récentes. Contrairement au carcinome épidermoïde, aucune relation n'a été détectée entre l'habitude de fumer et le risque d'adénocarcinome (Gadducci, A et al, 2011).

Une étude cas-témoins basée sur la population danoise a rapporté qu'après ajustement pour diverses variables confusionnelles, le tabagisme actuel était significativement lié au risque de CIN 3 avec un risque relatif [RR 2,4] (Matsumoto K et al, 2010).

Une relation dose-réponse a été notée en particulier pour le nombre de cigarettes par jour. Dans une étude cas-témoins suédoise basée sur la population suédoise, le tabagisme était associé à CIN 2 et 3, et à une augmentation de la fréquence des CIN. (Kjellberg L et al, 2000).

Une analyse qui regroupée 10 études cas-témoins comprenant des femmes ayant un test ADN HPV positif dans les frottis cytologiques ou de biopsies a montré une incidence accrue du cancer du col de l'utérus chez les fumeuses.

Lorsque les résultats ont été analysés par histologique, un risque accru de carcinome épidermoïde a été constaté chez les fumeuses actuelle et les ex-fumeurs, tandis qu'aucune association claire n'a été détectée pour l'adénocarcinome. . (Gadducci, a et al, 2011).

Matsumoto et al ont suivi 516 femmes présentant une CIN 1 par cytologie et colposcopie tous les 4 ans. La probabilité de régression dans les 2 ans était significativement faible chez les

fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumé. (55,0 % contre 68,8 %), et le risque de CIN persistant augmentait avec l'intensité et la durée du tabagisme.

En outre, les fumeurs présentaient un risque accru d'infection persistante par le VPH. (Matsumoto K et al, 2010).

Il est intéressant de noter que des concentrations élevées de benzopyrène ont entraîné une multiplication par 10 des titres viraux de l'HPV, alors que de faibles concentrations de ce cancérigène ont entraîné une augmentation du nombre de copies du génome du VPH, mais pas à une augmentation de la morphogenèse des virions. Le benzopyrène a également augmenté les titres viraux des HPV16 et HPV18. L'augmentation de la production virale pourrait augmenter les chances d'infecter des sites secondaires, et ainsi la persistance virale qui est considérée comme nécessaire à la progression. Par conséquent, la modulation du cycle de vie du HPV par le benzopyrène pourrait favoriser la persistance virale et la carcinogenèse cervicale. . (Matsumoto K et al, 2010).

Cela, rejoindre l'étude de Alam S et al, qui ont montré que l'exposition des cellules cervicales au benzopyrène, un agent cancérigène majeur de la fumée de cigarette, favorise la synthèse du VPH (Alam S et al, 2008).

Les glutathion S-transférases sont des enzymes détoxifier les formes activées des carcinogènes chimiques, tels que les hydrocarbures polycycliques. Ces enzymes sont souvent inactivées dans les tumeurs épithéliales, en particulier dans celles liées au à l'habitude de fumer. (Nkfusai, N et al, 2019).

Ainsi que, Le tabagisme peut augmenter le risque de néoplasie cervical par plusieurs mécanismes. L'un de ces mécanismes est l'induction locale de la suppression immunitaire par les métabolites du tabac. En outre, les substances chimiques présentes dans les cigarettes, telles que la nicotine et ses métabolites, peuvent provoquer des lésions de l'ADN dans les cellules squameuses (Roura et al, 2014).

A ce jour, diverses études ont montré que le tabagisme est l'un des plus importants facteurs de risque de CIN 3 et de cancer invasif du col de l'utérus. Il existe un lien entre les antécédents de tabagisme ou le tabagisme actuel, avec le cancer du col de l'utérus (Fonseca-Moutinho, 2011 ; Kim et al, 2012).

Le tabagisme peut provoquer des modifications épigénétiques dans l'épithélium du col de l'utérus et contribuer à la pathogenèse des néoplasies du col de l'utérus et de nombreuses autres parties du corps (Makuza, J et al, 2015).

Le tabagisme actuel et ancien était associé à un risque accru de cancer du col de l'utérus et de CIN3 par rapport à celui de CIN2. En revanche, une diminution du risque de cancer par rapport à la CIN3 a été observée pour le tabagisme actuel. Cette association s'explique probablement par le nombre plus élevé de femmes atteintes d'un cancer qui sont d'anciennes fumeuses par rapport aux autres catégories de maladies. En outre, l'augmentation du nombre de paquets-années de tabagisme est associée à un risque accru de CIN3 (Luhn, P et al 2013).

Un groupe scientifique japonais fait une étude évolutive basée sur une revue systématique et une méta-analyse chez les femmes japonaises. Ils ont identifient deux études de cohorte et trois études cas-témoins. Les cinq études avaient toutes indiqué des associations positives fortes entre le tabagisme et le risque de cancer du col de l'utérus. Selon leur estimation, le risque relatif (RR) pour les personnes ayant déjà fumé par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé était de 2,03 (intervalle de confiance à 95 % : 1,49-2,57) (Sugawara, Y et al, 2018).

Le rôle du tabagisme passif sur la carcinogenèse cervicale reste controversé. Une étude cas témoin menée sur 1 322 femmes, âgées de 18 à 65 ans, présentant une cytologie normale (n = 592), une CIN1 (n = 420), une CIN2/3 (n = 165), et un cancer du col de l'utérus (n = 145) de 2006 à 2009. Montré que le tabagisme passif était statistiquement lié au risque de CIN et de cancer du col de l'utérus. Cependant, le tabagisme passif chez les non-fumeurs était associé à un risque plus élevé de CIN 1 (OR 1,53 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,07-2,18), par rapport aux qui ont j'ami fumée.

Après ajustement des facteurs démographiques, des modes de vie et du statut d'infection par le HPV oncogène. Le risque de CIN 1 augmentait avec la durée d'exposition au tabagisme passif (P pour la tendance <0,0003). Les probabilités multivariées de <2 heures=jour de tabagisme passif et de celui de ≥2 heures=jour de tabagisme passif étaient de 2,48 (IC 95 %, 1,49-4,14) et 2,28 (IC 95 %, 1,21-4,26) pour CIN 1, par rapport à non-fumeurs passifs (Min, K.-J et al, 2018).

Deux autre études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de lésions squameuses de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et de cancer du col de l'utérus chez les femmes séropositives au VPH (Hildesheim A et al, 2001).

EN autre ; Il est établi que le tabagisme est un cofacteur du HPV pour le cancer du col de l'utérus La prévalence du HPV est associée au tabagisme actif, en particulier à l'intensité du tabagisme (Vaccarella S et al, 2008).

Deux études ont mis en évidence une augmentation significative du risque de lésions squameuses de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) et de cancer du col de l'utérus chez les femmes séropositives au VPH (Hildesheim A et al, 2001).

D'autres pays asiatiques montré l'effet potentiel du tabagisme passif sur le risque de néoplasie cervicale (Natphopsuk S et al, 2012).

Les femmes non fumeuses exposées au tabagisme passif pendant 2 heures ou plus par jour présentaient un risque plus élevé de CIN 1(OR, 1,81 ; IC 95 %, 1,26-2,60) et de CIN 2/3 (OR, 1,77 ; IC à 95 %, 1,10-2,86). Dont la composition est différente de celle de la fumée principale expirée comme le benzo[α]pyrène, qui pourrait potentiellement avoir un effet transformateur direct sur le col de l'utérus, ou pourrait provoquer une immunosuppression, permettant aux infections par le VPH de persister et de progresser vers des lésions pré-invasives et un cancer invasif (Perrin J et al, 2017).

En plus, Le contact direct du col de l'utérus avec le sperme mutagène de partenaires fumeurs actifs pourrait également être une source plausible d'exposition chez les femmes non fumeuses. La nicotine et d'autres composants de la fumée de tabac ont été retrouvés dans le mucus cervical de l'épithélium mucus cervical dans l'épithélium cervical de non-fumeuses (Min, K.-J et al, 2018).

Coker et a ont trouvé que le tabagisme passif peut être associé à la LSIL et à la HSIL,

En particulier si les femmes sont également séropositives pour le HR-HPV (Coker AL et al, 2002).

Par la suite ; Tsai et al ont affirmé que, en plus de l'infection par le HPV et du tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif est un facteur de risque de LSIL (Tsai HT et al, 2007).

Un essai clinique mené auprès sur 4403 femmes Principalement hispaniques, a rapporté que le temps d'exposition à la fumée passive était associé à un SIL de bas grade (Ward KK et al, 2011).

Qui concorde le groupe d'étude japonais HPV et de cancer cervical (JHACC) qui a également démontré que le tabagisme passif depuis l'enfance réduisait la probabilité de régression spontanée du LSIL dans les 2 ans chez les jeunes femmes (Min, K.-J et al, 2018).

Le rôle néfaste du tabac sur l'infection à HPV est encore mal connu par manque de données mondiales sur les incidences

Une étude japonaise en 2010 a apporté les premières preuves de ce lien : 516 femmes porteuses de lésions de bas grade (LSIL) ont été suivies pendant 2 ans avec un frottis cervical et une colposcopie (visualisation du col avec une loupe) tous les 4 mois. La moitié de la population testée n'a jamais fumé, et l'autre moitié se compose de 179 femmes fumeuses actuelles et 79 anciennes fumeuses.

Les auteurs ont établi que le risque de persistance des lésions de bas grade est lié au nombre de cigarettes fumées, au temps d'exposition et à l'âge de début du tabagisme. Les femmes fumeuses ont deux fois plus de chances de conserver une infection à HPV que les femmes non-fumeuses. De plus, il a été montré que le tabagisme passif chez les jeunes femmes bloque la régression des lésions causées par l'infection à HPV. Il est donc fortement recommandé aux femmes fumeuses ayant des lésions débutantes ou non d'arrêter de fumer (Matsumoto, K et al, 2010).

Le tabagisme actuel et ancien était associé à un risque accru de cancer du col de l'utérus et de CIN3 par rapport à celui de CIN2. En revanche, une diminution du risque de cancer par rapport à la CIN3 a été observée pour le tabagisme actuel (0,58 [0.37-0.93]). Cette association s'explique probablement par le nombre plus élevé de femmes atteintes d'un cancer qui sont d'anciennes fumeuses par rapport aux autres catégories de maladies. En outre, l'augmentation du nombre de paquets-années de tabagisme est associée à un risque accru de CIN3 (Luhn, P et al, 2013).

De nombreuses études évaluant la relation entre le tabagisme et le cancer du col de l'utérus se sont concentrées uniquement sur le tabagisme actif. Une étude, basée sur une analyse groupée des couples du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), a suggéré que le

tabagisme passif ne pouvait pas être un facteur de risque indépendant pour le cancer invasif du col de l'utérus en l'absence de tabagisme actif.

Louie et al ; ont trouvé que le tabagisme passif n'était pas un facteur de risque indépendant de cancer invasif du col de l'utérus en l'absence de tabagisme actif (Louie KS et al, 2011).

Par la suit ; Tsai et al ont affirmé que, en plus de l'infection par le HPV et du tabagisme actif, l'exposition au tabagisme passif est un facteur de risque de LSIL (Tsai HT et al, 2007).

Notre résultat présent que 6.5% des lésions d'ASC-US et 10.36%des lésions de bas grade sont présenté chez les fumeuses actif tandis que ,22.46% des lésions d'ASC-US et 31.14%des lésions de bas grade et 5.66%des lésions d'AGUS sont présenté chez les fumeuses passif.

Donc nos résultat concorde le résultat de (Matsumoto K et al et Gadducci, a et al) ainsi (Alam S et al) en ce qui concerne la relation entre le tabagisme actif et le développent des lésions du cancer cervical. Et les résultats de (Min, K.-J et al) qui ont démontré le rôle de tabagisme passif dans les lésions de cancer utérin.

Conclusion
et perspectives

Conclusion

Le cancer du col utérin est un problème important de santé reproductive féminine, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme.

Le cancer utérin touche principalement les femmes entre 25 et 55 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales.

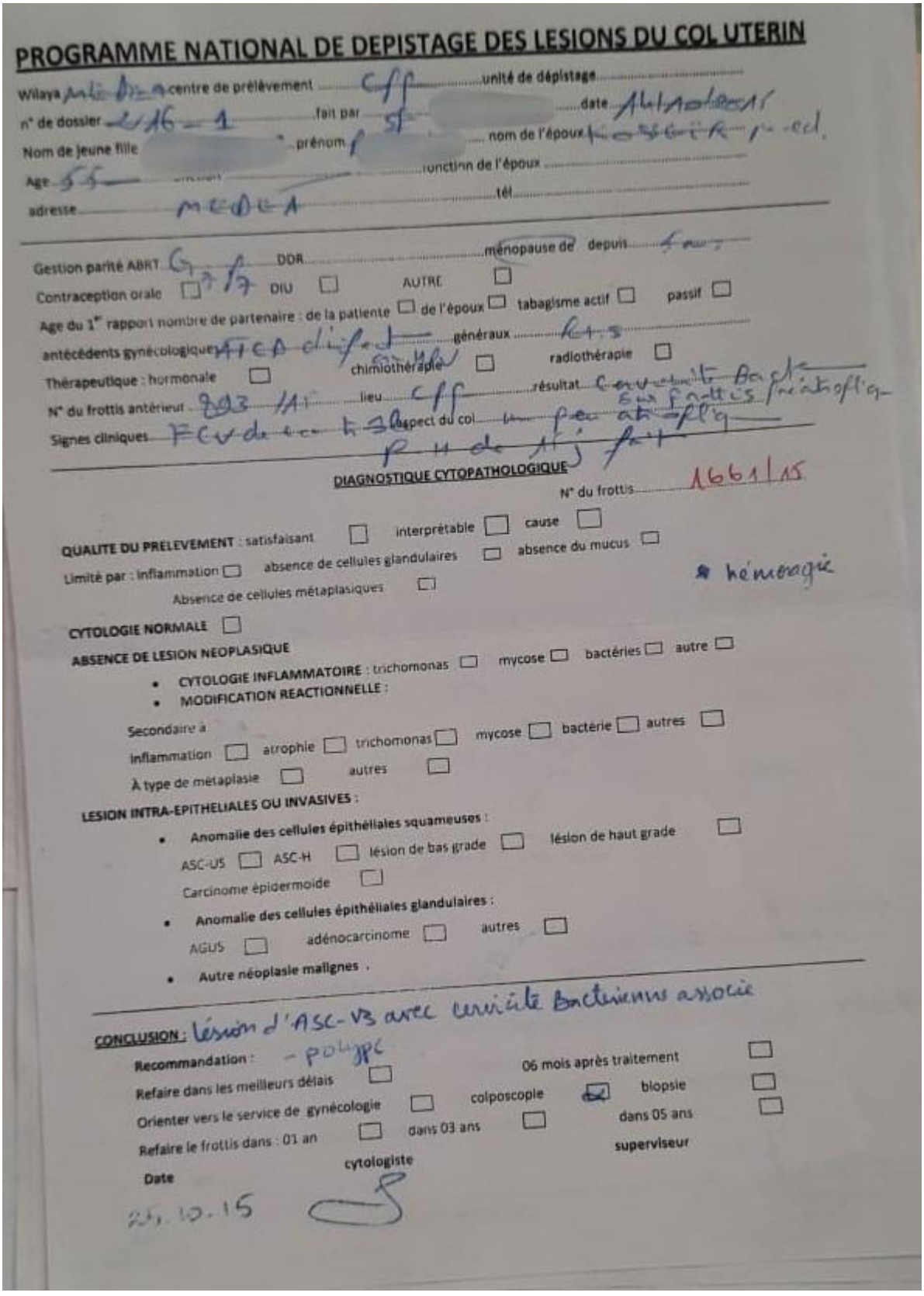
La transmission par voie sexuelle du « Papillomavirus humain » est l'étiologie principale du cancer du col utérin. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation ils existent d'autres cofacteurs y compris le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, la ménopause, la contraception orale, ainsi que le tabagisme qui constituent les principaux facteurs de risque susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

Le type histologique le plus fréquent est le Carcinome épidermoïde tandis que Le maître symptôme du cancer du col utérin est le saignement provoqué.
Les deux méthodes thérapeutiques ont la chirurgie et la radiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. Les principaux facteurs pronostiques sont l'atteinte ganglionnaire et le volume tumoral.

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

Les annexes

ANNEXE : Modéles des questionnaires.



PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS DU COL UTERIN

Wilaya Alger centre de prélèvement CFF unité de dépistage

n° de dossier 2016 - 1 fait par S date 04/04/2016

Nom de jeune fille prénom nom de l'époux

Age 55 ans fonction de l'époux

adresse MEDEA tél

Gestion parité ABRT G 7 P 7 DDR ménopause de depuis 4 ans

Contraception orale ☐ DIU ☐ AUTRE ☐

Age du 1er rapport nombre de partenaire : de la patiente ☐ de l'époux ☐ tabagisme actif ☐ passif ☐

antécédents gynécologiques HTA diabète généraux HTA

Thérapeutique : hormonale ☐ chimiothérapie ☐ radiothérapie ☐

N° du frottis antérieur 993 /11 lieu CFF résultat Cervicite Bacté Eau frottis inflammatoire

Signes cliniques Fcv depuis 3 j Aspect du col Pas anormal

Pas de rapport

DIAGNOSTIQUE CYTOPATHOLOGIQUE

N° du frottis 1661/15

QUALITE DU PRELEVEMENT : satisfaisant ☐ interprétable ☐ cause ☐

Limité par : inflammation ☐ absence de cellules glandulaires ☐ absence du mucus ☐

Absence de cellules métaplasiques ☐ * hémorragie

CYTOLOGIE NORMALE ☐

ABSENCE DE LESION NEOPLASIQUE

- **CYTOLOGIE INFLAMMATOIRE** : trichomonas ☐ mycose ☐ bactéries ☐ autre ☐
- **MODIFICATION REACTIONNELLE** :

Secondaire à

inflammation ☐ atrophie ☐ trichomonas ☐ mycose ☐ bactérie ☐ autres ☐

À type de métaplasie ☐ autres ☐

LESION INTRA-EPITHELIALES OU INVASIVES :

- **Anomalie des cellules épithéliales squameuses** :

ASC-US ☐ ASC-H ☐ lésion de bas grade ☐ lésion de haut grade ☐

Carcinome épidermoide ☐

- **Anomalie des cellules épithéliales glandulaires** :

AGUS ☐ adénocarcinome ☐ autres ☐

- **Autre néoplasie malignes** .

CONCLUSION : lésion d'ASC-US avec cervicite Bactérienne associé

Recommandation : - polype

Refaire dans les meilleurs délais ☐ 06 mois après traitement ☐

Orienter vers le service de gynécologie ☐ colposcopie ☒ biopsie ☐

Refaire le frottis dans : 01 an ☐ dans 03 ans ☐ dans 05 ans ☐

Date 25.10.15 **cytologiste** **superviseur**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET DES CANCERS DU COL UTERIN

*WILAYA DE MEDEA ..... [ ] [ ] *CENTRE DE PRELEVEMENT Ouamri [ ] [ ]
* UNITE DE DEPISTAGE POLY U [ ] [ ]

*FROTTIS N° [ ] [ ] *FAIT PAR S. F *DATE 18/12/15

*NOM DE JEUNE FILLE [redacted] PRENOM [redacted] *NOM DE L'EPOUX

*AGE 50 *PROFESSION *ASSUREE SOCIALE OUI [ ] NON [ ]

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGIQUE

[ ] *FROTTIS NON SATIFAISANT
*PRELEVEMENT REJETE NON TECHNIQUE [ ]
CAUSE : [redacted]

* EXAMEN NON SATIFAISANT [ ]
CAUSE : [redacted]

[ ] *FROTTIS SATIFAISANT POUR L'INTERPRETATION
*CELLULES ENDOCERVICALE : PRESENTES [ ] ABSENTES [ ]

[ ] *ABSENCE DE LESIONS INTRA EPITHELIALE OU DE SIGNE DE MALIGNITE :
INFECTIONS : TRICHOMONAS [ ] MYCOSE [ ] BACTERIE [ ] HERPES [ ] CHLAMYDIA [ ]
MODIFOCATIONS : INFLAMMATION [ ] IRRADIATION [ ] ATROPHIE [ ] DIU [ ] AUTRES [ ]

[ ] *ANOMALIES DES CELLULES MALPIGHIENNES
** ATYPIES DES CELLULES MALPIGHIENNES : ASC
ASC-US [ ]
ASC-H [ ]
** LESION DE BAS GRADE
LSIL (CIN1) [ ]
(HPV : KOILOCYTE) [X]
** LESION DE HAUT GRADE
HSIL (CIN2. CIN3. CIS.) [ ]
** CARCINOME EPIDERMOIDE [ ]
[ ] *AUTRES : PRESENCE DE CELLULES ENDOMETRIALE

[ ] *ANOMALIES DES CELLULES GLANDULAIRES
** ATYPIES DES CELLULES GLANDULAIRES : AGC
AGC ENDOCERVICALE [ ]
AGC ENDOMETRIALE [ ]
AGC SANS AUTRES PRECISION (NOS) [ ]
** AGC EN FAVEUR D'UNE LESION
AGC ENDOCERVICALE [ ]
AGC ENDOMETRIALE [ ]
AGC SANS AUTRES PRECISION (NOS) [ ]
** ADENOCARCINOME INSITU : AIS ENDOCERVICAL [ ]
** ADENOCARCINOME : ENDOCERVICAL [ ]
ENDOMETRIAL [ ]
(NOS) [ ]

RECOMMANDATIONS : Lésion de Bas grade Koilocyte.

- REFAIRE DANS LES MEILLEURS DELAIS [ ] APRES TRAITEMENT [ ]
- COLPOSCOPIE [X] BIOPSIE [ ] CURETAGE ENDOCERVICAL [ ] ET/OU ENDOMETRIAL [ ]
- REFAIRE LE FROTTIS : DANS 06 MOIS [X] DANS 01 AN [ ] DANS 03 AN [ ]
- TEST HPV [ ]

DATE : 2015 /12/ 03 CYTOTECHNOLOGISTE : SUPERVISEUR :

REBUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS PRECANCEREUSES ET CANCERS DU COL UTERIN

Wilaya de Médéa ... 26

Centre de prélèvement..... N° de Dossier 1406/15

Frottis 01 N° Fait par :..... Date : 27 / 08 / 15

Nom de jeune fille :... Prénom :.... Nom de l'époux :.ANNA

Age :..... 30 Projession:.....Sans..... Assurée Sociale : Oui ☐ Non ☒

Adresse :.....Constantine..... Tel :.....

Gestation : ☐☐ Parité 02 ABRT ☐ DDR ☐ Ménopause depuis ☐ An

Contraception Orale ☒ DIU : ☐ Autres : ☐

Age du 1ere rapport nombre : 25 Ans

Nombre de partenaires Patiente 01 Epoux ☐
Tabagisme Actif ☐ Passive ☐ Non Concernée ☐

Antécédents

Gynécologiques : .....DRS.....
Généraux : .....
thérapeutiques TRT ,Hormonale : ☐ Chimiothérapie : ☐ Radiothérapie : ☐ Autre :

Motif de la consultation :

N° du frottis ☐☐ antérieur : Lieu :..... Résultat :.....
Aspect du col :.....
Signes cliniques :.....
Exocol ☐ Endocol ☐ Endomètre ☐

Nombre de lames envoyées au laboratoire 02

Mode de fixation : .....la.....la.....serine.....

Références

- **A., Herrero, R., Castle, P. E., Wacholder, S., Bratti, M., Sherman, M., Rodríguez, A. C. (2001).**neoplasia and cancer in Iran. *Journal of Medical Virology*. , 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.
- **Abacjew-Chmyłk AO, Chmyłko Ł, Wydra DG, Olszewska H, Kobiela P, Ciach K. (2016).** Multiple multiparity is a negative prognostic factor for endometrial cancer in Poland. Ginekol Pol. 87(3) :178–82.
- **ABDELLAOUI L. (2010).**CANCER DU COL UTERIN TRAITEMENT CHIRURGICAL (A propos de 49 cas) Thèse doctorat médecine, Fes 2010 n°104, 167p .
- **Acharki A, Sahraoui S, Benider A, N.Tawfik, Jouhadi H, Bouras N, Samlali R ,Kahlain A.(2014).** Cancer du col utérin chez la femme jeune.Etude rétrospéctives de 337 cas. Bulletin du cancer 2014 ; 84 ; 4 : 373-8.
- **Adadi, H. (2017).** Les Dysplasies Cervicales (a propos de 58 cas) .Thése de doctorat. Pharmacie. Fes. Universite Sidi Mohammed Ben Abdellah.210 p
- **AKOM E, VENNE S. (2002).** Institut National de Santé Publique du Québec. L'infection au virus du papillome humain (VPH) : ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Novembre 2002
- **Alain, S., Hantz S.; Denis F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : p 5-19
- **Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. (2008**).The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. J Virol 2008;82:1053–1058.
- **Albers A, Abe K, Hunt J, et al. (2005).**Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Res 2005;65:11146–55.
- **Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, Delgado JM, Buckley CH, Luciani S, et al. (2011).**Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:1654–63
- **Amador-Molina, A., Hernández-Valencia, J., Lamoyi, E., Contreras-Paredes, A., & Lizano, M. (2013).** Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus (HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response. Viruses, 5(11), 2624–2642.
- **American Cancer Society. (2015).**Cancer facts and figures 2015. Atlanta, American : American Cancer Society. Available frome :

http://old.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf. [Last accessed on 2018 Sep 15].

- **American Cancer Society. (2015).**Cancer facts and figures 2015. Atlanta, American: American Cancer Society. Available from:http://old.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf. [Last accessed on 2018 Sep 15].
- **ANAES. (1998).** Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, Service des Recommandations Professionnelles. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Codex, France.
- **Andersen, B., Christensen, B. S., Christensen, J., Ejersbo, D., Heje, H. N., Jochumsen, K. M., … Waldstrøm, M. (2019).** HPV-prevalence in elderly women in Denmark. Gynecologic Oncology.
- **Antonsson A, Payne E, Hengst K, et al. (2006).** Thehuman papillomavirus type 16 E7 protein bindshuman interferon regulatory factor-9 via a novel PEST domain required for transformation.J Interferon Cytokine Res 2006;26:455–61.
- **Arbyn M. (2013).** Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2013.
- **Arbyn M. (2013).**Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ; Symposium international sur la prévention du cancer du col utérin : Dépistage, Vaccination et Perspectives pour les Pays en Développement. SKHIRAT, Maroc 15-16 Septembre 2013
- **Arbyn M, Antoine J, Mägi M, Smailyte G, Stengrevics A, Suteu O, et al. (2011**). Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. Int J Cancer. 2011;128(8):1899-907
- **Arias-Pulido, H. ; Peyton, C.L. ; Joste, N.E. ; Vargas, H. ; Wheeler, C.M. (2006).**Human Papillomavirus Type 16 Integration in Cervical Carcinoma In Situ and in Invasive Cervical Cancer. J. Clin. Microbiol. 2006, 44, 1755–1762.
- **Asthana S, Busa V, Labani S. (2020).** Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;247:163-75.
- **Aydin, I., Weber, S., Snijder, B., Samperio Ventayol, P., Ku¨ hbacher, A., Becker, M. et al. (2014).** Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses. *PLoS Pathog.* 10, e1004162

- **Baandrup L, Munk C, Andersen KK, Junge J, Iftner T, Kjær SK. (2012).** HPV 16 is associated with younger age in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. Gynecol Oncol. 2012;124:281–5.
- **Baandrup L, Munk C, Andersen KK, Junge J, Iftner T, Kjær SK. (2012).** HPV 16 is associated with younger age in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and 3. Gynecol Oncol. 2012;124:281–5
- **Baldauf, J.-J. (2006).**cancérologie clinique onco-hematologie. Faculté de médecine de Strasbourg.Paris.
- **Baldauf, J.-J., Averous, G., Baulon, E., Thoma, V., Talha, Vautravers, A., Sannes, N. et Akladios, Y.C. (2013**). Néoplasies intraépithéliales du col.
- **Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. (2010)**. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2010; 18:767–811.
- **Bates E, Takeshita F, et al. (2007).**TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. J Immunol 2007;178:3186–97.
- **Beaudin, S. (2015).** Histologie de l'utérus et classification des lésions précancéreuses du col. P.1.
- **Bernard, H., Burk, R., Chen, Z., van Doorslaer, K., zur Hausen, H., and de Villiers. (2010),** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 401 70–9.7.
- **Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. (2004).** Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. Br J Cancer 2004;90:1787–1791.
- **Black, A.P.; Ardern-Jones, M.R.; Kasprowicz, V.; Bowness, P.; Jones, L.; Bailey, A.S.; Ogg, G.S. (2007).**Human keratinocyte inductionof rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ andCD8+ T cells. Eur. J. Immunol. 2007, 37, 1485–1493.
- **Blanc, B. (2005).** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer P 107.
- **Boer MA, Jordanova ES, van Poelgeest MI, et al. (2007).** Circulating human papillomavirus type 16 specific T-cells are associated with HLA Class I'expression on tumor cells, but not related to the amount of viral oncogene transcripts. Int J Cancer 2007;121:27115.
- **Bosch FX, de Sanjose´ S. (2007).** The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Dis Markers 2007;23:213–227.

- **Boulanger, J. C., Gondry, J., Verhoest, P., Capsie, C., & Najas, S. (2001).** Treatment of CIN after menopause. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 95(2), 175–180.
- **Boulanger, J. C., Gondry, J., Verhoest, P., Capsie, C., & Najas, S. (2001**). Treatment of CIN after menopause. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 95(2), 175–180.
- **Bousarghin, L., Touze, A., Gaud, G., Iochmann, S. et Coursaget, P. (2009)** .Inhibition of cervical cancer cell growth by human papillomavirus virus-like particles packaged with human papillomavirus oncoprotein short hairpin RNAs. Mol Cancer Ther 8:357-65.
- **Bouzekrini M, Bouzid K. (2010).** Vaccination anti HPV en Algérie. Congrès de la SAFEC. Alger, 7 mai 2010.
- **Bouzekrini M, Bouzid K. (2010).** Vaccination anti HPV en Algérie. Congrès de la SAFEC. Alger, 7 mai 2010
- **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
- **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.
- **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018**). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
- **BRINTON LA, REEVES WC, BRENES MM, HERRERO R, DE BRIlTON RC, AITAN E, et al. (2004).** Parity as a risk factor for cervical cancer. Am J Epidemiol. **(2004)**;130(3):486–96.
- British Journal of Cancer (2004) 90, 1025-1029. doi:10.1038/sj.bjc.6601650 www.bjcancer.com & 2004 Cancer Research UK
- **Brun, J.-L. et Riethmuller, D. (2007)** .Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36 (2007) 631–641.
- **Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. (2010**) Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis 2010;202:1789-99.

- **Burgers WA, Blanchon L, Pradhan S, et al. (2007).**Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases.Oncogene 2007;26:1650–5.
- **C. FOSSAT,** Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin. Medscaps Women Health. http : //www.gynweb.com. *replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecological Endocrinology, 27(8), 597–604.*
- cancer du col de l'utérus. état de connaissance.
- **Cancer today. (2021).** Retrieved 11 September 2021, from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?
- **Cancer, I. C. E. S. C. (2007).** Cervical cancer and hormonal contraceptives : Collaborative,reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet, 370*(9599), 1609–1621.
- **Castellsague X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM & Bosch FX. (2011)** Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. Lancet Oncol.
- **Castellsagué X, Munoz N. (2003).** Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. JNCI Monogr. ;2003(31):20–8.
- **Castellsagué X, Munoz N. (2003)**.Chapter 3 : Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. JNCI Monogr**.** ;2003(31):20–8
- **Castellsagué, X., Bosch, F.X., and Muñoz, N. (2003**). The male role in cervical cancer. salud pública de méxico 45, 345-353.
- **Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, et al. (2006).**Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. Cancer Res. 2006;66:1218–24.
- **Cicchini L, Westrich JA, Xu T, et al. (2016).** Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14. MBio 2016;7.
- **Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. (2019).** Cervical cancer. Lancet 2019;393:169-82.

- **Coker AL, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. (2002).** Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. Cancer Detect Prev. 2002;26:121–128.
- **Conesa-Zamora, P. (2013).** Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: Treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape. Gynecologic Oncology, 131(2), 480–488.. (2013).
- **Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. (2013)** Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2013; 382:889-99.
- **D. MUTEGANYA, T. BIGAYI, V. BIGIRIMANA, J.B. SINDAYIRWANYA, G. MARERWA. (2010).** LE CANCER DU COL UTERIN AU CHU DE KAMENGE A PROPOS DE 35 CAS Médecine d'Afrique Noire : 2010, 46 (3) :153-6
- **D. Nguyen, A. de la Rochefordière, L. Chauveinc, J.M. Cosset, et al. (2012).** Chimioradiothérapie dans les cancers du col utérin localement évolués. Étude rétrospective de 92 patientes traitées à l'institut Curie de 1986 à 1998. Cancer/ Radiother 2012 ; 6 : 201-8
- **De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T., Bernard H.U., zur Hausen H. (2004).** Classification of papillomaviruses, Virology 324 (2004) 17-27
- **Dem A. (2008).** Les carcinomes épidermoïdes du col utérin à l'Institut du cancer de Dakar Cahiers Santé vol. 18, n° 1, janvier-février-mars 2008
- **Denny L, Adewole I, Anorlu R, Dreyer G, Moodley M, Smith T, et al. (2014).** Human papillomavirus prevalence and type distribution in invasive cervical cancer in sub-Saharan Africa. Int J Cancer [Internet]. 2014;134(6):1389–98
- dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale
- **DiGiuseppe, S., Bienkowska-Haba, M., Guion, L.G. and Sapp, M. (2017).** Cruising the cellular highways: How human papillomavirus travels from the
- **DiGiuseppe, S., Luszczek, W., Keiffer, T.R., Bienkowska-Haba, M., Guion, L.G.M. and Sapp, M.J. (2016)** .Incoming human papillomavirus type 16 genome resides in a vesicular compartment throughout mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 6289–6294
- **Direction générale de la santé. (2008).** Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2008
- **Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. (2015).** Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol 2015;25 Suppl 1:2–23.
- **Doorbar J. (2006).** Molecularbiology of human papillomavirus infectionand cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006;110:525–41.

- Doorbar, J. (2005) The papillomavirus life cycle. *J. Clin. Virol.* 32S, S7–S15
- **Doris, B., Boyer L., Lavoué, V., Riou, F., Henno, S., Tas, P., Sévène, L. et Levêque, J. (2014**). Pratique du frottis cervico-utérin dans une population épidémiologiquement exposée : idées rec¸ ues, faits et arguments Cervical papsmear in an epidemiologically exposed population: Ideas, facts and arguments. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 43, 26-34.
- **Dreer, M., van de Poel, S. and Stubenrauch, F. (2017).** Control of viral replication and transcription by the papillomavirus E8AE2 protein. *Virus Res.* 231, 96–102
- **Drijkoningen M, De Wolf-Peeters C, Degreef H, Desmet V. (2004).** Epidermal Langerhans cells, dermal dendritic cells, and keratinocytes in viral lesions of skin and mucous membranes: an immunohistochemical study. Arch Dermatol Res 2004; 280:220–227.
- **Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. (2007**). Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus – Évaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes". InVS. Saint-Maurice, 2007. www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_col_uterus%20evaluation/col_uterus.pdf (consulté le 12/03/2008
- **Duport N. (2008)** : Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le
- **E. Boccardo, A.P. Lepique, L.L. Villa. (2010**). The role of inflammation in HPV carcinogenesis, Carcinogenesis 31 (2010) 1905–1912,
- **Edelstein, Z. R., Madeleine, M. M., Hughes, J. P., Johnson, L. G., Schwartz, S. M., Galloway, D. A., . . . Koutsky, L. A. (2009).** Age of diagnosis of squamous cell cervical carcinoma and early sexual experience. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 18(4), 1070–1076.
- **Egawa, K. (2003)** .Do human papillomaviruses target epidermal stem cells?*Dermatology* 207, 251–254
- **Egawa, N., Egawa, K., Griffin, H. and Doorbar, J. (2015).** Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 7, 3863–3890
- **El gnaoui N, Gazzaz B, Khyatti M, Benchakroune N, Bennidder A, Hassar M et al. (2004).** Rôle des papillomavirus humains (HPV) dans le cancer du col de l'utérus au Maroc et facteurs associés. Journées Biologie et Santé de Casablanca (JBS 2004) ,15- 16 Décembre 2004
- **Embolo Enyegue Elisée Libert, Koanga Mogtomo martin Luther, Kojom Foko loick, Assokom Okoubalimba, eloumou Elouki Landry, Moule Sone Albert, et al. (2017**).

Dynamics of Factors Responsible for the Resurgence of Cervical Cancer Lesions in Women in Developing Countries. journal of Applied Life Sciences International. 5 mai 2017;10.

- **Émile, C. (2009).** Prévention du cancer du col de l'utérus par le dépistage du papillomavirus. *Option/Bio*, *20*(425), 18-19
- **Evans M, Borysiewicz LK, Evans AS, et al. (2001).** Antigen processing defects in cervical carcinomas limit the presentation of a CTL epitope from human papillomavirus 16 E6. J Immunol 2001;167:5420–8
- **Fausch SC, Da Silva DM, Rudolf MP, Kast WM. (2014).** Human papillomavirus viruslike particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. J Immunol 2014; 169:3242– 3249.
- **Fausch SC, Fahey LM, Da Silva DM, Kast WM. (2005)**. Humanpapillomaviruscan escape immune recognition through Langerhans cellphosphoinositide 3-kinase activation. J Immunol. 2005;174:7172–8.
- **Feng J, Al-Abbadi MA, Bandyopadhyay S, Salimnia H, Husain M. (2008).** Significance of high-risk human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance pap smears in perimenopausal and postmenopausal women. Acta Cytol 2008;52:434–8.
- **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I. (2018**). Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, 2018.
- **Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010**). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893-917.
- **Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. (2014).** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer [Internet]. 2014;136(5):E359-86.
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2012).** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–386.
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. (2015).** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–386.

- **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. (2018).** Cancer incidence andmortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European JCancer. 2018;103:356-87.
- **Fonseca-Moutinho, J. A. (2011).** Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstetrics and Gynecology*, •••, 2011.
- **Forget, D. (2010**) Cancer du col de l'utérus. Société canadienne du cancer. www.xn--passeportsant-nhb.net/fr. (Consulter le: 12/05/2014).
- **Forget, D. (2010).** Cancer du col de l'utérus. Société canadienne du cancer.
- **Forslund O. (2007).** Genetic diversity of cutaneous human papillomaviruses, J.Gen.Virol.88(2007)2662-2669 Jenkins, D., & Bosch, F. *Human Papillomavirus*.
- **Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose´ S, Bosch X, Herrero R, Mun˜oz N, Vaccarella S. (2009).** Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. Br J Cancer 2009;101:865–70.
- **Fritih R., Yousfi A., Maloum N., Hammou F-H., Benserai F. et al. (2010**). Cancer du col de l'uterus en Algerie. Ann Path 2010;7(40):p3 41. MAAMRI A, LAHFID M, CHA
- **Fritih, R., Yousfi, Y., Maloum, N., Hammou, F. H., Benserai, F., Amir-Tidadini, Z. C., … Asselah, F. (2010).** *Cancer du col de l'utérus en Algérie. Annales de Pathologie, 30(5), 123–125.*
- **Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L., & Riccardo Genazzani, A. (2011).** Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecological Endocrinology, 27(8), 597–604.
- **Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L., & Riccardo Genazzani, A. (2011).** *Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecological Endocrinology, 27(8), 597–604.*
- **Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L., & Riccardo Genazzani, A. (2011).** *Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone*
- **Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L., & Riccardo Genazzani, A. (2011).** *Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. Gynecological Endocrinology, 27(8), 597–604.*

- **Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, DelToro-Arreola S, Sanchez-Hernandez PE, Ramirez-Duen˜as MG, et al. (2009).** Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reducedcytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. BMC Cancer. 2009;9:186–94.
- **Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., and Quereux, C. (2010**). How did I contract human Papillomavirus (HPV)? Gynecol Obstet Fertil 38 199– 204.
- **Gavric-Lovrec V, Takac I. (2020).** Use of various contraceptives and human papillomavirus 16 and 18 infections in women with cervical intraepithelial neoplasia. Int J STD AIDS 2010;21:424–427.
- **Giannini SL, Hubert P, Doyen J, et al. (2012).** Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. Int J Cancer 2012; 97:654–659
- **Globocan. (2008) .**Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. IARC http://globocan.iarc.fr/.
- **GLOBOCAN. (2018).** estimates of incidence and mortality worldwidefor 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.
- **González, A., Colin, D., Franceschi, S., Goodill, A., Green, J., Peto, J., Skegg, D. (2006).** Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *International Journalof Cancer, 118*(6), 1481–1495.
- **González, A., Colin, D., Franceschi, S., Goodill, A., Green, J., Peto, J., . . . Skegg, D. (2006).** Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *International Journalof Cancer, 118*(6), 1481–1495.
- **González, A., Colin, D., Franceschi, S., Goodill, A., Green, J., Peto, J., . . . Skegg, D. (2006)**. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. International Journal of Cancer, 118(6), 1481–1495.
- **Graham, S. (2017).** The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science, 131*(17), 2201-2221.

- **Graham, S.V. (2010).** Human papillomavirus : gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiol.* 5, 1493–1506
- **Grandvaux N, tenOever BR, Servant MJ, Hiscott J. (2012).** The interferonantiviral response: from viral invasion to evasion. Curr Opin Infect Dis. 2012;15:259–67.
- **Gravitt, P.E. (2012).** Evidence and impact of human papillomavirus latency. Open Virol. J. 2012, 6,198–203.
- **Guess JC, McCance DJ. (2005).** Decreased migration of Langerhansprecursor-like cells in response to human kératinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reducedmacrophage inflammatory protein-3alpha production. J Virol. 2005;79:14852–62.
- **Guidelines for cervical cancer screening programme. (2005).** Chandigarh, India: Department of Cytology & Gynaecological Pathology, Postgraduate Institute of Medical Education, Research. Available from:http://screening. iarc.fr/doc/WHO_India_CCSP_guidelines_2005.pdf. [Last accessed on 2018 Aug 22]
- **Guidelines for cervical cancer screening programme. (2005**). Chandigarh, India: Department of Cytology &Gynaecological Pathology, Postgraduate Institute of Medical Education, Research. Available from:http://screening. iarc.fr/doc/WHO_India_CCSP_guidelines_2005.pdf. [Last accessed on 2018 Aug 22]. http://www.who.int/cancer/detection/cervical_cancer_screening/en/
- **Gyllensten U, Sanner K, Gustavsson I, Lindell M, Wikstrom I, Wilander E. (2011**). Shorttime repeat high-risk HPV testing by self-sampling for screening of cervical cancer. Br J Cancer 2011;105:694–7.
- **Gyllensten, U., Gustavsson, I., Lindell, M., & Wilander, E. (2012).** Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. Gynecologic Oncology, 125(2), 343–345.

- **Gyllensten, U., Gustavsson, I., Lindell, M., & Wilander, E. (2012).** Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. Gynecologic Oncology, 125(2), 343–345.

- **Gyllensten, U., Gustavsson, I., Lindell, M., & Wilander, E. (2012).** *Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. Gynecologic Oncology, 125(2), 343–345.*
- **Hacke K, Rincon-Orozco B, Buchwalter G, Siehler SY, WasylykB, Wiesmu¨ller L, Ro¨sl F. (2010).** Regulation of MCP-1 chemokine transcription by p53. Mol Cancer. 2010;9:82–94.

- **Haile, E. (2019).** Evaluation of Cervical Cancer Screening Uptake and Risk Factors Knowledge: Health Beliefs Model (HBM). *Ergonomics International Journal*, *3*(1).
- **Hamdi Cherif M, Nejjari C, Ben Abdallah M, Ben Ayoub W, Sancho-Garnier H. (2010).** Epidémiologie descriptive des cancers au Maghreb (Algérie, Maroc, Tunisie). Maghreb Review 2010;35(4):387–404.
- **Hammouda D, Munoz N, Herrero R, Arslan A, Bouhadef A, Oublil M, et al.(2005).** Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors. Int J Cancer 2005;113:483—9.
- **Hammouda, D., Clifford, G. M., Pallardy, S., Ayyach, G., Chékiri, A., Boudrich, A. Franceschi, S. (2010).** Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria. International Journal of Cancer, 128(9), 2224–2229.
- **Hammouda, D., Clifford, G. M., Pallardy, S., Ayyach, G., Chékiri, A., Boudrich, A., Franceschi, S. (2010).** Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria. International Journal of Cancer, 128(9), 2224–2229.
- **Hasim A, Abudula M, Aimiduo R, et al. (2012).** Posttranscriptional and epigenetic regulation of antigen processing machinery (APM) components and HLA-I in cervical cancers from Uighur women. PLoS One 2012;7:e44952
- **Hasim A, Borysiewicz LK, Evans AS, et al. (2001).** Antigen processing defects in cervical carcinomas limit the presentation of a CTL epitope from human papillomavirus 16 E6. J Immunol 2001;167:5420–8.
- **Haute Autorité de Santé *(*HAS). (2010)** Guide patient - affection de longue durée. La prise en charge d'un cancer du col de l'utérus. P 4.
- **Haverkos H.W., Soon G., Steckley SL., Pickworth W.(2014)** Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis Biomed Pharmacother 2014; 57:67-77
- **Herfs, M., Yamamoto, Y., Laury, A., Wang, X., Nucci, M.R., McLaughlin-Drubin, M.E. et al. (2012).** A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 10516–10521
- **Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. (2001).** HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Br J Cancer. 2001;84:1219–1226.
- **Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. (2001).**HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Br J Cancer. 2001;84:1219–1226.

- **Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti M, Sherman M, et al. (2001).** HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Br J Cancer**;**84(9):1219–26.
- **Hildesheim, A., & Wang, S. S. (2002**). Host and viral genetics and risk of cervical cancer: A review. Virus Research, 89(2), 229–240
- **Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P. E., Wacholder, S., Bratti, M. C., Sherman, M. E., Schiffman, M. (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*
- **Hildesheim, A., Herrero, R., Castle, P. E., Wacholder, S., Bratti, M., Sherman, M., . . . Rodríguez, A. C. (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.
- **Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, et al. (2004).** A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. Br J Cancer. **;**90(5):1025–9.
- **Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P., Laukkanen, P., Koskela, P., Paavonen, J., Kauppila, A. (2004).** A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. British Journal of Cancer, 90(5), 1025–1029.
- **Hsairi, M. (2003).** Recours au dépistage du cancer du col utérin chez les femmes résident dans deux régions du Nord de la Tunisie'', Tunisie médicale, vol.81, n°9, 2003, p.721-730
- **International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonza´lez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, et al.** (2007).Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet 2007;370:1609–1621.
- **Irmov V. (2018).** Contemporary problems related to cervical cancer prevention. Dissertation. Varna, 2018 [in Bulgarian].
- **Isaacson Wechsler E, Wang Q, Roberts I, et al. (2012).**Reconstruction of human papillomavirus type 16-mediated early-stage neoplasia implicates E6/E7deregulation and the loss of contact inhibition in neoplastic progression. J Virol 2012;86:6358–64.

- **Ivansson EL, Gustavsson IM, Wilander E, Magnusson PK, Gyllensten UB. (2009).**Temporal trends over 3 decades and intrafamilial clustering of HPV types in Swedish patients with cervical cancer in situ. Int J Cancer 2009;125:2930–5
- **J.Lansac P.Le Compte H. Marret. (2011)** Chapitre Cancer du col de l'utérus. Gynécologie pour le praticien publié par Elsevier Masson, paris 2011.
- **Jemon K, Leong CM, Ly K, et al. (2016).** Suppression of the CD8 T cell response by human papillomavirus type 16 E7 occurs in Langerhans cell-depleted mice. Sci Rep 2016;6:34789.
- **Jensen, K., Schmiedel, S., Norrild, B., Frederiksen, K., Iftner, T., & Kjaer, S. (2013).** Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. *British Journal of Cancer, 108*(1), 234– 239.
- **Jensen, K., Schmiedel, S., Norrild, B., Frederiksen, K., Iftner, T., & Kjaer, S. (2013).** Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. *British Journal of Cancer, 108*(1), 234– 239.
- **Jensen, K., Schmiedel, S., Norrild, B., Frederiksen, K., Iftner, T., & Kjaer, S. (2013).** Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: A 13-year follow-up. British Journal of Cancer, 108(1), 234– 239.
- **Joubert J, Rao C, Bradshaw D, Vos T, Lopez AD. (2013).**Evaluating the Quality of National Mortality Statistics from Civil Registration in South Africa, 1997-2007. PLoS One [Internet]. 2013;8(5).
- **K. van Doorslaer. (2014).** Evolution of the papillomaviridae, Virology 445 (2013) 11–20
- **KAJAM S. Profil (2012**). epidemio-clinique, therapeutique et evolutif du cancer du col uterin au CHU Mohammed VI de Marrakech, experience de service de gynecologie obstetrique B These doctorat medecine, Marrakech 2012 n°89,121p
- **Karwalajtys, T. (2006).** Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older women. *Sexually Transmitted Infections*, *82*(4), 337-339.
- **Kashyap, N., Krishnan, N., Kaur, S., & Ghai, S. (2019).** Risk Factors of Cervical Cancer: A Case-Control Study. Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing, 6(3), 308.
- **Kidane, L. (2021).** Elevated Vaginal pH levels and HPV among Senegalese women. Retrieved 7 September2021, fromhttp://hdl.handle.net/1773/43375
- **Kim, J., Kim, B. K., Lee, C. H., Seo, S. S., Park, S.-Y., & Roh, J.-W. (2012).** Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *International Journal of Gynecological Cancer*, *22*, 1570–1576.

- **Kim, J., Kim, B. K., Lee, C. H., Seo, S. S., Park, S.-Y., & Roh, J.-W. (2012).** Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *International Journal of Gynecological Cancer, 22*, 1570–1576.
- **Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, meijer CJ, Van den Brule AJ. (2005).**Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men : à prospective follow-up study among Danish soldiers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jun ; 14(6) : 1528-33.
- **Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, Angstro¨m T, Dillner J. (2000).** Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer 2000;82:1332–1338.
- **Koromilas AE, Li S, Matlashewski G. (2001).** Control of interferonsignaling in human papillomavirus infection. Cytokine Growth Factor Rev. 2001;12:157–70.
- **Kulmala SM, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Johansson BC, et al. (2007).**Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infections in the New Independent States of the former Soviet Union Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:17–22.
- **Kulmala SM, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Johansson BC, et al. (2007).**Type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infections in the New Independent States of the former Soviet Union Cohort Study. CancerEpidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:17–22
- **Kulmala SM, Shabalova IP, Petrovitchev N, Syrjänen KJ, Gyllensten UB, Johansson BC, et al. (2007).Type**-specific persistence of high-risk human papillomavirus infections in the New Independent States of the former Soviet Union Cohort Study. CancerEpidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:17–22.
- **Kyusun, T.-H et Jeong-Im, S. (2013).** DNA vaccines targeting humann papillomavirus-associated diseases: progresses in animal and clinical studies. Clin Exp Vaccine Res. (2013) 2(2): 106-114.
- **La Vecchia, C., & Boccia, S. (2014).** Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *European Journal Of Cancer Prevention*, *23*(2), 110-112.
- **Laffort C, Le Deist F, Favre M, Caillat-Zucman S, Radford-Weiss J, Debre M, et al. (2004).** Severe cutaneous papillomavirus disease after haematopoietic stem-cell transplantation

in patients withsevere combined immune deficiency caused by common gammac cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency. Lancet. 2004;363:2051–4.

- **Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. (2016**). Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. Br J Cancer 2016;115:1140-6.
- **Lau L, Gray EE, Brunette RL, et al. (2015).**DNA tumorvirus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. Science 2015;350:568–71.
- **Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Laara E, Knekt P, et al.(2003).** Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. J Gen Virol. 2003; 84(Pt 8):21059.
- **Laurson J, Khan S, Chung R, et al. (2010).** Epigenetic repression of E-cadherin by human papillomavirus 16 E7 protein. Carcinogenesis 2010;31:918–26.
- Le cancer du col du l'utérus : coïnfection par papillomavirus humain et par l'Epstein-Barr virus. P05. . (Kenchouche, 2014).
- **Lebre, M.C.; van der Aar, A.M.; van Baarsen, L.; van Capel, T.M.; Schuitemaker, J.H.; Kapsenberg, M.L.; de Jong, E.C.(2007).** Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4,5, and 9. J. Investig. Dermatol .2007, 127, 331–341.Miller, L.S.; Modlin, R.L. Human keratinocyte Toll-like receptors promote distinct immuneresponses. J. Investig. Dermatol. 2007, 127, 262–263.
- **Lehtinen M, Kaasila M, Pasanen K, Patama T, Palmroth J, Laukkanen P, et al.(2006).** Seroprevalence atlas of infections with oncogenic and non-oncogenic human papillomaviruses in Finland in the 1980s and 1990s. Int J Cancer. 2006;119(11):2612-9.
- **Leone P, Shin EC, Perosa F, et al. (2013).** MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. J Natl Cancer Inst 2013;105:1172–87.
- **Leone P, Shin EC, Perosa F, et al. (2013).** MHC class Iantigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. J Natl Cancer Inst 2013;105:1172–87.
- **Leong CM, Doorbar J, Nindl I, Yoon HS, Hibma MH. (2010).** Deregulationof E-cadherin by human papillomavirus is not confined to high-risk, cancer-causing types. Br J Dermatol. 2010;163:1253–63.
- **Lepique AP, Daghastanli KR, Cuccovia IM, et al. (2009).**HPV16 tumor associated macrophages suppress antitumor T cell responses. Clin Cancer Res 2009; 15:4391–400.

- **Liao SF, Lee WC, Chen HC, Chuang LC, Pan MH, Chen CJ. (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. 2012/03/28 ed. **2012**May;23(5):703–8.
- **Liu, Z.-C., Liu, W.-D., Liu, Y.-H., Ye, X.-H., & Chen, S.-D. (2015).** Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: A meta-analysis of
- **Liu, Z.-C., Liu, W.-D., Liu, Y.-H., Ye, X.-H., & Chen, S.-D. (2015).** Multiple sexual partners as a potential independent risk factor for cervical cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16(9), 3893–3900.
- **Lo Cigno, I., Calati, F., Albertini, S., & Gariglio, M. (2020**). *Subversion of Host Innate Immunity by Human Papillomavirus Oncoproteins. Pathogens, 9(4), 292.*
- **Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. (2011).**Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:1379–1390.
- **Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. (2009).**Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. British Journal of Cancer. avr 2009;100(7):1191-7.
- **Louie KS, De Sanjose S, Mayaud P. (2009).** Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in sub-Saharan Africa: a comprehensive review. Trop Med Int Health. 2009;14(10):1287–1302.
- **Louie, K., De Sanjose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Herrero, R., Meijer, C., . . . Bosch, F. (2009).** Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. British Journal of Cancer, 100(7), 1191–1197.
- **Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. (2013).** The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013;128(2):265–70
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., … Wentzensen, N. (2013).** The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., Wentzensen, N. (2013).** *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270*

- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., … Wentzensen, N. (2013).** *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.*
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., … Wentzensen, N. (2013).** The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., … Wentzensen, N. (2013).** *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.*
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., Wentzensen, N. (2013).** *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.*
- **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., Wentzensen, N. (2013).** *The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology, 128(2), 265–270.*
- **M. Leto, G. Santos-Júnior, A. Porro, J. Tomimori. (2011).**Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations, An. Bras. Dermatologia. 86 (2011) 306–317
- **M. Tommasino. (2014).** The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis, Semin. Cancer Biol. 26 (2014) 13–21,
- **M. Tommasino. (2014).** The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis, Semin. Cancer Biol. 26 (2014) 13–21
- **M.B. Larsen, H. Svanholm, B. Andersen, (2016).** An adverse event in a well-established cervical cancer screening program: an observational study of 19,000 females unsubscribed to the program, J. Healthc. Leadersh. 8 (2016 Oct 27) 61–69, https:// doi.org/10.2147/JHL.S114462 eCollection.
- **Maes, V. (2006).** Vaccination Anti-Hpv : Quel Avenir ? . Thése de doctorat. Pharmacie.Lile. 124 p.
- **Maglennon, G.A.; McIntosh, P.; Doorbar, J.(2011**). Persistence of viral DNA in the epithelial basal layersuggests a model for papillomavirus latency following immune regression. Virology 2011, 414,153–163.

- **Maigon, P., Radosevic-jelic, L., Daban, A., Bardet, E., Beny, A. et Ollier, J.-C. (2005).** Enhanced tumorocidal effect of chimiotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results-EORTC 22921. J Clin.
- **Makuza, J. D., Nsanzimana, S., Muhimpundu, M. A., Pace, L. E., Ntaganira, J., & Riedel, D. J. (2015).** Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions inRwanda. *The Pan African Medical Journal,* •••, 22.
- **Malagon T, Louvanto K, Wissing M, Burchell AN, Tellier PP, El-Zein M, Coutlee F, Franco EL. (2019**). Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):317–326.
- **Mantovani A, Sica A, Allavena P, et al. (2009).** Tumorassociated macrophages and the related myeloidderived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation. Hum Immunol 2009;70:325–30.
- **Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. (2017).** Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer 2017;141(4):664- 70.
- **Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. (2017).**Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017;141(4):664-70.
- **Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsuhashi A, Fujii T, Iwasaka T, et al. (2010).** Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Cancer Sci 2010;101:2065–2073.
- **Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsuhashi A, Fujii T, Iwasaka T, et al. (2010).** Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Cancer Sci 2010;101:2065–2073.
- **Matsumoto, K., Oki, A., Furuta, R., Maeda, H., Yasugi, T., … Takatsuka, N. (2010).** *Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Cancer Science, 101(9), 2065–2073.*
- **Mattiuzzi C, Lippi G. (2020).** Cancer statistics: a comparison between World Health Organization (WHO) and Global Burden of Disease (GBD). Eur J Public Health 2020;30:1026-7.
- **Mazarico E, Gonzalez-Bosquet E. (2012).** Prevalence of infection by different genotypes of human papillomavirus in women with cervical pathology. Gynecol Oncol. 2012;125:181–5.

- **Mbulawa ZZ, Marais DJ, Johnson LF, et al. (2012).** Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women. J Infect Dis. 2012;206(1):15–27.
- **McBride AA, Warburton A. (2017).** The role of integrationin oncogenic progression of HPV-associatedcancers. PLoS Pathog 2017;13:e1006211
- **McBride, A.A. (2013).** The papillomavirus E2 proteins. *Virology* 445, 57–79
- **McCarthy M, Maher D, Ly A, et al. (2010).** Developing the agenda for European Union collaboration on non-communicable diseases research in sub-Saharan Africa. Health Res Policy Syst. 2010;8:13.
- **Mergui, J.L., Benchimol, Y. et Uzan, S. (2005).** Place du test HPV dans la surveillance postopératoire des lésions cervicales In : Blanc B. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. Paris 151- 162.
- **Min, K.-J., Lee, J.-K., So, K. A., & Kim, M. K. (2018).** Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women. Journal of Epidemiology, 28(1), 48–53.
- **Min, K.-J., Lee, J.-K., So, K. A., & Kim, M. K. (2018).** Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women. Journal of Epidemiology, 28(1), 48–53.
- **Min, K.-J., Lee, J.-K., So, K. A., & Kim, M. K. (2018).** Association Between Passive Smoking and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 in Korean Women. Journal of Epidemiology, 28(1), 48–53.
- **Ministry of Health. (2019).** National Center of Public Health and Analyses. Sofia. Accessed on: 01 December 2019. Available at: https://ncpha.government.bg/bg/
- **Mirghani H, Jung AC, Fakhry C. (2017).** Primary, secondary and tertiary prevention ofhuman papillomavirus-driven head and neck cancers. European Journal of Cancer. 1 juin 2017;78:105-15.
- **Misra JS, Das V, Srivastava AN, Singh U. (2006).** Role of different etiological factors in progression of cervical intraepithelial neoplasia. Diagn Cytopathol. 2006/09/07 ed. 2006 Oct;34(10):682–5**.**
- **Mittal S, Banks L. (2010).** Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoproteininduced cell transformation. Mutat Res Rev Mutat Res 2017;772:23-35.
- **Miura S, Kawana K, Schust DJ, Fujii T, Yokoyama T, IwasawaY, Nagamatsu T, Adachi K, Tomio A, Tomio K, Kojima S,Yasugi T, Kozuma S, Taketani Y.(2010).** CD1d, a

sentinel moleculebridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanismfor immune evasion by HPV. J Virol. 2010;84(22):11614–23.

- **Modis, Y., Trus, B.L. et Harrison, S.C. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J; 21:4754–62.
- **Moerman-Herzog A, Nakagawa M. (2015).** Early defensive mechanisms against human papillomavirus infection. Clin Vaccine Immunol 2015;22:850–7.
- **Mohammed Adnane TAZI, Noureddine BENJAAFAR , Abdelouahed ER-RAKIMinistère de la Santé du Maroc. (2013).** Registre des cancers de Rabat. Résultats de l'année 2005; 2009, http://www.fmp-usmba.ac.ma/pdf/ Documents/cancer_registry_mor_rabat.pdf [Accès le 06/06/2014]
- **Monsonego J. (2006).** Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris, 2006.
- **Monsonego, J. (2007).** *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Paris: Springer-Verlag France, Paris.
- **Monsonego, J. (2007).**prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, Springer. Paris. France.
- **Moody, C.A. and Laimins, L.A. (2010)**. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat. Rev. Cancer* 10, 550–560
- **Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. (2017).** Chapter 7 : Systematic reviews of etiology and risk. Joanna Briggs Inst Rev Man Joanna Briggs Inst**.** (2017);2019–05.
- **Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. (2012).** Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection. the IARC multicentric case-control study. Lancet 2012; 359: 1085–1092.
- **Mosciscki AB. (2007).** HPV infections in adolescents. Dis Markers. 2007;23:229–34
- **Moss, E. L., Taneja, S., Munir, F., Kent, C., Robinson, L., Potdar, N., McDermott, H. (2016).** Iatrogenic Menopause After Treatment for Cervical Cancer. Clinical Oncology, 28(12), 766–775.
- **Msyamboza KP, Phiri T, Sichali W, et al. (2016).**Cervical cancer screening uptake and challenges in Malawi from 2011 to 2015: retrospective cohort study. BMC Public Health. 2016;16:806.

- **Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, ShahKV, Meijer CJ, Bosch FX, (2002).**International Agency for Research on CancerMulticentric Cervical Cancer Study G (2002) Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case– control study. Lancet 359: 1093– 1101
- **Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. (2002).** Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002/04/12 ed**.** 2002Mar 30 ; 359(9312) :1093–101**.**
- **Muñoz N., Castellsagué X., Berrington de Gonzalez A., Gissmann L. (2006).**HPV in the etiology of human cancer, Vaccine 24. Suppl. 3 (2006) 1-10.
- **Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., . . . Bosch, F. X. (2002).** Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet, 359*(9312), 1093–1101.
- **Muñoz, N., Franceschi, S., Bosetti, C., Moreno, V., Herrero, R., Smith, J. S., . . . Bosch, F. X. (2002).** Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. Lancet, 359(9312), 1093–1101.
- **Mwaka, A. D., Garimoi, C. O., Were, E. M., Roland, M., Wabinga, H., & Lyratzopoulos, G. (2016).** Social, demographic and healthcare factors associated with stage at diagnosis of cervical cancer: cross-sectional study in a tertiary hospital in Northern Uganda. BMJ Open, 6(1), e007690.
- **Mwaka, A. D., Garimoi, C. O., Were, E. M., Roland, M., Wabinga, H., & Lyratzopoulos, G. (2016).** *Social, demographic and healthcare factors associated with stage at diagnosis of cervical cancer: cross-sectional study in a tertiary hospital in Northern Uganda. BMJ Open, 6(1), e007690.*
- **Nakagawa M, Gupta SK, Coleman HN, Sellers MA, BankenJA,Greenfield WW. (2010).** A favorable clinical trend isassociatedwith CD8 T-cell immune responses to the human papillomavirus type16 e6 antigens in womenbeingstudied for abnormalpapsmear results. J LowGenit Tract Dis. 2010;14:124–9.
- **Nasu K, Narahara H. (2010).** Pattern recognition via the toll-like receptor system in the human female genital tract. Mediators Inflamm 2010;2010:976024
- **Nasu, K.; Narahara, H.(2010).** Pattern recognition via the toll-like receptor system in the human femalegenital tract. Mediat. Inflamm. 2010, 2010, 976024.

- **Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P, Ishida T. (2012).** Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13:5489–5495.
- **Nestle, F.O. ; di Meglio, P. ; Qin, J.Z. ; Nickoloff, B.J. (2009).** Skin immune sentinels in health and disease.Nat. Rev. Immunol. 2009, 9,679–691.
- **Nigam, A., Sharma, S., & Saxena, P. (2017).** Preinvasive Lesions in Pregnancy and Menopause. Colposcopy of Female Genital Tract, 143–154
- **Nkfusai, N. C., Cumber, S. N., Anchang-Kimbi, J. K., Nji, K. E., Shirinde, J., & Anong, N. D. (2019)**. *Assessment of the current state of knowledge and risk factors of cervical cancer among women in the Buea Health District, Cameroon. Pan African Medical Journal, 33*
- **Nkfusai, N. C., Cumber, S. N., Anchang-Kimbi, J. K., Nji, K. E., Shirinde, J., & Anong, N. D. (2019).** *Assessment of the current state of knowledge and risk factors of cervical cancer among women in the Buea Health District, Cameroon. Pan African Medical Journal, 33.*
- **Nkfusai, N. C., Cumber, S. N., Anchang-Kimbi, J. K., Nji, K. E., Shirinde, J., & Anong, N. D. (2019).** *Assessment of the current state of knowledge and risk factors of cervical cancer among women in the Buea Health District, Cameroon. Pan African Medical Journal, 33.*
- **Oldak, M., Smola, H., Aumailley, M., Rivero, F., Pfister, H.J. and Smola-Hess, S. (2004).** The human papillomavirus type 8 E2 protein supresses beta4-integrin expression in primary human keratinocytes. *J. Virol.* 78, 10738–10746
- **Olorunfemi G, Ndlovu N, Masukume G, et al. (2018).** Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994-2012). Int J Cancer 2018; 143:2238-49.
- **Olorunfemi G, Ndlovu N, Masukume G, et al. (2018).**Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994-2012). Int J Cancer 2018; 143:2238-49.
- **Olorunfemi, G., Ndlovu, N., Masukume, G., Chikandiwa, A., Pisa, P. T., & Singh, E. (2018**). Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994-2012). International Journal of Cancer.
- **OMS. (2007)** .la lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de santé. Suisse, Genève. P 149-284.
- **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. (2015).**Chapitre 1 : contexte général .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles. Organisation mondiale de la santé Genève 2015 :17-26
- **Ostergard DR. (2009).** The effect of pregnancy on the cervical squamocolumnar junction in patients with abnormal cervical cytology. Am J Obstet Gynecol. **;** 134(7) :759–60.

- **Park JS, Kim EJ, Kwon HJ, et al. (2000).** Inactivation ofinterferon regulatory factor-1 tumor suppressorprotein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion mechanism incervical carcinogenesis. J Biol Chem 2000;275:6764–9.
- **Pereira, R., Hitzeroth, I., and Rybicki, E. (2009)** : Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. Arch Virol 154 (2009), 187–97.
- **Perrin J, Tassistro V, Mandon M, Grillo JM, Botta A, Sari-Minodier I. (2017).** Tobacco consumption and benzo(a)pyrene-diol-epoxide-DNA adducts in spermatozoa: in smokers, swim-up procedure selects spermatozoa with decreased DNA damage. Fertil Steril. 2011;95: 2013–2017.
- **Prabhu M, Eckert LO. (2016).** Development of World Health Organization (WHO) recommendations for appropriate clinical trial endpoints for nextgeneration Human Papillomavirus (HPV) vaccines. Papillomavirus Res 2016;2:185-9.
- **Puleo, G. E., Borger, T. N., Montgomery, D., Rivera Rivera, J. N., & Burris, J. L. (2019).** *A Qualitative Study of Smoking-Related Causal Attributions and Risk Perceptions in Cervical Cancer Survivors. Psycho-Oncology*
- **Pyeon, D., Pearce, S.M., Lank, S.M., Ahlquist, P. and Lambert, P.F. (2009).** Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression. *PLoS Pathog.* 5, e1000318
- **Raff, A.B., Woodham, A.W., Raff, L.M., Skeate, J.G., Yan, L., Da Silva, D.M. et al. (2013).** The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry. *J. Virol.* 87, 6062–6072
- **Ribeiro, A. A., Costa, M. C., Alves, R. R. F., Villa, L. L., Saddi, V. A., Carneiro, M. A. dos S., Rabelo-Santos, S. H. (2015).** HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. Infectious Agents and Cancer, 10(1).
- **Ribeiro, A. A., Costa, M. C., Alves, R. R. F., Villa, L. L., Saddi, V. A., Carneiro, M. A. dos S., Rabelo-Santos, S. H. (2015).** *HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. Infectious Agents and Cancer, 10(1).*
- **Rincon-Orozco B, Halec G, Rosenberger S, et al. (2009).**Epigenetic silencing of interferon-kappa in human papillomavirus type 16-positive cells. Cancer Res 2009;69:8718–25.Fonction/trafic des protéines
- **Rouqouille N. (2009)** – papillomavirus et cancer associes : données actualises sur le

- **Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Riboli, E. (2014).** Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. International Journal of Cancer, 135(2), 453–466.
- **Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., . . . Gram, I. T. (2014).** Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer, 135*(2), 453–466.
- **Roura, E., Castellsagué, X., Pawlita, M., Travier, N., Waterboer, T., Margall, N., Gram, I. T. (2014).** Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer, 135*(2), 453–466.
- **Routes JM, Morris K, Ellison MC, Ryan S. (2010).** Macrophages killhuman papillomavirus type 16 E6-expressing tumor cells by tumor necrosis factor alpha- and nitric oxide-dependent mechanisms.J Virol. 2010;79:116–23.
- **S Cherifi, T Koriche. (2018).** Etude épidémiologique sur le cancer du col utérin réalisée au niveau de l'Hôpital Chahids Mahmmoudi Tizi-Ouzou - vrelex.ummto.dz
- **S. Sahraoui, N. Bouras, A. Acharki, A. Benider, N. Tawfiq, H. Jouhadi, A. Kahlai. (2010).** Adénocarcinome du col utérin : étude rétrospective de 83 cas Gynécol Obstét Fertil 2010; 30: 291-8
- **Saadi, A., Tazi, M. A., Er-raki, A., Benjaafar, N., Bennani Mechida, N., Mrabet, M., & Razine, R. (2015).** *Analyse de survie au cancer du col de l'utérus à Rabat (Maroc) de 2005 à 2008. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 63, S83–S84.*
- **Sanders, C.M. and Stenlund, A. (2000)** .Transcription factor-dependent loading of the E1 initiator reveals modular assembly of the papillomavirus origin melting complex. *J. Biol. Chem.* 275, 3522–3534
- **Sasagawa, T., Takagi, H., & Makinoda, S. (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.
- **Sasagawa, T., Takagi, H., &Makinoda, S. (2014).** *Immune responsesagainsthuman papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. Journal of Infection and Chemotherapy, 18(6), 807–815.*
- **Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. (2016).**Carcinogenic human papillomavirus infection.Nat Rev Dis Primers 2016;2:16086

- **Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. (2011).** Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103:368 83
- **Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. (2011).**Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103:368–83.
- **Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. (2011).** Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011;103:368–83.
- **Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjose S, Fakhry C, Monk BJ, et al. (2016)** Carcinogenichuman papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16086.
- **Schiller, J.T., Day, P.M. and Kines, R.C. (2010).** Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol. Oncol.* 118, S12–S17
- **Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Melchers WJ, Bekkers RL. (2010).**Effect of the menstrual cycle and hormonal contraceptives on human papillomavirus detection in young, unscreened women. Obstet Gynecol 2010;116:67– 75.
- **Schneider A,Hotz M, Gissmann L.(2002).** Increased prevalence of human papilloma viruses in the lower genital tract of pregnant women. Int J Cancer ; 40:198-201.
- **Segondy, M. (2008).** *Classification des papillomavirus (HPV). Revue Francophone Des Laboratoires, 2008(405), 23–25.*
- **Segondy, M. (2013).** Agents infectieux et cancers. Revue francophone des laboratoires Papillomavirus et cancer - N°456.
- **Senba M, Buziba N, Mori N, et al. (2011**). Human papillomavirus infection induces NF-kappaB activation in cervical cancer: a comparison with penile cancer. Oncol Lett 2011;2:65–8.
- **Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Kelly JP, Cooper DD, Carrara H, Denny LE, du Toit G, Allan BR, Stander IA, et al. (2003).** Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen oral contraceptives (South Africa). Cancer Causes Control 2003;14:485–495.
- **Sharma, P., & Pattanshetty, S. M. (2018).** A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. Clinical Epidemiology and Global Health, 6(2), 83–87(iii)

- **Sharma, P., & Pattanshetty, S. M. (2018).** A study on risk factors of cervical cancer among patients attending a tertiary care hospital: A case-control study. Clinical Epidemiology and Global Health, 6(2), 83–87(iii)
- **Singh B, Nalini N. (2017).** Study of incidence and different aspects of cervical malignancy in tertiary centre of Jharkhand, India. Int J Reproduct Contracept Obstetr Gynecol. 2017;6(7):3118.
- **Small W Jr., Bacon MA, Bajaj A, et al. (2017**). Cervical cancer: A global health crisis. Cancer 2017;123:2404-12.
- **Smith, J.A., Haberstroh, F.S., White, E.A., Livingston, D.M., DeCaprio, J.A. and Howley, P.M. (2014).** SMCX and components of the TIP60 complex contribute to E2 regulation of the HPV E6/E7 promoter. *Virology* 468–470, 311–321
- **Smith, J.A., White, E.A., Sowa, M.E., Powell, M.L.C., Ottinger, M., Harper, J.W. et al. (2010).** Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 3752–3757
- **Société canadienne du cancer. (2016).** Repéré àhttp://www.cancer.ca/fr-ca/prevention-andscreening/ be-aware/family-genetics/cancers-that-are-known-to-be-hereditary/?region=on
- **Song B, Ding C, Chen W,) et al. (2017**). Incidence and mortality of cervical cancer in China, 2013. Chin J Cancer Res 2017;29:471-6.
- **Spink, K.M. and Laimins, L.A. (2005).** Induction of the human papillomavirus type 31 late promoter requires differentiation but not DNA amplification. *J. Virol.* 79, 4918–4926
- **Stampfli MR, Anderson GP. (2009).** How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. Nat Rev Immunol 2009;9:377–384.
- **Stanley M. (2006)**. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006;24 Suppl 1:S16–22.
- **Stanley MA. (2009).** Immune responses to humanpapillomaviruses. Indian J Med Res. 2009;130:266–76.
- **Stanley MA. (2009).**Immune responses to humanpapillomaviruses. Indian J Med Res. 2009;130:266–76
- **Stanley MA. (2012).** Epithelial cell responses to infectionwith human papillomavirus. Clin Microbiol Rev2012;25:215–22
- **Stanley MA. (2014).** Immune responses to human papilloma viruses.Indian J Med Res. 2014;130:266–76.

- **Steinbach, A., & Riemer, A. B. (2017**). Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. International Journal of Cancer, 142(2),224–229.
- **Stern PL, Einstein MH. (2012).** HPV and cervical cancer:Achievements in prevention and future prospects.Springer Science1Business Media, 2012.
- **Stern PL. (2005).** Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. J Clin Virol 2005;32 Suppl 1:S72–81.
- **Sugawara, Y., Tsuji, I., Mizoue, T., Inoue, M., Sawada, N.,Matsuo, K. (2018).** *Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on asystematic review and meta-analysis among Japanese women. Japanese Journal of Clinical Oncology.*
- surface to the nucleus. *Virus Res.* 231, 1–9
- **Tekalegn, Y., Sahiledengle, B., Woldeyohannes, D., Atlaw, D., Desta, F., & Bekele, K. et al. (2021).** High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies.
- **Tsai HT, Tsai YM, Yang SF, et al. (2007).** Lifetime cigarette smoke and second-hand smoke and cervical intraepithelial neoplasm—a community-based case-control study. Gynecol Oncol. 2007;105:181–188.

- **Tsai HT, Tsai YM, Yang SF, et al. (2007).** Lifetime cigarette smoke and second-hand smoke and cervical intraepithelial neoplasm—a community-based case-control study. Gynecol Oncol. 2007;105:181–188.

- **Um SJ, Rhyu JW, Kim EJ, et al. (2002).** Abrogation ofIRF-1 response by high-risk HPV E7 protein invivo. Cancer Lett 2002;179:205–12.
- **Um SJ, Rhyu JW, Kim EJ, et al. (2012).** Abrogation of IRF-1 response by high-risk HPV E7 protein in vivo. Cancer Lett 2012; 179:205–212.
- **Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. (2010).**Sexual behavior,.condom use, and human papillomavirus : pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010 Feb; 15(2):326-33.
- **Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, et al. (2008).**Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. Int J Epidemiol. 2008;37:536–546.
- **Van de Poel, S. and Stubenrauch, F. (2017).** Control of viral replication and transcription by the papillomavirus E8AE2 protein. *Virus Res.* 231, 96–102

- **Vanakankovit, N., and Taneepanichskul, S. (2008).** Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer. Medical journal of the Medical Association of Thailand 91, 7.
- **Vessey M, Painter R. (2006).** Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006;95:385–389.
- **Villiers E.M., Fauquet C., Broker T., Bernard H.U., zur Hausen H. (2004).** Classification of papillomaviruses, Virology 324 (2004) 17-27
- **Vuyst H, Alemany L, Lacey C, et al. (2013).** The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-Saharan Africa. Vaccine. 2013;31(Suppl 5):F32–46.
- **Wang, S. S., Gonzalez, P., Yu, K., Porras, C., Li, Q., Safaeian, M., . . . Schiffman, M. (2010).** Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervicalcancer. *PLoS One, 5*(1), e8667
- **Wannapa Settheetham-Ishida Sitakan Natphopsuk, Supat Sinawat, Pientong Chamsai. (2012).**Risk Factors for Cervical cancer in Northeastern Thailand: Detailed Analyses of Sexual and Smoking Behaviour. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 13 nov 2012;Vol 13, 2012:6.
- **Ward KK, Berenson AB, Breitkopf CR. (2011).**Passive smoke exposureand abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanicpopulation. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:213.e1–213.e6.
- **Ward KK, Berenson AB, Breitkopf CR. (2011).**Passive smoke exposure and abnormal cervical cytology in a predominantly Hispanic population. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:213.e1–213.e6.
- **Westrich, J.A., Warren, C.J. and Pyeon, D. (2017).** Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res.* 231, 21–33
- **Wohlmeister D, et al, (2016)** Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2016.
- **Woodman CB, Collins S, Winter H, bailey A, Ellis J, Prior P, yates M, Rollason TP, Young LS. (2001)**.Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study. Lancet. 2001 Jun 9 ; 357(9271) : 1831-6.
- **World health Organization, (2015).** Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. (Last accessed October 2016).Available at :http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/

- **World Health Organization. (2008).** The global burden of disease:2004 update. Geneva: WHO. Last accessed April 21, 2016. Availableat http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1
- **World Health Organization-International Agency for Research on Cancer. (2005).** IARC Handbooks of Cancer Prevention: Volume 10- Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC Press; 2005. 313 p. http:// publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-HandbooksOf-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005
- www.xn--passeportsant-nhb.net/fr. (Consulter le: 12/05/2014).
- **Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP, Arbyn M. (2018).** Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 9 mai 2018 [cité 16 juin 2019];2018(5). Disponible sur:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494566/
- **Yang, J., Wang, W., Wang, Z., Wang, Z., Wang, Y., Wang, J., … Hao, M. (2019).** Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 1–8.
- **Yang, J., Wang, W., Wang, Z., Wang, Z., Wang, Y., Wang, J., … Hao, M. (2019).** *Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 1–8.*
- **Yetimalar H, Kasap B, Cukurova K, Yildiz A, Keklik A, Soylu F. (2012**).Cofactors in human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. Arch Gynecol Obstet. 2012;285:805–10
- **Zamiati S., Sahraoui S., Jabri L. (2012).** Mélanome malin primitif du col utérin : à propos d'un cas avec revue de la littérature. Gynecol. Obstet. Fertil. 2011, 29, 381-385.
- **Zanetti R, Tazi MA, Rosso S. (2010).** New data tells us more about cancer incidence in North Africa. Eur J Cancer 2010;46:462—6.