وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES MEDEA

جامعة يحيى فارس المدية



Faculté de science

Département de SNV

كليـة العلوم

قسم : العلوم الطبيعة والحياة

No. Réf...../……/2020

Mémoire de Master

Domaine : Sciences et Technologie
Filière : Biologie
Spécialité : Immunologie et maladie infectieuse

RÉALISÉ PAR :

Melle :Belaidi Amina.
Melle : Medjeber kaouther.

THÈME

"La Tumorigenèse du Cancer du Col de l'Utérus: Rôle du Tabagisme".

Soutenu le ……/……/…… devant la commission d'examen composée de :

M.	OUMONA Mustafa	à l'Université de Médéa	Président
M.	HASSANI Mouna	à l'Université de Médéa	Directeur du Mémoire
M.	KHAMES Ouamer	à l'Université de Médéa	Examinateur
M.	HOUSSAINI Amina	à l'Université de Médéa	Examinateur


بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciement



En préambule à ce mémoire, louange à notre dieu le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail

Avant de commencer la présentation de ce travail, on profite de l'occasion pour remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de find'étude

Nous tenons à remercier Monsieur le professeure OUMOUNNA directeur de cette thèse, merci pour votre encadrement exceptionnel, votre aide précieuse, votre travail de qualité, votre rôle pédagogique et vos encouragements.

Nous exprimons notre profonde gratitude la Co-promotrice Mlle HASSANI , pour son aide, ses conseils, son encouragement ,sa disponibilité dans ce projet, et sa patience avec nous jusqu'à la dernière minute.

Nous présentons nos sincères remerciements à tous nos enseignants de la faculté biologie de Médéa.

Je tiens à remercier vivement pour l'honneur qu'ils me font, les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer le travail de ma thèse.

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,Nous vous souhaitons la santé, la bonheur et longévité

A mes chères sœurs et frères pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Nous vous souhaitons un avenir radieux, plein de bonheur et de succès.

A toute mes famillesBELAIDI et MEDJBER pour leur soutien tout au long

A mes chers amis et collègues , pour Les souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens Solides qui nous unissent .Un grand merci pour votre soutien ,vos Encouragements ,votre aide. Avec toute mon affection et estime,je vous souhaite beaucoup de réussite Et de bonheur,au tant dans votre vie professionnelle que privée.

A tous mes enseignants, Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de Même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation,moninstruction et mon bien être.Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé,bonheur et longue vie.



Résumé :

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial, il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde ce qui provoque une morbidité et mortalité importantes, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde. Le Papillomavirus humain (HPV) est l'agent étiologique principal qui peut être trouvé dans environ 99 % des cancers du col de l'utérus, mais il ne semble pas nécessaire ou suffisant pour induire une tumeur maligne.

Le but de notre étude est de rapporter une méta-analyse concernant le rôle du tabagisme dans les maladies du col de l'utérus et de savoir comment il évolue et se développe.
Dans les résultats obtenus, on comprenait une évaluation de la relation entre plusieurs variables du tabagisme et le risque du cancer du col de l'utérus. Bien que le tabagisme soit corrélé à l'âge au premier rapport sexuel et au nombre de partenaires sexuels, un risque significatif lié au tabagisme persistait pour le carcinome épidermoïde après ajustement pour ces facteurs, le risque des cancers épidermoïdes augmentait significativement avec l'intensité et la durée du tabagisme. Contrairement au cancer épidermoïde, aucune relation n'a été observée entre le tabagisme et le risque d'adénocarcinome ou decarcinome adénosquameux.
Ces résultats suggèrent une relation causale entre le tabagisme et le cancer du col de l'utérus épidermoïde.

En conclusion, nous avons conclu ici que le tabagisme entraîne un risque accru de lésions cervicales précancéreuses de haut grade chez les femmes infectées par l'HPV à haut risque persistant. Cela permet de bien comprendre le rôle du tabagisme dans le cancer du col de l'utérus.

Mots Clés : HPV, Cancer du Col de l'Utérus, Facteur de Risque, Tabagisme

Abstract:

Cervical cancer is a global public health problem, it is the fourth most common female cancer in the world causing significant morbidity and mortality, with more than 500,000 new cases and more than 300,000 deaths per year worldwide. Human Papillomavirus (HPV) is the main causative agent that can be found in approximately 99% of cervical cancers, but it does not appear to be necessary or sufficient to induce a malignant tumor.

The aim of our study is to report a meta-analysis concerning the role of smoking in cervical cancer development.

According to the results obtained, we included an assessment of the relationship between several variables of smoking and the risk of cervical cancer. Although smoking was correlated with age at first intercourse and the number of sexual partners, a significant smoking-related risk persisted for squamous cell carcinoma after adjusting for these factors. the risk of squamous cell cancer significantly increased with the intensity and duration of smoking. Unlike squamous cell cancer, no relationship was observed between smoking and the risk of adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma.

These results suggest a causal relationship between smoking and invasive squamous cervical cancer.

Keywords: HPV, Cervical Cancer, Risk Factor,Smoking.

ملخص:

يُعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة عالمية ، فهو رابع أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بين النساء في العالم ،حيث يسبب أمراضًا ووفيات كبيرة ، مع وجود أكثر من 500000 حالة جديدة وأكثر من 300000 حالة وفاة سنويًا في جميع أنحاء العالم . يعد فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) العامل المسبب الرئيسي الذي يمكن العثور عليه في حوالي 99٪ من سرطانات عنق الرحم ، ولكن لا يبدو أنه ضروري أو كافٍ للحث على ورم خبيث.

الهدف من هذه الدراسة يعتمد على تقييم دراسة دور التدخين في سرطان عنق الرحم ومعرفة كيفية تقدمه و تطوره .

وفي النتائج التي تم الحصول عليها ، قمنا بتقييم العلاقة بين عدة متغيرات للهخان وخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم. على الرغم من أن التدخين مرتبط بالعمر عند أول جماع وعدد الشركاء الجنسيين ، إلا أن هناك خطرًا كبيرًا مرتبطًا بالتدخين استمر في الإصابة بسرطان الخلايا الحرشفية بعد التكيف مع هذه العوامل ؛ يزداد خطر الإصابة بسرطان الخلايا الحرشفية بشكل ملحوظ مع كثافة ومدة التدخين.

على عكس سرطان الخلايا الحرشفية ، لم تُلاحظ أي علاقة بين التدخين وخطر الإصابة بالسرطان الغدي أو سرطان الغدة الحرشفية.وتشير هذه النتائج إلى وجود علاقة سببية بين التدخين وسرطان عنق الرحم الحرشفية

في الختام استخلصنا إلى أن التدخين يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم عالية الدرجة لدى النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري المستمر عالي الخطورة. هذا يساعد على فهم دور التدخين في سرطان عنق الرحم

الكلمات المفتاحية:سرطان عنق الرحم ، عوامل الخطر ، التدخين

Sommaires :

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Glossaires et Abréviations

Introduction Générale..... 01

Chapitre 1 : Etude Bibliographique

I .Rappels anatomique et histologique du col de l'utérus :

I .1 Anatomie de col de l'utérus 03

I 2. Histologie du col de l'utérus..... 04

II. ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU COL UTERIN :

Histopathologie du cancer du col utérin 08

Evolution histopathologique du carcinome épidermoïde du col utérin 08

III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS :

Epidémiologie du cancer du col utérin à travers le monde 11

Epidémiologie du cancer du col utérin en Algérie 14

IV. Etiopathogénie du cancer du col utérin : Les papillomavirus Humains

Caractéristiques des Papillomavirus Humains..... 19

Les différents types de l'infection HPV..... 24

Transformation maligne de l'épithélium cervical médiée par l'HPV 25

Modes de transmission des HPV… 28

Les cofacteurs de persistance et progression de l'infection HPV 28

V. La réponse immunitaire contre l'infection HPV

La réponse immunitaire innée contre l'infection HPV 30

La réponse immunitaire adaptative contre l'HPV 33

Echappement au système immunitaire et progression tumorale 35

VI. Prévention, diagnostic et traitement du cancer du col utérin :

La prévention contre le cancer du col 37

Diagnostic du cancer du col utérin..... 39

Traitement du cancer du col utérin 39

Chapitre 2 : Matériel et Méthode

Matériel et Méthode 40

Chapitre3 : Discussion et conclusion

Discussion 41

Conclusion générale 49

Références bibliographiques 51

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'utérus 3

Figure 2 : Position de col utérin dans l'appareil génital femelle.....4

Figure 3 : Structure et histologie du col de l'utérus.....5

Figure 4 : Histologie du l'épithélium de l'ectocervix.....6

Figure 5 : Histologie de l'endocervix 6

Figure 6 : Cryptes endocervicales bordées d'épithélium cylindrique.....6

Figure 7 : Développement de la zone de transformation de la vie fœtale à la vie post ménopausique 7

Figure 8 : Histologie de la jonction squamocolunaire.....7

Figure 9 : Evolution histopathologique du carcinome cervical.....9

Figure 10: Model d'histoire naturelle du cancer du col utérin **(figure originale).....**11

Figure 11: Les diagrammes à secteurs présentent le taux d'incidence (a) et le taux de mortalité(b) pour les 7 cancers les plus courants en 2018 chez les femmes.....11

Figure 12 : Incidence du cancer du col de l'untérus à travers le monde pour l'année 2018 13

Figure 13: Le taux de mortalité à cause du cancer du col de l'utérus à travers le monde pour l'année 2018 13

Figure 14 : Nombre estimé de cas prévalents (5 ans) du cancer du col de l'utérus en 2018 14

Figure 15: Le diagramme à secteur présente lenombre de nouveau cas de cancer chez les femmes algériennes en 2018. 15

Figure 16 : Nombre annuel de cas et taux d'incidence du cancer du col utérin par âge en Algérie (2018) 15

Figure 17 : Le diagramme à secteur présente lenombre de décès chez les femmes algériennes en 2018. 16

Figure 18 : Nombre annuel de décès et taux de mortalité par âge du cancer du col utérin en Algérie (estimations pour 2018).....16

Figure 19 : Incidence du cancer du col de l'utérus et taux de mortalité pour 100000 femmes dans la région MENA en 2018 17

Figure 20 : Organisation génomique du HPV16.....20

Figure 21 : Arbre phylogénique des papillomavirus.....22

Figure 22 : Le Cycle viral d'HPV 23

Figure 23 : Cycle productif de l'HPV..... 24

Figure 24 : Intégration de génome HPV 24

Figure 25 : Les contributions des oncoprotéines E6 et E7 dans la transformation maligne de l'épithélium cervical « Cancer Hallmarks » 26

Figure 26 : Les voies de signalisation interrompues par les protéines E6 et E7 : comparaison entre un épithélium non-infecté (A) et un épithélium infecté par un HPV à haut risque (B).....26

Figure 27 : Contribution des différents cofacteurs à la progression maligne induite par le l'HPV .. 29

Figure 28 : Contrôle immunitaire naturel de l'infection HPV 30

Figure 29 : La réponse immunitaire innée contre l'HPV 33

Figure 30 : Induction d'une immunité à médiation cellulaire.....33

Figure 31 : La réponse immunitaire humorale à l'HPV 33

Figure 32 : Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le blocage de la présentation des peptides viraux par les molécules CMH I.....34

Figure 33 : Suppression de la réponse immunitaire suite à une infection HPV persistante.....35

Figure 34 : Les mécanismes permettant aux cellules tumorales liées à l'HPV d'échapper au système immunitaire 36

Figure 35 : Schémas hypothétiques de plusieurs mécanismes cancérigènes de l'action de la nicotine 46

Liste des tableaux

Tableau 1 : Terminologie des catégories de maladies cervicales 10
Tableau 2: Incidence du cancer du col de l'utérus en Algérie.....14
Tableau 3 : Mortalité par cancer du col de l'utérus en Algérie (estimations pour 2018) 16
Tableau 4 : Estimation du nombre des cas prévalents du cancer du col utérin en 2018.....18
Tableau 5 : Les différents types de lésions cutanéo-muqueuses et les génotypes viraux associés ...19
Tableau 6 : Les protéines codées par le génome du HPV et leurs fonctions 20
Tableau 7 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.....21

Listes des Acronymes et Symboles

GLOSSAIRE :

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée : cellules malpighiennes anormales de signification incertaine, dont les modifications Cytologiques suggèrent la présence d'une lésion intra-épithéliale malpighienne, mais Sont insuffisantes sur les plans quantitatif et qualitatif pour permettre une interprétation Définitive.

Cancer micro-invasif : cancer strictement limite au col de l'utérus, ne dépassant pas 5 Mm en profondeur et 7 mm de large ; seul l'examen microscopique permet son Diagnostic.

Cancer invasif : cancer qui s'est propage au-delà de la couche tissulaire ou il s'est initialement développe, et atteint les tissus adjacents ; aussi appelé cancer infiltrant.

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'uterus), mais sans infiltrer la membrane basale

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

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

Koïlocytes : cellule caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associée à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irréguliér

Kératinocytes : cellules majoritaires de l'épiderme riches en kératine, de multiplication rapide, se différenciant de la couche basale à la couche supérieure par différenciation cellulaire

Métaplasie : remplacement d'un tissu par un autre, c'est-à-dire passage d'un épithélium cylindrique à un épithélium pavimenteux.

Néoplasie : prolifération cellulaire qui présente une organisation structurale et une

coordination fonctionnelle faible, voire nulle avec le tissu environnant.

Oncoprotéine : protéine responsable de la prolifération de tumeurs du col de l'utérus.

Les protéines sont les constituants structurels et fonctionnels des tissus et des organes.

Persistant : caractère d'une lésion ou d'une maladie qui ne disparaît pas au bout d'un certain temps.

Sensibilité : la probabilité que le test soit positif si la personne est atteinte de la maladie. Plus un test est sensible, moins il comporte de faux négatifs, et mieux il permet, s'il est négatif d'exclure la maladie.

Spécificité : la probabilité que le test soit négatif si la personne testée est indemne de la maladie. Plus un test est spécifique, moins il occasionne de faux positifs et mieux il permet, s'il est positif d'affirmer la maladie.

Abréviation :

A /B

ACh : l'acétylcholine
nAChR : Les récepteurs de l'acétylcholine nicotinique

ADN : Acide désoxyribonucléique
AP : Associated Protein
APC : cellule présentatrice d'antigène ou CPA (en anglais, antigen-presenting cell.
ARN : Acide ribonucléique.
ASC-US: Cellules squameuses atypiques d'importance indéterminée, : Atypical squamous cells of undetermined significance.
BaP : le benzo [α] pyrène.

C

CCL2 : Le chemokine ligand 2 aussi appelée monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), est une cytokine de type chimiokine.
CD : cluster de différenciation.
CDK1: kinases dépendantes des cyclines .

cGAS : cyclic GMP-AMP synthase
CIN : Néoplasie intraépithéliale cervicale
CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.
CO: le monoxyde de carbone.

COX : cyclooxygénase.
CPA: cellules présentatrices de l'antigène.
CSE: Le comité social et économique

CTL : lymphocyte T cytotoxique.
CXCL12 : (CXC Motif Chemokine Ligand 12) appelée également stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) est un gène codant pour les protéines.

D/E

DC : cellules dendritiques **.**

4E : Le facteur d'initiation de la traduction eucaryote(eIF4E).

E : Epitope, Early

E2F : constituent une famille de protéines jouant un rôle de facteur de transcription.

EMT : epithelial to mesenchymal transition.

F

Foxp3 : (forkhead box P3) est le marqueur des lymphocytes T régulateurs.

G

GLOBOCAN : The Global Cancer Observatory**.**
G_1: de l'anglais *growth* ou *gap.*
G2: phase préparant la mitose.

H

HAP: hydrocarbures aromatiques polycycliques.
HCN: le cyanure d'hydrogène.

HLA : Human Leucocyte Antigen.
HPV : Papillomavirus
HR : High Risk.
HSDI : Imagerie Diagnostique Hyper Spectrale.
HSIL : Lésion intraépithéliale squameuse de haut grade**.**
hTERT : Human Telomerase Reverse Transcriptase I**.**

I /k

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1.
IFN : les interférons.
IgG : Immunoglobuline G.
IL : Interleukine.
IRF3/7 : Interferon Regulatory Factor 3, un facteur de régulation des interférons.
ISG : interferon-stimulated genes, interferon-stimulated genes .
Ki-67 : Fait Partie Des Marqueurs De Prolifération.
kDa : Symbole du kilodalton, unité de mesure de masse moléculaire.

L

L : late.
LBC: liquid-based cytology .

LC : cellules de Langerhans.
LCR :long control region.
LSIL : Lésion intraépithéliale squameuse de bas grade**.**

M

M : macrophages.
MCP : La protéine chimiotactique 1 des monocytes **.**
MCM : protéines de maintenance des minichromosomes .

MENA : Moyen-Orient et à l'Afrique du Nord.
MIP : Protéine inflammatoire macrophage.
MMP9: métalloprotéinase matricielle 9.
MPL : monophosphoryl lipide.
MSTS-C : Client MicroSoft Terminal Services.

N

NF-κB : Nuclear Factor-Kappa B Est Une Protéine De La Super-Famille Des Facteurs De Transcription**.**
NILM : négatif pour lésion intraépithéliale ou malignité**.**
NK : Les cellules natural killer/tueuses naturelles.
NKp30 et NKp46 et NKG2D : les récepteurs naturels de cytotoxicité (NCR**).**
NNK : la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.

NOX : les oxydes d'azote.

NRF2 : *nuclear factor erythroid-2-related factor 2* .

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
ORF : Open Reading Frame**.**

P

p16 : protéine suppresseuse de tumeur également connue sous le nom d'inhibiteur de kinase cycline-dépendante .
P16/ MCM /PCNA /P14ARF /CYCLIN E/ MDM/ E2F : facteurs de croissance **.**
p53 :protein 53.
PAE: Position du site de polyadénylation précoce.
PAL: Position du site de polyadénylation tardive .
PAMP : pathogen-associated molecular pattern.
Pap : Papanicolaou.
PCNA :l'antigène nucléaire cellulaire proliférant .

PL: promoteur tardif, également appelé p670.

pRb : proteine du retinoblastome.

PRR: pattern recognition receptors.

PTPN14 : Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 14

PV : papillomavirus.

R

RB1 : le gène du rétinoblastome.
RE : réticulum endoplasmique.
RLR :RIG-I-like receptors.
ROS : reactive oxygen species.

S

SCJ : squamocolumnar junction.

SNP : Single nucleotide polymorphism **.**

SV40 : virus vacuolisant du signe .

phase S :de l'anglais synthesis, à cause de la synthèse de nouvelles molécules d'ADN.

T

TAM : macrophages associés aux tumeurs.
TGF : facteur de croissance transformant l'anglais transforming growth factor.
Th : T helper cell / lymphocyte T auxiliaire**.**
TLR : Toll-like receptors/recepteurs de type toll.
TNF : facteur de nécrose tumorale, : tumor necrosis factors/ facteur de necrose tumoral.
TS : tobacco smoking.

U /V

URR : Upstream Regulatory Region**.**
VEGF : Vascular endothelial growth factor /facteur de croissance endotheliale vasculaire.
VIA: visual inspection acetic acid.
VIH : Virus d'ImmunodéficienceHumain.

VILI : visual inspection Lugol's iodine.



INTRODUCTION GÉNÉRALE



Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième plus grand fardeau mondial de cancer chez les femmes en termes d'incidence et de mortalité, et est la principale cause de décès par cancer chez les femmes (Arbyn et *al.* , 2020)

L'OMS a estimé que 570 000 nouveaux cas sont survenus et 311 000 femmes sont décédées du cancer du col de l'utérus dans le monde en 2018, près de 90% de ces décès survenant dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire(Abbas et *al.*, 2020).

Le cancer du col de l'utérus est le type le plus fréquent des cancers gynécologiques (Ferlay et *al*., 2015)Cette maladie est initiée par une lésion épithéliale précurseur à évolution lente et progressive, connue sous le nom de néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN I, II et III). Lorsque seul l'épithélium stratifié est atteint, il constitue un carcinome cervical *in situ*. Finalement, la progression vers un cancer invasif se produit lorsque les cellules tumorales envahissent des tissus supplémentaires (Aguayo et *al*., 2020).

Plusieurs études épidémiologiques ont révélé le rôle de divers facteurs génétiques dans l'incidence du cancer du col de l'utérus (La Vecchia et Boccia, 2014 ; Roura et *al.*, 2014 ;Silva et *al.*, 2014). Parmi eux, on trouve l'infection de patients par l'un des types d'oncogènes du virus du papillome humain qui est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde. Ce facteur est le facteur étiologique le plus important pour l'induction de ce cancer (Bosch et *al*., 2002 ; Plummer et *al*., 2016 ;Fang et *al*., 2018)mais il n'est pas suffisant pour le développement de la maladie dont les cofacteurs devraient être présents. En 2004, le CIRC a classé le cancer du col de l'utérus parmi les cancers liés au tabagisme. Le tabagisme interfère avec l'incidence et la prévalence de l'infection à HPV et est associé à une néoplasie intra épithéliale cervicale et à un cancer cervical invasif.

De multiples facteurs semblent intervenir sur la carcinogenèse cervicale liée au tabac, notamment par effet cancérogène local direct et immunosuppression locale. L'addition au tabagisme est également étroitement liée à d'autres facteurs de confusion, comme les événements psychosociaux défavorables, l'immunité systémique, la contraception et la nutrition, qui ont obtenu une évaluation épidémiologique difficile du rôle du tabagisme sur la carcinogenèse cervicale(Fonseca-Moutinho & A., 2011).

La fumée de cigarette est un cofacteur bien établi du papillomavirus humain (HPV) pour le développement du précancer et du cancer du col utérin (Castle et *al*., 2002) (McIntyre-Seltman et *al.*,2005), mais les mécanismes moléculaires par lesquels le tabagisme augmente le risque de précancer et de cancer du col utérin restent inconnus. Il existe plusieurs explications plausibles (Castellsague & Munoz, 2003). La première est que le tabagisme inhibe la réponse immunitaire au VPH. Une seconde est que les cellules cancérigènes infectées par le VPH sont exposées à des cancérogènes qui causent des dommages à l'ADN tandis que les oncoprotéines du HPV bloquent l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire.(Castle, 2008)

Afin de traiter le sujet et de répondre aux questionnements émis, on a fait sortir une sorte de discussion d'articles concernant le tabagisme et sa relation avec de cancer de col.

Le but de cette étude est d'évaluer l'association entre le tabagisme et le risque de développer une néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) ou un carcinome *in situ* (CIS) et un cancer invasif du col utérin (ICC) .

Nous avons étudié l'aspect clinique et statistique du cancer du col de l'utérus, ses causes, les mécanismes de progression, les méthodes de diagnostic et de traitement dans le premier chapitre de la synthèse bibliographie et finalement déterminer le rôle du tabagisme dans le développement du cancer du col de l'utérus et fait une sorte de comparaison entre les résultats de recherches antérieures.

CHAPITRE01: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I .Rappels anatomique et histologique du col de l'utérus :

ANATOMIE DE COL DE L'UTERUS :

L'utérus est un organe musculaire lisse, creux, en forme de poire et aux parois épaisses, il mesure environ 10 cm de haut**(La Rosa *et al*, 2012)**.

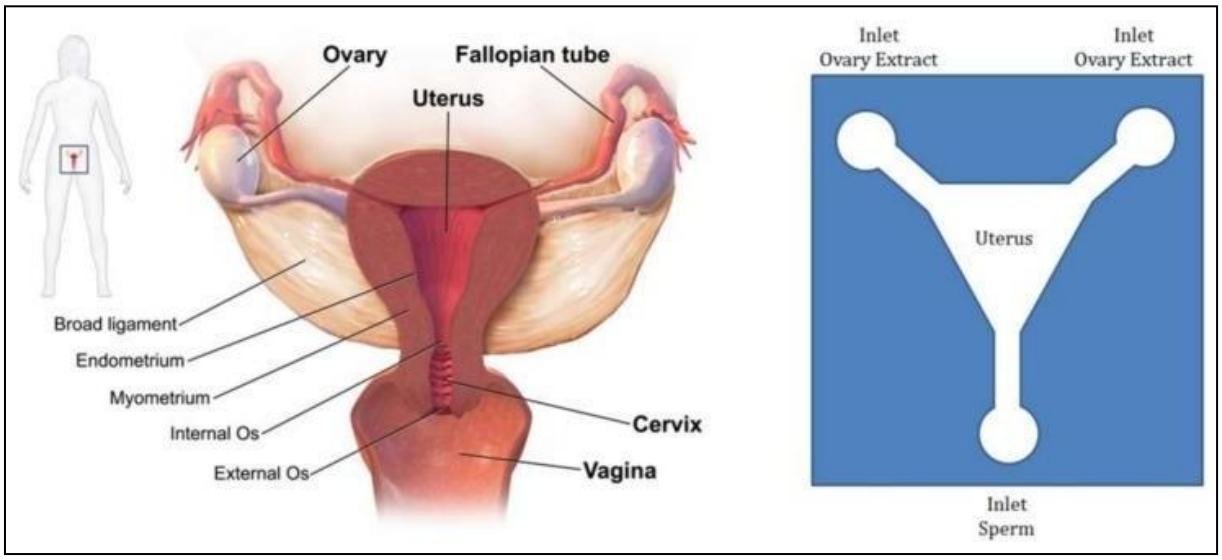


Figure 1 :Anatomie de l'utérus **(Karbalaei & Cho, 2018)**

Le col de l'utérus correspond au tiers inferieur de l'utérus (figure 1), est un tissu fibreux dense ; de forme cylindrique avec des dimensions moyennes de 3 cm de long et 2,5 cm de diamètre **(Wang Yao*et al*, 2016 ;Jeffree*et al*, 2013)**

Il se divise en deux parties:

- Une partie qui fait saillie dans le vagin, appelée portion vaginale, également appelée **exocervix :**Cette partie du col de l'utérus se forme avec les rainures de la paroi vaginale appelées fornices vaginaux (antérieurs, latérale, postérieure).
- Une partie au-dessus du vagin appelée également partie supra vaginale appelé **endocervix :** La partie peut être divisée en lèvres antérieures et postérieures, dontla partie antérieure est plus courte et fait saillie plus bas que la lèvre postérieure (figures 1 et 2)

L'extrémité supérieure communique avec l'isthme par une ouverture supérieure .Pendant la grossesse et l'accouchement, la partie du col de l'utérus la plus proche du corps de l'utérus est appelée par l'Ob / gynécologue os interne.

L'extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin par une ouverture inférieure appelée os externe. L'os externe est relié à l'isthme par le canal cervical(figure 2).**(Jeffree*et al*, 2013 ;**(Buy & Ghossain, 2013)

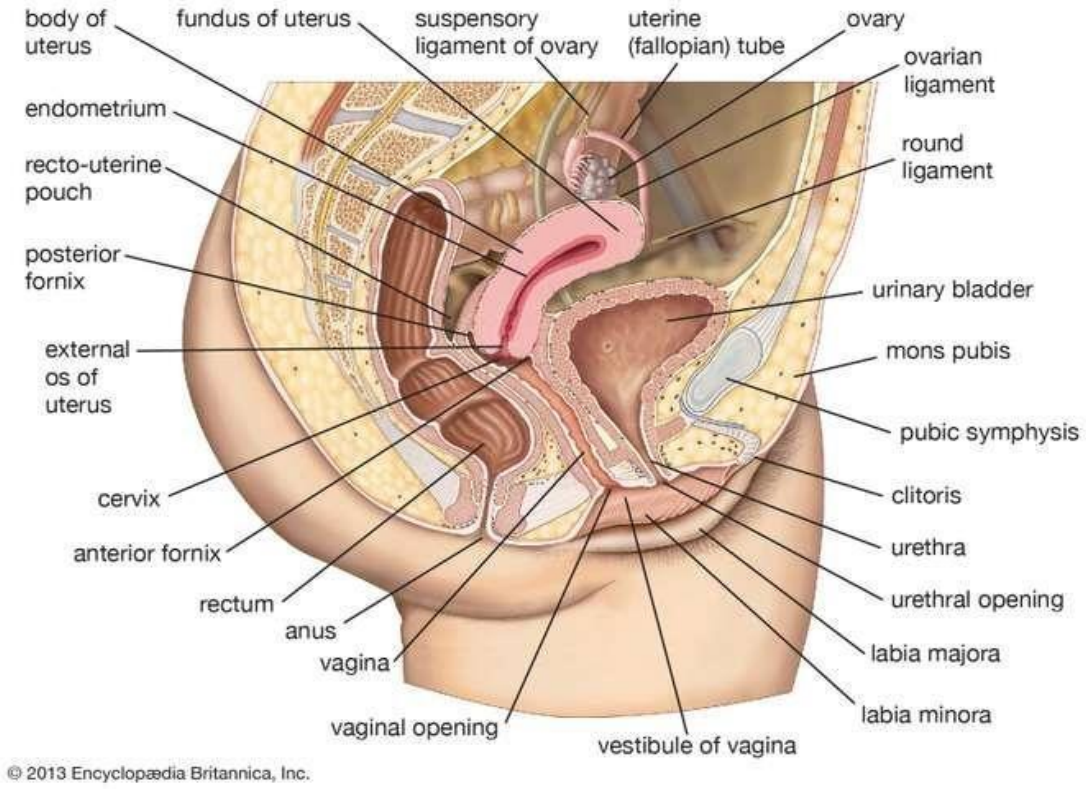


Figure 2 : Position de col utérin dans l'appareil génital femelle**(Britannica, 2019) .**

I. 2. HISTOLOGIE DU COL DE L'UTERUS :

Le col de l'utérus est composé d'un mélange de tissus fibreux, musculaires et élastiques. Le tissu fibreux est le composant prédominant.

Le muscle lisse comprend 15% de la substance et se situe principalement dans l'endocervix, la portion vaginale étant presque dépourvue de fibres musculaires lisses. En revanche au niveau de l'isthme, 50% du tissu conjonctif de soutien est constitué de muscle lisse disposé concentriquement qui agit comme un sphincter (Buy et *al*, 2013)

Il comporte également deux épithéliums bien distincts séparés par une zone de jonction (figure 3) (Pisaneschi, 2009) :

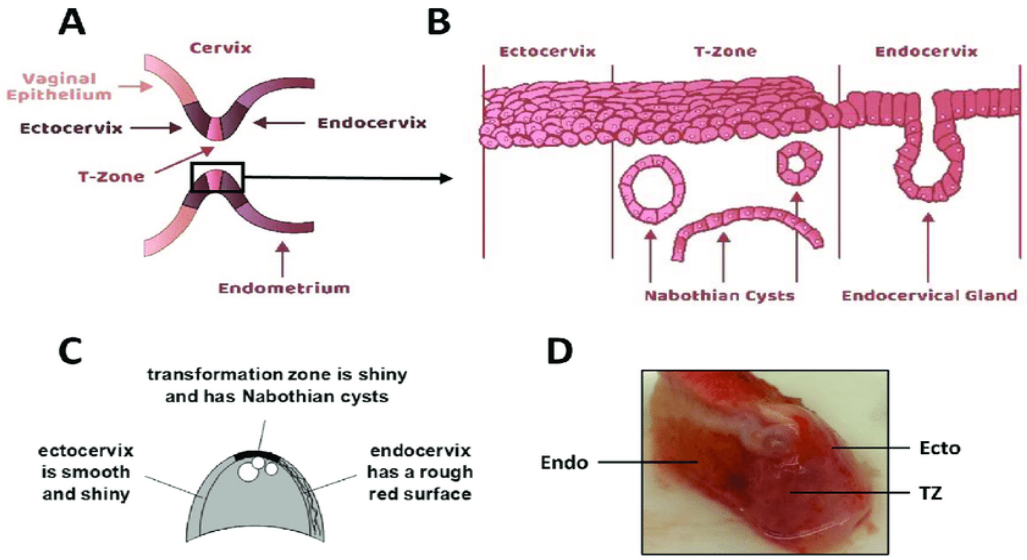


Figure 3: Structure et histologie du col de l'utérus**(Deng et *al*, 2018).**

HISTOLOGIE DE L'EPITHELIUM EXOCERVICAL :

L'exocervix doit être tapissé d'une sorte d'épithélium particulièrement résistant aux agressions extérieures, telles que l'acide, le milieu vaginal pro-inflammatoire, les bactéries et levures le colonisant normalement et les agents pathogènes qui peuvent pénétrer de l'extérieur du vagin, généralement portés par le pénis masculin pendant les rapports sexuels(Schneider J et *al.*, 2016)

L'épithélium de l'exocervix est un épithélium malpighienstratifié non kératinisé (Figure 3.B). Le renouvellement de l'épithélium est assuré par la multiplication des cellules situées en profondeur qui gagnent la surface .Les cellules de l'épithélium suivent ainsi un processus de maturation et se chargent en glycogène avant de s'éliminer par desquamation. (Pisaneschi, 2009 ;Buyet *al* ., 2013)

Il est divisé en trois zones: (figure 4)

- La couche basale/parabasale; la régénération épithéliale est la fonction principale.
- La zone médiane occupée par les cellules en cours de maturation.
- La zone superficielle, la zone la plus différenciée; sa fonction est pour protéger les cellules épithéliales sous-jacentes et le système vasculaire sous-épithélial des traumatismes et des infections.(Buy et *al* ., 2013)

Sa mission biologique premier est de produire un mucus qui, d'une part, agit comme une sorte de bouchon pendant les jours d'infertilité de la femme ou comme protecteur si la fécondation a eu lieu et, d'autre part, comme un promoteur de passage vers les trompes de Fallope des spermatozoïdes pendant les jours fertiles de la période féminine.(Schneider J et *al*, 2016)

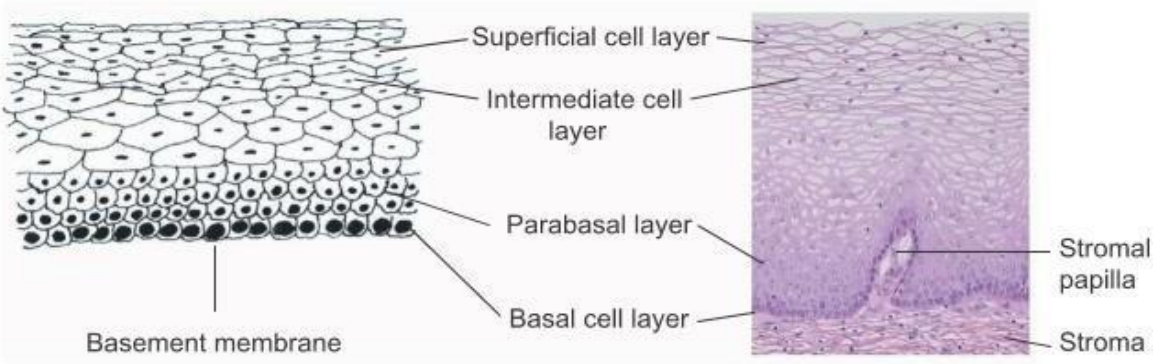


Figure 4 : Histologie du l'épithélium de l'ectocervix**(John W & Sellors, 2003)**

Histologie de l'épithélium endocervical

L'endocervix est composé d'une seule couche d'épithélium cylindrique (figure 5). Celle-ci présente des reliefs positifs, ou papilles, et des reliefs négatifs formant des invaginations dans le chorion, ou cryptes glandulaires (figure 6).Cet épithélium est composé de deux types de cellules avec en majorité des cellules ciliaires, le deuxième type étant les cellules sécrétantes à mucus et des glandes endocervicales représentant des replis profonds en forme de fente de l'épithélium de surface avec de nombreuses collatérales aveugles en forme de tunnel.(Pisaneschi, 2009 ;Buy et *al*, 2013)

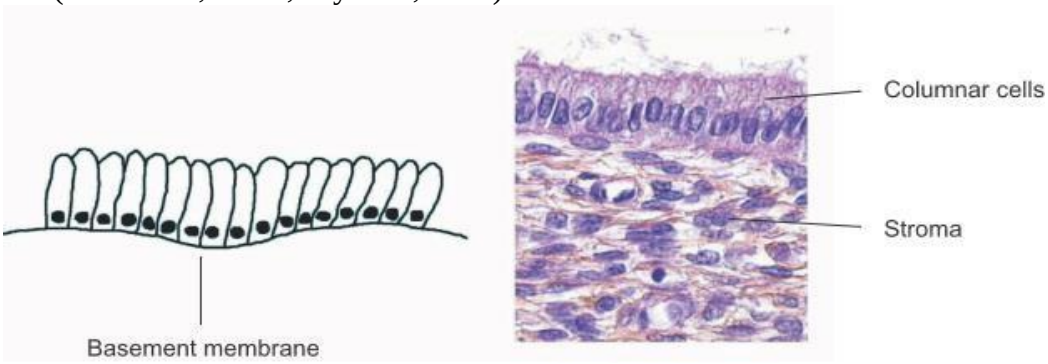


Figure 5 : histologie de l'endocervix**(John W&Sellors, 2003)**

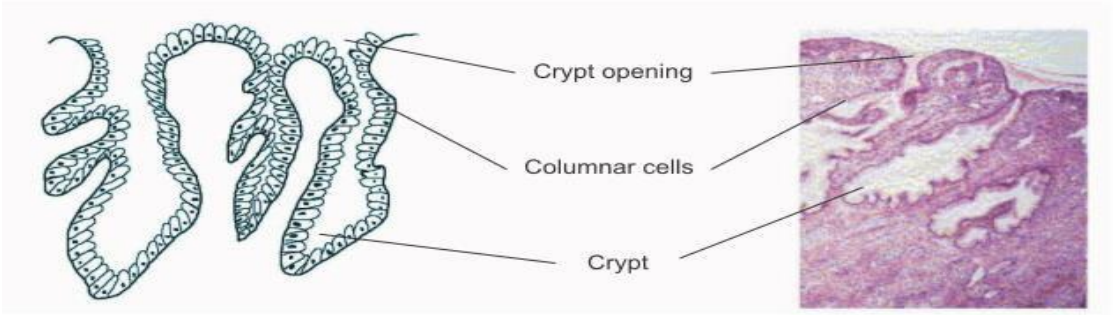


Figure 6: Cryptes endocervicales bordées d'épithélium cylindrique.**(John W&Sellors, 2003)**

La jonction pavimento-cylindrique d'origine de la jonction fonctionnelle physiologique et de la zone de transformation:

La jonction pavimento-cylindrique du col de l'utérus est définie comme la frontière entre l'exocervix et l'endocervix (figure7).(Doorbar, & Griffin, 2019)**.**

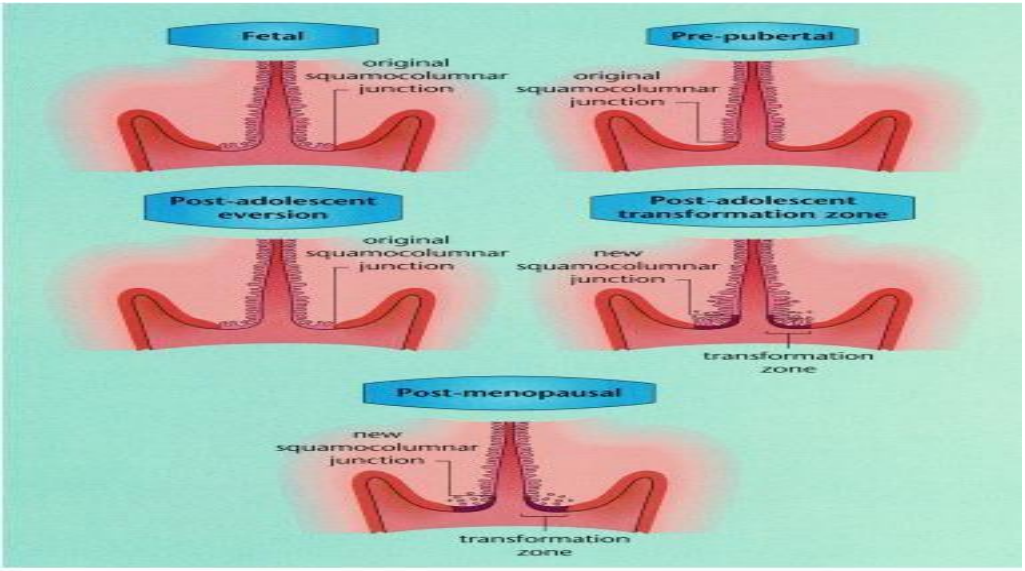


Figure 7 :Développement de la zone de transformation de la vie fœtale à la vie post ménopausique**(John W&Sellors, 2003)**

La zone de transformation est la région située entre la jonction pavimento-cylindrique d'origine et la jonction pavimento-cylindrique fonctionnelle postpubère. ; il est caractérisé par un épithélium métaplasique qui remplace le muqueuse endocervicale avec épithélium squameux statifiémature(figure8) (Kurman, 2013).

Le concept de zone de transformation est important pour comprendre la pathogenèse du carcinome épidermoïde du col de l'utérus et de ses précurseurs, car pratiquement toutes les néoplasies épidermoïdes cervicales commencent à la nouvelle jonction pavimento-cylindrique et parce que l'extension et les limites des précurseurs du cancer du col de l'utérus coïncident avec la distribution de la zone de transformation. (Buy et *al*, 2013).

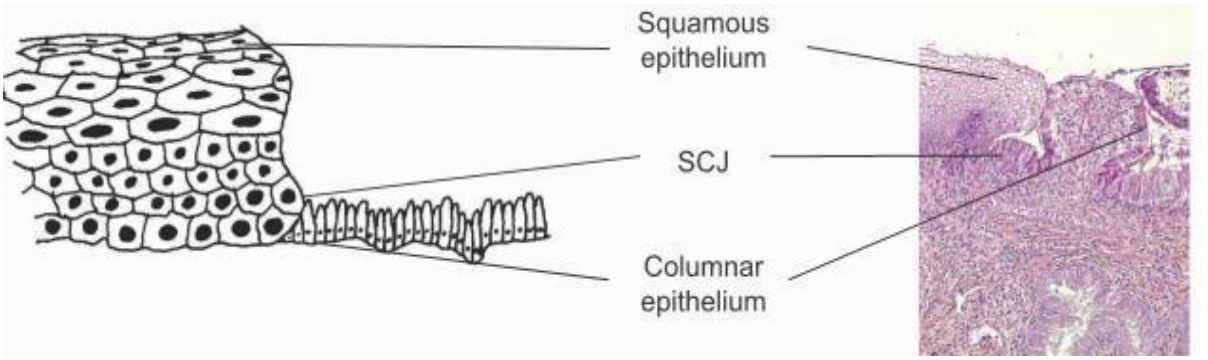


Figure 8 : histologie de la jonction squamocolunaire**(John W& Sellors, 2003)**

II. ASPECTS CLINIQUES DU CANCER DU COL UTERIN :

Histopathologie du cancer du col utérin :

Les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus. (Stanley, 2012)

L'HPV infecte les cellules basales de l'épithélium malpighien, le plus souvent à travers un microtraumatisme(Stanley, 2012).les cellules cervicales ainsi infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de koïlocytes. Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection à HPV(Baba& Câtoi, 2007)

Le cancer du col utérin est une pathologie d'origine infectieuse et qui se développe très lentement, sur une quinzaine d'années. On distingue deux principaux types de cancer du col:

- Le carcinome épidermoïdeest la tumeur maligne la plus courante du col de l'utérus**.** Ilse développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol et représente 80% à 90% des cas**.**
- L'adénocarcinome qui représente 10 à 20% des cas, prend naissance dans les cellules glandulaires et se développe à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol ;
- Le carcinome adénosquameux (mixte) est le carcinome le plus rare avec moins de 2%.(Duport, 2008 ;Du& Liao, 2019 ;Tanja Šarenac&Momir Mikov, 2019)

Evolution histopathologique du carcinome épidermoïde du col utérin

Il y a cinquante ans, pour l'histologie épidermoïde, les anomalies cellulaires cervicales considérées comme le précurseur du cancer du col de l'utérus étaient appelées dysplasie légère, modérée ou sévère (Squamous Intraepithelial Lésion = SIL).À la fin des années 1960, Richart a proposé le concept de néoplasie intra épithéliale cervicale CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia). La CIN peut évoluer vers un carcinome *in situ*puis carcinome invasif si elle n'est pas traitée à un stade précoce ou si le HPV est capable de désactiver les fonctions cellulaires de l'hôte. CIN3 englobait une dysplasie sévère et un carcinome *in situ*, CIN2 a remplacé une dysplasie modérée (High-grade SIL = HSIL), et CIN1 est venu plus tard pour inclure à la fois les preuves cytologiques de l'infection au VPH (atypie koilocytotique) et une dysplasie légère (Low-grade SIL = LSIL). La gravité du diagnostic était basée sur le degré de remplacement de l'épithélium stratifié normal par un épithélium basal de type mitotique actif. LesCIN sont classés, en fonction de leur gravité, des cancers les plus mineurs vers les plus graves : l'évolution est de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant(Schiffman& Wentzensen, 2013 ;Balasubramaniam et *al* , 2019)**.**

Une proportion de 10 à 15% des CIN 1 non traitées passera au stade CIN 2 et 3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial.
Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers des stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (figure 9)(Moscicki et *al.* , 2012)**.**

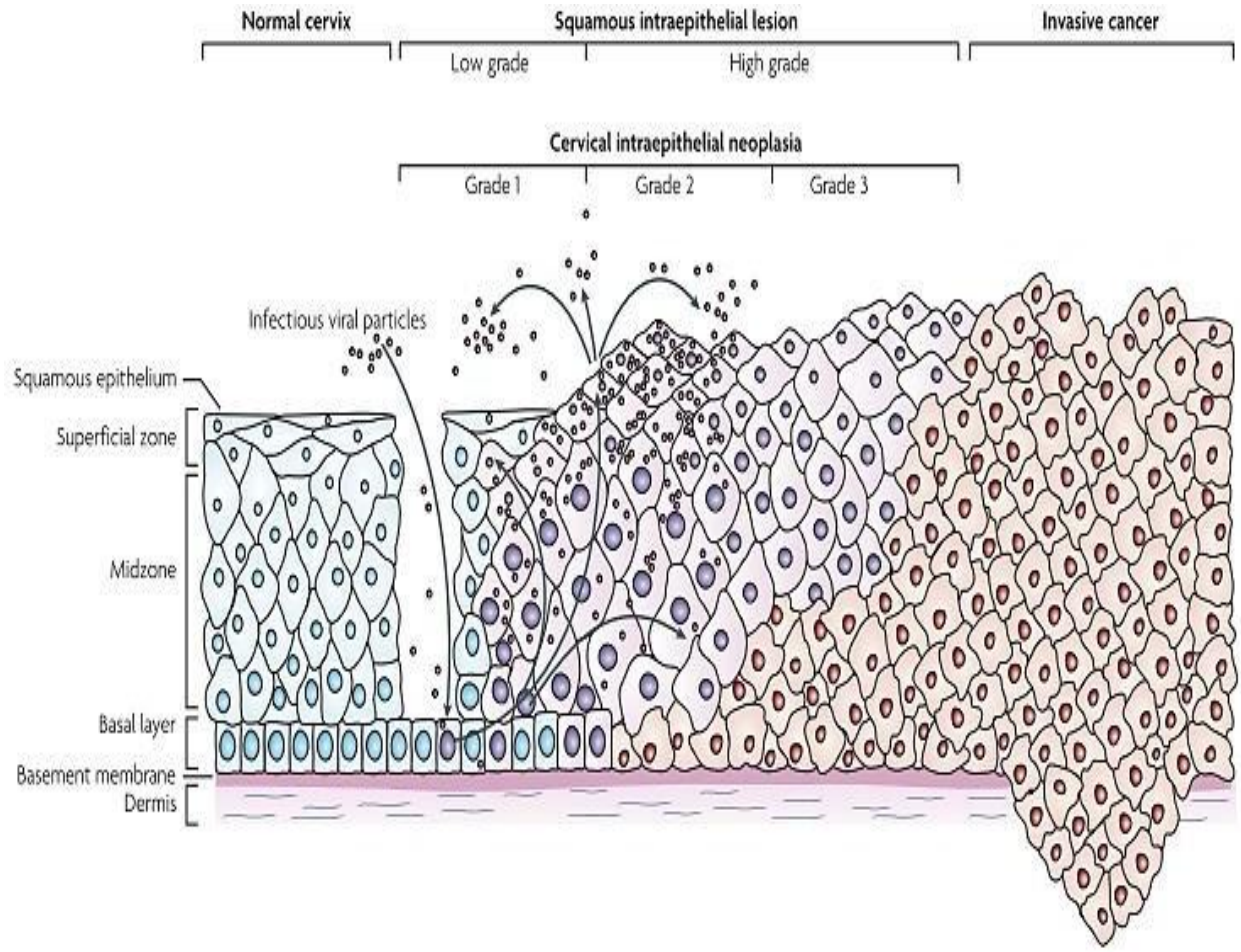


Figure 9: Evolution histopathologique du carcinome cervical **(Woodman*et al*., 2007).**

Une modification importante a été introduite en 1988 et révisée en 2001. Le système Bethesda (tableau 1)a été lancé comme une tentative de définir des corrélats morphologiques pour les différents effets des lésions cervicales HPVin oncogènes et à faible risque, d'unifier la morphologie de l'infection cervicale HPV infection et du précancer et de créer une terminologie unique pour l'histopathologie et la cytopathologie de la lésion cervicale, LSIL et HSIL ont été définis. Aucune des deux catégories ne se rapporte précisément à la présence de l'HPV à faible risque ou oncogène, car il n'y a pas de différences morphologiques cohérentes entre l'infection à HPV oncogène et non oncogène en dehors de celles de la transformation néoplasique progressive enregistrée en CIN. Chaque catégorie comprend une vaste gamme de lésions. Dans la pratique, le LSIL a été utilisé pour correspondre à la CIN 1, avec, de manière variable, certains changements plus mineurs de l'infection productive par le VPH. HSIL combine CIN2 et CIN 3 dans une seule catégorie, couvrant un très large éventail de lésions présentant des caractéristiques largement in morphologiques, virales et naturelles. Le système Bethesda pour la cytologie s'est toutefois avéré populaire pour une utilisation clinique(Jenkins, 2007).

Tableau 1 : Terminologie des catégories de maladies cervicales (Schiffman&Wentzensen, 2013)

<table>
<tr><td rowspan="2">Histoire naturelle</td><td colspan="3">Histologie</td><td>Cytologie</td></tr>
<tr><td>Nomenclature de la dysplasie</td><td>Nomenclature de CIN</td><td>Dernière nomenclature</td><td>Système de Bethesda</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Infection</td><td colspan="2">Négative</td><td rowspan="2"></td><td>NILM</td></tr>
<tr><td colspan="2">Atypie squameuse</td><td>ASC-US</td></tr>
<tr><td>Dysplasie douce</td><td>CIN1</td><td>LSIL</td><td>LSIL</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Lésion précancéreuse</td><td>Dysplasie modérée</td><td>CIN2</td><td rowspan="2">HSIL</td><td rowspan="2">HSIL</td></tr>
<tr><td>Dysplasie sévère carcinome in situ</td><td>CIN3</td></tr>
<tr><td>Cancer</td><td colspan="3">Carcinome</td></tr>
</table>

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers à stade précurseur, facilement détectable et traitable. Il existe deux conditions distinctes, le «carcinome *in situ* » et le «cancer invasif du col utérin». Le premier se réfère au développement de lésions pré-malignes tandis que le second est un stade plus avancé dans lequel une tumeur est présente(Shepherd et *al* ., 2000).

Au cours d'une infection à VPH productive, les anomalies cervicales de bas grade peuvent être cliniquement détectables lors du dépistage par exemple, lésions épidermoïdes intraépithéliales de bas grade (LSIL) ou CIN grade 1 (CIN1), mais sont généralement transitoires et disparaissent sans intervention dans un délai de 1 à 2 ans. De même, la majorité (~ 90%) des infections à VPH nouvellement acquises deviennent indétectables en 1 à 2 ans un phénomène couramment décrit comme une «clairance virale», mais qui peut également représenter un contrôle immunitaire en dessous des niveaux détectables ou une latence virale. Une réponse immunitaire détectable est générée environ 60% du temps mise en évidence par la présence d'anticorps sériques spécifiques du type HPV provoquant une infection, avec une capacité incertaine à fournir une immunité contre la réinfection une minorité d'infections au VPH sont détectées de manière persistante au-delà de 12 mois, ce qui augmente le risque de progression cancérogène vers le précancer du col de l'utérus (lésions squameuses

intraépithéliales de haut grade (HSIL) ou CIN de grade 2 ou 3 (CIN 2/3) et potentiellement de cancer en l'absence de traitement (figure10) (Gravitt et *al* ., 2017)**.**

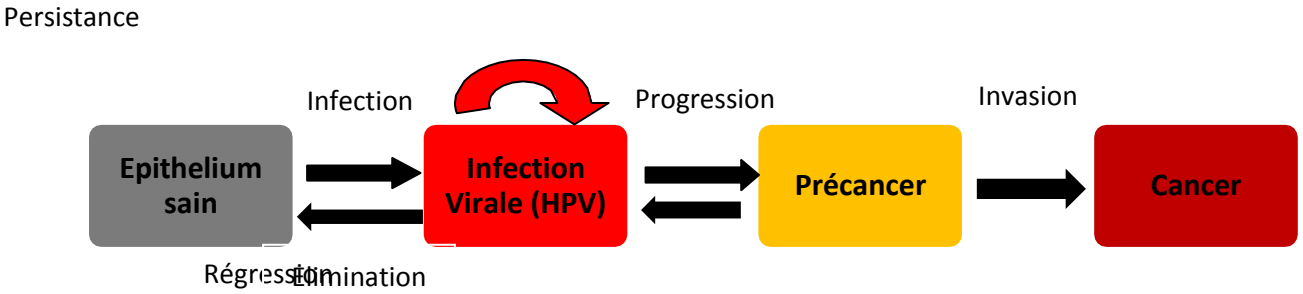


Figure 10 : Model d'histoire naturelle du cancer du col utérin**(figure originale).**

III. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS :

Le papillomavirus humain (HPV), l'une des infections virales sexuellement transmissibles les plus courantes dans le monde, est la principale cause de cancer du col de l'utérus(Obeid et *al*., 2020)**.**

Epidémiologie du cancer du col utérin à travers le monde :

Il y a 10 ans, le cancer du col de l'utérus était le troisième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde. Cependant, dans 42 pays à faibles ressources.(Marc Arbyn et *al*., 2020)

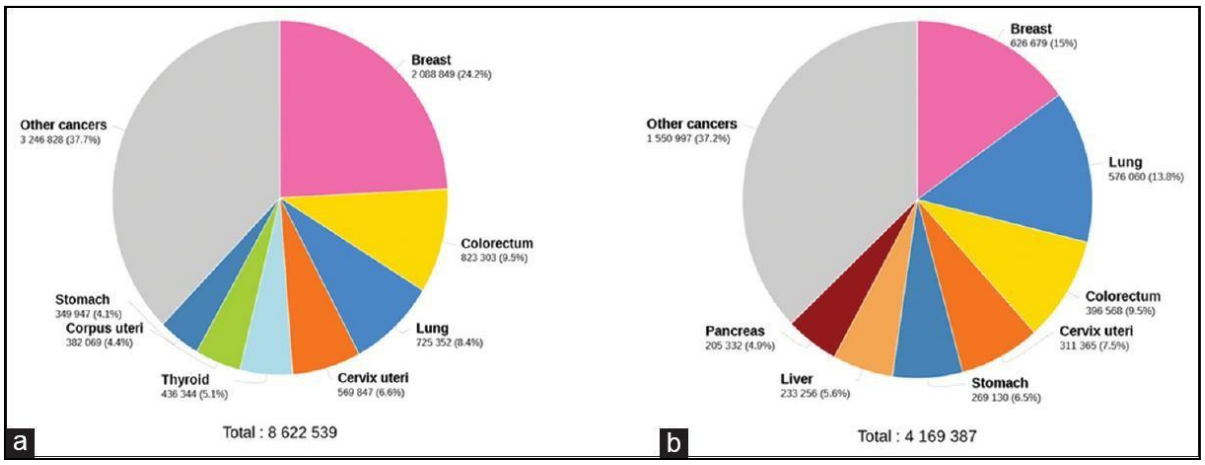


Figure 11: Les diagrammes à secteurs présentent le taux d'incidence (a) et le taux de mortalité(b) pour les 7 cancers les plus courants en 2018 chez les femmes.(Zaher Khazaei et *al.*, 2019)

Le cancer cervical se classe au quatrième rang mondial en termes d'incidence et de mortalité(Obeid, 2020) après le cancer du sein (2,1 millions de cas), le cancer colorectal (0,8 million) et cancer du poumon (0,7 million)chez les femmes (figure11)(Marc Arbyn et *al.* , 2020).

Incidence du cancer du col utérin dans le monde:

L'incidence du cancer du col utérin normalisée selon l'âge était de 13,1 pour 100 000 femmes dans le monde et variait considérablement d'un pays à l'autre, avec des taux allant de moins de 2 à 75 pour 100 000 femmes (Marc Arbyn et *al.*, 2020 ; Zaher Khazaei et *al*., 2019)

L'incidence la plus élevée a été estimée à Eswatini, environ 6,5% des femmes développant un cancer du col utérin avant l'âge de 75 ans. La Chine et l'Inde ont contribué ensemble plus d'un tiers de la charge cervicale mondiale, avec 106 000 cas en Chine et 97 000 cas en Inde, et 48 000 décès en Chine et 60 000 décès en Inde. À l'échelle mondiale, l'âge moyen au moment du diagnostic du cancer du col utérin était de 53 ans, allant de 44 ans (Vanuatu) à 68 ans (Singapour). L'âge moyen mondial au décès par le cancer du col de l'utérus était de 59 ans, allant de 45 ans (Vanuatu) à 76 ans (Martinique). Le cancer du col de l'utérus s'est classé parmi les trois principaux cancers affectant les femmes de moins de 45 ans dans 146 (79%) des 185 pays évalués(figure 12) (Marc Arbyn et *al*., 2020).

La mortalité du cancer du col utérin dans le monde:

Le cancer cervical était la principale cause de près de 311 000 décès en 2018. On estime qu'environ 85% des décès dus au cancer du col utérin dans le monde surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire;où le taux de mortalité est 18 fois plus élevé que dans les pays développés .Le taux plus élevé de mortalité était lié au Malawi (54,5 / 100 000), au Swaziland (52,5 / 100 000) et au Burundi (50,3 / 100 000) en Amérique du Nord **(**figure 13**)(**Balasubramaniam et *al.*, 2019 ; Zaher Khazaei et *al* ., 2019**).**

La proportion de décès par le cancer du col de l'utérus parmi tous les décès par cancer est passée de 8.2% en 2008 à 7.5% en 2018, bien que le quatrième rang des décès par le cancer du col de l'utérus a été conservé.(Marc Arbyn et *al* ., 2020)

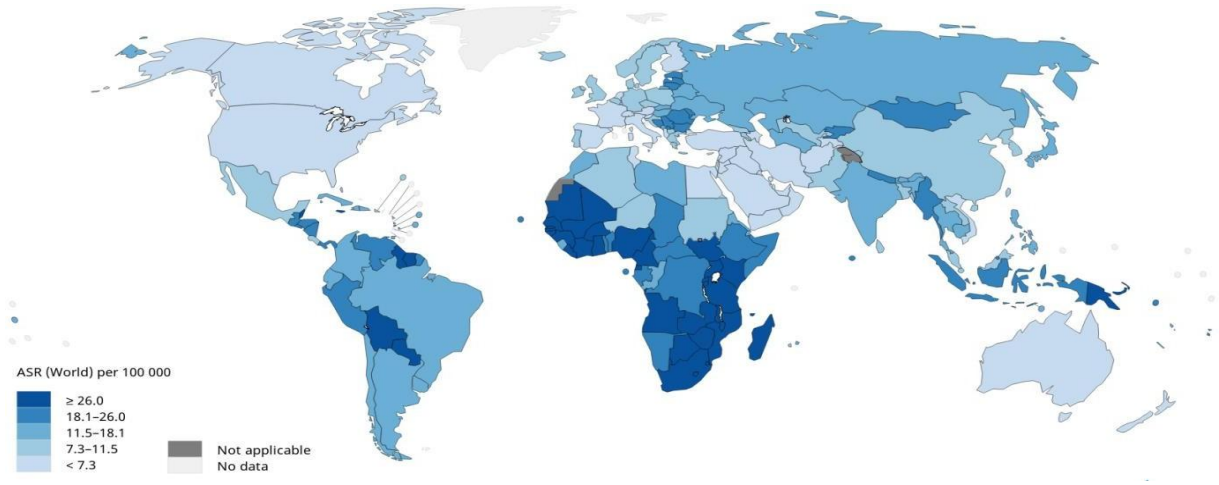


Figure 12 : Incidence du cancer du col de l'untérus à travers le monde pour l'année 2018**(Zaher Khazaei et *al* , 2019).**

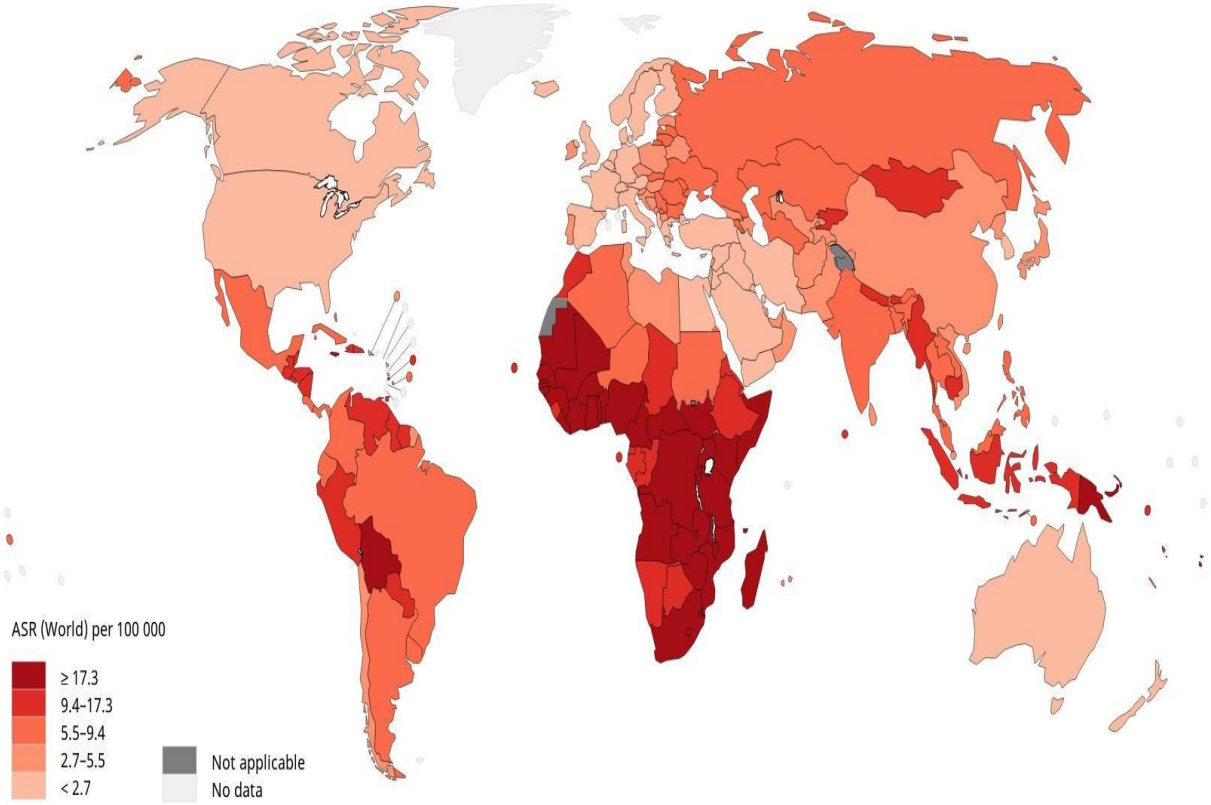


Figure 13: Le taux de mortalité à cause du cancer du col de l'utérus à travers le monde pour l'année 2018**(Zaher Khazaei et *al* , 2019).**

Prévalence du cancer du col utérin dans le monde :

Malgré les réserves concernant l'interprétation des estimations de différentes années compte tenu des variations des informations sources, le nombre absolu de cas de cancer du col de l'utérus dans le monde estimé dans GLOBOCAN a augmenté au fil du temps (471 000 en 2000, 529 000 en 2008 et 570 000 en 2018).(Marc Arbyn et *al.*, 2020) .

Cette augmentation pourrait être due à la croissance et au vieillissement de la population mondiale, et l'incidence du cancer du col de l'utérus a eu tendance à diminuer (16 ,2 pour 100 000 femmes en 2002, 15, 2 en 2008,et 13 , 1 en 2018) (figure 14). Dans les estimations précédentes pour 2008, le cancer du col de l'utérus se classait toujours comme la troisième tumeur maligne la plus fréquente, représentant 8,7% de tous les cancers chez la femme (à l'exclusion des cancers de la peau non-mélaniques), mais est tombé au quatrième rang en 2018, avec 6.9% du fardeau total du cancer. Des incidences en baisse ont été observées dans la plupart des régions du monde au cours de la première décennie du 21e siècle, mais des exceptions ont également été observées en Europe de l'Est et en Afrique subsaharienne.(Marc Arbyn et *al.*, 2020)**.**

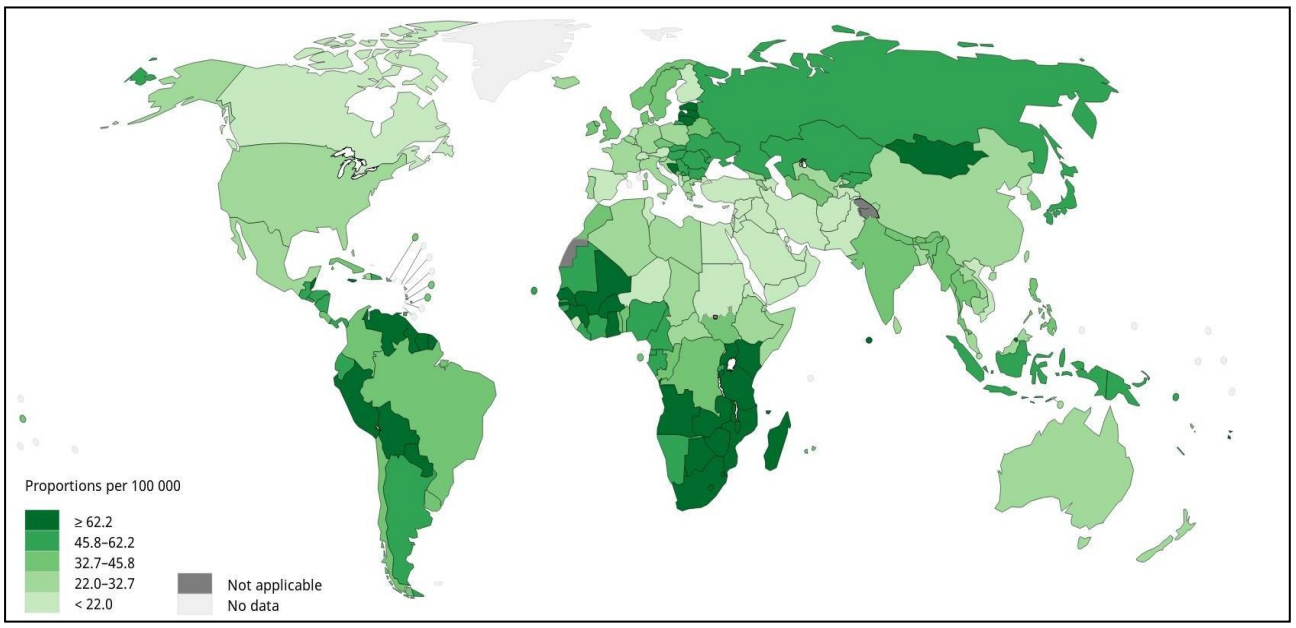


Figure 14 : Nombre estimé de cas prévalents (5 ans) du cancer du col de l'utérus en 2018**(GLOBOCAN , 2018)**

Epidémiologie du cancer du col utérin en Algérie :

Incidence du cancer du col utérin en Algérie :

Environ 1594 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Algérie (estimations pour 2018)(tableau 2).

Le cancer du col de l'utérus se classe au 3ème rang des principales causes de cancer féminin en Algérie(figure 15) et le 4ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgéesde 15 à 64 ans en Algérie (figure16)(Bruni L et *al*., 2019)**.**

Tableau 2: Incidence du cancer du col de l'utérus en Algérie (estimations pour 2018)

(Bruni L et *al* ., 2019).

Indicator	Algeria	Northern Africa	World
Annual number of new cancer cases	1,594	7,652	569,847
Crude incidence rate[a]	7.7	6.5	15.1
Age-standardized incidence rate[a]	8.1	7.2	13.1
Cumulative risk (%) at 75 years old[b]	0.9	0.8	1.4

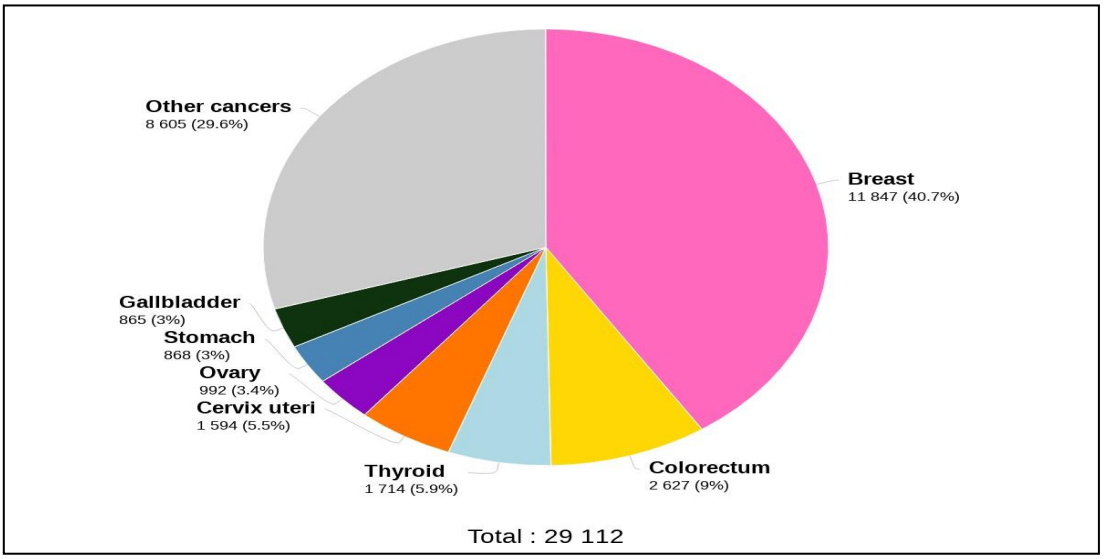


Figure 15: Le diagramme à secteur présente lenombre de nouveau cas de cancer chez les femmes algériennes en 2018 **(GLOBOCAN 2018).**

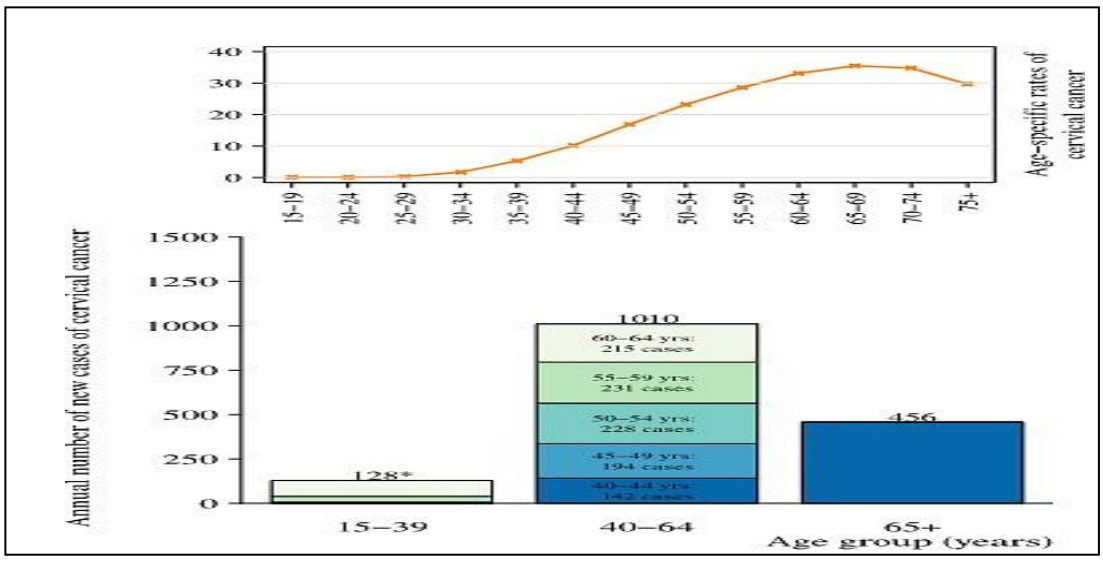


Figure 16 : Nombre annuel de cas et taux d'incidence du cancer du col utérin par âge en Algérie (2018) **(Bruni L et *al* ., 2019)**

La mortalité du cancer du col utérin en Algérie:

Environ 1066 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Algérie (tableau 3) (estimations pour 2018).

Le cancer du col de l'utérus se classe au 3ème rang des causes de décès par cancer chez les femmes en Algérie (figure 17).

Le cancer du col de l'utérus est la 8ème cause de décès par cancer chez les femmes âgées de 40 à 75 ans en Algérie (figure 18) **.**(Bruni L et *al.*, 2019).

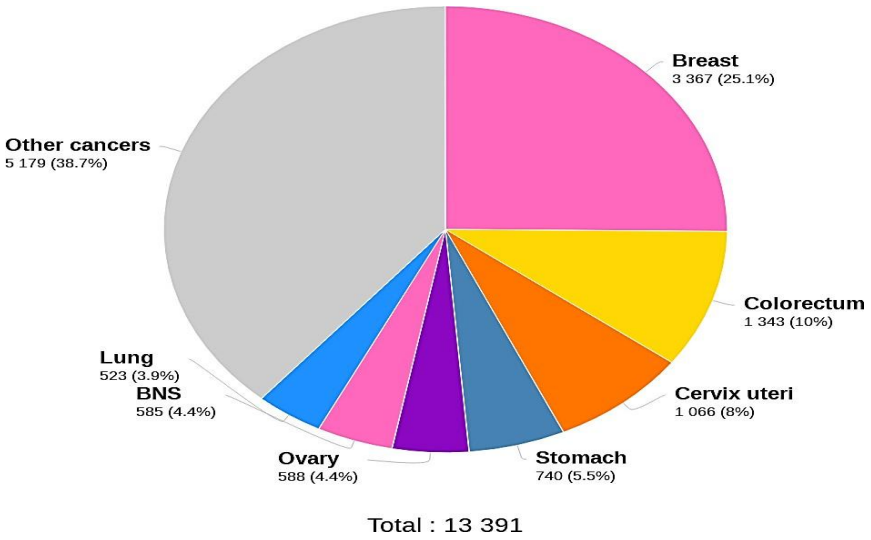


Figure 17 : Le diagramme à secteur présente lenombre de décès chez les femmes algériennes en 2018**(GLOBOCAN 2018).**

Tableau 3 : Mortalité par cancer du col de l'utérus en Algérie (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

Indicator	Algeria	Northern Africa	World
Annual number of deaths	1,066	5,243	311,365
Crude mortality rate[a]	5.1	4.4	8.2
Age-standardized mortality rate[a]	5.5	5.1	6.9
Cumulative risk (%) at 75 years old[b]	0.7	0.6	0.8

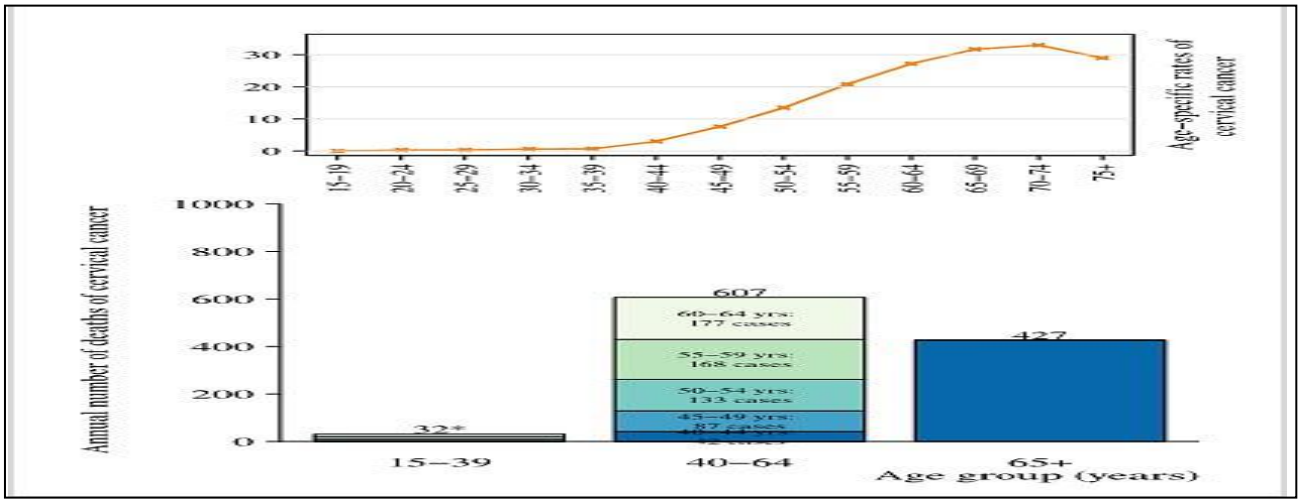


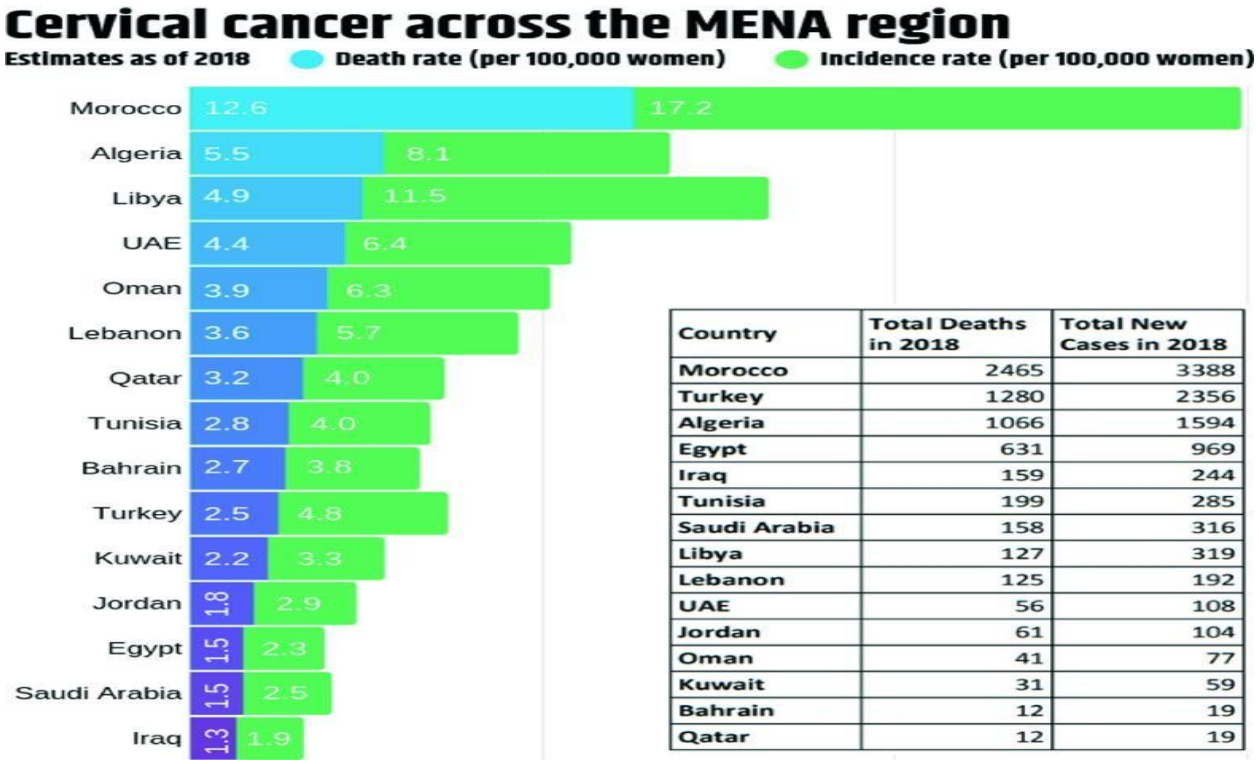
Figure 18 : Nombre annuel de décès et taux de mortalité par âge du cancer du col utérin en Algérie (estimations pour 2018) **(Bruni et *al.*, 2019).**

La prévalence du cancer du col utérin en Algérie:

En Algérie le cancer du col de l'utérus occupe la deuxième place des cancers chez les femmes, avec une incidence estimée de 15,1 pour 100 000 femmes par an où 1726 femmes sont diagnostiquées par an avec un cancer du col utérin dont 1391 en décèdent en période 2008 -2011.(Nahet et *al.*, 2015)**.**

En 2018, l'Algérie classe la 3ème dans les régions MENA(Moyen-Orient et à l'Afrique du Nord) après Maroc et la Turquie(figure19)(Somai et *al.*, 2020). Les dernières estimations de GLOBACAN avancent une incidence standardisée de 7.7 pour 100.000 femmes et un taux de mortalité de 5,1 (Bruni et *al.*, 2019)

La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs. Les lacunes en termes de prévention par le dépistage seraient la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. Dans ce cas , le taux de survie diminue de 80%. Lorsque le cancer du col, affecte les femmes dans leur jeunesse, il peut avoir des conséquences catastrophiques avec un coût humain, social et économique très élevé.(Mansouri, 2016)



Country	Total Deaths in 2018	Total New Cases in 2018
Morocco	2465	3388
Turkey	1280	2356
Algeria	1066	1594
Egypt	631	969
Iraq	159	244
Tunisia	199	285
Saudi Arabia	158	316
Libya	127	319
Lebanon	125	192
UAE	56	108
Jordan	61	104
Oman	41	77
Kuwait	31	59
Bahrain	12	19
Qatar	12	19

Figure 19 :Incidence du cancer du col de l'utérus et taux de mortalité pour 100000 femmes dans la région MENA en 2018 **(Somai et *al.*, 2020)**

Tableau 4 : Estimation du nombre des cas prévalents du cancer du col utérin en 2018 **(GLOBOCAN 2018)**

Population	5 années	Proportions*(Nombre de cas pour 100 000 habitants)*
Afrique du Nord	18687	15.8
Maroc	8136	44.6
Algérie	4389	21.1
Égypte	2522	5.1
Soudan	1998	9.6
Libye	859	26.8
Tunisie	783	13.3

IV. Etiopathogénie du cancer du col utérin : Les papillomavirus Humains

Les papillomavirus humains (HPV) ont été découverts, à l'origine de tumeurs épithéliales bénignes : les papillomes cutanés (verrues) et muqueux (condylomes acuminés) . Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques montrent que la maladie est transmise par contact sexuel et inspire la recherche pour identifier un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales. C'est à l'équipe de Zur Hausen que revient le mérite d'avoir isolé l'HPV de type 16 associé à de nombreux cas de cancer du col de l'utérus **(Zur Hausen, 2009).**En 1984, il clone cette souche ainsi que l'HPV 18. Ils seraient présents dans 50 à 80% de la population mondiale, plaçant ces virus au sommet du classement des agents infectieux les plus transmis lors de relations sexuelles**(Bosch et De Sanjose, 2003)**.

Caractéristiques des Papillomavirus Humains :

Les papillomavirus (PV) sont des petits virus nus à ADN circulaire double brin appartenant à la famille des papillomaviridae**(Bernard, 2013).**Les HPV sont des virus extrêmement répandus, caractérisés par une spécificité d'hôte étroite, qui infecte la peau et les muqueuses, plus précisément les épithéliums malpighiens pluristratifié, pavimenteux (tableau4). Les virus HPV sont responsables de lésions fréquentes ,généralement bénignes telles que les verrues et condylomes (verrues localisées dans les régions génitales ou périnatales que l'on connaît aussi sous le terme de "**crêtes-de-coq**"). Cependant, certains génotypes des papillomavirus humains sont associés à des cancers tel le carcinome du col utérin. *In vivo*, les virus HPV infectent les cellules de la couche basale des épithéliums malpighiens et ont un tropisme**(Beaudin*etal* ,2014).**

Tableau 5 : Les différents types de lésions cutanéo-muqueuses et les génotypes viraux associés.**(Beaudin et *al* ,2014).**

Localisation de l'infection	Lésion	Types viraux impliqués
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (2)
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke−Loewenstein	6, 11, 54
	Maladie de Bowen	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse Iaryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

Structure générale et organisation génomique des virions HPV :

Les HPV sont des virus nus, de petite taille, mesurant 45 à 55 nm de diamètre et possédant une capside à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases dont les séquences codant pour les protéines virales sont regroupées sur un seul brin avec différents cadres ouverts de lecture ou ORF (Open Reading Frame) qui se chevauchent. Les HPV ont une organisation génétique commune en trois régions (Figure 20) : une région de régulation non codante LCR (Long Control Region) ou URR (UpstreamRegulatoryRegion), une région E (Early) codant pour des protéines régulatrices ou impliquées dans la réplication de l'ADN E1 à E7 et une région L (Late) codant pour les protéines de capside L1 et L2.La région non codante LCR contient les promoteurs des gènes précoces (p97 pour HPV16 et p105 pour HPV18). En amont des promoteurs, elle comporte des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription. C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10 % du génome.La région E (Early) représente 50 % du génome et code pour les protéines précoces E1 à E7. **(Doorbar et *al*, 2012 ; Mighty &Laimins, 2014).**La capside des HPV, à symétrie icosaédrique est

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

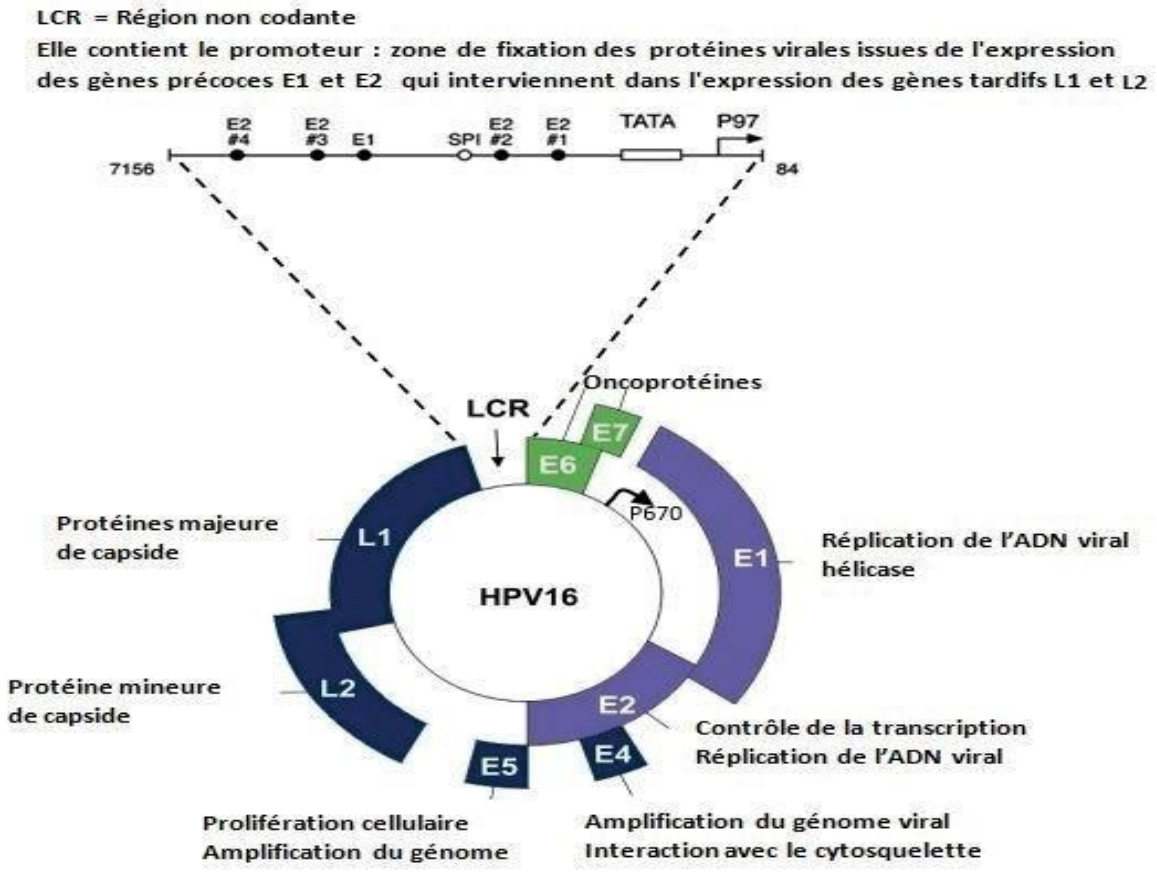


Figure 20 : Organisation génomique du HPV16**(Beaudin et *al* ,2014)**

La région non-codante LCR contient les promoteurs des gènes précoces (p97 pour HPV16). En amont des promoteurs, elle comporte des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription. C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10% du génome.La région E (Early) représente 50 % du génome et code pour les protéines précoces E1 à E7 (tableau 5) impliquées dans la régulation ou la réplication**(Doorbar*et al*, 2012 ; Mighty &Laimins, 2014) .**

Tableau 6 : Les protéines codées par le génome du HPV et leurs fonctions **(Tommasino, 2014).**

Protéines Virales	Fonctions
E1	• Hélicase • Réplication et maintenance du génome viral
E2	• Initiation de la réplication de l'ADN viral • Régulation de la transcription des gènes *E6* et *E7*

E4	• Libération des particules virales
E5	• Activation les voies de signalisation des facteurs de croissance.
E6	• Oncoprotéine virale majeure. • Inactivation de la protéine p53 etperte de la régulation du cycle cellulaire.
E7	• Oncoprotéine virale majeure. • Inactivation de la protéine Rb et dérégulation du cycle cellulaire.
L1	• Protéine capsomère majeure.
L2	• Protéine capsomère mineure. • Favorise l'encapsidation de l'ADN virale.

Classification des HPV :

Les papillomavirus ont été classés en 1962 par Melnick sous la famille des papillomaviridae qui englobe outre les papillomavirus, les polyomavirus et le virus vacuolisant du signe (SV40) sur la base de caractéristiques communes comme l'absence d'enveloppe et la présentation de la matière génomique en ADN double brin **(Clertant&Seif ,1984).**Les HPV se répartissent dans les genres: alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus, et nu-papillomavirus (figure 21)**(Jauzin,2009).**

Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon leur potentiel oncogène en deux grands groupes**(Munoz et *al*,2006) :**

- **HPV à haut risque :** parmi les 45 génotypes pouvant infecter la sphère ano-génitale , 18 peuvent être considérés comme à haut risque oncogène pour le col de l'utérus dont 12 de façon clairement établie (tableau 6), principalement le HPV 16 et 18, qui sont à l'origine de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus**(Munoz et *al*, 2006)**.
- **HPV à risque faible :**il s'agit des types qui sont responsables des lésions bénignes.telles que les condylomes acuminés (tableau 6) **(Munoz *et al*, 2003)**.

Tableau 7 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme **(Villiers et *al.*,2004)**

Potentiel oncogène	***Les sous-types HPV***
HPV à haut risque oncogène	**16**, **18**, 31, 33, 35,39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
HPV à risque probable	26, 53, 66, 68, 73,82

HPV à risque faible	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

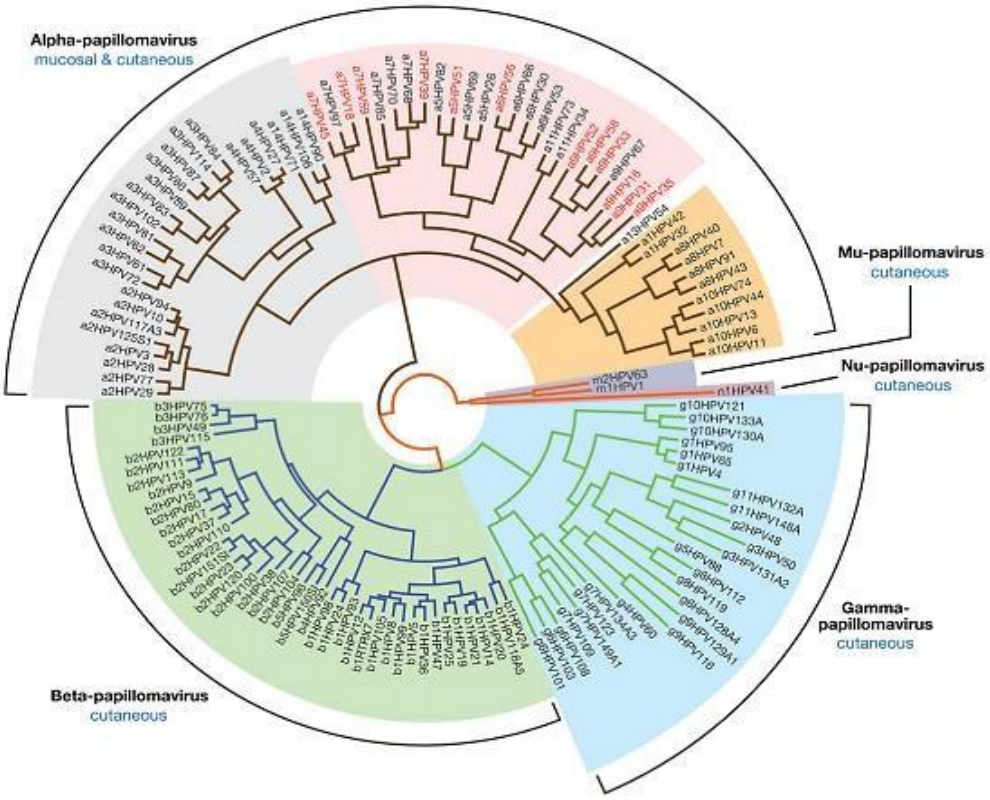


Figure 21 : Arbre phylogénique des papillomavirus **(Doorbaret *al.*, 2012).**

Le Cycle viral du 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 22). Le génome viral subit trois phases de réplication, d'amplification initiale, de maintien stable et de production amplification **(Nakahara&Kiyono,2016).**

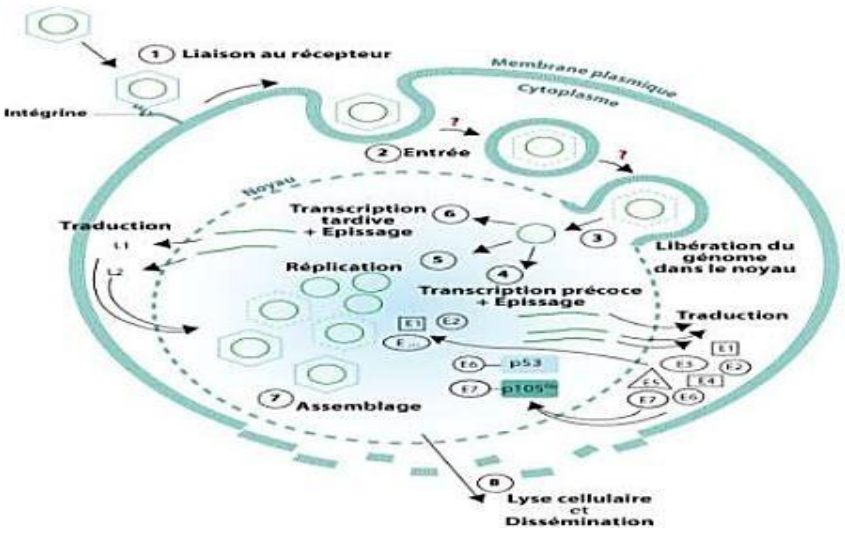


Figure 22: Le Cycle viral d'HPV**(Rouquouille, 2009).**

Les différents types de l'infection HPV :

Trois principaux types d'infection par HPV peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules épithéliales infectées :

- ***L'infection latente****, ou phase non- productive :* au cours de laquelle le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium sans l'expression de ses gènes. L'épithélium apparait sain**(Aubin et *al*,2014).**
- ***L'infection productive :***ou phase productive : sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. Cette phase, qui correspond au stade CIN2, est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs, L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Cela permet la production de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la propagation du virus **(Aubin et *al*,2014)**.
- ***L'infection transformante*** **:** qui correspond aux stades CIN2 et CIN3, se produit après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans les couches basales. L'expression des gènes viraux précoces, E6 et E7, dans les couches basales conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et peuvent conduire à un cancer invasif. Le génome viral des HPV à haut risque s'intègre alors au génome de la cellule infectée contrairement au HPV à risque faible **(Aubin et *al*,2014).**

Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour. L'HPV atteint les cellules basales par des micros abrasions dans l'épithélium cervical. Après l'infection, les premiers gènes du papillomavirus humain E1, E2, E4, E5, E6 et E7 sont exprimés et l'ADN viral se réplique à partir de l'ADN épisomique et établit 50 copies d'épisome de HPV, qui se partagent ensuite entre les cellules filles au fur et à mesure que les cellules subissent la division cellulaire. Dans

les couches supérieures de l'épithélium, le génome viral est davantage répliqué et les gènes tardifs L1 et L2 et E4 sont exprimés. Les protéines virales précoces E6 et E7 sont essentielles pour stimuler la prolifération et le milieu pour la réplication du génome viral dirigé par E1 et E2 à un nombre de copies élevé. L'intégration du génome HPV dans le chromosome de l'hôte se produit avec la perte ou la perturbation de la protéine E2 et la surexpression des oncogènes *E6* et *E7*(figure 23). La différenciation terminale des cellules infectées dans les couches épithéliales supérieures active l'expression de E4 puis de L1 et L2 pour encapsider les génomes viraux et former de nouveaux virions**(Gupta& Mania-Pramanik, 2019).**

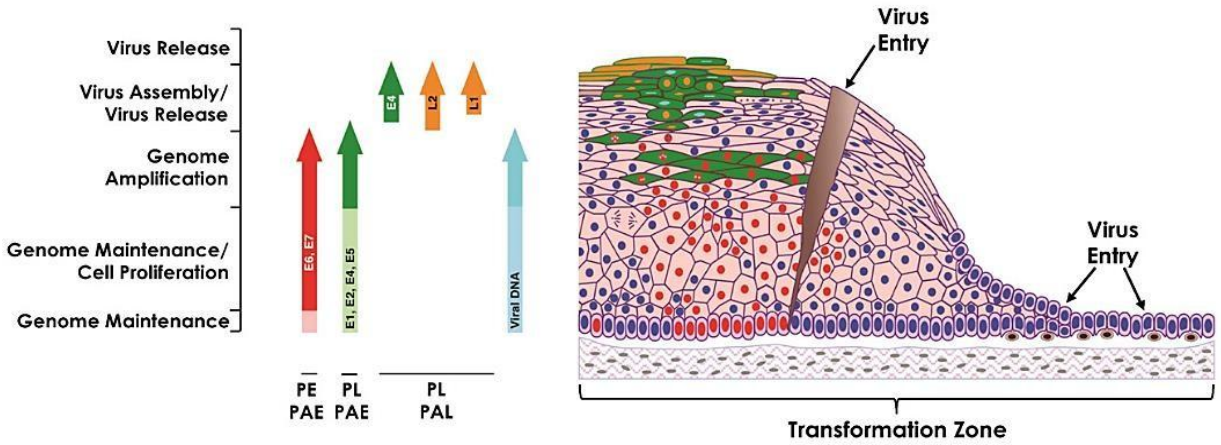


Figure 23 : Cycle productif de l'HPV**(Doorbaret al., 2012).**

Intégration L'ADN viral se fait au niveau du gène E2(Figure 24), conduisant à une linéarisation du génome. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées **(Ziegerte*al.*, 2003).**

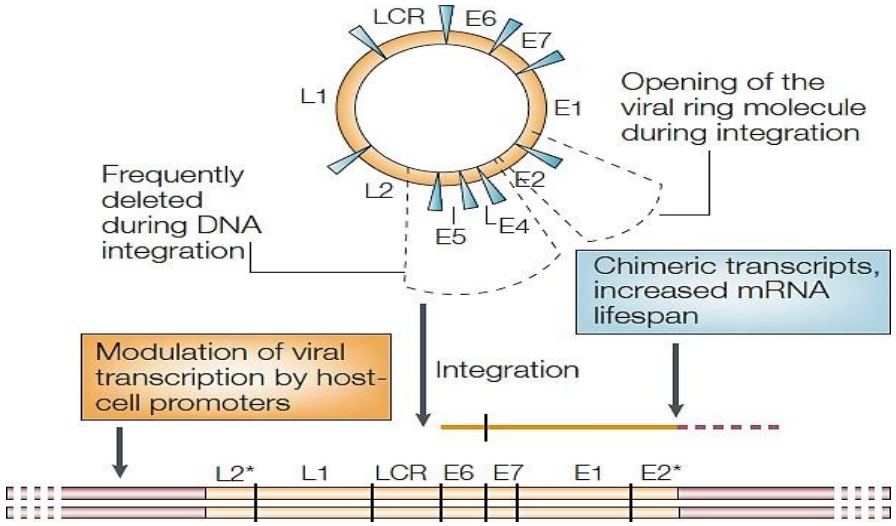


Figure 24 : Intégration de génome HPV **(Zur Hausen, 2002).**

Transformation maligne de l'épithélium cervical médiée par l'HPV :

L'un des évènements majeurs conduisant au développement tumoral est l'intégration du génome viral au sein du chromosome de la cellule hôte. La perte de l'expression épisomale d'E2 conduit à une surexpression des deux oncogènes E6 et E7 dans les cellules contenant la forme intégrée du génome **(Thorlandetal, 2000)**.De plus,l'expression dérégulée des deux oncoprotéines peut induire une instabilité chromosomique en termes de nombre ou de structure. Cela augmente potentiellement l'accumulation des changements génétiques et/ou épigéniques.Ces altérations conduisent à l'activation des oncogènes et à la répression des gènes suppresseurs de tumeur. La population cellulaire acquiert alors la capacité de se proliférer et d'être immortalisée ce qui favorise la progression vers un phénotype malin. **Munger*etal*.,1989).**

- **Rôles des oncoprotéines E6 et E7 dans la progression tumorale :**

La principale activité de la transformation maligne des HPV à haut risque est fournie par les oncoprotéines E6 et E7. Ces deux facteurs agissent de manière coopérative dans le développement des cancers induits par l'HPV, l'action d'un facteur complétant celle de l'autre. Les deux E6 et E7 sont de petites protéines, d'environ 18 et 13 kDa, respectivement, localisées dans le noyau. La protéine E7 se lie aux protéines de la famille Rb et les cibles pour la dégradation**(Moody &Lainmins, 2010)**. Cela se traduit par la libération et l'activation de facteurs de transcription E2F qui conduisent à l'expression des gènes de la phase S car la pRb (protéine suppresseur de rétinoblastome) a la capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité du facteur de transcription E2F**(Boulade -Ladame, 2009)**.La liaison efficace de pRbpar E7 peut conduire à l'inhibition de la division cellulaire et à une apoptose par une voie dépendante de la protéine p53 qui a pour fonction l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active**(Monsenego,2006)**.Par conséquence, la protéine E6 à haut risque cible le suppresseur de tumeur p53 pour la dégradation par l'intermédiaire du complexe E6-AP(E6 associated protein) et induire un ubiquitination et dégradation protéosomale de p53**(Münger*et al*., 2004 ; de Freitas *et al*., 2014)**, empêchant ainsi l'inhibition de la croissance cellulaire dans les cellules indifférenciées et différenciées.L'action combinée des protéines E6 et E7 en ciblant ces régulateurs du cycle cellulaire pour maintenir les cellules en différenciation dans la phase S entraîne également la suppression de nombreux points de contrôle du cycle cellulaire et cela conduit à l'accumulation de mutations cellulaires au fil du temps et à une progression conséquente vers le cancer**(Moody & Lainmins, 2010).**

Le processus est continué par l'activation de la télomérase par E6 et conduità une immortalisation, étape clé du développement tumoral (figures 25, 26)**(Boulade-Ladame, 2009).**En plus, E6 et E7 favorisent l'angiogenèse et induisent certaines caractéristiques de la transition épithéliale – mésenchymateuse associée au cancer, un processus qui est important dans l'invasion et les métastases(Münger & Hellner, 2011)**.**

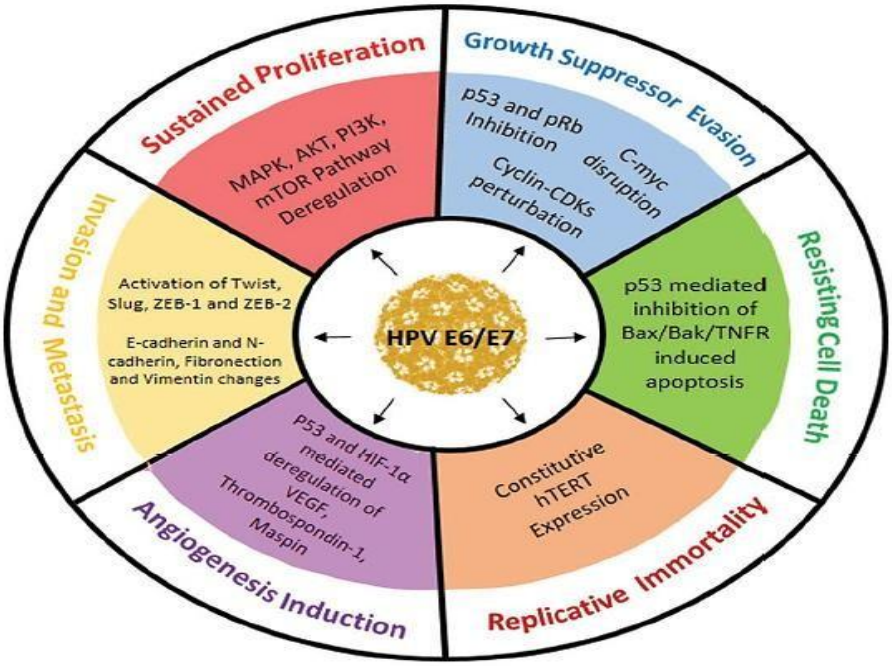


Figure 25 : Les contributions des oncoprotéines E6 et E7 dans la transformation maligne de l'épithélium cervical « Cancer Hallmarks » **(Pal &Kundu, 2020).**

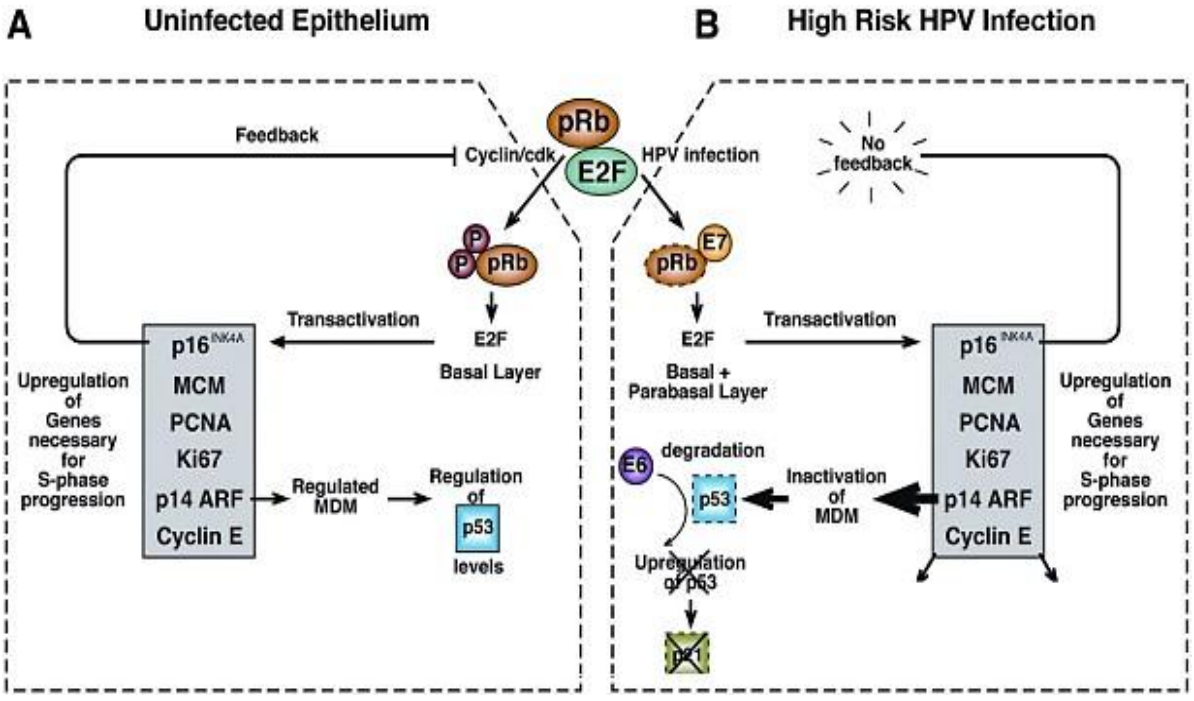


Figure 26 : Les voies de signalisation interrompues par les protéines E6 et E7 : comparaison entre un épithélium non-infecté (A) et un épithélium infecté par un HPV à haut risque (B) **(Doorbaret *al.*, 2015)**

Modes de transmission des HPV:

- **Transmission sexuelle :**
  Tandis que l'infection à HPV est exceptionnelle chez la femme vierge, dont la prévalence est de 2%, elle est très fréquente chez les femmes en période d'activité sexuelle **(Gavillon*et al.*, 2010)**.La plupart des hommes et des femmes ayant une activité sexuelle seront infectés à un moment de leur vie et certains risquent de l'être à plusieurs reprises.Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels**(Bleeker*et al.*, 2005)** et au sein des couples établis **(Haddad *et al.*, 2008)**. Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40% **(Kyo*et al.*, 1994)**,ce qui montre une importante contagiosité.
- **Transmission mère-enfant :**
  Il apparait que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire **(Park *et al.*, 2012)**.
  Les principaux facteurs favorisant le risque d'infection liés au comportement sexuel des individus sont :un grand nombre de partenaires sexuels ,une activité sexuelle précoce, un nouveau partenaire sexuel ,un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires ,le type de rapport sexuel.(Beaudin et *al*,2014)

Les cofacteurs de persistance et progression de l'infection HPV :

L'HPV est le principal agent causal du cancer du col de l'utérus, mais l'infection par l'HPV à elle seule est insuffisante pour provoquer la maladie. En fait, la plupart des infections HPV sont asymptomatiques et éliminées spontanément par le système immunitaire de l'hôte ; très peu persistent et finissent par se transformer en cancer du col de l'utérus. Par conséquent, d'autres cofacteurs pourraient également contribuer au phénotype malin**(Wang *et al.*, 2020)**.

Différents cofacteurs déterminent si une infection cervicale à HPV persiste suffisamment longtemps pour qu'une lésion précancéreuse se développe (figure 27) **(Schiffman *et al.*, 2012)** :

Les facteurs viraux :

- **Le génotype viral** : des différences dans les génotypes HPV influencent fortement le risque du développement d'une lésion précancéreuse. Par exemple, l'infection par les sous-types HPV 16 et 18est associée à un risquede lésions précancéreuses d'un ordre plus élevé(~ 70%) que les autres types qui sont également classés comme cancérigènes (comme l'HPV51, l'HPV56 et l'HPV59)**(Schiffman *et al.*, 2012)**.
- **La charge virale élevée** (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule) est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente**(Chiah, 2014)**.
- **Coinfection** par *chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae a* également été associée à un risque élevé du carcinome *in situ* ou de cancer du col invasif**(Hawes, 2002)**.

Les facteurs liés à l'hôte :

- **L'age :** la majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans. La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 anssont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée**(Monsonego, 2007)**.
- **Le comportement sexuel :**le nombre de partenaires et le nombre de rapports du sujet ainsi que l'âge précoce lors du premier rapport sexuel sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogènes et a posteriori des lésions qui lui sont associées**(Clarke et *al*., 1985)**.
- **La Multiparité :**il est décrit une augmentation du risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme. De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque**(Hinkula et *al*., 2004)**.
- **Le tabagisme:** le tabagisme majore de 2 fois le risque du développement du cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Il diminue la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infections persistantes Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses. En fait, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie**(Zeng et *al*., 2012 ; Blanc, 2005)**.
- **La contraception hormonale :** l'utilisation à long terme (> 5 ans) (actuelle ou récente) des contraceptifs oraux a été associée à un risque excessif du cancer du col de l'utérus, environ deux fois plus élevé. Les contraceptifs oraux n'augmentent pas l'acquisition ou la persistance de l'infection à HPV, mais favorisent plutôt sa progression vers le cancer du col de l'utérus**(La vecchia&Boccia, 2014)**.
- **Prédisposition génétique :**les molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) présentent un important polymorphisme génétique ; les molécules HLA qui se lient aux antigènes spécifiques du HPV peuvent être associées à une protection contre le cancer du col utérin, tandis que les molécules HLA qui ne reconnaissent pas et ne présentent pas les antigènes spécifiques du HPV peuvent être associées à un risque accru de cancer du col utérin**(safaeian et *al*.,2014)**. 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**(Blanc, 2005)**.
- **La réponse immunitaire :**un risque nettement accru de cancer du col de l'utérus est connu chez les femmes immunodéprimées en raison du VIH (Virus d'immuno déficience Humain) ou d'une thérapie après une transplantation d'organe. Encore, un risque plus élevé de lésions précancéreuses du col de l'utérus a été constaté chez les patientes atteintes de certaines maladies auto-immunes ; en particulier si elles sont traitées avec des immunosuppresseurs**(Dugué et *al*., 2013)**.

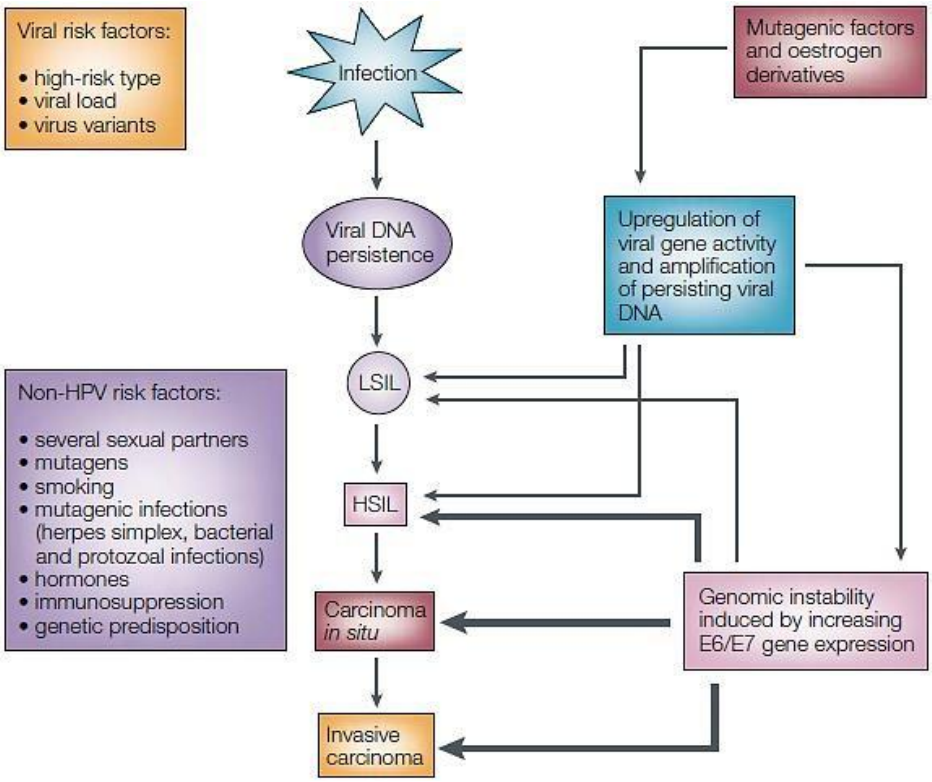


Figure 27 : Contribution des différents cofacteurs à la progression maligne induite par le l'HPV**(zur Hausen, 2002)**

V. La réponse immunitaire contre l'infection HPV :

L'immunosurveillance de l'épithélium squameux du col est gérée par les cellules de langerhans (LC), cellules dendritiques immatures. Les LC, qui sont abondantes dans la peau et les muqueuses, sont considérées comme absorbantes et traitantes des antigènes afin de les présenter aux cellules T, provoquant une immunité innée et adaptative contre le virus **(Deligeoroglou, 2013)**.

La réponse immunitaire innée contre l'infection HPV :

La première ligne de défense contre l'infection est la réponse immunitaire innée, qui comprend des mécanismes physiques et des cellules immunitaires **(Moerman-Herzog & Nakagawa, 2015).** Dans les épithéliums muqueux, la sécrétion d'un fluide visqueux contenant des peptides antimicrobiens protège aussi des infections **(Westrich*et al.*, 2017)**. Parmi les cellules du système immunitaire inné, permettant une réponse immédiate au pathogène, les cellules dendritiques qui sont retrouvées comme cellules de Langerhans et les cellules NK (Natural Killer cells). Ces dernières expriment des protéines PRR (Pattern Recognition Receptors) permettant la détection de l'infection **(Moerman-Herzog & Nakagawa, 2015)**, dont le TLR9 (Toll Like Receptor9), localisé au niveau des endosomes et qui reconnait l'ADN double brin non méthylé comme un PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) **(Hopcraft&Damania, 2017)**.

La reconnaissance d'un PAMP par un PRR active la cascade de signalisation liée aux NF-κB et IRF3/7, la première induisant la production accrue de cytokines pro-inflammatoires comme TNFα, TGFβ, IL-1, IL-4, IL-8, IL-13, CCL2, CCL20 et CXCL10 **(Moerman-Herzog & Nakagawa, 2015)**, la deuxième induisant l'expression et la sécrétion d'IFNβ et donc un état antiviral grâce à l'activation de la réponse interféron (IFN) de type I **(Hopcraft&Damania, 2017).** De plus, il a été suggéré que l'infection par HPV activait une autre famille de récepteurs PRR que les TLR, comme les RLR (RIG-I-like Receptors), qui détectent l'ADN double brin cytosolique étranger **(Doorbar, 2018)**. L'activation du RLR cGAS (cyclic GMP-AMP Synthase) induit indirectement l'activation de STING (stimulator of interferongenes), une protéine régulatrice qui une fois activée stimule la voie IFN type I **(Moerman-Herzog & Nakagawa, 2015;Hopcraft&Damania, 2017; Doorbar, 2018; Steinbach &Riemer, 2018)**. Par effet autocrine et paracrine, cet état antiviral permet à la cellule infectée et aux cellules environnantes d'augmenter l'activation de gènes dits ISG (Interferon-StimulatedGenes) comme les PRR, cytokines et chimiokines amplifiant la réponse inflammatoire et permettant le recrutement des cellules immunitaires professionnelles comme les neutrophiles, lymphocytes T cytotoxiques, et les cellules Th1 (T helper 1) initiant ainsi une réponse adaptative **(Moerman-Herzog & Nakagawa, 2015; Hopcraft&Damania, 2017)**.Les cellules épithéliales au repos n'expriment pas les protéines nécessaires à l'activation complète des cellules T, à savoir CMH II, CD80 et CD86. Cependant, les cellules stimulées par l'IFN-γ, produit par les cellules NK ou T activées, augmentent l'expression du CMH II et de l'ICAM-1 (intercellularadhesionmolecule 1), et sont ensuite capables d'apprêter des peptides viraux et d'amorcer une réponse LT mémoire spécifique **(Black *et al.*, 2007)**. Par ailleurs, la réponse immunitaire adaptative semble requise pour éliminer les cellules infectées par HPV **(Westrich*et al.*, 2017)**. En outre, les patientes avec un système immunitaire défaillant, que ce soit de manière iatrogénique, viral avec le VIH ou génétique, ont un risque accru de développer des cancers associés àl'HPV **(Denny *et al.*, 2012; Wieland *et al.*, 2014; Dotta*et al.*, 2011)**.

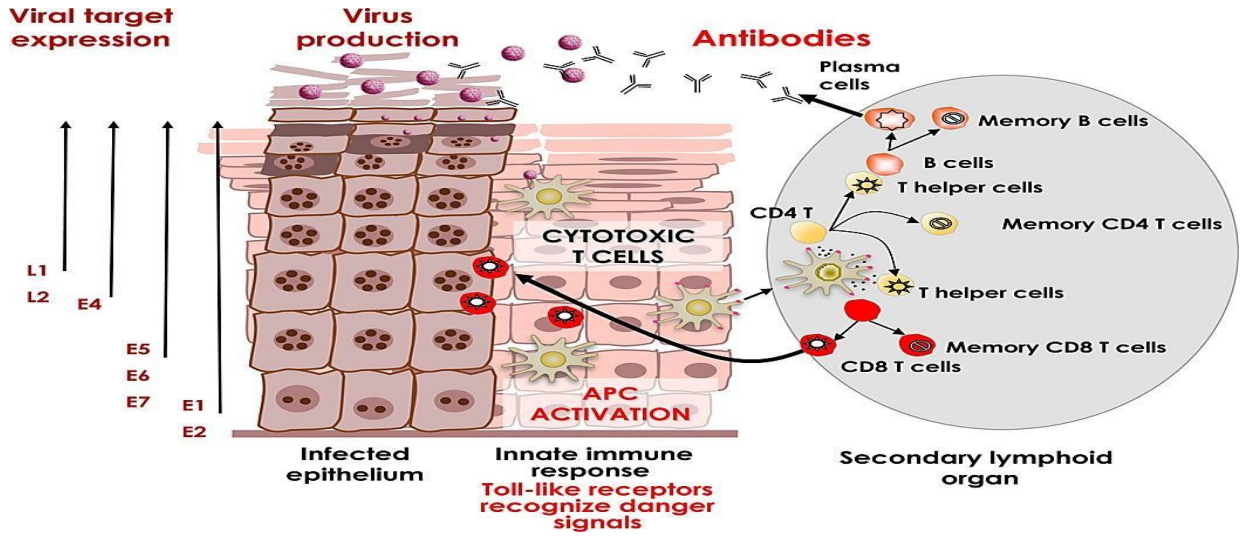


Figure 28 : Contrôle immunitaire naturel de l'infection HPV(Stern et *al.*, 2012)

Les cellules infectées par certains virus sont connues pour libérer des interférons de type 1 (IFN), tels que l'IFN-a et l'IFN-b, qui sont rehaussés de manière autocrine ou paracrine. Les IFN inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes et activent les cellules tueuses naturelles (NK) qui peuvent tuer les cellules porteuses de virus(Sasagawa et *al.*, 2012)**.**

Les macrophages sont des cellules multifonctionnelles qui peuvent jouer un rôle central dans l'immunité innée. Les macrophages sont activés en se liant à des composants viraux, tels que l'ADN ou l'ARN viral via des récepteurs TLR. Le TLR9 peut reconnaître spécifiquement des molécules d'ADN viral double brin de l'HPV et déclencher des cascades de signalisation inflammatoire en aval. Les oncoprotéines E6 et E7 de l'HPV utilisent plusieurs stratégies pour supprimer l'expression de TLR9 dans les cellules infectées donc le TLR9 joue un double rôle dans la formation de la réponse initiale de l'hôte au stade le plus précoce de l'infection par le l'HPV, tout en entraînant également une inflammation associée à la tumeur pendant la phase chronique de l'infection à HPV, contribuant ainsi au développement du cancer et ils libèrent plusieurs types de cytokines inflammatoires, de chimiokines et d'IFN(Zhou et *al.*, 2019)(Sasagawa et *al.*, 2012)**.**Les macrophages sont activés par les cytokines et peuvent tuer les cellules infectées par sécrétion de facteur de nécrose tumorale (TNF-a) ou cytotoxicité dépendante des anticorps.(Sasagawa et *al.*, 2012)**.**

Deux phénotypes distincts de macrophages existent : M1 pro-inflammatoire et M2 immunomodulateur. Le profil M2 induit une augmentation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et de la métalloprotéase-9 afin d'aider à la réparation des tissus. Les macrophages M2 favorisent la différenciation des cellules T naïves en cellules T-régulatrices via IL-10 et par conséquent l'expansion tumorale(Deligeoroglou et *al.*, 2013)**.**

Une autre partie importante de la réponse immunitaire innée contre les attaques virales est attribuée aux cellules NK. Les cellules NK sont des lymphocytes qui répondent rapidement aux cellules stressées, soit sous attaque virale soit cancéreuses, sans avoir besoin d'un système CMH. Il a été observé que dans les HSIL et le cancer du col de l'utérus par HPV16, les récepteurs NK-activateurs NKp30 et NKp45 (et NKG2D uniquement dans le cancer) sont considérablement diminués, affectant la fonctionnalité cytolytique**(Deligeoroglou et *al.*, 2013 ;Sasagawa et *al.*, 2012).**

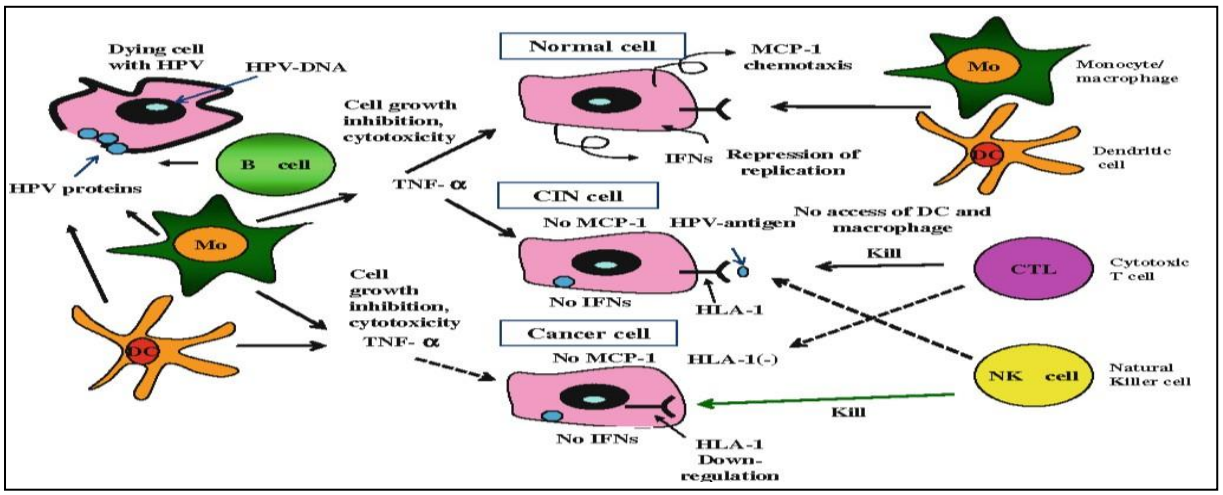


Figure 29 : La réponse immunitaire innée contre l'HPV **(Sasagawa et *al.*, 2012)**.

La réponse immunitaire adaptative contre l'HPV :

V.2.1. La réponse immunitaire à médiation cellulaire :

Après la reconnaissance d'un antigène, les lymphocytes T auxiliaires ($CD4^+$) sont différenciés en cellules Th1 ou Th2. Les cellules Th1 induisent l'immunité à médiation cellulaire, tandis que les cellules Th2 induisent la production d'anticorps. Le lymphocyte T $CD8^+$naïf reconnaît l'antigène restreint au CMH de classe 1 par présentation croisée de la même cellule dendritique qui présente l'antigène restreint au CMH de classe 2. La cellule T $CD8^+$ est ensuite différenciée en lymphocyte T cytotoxique. En présence de cytokines Th1, telles que IL-2, IL12 et IFN-a, le lymphocyte T cytotoxique est activé et devient une cellule T effectrice qui peut tuer les cellules transformantes ou cancéreuses exprimant les antigènes du HPV (Figure 30).Les lymphocytes cytotoxiques ciblant les peptides des protéines E6 et E7 sont plus fréquemment identifiés chez les femmes sans lésions précancéreuses CIN que chez celles avec CIN. La réponse Th1 à la protéine E2 a été identifiée chez les femmes qui avaient éliminé les HPV16 ou 18 **(Sasagawa et *al.*, 2012)**.

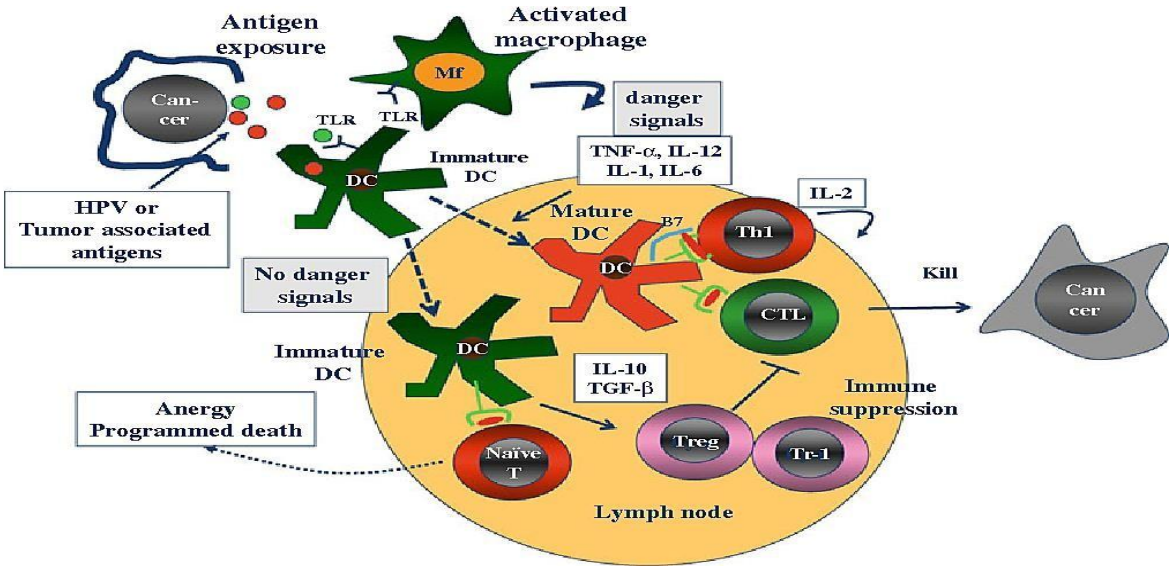


Figure 30 : Induction d'une immunité à médiation cellulaire **(Sasagawa et *al.*, 2012)**

En plus d'une réponse CTL, une réponse robuste des cellules T CD4 $^{+}$ est nécessaire pour l'élimination efficace du VPH. Les patients présentant des lésions cervicales HPV $^{+}$ régressées présentaient des réponses significativement plus élevées des lymphocytes T CD4 $^{+}$ spécifiques du HPV16 E6 et E7 par rapport à ceux présentant des lésions persistantes CIN 1, 2 ou 3 .(Zhou et *al.*, 2019) .

Échappement au système immunitaire Le cycle viral étant de plusieurs semaines, les HPV ont développé des stratégies pour échapper à la détection de l'infection et à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace (Doorbar, 2018; Steinbach &Riemer, 2018) : - L'infection et le cycle viral génèrent un environnement anti-inflammatoire et n'induisent ni inflammation, ni virémie, ni lyse cellulaire (le cycle viral n'est pas lytique).(Stanley & Sterling, 2014).

V.2.1. La réponse immunitaire à médiation humorale :

Les cellules B sont responsables de la réponse humorale, qui neutralisent et opsonisent les agents viraux. L'immunité humorale est stimulée par les cellules présentant l'antigène et le schéma des cytokines Th2 et dépend des lymphocytes T auxiliaires CD4 qui aident les cellules B à mûrir et à produire des anticorps contre un épitope spécifique. Les anticorps dirigés contre l'HPV ciblent principalement la protéine capsomère L1, bien que de faibles anticorps dirigés contre E2, E6, E7 et L2 aient été décrits. La grande majorité de ces anticorps sont de classe IgG1. Il existe deux types d'anticorps neutralisants L1, la première classe empêche la liaison de cette protéine à la surface cellulaire tandis que la deuxième classe empêche sa liaison à la membrane basale. Les deux semblent empêcher l'internalisation virale soit par liaison directe, soit en bloquant les changements conformationnels nécessaires(Deligeoroglou et *al*., 2013)

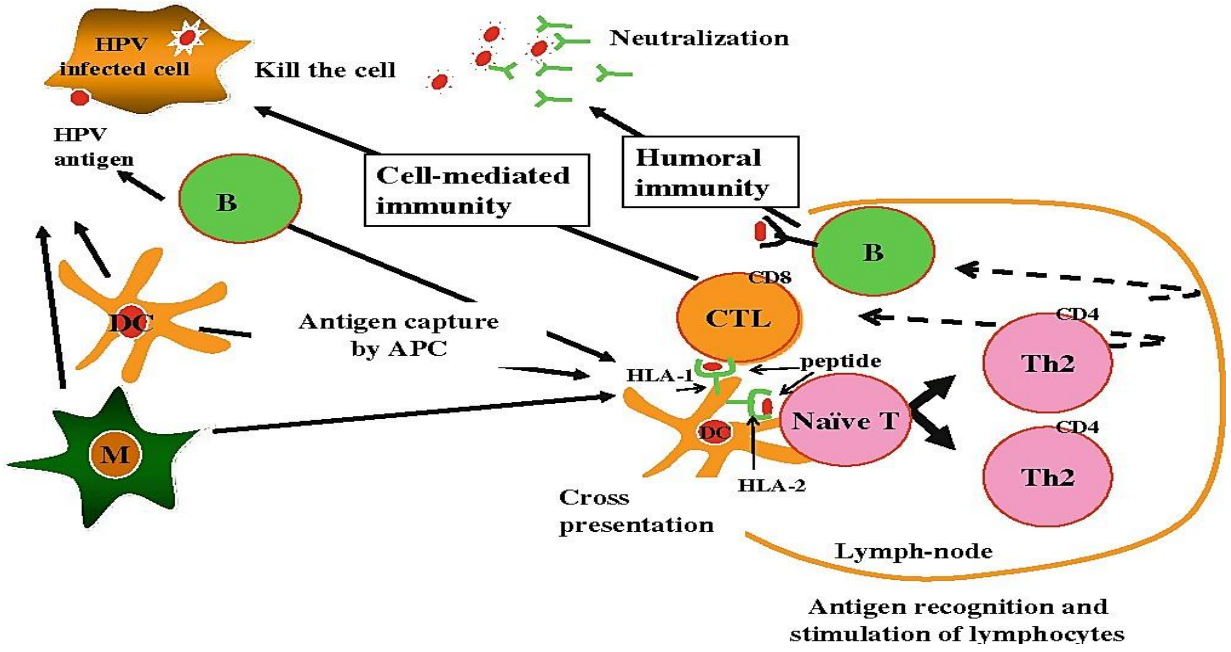


Figure 31 : La réponse immunitaire humorale à l'HPV**(Sasagawa et *al.*, 2012)**

V.3. Echappement au système immunitaire et progression tumorale :

Le cancer du col utérin est le résultat possible d'une infection génitale par le virus du papillome humain à haut risque (HPV) et est précédé d'une phase d'infection persistante par l'HPV au cours de laquelle le système immunitaire de l'hôte ne parvient pas à éliminer le virus. (Annemieke de Jong et *al*., 2004)

L'intégration du virus avec le génome cellulaire hôte bloque le cycle cellulaire productif, encourage l'immortalisation et génère des opportunités d'acquisition de mutants qui peuvent offrir des moyens supplémentaires d'échapper au contrôle immunitaire. Il existe un équilibre complexe entre les réponses du système immunitaire et les mécanismes d'évasion immunitaire virale qui affecte la persistance du HPV et la probabilité de progression ou de régression de la maladie.(Stern et *al.*, 2012)

L'HPV contrôle l'expression et la voie de signalisation des TLRs et il dissocie la réponse immunitaire innée de la réponse immunitaire adaptative en bloquant la présentation des protéines virales par les cellules présentatrices d'antigènes. Les oncoprotéinesE6 et E7 sont les principaux médiateurs de ces actions (Figure 31) **(Beaudin et *al*., 2014)**.Ces oncoprotéines interfèrent avec la voie de l'interféron, par conséquent, la quantité des molécules CMH I est réduite à la surface cellulaire. Les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle important dans l'élimination des cellules virales infectées. Cependant, le CMHI n'est pas exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène, ce qui entraîne l'inactivation des lymphocytes cytotoxiques**)**.(Senba & Mori, 2012)

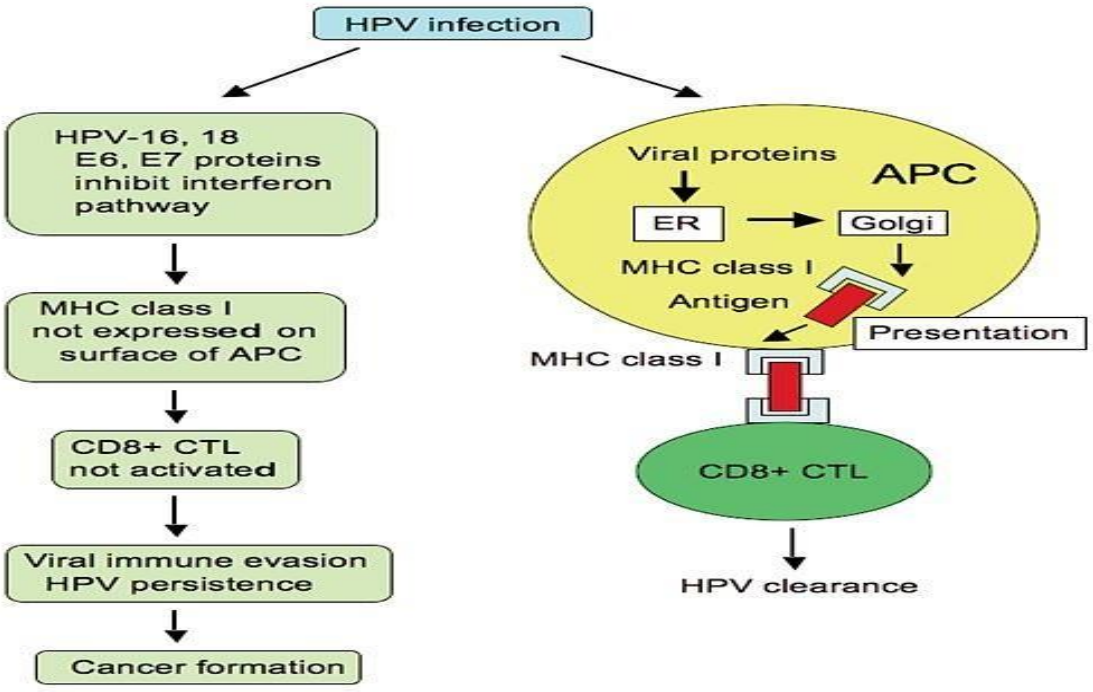


Figure 32 :Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le blocage de la présentation des peptides viraux par les molécules CMH I **(Senba& Mori, 2012).**

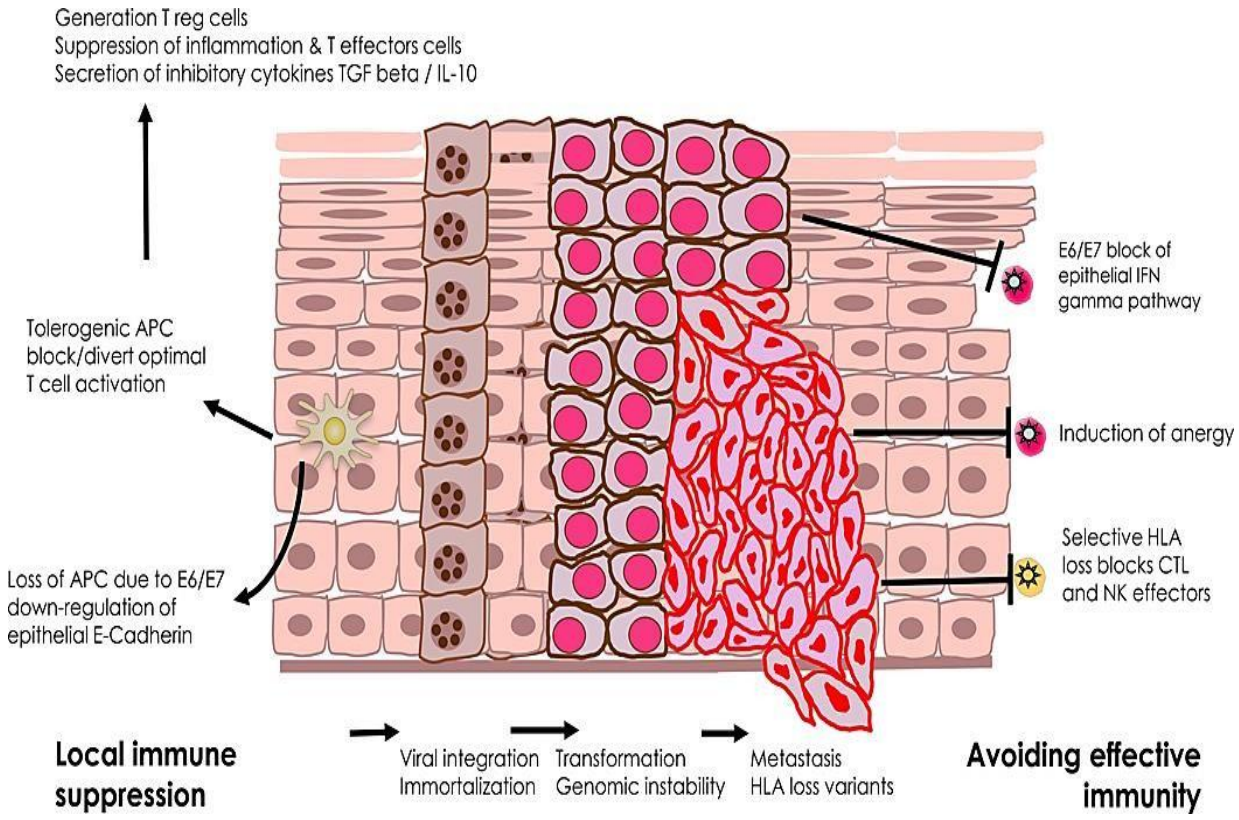


Figure 33 : Suppression de la réponse immunitaire suite à une infection HPV persistante**(Stern et *al.*, 2012)**

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) peuvent favoriser la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et restreindre les défenses immunitaires. Ces différents rôles peuvent s'expliquer par l'identification de deux phénotypes de macrophages: le phénotype des macrophages proinflammatoires M1 et le phénotype des macrophages immunomodulateurs M2. Pour aider à la réparation tissulaire, les macrophages M2 présentent un profil qui induit une production accrue d facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et de métalloprotéinase matricielle 9 (MMP9). Cependant, lorsqu'ils sont activés par des tumeurs, les macrophages M2 peuvent induire une perturbation de la membrane basale, une croissance tumorale et des métastases. Lorsque les macrophages supposent un phénotype de type M2, les macrophages M1 ne peuvent pas produire d'IL-12, qui est nécessaire pour l'activation de la réponse antitumorale médiée par les cellules NK,les lymphocytes Th1 et les lymphocyes cytotoxiques. Au lieu de cela, les macrophages M2 produisent de l'IL-10, qui induit la polarisation des cellules T $CD4^+$ en un profil Th2, stimulant ainsi la polarisation des macrophages M2 dans une boucle de rétroaction positive médiée par la production d'IL-4.(Nunes et *al.*, 2018)

L'activation immunitaire est biaisée vers la réponse T helper 2 avec un équilibre des cytokines soutenant la différenciation et l'infiltration de lymphocytes T régulatrices (Treg) et d'autres cellules immunitaires régulatrices qui limitent les mécanismes effecteurs thérapeutiques des

lymphocytes T soit directement soit par la production de cytokines telles que IL-10 et TGF-b. (Stern et *al.*, 2012)

L'équilibre de l'infiltration immunitaire locale en cas d'infection persistante et de la stimulation chronique du système immunitaire avec des antigènes viraux peut anergiser le contrôle des réponses effectrices de contrôle (Figure 32).(Stern et *al.*, 2012)

La production d'oxyde nitrique inflammatoire, de cyclooxygénase (COX), d'IL-1β et du facteur de nécrose tumorale (TNF) améliore la tumorigenèse médiée par l'HPV. Ainsi, la résistance des cellules infectées par Hr-HPV à l'effet cytostatique ou cytotoxique de certaines cytokines produites dans un environnement inflammatoire chronique pourrait être une étape clé du développement tumoral associé à l'HPV(Nunes et *al.*, 2018).(Nunes R, Morale M G, Silva G, Villa L L, Termini L., 2018)

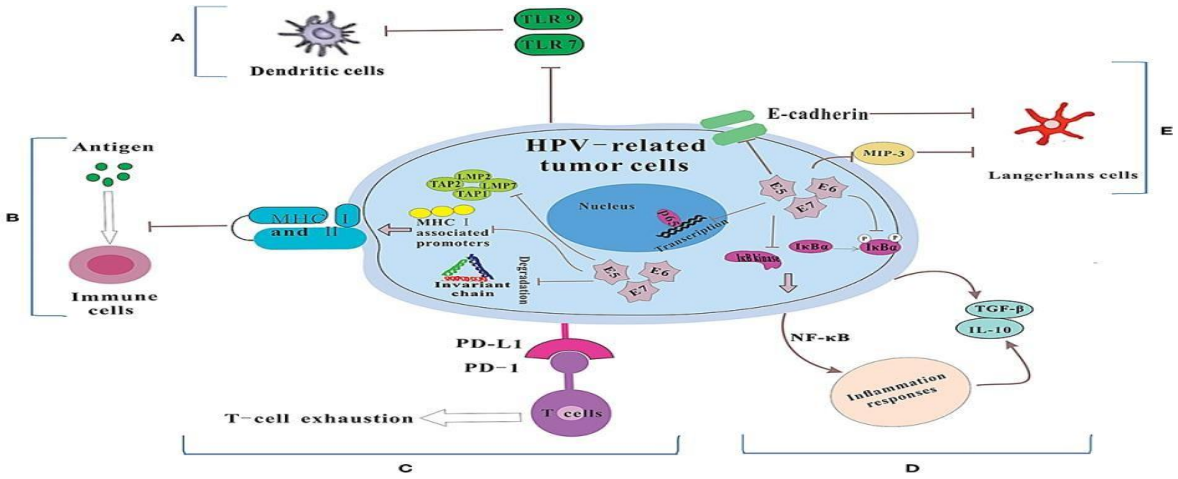


Figure 34 : Les mécanismes permettant aux cellules tumorales liées à l'HPV d'échapper au système immunitaire **(Wang et *al.*, 2019).**

VI. Prévention, diagnostic et traitement du cancer du col utérin :

La prévention contre le cancer du col :

Avec la découverte que le cancer du col de l'utérus est causé par une infection HPV à haut risque et le développement de la vaccination prophylactique dans les années 1990, il existe maintenant les moyens de parvenir à une approche plus globale de la prévention grâce à la vaccination prophylactique. La vaccination peut être considérée comme une prévention primaire, le dépistage comme une prévention secondaire(Small, et *al.*, 2017).

Prévention primaire : la vaccination prophylactique

Les vaccins prophylactiques contre l'HPV soient sûrs et offrent une immunité protectrice contre les virus qui causent des cancers de haut grade. Ces vaccins consistent en des particules de type virus hautement purifiées (VLP) qui sont composées de la principale protéine de capside, L1, produite sous forme de protéines recombinantes. Les VLP L1 sont morphologiquement et immunologiquement similaires aux virions HPV naïfs, mais elles ne

contiennent pas de génome viral et par conséquent, elles ne sont pas infectieuses. Bien que ces vaccins semblent très efficaces, la protection est spécifique aux types du vaccin HPV (Hellner & Münger, 2011)**.**

Il existe trois vaccins prophylactiques commercialement disponibles **:**

- **Le vaccin bivalent Cervarix :** contre les deux sous-types HPV16 et HPV18, issu de l'assemblage de l'expression recombinante de la protéine de capside majeure L1 du HPV dans les cellules d'insectes (Cervarix) et utilise un adjuvant exclusif, , qui contient un sel d'aluminium et du monophosphoryl lipide A (MPL) qui est censé produire des réponses immunitaires robustes et particulièrement durables (Chan et *al*., 2019 ; Lowy et *al.,* 2008)**.**
- **Le vaccin tétravalent Gardasil:** contre les quatre sous-types HPV6, 11, 16 et 18 qui causent ensemble environ 90% des verrues génitales (Lowy et *al*., 2008).
- **Le vaccin nano valent Gardasil 9 :** contre les neuf sous-types HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 et 11) qui ensemble causent 90% des cancers du col de l'utérus (Nunes et *al*., 2018 ; Chan et *al.,* 2019 ; Schiffman & Wentzensen, 2013)**.**

Globalement, 74 pays ont mis en œuvre le vaccin contre HPV dans le calendrier national de vaccination, et ce vaccin est répertorié comme médicament essentiel par l'OMS. Environ 60% des pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure ont mis en œuvre le vaccin avec l'aide financière de Gavi et de l'OMS. Cependant, un suivi à long terme est essentiel pour justifier l'impact des programmes de vaccination sur la prévention du cancer. (Sabeena et *al.,* 2018)

Prevention secondaire : le dépistage

Savoir que le néoplasie cervical commence par un changement intraépithélial, qui prend généralement plusieurs années pour se transformer en maladie invasive, a conduit à l'utilisation de la cytologie exfoliative cervicale pour détecter un néoplasie intraépithélial cervical qui peut être traitée pour prévenir le développement d'un cancer du col de l'utérus.

Il est bien connu que le dépistage du cancer du col de l'utérus peut réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus.Les stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus sont différentes selon les pays(Chan et *al.,* 2019)

Des programmes de dépistage du cancer du col utérin sont mis en œuvre dans les pays en développement depuis des décennies et se sont révélés efficaces pour réduire la mortalité globale due à cette maladie. Il existe deux principales approches de dépistage diagnostique du cancer du col utérin:(Jusman et *al*., 2014)

- au niveau cellulaire : frottis Pap, cytologie liquide (LBC), test HPV-ADN et spectroscopies électromagnétiques (Jusman et *al*., 2014)
- au niveau tissulaire : inspection visuelle après application d'iode de Lugol (VILI) ou d'acide acétique (VIA),cervicographie, colposcopie et imagerie hyperspectrale. (Jusman et *al* ., 2014)

Diagnostic du cancer du col utérin :

Une cytologie anormale nécessite généralement un suivi par colposcopie et, si nécessaire, une biopsie et un curetage endocervical pour une évaluation histologique. Les modalités thérapeutiques standard pour les lésions localisées impliquent généralement des procédures de destruction tissulaire de la zone de transformation, telles que le traitement au laser guidé colposcopiquement, excision électro chirurgicale en boucle, excision au couteau en forme de cône et cryothérapie(Hellner K , Münger K., 2011).

Traitement du cancer du col utérin :

Le cancer du col de l'utérus invasif nécessite une chirurgie plus agressive qui implique généralement l'ablation complète de l'utérus par hystérectomie. Chez les jeunes femmes atteintes de petits cancers strictement limités au col de l'utérus, une chirurgie conservatrice de fertilité, telle que la trachectomie, peut être discutée.(Hellner & Münger, 2011)

Le traitement de la maladie à un stade précoce (stade CIN1 ou CIN2a) est généralement chirurgical sauf s'il existe des contre-indications à la chirurgie , dans ce cas la chimiothérapie et la radiothérapie radicale primaire est le traitement du choix. (Denny, 2012)**.**

La chirurgie va d'une biopsie conique pour une maladie de stade précoce 1a à une hystérectomie radicale (utérus, col de l'utérus, paramétrées, coiffe vaginale) avec ganglion lymphatique pelvien bilatéral dissection des ganglions lymphatiques iliaques externes, iliaques internes, obturateurs et iliaques communs). La chirurgie préservant la fertilité a été de plus en plus utilisée dans le traitement chirurgical de la maladie à un stade précoce, comme la trachectomie ou la trachectomie radicale pour certains cas et avec de bons résultats, mais ce type de chirurgie n'est généralement pas disponible dans la plupart des pays en développement. (Denny, 2012)

La plupart des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus dans les pays en développement seront traitées par radiothérapie primaire, soit à visée curative, soit plus généralement palliative. (Denny, 2012)

La chimio radiothérapie est un traitement efficace du cancer du col de l'utérus et des essais randomisés ont montré une survie significativement améliorée avec l'ajout

d'une chimiothérapie concomitante. Une méta-analyse de 15 essais portant sur 3452 femmes a rendu compte de la survie lorsque les femmes étaient traitées pour un cancer du col de l'utérus avec une chimiothérapie concomitante: la majorité des essais utilisaient le cisplatine comme médicament chimio thérapeutique et la minorité utilisait le 5- fluorouracile, mitomycine C ou une combinaison des deux. La revue a révélé qu'il existait des preuves convaincantes que l'ajout d'une chimiothérapie à

la radiothérapie améliore à la fois la survie globale et la survie sans maladie. Il est peu probable que la mise en œuvre de ce type de protocole dans la plupart des pays en développement soit réalisable lorsque la coadministration de chimiothérapie à des femmes traitées par radiothérapie pour un cancer du col utérin est susceptible de surcharger des ressources déjà extrêmement limitées(Denny, 2012)**.**

CHAPITRE 02 : MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le titre de notre mémoire avant est intitulé sur l'étude rétrospective d'hpv dans les régions Médéa et Blida ,à cause de cette maladie de corona et son virus covid-19 et son répartition dans tous le monde plus rapidement nous excusons notre travaille a été modifie à un autre étude plus connue et on a proposé comme un facteur de risque de cancer du col a une relation avec le tabagisme de tels plusieurs recherches scientifique on vas faire un discussion.



CHAPITRE03 :

DISCUSSION

Le Rôle du Tabagisme dans la Tumorigénèse Cervicale

L'infection persistante par les génotypes HR-HPV est la première de la série d'étapes conduisant au cancer du col de l'utérus: infection par le VPH de l'épithélium méta-plastique, persistance virale, progression vers une lésion cervicale précancéreuse et invasion .

Le cancer du col de l'utérus est l'un des rares cancers où l'étiopathogénie est connue, dont ce type de cancer est devenue synonyme d'une infection HPV à haut risque. L'infection persistante par les génotypes HR-HPV est la première de la série d'étapes conduisant au cancer du col de l'utérus: infection de l'épithélium par un HR-HPV, persistance virale, progression vers une lésion cervicale précancéreuse et invasion. L'infection HPV seule n'est pas suffisante. Plusieurs cofacteurs viraux et comportementaux favorisent, et déterminent parfois, la progression tumorale et sa rapidité dans le col de l'utérus après une infection à HR-HPV.

Parmi ces cofacteurs, plusieurs études épidémiologiques longitudinales et transversales ont montré une corrélation forte entre le tabagisme et le cancer du col utérin et ses lésions précancéreuses.

Pour cela, on a sélectionné des études faites sur le rôle du tabagisme dans la progression tumorale dans le cancer cervical pour les synthétiser et éventuellement déterminer le rôle du tabagisme dans la persistance de l'infection HPV et son évolution en lésions précancéreuses puis en cancer cervical.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la fumée du tabac est considérée comme le carcinogène humain le plus important impliqué dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer. De plus, la fumée de cigarette est considérée comme la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde, causant plus de cinq millions de décès chaque année. La fumée de cigarette est un mélange complexe de plus de 4500 composés chimiques tels que le monoxyde de carbone (CO), le cyanure d'hydrogène (HCN), les oxydes d'azote (NOX), le formaldéhyde, l'acroléine, le benzène, la nicotine, les nitrosamines, le phénol/les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et plus. Compte tenu des preuves établies selon lesquelles la fumée de cigarette et l'HPV sont impliqués dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer épithélial, un réseau complexe d'interactions est supposé existant. En raison de la détection des métabolites du tabac dans la muqueuse cervicale des femmes qui fument la présence à la fois du tabac et du HPV augmente la possibilité d'interaction directe.

Plusieurs études expérimentales ont confirmé la présence d'un effet oncogène direct des cancérogènes 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 HPV.

MonnaMlika, a montré que Le risque du carcinome épidermoïde augmentait significativement avec l'intensité et la durée du tabagisme. Deux fois plus de risques ont été observés chez les femmes fumant 40 cigarettes ou plus par jour et chez celles fumant pendant 40 ans ou plus.

Cependant, des risques accrus n'ont été observés que chez les fumeurs récents et continus. Contrairement au carcinome épidermoïde, aucune relation n'a été détectée entre le tabagisme et le risque d'adénocarcinome.

Une étude cas-témoins danoise basée sur la population a rapporté qu'après ajustement pour diverses variables de confusion, le tabagisme actuel était significativement lié au risque de lésion précancéreuse stade CIN3, alors que les ex-fumeurs présentaient un risque plus faible mais toujours significativement accru. Une relation dose-réponse a été notée en particulier pour le nombre de cigarettes par jour. Dans une étude cas-témoins basée sur la population suédoise, le tabagisme était associé àCIN 2–3, l'effet était dose-dépendant. Dans une étude cas-témoins britannique, les déterminants de la CIN 3 chez les femmes HPV positives étaient un âge précoce au premier rapport sexuel et le tabagisme (plus de 20 cigarettes par jour).Une analyse groupée de 10 études cas-témoins incluant uniquement des femmes avec un test ADN HPV positif dans des frottis cytologiques ou des échantillons de biopsie a montré une incidence accrue de cancer du col de l'utérus chez les fumeurs ayant déjà fumé. Lorsque les résultats ont été analysés par type histologique, un risque accru de carcinome épidermoïde a été trouvé pour les fumeurs actuels et les ex-fumeurs, alors qu' aucune association claire n'a été détectée pour l'adénocarcinome.

Matsumoto et coll. ont suivi 516 femmes avec CIN 1 par cytologie et colposcopie tous les 4 mois. La probabilité de régression dans les 2 ans était significativement plus faible chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et le risque de persistance de la lésion précancéreuse augmentait avec l'intensité et la durée du tabagisme. Chez les jeunesfemmes, le tabagisme passif depuis l'enfance a réduit la probabilité de régression du CIN dans les 2 ans.

Dans une étude longitudinale de haute qualité, Jian hongfanetses collègues voulaient explorer l'effet du tabagisme sur le risque de développement ultérieur de CIN3+ après une infection à HPV persistante. L'étude a montré le tabagisme comme un facteur de risque accru de CIN3+ chez les femmes qui étaient positives pour l'HPV à haut risque. Plusieurs études ont également montré la relation entre l'augmentation des risques et le tabagisme à long terme et le tabagisme excessif.

Néanmoins, une autre étude n'a pu trouver aucune dépendance à la dose en ce qui concerne l'initiation, l'intensité ou la durée du tabagisme. Dans cette étude sur les femmes HPV positives, des résultats similaires ont été trouvés selon lesquels le tabagisme actuel et le tabagisme ont déjà été associés statistiquement significativement à un risque accru de CIN3+. En particulier, il a été constaté que le risque accru est fortement associé aux femmes ayant une habitude de fumer à long terme et ayant une habitude de fumer abondante. Il a été constaté que dans les cas de femmes ayant un HPV à haut risque, le risque accru est fortement associé à une longue durée de tabagisme. D'autre part, une forte association de risque accru chez les femmes qui fument fortement est observée dans les deux cas. En outre, il a étudié l'effet de la durée du tabagisme et la quantité du tabac chez les anciennes fumeuses et les fumeuses actuelles et il a trouvé des tendances similaires à celles observées dans le cas des fumeurs, mais il a observé des associations statistiquement significatives uniquement pour les cas de fumeurs actuels.

Dans le cas des femmes présentant un HPV à haut risque dont l'âge d'initiation au tabagisme se situait entre 16 et 19 ans, le risque de CIN3+ était significativement plus élevé que celles qui n'a jamais fumé, alors que dans le cas d'une infection persistante au HPV à haut risque les femmes qui avaient commencé en dessous 15 ans, un risque très élevé de CIN3+ a été observé. Dans le cas de l'analyse du risque de CIN3 + chez les femmes infectées par le VPH à haut risque persistant, il a été observé que les fumeuses n'ayant jamais fumé ont un risque plus faible que les femmes qui fument beaucoup. Ce résultat indique clairement que le tabagisme est fortement lié à un risque accru de progression tumorale.

Francisco Aguayo et al. suggèrent fortement une synergie entre l'infection HPV à haut risque et la fumée du tabac pour le développement du cancer du col.Cependant, les mécanismes impliqués dans une telle collaboration ne sont pas clairs.

Sang SooSeo a montré que le tabagisme a été établi comme un facteur de risque important dans la carcinogenèse cervicale. Cependant, même s'il existe plusieurs rapports sur les effets du tabagisme passif, l'association entre ce dernier et la carcinogenèse cervicale n'a jamais été clairement évaluée. L'exposition au tabagisme passif a été rapportée comme un facteur de risque indépendant important pour les anomalies épithéliales cervicales et le cancer du col de l'utérus aux États-Unis. De même, le tabagisme passif a été associé au risque de néoplasie cervicale dans plusieurs pays asiatiques tels que Taiwan, Singapour et la Thaïlande. Une méta-analyse récente a fourni des preuves que le tabagisme passif est associé à un risque accru de cancer du col de l'utérus. Cependant, une étude groupée incluant des couples dans sept études cas-témoins a rapporté que le tabagisme passif n'était pas un facteur de risque indépendant du cancer invasif du col utérin en l'absence du tabagisme actif. Un risque significativement accru de cancer cervical invasif avec le tabagisme passif a été trouvé parmi tous les couples dans l'étude groupée, mais pas parmi les femmes non-fumeuses mariées à des hommes ayant déjà fumé.

Alam et ses collègues ont démontré que le benzo [α] pyrène (BaP), un cancérigène présent dans la fumée de cigarette, est capable d'augmenter le nombre de virions et de génomes de HPV31 dans des cultures épithéliales organotypiques de cellules cervicales. Les auteurs ont observé que des concentrations élevées de BaP entraînaient une multiplication par 10 des titres viraux tandis que de faibles concentrations de BaP augmentaient le nombre de génomes viraux . Il a été suggéré que cet effet pourrait augmenter la possibilité de dissémination et de persistance virales. Plus tard, les mêmes auteurs ont démontré que la voie de signalisation Ras-Raf-Mek1 / 2-Erk1 / 2 est impliquée dans l'augmentation des virus HPV31 après exposition au BaP. De plus, la signalisation Erk1 / 2 a favorisé l'activation de CDK1 .Cependant, les études épidémiologiques n'ont pas trouvé de relation dose-réponse entre la fréquence TS et la charge d'ADN du VPH dans le cancer du col de l'utérus. Dans les cas de cancer de la tête et du cou HPV positifs, les études rapportant une TSdose-dépendance respectent la charge virale font défaut. D'autres études sont nécessaires pour explorer cette possibilité.

Des études épidémiologiques démontrent une relation causale entre le tabagisme et le développement du cancer du col de l'utérus . Les constituants chimiques du tabac et de leurs

métabolites, y compris la nicotine, la cotinine dérivée de la nicotine, les carcinogènes 4-(méthyl nitrosamino) -1- (3-pyridyl) -1-butanone, BaP et d'autres sont présents dans la glaire cervicale des actifs et fumeurs passifs (42–47). Bien que ces observations suggèrent que le tabagisme agit comme un cofacteur de l'infection HR-HPV dans la progression du cancer du col de l'utérus, on en sait peu sur les mécanismes par lesquels les facteurs viraux, cellulaires et environnementaux peuvent coopérer dans la carcinogenèse. Lanlan Wei a constaté que l'exposition des cellules cervicales infectées par HPV à des doses physiologiquement pertinentes de MSTS-C provoquait une réplication accrue du génome viral et une expression onco-génique, qui est connue pour être essentielle pour la transformation cellulaire médiée par l'HPV. Ils ont montré que l'expression de l'oncoprotéine HPV induite par le MSTS-C, à son tour, neutralise les effets protecteurs de la protéine suppresseur de tumeur p53 et laisse les cellules infectées par le HPV à une sensibilité accrue aux ADN induits par la fumée de tabac et à des taux de mutation accumulés plus élevés. Fait intéressant, les actions MSTS-C sur les activités HR-HPV ont été observées dans des cellules qui maintiennent des génomes viraux épisomaux, mais pas dans des cellules isogéniques avec des génomes viraux intégrés. De plus, les cellules avec des génomes épisomiques avaient des cassures de brins d'ADN plus élevées et une apoptose plus faible que leurs homologues intégrés. Ces observations suggèrent que l'exposition à la fumée de tabac joue un rôle important en tant que promoteur de la carcinogenèse initiée par l'HPV, avec des effets clés sur les activités HR-HPV se produisant avant, et peut-être en favorisant, l'intégration du génome viral.

Sergei A. Grando dans son perspective confirme que la nicotine peut contribuer au cancer de diverses manières grâce à ses effets génotoxiques, ainsi qu'en facilitant la survie des cellules tumorales, la croissance, les métastases, la résistance à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, et en créant un environnement de soutien des tumeurs, ce qui pourrait favoriser les tumeurs initiées par d'autres facteurs. Les multiples mécanismes de cancérogénicité de la nicotine peuvent résulter à la fois de ses effets induits par le nAChR et des effets non récepteurs. Les effets de promotion de la tumeur sont apparemment médiés par les nAChR exprimés sur la membrane cellulaire et les mitochondries, alors que les effets génotoxiques résultent probablement de l'élévation des taux de ROS. Les effets médiés par les récepteurs de la nicotine sont mis en œuvre par le biais de la synergie ionique et événements de signalisation non ioniques. Les effets génotoxiques de la nicotine sont en synergie avec ceux d'autres cancérogènes du tabac, et certains hormones et facteurs de croissance se mettent en synergie avec la nicotine pour induire d'autres effets promoteurs de tumeurs. Les recherches futures devraient identifier les contributions relatives des différentes voies mutagènes promotrices de tumeurs qui sont activées par la nicotine dans divers types de cancers. Les stratégies thérapeutiques qui ciblent les nAChR peuvent restaurer des fonctions physiologiques normales et réactiver l'apoptose dans les cellules malignes. L'élucidation des voies nicotinergiques de la tumorigenèse qui sont activées chez un patient cancéreux individuel peut donc déplacer le paradigme actuel de la recherche clinique vers l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de la voie opérant chez un individu particulier. L'inhibition pharmacologique de la signalisation nicotinique peut avoir des applications dans la lutte contre le cancer.

Wessler et Kirkpatrick annonçaient que nAChR humains sont des canaux ioniques pentamères dépendants d'un ligand composé d'une combinaison de 16 sous-unités de protéines (alpha1-7, alpha9-10, beta1–4, gamma, delta et epsilon). Bien que le ligand naturel des nAChRs soit l'acétylcholine, les nAChRs sont également activés par la nicotine et les nitrosamines liant le site de liaison au ligand avec une affinité plus élevée que l'acétylcholine et Les nAChR épithéliaux sont composés de sous-unités homologues aux nAChR neuromusculaires, mais présentent des fonctions différentes, telles que alpha5, alpha9 et beta1 font partie des cinq principales sous-unités nAChR qui sont fortement exprimées dans les cellules cervicales des effets sur la prolifération, l'apoptose, l'adhérence, la motilité et la différenciation .

La thérapie, comme la désactivation de l'expression des sous-unités nAChR et le traitement avec des antagonistes du nAChR produisent des effets antitumoraux à la fois in vitro et in vivo. Par conséquent, on pense actuellement que les nAChR pourraient être une nouvelle cible médicamenteuse pour la prévention et le traitement du cancer. L'importance translationnelle va cependant au-delà des cancers liés au tabac, car les nAChR sont également activés by autocrine or paracrine AChet contrôler ainsi l'équilibre délicat de la prolifération et de la mort cellulaires qui sépare l'état normal des cellules de la néoplasie. La modulation pharmacologique des nAChR peut affecter à la fois le flux ionique à travers les canaux et l'activation de diverses kinases ou voies de signalisation. Les personnes porteuses de certaines variantes de nAChR courent un risque plus élevé de développer un cancer. Les résultats qui montrent des effets opposés des variantes de nAChR sur la croissance cellulaire et la résistance à la transformation oncogénique indiquent que certains SNP dans les nAChRs modifient la réponse d'un individu à la nicotine. Les récepteurs mutés sont constamment stimulés par des concentrations physiologiques d'ACh autocrine ou paracrine, mais la nicotine et d'autres produits chimiques qui peuvent activer les nAChR, y compris le cancérogène du tabac NNK, peuvent augmenter la signalisation aberrante de ces récepteurs, facilitant ainsi la transformation néoplasique. Par conséquent, la nicotine peut représenter un «deuxième coup» qui augmente le risque de survie et de propagation des cellules transformées. Par conséquent, les produits contenant de la nicotine doivent être évités non seulement par les survivants du cancer et les patients cancéreux recevant actuellement une chimiothérapie ou une radiothérapie, mais également par les individus en bonne santé porteurs de ces SNP sous-unitaires nAChR. L'élucidation des mécanismes spécifiques par lesquels les variations génétiques individuelles des nAChRs modifient la prédisposition au développement du cancer pourrait guider les approches personnalisées de la prévention du cancer.

Francisco Aguayo a confirmé les altérations moléculaires les plus importantes causées par la fumée de cigarette sont la génération d'adduits et l'activation des voies de signalisation après la liaison des composants du tabac (c'est-à-dire la nicotine) aux récepteurs

membranaires. Certains composés présents dans la fumée sont traités et activés métaboliquement par les oxydoréductases, comme l'ascytochrome P450, après quelles molécules électrophiles hydrosolubles se lient au génome conduisant à la production de complexes covalents et stables avec des bases azotées, connus sous le nom d'adduits à l'ADN

qui peuvent conduire à des mutations et au cancer. Il a été démontré que les cellules HPV16 et 18 infectées sont capables de générant des niveaux élevés de métabolites BaP, augmentant ainsi la formation d'adduits, les dommages à l'ADN et probablement, favorisant la possibilité d'intégration du HPV dans l'hôte. Conformément à cette constatation, le col de l'utérus transformé par HPV.

Les cellules cancéreuses étaient très sensibles aux dommages à l'ADN favorisés par la CSE, détectés par le test des comètes. Fait intéressant, Wei et al. ont trouvé une augmentation des mutations d'ADN et des cassures double brin dans les cellules CIN I partageant le VPH épisomiqueaprès exposition au fumée de cigarette. De plus, les auteurs ont montré que la fumée augmentait les niveaux de esp53 dans les cellules cervicales normales HPV négatives, activant ainsi la réparation de l'ADN et l'apoptose. Au contraire, dans les cellules infectées par HR-HPV, la fumée induit une diminution de l'activité p53 en favorisant la surexpression des oncoprotéines virales. Les auteurs ont finalement suggéré que les cellules cervicales hébergeant le HPV épisomique sont plus sensibles aux dommages à l'ADN favorisés par la le tabac, par rapport à ces cellules hébergeant un HPV intégré, concluant à un effet plus prononcé dans les lésions précoces . Conformément à cette découverte, une articulation a révélé des niveaux plus élevés de p53 dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus et dans les cellules transfectées par le HPV exposées à la fumée de cigarette. Ces résultats suggèrent la présence d'une activité résiduelle de p53 dans les cellules de carcinome cervical HPV positives.

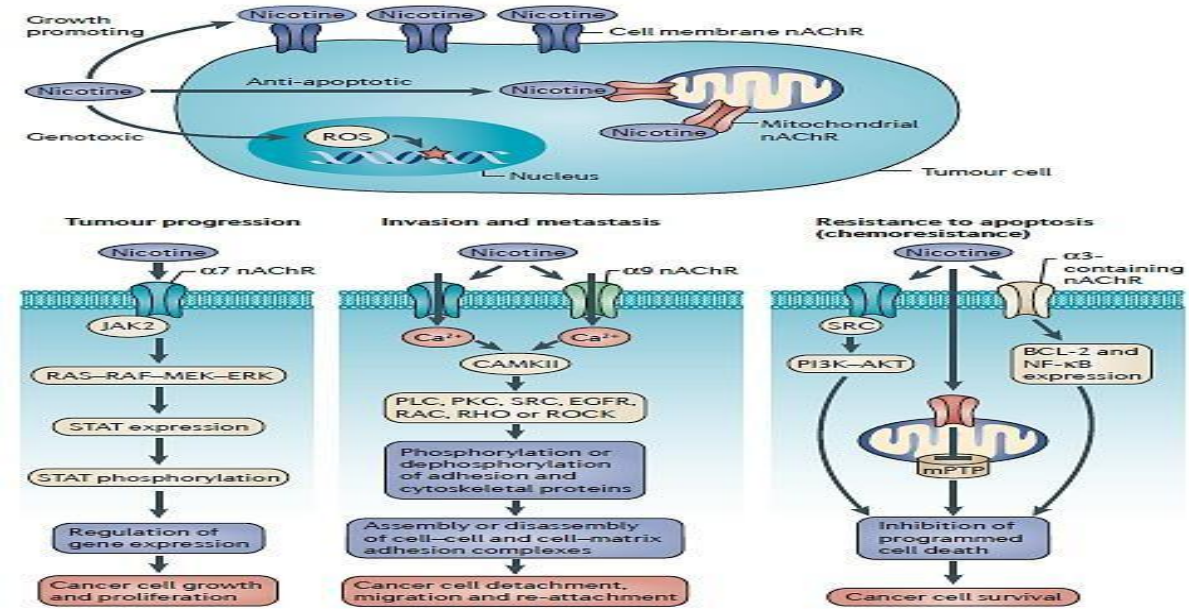


Figure 35 : Schémas hypothétiques de plusieurs mécanismes cancérigènes de l'action de la nicotine. (Grando , 2014)

Une étude a suggéré que la nicotine, un composant addictif qui est contenu à des niveaux élevés dans TS, améliore l'activité de HPV16 LCR en synergie avec le facteur de transcription Brn-3a et favorise par conséquent l'expression des oncoprotéines E6 et E7. De plus, un rapport récent a démontré que le BaP augmente l'expression du HPV16 E7 dans les cultures épithéliales organotypiques de cellules cervicales. Cette expression est inhibée par la

curcumine, un composé naturel chimiopréventifpotentiel . D'autre part, Wei et al. ont démontré qu'une exposition aiguë aux extraits de fumée de cigarette permet une augmentation de E6 et E7 lorsque les cellules cervicales maintiennent HR-HPV dans un état physique épisomique.

Francisco Aguayo Les et al.prouvait que altérations moléculaires les plus importantes causées par le abac sont la génération d'adduits et l'activation des voies de signalisation après la liaison descomposants du tabac (c'est-à-dire la nicotine) aux récepteurs membranaires .
Certains composéssont traités et activés métaboliquement par les oxydoréductases, comme l'ascytochrome P450, après quelles molécules électrophiles hydrosolubles se lient au génome conduisant à la production de complexes covalents et stables avec des bases azotées, connus sous le nom d'adduits à l'ADN qui peuvent conduire à des mutations et au cancer . Il a été démontré que les cellules infectées par HPV16 et 18 sont capables de générer des niveaux élevés de métabolites BaP, augmentant ainsi la formation d'adduits, les dommages à l'ADN et probablement, favorisant la possibilité d'intégration du HPV dans l'hôte.

Certaines études ont évalué l'interaction entre la fumée de cigarette et HPV dans une telle expression génique. L'effet de HPV et le tabac sur p53 a été abordé . D'autre part, Alam et al. ont évalué l'effet du BaP sur le suppresseur de tumeur pRb et les expressions d'autres protéines dans la culture de néoplasie intraépithéliale cervicale HPV31b+. Ils ont observé que la forme pRb inactive (hyperphosphorylée) était significativement surrégulée par rapport au contrôle négatif, suggérant que la régulation par BaP ne peut pas être corrélée avec l'effet HPV E7. Fait intéressant, CDK1, une protéine active dans la phase G2 du cycle cellulaire, a présenté une augmentation significative des cultures de radeau HPV31b traitées avec BaP. Les auteurs suggèrent que cet agent cancérigène peut moduler l'activité kinase CDK1 chez les HPV-positifs afin de favoriser la progression du cancer . Cela peut être étayé par la preuve que E6 pourrait réguler à la hausse CDK1 à E2F1, mettant en lumière un mécanisme prometteur dans lequel le VPH induit une instabilité génomique. Une autre étude a démontré que le facteur d'initiation de la traduction eucaryote 4E (eIF4E), un facteur crucial dans le contrôle de la traduction et récemment évalué comme un oncogène plausible, est induit par les protéines E6 et E7. Il a été démontré qu'il influence la prolifération cellulaire, la migration et l'apoptose . De plus, la contribution entre la nicotine et l'HPV a été évaluée dans une autre étude. Cet article a révélé que la nicotine régule à la hausse l'expression de eIF4E dans les cellules épithéliales cervicales immortalisées par HPV (H8), et améliore par la suite l'expression des expressions oncogènes c-Myc, VEGF, cycline D1 et Bcl-2 . En outre, les mêmes chercheurs ont postulé un nouveau mécanisme dans lequel la nicotine peut favoriser la prolifération cellulaire dans les cellules de l'épithélium cervical humain HPV16 positives.
Dans les cellules traitées à la nicotine, ils ont observé que la réduction de l'expression de la petite protéine ribosomale RPS27 induisait la phosphorylation de l'ubiquitine-protéine ligase Mdm2 et conduisait par conséquent à la réduction de p53 . De plus, il a été documenté que l'oncoprotéine HPV E6 améliore le Wnt / β reconnu. -cateninpathway en induisant l'expression de FOXM via l'axe MZF1 / NKX2-1 et, par conséquent, il surexprime des gènes cibles tels que la cycline D et c-Myc.

De même, il a été observé que PIR est sur-régulé par l'oncoprotéine HR-HPV E7 dépendant des voies de signalisation EGFR / MEK / ERK et PI3K / Akt. Par la suite, la protéine Pirin induit l'activation du NF-κB et est impliquée dans l'EMT et la migration dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus HPV-positives . Prises ensemble, ces données indiquent que le PIR peut être important à la fois dans la carcinogenèse médiée par le tabac et HPV. Un rôle similaire peut s'appliquer au facteur de transcription NRF2 sensible au theredoxe, qui est induit par la fumée de cigarette et également régulé à la hausse dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus HPV16 positives, ce qui suggère qu'il pourrait agir comme un oncogène potentiel .De plus, CXCL14 est un facteur chimiotactique pour les cellules dendritiques, les cellules NK et un inhibiteur de l'angiogenèse, et il est régulé à la baisse dans les cellules et tissus cervicaux HPV-positifs d'une manière dépendante de E7 déclenche l'hyperméthylation du promoteur CXCL14. Par conséquent, ces résultats suggèrent une nouvelle voie d'oncogenèse médiée par l'HPV en supprimant les effets antitumoraux de CXCL14 . De la même manière, la voie CXCL12 / CXCR4 induit la transformation des kératinocytes HPV-positifs en raison de niveaux élevés de voies de signalisation induites par les oncoprotéines et de corrélation de prolifération cellulaire . La nicotine stimule également ce mécanisme en sur exprimant CXCR4, jouant ainsi un rôle clé dans la progression tumorale .

La nicotine pourrait permettre aux cellules tumorales de surmonter l'immunosurveillance, ce qui pourrait réduire la formation de cancer via la clairance immunitaire des cellules transformées. La nicotine peut inhiber l'immunité antitumorale par divers mécanismes. Il a été rapporté que l'exposition à la nicotine affecte négativement les cellules dendritiques, un type de cellule qui joue un rôle important dans l'immuno-surveillance anticancéreuse , et que cela compromet la réponse de l'hôte à un agent étranger. Un effet immunosuppresseur général de la nicotine a été démontré par une diminution de la production d'interleukine-2 (IL-2) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain stimulées par des mitogènes. La nicotine augmente également le nombre de cellules T régulatrices (TReg), réduit celui des cellules T auxiliaires 17 (T_H17) et inhibe la production d'IL-17 chez la souris; ces changements pourraient réduire la lance d'immuno-surveillance anticancéreuse. Plus important encore, la nicotine inhibe l'activité cytotoxique des cellules tueuses naturelles (NK) les effecteurs de l'immunité innée, qui sont directement impliqués dans l'immunosurveillance du cancer . Par exemple, la lyse médiée par les cellules NK des cellules de lymphome Yac-1 dans une co-culture*in vitro* a été réduite par la nicotine. L'effet inhibiteur de la nicotine sur les cellules NK peut être abrogé par la carence en nAChR154 contenant du β2.

Les connaissances émergentes sur un lien direct entre la nicotine et le cancer devraient être prises en compte dans l'élaboration et l'évaluation des réglementations sur la fabrication, la distribution et la commercialisation des produits à base de nicotine. Les études futures devraient déterminer les effets dépendant de la dose et du temps et établir si la voie d'administration de la nicotine (c'est-à-dire timbre cutané versus inhalation versus lavement versus lavement) affecte son possible activité cancérogène. Le développement de dosages sensibles in vitro et in vivo des activités mutagènes et tumorales de la nicotine devrait aider à normaliser l'évaluation des différents produits contenant de la nicotine .



CONCLUSIONS GÉNÉRALES ET PERSPECTIVES



Le CIRC a classé le cancer du col de l'utérus parmi les cancers liés au tabagisme. Le tabagisme interfère avec l'incidence et la prévalence de l'infection à HPV et est associé à une néoplasie intra épithéliale cervicale et à cancer cervical invasif. Il inhibe la réponse immunitaire contre l'HPV et les cellules cancéreuses infectées par l'HPV sont exposées à des agents cancérigènes qui causent des dommages à l'ADN tandis que les oncoprotéines du HPV bloquent l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire. Enfin, l'oncoprotéine E7 dégrade le PTPN14 pour inhiber la différenciation des kératinocytes indépendamment de l'inactivation de RB1pour confirmé la coopération.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographique :

- Abbas K M, Van Zandvoort K, Brisson M, Jit M. (2020). Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels:a PRIME modelling study. *The Lancet Global Health.*
- Aguayo F, Muñoz J P, Perez-Dominguez F , Carrillo-Beltrán D, Oliva C, Calaf G M, ... , Nuñez-Acurio D. (2020). High-Risk Human Papillomavirus and Tobacco Smoke Interactions in Epithelial Carcinogenesis. *Cancers* .
- Alam S., Conway M J, Chen H S., Meyers C. (2008). The cigarette smoke carcinogen benzo [a] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *Journal of virology*, 1053-1058.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global Health* , e191-e203.
- Aubin F, Christiane Mougin , Jean-Luc Pretet. (2003). *Papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale.* Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales.
- Baba A I, Câtoi C . (2007). Comparative oncology. *Bucharest: Publishing House of the Romanian Academy* .
- Balasubramaniam S D , Balakrishnan V, Oon C E , Kaur G. (2019). Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* , 384.
- Barrios De Tomasi J, Opata M M, Mowa C N. (2019). Immunity in the Cervix: Interphase between Immune and Cervical Epithelial Cells. *J Immunol Res* .
- Beaudin S, NASPETTI M , MONTIXI C . (2014). Les papillomavirus humains: actualisation des connaissances.
- Bednarczyk R A , Figueroa-Downing D , Ault K . (2016). Why is it appropriate to recommend human papillomavirus vaccination as cervical cancer prevention? *American journal of obstetrics and gynecology, ,* 490 -93.
- BERNARD, Hans-Ulrich. (2013). Taxonomy and phylogeny of papillomaviruses: an overview and recent developments. *Infect Genet Evol* , 357 -361.
- Black A P B; Ardern-Jones M R; Kasprowicz V; Bowness P; Jones L; Bailey A S ; Ogg G S. (2007). Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *Eur. J. Immunol* , 1485 -1493.
- Blanc B. (2005). Le dépistage du cancer du col de l'utérus. *Springer* , 107.
- Bleeker M, Berkhof J , Hogewoning, C., Voorhorst, F., van den Brule, A., Starink,T., Snijders, P., and CJ., M. (2005). HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer 92* , 1388 -92.

- Bosch, Muñoz. (2002). The viral etiology of cervical cancer. *Virus Research.* , 183-190.
- Bosch FX, de Sanjose S. (2003). Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* , 3-13.
- Boulade-Ladame. (2009). Cancer du col de l'utérus: Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux. *Doctoral dissertation, Université de Strasbourg* . , 18.
- Brinton, Nancy Potischman & Louise A. (1996). Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control 7* , 113-126.
- Britannica, E. (2019). *CERVIX*. Récupéré sur Encyclopædia Britannica: https://www.britannica.com/science/cervix # / media / 1/620581/48179
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. (2019). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Algeria.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).
- Buy J N , Ghossain M. (2013). Embryology, Anatomy, and Histology of the Cervix. *In Gynecological Imaging* , 649-652.
- Castle P E, S WacholderA T ,Lorincz D R, Scott M E , Sherman A G ,Glass B B, Rush J E,Schussler,M. Schiffman. (2002). A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J. Natl. Cancer Inst* , 1406-1414.
- Castle, P. E. (2008). How does tobacco smoke contribute to cervical carcinogenesis? *Journal of virology,* , 6084-6086.
- Castellsague, X., & Munoz, N. (2003). Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* , 20-28.
- Chan C K, Aimagambetova G ,Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A . (2019). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *Journal of oncology* .
- CHIAH, B. (2014). Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus au niveau de lawilaya de Bechar et la recherche du Papillomavirus humain par la réaction de polymérisation en chaine. MICROBIOLOGIE, TLEMCEN, ALGERIE.
- Clarke E A, Hatcher J , McKeown-Eyssen G E, & Lickrish G M. (1985). Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* , 612-616.
- Clertant P, Seif I. (1984). A common function for polyoma virus large-t and papillomavirus el proteins. *Nature* , 276-79.
- COOPER, Geoffrey M , HAUSMAN, Robert E. (2004). The cell: Molecular

approach. *Medicinska naklada.*

- Crow J M. (2012). HPV: The global burden. *Nature* , S2 -S3.
- DE FREITAS, Antonio Carlos, COIMBRA, Eliane Campos, LEITÃO, Maria da Conceição Gomes. (2014). Molecular targets of HPV oncoproteins: Potential biomarkers for cervical carcinogenesis. Review. *Biochimica et Biophysica Acta 1845* , 91 -103.
- DE JONG, Annemieke, VAN POELGEEST, Mariëtte IE, VAN DER HULST, Jeanette M , et al. (2004). Human Papillomavirus Type 16-Positive Cervical Cancer Is Associated with Impaired CD4+ T-Cell Immunity against Early Antigens E2 and E6. *Cancer research* , 5449-5455.
- Deligeoroglou E , Giannouli A , Athanasopoulos N, Karountzos V, Vatopoulou A , Dimopoulos K, & Creatsas G. (2013). HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* .
- Deng H, Hillpot E , Yeboah P, Mondal S , & Woodworth C D. (2018). Susceptibility of epithelial cells cultured from different regions of human cervix to HPV16-induced immortalization. *PLoS One.*
- Denny L. (2012). Cervical cancer: prevention and treatment. *Discovery medicine* , 125 -131.
- Doorbar J , Egawa N , Griffin H , Kranjec C , Murakami I. (2015). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Reviews in medical virology* , 2-23.
- Doorbar J, Griffin H. (2019). Refining our understanding of cervical neoplasia and its cellular origins. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands* , 176-179.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA. (2012). The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine* , F55-70.
- Doorbar J. (2018). Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* , 27–41.
- Dotta L , Tassone L, Badolato R . (2011). Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. *Curr. Mol. Med.* , 317- 325.
- Du J , Liao X. (2019). Superficial spreading squamous cell carcinoma in situ of the cervix involving the endometrium: a rare case presentation and review of literature. *International journal of clinical and experimental pathology* , 4162-66.
- Dugué P A , Rebolj M, Garred P, & Lynge E. (2013). Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert review of anticancer therapy* , 29-42.
- Duport Nicolas . (2008). Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. *Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.*
- Echelman D , Feldman S. (2012). Management of cervical precancers: a global perspective. *Hematology/Oncology Clinics* , 31 -44.

- Fang J H, Yu X M, Zhang S H, Yang Y. (2018). Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. *Journal of cancer research and therapeutics* , 184 -189.
- Ferlay, Soerjomataram, Dikshit, Eser, Mathers, Rebelo, Bray. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* , 136.
- Fonseca-Moutinho . (2011). Smoking and cervical cancer. *International Scholarly Research Notices*
- Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. (2010). How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecol Obstet Fertil 38* , 199-204.
- *GLOBOCAN* . (2018). Récupéré sur IARC: http://gco.iarc.fr/today
- *Globocan.* (2008). Récupéré sur Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. IARC: http://globocan.iarc.fr/
- Gonçalves C A, Lopes-Júnior L C, Nampo F K, Zilly A, Mayer P , & Pereira-da-Silva G. (2019). Safety, efficacy and immunogenicity of therapeutic vaccines in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus: a systematic review protocol. *BMJ open* .
- Grabowska, Agnieszka & Riemer, Angelika. (2012). The Invisible Enemy – How Human Papillomaviruses Avoid Recognition and Clearance by the Host Immune System. *The open virology journa* , 549-56.
- Grando, S. A. (2014). Connections of nicotine to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 419-429.
- Gravitt P E , & Winer R L. (2017). Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses* .
- Gupta S M , Mania-Pramanik J. (2019). RETRACTED ARTICLE: Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. *Journal of biomedical science,* , 1 -19.
- Haddad R, Crum C, Chen Z, Krane J , Posner M, Li Y, and R, B. (2008). HPV16 transmission between a couple with HPV-related head and neck cancer. *Oral Oncol 44* , 812 - 15.
- Hausen Zur . (2009). Human papillomavirus & cervical cancer. *Indian J Med Res 2009. .* , 209.
- Hawes SE , Kiviat NB. (2002). Are Genital Infections and Inflammation Cofactors in the Pathogenesis of Invasive Cervical Cancer ? *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* , 1592-1593.
- Hellner K , Münger K. (2011). Human papillomaviruses as therapeutic targets in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*

Society of Clinical Oncology, , 1785 -1794.

- Herfs M , Soong T R, Delvenne P, & Crum C P. (2017). Deciphering the Multifactorial Susceptibility of Mucosal Junction Cells to HPV Infection and Related Carcinogenesis. *Viruses.* , 85.
- Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P ,andLaukkanen P, Koskela P, Paavonen J. (2004). A population-based study on the risk of cervical cancer. *BrJ Cancer* , 1025–9.
- Hjartåker A, Meo M , and Weiderpass E. (2010). Alcohol and gynecological cancers :. *Eur J Cancer Prev* , 191-201.
- Hopcraft S E ,Damania B. (2017). Tumour viruses and innate immunity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* , 20160267.
- Iwasaki Akiko. (2010). Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nature reviews. Immunology,* , 699-711.
- Jauzein Joseph . (2009). Le virus HPV, cycle normal, génome et declenchement du cancer.
- Jeffree A I B, Pahl C , Abduljabbar H N, Ramli I , Aziz N I B, Myint Y, & Supriyanto E. (2013). Cervical segmentation in ultrasound image using level-set algorithm. *In WSEAS International Conference on Biomedicine and Health Engineering.*
- Jenkins D. (2007). Histopathology and cytopathology of cervical cancer. *Disease markers* , 199-212.
- John W, Sellors M D. (2003). Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia:A Beginners' Manual. *International Agency for Research on Cancer* .
- Jones Clinton. (1995). Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? *Clinical microbiology reviews,* , 549 -556.
- Jusman Y, Ng S C, & Abu Osman N A. (2014). Intelligent screening systems for cervical cancer. *The,Scientific World Journal,* .
- Karbalaei A , Cho H J. (2018). Microfluidic Devices Developed for and Inspired by Thermotaxis and Chemotaxis. *Micromachines* .
- Kurman R J. (2013). Blaustein's pathology of the female genital tract. *Springer Science & Business Media* .
- Kyo S , Inoue M, Koyama M, Fujita M, Tanizawa O, Hakura A. (1994). Detection of high-risk human papillomavirus in the cervix and semen of sex partners. *J Infect Dis 170* , 682 -5.
- La Rosa P S, Eswaran H , Preissl H, Nehorai A. (2012). Multiscale forward electromagnetic model of uterine contractions during pregnancy. *BMC Med Phys* .
- La Vecchia C, Boccia S. (2014). Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *European journal of cancer prevention* , 110 -112.

- Lakshmi Labani B ,Andallu M, Meera S, Asthana, Satyanarayana L. (2009). Food consumption pattern in cervical carcinoma patients and controls. *Indian journal of medical and paediatric oncology* , 71-75.
- Lowy D R, Solomon D, Hildesheim A, Schiller J T, Schiffman M. (2008). Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *CANCER* , 1980 -1993.
- Luhna P,Walker J, Schiffman M, Zuna R , Dunne S , Gold M , Smith K, Mathews . (2013). The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* , 265-270.
- Mansouri, B. (2016). *Caractérisation épidémio- génétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus.* UNIVERSITE ABO BEKR BELKAID TLEMCEN, TLEMCEN, mémoire de master 2 ,Département d'EcologieetEnvironnement, Algerie.
- McIntyre-Seltman K P E ,Castle R, Guido M ,Schiffman C M ,Wheeler. (2005). moking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* , 1165-1170.
- Mighty K K, Laimins L A. (2014). The role of human papillomaviruses in oncogenesis. *Recent Results Cancer Res.* , 135-48.
- Mlika M, Ayadi-Kaddour A , Laabidi S, Boudaya S, Boussen H, El Mezni F. (2014). REVUE DE LA LITTÉRATURE. *LA TUNISIE MEDICALE*, 368-372.
- Moerman-Herzog A , Nakagawa M . (2015). Early Defensive Mechanisms against Human Papillomavirus Infection. *Vaccine Immuno* , 850 -57.
- Monsonego J. (2006). Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. *ÉditionsSpringer* , 195.
- Monsonego J. (1988). Dysplasies du col utérin et Papillomavirus humains. *Maloine* .
- Monsonego J. (2007). Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. *Éditions Springer, France ,PARIS* .
- Moody C A , Laimins L A. (2010). Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer* , 550 -560.
- Moore K L, Dalley A F. (2018). Clinically oriented anatomy. *Wolters kluwer india Pvt Ltd* .
- Moscicki A B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano A R, Goodman M T, ... & Palefsky J. (2012). Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine 30* .
- Moscicki A B. (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent*

Medicine .

- Münger K, Baldwin A, Kirsten E M, Hayakawa H, Christine L N, Owens M, Grace M ,Huh K W. (2004). Mechanisms of human papillomavirus -induced oncogenesis. *J Virol 78* , 11451-460.
- Münger K, Hellner k. (2011). Human papillomaviruses as therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol* , 1785-1794.
- Munger K, Werness BA, Dyson N, Phelps WC, Harlow E, Howley PM. (1989). Complex formation of human papillomavirus E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *Embo J 8* , 4099-105.
- Munoz N, Bosch F, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K, Snijders P, Meijer C, and for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *NEngl J Med 348.* , 518-27.
- Munuz N, Castellsagué X, de Gonzalez AB, Gissmann L. (2006). Chapter I: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* , 1-10.
- Nahet A, Boublenza L, Hassaine H, Hoceini A, Zilabdi M, & Masdoua N. (2015). Étude rétrospective de l'évaluation des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans une région du sud d'Alger entre 2008 et 2011. *J Afr Cancer 7* , 168-172.
- Nakahara T, Kiyono T. (2016). Interplay between NF-κB/interferon signaling and the genome replication of HPV. *Future Virology* , 141 -155.
- Nardelli-Haefliger D, De Grandi P. (2004). Stratégies vaccinales contre le cancer du col utérin. *Médecine et hygiène,* , 2175-2180.
- Nayereh K G, Khadem G. (2012). Preventive and Therapeutic Vaccines against Human Papillomaviruses Associated Cervical Cancers. *Iranian journal of basic medical sciences* , 585-601.
- Nunes R, Morale M G, Silva G, Villa L L, Termini L. (2018). Innate immunity and HPV: friends or foes. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).*
- Obeid DA, Almatrrouk SA, Alfageeh MB, Al-Ahdal MN ,Alhamlan. (2020). Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. *Journal of infection and public health.*
- OMS. (2007). *La lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles.* World Health Organization.
- Pal A ,Kundu R. (2020). Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in Microbiology* , 3116.
- Park H , Lee S, Lee I , Ryu H, Cho A, Kang Y, Hong S, Kim S , Seong S , Shin S, Kim T. (2012). Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants :relationship between infection rate and mode of delivery. *Virol J 12* , 9-

80.

- Pereira R , Hitzeroth I, Rybicki E. (2009). Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of papillomaviruses. *Arch Virol 154* , 187-97.
- Pierre-Antoine Dugué, Matejka Rebolj , Peter Garred , Elsebeth Lynge. (2013). Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 29-42.
- Pisaneschi M. (2009). Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical: démarche d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus par les sages-femmes à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. *UHP - Université Henri Poincaré - Nancy 1* .
- Plummer,de Martel, Vignat, Ferlay, Bray, Franceschi. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *The Lancet. Global Health.* , e609-e616 .
- Rouqouille, A . (2009). Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. *Sciences pharmaceutiques.*
- Roura X, C. M. (2014). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer.* , 453 -466.
- Sabeena S, Bhat PV, Kamath V , Arunkumar G. (2018). Mise en œuvre du vaccin mondial contre le virus du papillome humain: mise à jour. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research* , 989 -97.
- Safaeian M, Johnson L G, Yu K, Wang S S, Gravitt P E, Hansen J A, ... & Madeleine M M. (2014). Human Leukocyte Antigen Class I and II Alleles and Cervical Adenocarcinoma. *Frontiers in oncology.* , 119.
- 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* , 807 -815.
- Schiffman M, Wentzensen N . (2013). Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* , 553-560.
- Schneider J, Eiró N, Pérez-Fernández R, Martínez-Ordóñez A, Vizoso F. (2016). Human Uterine Cervical Stromal Stem Cells (hUCESCs): Why and How they Exert their Antitumor Activity. *Cancer Genomics Proteomics* , 331-337.
- Semir Vranic, Farhan Sachal Cyprian,Saghir Akhtar ,Ala-Eddin Al Moustafa . (2018). The Role of Epstein–Barr Virus in Cervical Cancer: A Brief Update. *Frontiers in oncology* . , 113.
- Senba M , Mori N. (2012). Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. *Oncology reviews*

- Seo S S, Oh H Y, Kim M K., Lee D O., Chung Y K., Kim J Y., Lee C W. (2019). Combined Effect of Secondhand Smoking and Alcohol Drinking on Risk of Persistent Human Papillomavirus Infection. *BioMed research international, 2019*.
- Shepherd J, Peersman G, Weston R, Napuli I. (2000). Cervical cancer and sexual lifestyle: a systematic review of health education interventions targeted at women. *Health Education Research, ,* 681-694.
- Silva, Cerqueira, Medeiros. (2014). Chlamydia trachomatis infection: Implications for HPV status and cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics. ,* 715-723.
- Skov Dalgaard L, Fassel U, Østergaard L J, Jespersen B, Schmeltz Søgaard O, Jensen-Fangel S. (2013). Risk of human papillomavirus-related cancers among kidney transplant recipients and patients receiving chronic dialysis-an observational cohort study. *BMC nephrology ,* 137.
- Small W Jr, Bacon MA ,Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ,Harkenrider M M,Jhingran A, Kitchener HC,Mileshkin LR ,Viswanathan AN, Gaffney . (2017). Cervical cancer: A global health crisis. *cancer ,* 2404-2412.
- Somai M, Levy S, Mhirsi Z. (2020). Data Science in Global Health—Highlighting the Burdens of Human Papillomavirus and Cervical Cancer in the MENA Region Using Open Source Data and Spatial Analysis. *In Leveraging Data Science for Global Health ,* 373 -382.
- Stanley M A , Sterling J C . (2014). Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr. Probl. Dermatol ,* 58- 74.
- Stanley M A. (2012). Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical microbiology reviews ,* 215 -22.
- Steinbach A, Riemer A B. (2018). Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *Int. J. Cancer ,* 224- 229.
- Stern P L, van der Burg S H, Hampson I N, Broker T R, Fiander A, Lacey C J, Kitchener H C, Einstein M H. (2012). Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine, ,* F71 -F82.
- Tanja Šarenac, Momir Mikov . (2019, 6 4). Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Frontiers in pharmacology* .
- Thorland EC, Myers SL ,Persing DH , Sarkar G , Megovern RM ,Gostout BS,Smith DI,. (2000). Humain papillomavirus type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites. *Cancer Res ,* 5916-5921.
- Tommasino. (2014). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol ,* 13-21.
- Victor Moreno , F Xavier Bosch, Nubia Muñoz, Chris J L M Meijer, Keerti V Shah,

Jan M M Walboomers, Rolando Herrero, Silvia Francesch. (2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical. *The Lancet,* 1085 -1092.

- Villiers E, Fauquet C, Broker T, Bernard H, Zur Hausen H. (2004). Classification of papillomaviruse. *Virology* , 17-27.
- Wang H F, Wang S S, Tang Y J, Chen Y, Zheng M, Tang Y L, Liang X H. (2019). The double-edged sword—how human papillomaviruses interact with immunity in head and neck cancer. *Frontiers in immunology* , 653.
- Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, ... , Liao S. (2020). Vaccin contre le virus du papillome humain contre le cancer du col de l'utérus: opportunité et défi. *Cancer Letters* , 88 -102.
- Wang Yao, Yu Gan, Kristin M, Myers, Joy Y, Vink, Ronald J, Wapner, Christine. (2016). Collagen fiber orientation and dispersion in the upper cervix of non-pregnant and pregnant women. *PLoS ONE* .
- Wei L., Griego A M., Chu M., Ozbun M A. (2014). Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis,* 2373-2381.
- Wessler, I., & Kirkpatrick, C. J. (2008). Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *British journal of pharmacology,* 1558-1571.
- Westrich JA , Warren CJ, Pyeon D . (2017). Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res* , 21 -33.
- Wieland U, Kreuter A , Pfister H. (2014). Human papillomavirus and immunosuppression. *Curr. Probl. Dermatol.* , 154 -165.
- Woodman C, Collins S, Young . (2007). The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cance* , 11 -22.
- WRIGHT C, Thomas FERENCZY, Alex. (1994). Benign diseases of the cervix. In Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. *Springer, New York, NY* , 203 - 227.
- Zaher Khazaei, Malihe Sohrabivafa, Kamyar Mansori, Hasan Naemi, Elham Goodarzi. (2019). Incidence and mortality of cervix cancer and their relationship with the human development index in 185 countries in the world: An ecology study in 2018. *Advances in Human Biology* , 222-227.
- Zeng X, Xiong P, Wang F, Li C, Yao J, Guo Y. (2012). Passive Smoking and Cervical Cancer Risk : A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev 13* , 2687–94.
- Zhou C, Tuong Z K, Frazer I H. (2019). Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Frontiers in oncology* , 682.

- Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, Kisseljov F, Einenkel M,von Knebel Doeberitz M. (2003). A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification techniques . *Oncogene22* , 3977-84.
- zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer 2* , 342–350.