

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم : الميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus

Présenté par : ALMI Saida

Examiné le 28/06/2022

KOURTELI Racha

ABOUBACAR SEKOU Hadjaratou

Jury d'évaluation :

Encadrante : Arabet Dallel

(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Boudemagh Allaoueddine

(Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Gaci Meriem

(MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**

***R**emerciements*

Remerciements

*Tous les remerciements et la reconnaissance vont d'abord à **ALLAH**, qui nous a donné la force, le courage et la volonté.*

*Nos sincères remerciements à notre encadrante **Dr. ARABET DALLEL**, qui nous a orientées, conseillées et encouragées. Merci pour votre patience, votre sympathie, votre disponibilité, pour votre rigueur dans le travail et pour votre amour du travail bien fait. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer notre reconnaissance.*

*Nos remerciements aux membres du jury : le cher **Pr. Boudemagh A.** et **Dr. GACI M.** d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire. Veuillez accepter nos sincères remerciements.*

*Nous remercions **Pr. SAKHRI N.** responsable des Masters ; le chef de département **Dr. Abdelaziz W.** et son adjoint **Dr. BOULEHROUF K.***

*Nous remercions **Dr. Lakache Halima**, merci pour l'intérêt que vous portez à notre sujet de mémoire. Nous vous remercions beaucoup pour votre aide précieuse et indispensable. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.*

Nous tenons aussi à remercier tous les professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et en particulier ceux qui nous ont enseignés pendant nos cinq ans de formation.

Dédicaces

Mama Ouarda et papa Belkacem allah yarhamo

Vous m'avez donné les moyens et l'ambition de réussir. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi jusqu'à présent, mais plus particulièrement pour votre soutien et votre amour.

Maintenant, pensez un peu à vous !

ma sœur, Asma.

J'étais la sœur, l'amie et la bien-aimée depuis le début jusqu'à maintenant.

Je t'aime de tout mon cœur.

ma nièce, Joris.

Merci ma puce d'illuminer notre vie.

Je t'aime ma petite chérie Jojo.

tous mes amis qui ont toujours été présents dans les moments importants de ma vie.

l'ensemble de ma famille.

Saïda

À Allah

Qui m'a donné la santé, la volonté et la force pour continuer et réussir dans mes études. Qui m'a guidé sur le droit chemin.

À mes chers parents,

Je crois aujourd'hui avoir réalisé un de vos rêves. A vous qui avez enduré et supporté ma présence loin de vous, grâce à vos invocations j'ai pu affronter les difficultés et braver tous les obstacles pour réussir. Aucune dédicace n'exprime mon amour, mon appréciation et ma considération pour tous les sacrifices que vous avez faits. Puisse Allah, vous accorder santé, bonheur et longue vie, et me donner la force pour compléter le chemin et vous rendre fiers de moi.

À mes chères sœurs et frères, Lamia, Rima, Imene, Samir, Amir, Zaki,

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour avant les liens de sang qui nous unissent. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous aime.

À mes tantes et oncles qui m'encouragent toujours, vos prières ont toujours été d'un soutien remarquable.

A mes chers neveux Djawad, Mohammed Islam, Najem Eddine, et mes nièces Chahida, Tasnim, merci pour toute la joie que vous apportez dans ma vie.

À mes chères amies : Ikram, Israa, Yasmine, Donia Zed, Chahra Zed et toutes mes camarades Avec qui je partage des moments inoubliables.

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle et privée. Que notre amitié et fraternité soient éternelles.

À tous mes enseignants, de la première année primaire jusqu'à cette année

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte, ainsi que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation et mon instruction. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.

Racha

mon défunt père

J'aurai tout donné pour que vous soyez encore là aujourd'hui. Je sais que vous veillez sur moi, je ne cesserais de prier pour vous.

ma très chère mère

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie. J'espère ne jamais vous décevoir.

ma très chère grand-mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour, ma considération et toute ma reconnaissance pour vous. Je vous dois tout. J'espère ne jamais vous décevoir. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

mon très cher grand-père

Merci pour le soutien, les conseils et les encouragements. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.

mes très chers frères, sœurs, cousins, cousines, neveux et nièces

Je vous remercie pour tout l'amour et l'affection que vous me portez. Je vous aime.

tous les membres de la grande famille Sékou, Diallo et Ouattara

Mes sincères sentiments d'estime et de respect.

la famille Mohamed Akotey

Avec toute ma reconnaissance et mon respect.

ma chère amie et sœur Nafissa SILIMANE

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

mes très chers amis et chères amies

Hadjaratou

Résumé

Le papillomavirus humain est l'un des virus les plus transmis. Il représente 5 à 10% de la totalité des cancers et est le premier à causer le cancer du col de l'utérus. Les infections à PVH sont pour la plupart inapparente et transitoire mais une infection génitale persistante par certains génotypes viraux en association à divers cofacteurs peut conduire au développement d'un cancer invasif. Le cancer du col utérin est un cancer particulier, c'est une maladie sexuellement transmissible. Son dépistage est réalisé par une technique simple et approuvée qui est le frottis cervico-utérin. Sa prévention est assurée par une stratégie vaccinale anti-PVH qui cible les jeunes filles de 11 à 15ans avant l'activité sexuelle. L'objectif de ce travail est d'étudier le PVH et son rapport avec le cancer du col de l'utérus ; Comment une infection à PVH évolue en cancer ? Les symptômes ? La prévention et le traitement ? Et dans un second temps une étude analytique concernant le génotypage du PVH et l'impact du vaccin quadrivalent sur les pays en développement n'ayant pas fait d'étude génotypique avant l'utilisation du vaccin.

Les mots clés : Papillomavirus humain, cancer du col de l'utérus, épidémiologie, dépistage, vaccin.

Abstract

The human papillomavirus is one of the most widely transmitted viruses. It accounts for 5-10% of all cancers and is the primary culprit in the development of cervical cancer. HPV infections are mostly inapparent and transient, but persistent genital infection with certain viral genotypes in combination with various cofactors can lead to the development of invasive cancer. Cervical cancer is a particular cancer, it is a sexually transmitted disease. Its screening is performed by a simple and approved technique which is the cervico-uterine smear. Its prevention is ensured by an anti-HPV vaccination strategy that targets young girls aged of 11 to 15 years before sexual activity. The objective of this work is to study HPV and its relationship with cervical cancer, how does an HPV infection develop into cancer? The symptoms, preventions and treatments. In a second step, an analytical study is carried out, it concerns the genotyping of HPV and the impact of the quadrivalent vaccine on developing countries that have not done a genotyping study before the use of the vaccine.

Key words: Human papillomavirus, Cervical cancer, Prevention.

ملخص

يعد فيروس الورم الحليمي البشري أحد أكثر الفيروسات إنتقالاً، بمعدل 5 إلى 10% من مجموع أنواع السرطان وهو اول البشري غالباً ما تكون غير ظاهرة وعابرة ولكن متسبب في تطور سرطان عنق الرحم. عدوى فيروس الورم الحليمي عدوى تناسلية مستمرة من قبل بعض الانماط الجينية الفيروسة بالإشتراك مع عوامل مختلفة ممكن أن تؤدي إلى تطور سرطان عنق الرحم. سرطان عنق الرحم هو سرطان خاص، هو مرض ينتقل تناسلياً. يتم الكشف عن المرض من خلال بسيطة ومعتمدة وهي مسحة عنق الرحم. ويتم ضمان الوقاية منه من خلال إستراتيجية التطعيم ضد فيروس الورم تقنية تستهدف الفتيات من سن 11 إلى 15 سنة قبل ممارسة النشاط الجنسي. الهدف من هذا العمل هو الحليمي البشري التي دراسة فيروس الورم الحليمي البشري وعلاقته بسرطان عنق الرحم، كيف تتطور عدوى فيروس الورم الحليمي البشري العلاج. في الخطوة الثانية، يتم إجراء دراسة تحليلية تتعلق بالتنميط الجيني لفيروس الورم السرطان؟ الأعراض، الوقاية و الحليمي البشري وتأثير اللقاح الراعي المتكافئ على البلدان النامية التي لم تقم بدراسة النمط الجيني قبل إستخدام اللقاح.

الكلمات المفتاحية فيروس الورم الحليمي، البشري سرطان، عنق الرحم الوقاية.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

ARNm: Acide ribonucléique messenger

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ASC(G)US: Atypical Squamous (Glandular) Cell of Unknown Significance

AS04: Adjuvant System containing 3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid

A (MPL) adsorbed on aluminum salt

ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance ; Cellules

Malpighiennes atypiques de signification indéterminée.

Bak: Bcl-2 homologous Antagonist/Killer

Bax: Bcl-2 Associated X protein

BPV: Bovins

CDK: Kinase dépendante des cyclines

CIN: Cervical Intra Epithelial Neoplasia,

CKI: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor

COPV: Canine Oral Papillomavirus

E: Early

E6AP: E6 Associated Protein

Ecpv: Equins caballus papillomavirus

E2F/DP: E2 Transcription Factor Dimerization Partner

FADD: Fas-Associated Protein with Death Domain

FCU: Frottis Cervico-Utérin

FCV : Frottis Cervico Vaginale.

FIGO: Fédération Internationale De Gynécologie Obstétrique

Gy : Gray

HAS: Haute Autorité De Santé

HSIL : High Grade Squamous Intraepithelial Lesion ; Lesions

Malpighiennes Intra- Epithéliales De Haut Grade

Htert: Human Telomerase Reverse Transcriptase

INCIP: International Network On Cancer, Infertility And Pregnancy

IST: Infection Sexuellement Transmissible

JPC: Jonction Pavimento-Cylindrique

L: Late

LCR: Long Control Région

LSIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion

MGMT: O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase

MST: Maladies Sexuellement Transmissibles

OMS: Organisation Mondiale De La Santé

P53: Protein 53 Kda Ou Tumor Protein 53 Kda

PCR: Polymerase Chain Reaction

PCRq: PCR Quantitative

p21Cip1: Protein 21 Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1

PDZ: PSD-95/Disc Large/Zonula Occludens-1

Plk : Polo-Like Kinase

POL: Phases Ouvertes De Lectures

Prb : Retinoblastoma Protein

p105Rb: Protéine 105 Kda Du Rétinoblastome

PVH: Papillomavirus Humain

PVH HR: PVH à Haut Risque

P16ink4a : Protein 16 Inhibiteurs De CDK4

P27kip1 : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B Ou P27

RT-3D : Radiothérapie-3 Dimensions

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle Avec Modulation d'Intensité

SIL: Squamous Intraepithelial Lesion

Taq Polymerase : Thermophilus aquaticus Polymerase.

TNF R1: Tumor Necrosis Factor Receptor-1

TR : Toucher Rectale

TV : Toucher Vaginal

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VIH: Virus De l'Immunodéficience Humaine

VLP: Virus Like Particles

XRCC1: X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1

Glossaire des termes

Cancer micro-invasif : cancer limité au col de l'utérus, ne dépasse pas 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur, seul l'examen microscopique permet son diagnostic.

Carcinome *in situ* : stade pré-invasif, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliales qui tapisse l'organe (le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

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

Condylomes : ou appelé aussi verrues génitales, se sont des excroissances indolores qui touchent la peau ou les muqueuses.

Distribution : fait référence à des analyses au cours du temps, des personnes, des endroits et classes de sujets touchés.

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

Etude : comprend la surveillance, l'observation, les tests d'hypothèses, la recherche analytique et les expériences.

Étiologique : comprennent les facteurs biologiques, chimiques et génétiques qui influencent la santé.

Faux positif : test anormal chez une femme, alors que le col est normal.

Faux négatif : test normal chez une femme, alors que le col contient des anomalies.

Koïlocyte : cellules caractérisées par une vacuolisation cytoplasmique périnucléaire avec un cytoplasme périphérique densifié, associé à un noyau augmenté de volume et à une chromatine irrégulière.

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

Néoplasie : prolifération cellulaire qui présente une organisation structurale et une coordination fonctionnelle faible voir nulle avec le tissu environnant.

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.

Zone de remaniement : correspond à la région du col où se produit la métaplasie pavimenteuse, c'est-à-dire la région du col délimitée à l'extrémité distale par la région Pavimento-Cylindrique originelle.

Liste des figures

Liste des Figures

Figure 1 : Expression et assemblage des protéines de la capside.....	4
Figure 2 : Représentation schématique du génome circulaire du PVH 16 illustrant la localisation des gènes précoces (E:early) et tardifs (L :Late) et celle de la région LCR (Long Control Region).....	7
Figure 3 : L'arbre phylogénétique de la classification des papillomavirus en se basant sur la séquence du gène conservé L1	8
Figure 4 : La classification des papillomavirus humains fondée sur leur tropisme et leur potentiel oncogène.....	11
Figure 5 : cycle de papillomavirus	13
Figure 6 : Le cycle de réplication virale en phase non productive (1) et productive (2)	14
Figure 7 : les étapes de la carcinogénèse associée à E6 et E7 des PVH HR	16
Figure 8 : Représentation des principales activités des protéines virales E5, E6 et E7 des PVH à haut risque, impliquées dans l'immortalisation et la transformation des cellules infectées..	18
Figure 9 : Anatomie du col de l'utérus montrant l'épithélium endocervical et exocervical de la zone de transition	23
Figure 10 : Les caractéristiques histologiques principales de chacune des zones du col de l'utérus	23
Figure 11 : Vue microscopique de l'épithélium pavimenteux stratifié (objectif×20)	24
Figure 12 : Vue microscopique d'une jonction pavimento-cylindrique (JPC (×10))	25
Figure 13 : À gauche : représentation schématique de la zone de reminement, à droite : frottis cervical avec aspect évocateur d'une infection à PVH avec présence de koilocyte.	27
Figure 14 : évolution du cancer du col de l'utérus.....	28
Figure 15 : Prévalence de l'infection PVH génitale chez la femme dans les différentes tranches d'âge.....	31

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemple de la Nomenclature du genre alpha	9
Tableau 2 : La classification des PVH selon leur tropisme	10
Tableau 3 : Classification des PVH ano-génitaux selon leur potentiel oncogénique	11
Tableau 4 : Rôles de E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des PVH à haut potentiel oncogène	15
Tableau 5 : Évolution des lésions de CIN.	28
Tableau 6 : Les différents niveaux de l'évolution des CIN	29
Tableau 7 : Classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses du col de l'utérus basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme	30
Tableau 8 : les trois niveaux de prévention	35
Tableau 9 : Différence entre un test de dépistage et un test	40
Tableau 10 : Caractéristiques des vaccins PVH.....	46
Tableau 11: Schéma vaccinal anti-papillomavirus	47

Table des matières

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Résumé	v
Abstract	vi
ملخص	vii
Liste des abréviations	viii
Glossaire des termes	xi
Liste des Figures	xiii
Liste des tableaux	xiv
Introduction générale	1
Le papillomavirus humain	
Introduction :	3
1. Histoire de papillomavirus humain :	3
2. Caractéristiques spécifiques :	3
2.1. Structure :	4
a. La capside :	4
b. Génome :	5
2.2. Classification :	6
A. Selon la séquence génomique :	6
B. Selon leur tropisme :	9
C. Selon leur potentiel oncogénique :	10
3. Cycle viral des papillomavirus :	11
4. Les différents types des cycles viraux du PVH :	12
5. Oncogenèse virale :	13
5.1. Intégration du génome viral :	14
5.2. Rôle des oncoprotéines E6 et E7 :	15
A. La protéine E6 :	16
B. La protéine E7 :	16
6. Mode de transmission :	19
6.1. La transmission sexuelle :	19
6.2. La transmission non sexuelle :	19

6.3. La transmission verticale :	19
7. Facteur de persistance :	19
8. Réponse immunitaire à l'infection par le PVH :	20
8.2. Réponse cellulaire :	20
8.3. Echappement à la réponse immunitaire :	20

Le cancer du col de l'utérus

Introduction :	22
1. Le col de l'utérus :	22
1.2. Histologie	24
b. Jonction exo-endocervical (zone de transformation) :	25
1.3. Modification de l'histologie du col de l'utérus au cours de la vie génitale :	25
2. Définition et histoire du cancer du col de l'utérus :	26
2.2. Histoire de cancer de col de l'utérus :	26
3. Description et classification des lésions précancéreuses et cancéreuses :	28
3.2. Lésions cancéreuses :	29
a. Classification des lésions cancéreuses :	29
4. Epidémiologie :	31
4.2 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en Afrique :	32
En Algérie :	32
5. La coïnfection :	32
6. Les cofacteurs :	32
b. Les contraceptifs oraux :	33
c. Activité sexuelle :	33
d. La multiparité :	33
e. Absence de vaccination anti-PVH :	33
f. Absence de suivi par frottis :	33
7. Les symptômes du cancer du col de l'utérus :	33
8. Stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus :	34
9. Cancer du col de l'utérus durant la grossesse :	35
Introduction :	37
1. Définition du dépistage :	37
2. Objectifs et intérêts du dépistage :	37

Dépistage, traitement et vaccination anti-pvh

3. Les femmes éligibles aux dépistages du cancer de l'utérus :	38
4. Les femmes non éligibles au dépistage du cancer de l'utérus :	38
5. Les tests de dépistage :	38
a. Interprétation du frottis :	39
b. Les différents types de frottis :	39
6. Diagnostic :	39
6.1. Diagnostic clinique :	40
b. Touchers pelviens : touchers vaginal (TV) et touchers rectale (TR)	40
d. Examen général :	40
6.2. Diagnostic histologique :	41
B. La biopsie :	41
6.3. Tests PVH :	42
6.3.1. Sérologie :	42
6.3.2. Hybridation moléculaire :	42
6.3.3. PCR :	43
6.4. Bilan radiologique : (L'échographie pelvienne et endovaginale) :	43
7. Cas particulier de la femme enceinte :	43
Conduite à tenir :	44
8. Limites et optimisation du dépistage :	44
A. Les limites du dépistage :	44
B. L'optimisation du dépistage :	45
9. Vaccination anti-PVH :	45
9.2. Schéma de vaccination :	46
9.4.1. La chirurgie	47
9.4.2. La radiothérapie :	48
a) La radiothérapie externe :	48
b) La curiethérapie :	48
9.4.3. La chimiothérapie :	49
Etude des profils génotypiques du pvh au congo et en france	
1. Étude génotypique du PVH rencontré au Kinshasa :	50
1.1. Résultat :	50
2. Étude des génotypes des PVH en France :	51
2.1. Résultat :	51

3. Comparaison de ces deux études :.....	52
Conclusion et perspectives	54
Références bibliographiques	55

Introduction générale

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le cancer du col de l'utérus se développe chez la femme. On retrouve des cellules anormales au sein de la muqueuse qui recouvre le col de l'utérus ce qui correspond à l'entrée de l'utérus à partir du vagin. Ce cancer occupe la 2^e place des cancers féminins dans le monde avec environ 604000 nouveaux cas en 2020 et plus de 300000 décès par an. Il demeure un véritable problème de santé publique surtout dans les pays en voie de développement (**OMS, 2020**).

Le cancer du col utérin causé par une infection par un virus appelé le Papillomavirus humain (PVH) qui est un agent pathogène. Des études épidémiologiques ont prouvé que l'infection à PVH est très fréquente chez les femmes de moins de 25 ans (**Reithmuller et al., 2000**). Le PVH à lui seul est incapable de causer le cancer du col utérin, car dans la plupart des cas sa présence passe inaperçu. Mais son interaction avec d'autres facteurs crée des complications qui causent le cancer du col utérin (**Nyitray et al., 2013**).

Reconnaître l'importance d'un problème de santé publique est le premier pas vers la prévention. Il est essentiel de comprendre le mieux possible les divers composantes de la problématique pour identifier les stratégies et interventions qui peuvent avoir un impact réel sur la santé. Ainsi, la prévention du cancer du col utérin est assurée par le dépistage (**Akom et Venne, 2002**).

Le dépistage permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles n'évoluent en lésions invasives. Le programme de dépistage est basé sur la cytologie qui est la technique la plus répandue. Même si le dépistage permet de diminuer le danger du cancer, il ne peut pas arrêter l'évolution des lésions cancéreuses ce qui rend indispensable la production du vaccin (**Hantz et al., 2006**). La vaccination anti PVH se fait aux enfants de 11 à 15 ans (avant le début de leurs vies sexuelles) à titre de prévention à l'infection. Ce vaccin protège contre les souches les plus dangereuses et réduit la survenue de lésions précancéreuses (**le vaccin contre le PVH, 2021**).

Qu'est ce que le cancer du col de l'utérus ? Est-il causé par le PVH ? Comment éradiquer cette maladie ?

Dans ce travail, nous avons essayé de répondre à toutes ces questions. Le manuscrit s'organise alors en quatre chapitres. Dans le premier nous expliquons les informations de base sur le cancer du col utérin et son lien avec le PVH. Dans le deuxième chapitre nous nous intéressons à la prévention contre la maladie et les conduites à tenir face au cancer s'il a lieu. Le troisième chapitre est une explication des stratégies pour éradiquer ce phénomène dans le monde et surtout dans les pays en voie de développement et une énumération des vaccins existant jusqu'à présent. Enfin, une analyse comparative entre deux études, l'une réalisée au Congo l'autre en France pour mettre en évidence la différence des sérovars du PVH d'un pays à l'autre mais surtout, de l'efficacité des vaccins selon les populations.

CHAPITRE 1 : LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

CHAPITRE 1 : LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Introduction

Les papillomavirus sont des agents pathogènes responsables de la formation de tumeurs cutanéomuqueuses bénignes ou malignes chez de nombreux vertébrés tel que l'homme et chez de nombreuses espèces animales (bovins (BPV), canins (COPV), équins (EcPV)). Virus très résistant dans l'environnement, ce microorganisme ubiquiste se transmet le plus souvent par contact direct ou plus rarement par contact indirect. La caractérisation de ces virus fut relativement longue, car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation *in vitro*. Le développement des techniques de biologie moléculaire dans les années 1970 a permis d'établir leur remarquable pluralité, leur spécificité tissulaire et leur pathogénicité dépendante du type. Les mécanismes de carcinogenèse liés à certains virus, et en particulier au PVH16 impliqué dans le développement du cancer du col utérin chez l'homme, sont révélés grâce à l'étude de l'organisation du génome, de la régulation de l'expression des gènes et de la caractérisation des protéines (Mougin *et al.*, 1997).

1. Histoire de papillomavirus humain

En 1920, Shope découvre que les PVHs sont à l'origine du premier modèle de tumeur en lien avec un virus à ADN chez le lapin.

Le docteur Harald Zur Hausen, médecin et virologue allemand est le premier à avoir commencé en 1972, les recherches sur le rôle du PVH dans la genèse des cancers du col de l'utérus (Boutabba, 2012).

2. Caractéristiques spécifiques

Les papillomavirus humains sont des virus de la famille des *Papillomaviridae*, du genre *Alphapapillomavirus* à *Pipapillomavirus*, en sous-type puis en variant. Les PVHs sont des virus à ADN qui appartiennent aux genre *Alphapapillomavirus* (PVH6, 11, 16, 18, 31, 33) et plus rarement aux genre *Betapapillomavirus* comme PVH5, 9 et 49.

Ce virus oncogène est caractérisé par de multiples génotypes (plus de 100), dont deux sont particulièrement dangereux par rapport aux autres, il s'agit du PVH 16 et PVH 18 (**Pasquier et al., 2005**).

2.1. Structure

Sur le plan structurel, les papillomavirus sont constitués d'une capsidie protéique qui contient le génome.

a. La capsidie

Le PVH est un petit virus, composé de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique d'une taille de 45-55 nm de diamètre. Ce sont des virus nus c'est-à-dire non enveloppés (Figure 1) (**Douvier et Dalac, 2004**).

Cette capsidie est constituée de deux protéines : une protéine majeure (L1) de 54000 Da, et une protéine mineure (L2) de 43 à 54000 Da, renfermant des antigènes spécifiques du genre et sont donc communs à tous les PVHs. La capsidie porte également des antigènes spécifiques de type (**Douvier et Dalac, 2004**).

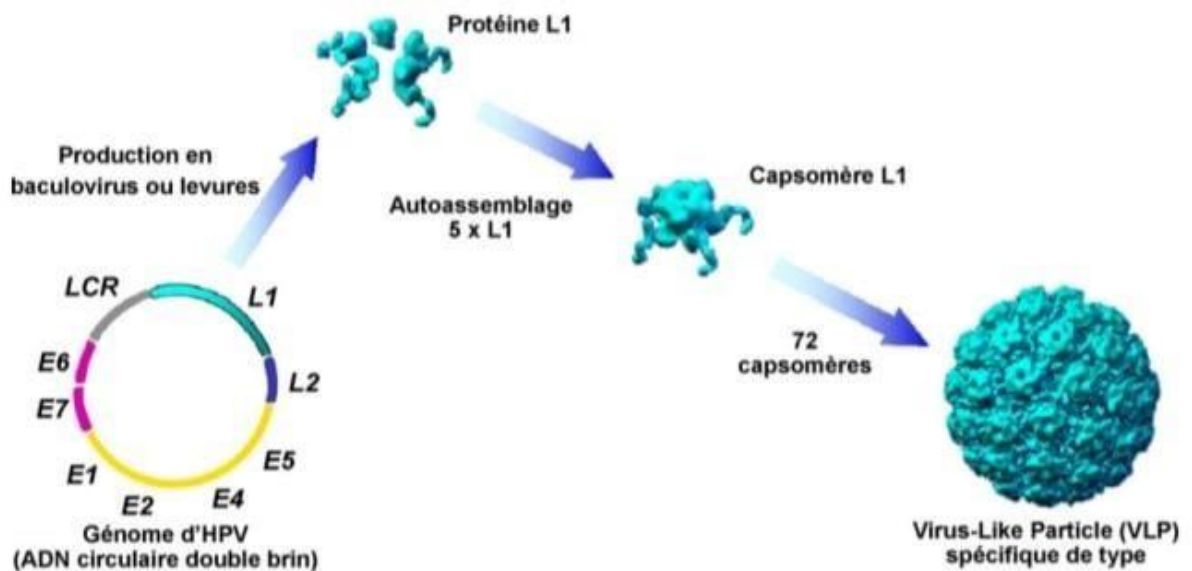


Figure 1 : Expression et assemblage des protéines de la capsidie (**Hantz et al., 2008**).

b.Génome

Le matériel génétique des PVHs est constitué d'une molécule d'ADN, double brin, circulaire de 8000 pb environ, surenroulée autour de protéines de type histone. Un seul brin de ce génome est codon (**Hantz, 2021**).

Le génome du PVH contient peu de gènes, distribué sur une région précoce E et une région tardive L (**Hantz, 2021**).

La comparaison de l'analyse des séquences nucléotidiques des papillomavirus dans les différents genres et espèces a montré une organisation génétique commune. Ils portent 10 phases ouvertes de lecture (POL, en anglais ORF) par un seul des deux brins d'ADN. Ce dernier est partagé en trois régions, dont deux régions codantes et une région non codante. Les cadres de lecture sont de deux types : *Early* (précoce) et *Late* (tardive) selon leur localisation sur le génome et selon leur rapidité d'expression. La phase précoce de lecture représente 45% de la totalité du génome qui peut donner jusqu'à 8 POL (de E1 à E8) et la phase tardive représente 40% du génome et contient deux POL (L1 et L2). Les 15% restants représentent la région moins systématisée ou non codante (LCR) (Figure 2) (**Douvier et Dalac, 2004**).

✓ **Région E (*Early* =Précoce) :** code pour des protéines non structurales (E1, E2, E4, E5, E6, E7) (Figure 2) (**Lepiller et al ., 2021**).

Rôle des protéines :

E1 : contrôle de la réplication de l'ADN virale couplé avec la protéine E2.

E2 : la réplication et la régulation de la transcription

E3 : fonction inconnue

E4 : maturation et organisation des virions (encapsidation, sécrétion des virions,...)

E5 : -excitation de la multiplication cellulaire

-contrôle de la production d'interféron bêta par les kératinocyte.

-Déphosphorylation des connexions ce qui provoque la mal communication cellulaire.

E6 : protéine oncogène favorisant l'altération de la protéine P53

E7 : protéine oncogène favorisant l'altération de la protéine sensible au rétinoblastome P105Rb (**Monsonogo, 2006**).

E8 : fonction inconnue.

✓ **Région L (Late =Tardive)** : code pour des protéines structurales c'est-à-dire qui forment la capsidie icosaèdre, dont la protéine L1 (protéine majeure) qui joue un rôle dans la reconnaissance et la liaison avec les récepteurs cellulaires, et L2 (protéine mineure) qui permet la maintenance de la capsidie et qui intervient dans l'assemblage des virions (Figure 2) (**Monsonogo, 2006**).

✓ **Région LCR (Long Control Région = de Régulation)** : c'est une zone non codante localisée entre L1 et E6 (Figure 2). De son nom, elle est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et dans la réplication de l'ADN viral (**Lepiller et al .,2021**).

Elle contient un site Ori (Origine de réplication), les promoteurs des gènes précoces et des sites de régulation de la réplication et de la transcription. Ces sites sont reconnus par des facteurs d'origine cellulaire ou virale (**Lepiller et al .,2021**).

2.2. Classification

La classification des PVH est basée sur le génotype et l'analyse phylogénétique, leur tropisme (cutané ou muqueux), et/ou leur potentiel oncogénique (haut ou bas risque) (**Segondy, 2008**).

A. Selon la séquence génomique

En 1962, Melnick a rassemblé les papillomavirus dans la famille des Papillomaviridae. Cette famille regroupe les papillomavirus et les polyomavirus. Récemment le comité international a séparé les papovaviridae en deux familles distinctes : les papillomaviridae et Les polyomaviridae en se basant sur la taille des virions et la taille de leur ADN.

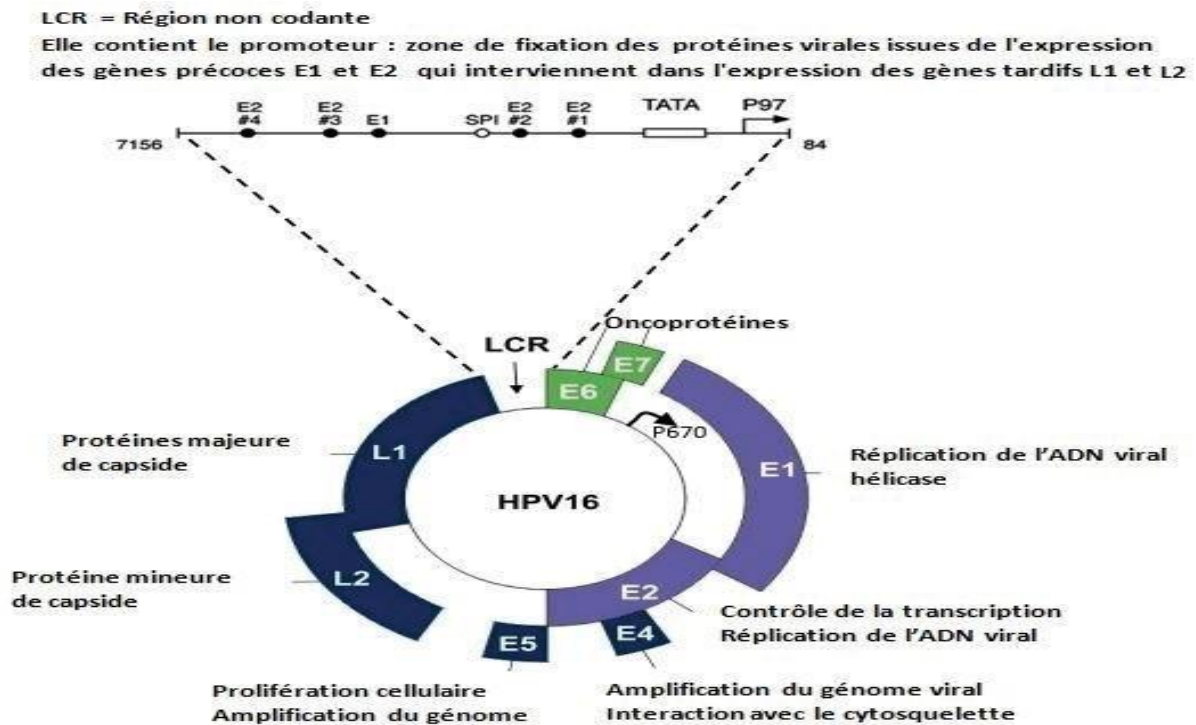


Figure 2: Représentation schématique du génome circulaire du PVH 16 illustrant la localisation des gènes précoces (E:early) et tardifs (L:Late) et celle de la région LCR (Long Control Region) (Beaudin et al., 2015).

La classification des papillomavirus permet de différencier les papillomavirus de lapin (CRPV), du bovin (BPV), des cervidés (DPV) et de l'homme (HPV en français PVH) en se basant sur la spécificité de l'hôte et sur la similarité génomique (Douvier et Dalac, 2004).

La distinction des PVH se fait par les techniques de biologie moléculaire. Deux types sont divers lorsqu'ils présentent moins de 50% d'hybridation (Douvier et Dalac, 2004).

Les papillomaviridae sont divisés en 5 sous-familles (Figure 3) :

- La sous-famille A (alpha) : comporte les PVH à tropisme muqueux génitale
- La sous-famille B (beta) : comporte les PVH à tropisme cutané et le HaOPV (Hamster Oral Papillomavirus).
- La sous-famille C (gamma) : regroupe les DPV (Deer PapillomaVirus), les OVPV (Ovine PapillomaVirus) et les BPV 1,2 et 5 (Bovine PapillomaVirus).

- La sous-famille D (mu) : avec les BPV 3, 4 et 6
- La sous-famille E (nu) : regroupent les PVH 1, 41 et 63, et les COPV et CRPV (CottonTail Rabbit Papillomavirus Humain) (**Douvier et Dalac, 2004**).

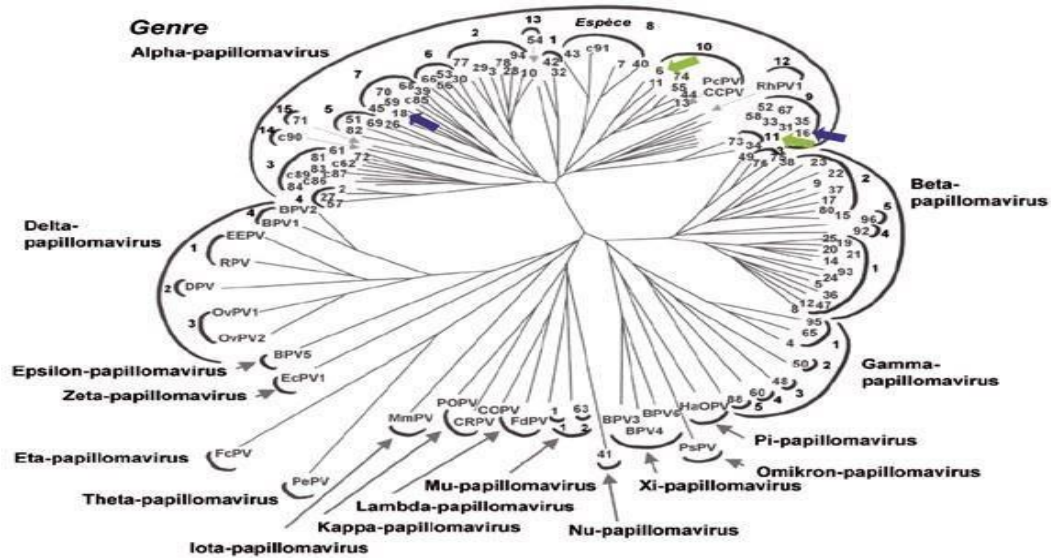


Figure 3 : L'arbre phylogénétique de la classification des papillomavirus en se basant sur la séquence du gène conservé L1 (**Villiers, 2013**).

Cette classification génomique est basée sur la séquence nucléotidique du gène L1 le plus stable qui code pour la protéine de la capsid. Il faut que le génome du virus ait été séquencé complètement et sa séquence L1 présente une différence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement, pour qu'un nouveau type de PVH soit identifié. Une divergence de 2 à 10% donne un sous-type, une différence de moins de 2% donne un variant (**Segondy, 2008**).

De plus les virus initialement dénommés PVH46, PVH55 et PVH64 sont considérés comme les sous-types de PVH20, PVH44 et PVH34 respectivement, car ils présentent une portion d'homologie supérieure à 90% (**Segondy, 2008**).

Les divers types de papillomavirus présentant une homologie de la séquence L1 supérieure à 70% sont rassemblés dans la même espèce (**Segondy, 2008**).

Les différentes espèces sont collectées dans un même genre si elles présentent un pourcentage d'homologie de la séquence L1 supérieure à 60% (Tableau 1) (**Segondy, 2008**).

Tableau1 : Exemple de la Nomenclature du genre alpha (Rappillard, 2010).

Genre	Espèce	Types	Propriétés cliniques et biologiques
a-PVHs	4	PVHs 2, 27,57	Verrues vulgaires, verrues génitales chez l'enfant
	5	PVHs 26, 51,69,82	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	6	PVHs 30,53,56,66	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	7	PVHs 18, 39,45,59,68,70	Lésions muqueuses malignes squameuses ou glandulaires (PVH 18)
	8	PVHs7,40,43	Lésions muqueuses et cutanées bénignes Verrues dites "des bouchers" chez HIV (PVH 7)
	9	PVHs 16, 31,33,35,52,58,67	Lésions muqueuses malignes
	10	PVHs6, 11,13,44,74	Lésions muqueuses (génitales ou ORL) bénignes pouvant exceptionnellement évoluer vers la malignité

B. Selon leur tropisme

Il y'a des types de PVH à tropisme muqueux et à tropisme cutané. Certains autres types de PVH n'ont pas de tropisme précis pour la peau ou les muqueuses, ils sont dits « Mixte ». Le genre Alpha-papillomavirus présente les PVH à tropisme muqueux tandis que les PVH à tropisme cutané sont présentés par le genre bêta-papillomavirus et gamma papillomavirus ainsi que les genres mu et nu –papillomavirus (Tableau 2) (**Segondy, 2008**).

Environ 40 types de PVH cutanés ont été identifiés par séquençage complet. L'étude des séquences sous-génomiques avec moins de 90 % d'homologie avec des types connus indique

plus de 130 types putatifs, ce qui donne un total d'environ 170 types de PVH cutanés (Figure 4) (Segondy, 2008).

Tableau2 : La classification des PVH selon leur tropisme (Beaudin et al., 2015).

Tropisme du virus PVH	Génotype viral
cutané	1,2,4,5,8,9,12,14,12,17,19,20,21,22,23,25,27,36,38,41,47,48,49,50,57,60,63,65,75,76,80,88,92,93,95,96
muqueux	6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44,45,51,52,53,54,56,58,59,61,62,66,67,68,69,70,71,72,73,74,81,82,83
mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 78, 91,94

C. Selon leur potentiel oncogénique

Bien qu'une infection par le PVH à haut risque soit nécessaire, elle n'est pas suffisante pour développer un cancer. La plupart des infections sont latentes et disparaissent spontanément sans traitement. Cependant, le PVH à haut risque est associé à la plupart des lésions précancéreuses et au cancer du col de l'utérus (Mahnane, 2005).

La classification des PVHs selon leur pouvoir pathogène est basée sur la fréquence de leur présence dans les cancers cervicaux et ano-génitaux (Mahnane, 2005).

Les PVHs sont divisés en 2 catégories selon leur pouvoir ou potentiel oncogénique :

- D'une part ceux à faible risque liés aux verrues génitales bénignes (Santos-Lopez et al., 2015). A titre d'exemple, le PVH 6 et 11 qui sont responsables aussi des condylomes, des lésions sans potentiel de se développer vers des lésions de haute gravité ou vers un cancer invasif (Tableau 3) (Beaudin et al., 2015).

- Et de l'autre part, ceux à haut risque qui sont les facteurs étiologiques des cancers (Santos-Lopez et al., 2015). Par exemple, les PVH à haut risque 16 et 18 provoquent des lésions précancéreuses et environ 90% des carcinomes du col utérin ainsi que 80% d'autres cancers ano-génitaux (anus, vagin, vulve...) (Figure 4) (Beaudin et al., 2015).

La co-infection par multiple types de PVH n'est pas rare (20% à 30% des cas recensés). A titre d'exemples l'association entre PVH à haut risque et à bas risque (PVH 16 et 52, PVH 16 et 68 et PVH 18 et 6/11) (**Beaudin et al., 2015**).

Tableau 3 : Classification des PVH ano-génitaux selon leur potentiel oncogénique (**Rappillard,2010**)

Classification des PVH ano - génitaux selon leur potentiel oncogène	Types de virus
Haut risque	16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11 , 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

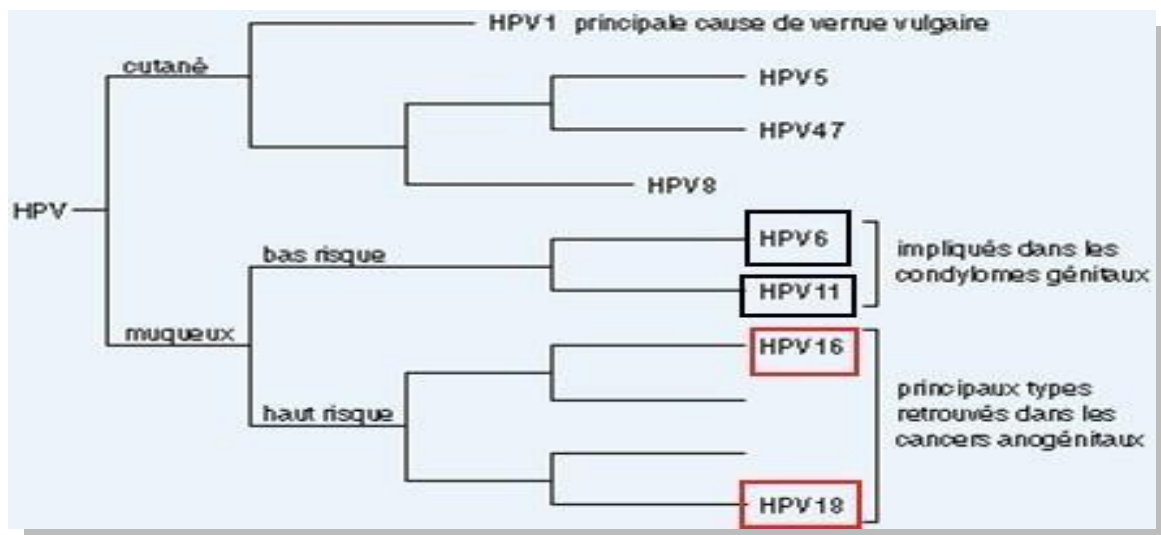


Figure 4 : La classification des papillomavirus humains fondée sur leur tropisme et leur potentiel oncogène (**Beaudin et al., 2015**).

3. Cycle viral des papillomavirus

Les PVH sont des virus spécifiques d'espèces et ont un tropisme particulièrement marqué pour les épithéliums malpighiens (cutanéomuqueux) (**Robert, 2016**).

Le PVH se fixe par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires sur les kératinocytes des couches basales des épithéliums (**Bernichon et al., 2019**), et la progression du cycle de réplication virale se fera en parallèle avec la différenciation des cellules épidermiques (**Rappillard, 2010**).

Au niveau du col de l'utérus, les PVH peuvent atteindre les cellules épithéliales soit au profit de microlésions de l'épithélium, soit directement au niveau de la zone de transformation entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol (**Prétet et al., 2007**). Les virus de PVH pénètrent donc l'épithélium et infectent les cellules basales qui sont le site de la régénération permanente de ces tissus. Après l'internalisation du virus à l'intérieure de la cellule, l'ADN virale est transporté au noyau où il est maintenu sous forme d'épisome (ADN circulaire extra-chromosomique). Le virus va détourner la machinerie cellulaire à son profit pour faire la réplication de son ADN en se servant des enzymes de la cellule hôte (**Rappillard, 2010**).

Le génome viral se multiplie sous sa forme épisomale au niveau des couches basales de l'épithélium, cela se fait de manière limitée de 50 à 100 copies par cellule (**Beudin et al., 2015**). C'est la première phase d'amplification contrôlée par les protéines précoces E1 et E2 (**Bernichon et al., 2019**). Au cours de la migration vers les couches superficielles de l'épithélium, les cellules infectées par le PVH sont soumises à une prolifération intense coordonnée par les protéines virales E6 et E7, retardant ainsi le processus de différenciation cellulaire (**Bernichon et al., 2019**). Au niveau de cette phase d'amplification, la réplication du génome viral augmente de 1000 à 10.000 copies par cellule accompagné d'une forte expression des protéines précoces. Dans les couches superficielles de l'épithélium, les promoteurs des gènes tardifs sont activés ce qui se traduit par l'expression des protéines de capsid L1 et L2, permettant l'encapsidation du génome viral et la formation de nouveaux virions. Le virus suit un non cycle lytique et les nouveaux virions matures sont libérés dans le milieu extérieur lors de la desquamation des couches superficielles épithéliales (Figure 5) (**Rappillard, 2010**). Ces virions libérés peuvent alors se propager : soit au niveau du même ou d'autres épithéliums sains du même individu soit à une autre personne par contact direct ou indirect (**Robert, 2016**).

4. Les différents types des cycles viraux du PVH

On identifie trois principaux types d'infection sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

4.1-L'infection latente (phase non productive) : le virus PVH pénètre les cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium. L'épithélium semble sain (Figure 6) (**Beudin et al., 2015**).

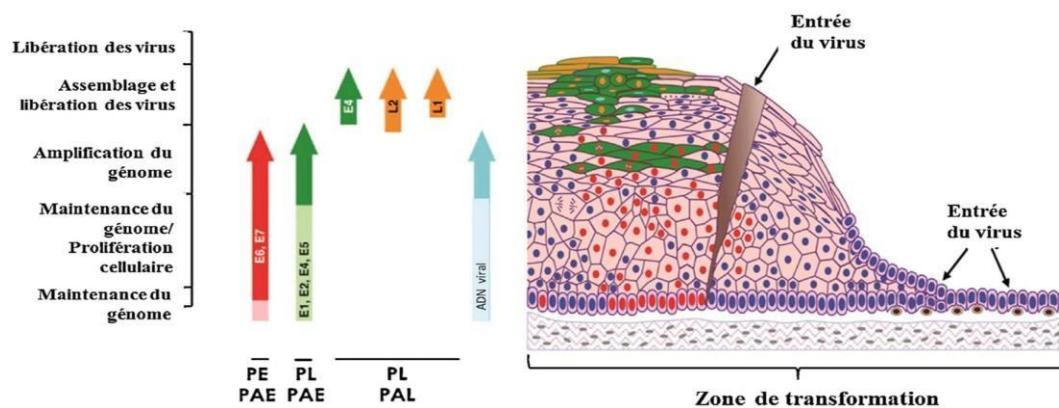


Figure 5 : cycle de papillomavirus (Robert, 2016)

4.2-L'infection productive (phase productive) : sous l'effet de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique mais ne s'intègre pas dans le génome de la cellule infectée. Cette étape concerne l'expression des gènes viraux tardifs qui sont L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Et donc la formation des nouveaux virions dans les cellules superficielles de l'épithélium et la propagation du virus (Figure 6) (Beaudin *et al.*, 2015).

4.3-L'infection transformante : qui survient après ou au cours d'une infection aiguë productive dans les couches basales. L'expression des gènes viraux précoces qui sont E6 et E7, dans les couches basales provoque une instabilité chromosomique et des anomalies qui durent et peuvent évoluer vers un cancer invasif. Le génome viral des PVH à haut risque s'intègre donc au génome de la cellule infectée contrairement au PVH à bas risque (Beaudin *et al.*, 2015).

5. Oncogenèse virale

Le mécanisme de la carcinogénèse des papillomavirus est lié à une perturbation de la multiplication cellulaire qui apparaît si l'infection par des PVHs oncogènes persiste (Kodio, 2020).

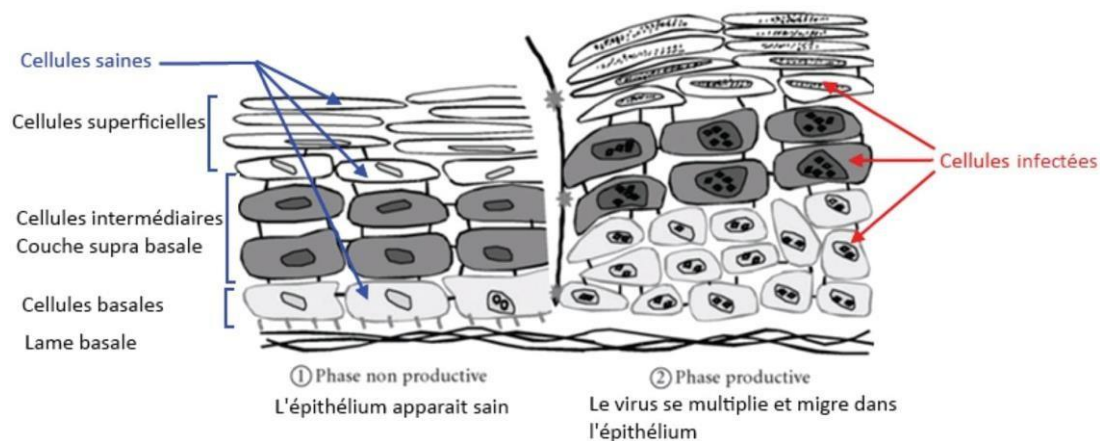


Figure 6 : Le cycle de réplication virale en phase non productive (1) et productive (2) (Beaudin *et al.*, 2015).

L'oncogénèse est essentiellement portée par les protéines virales oncogènes E6 et E7. Dans les couches basales de l'épithélium infecté. La surproduction de ces deux protéines ainsi que le maintien du taux de production est nécessaire. Il est important de souligner que la protéine E5 possède aussi des propriétés transformantes. Plusieurs protéines cellulaires interagissent avec E6 et E7, il s'agit des protéines qui participent dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse immunitaire et l'angiogénèse. À travers leurs nombreuses interactions, E6 et E7 conduisent à la prolifération cellulaire, l'immortalisation cellulaire et l'installation d'une instabilité chromosomique (Tableau 4) (Robert, 2016).

5.1. Intégration du génome viral

L'intégration est un évènement terminal dans le cycle de vie du virus, l'infection est donc abortive. Elle conduit le plus souvent à la progression vers un cancer et peut être un phénomène précoce survenant dès les stades précancéreux (Robert, 2016 ; Prétet *et al.*, 2007).

Sur le plan moléculaire, l'ADN viral est clivé à plusieurs reprises au niveau des POL E1 et E2. La rupture de la POL E2, conduit à une perte de l'expression de la protéine E2 qui n'exerce plus son effet trans-inhibiteur sur les promoteurs précoces. Ceci induit une surexpression des protéines E6 et E7 et à une augmentation des capacités d'immortalisation de l'HPV, ainsi qu'une instabilité génomique qui se manifeste par des aberrations dans la

duplication des centrosomes et des translocations chromosomiques cellulaire (Tableau 4) (Préret *et al.*, 2007).

Tableau 4 : Rôles de E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des PVH à haut potentiel oncogène (Beaudin *et al.*, 2015)

Rôle de l'oncoprotéine E6 dans la transformation	Rôle de l'oncoprotéine E7 dans la transformation
<p>ÉTAT DU VIRUS DANS LA CELLULE</p> <p>Épisomal</p> <p>Intégration</p> <p>E6 p53 AP</p> <p>Liaison E6-p53</p> <p>EFFET</p> <ul style="list-style-type: none"> L'expression du gène E6 est contrôlée par E2 L'expression de E6 n'est plus contrôlée Activité de p53 bloquée Résistance à l'apoptose Instabilité chromosomique augmentée <p><i>Adapté de J. Monsonogo (65).</i></p>	<p>ÉTAT DU VIRUS DANS LA CELLULE</p> <p>Épisomal</p> <p>Intégration</p> <p>E7 pRB</p> <p>E2F Libre</p> <p>EFFET</p> <ul style="list-style-type: none"> L'expression du gène E7 est contrôlée par E2 L'expression de E7 n'est plus contrôlée Immortalisation cellulaire <p><i>Adapté de J. Monsonogo (65).</i></p>

5.2. Rôle des oncoprotéines E6 et E7

Comme il été évoqué auparavant, les deux protéines virales E6 et E7 sont considérées comme responsables du déclenchement du processus oncogénique. En effet, ces deux précurseurs interviennent dans la dégradation respective des protéines P53 et pRb qui sont des produits de gènes suppresseurs de tumeur et qui ont pour fonction d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (Figure 7) (Rappillard, 2010).

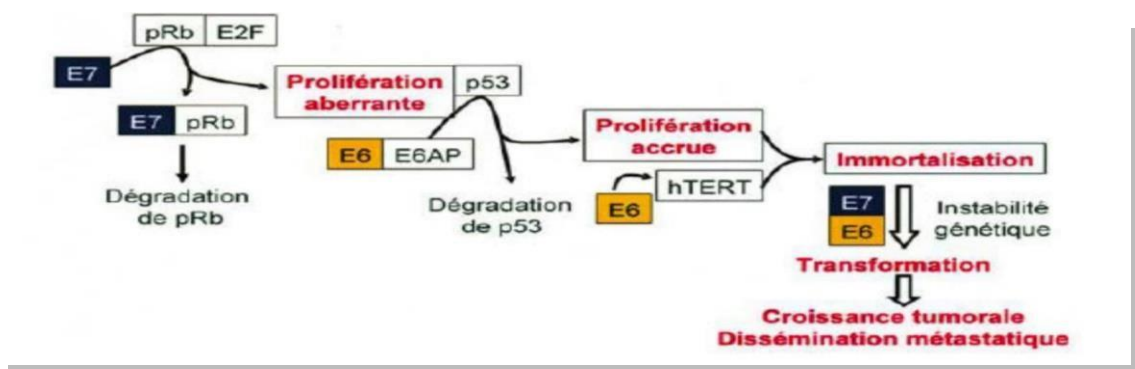


Figure 7 : les étapes de la carcinogénèse associée à E6 et E7 des PVH HR (Robert, 2016)

A. La protéine E6

La protéine E6 contient deux doigts de zinc hautement conservés et essentiels à sa fonctionnalité et un domaine de liaison aux protéines à domaines PDZ. Plusieurs partenaires de E6 sont décrits ce qui lui confère un nombre conséquent de fonctions (**Prétet *et al.*, 2007**).

La première cible d'E6 est la protéine suppresseur de tumeur p53 (**Robert, 2016**). Dans la plupart des cancers humains, p53 est mutée. En effet, en association avec l'ubiquitine ligase E6AP (E6 Associated Protein), E6 favorise l'étiquetage de p53 par des molécules d'ubiquitine, p53 est alors dégradée par le protéasome 26S. E6 a également la capacité de piéger p53 dans le cytoplasme de la cellule et ainsi d'inhiber son activité transcriptionnelle nécessaire à la régulation du cycle cellulaire, à la réparation de l'ADN et à l'induction de l'apoptose. La protéine E6 interfère directement avec l'activité de protéines impliquées dans la réparation de l'ADN (MGMT, XRCC1). D'autres protéines impliquées dans l'apoptose sont des cibles d'E6. L'activation des récepteurs de mort directe (TNF R1) ou indirecte (Fas via son adaptateur FADD) est ainsi inhibée par E6. En outre, la protéine pro-apoptotique Bak est sujette à la dégradation médiée par E6 des PVH6 ou 18. Finalement, l'expression des ARNm de Bax est réduite en présence d'E6 du PVH16 et la stabilité de la protéine est diminuée. De plus, E6 limite la perte des télomères typiquement observée lors des divisions cellulaires successives. À cet effet, E6 active l'expression de la sous-unité catalytique limitante de la télomérase, hTERT. De plus, E6 favorise le processus métastatique en réduisant l'adhérence cellulaire à la matrice extracellulaire et en activant la production de VEGF, le principal facteur responsable de l'angiogenèse (Figure 8) (**Prétet *et al.*, 2007**).

B. La protéine E7

La protéine E7 a deux motifs en doigt de zinc, ce qui lui permet de se lier aux dimères. Parmi les propriétés d'immortalisation de cette protéine, l'inactivation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb joue un rôle essentiel (**Prétet *et al.*, 2007**). La principale cible de E7 est la protéine suppresseur de tumeur pRb. La protéine E7 des PVH HR présente une forte affinité à la protéine pRb et est facilement hydrolysée via le protéasome. Cela permet particulièrement de libérer les facteurs de transcription E2F/DP de l'action inhibitrice de pRb qui induit l'entrée en phase S du cycle cellulaire utile au cycle viral productif. La protéine E7 est aussi capable d'activer les complexes cyclines E/CDK2 (CDK :

kinase dépendante des cyclines), participer dans le passage du point de restriction R du cycle cellulaire et la phase G1 tardive, et cycline A/CDK2, participer dans la transition G1/S et la progression dans S. De plus, la protéine E7 est capable de s'attacher et d'inactiver les inhibiteurs de CDK (CKI) p21Cip1 et p27Kip1, qui ne sont plus capable d'inhiber l'activité des complexes cycline/CDK. La surexpression d'E7 conduit également à l'expression de la CKI p16INK4 a considérée, dans le contexte de l'infection par PVH, comme un marqueur indirect de l'expression d'E7 (**Robert, 2016**). L'expression d'E7 favorise aussi l'instabilité génomique en perturbant la duplication des centrosomes et la ségrégation des chromosomes au cours de la mitose des cellules infectées. Il en résulte des mitoses anormales, dites multipolaires qui sont caractéristiques des lésions associées aux PVH à haut risque. Récemment, *Thierry et al.* (2004), ont pu démontrer que E7 est impliquée dans l'activation de gène mitotiques tels que Plk ou Aurora ce qui induit l'instabilité génomique. Elle peut également favoriser le développement tumoral et de moduler la mobilité cellulaire en agissant sur la structure du cytosquelette, ou en diminuant la production de fibronectines indispensables à l'adhérence des cellules à la matrice extracellulaire (Figure 9) (**Prétet et al., 2007**).

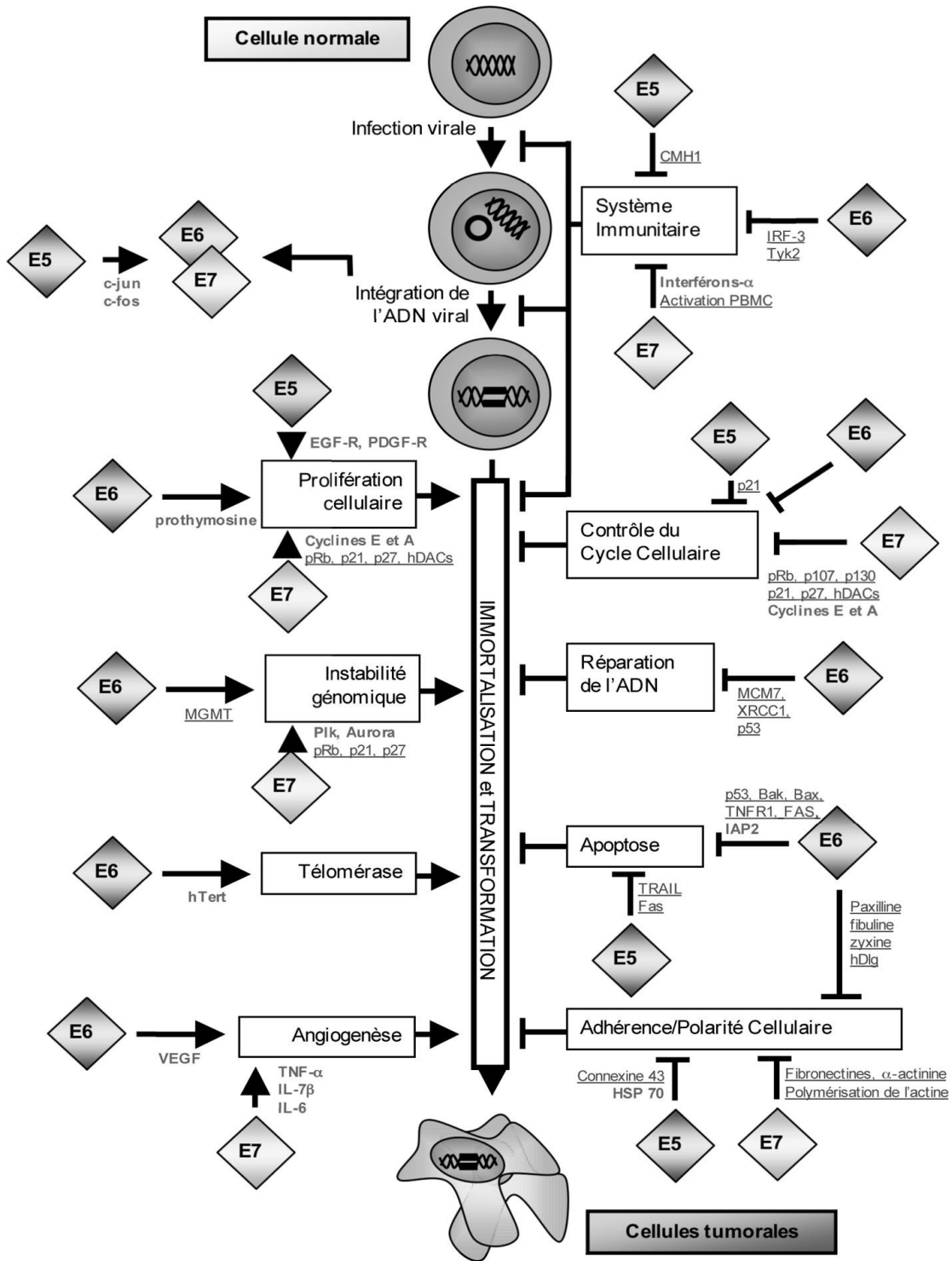


Figure 8 : Représentation des principales activités des protéines virales E5, E6 et E7 des PVH à haut risque, impliquées dans l'immortalisation et la transformation des cellules infectées (Prézet et al, 2007)

6. Mode de transmission

L'infection par le PVH est très fréquente. C'est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue. La transmission est le plus souvent cutanée et se fait soit par contact direct ou de façon indirecte. Il existe plusieurs modes de transmission : transmission sexuelle, transmission non sexuelle, transmission verticale (de la mère à l'enfant) (**Gavillon *et al.*, 2010**).

6.1. La transmission sexuelle

Le PVH est habituellement transmis par contact direct peau à peau lors des rapports sexuels avec pénétration vaginale ou anale, les rapports orogénitaux ou digitogénitaux, les rapports bucco-génitaux, les rapports ano-génitaux, les rapports par fellation, et les contacts intimes peau à peau (**Gavillon *et al.*, 2010**).

6.2. La transmission non sexuelle

La transmission non sexuelle se fait de façon indirecte par des objets contaminés comme les sous vêtements, les gants de toilette, les eaux de piscines, les vêtements et même les sextoys (**Hantz, 2021**).

6.3. La transmission verticale

La transmission de PVH de la mère à l'enfant lors de l'accouchement est appelée la transmission verticale (**Gavillon *et al.*, 2010**).

7. Facteur de persistance

Les PVH ont une capacité de persistance dans l'environnement, ils sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés). Le risque de contracter une infection à PVH augmente avec le comportement sexuel, le nombre de partenaires sexuels, l'âge du premier rapport sexuel, l'utilisation des contraceptifs hormonaux, l'usage du tabac, la présence d'autres IST et l'âge (**Hantz, 2021**). Un autre véritable facteur de risque est l'insuffisance de suivi gynécologique. Par ailleurs, Le PVH a été décrit comme

un facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col de l'utérus (Nyitray *et al.*, 2013).

8. Réponse immunitaire à l'infection par le PVH

8.1. Réponse humorale :

Grâce à la synthèse d'anticorps neutralisant, la réponse humorale prévient les sites et les réinfections. La réponse humorale est peu intense et est dirigée contre la protéine L1 et les protéines E6, E7, E2 et L2. Les anticorps synthétisés bloquent les sites de fixation du virus au niveau de la muqueuse par transsudation ou par exsudation à partir du plasma (Alain *et al.*, 2010).

8.2. Réponse cellulaire

La réponse cellulaire est essentielle comme l'atteste la présence d'un filtrat lymphocytaire dans les lésions virales, elle passe par les lymphocytes TCD8+ qui ont la capacité de détruire les kératinocytes infectés (Émile, 2009).

On observe peu ou pas de réponse cytotoxique dans les lésions cancéreuses. Par contre, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique. Cette réponse cellulaire est dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (Einstein *et al.*, 2009).

Plus les lésions progressent, moins le système immunitaire cellulaire semble actif (Émile, 2009).

8.3. Echappement à la réponse immunitaire

Les PVH ont de nombreuses stratégies pour échapper à la réponse immunitaire innée de l'hôte. Les cellules de Langerhans peuvent capter les particules virales dans l'épiderme et présenter les antigènes viraux aux cellules immunocompétentes. Il a été démontré que contrairement aux cellules dendritiques situées dans le derme ou le chorion, les cellules de Langerhans ne sont pas activées par les particules virales PVH 16. La protéine E6 inhibe l'interaction entre les cellules de Langerhans et les cellules épithéliales ainsi que la production de chémokines (Aubin *et al.*, 2011).

Il est maintenant clair que le PVH est nécessaire pour l'installation d'un cancer du col de l'utérus. Cependant, sa présence n'est pas suffisante et passe parfois même inaperçue ! L'assemblage et l'interaction de plusieurs facteurs semble être indispensable pour pouvoir diagnostiquer un cancer du col de l'utérus et pour observer les complications qui s'en suivent.

CHAPITRE 2 :
LE CANCER DU COL
DE L'UTERUS

CHAPITRE 2

LE CANCER DU COL DE L'UTERUS

Introduction

Le cancer du col de l'utérus correspond à la présence de cellules anormales au sein de la muqueuse qui recouvre le col de l'utérus. C'est la partie basse de l'utérus qui fait jonction avec le vagin. Ces cellules deviennent anormales en cas d'infection prolongée par le virus PVH qui se transmet par voie sexuelle. La présence chronique des PVHs au niveau du col pendant au moins 10 à 15 ans provoque la transformation des cellules du col en cellules cancéreuses. Les cellules passent par un état précancéreux avant de devenir des cellules cancéreuses (**VIDAL, 2021**).

1. Le col de l'utérus

1.1. Anatomie

L'utérus est un organe musculaire creux. La partie inférieure de l'abdomen est sa localisation chez la femme, entre la vessie et le rectum. L'utérus contient une épaisse couche de muscle qui lui permet de changer sa taille dans des cas exceptionnels (la grossesse par exemple). La taille du col varie entre 3 à 4 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre (Figure 9) (**Badoual et Jacopin, 2022**).

Le col utérin comporte deux parties anatomiques :

L'exocol : est facile à voir lors d'un examen gynécologique. Il s'étend au-delà de l'orifice cervical externe et présente un aspect rose et lisse (Figure 10).

L'endocol : est la partie invisible située près de l'ouverture externe du col de l'utérus. Il présente un aspect rouge et brillant (**Sellors et Sankaranarayanan, 2004**) (Figure 10).

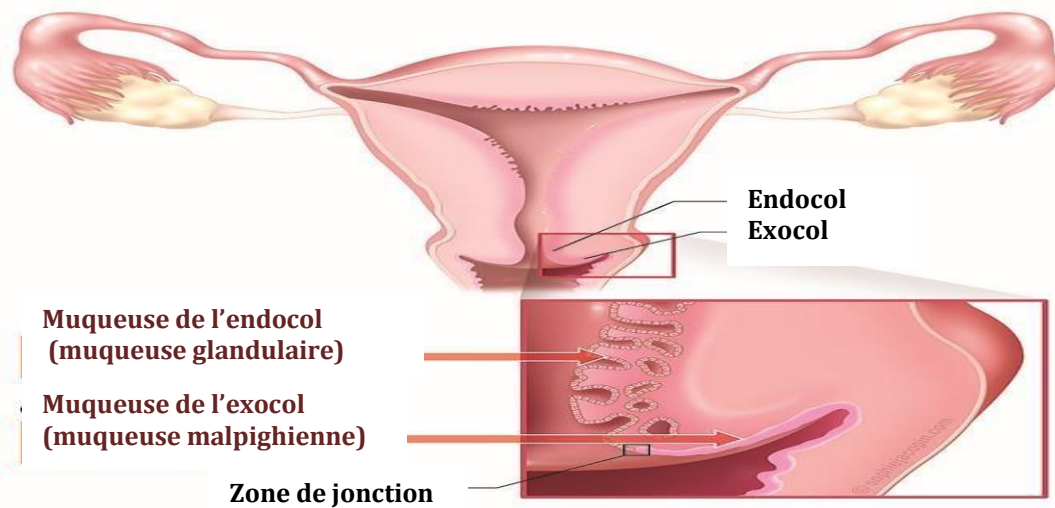


Figure 9 : Anatomie du col de l'utérus montrant l'épithélium endocervical et exocervical de la zone de transition (Jacopin, 2022).

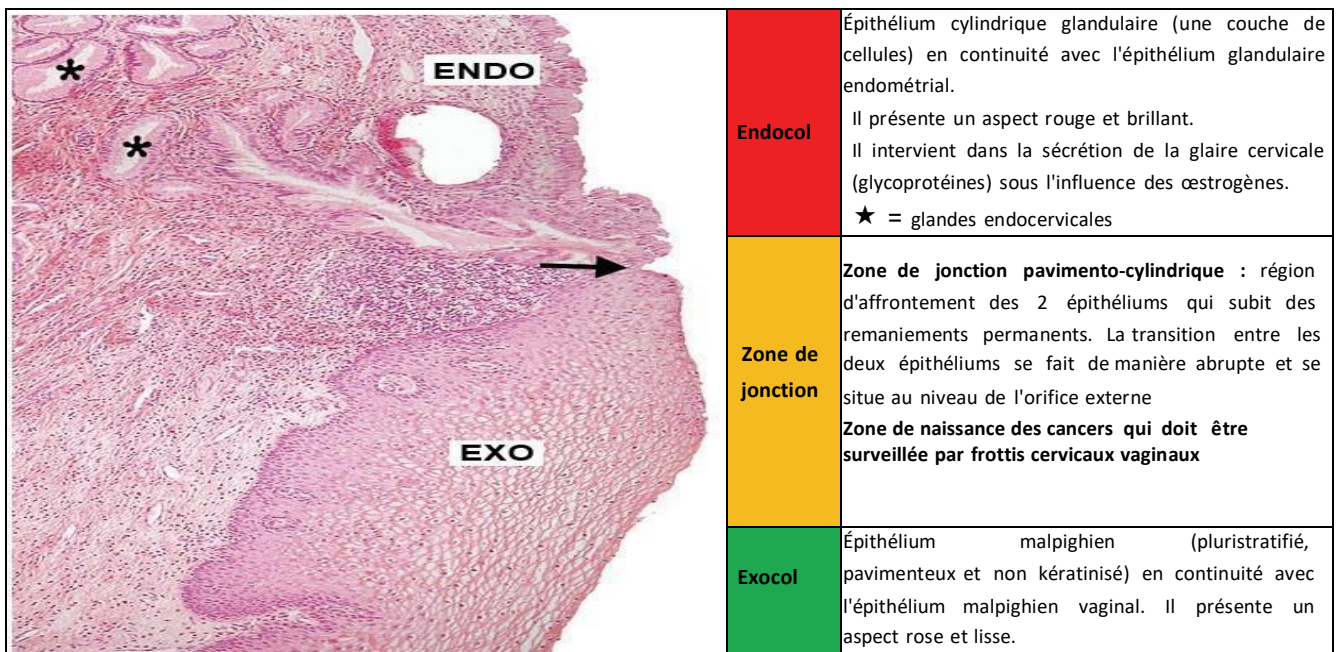


Figure 10 : Les caractéristiques histologiques principales de chacune des zones du col de l'utérus (Beaudin et al., 2015).

Cependant, la taille et la forme du col de l'utérus varie en fonction de l'âge, de la parité et de l'état menstruel de la femme. Par exemple, chez les femmes multipares, le col de l'utérus est plus large et l'orifice cervical externe ressemble à une large fente latérale. Par contre, chez les femmes nullipares, l'orifice cervical externe apparaît

comme un petit trou au centre du col de l'utérus (Figure 9) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

1.2. Histologie

a. Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé

Sa couleur est rose pâle et est formé au cours de la vie embryonnaire comme il peut aussi être nouvellement formé comme dans le cas de l'épithélium pavimenteux métaplasique. Sa couleur est variable : chez les femmes non ménopausées, elle est de couleur rose tandis que chez les femmes métaplasiques, elle apparaît blanc-rosâtre à l'examen visuel (Figure 11) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

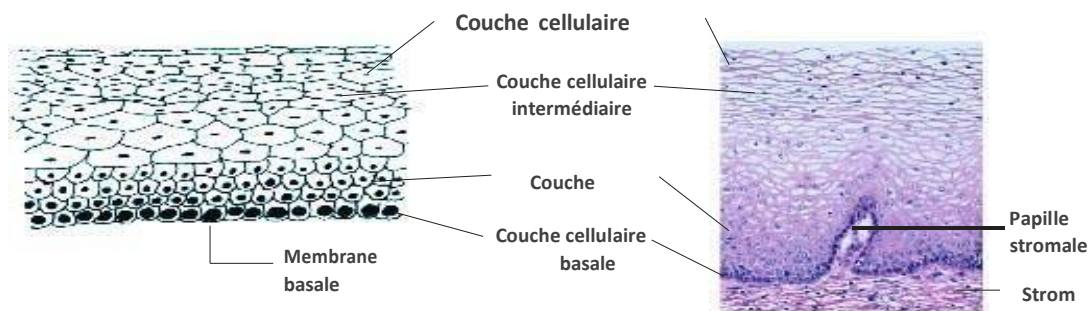


Figure 11 : Vue microscopique de l'épithélium pavimenteux stratifié (objectif x20) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

Il est divisé en plusieurs couches (Boutabba, 2012)

- La couche basale.
- La couche parabasale.
- La couche intermédiaire.
- La couche superficielle.
- Le chorion

b. Jonction exo-endocervical (zone de transformation)

La jonction exo-endocervical est le résultat de la différence d'épaisseur des épithéliums pavimenteux et cylindriques sous un aspect de ligne étroite marquée par une dénivellation (Figure 12) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

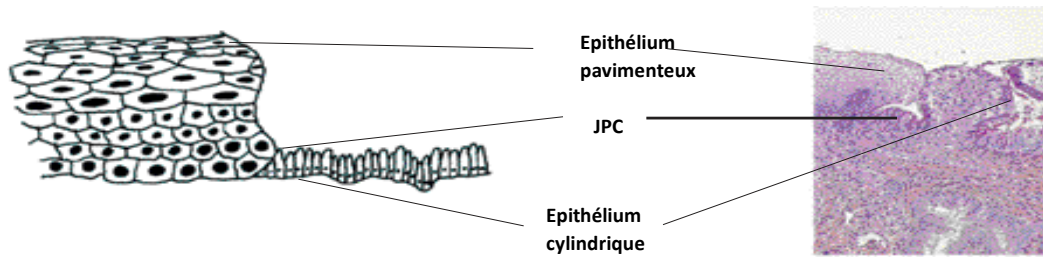


Figure 12 : Vue microscopique d'une jonction pavimento-cylindrique (JPC ($\times 10$))
(Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

c. Epithélium cylindrique endocervical

L'épithélium cylindrique endocervical appelé également épithélium glandulaire, tapisse le canal endocervical. À l'examen visuel, on observe une couleur rouge (Sellors et Sankaranarayanan, 2004). Une sécrétion élaborée par ces cellules constitue la glaire cervicale (Boutabba, 2012).

1.3. Modification de l'histologie du col de l'utérus au cours de la vie génitale

La structure histologique de l'appareil génital féminin n'est pas fixe. Elle subit d'importantes variations en fonction de l'activité neuro-endocrinienne. Or, cette activité change avec l'âge (avant la puberté, après la ménopause) et selon les circonstances physiologique (cycle ou grossesse) (Mahnane, 2005).

2. Définition et histoire du cancer du col de l'utérus

2.1. Définition du cancer de col de l'utérus

Selon l'OMS : « Le cancer du col de l'utérus se développe chez la femme, au niveau du col utérin qui correspond à l'entrée de l'utérus à partir du vagin. Presque tous les cas de cancer du col de l'utérus (99 % de cas) sont liés à une infection par un papillomavirus humain (PVH) à haut risque, un virus extrêmement courant qui se transmet par contact sexuel » (OMS, 2022).

Les Cancers du col qui touche l'épithélium sont des carcinomes :

✓ **les carcinomes épidermoïdes:** se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. Ils représentent 80 % à 90 % des cancers du col de l'utérus (**Institut national de cancer, 2022**).

✓ **les adénocarcinomes:** se développent au niveau de l'épithélium glandulaire (cylindrique) de l'endocol. Ils représentent 10 à 20 % des cancers de col de l'utérus (**Hentati, 2019**).

✓ **Mélanome (forme rare):** un sarcome, carcinome adénoquameux, lymphome ou tumeur secondaire dans des cas rare (**Hentati, 2019**).

2.2. Histoire de cancer de col de l'utérus

Le PVH infecte l'épithélium malpighien et pénètre dans les cellules hôtes à travers la couche basale des zones de jonctions (zone de remaniement pavimentaire) (Figure 13) facilité par la présence des microlésions. Il prolifère progressivement selon la direction de la couche superficielle et se propage tout au long de l'épaisseur du tissu conjonctif fibreux. Le PVH introduit son génome à celui de la cellule hôte, ce qui engendre le phénomène précoce de la cancérogénèse cervicale. La cellule infectée est alors caractéristique et s'appelle un « koïlocyte » (Figure 13) (**Labalte, 2015**).

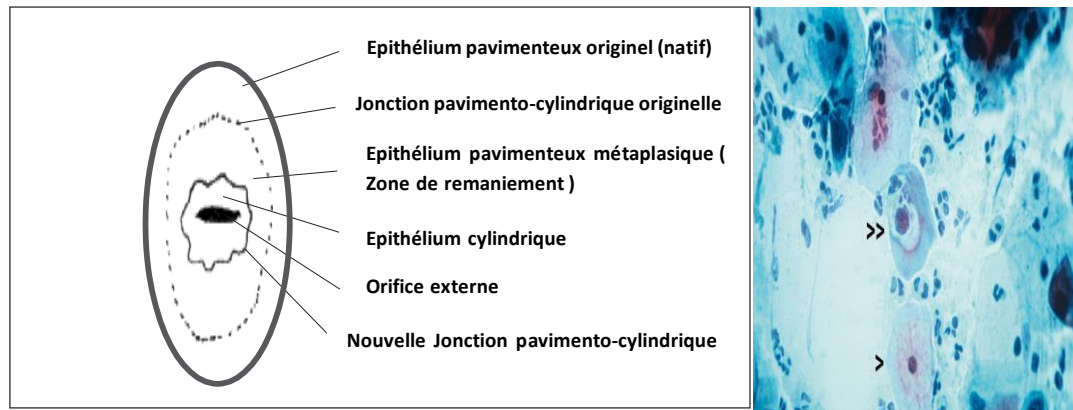


Figure 13 : À gauche : représentation schématique de la zone de remaniement (*Sellors et Sankaranarayanan, 2004*), à droite : frottis cervical avec aspect évocateur d'une infection à PVH avec présence de koilocyte (*Albertini et al., 2013*).

Il y'a deux modes d'évolution de l'infection à PVH : la clairance ou la persistance. Cependant, environ 70 % des infections à PVH sont éliminées spontanément en 12 mois et 90 % en 24 mois. La clairance des PVH à haut risque est de l'ordre de 12 à 16 mois tandis que celle des PVH à bas risque est de l'ordre de 3 à 6 mois. La clairance dépend de l'efficacité de la réponse immunitaire. Dans peu de cas, il y'a la maintenance du virus : c'est la persistance virale (Figure 14) (*Monsonégo, 2007*).

Il existe une période variante entre le moment de l'infection par PVH et celle de l'évolution et la persistance du cancer. Il peut mettre 10 à 20 ans pour transformer les lésions précancéreuses en cancer invasif. Le pouvoir de développement des lésions dépend de la gravité (*Rappillard, 2010*). La gravité de l'infection à PVH présente 3 grades croissants en fonction des lésions nommées « Néoplasies Intraépithéliales Cervicales » ou CIN (CIN1/CIN2/CIN3). L'aggravation des lésions de CIN et leurs développements vers l'apparition d'un cancer (carcinome épidermoïde) peut être latente, jusqu'à 10 ans et n'est pas inéluctable (Tableau 5) (*Albertini et al., 2013*).

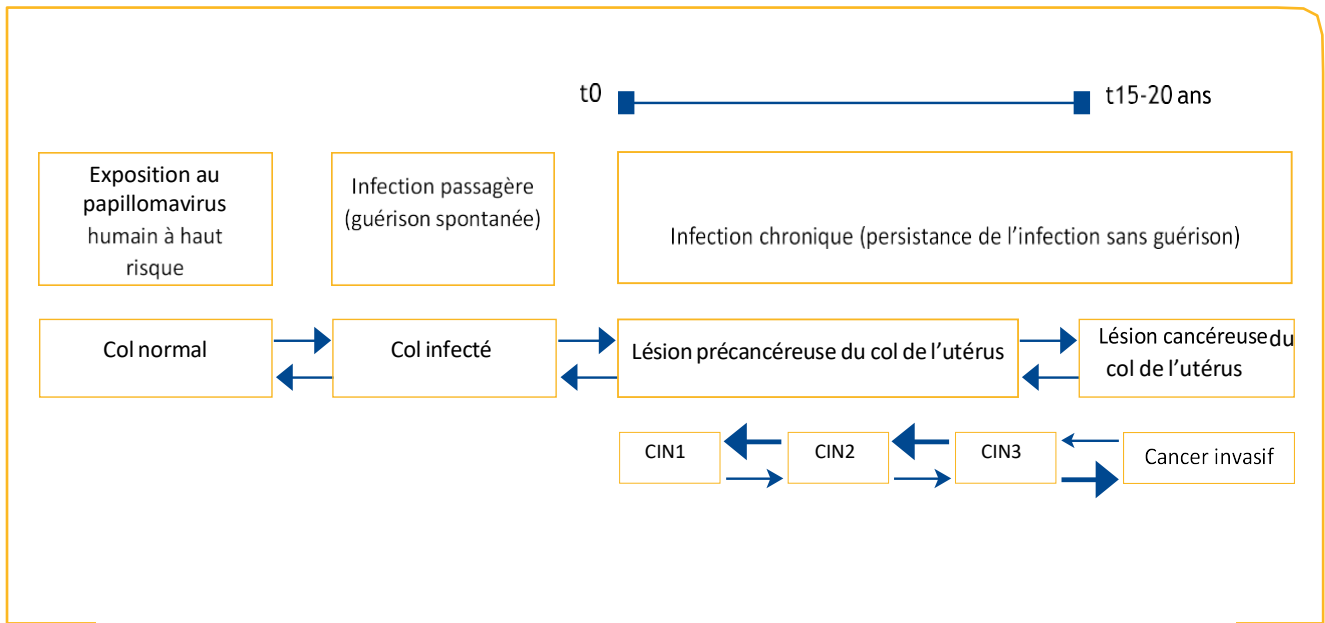


Figure 14 : évolution du cancer du col de l'utérus (Haute Autorité de Santé, 2013).

Tableau 5: Évolution des lésions de CIN (Albertini et al., 2013).

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN supérieure	Risque cancer infiltrant
CIN 1	60%	30%	10%	1%
CIN 2	40%	30%	20%	5%
CIN 3	30%	>60%	-	>12%

3. Description et classification des lésions précancéreuses et cancéreuses

3.1. Lésions précancéreuses

Des changements cellulaires distincts apparaissent au cours de l'évolution des lésions CIN : un halo-périnucléaire au tour de la cellule, une chromatine « gommée » ou une binucléation en présence d'une simple infection à PVH (Scotté et al., 2008). En cas d'une infection à PVH persistante, cela conduit à l'émergence des lésions précancéreuses (OMS, 2017), ou à des dysplasies caractérisées par une désorganisation architecturale. La présence des cellules atypiques développés de façon anormale, commence dans les couches basales et s'étend progressivement le long de l'épaisseur de l'épithélium (Scotté et al., 2008 ; Giraud et Tédaniel, 2019).

Leur sévérité est évaluée en fonction de l'extension des anomalies dans l'épithélium (Tableau 6) :

Tableau 6 : Les différents niveaux de l'évolution des CIN (Scotté et al., 2008).

Terminologie cytologique	CIN (*)	Grade de la dysplasie
Infection à PVH	CIN 1	Lésion Intra-épithéliale de bas grade
Dysplasie légère		
Dysplasie modérée	CIN 2	Lésion Intra-épithéliale de haut grade
Dysplasie marquée-carcinome <i>in situ</i>	CIN 3	

3.2. Lésions cancéreuses

La progression des lésions précancéreuses aux lésions cancéreuses aboutit en un mécanisme continu sur 10 à 15 ans. Il existe 4 grandes étapes de cancérogénèse : commençant par l'infection initiale (latente ou productive), l'infection persistante, l'infection transformante de lésion précancéreuse en arrivant à l'invasion (Rappillard, 2010). Lorsque le processus se poursuit, il conduira à un carcinome *in situ*. Quelques années passeront encore avant que les cellules néoplasiques traversent la membrane basale par la prolifération carcinomateuse qui caractérise le stade invasif. Un carcinome est dit micro-invasif s'il envahit le stroma sur moins de 5 mm. Le risque métastatique est alors très faible. Au-delà de 5 mm, c'est le carcinome invasif (Giraud et Tédaniel, 2019).

a. Classification des lésions cancéreuses

La classification FIGO (Tableau 7) a été réalisée par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique et est basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme qui est le facteur le plus utilisée pour caractériser le cancer du col de l'utérus. La classification se fait en tenant compte du stade du cancer d'après la taille des cellules néoplasiques et leur extension. Cette classification ne comporte pas les lésions micro-invasif (Rappillard, 2010).

Tableau 7 : Classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses du col de l'utérus basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme (Beaudin et al., 2015).

Stade FIGO		Description	Illustration schématique en vue frontale et sagittale
Stade 0		Carcinome in situ	
Stade I Tumeur limitée au col utérin	IA	micro-invasive.	<p>IA1 → ≤ 3 mm ↓ ≤ 7 mm</p> <p>IA2 → 3-5 mm ↓ ≤ 7 mm</p> <p>IB1 ≤ 4 cm</p> <p>IB2 > 4 cm</p>
	IB	invasive vraie.	
Stade II Tumeur dépassant les limites du col utérin mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.	IIA	Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.	<p>IIA1 ≤ 4 cm</p> <p>IIA2 > 4 cm</p> <p>IIB</p>
	IIB	Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.	
Stade III (Atteinte de la paroi pelvienne) Les stades précédents associés à	IIIA	Extension de la tumeur au tiers inférieur du vagin. Pas d'atteinte de la paroi pelvienne.	<p>IIIB</p> <p>IIIB</p>
	IIIB	Extension de la tumeur à la paroi pelvienne.	
Stade IV Extension de la tumeur au-delà du petit bassin. Les stades précédents associés à	IVA	Extension de la tumeur aux organes voisins (rectum, vessie et au-delà du petit bassin).	<p>IVA</p> <p>IVB</p>
	IVB	Extension de la tumeur aux organes éloignés.	

4. Epidémiologie

4.1 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde

Les infections ano-génitales à PVH représentent les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, elles peuvent être envisagées comme un marqueur d'activité sexuelle (Hantz, 2021). Selon l'OMS, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme dans le monde. En 2020, l'OMS estime qu'il y'a 60.4000 nouveaux cas et 34.2000 décès dus au cancer du col de l'utérus dans le monde. Environ 90 % survenus dans les pays en voie de développement. Dans toutes les régions du monde, la contribution du VIH au cancer du col de l'utérus pèse de manière disproportionnée sur les femmes plus jeunes et on estime que les femmes vivant avec le VIH sont six fois plus susceptibles d'avoir un cancer du col de l'utérus (OMS, 2022). La prévalence de l'infection génitale chez la femme est basée sur la détection d'ADN viral au niveau cervical qui varie selon l'âge et l'origine géographique. Le pic de prévalence est observé autour de 20-25 ans correspondant au début de l'activité sexuelle. La prévalence diminue progressivement avec l'âge. Chez les femmes ayant une cytologie cervicale normale, la prévalence est estimée à environ 12% (Hantz, 2021).

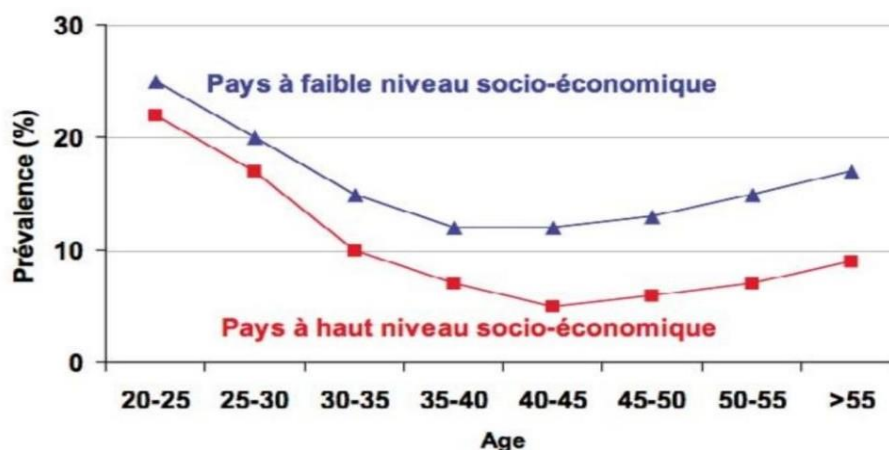


Figure 15 : Prévalence de l'infection PVH génitale chez la femme dans les différentes tranches d'âge (Louie et al., 2008).

4.2 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus en Afrique

Selon l'OMS, le fardeau du cancer du col de l'utérus pèse lourdement sur l'Afrique d'une manière inéquitable. On retrouve 19 à 20 pays les plus touchés au monde par le cancer du col de l'utérus dans le continent africain. « Avec des taux de cancer du col de l'utérus jusqu'à six fois plus élevés en Afrique qu'en Amérique du Nord, force est de constater que la maladie est inéquitable », a déclaré le Dr Mathshidiso Moeti, Directrice régionale de l'OMS en Afrique. Nous espérons que la nouvelle stratégie mondiale de lutte contre la propagation de l'infection par le PVH comble cet écart (OMS, 2019).

En Algérie

En Algérie, 10,5 % des cancers féminins sont des cancers du col de l'utérus qui occupent la 2^e place des cancers qui touche les femmes. Le cancer du col de l'utérus est considéré comme une cause majeure de décès. Cependant, une mise à jour des statistiques en Algérie s'impose vu que les dernières données sont datées de 2009. Les informations disponibles sur le dépistage, le nombre, l'âge et la localisation des patients infectés dans le pays sont vraiment rares ce qui rend l'aperçu général sur cette maladie, difficile à établir (El Moudjahid, 2009).

5. La co-infection

Une nouvelle recherche indique que les femmes infectées par la chlamydia qui est une maladie sexuellement transmissible, pourraient être six fois plus prédisposées à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées (Boutebba, 2012). Certains PVH peuvent interagir ou agir en synergie entre eux pour induire le développement des lésions ou la progression (Trottier *et al.*, 2006). Le VIH est l'un des facteurs de risque qui favorise également l'infection et la persistance du PVH (OMS, 2022).

6. Les cofacteurs

a. Le tabagisme

Le tabagisme actif est associé aux lésions cervicales, il favorise la persistance de l'infection aux PVH en augmentant le risque de développer des lésions précancéreuses du col (Sebban, 2019).

b. Les contraceptifs oraux

Il existe une différence de comportement sexuel entre les femmes qui utilisent les contraceptions orales et les femmes qui n'en utilisent pas (**Boutebba, 2012**).

c. Activité sexuelle

C'est chez les femmes actives sexuellement que le cancer du col utérin apparaît généralement. Le risque d'infection au PVH est multiplié par les contacts sexuels (**Sebban, 2019**).

- **L'âge** : l'âge à partir duquel les femmes ont leurs premiers rapports sexuels a une influence sur la survenue du cancer du col de l'utérus (**Sebban, 2019**).
- **Le nombre de partenaires sexuels** : le risque d'exposition au PVH augmente avec l'augmentation des partenaires sexuels, mais aussi les femmes ayant des partenaires masculins qui multiplient les partenaires sexuels féminins (**Sebban, 2019**).

d. La multiparité

Les femmes ayant accouché par voie basse plusieurs fois sont plus susceptibles d'avoir une infection au PVH (**Sebban, 2019**).

e. Absence de vaccination anti-PVH

La vaccination contre les infections à PVH est recommandée pour les jeunes filles qui ont entre 11 et 14 ans. Elle réduit la survenue de lésions précancéreuses génitales chez la femme mais aussi indirectement chez l'homme (**Boutebba, 2012**).

f. Absence de suivi par frottis

Dans le dépistage du cancer du col de l'utérus, le frottis est le premier examen indiqué (**Hantz, 2021**).

7. Les symptômes du cancer du col de l'utérus

Comme déjà expliqué, dans la majorité des cas, Le cancer du col de l'utérus peut ne causer aucun signe ou symptôme au premier stade de la maladie. Une fois que la tumeur s'est développée dans les tissus et organes proches, les symptômes apparaissent souvent.

- ❖ À un stade précoce, les signes et symptômes du cancer du col de l'utérus sont les suivants :
 - Métrorragies irrégulières ou légers saignements entre les périodes de règles chez les femmes en âge de procréer (OMS, 2022).
 - Métrorragies ou saignements post-ménopausique (OMS, 2022).
 - Des saignements déclenchés lors les rapports sexuels (**Journal des femmes santé, 2020**)
 - Augmentation des pertes vaginales, parfois avec une odeur désagréable (OMS, 2022).

- ❖ Au fur et à mesure que le cancer du col de l'utérus progresse, des symptômes plus graves peuvent apparaître, tels que :
 - Des douleurs dans le bas du ventre, des douleurs au niveau de la région pelvienne (**Journal des femmes santé, 2020**).
 - Des douleurs permanentes dans le dos, les jambes ou le bassin (OMS, 2022).
 - Perte de poids, fatigue et perte d'appétit (OMS, 2022).
 - Inconfort vaginal (OMS, 2022).
 - Un œdème sur une ou les deux jambes (OMS, 2022).

Selon les organes touchés par le cancer, d'autres symptômes graves peuvent apparaître à des stades avancés.

8. Stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique, nécessite une stratégie stricte pour l'éliminer. Grâce à la prévention ce cancer peut être évité. Il existe trois niveaux de prévention : la prévention primaire, secondaire et tertiaire (Tableau 8) (OMS, 2022).

Tableau 8 : Les trois niveaux de prévention (OMS, 2022).

Prévention primaire	Prévention secondaire	Prévention tertiaire
<p>Filles entre 9-14 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination anti-PVH <p>Filles et garçons devraient également se voir proposer, le cas échéant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informations sur la santé et mises en garde contre la consommation de tabac • Éducation sexuelle adaptée à l'âge et à la culture <ul style="list-style-type: none"> • Promotion de l'utilisation des préservatifs et distribution de préservatifs aux personnes ayant une activité sexuelle • Circoncision masculine 	<p>À partir de 30 ans pour les femmes de la population générale et de 25 ans pour les femmes vivant avec le VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépistage avec un test de haute performance de qualité équivalente ou supérieure au test PVH • Suivi d'un traitement immédiat, ou le plus rapidement possible, après un test moléculaire positif au PVH 	<p>Toutes les femmes, selon qu'il convient</p> <p>Traitement du cancer invasif à tout âge</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie • Radiothérapie • Chimiothérapie • Soins palliatifs

9. Cancer du col de l'utérus durant la grossesse

La grossesse est une occasion privilégiée de réaliser un frottis cervico-utérin (FCU) et sensibiliser les patientes de la nécessité du dépistage. L'incidence des dysplasies au cours de la grossesse est estimée à 1 % et celle du cancer du col utérin à 1/10000. Le International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) permet l'étude du cancer depuis 20 ans dans 16 pays. Il a publié récemment des résultats qui indiquent que le cancer du col de l'utérus représente 13% des cancers diagnostiqués pendant la grossesse. À ce titre, il est l'un des cancers les plus fréquents dans cette situation avec le cancer du sein, les lymphomes et les mélanomes (Azais *et al.*, 2019).

Pour assurer une surveillance adaptée et un traitement dans le post partum, un diagnostic de lésion intraépithéliale doit être fait. Ce diagnostic est porté sur l'analyse

anatomopathologique d'une biopsie cervicale. Pour les cancers survenant pendant la grossesse, il ne faut pas sous-traiter à cause de la grossesse donc la prise en charge doit être la plus proche de celle des femmes qui ne sont pas enceinte. Il faut conserver la grossesse si possible mais une interruption de la grossesse peut être discutée en cas de diagnostic très précoce ou de stade avancé. Dans le cas où on peut conserver la grossesse, il faut mettre en balance le pronostic oncologique maternel dont le traitement doit être initié dans les meilleurs délais, et les conséquences de cette prise en charge sur le pronostic fœtal (impact des traitements et dans certains cas conséquences de la prématurité induite) (**Azais *et al.*, 2019**).

Le cancer du col de l'utérus est devenu deux fois moins fréquent et deux fois moins meurtrier depuis la généralisation de mesure de dépistage. Ce résultat positif peut continuer si les frottis de dépistage et le vaccin contre le PVH continuent à être faits.

CHAPITRE 3 :
DEPISTAGE,
TRAITEMENT ET
VACCINATION ANTI-PVH

CHAPITRE 3 :

DEPISTAGE, TRAITEMENT ET VACCINATION ANTI-PVH

Introduction

L'infection à papillomavirus a un impact considérable. On estime que dans le monde, une femme sur deux a été en contact avec les PVH, 10% sont de façon chronique porteuse de ce virus et parmi elles une femme sur cinq risque en absence de dépistage ou en cas de dépistage défaillant ; de développer un cancer du col de l'utérus (**Monsonogo, 2006**).

Le fait que le cancer du col utérin soit la conséquence ultime de l'infection chronique à PVH donne l'opportunité de prévenir le cancer du col par la vaccination (**Monsonogo, 2006**).

1. Définition du dépistage

*Selon Larousse : « Recherche active dans une population, de signes de maladie latente, généralement à l'aide de méthode simple et non coûteuse » (**Manuila et al., 2004**).

*Selon l'OMS : « Le dépistage du cancer du col de l'utérus consiste à détecter l'infection par le PVH pour déceler les lésions précancéreuses et le cancer, puis les traiter selon ce qui convient. Le dépistage est effectué chez des femmes qui ne présentent aucun symptôme et qui peuvent se sentir en parfaite santé » (**OMS, 2022**).

2. Objectifs et intérêts du dépistage

Le dépistage est parmi les stratégies qui visent à la prévention et à obvier l'évolution des lésions précancéreuses vers les lésions cancéreuses (**Collège de la Haute Autorité de Santé, 2019**).

Le développement des lésions intra-épithéliales vers l'invasion dure plusieurs années. Par conséquent, l'accessibilité de dépister ces anomalies précancéreuses et leurs traitements ne peut démarrer que tardivement (**Rakotomahenina et al., 2016**). Néanmoins, le dépistage a pour but de détecter une maladie avant l'apparition des symptômes (**Rappillard, 2010**).

Non seulement le dépistage met en évidence les cancers infra-clinique mais aussi le nombre de lésions précancéreuses dont le traitement constitue une prévention secondaire du cancer invasif. Le dépistage s'intéresse principalement aux femmes de la tranche d'âge de 25 à 65 ans car il est plus efficace pour diminuer le taux de mortalité et d'incidence (**Hentati, 2019**).

3. Les femmes éligibles aux dépistages du cancer de l'utérus

L'application du programme de dépistage du cancer de l'utérus concerne les femmes de 25 à 65 ans répondant aux critères d'éligibilité qui sont relatifs à la situation sanitaire de la femme, dont le frottis cervico-utérin :

- Les femmes sexuellement actives ou celles qui ont été sexuellement actives.
- Les femmes ménopausées ou non.
- Les femmes asymptomatiques.
- Les femmes enceintes de moins de 14 semaines ou ayant accouché depuis plus de 8 semaines (**Haute Autorité de Santé, 2013**).

Certains cas présentent un risque élevé :

- Les femmes infectées par le VIH, les femmes greffées.
- Les femmes exposées au diéthylstilbestrol (**Haute Autorité de Santé, 2020**).

4. Les femmes non éligibles au dépistage du cancer de l'utérus

- les femmes n'ayant aucun rapport sexuel.
- les femmes qui n'appartiennent pas à la tranche d'âge de 25 à 65ans (moins de 25 ou plus de 65ans) asymptomatiques.
- les femmes ayant eu un soin protecteur (vaporisation, laser, cryoprotecteur...etc.).
- Les femmes n'ayant pas un col de l'utérus (**Haute Autorité de Santé, 2020**).

5. Les tests de dépistage

5.1. Test cytologique : Le frottis cervico-utérin (FCU)

Le frottis cervico-utérin est une technique de dépistage des anomalies cellulaires au niveau du col de l'utérus, le prélèvement à partir de la zone de jonction entre l'exocol et l'endocol (zone de remaniement). Le dépistage par frottis est recommandé par l'HAS en France (**Douvrier et Dalac, 2004**).

Il se fait à l'aide d'une spatule d'Ayre pour le prélèvement d'exocol et avec une cytobrosse pour l'endocol (**Hentati, 2019**). Cette analyse cytologique est effectuée en dehors des rapports sexuels, des cycles menstruels, de la pré-ovulation en absence d'infection locale, ou après des traitements oestrogéniques chez la femme ménopausée (**Giraud et Tédaniel, 2019**).

Le dépistage est fondé sur la pratique de deux examens cytologiques FCU à un an d'intervalle. Après ces deux FCU, un nouveau test trois ans plus tard est effectué si le résultat des 2 premiers tests est normal (**Hentati, 2019**).

a. Interprétation du frottis

Selon le type de FCU on fait la sélection de type cytologique :

- FCU normal : control usuel.
- FCU de qualité insuffisante : refaire l'analyse cytologique tout de suite.
- Frottis inflammatoire.
- ASC (G) US : surveillance et Control 3 mois après traitement étiologiques.
- FCU anormal : la détection des carcinomes, on distingue des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL). Deux cas de figure se présentent alors, si le FCU est normal dans le contrôle après 6 mois ; la patiente est soumise à une surveillance usuelle, si par contre il y a apparition de lésions de hautes grades (HISL) on passe à l'application de colposcopie et de la biopsie (diagnostic) (**Hentati, 2019**).

b. Les différents types de frottis

- Le frottis conventionnel ou Papanicolaou : Il consiste à un étalement de l'échantillon sur une lame de verre, suivi d'une coloration pour étude cytologique.
- Le frottis en milieu liquide ou cytologie en milieu liquide : Il consiste à un prélèvement à l'aide d'une brosse, mis en suspension dans un liquide pour analyse en couche mince. Il est plus couteux mais permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de PVH (**Douvrier et Dalac, 2004**).

6. Diagnostic

Le diagnostic est l'étude des signes et des symptômes (**Manuila et al., 2004**). Le diagnostic de toutes affections muqueuses à PVH est considéré comme étant celui d'une maladie sexuellement transmissible et aide à faire une recherche systématique d'une MST associée. Le diagnostic est fait cliniquement ou par colposcopie, qui sera confirmé par l'étude cyto-

histologique de frottis ou biopsie des lésions mises en évidence (**Douvrier et Dalac, 2004**). Le tableau 9 montre la différence entre un test de dépistage et un test de diagnostic.

Tableau 9: Différence entre un test de dépistage et un test diagnostique (Jenicek et Cléroux, 1982).

Test de dépistage	Test de diagnostique
<ul style="list-style-type: none"> • Appliqué aux personnes apparemment en bonne santé • Praticué sur des groupes • Moins précis • Moins cher • Ne constitue pas une base de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Appliqué aux personnes démontrant des troubles définis • Essentiellement individuel • Plus précis • Plus cher • Constitue une base de traitement

6.1. Diagnostic clinique

a. Spéculum

- Formes bourgeonnantes.
- Formes ulcérées.
- Formes infiltrantes (**Ouali , 2020**).

b. Touchers pelviens : touchers vaginal (TV) et touchers rectale (TR)

Permet de déterminer :

- Le volume tumoral.
- La consistance siège.
- L'étendu (**Ouali , 2020**).

c. Touchers bi digital : détermine l'état de la cloison recto-vaginale

d. Examen général

- Aires ganglionnaires.
- Examen abdominal (**Ouali , 2020**).

6.2. Diagnostic histologique

A. La colposcopie

La colposcopie est un examen sous loupe binoculaire qui permet d'avoir une vision agrandie du col avant puis après application d'acide acétique et coloration au Lugol (test de Schiller) **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

“La colposcopie est le seul examen capable d'objectiver la zone de développement de la lésion intra-épithéliale, de préciser sa topographie, de localiser et de contrôler la zone de jonction pavimentocylindrique et de noter les signes colposcopiques de gravités avant de permettre la réalisation de biopsies dirigées sur les zones suspectes” **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

Les différents types de colposcopie :

- Colposcopie sans préparation.
- Colposcopie après acide acétique.
- Colposcopie après application de Lugol.

La colposcopie n'est pas un examen de dépistage de masse, l'examen sera orienté par le frottis. La colposcopie localise les lésions et oriente la biopsie qui est le seul examen qui peut affirmer le diagnostic **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

B. La biopsie

La biopsie demeure un geste indispensable pour le diagnostic. Seules les biopsies donneront le diagnostic histologique, elles classent les lésions en fonction du niveau d'atteinte de l'épithélium.

Dans les voies génitales, les PVH sont détectés de façon variable en fonction des techniques d'identification, de l'âge de la patiente et des lésions cytologiques présentes.

La biopsie consiste à prélever un fragment de tissu vivant et à en préserver la morphologie par une fixation immédiate en vue de l'étude histologique en effectuant une analyse au microscope **(Auriol et al., 2005)**.

Les différents types de biopsie :

- La biopsie à l'emporte pièce sous colposcopie.

- La biopsie exérèse.
- L'excision à l'anse diathermique, l'excision large à l'anse de la zone de transformation, l'excision électrodiathermique à l'anse.
- L'excision au laser.
- La conisation au bistouri.
- L'hystérectomie.

Quel que soit la technique de biopsie utilisée, elle doit être suffisamment profonde pour établir le diagnostic (**Echafi, 2019**).

6.3. Tests PVH

Il est impossible de cultiver les virus *in vitro* (sauf des cas rares). Cependant, il est possible de les visualiser dans des tissus par le microscope électronique. Cette méthode est insuffisante pour connaître les différents types viraux, cela nécessite la réplication virale. Ainsi, une autre méthode repose sur la recherche des antigènes de structure par des antisérums spécifiques du genre *Papillomavirus*. La réalisation des coupes ultrafines à partir de biopsie et la révélation par des méthodes immunohistochimiques (**Douvrier et Dalac, 2004**).

6.3.1. Sérologie

Une recherche des anticorps dirigés vers des protéines non structurales se fait avec des protéines de fusion ou des peptides de synthèse (**Douvrier et Dalac, 2004**).

Avec l'exploitation des pseudoparticules virales (VLP : Virus-like particules) et des protéines structurales (L1 et L2) par expression qui entraînent l'évolution de test pour suivre et mesurer la réponse immunitaire. La réponse anti-VLP permet de sélectionner des PVH génitaux (une dizaine de types) et les PVH cutanés (cinq type) par la formation des VLP spécifiques malgré la similarité entre les VLP des génotypes proches. Puis, l'étude des anticorps monoclonaux anti-VLP pour l'étude des épitopes neutralisants. Parmi les méthodes et les analyses de la réponse humorale, on cite l'étude de la cinétique d'apparition des anticorps anti-VLP (**Douvrier et Dalac, 2004**).

6.3.2. Hybridation moléculaire

Parmi les techniques adaptées pour la mise en évidence d'ADN viral, cette technique repose sur la sélection d'ADN cible par utilisation des sondes marquées. Ces sondes employées sont spécifiques à l'ADN cible à chercher, de petites tailles le plus souvent de l'ordre de vingtaine

de bases (oligosondes), elles sont marquées par radioactivité (utilisation des éléments radioactifs comme le P 32, le S 35 et l'I 36) ou sont dites marquées aux chaudes, soit marquées par fluorescences (non chaudes) par des éléments comme : la dioxigénine, la biotine, sulfomation de la cytosine **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

Les méthodes d'hybridation moléculaire comportent des étapes telles que la détermination d'ADN double brin, l'étape d'hybridation où il existe une compatibilité entre les sondes et l'ADN du tissu. Ces méthodes permettent l'identification du type viral donc le diagnostic d'une infection à *Papillomavirus* **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

6.3.3. PCR

La PCR est une technique d'amplification d'une séquence d'ADN spécifique (cible) délimitée par deux amorces, en se servant d'une polymérase bactérienne très résistante (Taq polymérase). À cause de sa grande sensibilité, la possibilité de trouver une ou deux copies virales chez une patiente est possible ce qui écarte le problème de passer à côté d'une lésion en régression au début d'une infection. Le choix des amorces est une étape cruciale pour la spécificité et la rentabilité de la PCR. Elle utilise des séquences génomiques conservées des PVH : E1, L1, E6/E7(GP+5/GP+6, MY09/MY11, SPF) **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

6.4. Bilan radiologique : (L'échographie pelvienne et endovaginale)

L'échographie pelvienne montre une pathologie utérine ou annexielle et renseigne sur le volume tumoral cervical. Elle permet de préciser les mensurations du volume tumoral, en explorant le pelvis **(Echafi, 2019)**.

La visualisation des atteintes vaginales, paramétriales, les envahissements vésicaux et rectaux ainsi que les envahissements des cloisons recto-vaginale et vésico-vaginale est possible en utilisant de sondes endovaginales ou endorectales. L'échographie permet aussi de suivre l'évolution de la tumeur au cours du traitement **(Echafi, 2019)**.

7. Cas particulier de la femme enceinte

- La fréquence et le type de test de dépistage primaire sont les mêmes pour l'ensemble des femmes en fonction de leur âge, que chez les femmes enceintes. Un frottis cervico-utérin ne doit pas être réalisé pendant la grossesse car il peut donner des résultats erronés comme des faux positifs, surtout après la 14^{ème} semaine de grossesse **(Haute Autorité de Santé, 2013)**.

- Un frottis doit être proposé à toutes les femmes lors du premier examen prénatal, surtout chez les femmes n'ayant pas de suivi gynécologique régulier en dehors de la grossesse. (**Haute Autorité de Santé, 2013**).
- S'il y'a peu de chance que la femme revienne consulter après l'accouchement, on réalise le frottis pendant la grossesse de préférence avant la 14ème semaine.
- Si le frottis ne peut pas être réalisé lors de l'examen prénatal ou avant la 14ème semaine de grossesse, il sera proposé dans les 6 à 8 semaines après l'accouchement, lors de l'examen postnatal (**Haute Autorité de Santé, 2013**).

Conduite à tenir

Pour les femmes de moins de 30 ans, les conduites à tenir après une cytologie anormale en dépistage primaire :

- ASC-US ou LSIL : réalisation d'un nouvel examen cytologique dans les 2 à 3 mois après l'accouchement ;
- ASC-H, AGC ou HSIL : réalisation d'une colposcopie d'emblée.

Pour les femmes de 30 ans et plus, les conduites à tenir après un test PVH positif de dépistage primaire suivi d'une cytologie réflexe anormale n'ont jusqu'à présent pas fait objet de recommandation (**Haute Autorité de Santé, 2020**).

8. Limites et optimisation du dépistage

- Aucun test de dépistage n'est infaillible, mais il est important de passer régulièrement des tests pour diminuer le risque de décès dû aux cancers du col de l'utérus (**Société canadienne du cancer, 2022**).

B. Les limites du dépistage

- Le test peut parfois montrer la présence d'anomalies dans les cellules du col de l'utérus, alors que ce n'est pas le cas : les faux positifs.
- Le contraire peut aussi se produire ; le test ne montre pas la présence des anomalies pourtant elles sont présentes : les faux négatifs.
- Sur diagnostic, certains cancers du col de l'utérus ne sont pas mortels et ne diminuent en rien la qualité de vie.

- Pour un problème qui n'entraînerait pas au cancer, certaines femmes présentant des anomalies devraient passer des tests supplémentaires ou être traitées (**Société canadienne du cancer, 2022**).

C. L'optimisation du dépistage

Les lacunes du dépistage qui sont la participation sous-optimale des femmes, les tests de dépistage imparfaits, les défaillances dans le suivi des femmes ayant des résultats anormaux ; sont bien connues de tous (**Goggin et al., 2009**).

Il est important de mettre en place une approche concertée et structurée pour améliorer la qualité et l'efficacité du dépistage, être plus efficace et profiter des avancées technologiques (**Goggin et al., 2009**).

9. Vaccination anti-PVH

9.1. Principe

La seule véritable prévention consiste à prévenir l'infection des cellules de la couche basale de l'épithélium cervical des virus PVH oncogènes. À cette fin, des vaccins anti-PVH prophylactiques ont été développés et se sont révélés extrêmement efficaces (**Rakotomahenina et al., 2016**). Les premiers travaux se sont concentrés sur l'utilisation de VLP, résultant de l'auto-assemblage de la protéine de capsid L1 produite en système de levures ou de baculovirus. Ils ont donc la même morphologie que ceux des virions et les mêmes capacités antigéniques (la spécificité dépend du génotype dont est issue la protéine L1). Ne comportant pas de séquence génomique, il est donc exempt de tout risque infectieux ou oncogènes (**Hantz, 2021**).

La vaccination contre les PVH a été réalisée avec :

- Un vaccin bivalent Cervarix dirigé contre les PVH 16 et 18, ce vaccin utilise un adjuvant original, AS04, qui permet de stimuler une plus grande production d'anticorps avec des doses d'antigènes plus faibles par rapport aux adjuvants classiques à base de sels d'aluminium (**Hantz, 2021**) et une protection ciblée contre le cancer du col (**Hantz et al., 2008**).
- Un vaccin quadri-valent Gardasil dirigé contre les PVH 16, 18, 6 et 11, avec une composition à base de sels d'aluminium (**Hantz, 2021**), pour protéger contre le cancer du col et contre les condylomes (**Hantz et al., 2008**).

- Un autre vaccin a été développé, un vaccin nonavalent dirigé contre les PVH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 (Gardasil 9), ce vaccin protège contre les condylomes acuminés (PVH 6 et 11), difficiles à traiter, et contre les principaux sous-types à haut risque de cancer (PVH 6/11/16/18/31/33/45/52/58) (Emile, 2021).

Après l'injection des VLP, la réponse immunitaire (lymphocytes) stimule la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dans la circulation qui traverseront la muqueuse génitale pour neutraliser le virus à la surface de l'épithélium (Hantz, 2021). Ainsi, le vaccin empêche le virus de passer avant même qu'il ne pénètre dans sa cellule cible (Emile, 2009). Donc une vaccination le plus tôt possible, permet d'obtenir la meilleure immunogénicité (Tableau 10) (Hantz, 2021).

Tableau 10 : Caractéristiques des vaccins PVH (Hantz, 2021)

	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Antigènes	VLP PVH16, PVH18	VLP PVH6, 11, 16, 18	VLP PVH6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Système d'expression	Baculovirus	Levure	Levure
Adjuvant (µg)	ASO4: MPL (50); hydroxyde d'aluminium (500)	AAHS (225)	AAHS (500)
Indications (doses)	Filles : 11-14 ans (2) Filles : 15-19 ans (3)	Filles-garçons : 11-14 ans (2) Filles-garçons : 15-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)	Filles-garçons : 11-14 ans (2) Filles-garçons : 15-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)
Particularités	Non recommandé chez les hommes	Arrêt de fabrication en décembre 2020	Avis favorable HAS 2017
Fabricant	GSK	MSD	MSD

9.2. Schéma de vaccination

Sur le plan pratique, trois injections sont nécessaires Cervarix : 0-1-6 mois ; Gardasil : 0-2-6 mois, administrées par voie intramusculaire. La troisième injection doit être réalisée dans un délai de 12 mois suivant la première. Elle est essentielle pour garantir une immunité à long terme. Si cela n'est pas possible, le schéma vaccinal doit être reconduit à son origine (Tableau 11) (Rakotomahenina *et al.*, 2016).

Tableau 11: Schéma vaccinal anti-papillomavirus (Blin, 2020)

Vaccin utilisé	Âge d'initiation	Mois de vaccination
Cervarix	Entre 11 et 14 ans révolus	M0, M6
	Entre 15 et 19 ans révolus	M0, M2, M6
Gardasil	Entre 11 et 13 ans révolus	M0, M6
	Entre 14 et 19 ans révolus	M0, M2, M6
Gardasil 9	Entre 11 et 14 ans révolus	Deux doses espacées de six à treize mois M0, M2, M6
	Entre 15 et 19 ans révolus	

9.3. Les recommandations

Application des recommandations vaccinales aux garçons de 11 à 19 ans depuis le 1^{er} janvier 2021 :

-Vacciner tous les adolescents (filles et garçons) avec le vaccin nonavalent. Ainsi, le vaccin Gardasil 9 est destiné à l'immunisation active des individus dès l'âge de 9 ans contre les maladies PVH suivantes :

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types de PVH contenus dans le vaccin ;
- Verrues génitales (condylomes acuminés) causées par certains types de PVH spécifiques.
- Toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans, avec possibilité de rattraper les adolescents et les jeunes (hommes et femmes) de 15 à 19 ans;
- Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans (Emile, 2021).

9.4. Moyens thérapeutiques

9.4.1. La chirurgie

La chirurgie a deux objectifs : Le contrôle local de la tumeur, et possible stadification ganglionnaire par lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo aortique (Rodrigues *et al.*, 2007):

-Les ablations localisées (conisation, amputation intra-vaginale et trachélectomie élargie - exérèse des paramètres) destinée aux stades très précoces (Giraud et Tédaniel, 2019).

-L'hystérectomie totale (avec annexectomie bilatérale) s'étend quelque peu aux paramètres selon l'implication tumorale initiale, dans la plupart des cas liée à une lymphadénectomie ilio-pelvienne (**Giraud et Tédaniel, 2019**).

La chirurgie réalisée rapidement pour les lésions non invasives, de petites tumeurs ou après traitement par radiothérapie/curiethérapie (**Lanta, 2019**).

9.4.2. La radiothérapie

La radiothérapie utilise un rayonnement à haute énergie (appelé « ionisant ») pour détruire les cellules cancéreuses et est souvent administré après une intervention chirurgicale, ou avant dans certains cas. En général, une combinaison de radiothérapie externe et de curiethérapie est utilisée (**Lanta, 2019**).

a) La radiothérapie externe

La radiothérapie externe est réalisée à l'aide de la technique conformationnelle tridimensionnelle (RT-3D) ou par modulation d'intensité (RCMI) guidée par l'imagerie. Une phase préparatoire se fait par le radiothérapeute qui consiste à observer la patiente, sa tumeur et les organes à protéger (**Lanta, 2019**). Les zones exposées aux radiations sont l'utérus, les paramètres et les aires ganglionnaires pelviennes. L'irradiation vaginale est basée sur les données de l'examen clinique initial (**Scotté et al., 2008**).

b) La curiethérapie

La curiethérapie est le traitement le plus approprié, notamment pour le cancer du col de l'utérus. Endocavitaire (sondes placées dans les cavités naturelles : curiethérapie vaginale ou utérovaginale) ou interstitielle (sources implantées directement au sein de la tumeur), en cas de récurrence vaginale ou paramétriale par exemple (**Scotté et al., 2008**).

La curiethérapie utéro-vaginale intracavitaire est utilisée pour compléter la radiothérapie externe et délivre une dose plus élevée à la tumeur centro-pelvienne, et souvent pratiquée en débit pulsé, étalé sur plusieurs jours ou en haut débit en quelques fractions (**Giraud et Tédaniel, 2019**).

Les sources utilisées sont 2 ou 3 sources d'Iridium 192 (haut et bas débits) ou Cesium 137, globale (60 Gy pour les curiethérapies utéro-vaginales préopératoire, 20 Gy pour les curiethérapies vaginales post-opératoire après irradiation pelvienne) (**Scotté et al., 2008**).

9.4.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie s'adresse aux formes métastatiques (**Scotté et al., 2008**) et est administrée conjointement avec la radiothérapie externe à visée radiosensibilisante (cisplatine) (**Giraud et Tédaniel, 2019**). Les drogues les plus efficaces en termes de taux de réponses et de durée de rémission sont essentiellement les sels de platine et au 5 Fluoro-Uracile. Maintenant se développe dans les formes localisées de gros volume les chimiothérapies néoadjuvantes et particulièrement les associations radiochimiothérapiques, les cytostatiques choisis étant radiosensibilisants. La chimiothérapie néoadjuvante peut améliorer la survie de certains cas (**Scotté et al., 2008**). La chimiothérapie radiosensibilisante vise à potentialiser l'effet de la radiothérapie et à augmenter le contrôle localisé et les taux de survie. Elle est indiquée dès les stades IB2 dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante et est administrée de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit de 5 à 6 cures. Dans les formes métastatiques du cancer du col ou en cas de récurrences, une chimiothérapie palliative peut être indiquée (**Hentati, 2019**).

CHAPITRE 4 :
ÉTUDE DES PROFILS
GÉNOTYPIQUES DU PVH AU
CONGO
ET EN FRANCE

CHAPITRE 4

ÉTUDE DES PROFILS GÉNOTYPIQUES DU PVH AU CONGO ET EN FRANCE

La première étude choisie est réalisée au Congo, à Kinshasa par une équipe de chercheur (Ali *et al*), sous l'intitulé : *Profil génotypique du PVH rencontré dans l'environnement de Kinshasa : intérêt vaccinal*. Il a été publié en 2008 dans « *Médecine Tropical* ». L'objectif de cette étude est de caractériser génétiquement les souches de PVH rencontrées au Kinshasa et discuter les conséquences sur le plan de la vaccination anti-PVH.

1. Étude génotypique du PVH rencontré au Kinshasa

Pour la bonne marche de cette étude, des critères d'inclusion ont été mise en place : patientes âgées d'au moins 18 ans, consentantes et ayant compris l'intérêt de l'étude. À cet effet et sous ces critères, 272 patientes sont retenues.

Les prélèvements sont réalisés à l'aide de spéculum à usage unique et d'une cytobrosse qui, après prélèvement sera plongée dans un flacon contenant un fixateur. Les flacons sont étiquetés et conservés à 4°C. L'examen cytologique est fait à l'Hôpital Universitaire de Gand, en Belgique avec la technique de Papanicolaou.

La recherche et le génotypage du PVH ont été conduits au Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Universitaire de Gand, sur 55 cas portant des lésions dysplasiques du col de différents grades. Le génotypage a été réalisé par la technique Inno-Lipa de Glaxo-Smith-Kline pour le typage et la détection des PVH, associé à un test PCR multiplex qui permet l'identification d'une trentaine de types du PVH.

1.1. Résultat

Sur les 272 patientes examinées, 58 ont été diagnostiquées ayant des lésions dysplasiques de différents grades. Parmi les 58 cas, 3 n'ont pas été testés, 1 est testé PVH négatif et 54 sont testés PVH positifs dont 47 sont VIH positif.

Les 51 cas sont porteurs de PVH à haut risque (HR) ou à haut risque probable (HRP), 18 sont porteurs de PVH 16 ou 18. Sur 8 patientes porteuses de lésions cancéreuses, 2 sont porteuses de PVH 16 ou 18.

2. Étude des génotypes des PVH en France

La 2^e étude choisie a été réalisée par une équipe de chercheurs (Jacquard et *al*) en 2009, sous l'intitulé de : « Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH » publié dans BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

Cette étude a pour but d'identifier les différents génotypes rencontrés dans les différentes régions de France afin de produire les vaccins anti-PVH.

La collecte des échantillons s'est faite dans des différents centres d'anatomopathologies répartis dans toute la France en fonction de l'étude. Il y'a 4 différentes études :

- EDiTH I : étude de la distribution des génotypes de PVH dans les cancers invasifs du col.
- EDiTH II : étude des néoplasies intra-épithéliales de haut grade CIN 2/3 du col
- EDiTH III : étude des lésions de bas grades ou LSIL du col.
- EDiTH IV : étude des condylomes acuminés externe.

Le programme de génotypage PVH a été initié par Sanofi Pasteur MSD en France dès 2006, dans les laboratoires de biologie cellulaire et moléculaire en utilisant la technique d'Inno-LiPA qui recherche une vingtaine de génotype. 400 à 500 échantillons ont été utilisés dans chacune de ces études. Ce programme a permis le recrutement et l'analyse de la distribution des génotypes de PVH avant la mise en place de la vaccination, cela permettra aussi de connaître l'impact de la vaccination dans le pays.

2.1. Résultat

- EDiTH I : 516 cas ; âge médian 50 ans ; la prévalence des PVH est de 97,1 % et la prévalence de l'infection multiple est de 22 % ; le génotype majoritaire est le PVH 16 avec 73 %, PVH 18 avec 19 %, PVH 31 avec 7 % et PVH 33 avec 4 %.
- EDiTH II : 493 cas ; âge médian 37 ans ; la prévalence des PVH est de 98.2 % et la prévalence de l'infection multiple est de 31 % ; le PVH 16 est le plus fréquent avec 62 % suivi du PVH 31 avec 15 %, PVH 33 avec 12 % et PVH 52 avec 9 %.

- EDiTH III : 397 cas ; âge médian 31 ans ; la prévalence des PVH est de 98,2 % et la prévalence de l'infection multiple est de 50 % ; le PVH majoritaire est 66 avec 25 %, PVH 16 avec 21 %, PVH 53 avec 18 % et PVH 51 avec 17 %.
- EDiTH IV : 423 cas ; âge médian 30 ans ; la prévalence des PVH est 98,8 % et la prévalence de l'infection multiple est de 32 % ; Le génotype le plus fréquent est le PVH 6 avec 68 %, PVH 11 avec 16 %, PVH 51 avec 8 %.

Les génotypes 16 et 18 sont principalement observés dans les cancers du col de l'utérus (82 %) et dans les lésions précurseurs (64 %) et les génotypes 6 et 11 sont associés aux condylomes (83 %) et dans les LSIL à faible pourcentage (8,3 %).

3. Comparaison de ces deux études

Les deux études ont pour objectif la recherche des génotypes de PVH, l'une à Kinshasa et l'autre en France. Les résultats des deux études nous ont permis de connaître les différents PVH rencontrés au Kinshasa et en France mais aussi ceux ayant un haut risque oncogène dans ces pays.

Les deux études ont utilisé la même technique de prélèvement (Frottis) et de génotypage Inno-Lipa mais la 1^{ère} étude a additionné le test de PCR multiplex.

La première étude a été réalisée pour connaître les conséquences de la vaccination sur la population de Congo. Par contre, la deuxième étude a été réalisée afin de produire les vaccins anti-PVH en France.

Les deux études nous ont permis de constater que la prévalence des PVH peut varier d'un pays à l'autre. Le PVH 68 qui a une faible prévalence en France (2 à 3 %), a une forte prévalence au Kinshasa (13 %). D'après les résultats, le PVH responsable des cancers du col de l'utérus au Congo n'est pas celui qui cause ce cancer en France. Au Congo, le PVH 68 a la plus forte fréquence, cependant en France c'est les PVH 16 et 18 qui ont les prévalences majoritaires. De part le monde, il a toujours été dit que le PVH 16 et 18 sont à la base du cancer du col de l'utérus, force est de constater que ce n'est pas le cas du Congo. Le PVH est ubiquitaire et résistant à l'environnement. Que s'est-t-il donc passé pour que ça ne soit pas le même PVH à la base du cancer du col utérin dans les deux pays ? Selon nos connaissances, il existe un phénomène très important au niveau des génomes des microorganismes qui est le réarrangement. Ce mécanisme permet la modification de l'information génétique pour l'adaptation du virus.

La première étude a remis en cause l'efficacité du vaccin anti-PVH dans certains pays en voie de développement.

La deuxième étude a considéré qu'avec une couverture vaccinale maximale du vaccin quadrivalent dirigé contre les PVH 6, 11, 16 et 18 cela préviendrait de 71 % à 82 % des cancers invasifs si les jeunes filles vaccinées n'ont aucune infection en cours.

On peut conclure que l'efficacité du vaccin dépend de la distribution des génotypes de PVH d'un pays à un autre. Des études plus importantes doivent être réalisées dans chaque pays surtout en Afrique pour connaître les génotypes ayant une forte prévalence avant l'utilisation du vaccin. Si le génotype est différent de celui contre lequel le vaccin agit, alors on doit produire des nouveaux vaccins.

Conclusion et perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le cancer du col utérin est un problème majeur de santé publique surtout dans les pays en voie de développement. Il concerne les femmes sexuellement actives ayant entre 25 et 65 ans, et est plus fréquent chez les jeunes femmes.

L'infection sexuellement transmissible la plus fréquente est l'infection par les PVH, qui est le plus souvent asymptomatique et synonyme d'activité sexuelle surtout chez la jeune femme. Le PVH est nécessaire mais pas suffisant pour l'apparition du cancer du col, mais l'interaction du PVH avec plusieurs cofacteurs tels que les facteurs endogènes et les facteurs environnementaux contribuent aux processus.

Le traitement dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. Les méthodes thérapeutiques sont la chirurgie et la radiothérapie.

La pratique régulière du FCV permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter avant leur évolution. L'utilisation des tests PVH seul ou en association avec le frottis permet de réduire les nombres des faux positifs et des faux négatifs.

La vaccination anti PVH est la première stratégie de prévention car elle se fait à l'adolescence avant les rapports sexuels.

Une campagne de sensibilisation doit être faite pour parler des risques du cancer du col et comment l'éviter, sur l'importance des frottis et de la vaccination anti PVH surtout dans les pays en voie de développement. Ce sujet ne doit plus être tabou car c'est un véritable fléau en Afrique. Les dépistages et les vaccins doivent être gratuits pour permettre l'accès à tous. Des nouvelles études doivent être réalisées pour confirmer la fiabilité des vaccins en Afrique. Le succès des stratégies pour éliminer le cancer du col de l'utérus dépend de la volonté politique, des actions et des investissements menés par les pays et la solidarité mondiale. L'objectif est de réduire au maximum les nouveaux cas et les décès dû aux cancers du col de l'utérus.

Ensemble, nous pouvons y arriver!

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Akom, E., & Venne, S. (2002). L'infection au virus du papillome humain (VPH). 157p. Institut national de santé publique.
<http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/50417>
- Alain, S., Hantz, S., & Denis, F. (2010). Papillomavirus : Les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 13(1), 5-19. <https://doi.org/10.1684/mtp.2010.0275>.
- Albertini, A.-F., Genestie, C., & Lefranc, J.-P. (2013). *Tumeurs du col utérin* (Université Médicale Virtuelle Francophone). UMVF.
<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Item+297+%28ex+item+147%29+%E2%80%93+Tumeurs++du+col+ut%C3%A9rin++Coll%C3%A8ge+Fran%C3%A7ais+des+Pathologistes+%28C+oPath%29++2013>.
- Aubin, F., Martin, M., Puzenat, E., Magy-Bertrand, N., Segondy, M., Riethmuller, D., & Wendling, D. (2011). Infection génitale à papillomavirus humain au cours des maladies auto-inflammatoires et/ou auto-immunes. *Revue du Rhumatisme*, 78(4), 313-318. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2010.11.005>.
- Auriol, M., & Le Naour, G. (2005). Biopsie. *EMC - Stomatologie*, 1(1), 8-20.
<https://doi.org/10.1016/j.emcsto.2004.12.002>.
- Azais, H., Canlorbe, G., Belghiti, J., Nikpayam, M., Mergui, J.L., & Uzan, C. (2019). Lésions pré-invasives et cancer du col de l'utérus durant la grossesse. *EMC-Gynécologie*, 14(3), 605-A-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(19\)90022-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(19)90022-3).

Badoual, C., & Jacopin, S. (2022). *Qu'est-ce qu'un cancer du col de l'utérus ?* Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-col-uterus/quest-ce-quun-cancer-col-uterus>. page consultée le 10/02/2022.

Beaudin, S., Naspetti, M., & Montixi, C. (2015). Les papillomavirus humains : Actualisation des connaissances : dossier scientifique à destination des enseignants (école normale supérieure de Lyon). institut français de l'éducation-ACCES.75p.<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunitet-vaccination/thematiques/virus-et-immunite/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>.

Bernichon, E., Espenel, S., Méry, B., Trone, J. C., Rehalia-Blanchard, A., He, Y. M., Rancoule, C., & Magné, N. (2019). Le papillomavirus : Implications carcinologiques et mesures préventives. *La Presse Médicale*, 48(7, Part 1), 756-766. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.05.019>.

Blin, A. (2020). Prévenir les infections à papillomavirus humains. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.12.005>

Boutebba, F. (2012). Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus a propos de 100 cas [Thèse de doctorat en sciences medicales]. université de constantine.112p.

VIDAL. (2021). Cancer du col de l'utérus—Symptômes, causes, traitements et prévention. <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-col-uterus.html>.

Collège de Haute Autorité de Santé. (2019). Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double

immuno-marquage p16/Ki67.234p.(santé publique france). santé publique france. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/synthese_hpv.pdf.

Douvier, S., & Dalac, S. (2004). Infections à papillomavirus. *EMC - Maladies Infectieuses*, 1(4), 235-261. <https://doi.org/10.1016/j.emcmi.2004.08.001>

Duport, N., Heard, I., Barré, S., & Woronoff, A.S. (2014). Le cancer du col de l'utérus : État de connaissances en 2014. *bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 13-14-15, 220-221.

http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/13-14-15/pdf/2014_13-14-15.pdf.

Echafi, Y. (2019). *Cancer du col de l'utérus etude anatomopathologie* [Thèse de doctorat en médecine, université CADI AYYAD].148p.

<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these139-19.pdf>

Einstein, M. H., Schiller, J. T., Viscidi, R. P., Strickler, H. D., Coursaget, P., Tan, T., Halsey, N., & Jenkins, D. (2009). Clinician's guide to human papillomavirus immunology : Knowns and unknowns. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(6), 347-356. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2).

El Moudjahid. (2009). Programme national de lutte contre le cancer du col de l'utérus (2001/2007) : 200 000 frottis réalisés ; 5 millions de femmes algériennes appelées à effectuer un frottis. *Revue de presse*.

<http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=8107#:~:text=En%20Alg%C3%A9rie%2C%20le%20cancer%20du,femmes%2C%20apr%C3%A8s%20celui%20du%20sein>.

- Emile, C. (2009). Infection à papillomavirus (HPV), cancer de l'utérus et vaccination. *Option/Bio*, 20(417), 10-11. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(09\)70107-2](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(09)70107-2).
- Emile, C. (2021). Infections à papillomavirus : Actualités sur le dépistage et la vaccination. *Option/Bio*, 32(635-636), 21-23. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(21\)00137-9](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(21)00137-9).
- Sebban, E. (2019). Quels sont les facteurs de risques du Cancer du col de l'utérus?. <https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-col-uterin/diagnostic-cancer-col-uterin/facteurs-de-risque-de-developper-un-cancer-du-col-uterin-2/>.
- Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., & Quereux, C. (2010). Papillomavirus humain (HPV) : Comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 38(3), 199-204. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.01.003>
- Giraud, P., & Trédaniel, J. (2019). *Cancérologie* (2e éd. actualisée). Med-Line éditions. 420p.
- Goggin, P., Mayrand, M.-H., Auger, M.(2009). Avis sur l'optimisation du dépistage du cancer du col utérin au Québec. Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique Québec. https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/915_AvisOptDepCancerCol.pdf.
- Hantz, S. (2021). Papillomavirus humains : Dépistage et prévention. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(530), 60-70. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00070-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00070-8).

- Hantz, S., Alain, S., & Denis, F. (2006). Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : Enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 34(7-8), 647-655. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.05.008>
- Hantz, S., Alain, S., & Denis, F. (2008). Vaccination antipapillomavirus. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 32(5, Part 2), S221-S230. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.04.014>
- Haute Autorité de Santé. (2013). *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS)*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf
- Haute Autorité de Santé. (2020). *Le dépistage du cancer du col de l'utérus en pratique* (Institut national du cancer (INCa)). <https://www.e-cancer.fr/content/download/307096/4383798/file/Outil-Pratique-Uterus-2021-@%20DEF%2012032021.pdf>
- Hentati, N. (2019). *Cancer du col de l'utérus Etiopathogénie, Diagnostic, Orientations Thérapeutiques*. [faculté de médecine de Sfax]. <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/13%20cancer%20du%20col%20de%20uterus2020.pdf>
- Institut national du cancer. (2022). *Cancers du col de l'utérus*. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Cancers-du-col-de-l-uterus>
- Jenicek, M., & Cleroux, R. (1982). *Epidémiologie : Principes, techniques, applications—Résultats de votre recherche—Banque de données en santé*

publique (Edisem, Saint-Hyacinthe). <https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=5915>

Journal des femmes santé. (2020). *3 symptômes d'alerte du cancer du col de l'utérus*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2667193-cancer-col-uterus-symptomes-alerte-premiers-signes-saignement-perde-douleurs-age-depistage/>

Kodio, A. (2020). *Prévalence de l'infection à papillomavirus et des lésions précancéreuses du col de l'utérus à Sikasso [en ligne]. thèse de doctorat d'état de docteur en médecine* [Thèse de doctorat d'état de docteur en médecine, université des sciences, des techniques, des technologies de Bamako].91p. <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/3826/20M118.pdf>

Labalte, C. (2015). *L'impact de la polémique médiatisée entourant le vaccin quadrivalent antipapillomavirus sur le choix vaccinal : Étude quantitative auprès de 161 parents de jeunes filles concernées*. [Thèse de doctorat d'état de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard- Lyon 1].101p. http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/5b1297be-b1a9-4c3e-b00e-b6f5a748e86b/blobholder:0/THm_2015_LABALTE_Cecilia.pdf

Lanta, M. (2019). *Le cancer du col de l'utérus*. IMAGYN.36p. https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer-col-uterus_2019-09.pdf

Lepiller, Q., Puget, L., Debernardi, A., & Prétet, J. L. (2021). Infections à papillomavirus humains et lésions associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 34(3), 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2021.02.003>

Louie, K., Didelot, M.-N., Damay, A., Nagot, N., Mayaud, P., & Segondy, M. (2008). Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : Aspects

épidémiologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(405), 27-34.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74275-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74275-8)

Monsonégo, J. (2007). *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer. 528p. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-287-72066-6>

Mahnane, A. (2005). *Le cancer du col de l'utérin dans la Wilaya de Sétif :Epidémiologie et mise en place d'un réseau de dépistage* [Thèse de doctorat d'état de docteur en sciences médicales]. université de constantine faculté de médecine. 191p.

Manuila, L., Nicoulin, M., Lewalle, P., & Papo, T. (2004). *Dictionnaire médical Manuila*. Elsevier Masson.

Monsonégo, J. (2007). *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-287-72066-6>

Mougin, C., Bernard, B., & Lab, M. (1997). Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Annales de Biologie Clinique*, 55(6), 555-563. [https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/biologie_des_infections_a_papillomavirus._i._caracteristiques_generales_50821/article.phtml)

[docs/biologie_des_infections_a_papillomavirus._i._caracteristiques_generales_50821/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/biologie_des_infections_a_papillomavirus._i._caracteristiques_generales_50821/article.phtml)

Nyitray, A. G., Lin, H.Y., Fulp, W. J., Chang, M., Menezes, L., Lu, B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Gage, C., Galindo, C. M., & Giuliano, A. R. (2013). The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. *Journal of Infectious Diseases*, 209(7), 1007-1015. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit615>

OMS. (2019). L'Afrique progresse vers l'objectif d'éliminer le cancer du col de l'utérus. Bureau régional pour l'Afrique.

<https://www.afro.who.int/fr/news/lafrique-progresse-vers-lobjectif-deliminer-le-cancer-du-col-de-luterus>

OMS. (2022). *Cancer du col de l'utérus*. Organisation mondiale de la Santé.

<https://www.who.int/fr/health-topics/cervical-cancer>

OMS. (2017). La lutte contre le cancer du col de l'utérus : Guide des pratiques essentielles (2e éd). Organisation mondiale de la Santé.446p.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254713>

OMS. (2022). *Cancer du col de l'utérus*. Organisation mondiale de la Santé.

[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=Papillomavirus%20humain%20\(PVH\)%20et%20cancer%20du%20col%20de%20l'ut%C3%A9rus&text=Plus%20de%2090%20%25%20des%20personnes,une%20infection%20par%20le%20PVH.](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=Papillomavirus%20humain%20(PVH)%20et%20cancer%20du%20col%20de%20l'ut%C3%A9rus&text=Plus%20de%2090%20%25%20des%20personnes,une%20infection%20par%20le%20PVH.)

Ouali, M. (2020). Le cancer du col utérin, cours 5 emme medecine.

Pasquier, C., Bertagnoli, S., Messud-Petit, F., & Izopet, J. (2005). *Virologie humaine et animale* .Sciences sup.280p.

Prézet, J. L., Charlot, J. F., & Mougin, C. (2007). Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains HPV. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, *191*(3), 611-623. [https://doi.org/10.1016/S0001-](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33048-1)

[4079\(19\)33048-1](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)33048-1)

Rakotomahenina, H., Bonneau, C., Ramanah, R., Rouzier, R., Brun, J.-L., & Riethmuller, D. (2016). Epidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. *11*(1), 605-A-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064\(15\)57562-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-1064(15)57562-2).

Rappillard, A. (2010). *Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus*
[Thèse de doctorat d'état de docteur en pharmacie, Université Claude
Bernard]. 218p. [http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/cf1a7b72-
be63-45c4-935f-
0a330e4255ed/blobholder:0/THph_2010_RAPPILLARD_Audrey.pdf](http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/cf1a7b72-be63-45c4-935f-0a330e4255ed/blobholder:0/THph_2010_RAPPILLARD_Audrey.pdf)

Riethmuller, D., Schaal, J. P., & Mougin, C. (2002). Épidémiologie et histoire
naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie
Obstétrique & Fertilité*, 30(2), 139-146. [https://doi.org/10.1016/S1297-
9589\(01\)00282-X](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00282-X)

Robert, F. (2016). Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les
femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin :
Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et
du prélèvement urinaire . [Thèse de doctorat d'état de docteur en pharmacie,
Université de Poitiers]. 100p. [http://nuxeo.edel.univ
poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/56043ac5-83b2-4ec3-8159-955c4347c1f6](http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/56043ac5-83b2-4ec3-8159-955c4347c1f6)

Rodrigues, M., Lhommé, C., Haie-Meder, C., Morice, P., Duvillard, P., &
Pautier, P. (2007). Stratégie thérapeutique dans le cancer du col utérin. *La
Lettre du Cancérologue*, XVI(5), 165-170.
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13211.pdf>

Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz,
V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación
del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del
Seguro Social*, 53(S2), 166-171. [https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-
2015/ims152h.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf)

Scotté, F., Colonna, P., & Andrieu, J. M. (2008). *Cancérologie*. Ellipses.316p.

Segondy, M. (2008). Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(405), 23-25.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74274-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74274-6)

Sellers, J. W., Sankaranarayanan, R. (2004). *Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales : Manuel à L'usage des débutants*. Centre international de recherche sur le cancer.Lyon.142p.

<https://screening.iarc.fr/doc/colpofrmanual.pdf>

Société canadienne du cancer. (2022). Test de dépistage du virus du papillome humain (VPH) | Société canadienne du cancer.

<https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/human-papillomavirus-hpv-test>.

Jacopin, S. (2022). Qu'est-ce qu'un cancer du col de l'utérus ? Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-col-uterus/quest-ce-quun-cancer-col-uterus>

Trottier, H., Mahmud, S., Costa, M. C., Sobrinho, J. P., Duarte-Franco, E., Rohan, T. E., Ferenczy, A., Villa, L. L., & Franco, E. L. (2006). Human Papillomavirus Infections with Multiple Types and Risk of Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(7), 1274-1280.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0129>.

OMS. (2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. World Health Organization.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583>.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : KOURTELI Racha
ALMI Saïda
ABOUBACAR Hadjaratou

Papillomavirus et le cancer du col de l'utérus

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes

Le papillomavirus humain est l'un des virus les plus transmis. Il représente 5 à 10% de la totalité des cancers et est le premier à causer le cancer du col de l'utérus. Les infections à PVH sont pour la plupart inapparente et transitoire mais une infection génitale persistante par certains génotypes viraux en association à divers cofacteurs peut conduire au développement d'un cancer invasif. Le cancer du col utérin est un cancer particulier, c'est une maladie sexuellement transmissible. Son dépistage est réalisé par une technique simple et approuvée qui est le frottis cervico-utérin. Sa prévention est assurée par une stratégie vaccinale anti-PVH qui cible les jeunes filles de 11 à 15ans avant l'activité sexuelle. L'objectif de ce travail est d'étudier le PVH et son rapport avec le cancer du col de l'utérus ; Comment une infection à PVH évolue en cancer ? Les symptômes ? La prévention et le traitement ? Et dans un second temps une étude analytique concernant le génotypage du PVH et l'impact du vaccin quadrivalent sur les pays en développement n'ayant pas fait d'étude génotypique avant l'utilisation du vaccin.

Mots-clefs : Papillomavirus humain, Cancer du col de l'utérus, Prévention.

Encadrante : Arabet Dallel (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Boudemagh Allaoueddine (Pr-Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Gaci Meriem (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).