

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple-Un Bu Une Foi

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES



ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

U.S.T.T.B

FACULTÉ DE MÉDECINE
ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

F.M.O.S



ANNÉE UNIVERSITAIRE 2022-2023 N°.....

ASSOCIATION DU POLYMORPHISME DE LA
DUPLICATION DE 16 BP DANS L'INTRON 3 DU
GENE TP53 AVEC LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN
DANS LE DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE
L'UTERUS CHEZ LES FEMMES SEROPOSITIVES
AU MALI.

Présentée et Soutenue publiquement le 27/12/2023 devant la Faculté de
Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par :

M. Seydou Dit Mofa SOUMOUNOU

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(DIPLÔME D'ÉTAT)

JURY

Président :	M. Cheick Bougadari TRAORE	Professeur
Membre :	M. Madani LY	Médecin
Co-directeur :	M. Brehima DIAKITE	Maître de Conférences
Directeur :	M. Yaya KASSOGUE	Maître de Conférences

DEDICACES

Je dédie ce travail

A ALLAH LE TOUT PUISSANT

Le miséricorde Dieu, Omniscient, Omniprésent, Omnipotent pour que la paix règne sur terre.

A la mémoire de mon Père, Feu Boua SOUMOUNOU, Nous remercions le tout Puissant de t'avoir comme père, un exemple pour nous à suivre avec fierté. Merci pour la bonne éducation et le meilleur encadrement, sans toi je ne serai là aujourd'hui. Malheureusement cher père, je souhaitais te voir assister à cet évènement heureux, mais tout ce que Dieu fait est bon ; j'aimerais t'offrir ce travail en guise de ma reconnaissance et de mon amour. Que Dieu t'accueille dans son paradis.

A ma mère Aissata COULIBALY, mère de tous les enfants, je suis fier d'être ton fils, mon affection pour toi reste inconditionnelle. Tu as cultivé en moi la tolérance et l'amour du prochain. Que dieu te donne longue vie pour me voir encore grandir.

A mon père Ely SOUMOUNOU, celui que j'ai toujours considéré comme mon propre père, ce que je suis aujourd'hui c'est grâce à votre formation depuis la base, sans laquelle je ne serai pas là. Je te le dédie en signe de gratitude pour toute la foi que tu as placée en moi. Que Dieu vous donne une longue vie en bonne santé.

A mes frères et sœurs : Ladjji SOUMOUNOU, Ibrahima SOUMOUNOU, Nouhoum SOUMOUNOU, Madou SOUMOUNOU, Paye SOUMOUNOU, Agna SOUMOUNOU, Fatoumata SOUMOUNOU, Niéleba SOUMOUNOU, Yah SOUMOUNOU, vous êtes et vous serez à tous les instants de la vie mes premiers compagnons. Je prie le tout puissant de fructifier davantage nos relations.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Dr Oumar KASSOGUE : Sans qui ce travail n'aurait pu avoir de valeur, c'est le lieu de te remercier pour la qualité de la formation, grâce à toi je connais un peu en génétique et les techniques de laboratoire et les outils informatiques.

Toute l'équipe du CREFPAM : Dr Aïssata COULIBALY, Dr Ban TRAORÉ, Dr Modibo DIARRA, Dr Oumar KASSOGUÉ, Dr Soungou K BORÉ, Dr Haby KONATÉ, Dr Fousseyni DIARRA, Dr Aïssata MAÏGA, Mahamane Talphi DIAKITÉ, Kadidiatou CISSÉ, Assitan KONÉ, Mariam DIALLO, Paul KOUDADJÉ, Amadou GARIKO, Mamadou BOLY, Elvire BOTOKOU, Hervé KOUMBÉDJÉ, AKPADJA Kossi le Grand, Youssef Niankoro TANGARA, Mariama GAKOU, Massa COULIBALY, Amadou KEITA...Je n'aurais pas pu mieux espérer comme équipe. Votre générosité, votre sociabilité et votre implication dans l'avenir de votre prochain sont des dispositions qui nous auront marqué tout au long de cet agréable chemin. Il serait difficile de citer chacun nommément indiquant son rôle joué, soyez juste assurés de mon affection et de mon inébranlable reconnaissance.

La famille SOUMOUNOU à Bamako : Pour l'accueil, le soutien, la tolérance avec lesquels vous avez supporté mes caprices. Que le tout puissant vous accorde le paradis pour l'aide, l'amour et la sincérité dont vous avez fait preuve à mon égard.

Mes maîtres : Pr Check Boukadari TRAORE, Pr Guimogo DOLO, Pr Brehima DIAKITE, Pr Yaya KASSOGUÉ, Pr Mamoudou MAIGA, merci pour la disponibilité, la formation et la rigueur reçues auprès de vous.

A mes frères de cœur : Mamadou KONTÉ, Bekaye SANGARÉ, Fassou KONÉ.

A mes neveux et nièces : MOHAMED SOUMOUNOU, Foumata SOUMOUNOU, Bintou SOUMOUNOU, Fodia COULIBALY, Soro COULIBALY, Tenin COULIBALY.

A mes amis : Dr Sekou KANTÉ, Dr sidi SANOGO, interne Ousmane I DIARRA, Interne Mamadou SYLLA, Demba DIAKITE, Mr Mamadou TRAORÉ, Mr Nouhoum DIALLO, Mr Gouro DJIKA.

A la 13ème promotion du numéris clausus Promotion Aliou DIALLO, je souhaite à chacun d'entre nous une longue vie, pleine de bonheur, de succès, soyons et demeurons des exemples partout où nous serons.

A tous ceux qui m'ont enseigné particulièrement (Bakary TRAORE BEF, Ichiaka KONATÉ, Madame Soumaoro BAMBA) Où que vous vous trouvez je vous rends hommage et vous remercie infiniment pour tous les efforts consentis. J'espère qu'un jour vous lirez cette thèse.

Au personnel enseignant de la FMOS : merci à tous pour les connaissances transmises.

Aux chercheurs du ICER-Mali particulièrement le personnel de leishmaniose Dr Salif Thiam,
Dr Younoussa ZIGUIMÉ, Mr Daouda OUOLOGUEM, Mr Alassane dit ASSITOUN.

A tous les informaticiens d'ICER-Mali : Sidy SOUMARÉ, Madame SOUMARÉ Salimata
TRAORÉ, Amadou DIALLO et Mady DIARRA.

A tout le personnel du CSRéf de Kalaban Coro

**A tous ceux qui ont participé de loin et de prêt à la réalisation de cette thèse et que j'ai oublié
de mentionner leurs noms. Merci**

A NOTRE MAITRE PRESIDENT DU JURY

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ❖ **Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la FMOS ;**
- ❖ **Chef de service du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G ;**
- ❖ **Chef de département d'enseignement de recherche (DER) des Sciences fondamentales à la F.M.O.S ;**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU du Point G ;**
- ❖ **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali ;**
- ❖ **Président de la Société Malienne de Pathologie (S.M.P) ;**
- ❖ **Directeur du Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).**

Cher maître,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Nous vous remercions de nous avoir fait partager la richesse de vos connaissances. Vos remarquables qualités scientifiques et humaines, ont toujours suscité notre admiration et font de vous un maître apprécié et respecté de tous. Soyez assuré, cher maître, de notre profond respect.

A MON MAITRE ET MEMBRE DU JIRY

Docteur Madani LY

- ❖ **Médecin spécialiste en Oncologie médicale ;**
- ❖ **Ancien praticien hospitalier au service d'hématologie et oncologie médical du CHU Point G ;**
- ❖ **Ancien chef du service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg ;**
- ❖ **Secrétaire administratif de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO) ;**
- ❖ **Vice-Président de l'association ONCOMALI ;**
- ❖ **Chef du service d'oncologie du forum médical ;**
- ❖ **Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).**

Cher maître,

C'est un honneur de vous compter parmi ce jury

Nous vous remercions d'avoir aimablement accepté de juger notre travail. Nous avons été séduits par vos qualités d'homme de science ainsi que la simplicité, la clarté et la rigueur de vos enseignements. Vos qualités scientifiques et votre modestie nous ont profondément marqués. Veuillez accepter notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE

MC Bréhima DIAKITÉ

- ❖ **Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;**
- ❖ **PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;**
- ❖ **DU en conseil génétique ;**
- ❖ **Membre du comité scientifique de l'organisation africaine pour la recherche et la formation sur le cancer (AORTIC) ;**
- ❖ **Lauréat de Harvard, Boston University, and University of New Mexico (HBNU) ;**
- ❖ **Lauréat 2019 Catalyser project of Northwestern university de la recherche génétique et épigénétique sur le cancer du sein au Mali ;**
- ❖ **Prix meilleur abstract 2023, institute of global health, NU, USA ;**
- ❖ **Lauréat big cat 2023, American Associate Cancer Research, USA;**
- ❖ **Co-investigateur des projets D43 et UO1**
- ❖ **Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).**

Cher maître,

C'est un honneur de vous avoir comme enseignant et formateur durant ce travail que vous nous avez confié. Vous n'avez ménagé aucun effort pour que ce travail soit réalisé.

Nous apprécions de vous, votre humilité, votre rigueur scientifique et le souci de la formation de qualité de vos étudiants.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre respect et admiration.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

MC Yaya KASSOGUÉ

- ❖ **Maître de conférences en Génétique et Pathologie Moléculaire à la FMOS ;**
- ❖ **PhD en Génétique et Pathologie Moléculaire ;**
- ❖ **Lauréat du prix de thèse Pharo 2009, Marseille, France ;**
- ❖ **Investigateur principal du projet « Etude de la pharmacogénétique des ARVs au Mali, Afrique de l'Ouest » ;**
- ❖ **Co-investigateur des projets D43 et UO1 ;**
- ❖ **Chercheur au Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires (CREFPAM).**

Cher maître,

Je tiens tout particulièrement à vous remercier de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse. Merci également pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre patience et votre sens de l'écoute. Votre soutien et votre aide, toujours dans la bonne humeur, m'ont été très précieux. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de notre plus profonde reconnaissance.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Arg72Pro : remplacement de l'arginine par la proline en position 72

ARN: acide ribonucléique

CD4⁺: Cluster of differentiation 4

CD8⁺ : Cluster of différenciation 8

CREFPAM : centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires

D43 : infections associées au cancer

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

FMOS-FAPH : Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et la Faculté de Pharmacie

H₂O : oxyde de dihydrogène

HSV-2 : virus herpès simplex

IST : infection sexuellement transmissible

JPE : jonction pavimato-epidermoïde

MgCl₂ : Chlorure de magnésium

ml : millilitre

mM : Milli mole

NaCl : Chlorure de sodium

Ng: Nanogramme

nM: Nanomètre

NIH: *national institute of health*

P53 : protéine 53

Pb : paire de bases

PCR : *polymerase chain reaction*

PIN3 : Polymorphisme dans l'intron 3

PK: Protease-K

Pm: Pico mole

RBC : Red Blood Cell

SIDA : syndrome d'immuno- déficience acquise

Taq : *Thermus aquaticus*

TP53 : protéine supprimeur de tumeur

U : Unité

UV : Ultraviolet

USTTB : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPH : Virus à papillome humain

X^2 : Chi carré

μl : microlitre

μm : micromètre

Table des matières

1	Introduction	1
2	Objectifs	3
2.1	Objectif général	3
2.2	Objectifs spécifiques	3
3	Généralités	4
3.1	Gène TP53	4
3.2	Rôle de TP53 dans la protection du génome humain	5
3.3	Mutations génétiques	5
3.3.1	Définition	5
3.3.2	Mutation ponctuelle	5
3.3.3	Polymorphisme	6
3.3.4	Duplication	6
3.4	Virus à papillome humain (VPH)	6
3.4.1	Rappel sur les VPH	6
3.5	Virus à papillome humain (VPH)	9
3.6	Mécanisme de la persistance du virus papillome humain (VPH)	11
3.7	Structure du col de l'utérus	12
3.8	Immunodépression due au VIH	13
3.9	Liens VPH-VIH	14
3.10	Association de la coïnfection (VPH ; VIH) et le polymorphisme de TP53 et le risque du cancer cervical 15	
4	Matériel et méthodes	17
4.1	Cadre d'étude	17
4.2	Lieu et période de l'étude	17
4.3	Population d'étude	19
4.4	Type et période d'étude	20
4.5	Echantillonnage	20
4.5.1	Critères d'inclusion	20
4.5.2	Critères de non-inclusion	20
4.5.3	Matériel de travail	20
4.5.4	Organisation du travail :	21
4.6	Typage du VPH	21
4.7	Analyse génétique	22
4.7.1	Extraction d'ADN génomique	22
4.7.2	Control de qualité et de quantité d'ADN	23
4.7.3	Génotypage du polymorphisme PIN3	23
4.7.4	Principe de la PCR	24
4.7.5	Préparation des produits PCR	24
4.7.6	Condition d'amplification de PIN3	24
4.7.7	Révélation sur le gel d'agarose	25
4.7.8	Interprétation des différents profils génotypiques	25

4.8	Saisie et analyse des données	25
5	Résultats	26
6	Commentaires et discussion	41
6.1	Distribution du VPH et les sous-types du VPH dans la population étudiée	41
6.2	Distribution génotypique et allélique de PIN3 du gène TP53 dans les infections du VPH et les facteurs sociodémographiques et cliniques de nos participantes.....	42
7	Conclusion.....	44
8	Recommandations.....	45
8.1	Aux autorités politiques et administratives.....	45
8.2	Aux chercheurs.....	45
8.3	A la population.....	45
9	Bibliographie.....	46
Annexes	50
	Fiche signalitique	50
	Serment d’Hippocrate	52

Liste des figures

Figure 1 : La voie p53 et de son mécanisme d'action lors de la réparation des dommages de l'ADN et de la progression du cycle cellulaire (15).....	4
Figure 2 : les mutations ponctuelles (16)	5
Figure 3 : Arbre phylogénétique des virus à papillome humains et virus à papillome animaux(18)	7
Figure 4 : Cycle infectieux de VPH(22).....	10
Figure 5 : Clairance de l'infection HP (23).....	12
Figure 6 : Cycle cellulaire du VPH (24).....	12
Figure 7 : Structure du col de utérus et ces muqueuses (25)	13
Figure 8 : Mécanisme du VIH (27)	14
Figure 9 : Nombre de nouveaux cas d'infection à VIH et de cancer du col de l'utérus HPV induit dans les pays en voie de développement en 2018 (29).....	15
Figure 10 : Profil génotypique de la duplication de 16 bp de PIN3 du gène TP53	27
Figure 11 : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction des sous-types de VPH.....	33
Figure 12 : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon l'âge des participantes.....	33
Figure 13 : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon le niveau d'instruction.....	35
Figure 14 : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon régime matrimonial.	38
Figure 15 : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le VPH selon la parité.	39

Liste des tableaux

Tableau I : Distribution des types d'VPH selon leur tropisme tissulaire.....	8
Tableau II : Ancienne classification des types d'HPV selon leur pouvoir oncogénique.....	8
Tableau III : Nouvelle classification des VPH selon l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC), dernière mise à jour 7 avril 2015.....	9
Tableau IV : Conditions d'amplification des gènes	24
Tableau V : Répartition des participantes selon l'infection par le virus du papillome humain (VPH).....	26
Tableau VI : Répartition selon les sous-types d'infection par le virus du papillome humain.	26
Tableau VII : Distribution génotypique du polymorphisme PIN3 du gène TP53	27
Tableau VIII : Distribution allélique du polymorphisme PIN3 du gène TP53	27
Tableau IX : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'âge des participantes.	28
Tableau X : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction du début des rapports sexuels.	28
Tableau XI : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'ethnie.	28
Tableau XII : Distribution de PIN3 du gène TP53 en fonction du niveau d'instruction.	29
Tableau XIII : Distribution des profils génotypiques de PIN3 du gène TP53 en fonction de la profession.	29
Tableau XIV : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction du statut matrimonial...	30
Tableau XV : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction du régime matrimonial. .	30
Tableau XVI : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de la parité.....	31
Tableau XVII : Distribution des profils génotypiques de PIN3 du gène TP53 en fonction des infections sexuellement transmissibles.	31
Tableau XVIII : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le VPH.	32
Tableau XIX : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de la présence des sous-types de VPH.....	32
Tableau XX : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le VPH selon le début du rapport sexuel de la population d'étude.....	34
Tableau XXI : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de de l'infection par le VPH selon la profession.	36
Tableau XXII : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de de l'infection par le virus du papillome humain selon le statut matrimonial.....	37
Tableau XXIII : Distribution des génotypes de PIN3 du gène TP53 en fonction de l'infection par le VPH selon les autres infections sexuellement transmissibles.	39

Tableau XXIV : Distribution des géotypes de **PIN3** du gène **TP53** en fonction de l'infection par le VPH selon le niveau du taux de CD4..... 40

1 Introduction

Les infections à papillomavirus humain ou également connues sous le nom de « *Human papillomavirus* » (VPH) et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont deux infections sexuellement transmissibles responsables d'une importante morbidité et d'une forte mortalité. Elles constituent un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale (1). La plupart des individus sexuellement actifs, qu'ils soient de sexe masculin ou féminin, contractent le VPH à un moment ou à un autre de leur vie. Ce pathogène est responsable de l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses des voies respiratoires supérieures, de l'anus, de la peau, et est directement lié à la quasi-totalité des cas de cancer de l'organe génital féminin, notamment le cancer du col de l'utérus. Cependant, il est important de noter que les sous-types les plus impliqués sont le VPH 16 et 18, qui représentent environ 70% des cas de cancer du col de l'utérus (2). De plus, il a été établi que l'infection au VIH constitue un facteur de risque majeur de l'apparition de lésions précancéreuses du col utérin (3,4). Depuis 1993, la comorbidité entre le carcinome cervical infiltrant et l'infection au VIH est reconnue comme un critère diagnostique du SIDA. Il est donc impératif de surveiller attentivement les patientes séropositives au VIH sur le plan gynécologique afin de détecter les lésions précancéreuses (5). De nombreuses études réalisées dans les pays développés ont montré une prévalence élevée de la coinfection à VPH-VIH, entraînant à la fois une augmentation des infections à HPV latentes et symptomatiques (3). En Afrique subsaharienne, concernant l'interaction entre le VIH et les cancers liés au papillomavirus humain, il a été observé que la prévalence de la coinfection VPH-VIH multiplie le risque de développer des cancers oropharyngés par 2 à 4 fois, le cancer anal par 29, le cancer du pénis par 4, et les cancers du col de l'utérus, du vagin et de la vulve par 6 (6). Cependant, étant donné l'absence de traitement antiviral spécifique pour guérir ces infections, le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses du col utérin se révèlent d'une grande efficacité pour prévenir leur progression vers un cancer du col. Outre le VIH, divers autres facteurs tels que l'âge au premier rapport sexuel ou de la première grossesse, les facteurs environnementaux, les facteurs hormonaux, les autres infections sexuellement transmissibles (*Chlamydia trachomatis*) ainsi que les facteurs génétiques peuvent exercer une influence sur l'infection par le VPH (7),(8). Ainsi, plusieurs études ont rapporté que des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans la persistance de l'infection au VPH comme certains polymorphismes du gène *TP53*, connu également sous le nom de « gardien du génome », qui est un gène suppresseur de tumeur. Le gène *TP53* est essentiel pour maintenir l'intégrité du génome en raison de ses nombreuses fonctions biologiques notamment l'inhibition de la

progression du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'induction de l'apoptose (9). Il est important de noter que ce gène est le plus fréquemment muté dans les cancers humains avec environ 50% de toutes les tumeurs humaines présentant soit une perte du gène p53, soit l'expression d'une version inactive et mutée du gène p53(8).

Au cours du processus d'infection par le VPH, ce virus interagit préférentiellement avec la protéine p53 et phosphoryle la protéine du rétinoblastome (Rb), créant ainsi un environnement propice à sa survie et favorisant le maintien d'une infection chronique, suivie de la nécrose, une étape essentielle dans le processus de cancérogenèse (10).

Parmi les polymorphismes *TP53*, la variation *TP53 Arg72Pro* et celles de l'intron 2 sont les plus étudiées en ce qui concerne la persistance de l'infection par le VPH oncogène, particulièrement chez les personnes atteintes du VIH. La substitution de la base C par la base G (215C > G) dans le gène *TP53*, entraînant le remplacement de l'arginine (Arg) par la proline (Pro), induit une altération structurelle de la protéine (9). Un autre polymorphisme du même gène, la duplication de 16 paires de bases (pb) dans l'intron 3 du gène *TP53* (*PIN3 ins 16 pb*), bien que largement associé à divers types de cancer, comme le cancer du sein (11), a été peu étudié en relation avec la persistance de l'infection au VPH, malgré des preuves solides indiquant que la perturbation de la fonction normale des produits du gène *TP53* est une étape cruciale dans le maintien et la progression de l'infection au VPH vers le cancer du col de l'utérus (12).

Nous avons donc entrepris la présente étude afin d'examiner la relation entre le polymorphisme *PIN3* de **16 pb** du gène *TP53* et la susceptibilité à l'infection par le VPH oncogène au sein d'une population à haut risque, à savoir les patientes séropositives au VIH.

2 Objectifs

2.1 Objectif général

Étudier la relation entre le polymorphisme du gène *TP53* et le VPH chez les femmes séropositives au Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

- Caractériser les femmes séropositives sur le plan sociodémographique et clinique ;
- Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques de *PIN3 du gène TP53* chez les participantes ;
- Évaluer la distribution de *PIN3 du gène TP53* en fonction des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des femmes séropositives ;
- Examiner la distribution de *PIN3 du gène TP53* en relation avec le portage du VPH oncogène à haut risque dans la population d'étude.

3 Généralités

3.1 Gène TP53

Le gène *TP53*, connu comme le gardien du génome, joue un rôle crucial dans la préservation de l'intégrité de l'ADN. Il code pour le facteur de transcription *p53*, qui présente des mutations ou des délétions dans plus de la moitié des tumeurs humaines. *TP53* est considéré comme un gène suppresseur de tumeur en raison de son implication dans la régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN. *TP53* active l'expression de gènes qui bloquent le cycle cellulaire à la phase G1/S. Ce mécanisme se déclenche en cas de lésions de l'ADN ou de stimulation du cycle cellulaire par un oncogène. Il active également les gènes responsables de la réparation de l'ADN. En cas de modifications importantes de l'ADN, la protéine *p53* déclenche un programme de mort cellulaire appelé apoptose. Une mutation au niveau du gène *TP53* réduit considérablement son activité par rapport la protéine normale (13). En cas de mutation du gène *TP53*, ce dernier devient inactif, ce qui empêche la réparation de l'ADN endommagé et l'élimination de la cellule endommagée par l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose favorisant, ainsi une division cellulaire anarchique et la persistance des anomalies de l'ADN. A long terme, cela peut conduire au développement de cancers.

Par ailleurs, la régulation de *TP53* au cours de la tumorigenèse a fait l'objet d'un examen approfondi. De nombreuses études ont démontré que le rôle biologique de *P53* va au-delà de la prévention et du développement des tumeurs, affectant de nombreux autres aspects tels que l'hémostase cellulaire et l'autophagie, un processus essentiel impliqué dans le maintien de la croissance et du métabolisme cellulaires. Outre son rôle dans la physiologie normale, l'autophagie contribue également de manière significative à des processus pathologiques tels que le cancer et la neurodégénérescence (13).



Figure 1 : La voie p53 et de son mécanisme d'action lors de la réparation des dommages de l'ADN et de la progression du cycle cellulaire (15).

3.2 Rôle de TP53 dans la protection du génome humain

Le gène *TP53* est le gène le plus fréquemment muté dans le cancer humain avec environ 50% de tous les cancers humains exprimant un gène *p53* inactif ou ayant perdu le gène *p53* mutant. Plus de vingt ans de recherches intensives ont permis de mieux comprendre pourquoi cette protéine est si importante pour la protection contre le cancer. En bref, *p53* est un facteur de transcription principal qui est normalement inactif en raison de sa dégradation rapide par l'ubiquitine ligase *MDM2*. Son programme transcriptionnel comprend l'activation d'inhibiteurs du cycle cellulaire et de protéines pro-apoptotiques, induisant l'apoptose ou un arrêt irréversible de la prolifération, également appelé sénescence. Parmi les différents stress cellulaires impliqués dans la transformation maligne, deux ont été particulièrement étudiés en relation avec *p53* en raison de leur rôle universel dans le cancer, à savoir les dommages à l'ADN et la signalisation oncogénique.

3.3 Mutations génétiques

3.3.1 Définition

Une mutation génétique correspond à une modification rare, qu'elle soit accidentelle ou provoquée, de l'information génétique dans le génome, que ce soit au niveau de la séquence d'ADN ou d'ARN).

3.3.2 Mutation ponctuelle

Il s'agit d'une altération de la séquence d'ADN au niveau d'une seule base ou de quelques bases.

Les différents types de mutation ponctuelle incluent les mutations par substitution (remplacement), les mutations par insertion (ajout), les mutations par délétion (perte) et les mutations par inversion (permutation de deux désoxyribonucléotides voisins).



Figure 2 : les mutations ponctuelles (16)

3.3.3 Polymorphisme

Le polymorphisme génétique est défini comme des variations dans la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène avec au moins deux allèles à une fréquence supérieure ou égale à 1% dans une population donnée.

3.3.4 Duplication

La duplication est la multiplication du matériel génétique sur un chromosome. Cette altération peut concerner une large portion de chromosome, un gène ou même une séquence de nucléotides.

3.4 Virus à papillome humain (VPH)

3.4.1 Rappel sur les VPH

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* (17) Ce sont des virus épithéliotropes stricts présentant une spécificité tissulaire. Ils sont classés en fonction de leur structure génomique, de leur tropisme tissulaire, et de leur potentiel oncogène.

3.4.1.1 Classification selon la structure génomique

La classification des *Papillomaviridae* selon leur structure génomique est basée sur la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la protéine majeure de la capside. Il existe seize genres de VPH numérotés de alpha à pi ; (voir figure 3) mais seuls cinq d'entre eux (alpha, beta gamma, mu et nu) sont des virus à papillome humains (18). Les autres sont des virus à papillome animaux. Ces genres sont ensuite subdivisés en espèces, qui se divisent à leur tour en différents types, pouvant être subdivisés en sous-types voire en variants (17)

De nos jours, plus de 200 génotypes ont été identifiés, avec environ 40 types de VPH capables d'infecter la muqueuse épithéliale du tractus anogénital et d'autres parties du corps humain (19). Ces virus sont classés en fonction de leur implication dans la genèse de lésions malignes. Les VPH dits à faible risque sont associés aux verrues anogénitales (20), tandis que les VPH dits à haut risque sont fortement liés aux lésions cancéreuses du tractus anogénital.

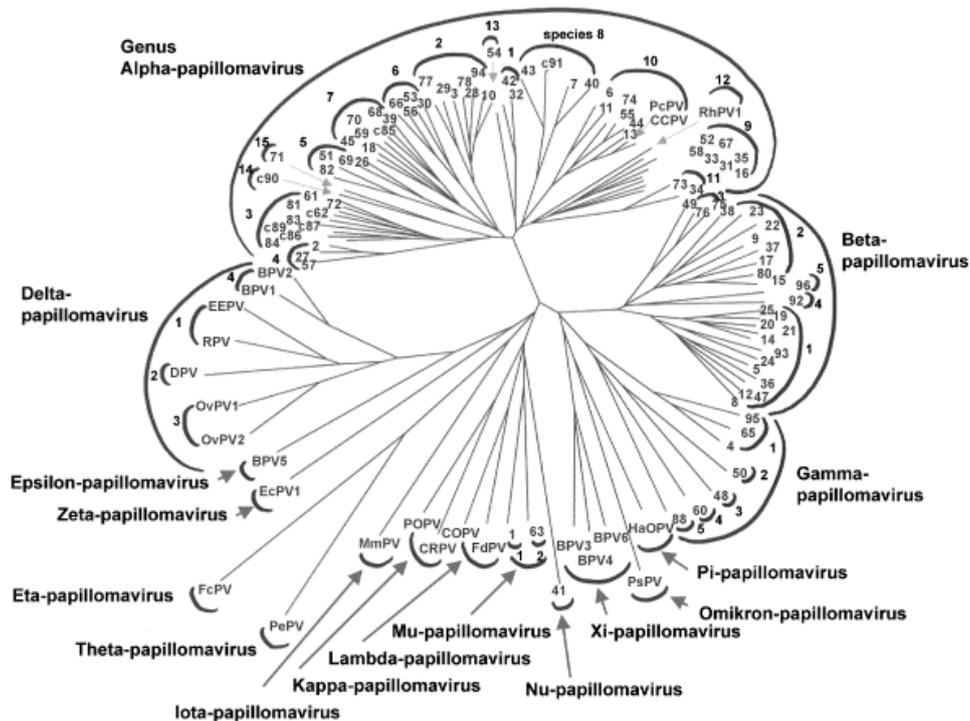


Figure 3 : Arbre phylogénétique des virus à papillome humains et virus à papillome animaux (18)

3.4.1.2 Classification selon le tropisme tissulaire

Les virus à papillome présentent une spécificité tissulaire en plus de leur spécificité d'espèce. Ce sont des virus épithéliotropes stricts, capables d'infecter soit les épithéliums cutanés, soit les épithéliums muqueux (17), (20) En conséquence, on distingue les génotypes du VPH à tropisme cutané nommés « VPH cutanés » et les génotypes du VPH à tropisme muqueux appelés « VPH muqueux ». Toutefois, il est important de noter que cette distinction n'est pas toujours absolue, car certains types de VPH n'ont pas de tropisme strict envers la peau ou les muqueuses. Le genre Alpha, le plus important englobe les virus infectant les muqueuses (anogénitales et oropharyngées) ainsi que la peau. En revanche, les virus des genres β , η , μ et γ n'infectent que la peau.

Tableau I : Distribution des types d'VPH selon leur tropisme tissulaire.

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

3.4.1.3 Classification selon le pouvoir oncogène

Tout comme d'autres virus, les virus à papillome humain sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. Initialement, ils étaient classés en tant que VPH à haut risque et VPH à bas risque (Tableau 2).

Tableau II : Ancienne classification des types d'HPV selon leur pouvoir oncogénique.

Classification	Types
VPH à bas risque	6, 11, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 87, 89, 91
VPH à haut risque	16, 18 , 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85 et IS39

Plus récemment, l'Agence International de Recherche sur le Cancer (IARC) les a classés en quatre groupes : oncogène, probablement oncogène, potentiellement oncogène et inclassable à leur potentiel oncogène (Tableau 3).

Tableau III : Nouvelle classification des VPH selon l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC), dernière mise à jour 7 avril 2015.

Niveau de risque	Génotypes VPH muqueux	Génotypes VPH cutanés
1 (oncogènes)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	
2A (probablement oncogènes)	68	5, 8 (chez les patients atteints d'une
2B (possiblement oncogènes)	26, 53, 66, 67*, 70, 73, 82, 30*, 34*, 69*, 85*, 97*	épidermo-dysplasie verruciforme)
3 (non classables quant à leur potentiel oncogène chez l'homme)	6, 11	HPV des genres bêta (sauf 5 et 8) et gamma

3.5 Virus à papillome humain (VPH)

Les VPH appartiennent à un groupe de petits virus à ADN double brin, non enveloppés, dont le génome est constitué d'environ 8000 paires de bases (pb). A ce jour, on dénombre plus de 200 génotypes de VPH, la plupart provoquant des lésions bénignes. Le génome du VPH contient des séquences codantes pour six gènes précoces (E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7) qui sont responsables de la transcription virale, de la réplication et du maintien de l'épisome, ainsi que deux gènes tardifs (L1 et L2) qui codent pour les protéines de la capsid virale (21).

Les VPH ont une affinité spécifique pour les cellules épithéliales squameuses. Ils pénètrent dans les cellules de la couche basale en division par biais de micro abrasions dans l'épithélium de surface pour initier l'infection (Nathan krump et al., 2018).

Le cycle infectieux du VPH commence par l'accès des virions VPH aux cellules épithéliales basales à travers des microabrasions dans l'épiderme. Les génomes du VPH se répliquent à un faible niveau dans les cellules et sont maintenus sous forme d'épisomes attachés à la chromatine de l'hôte. L'expression génétique tardive et la production de virions se produisent lors de la différenciation des kératinocytes et de leur migration vers les couches externes de l'épiderme,

où la surveillance immunitaire est réduite. La dernière phase du cycle de vie viral se termine avec la différenciation des cellules infectées. La plupart des infections à haut risque de VPH sont éliminées par le système immunitaire en 1 à 2 ans. Cependant, un sous-ensemble de ces infections persiste pendant des décennies. Les personnes âgées et celles dont le système immunitaire est affaibli sont celles qui vivent plus longtemps avec des infections chroniques à VPH.

Les personnes souffrant d'une infection persistante par le VPH ont un risque significativement accru de développer des anomalies des cellules épithéliales, ce qui peut ultérieurement conduire de cancers associés au VPH.

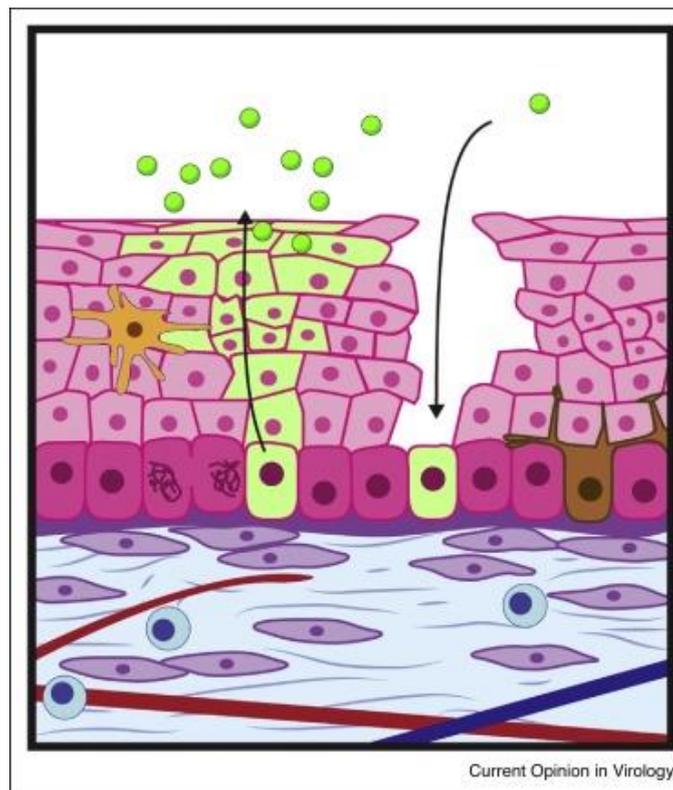


Figure 4 : Cycle infectieux de VPH (22)

3.6 Mécanisme de la persistance du virus papillome humain (VPH)

La latence virale est une phase d'infection virale persistante au cours de laquelle le virus reste en sommeil dans l'hôte et cesse de produire de grandes quantités de particules infectieuses jusqu'à sa réactivation.

Le VPH, un petit virus à ADN maintient le plus souvent une infection latente, qui est asymptomatique dans la population générale pendant de longues périodes. De plus en plus de preuves suggèrent que l'infection persistante par ce virus tumoral à ADN est nécessaire à l'initiation et au développement des cancers humains. Dans les cellules infectées par le VPH, l'expression d'oncogènes viraux clés inhibe les suppresseurs de tumeurs provoquant ainsi une hyperprolifération et une différenciation désordonnée des cellules.

Les oncogènes du VPH permettent également aux cellules infectées d'échapper à l'apoptose et de continuer à proliférer. Ainsi, l'expression continue des oncogènes viraux tout au long d'une infection persistante induit une instabilité génomique chez l'hôte, susceptible d'entraîner l'accumulation d'altérations cytogénétiques et la prolifération des cellules infectées avec un potentiel métastatique.

Sur plusieurs décennies, l'infection par le VPH à haut risque conduit à l'apparition de cancers en raison de modifications génétiques et épigénétiques.

Les gènes précoces du VPH jouent un rôle crucial dans l'établissement de l'infection et la promotion de la persistance virale. Parmi eux, E6 et E7 inactivent les suppresseurs de tumeurs de l'hôte pour favoriser un environnement cellulaire propice à la propagation du virus. Le gène E2 exécute une double fonction en soutenant la réplication de l'ADN viral et la transcription. Cependant, les gènes précoces du VPH n'assurent pas directement la transcription et la réplication. Néanmoins, la machinerie de la réplication de l'ADN de l'hôte est recrutée aux centres de la réplication du HPV pour produire une nouvelle descendance. En outre, la réplication du VPH induit elle-même un état d'instabilité génomique chez l'hôte, ce qui active les réponses aux dommages de l'ADN (DDR). Les facteurs DDR de l'hôte sont également recrutés sur les sites de réplication du VPH pour faciliter l'amplification du génome viral, bien que leur rôle mécanique reste à élucider.

Pour exploiter pleinement le microenvironnement cellulaire de l'hôte, les VPH lient leur génome aux zones actives sur le plan transcriptionnel du génome de l'hôte. Cette stratégie permet aux VPH d'accéder à la chromatine, qui est dépourvue de marques épigénétiques répressives, et qui est riche en machinerie transcriptionnelle nécessaire. Pendant la phase d'infection latente, les génomes des VPH sont maintenus sous forme d'éléments extra chromosomiques répliquant de manière autonome sous la forme d'épisomes en un nombre

limité de copies dans les noyaux des cellules infectées. Cela permet d'éviter la perte du génome viral dans le cytoplasme, résultant de la dégradation ou de la dilution lors des processus de rupture et de réassemblage de la matrice nucléaire qui ont lieu dans chaque cellule (22).

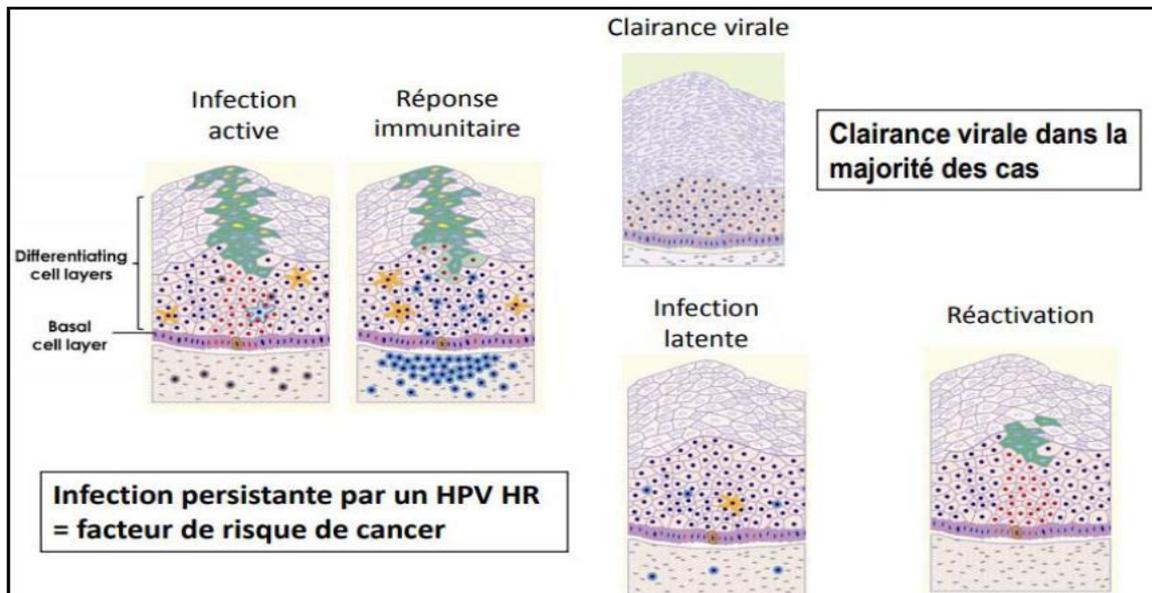


Figure 5 : Clairance de l'infection HP (23)

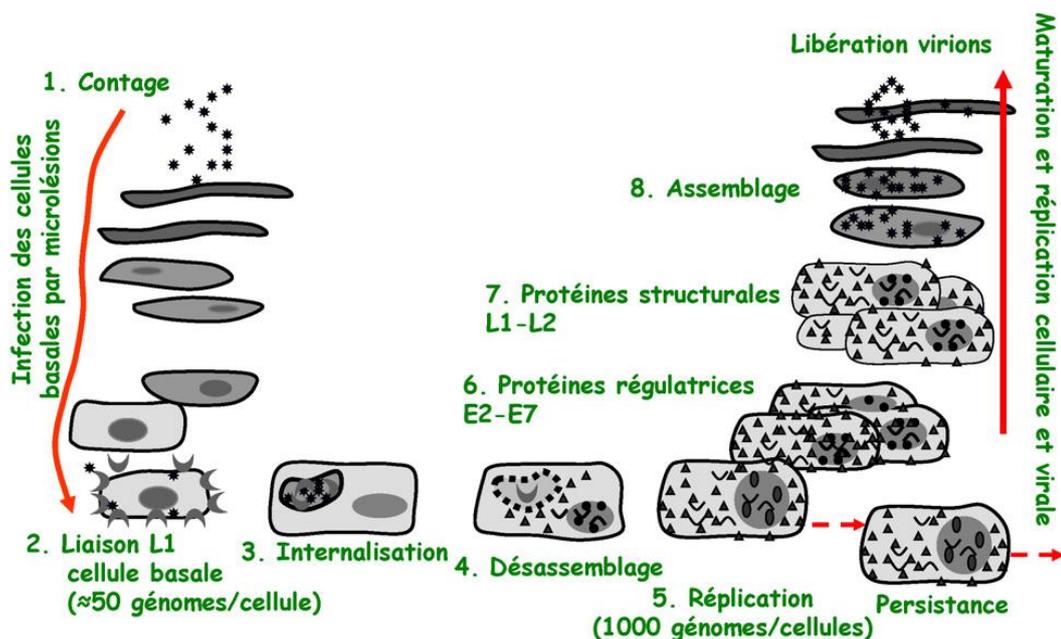


Figure 6 : Cycle cellulaire du VPH (24)

3.7 Structure du col de l'utérus

Le col de l'utérus correspond à la partie basse de l'utérus avec un orifice qui relie la cavité utérine et le vagin. Sa longueur est d'environ 3 à 4 cm et il est constitué de deux parties

distinctes : l'exocol (partie externe) et l'endocol (partie interne). L'exocol est la partie inférieure du col s'étendant dans le vagin, et est visible lors d'un examen au spéculum. Il est revêtu d'un épithélium malpighien ou épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Cet épithélium est identique à celui qui revêt le vagin et forme une continuité avec lui. En revanche, l'endocol correspond aux deux tiers supérieurs du col, situés au-dessus du vagin, et il est revêtu d'un épithélium glandulaire.

La zone de transition entre l'épithélium malpighien exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol est appelée zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC). Près de la JPC, il existe une zone de remaniement où commencent presque toutes les néoplasies cervicales.

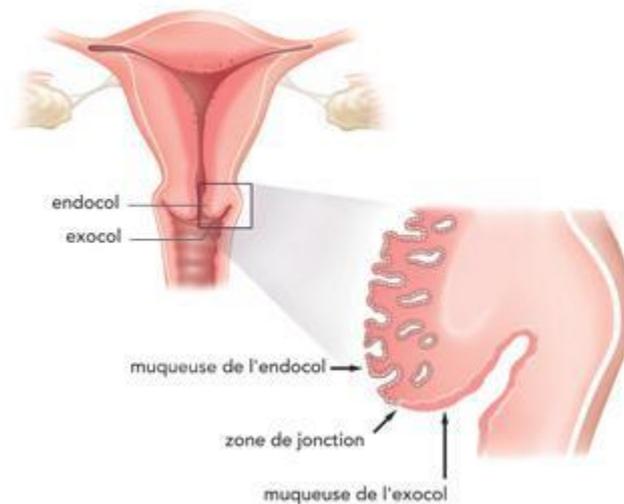


Figure 7 : Structure du col de utérus et ces muqueuses (25)

3.8 Immunodépression due au VIH

Des preuves irréfutables ont émergé au cours des dernières années, établissant que le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) et les syndromes connexes chez l'homme sont des maladies épidémiques associées à une infection par un rétrovirus humain T-lymphotrope nouvellement identifié, connu sous le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les patients infectés par le VIH présentent diverses anomalies immunologiques, notamment une lymphopénie progressive, un déséquilibre dans le ratio de lymphocytes CD4+ et CD8+ circulants, ainsi qu'une suppression de la fonction des lymphocytes T. On observe un dérèglement de l'activité des lymphocytes B, caractérisé par une activation polyclonale des

lymphocytes B, une accumulation de lymphocytes B et de plasmocytes dans les tissus lymphoïdes, ainsi qu'une hypergammaglobulinémie (26).

Malgré les effets cytopathiques du VIH sur les lymphocytes CD4+ humains, qui entraînent une diminution progressive du pool de cellules T auxiliaires circulantes, l'évolution naturelle de la maladie est demeurée mal comprise. En effet, il existe une divergence intrigante entre le faible nombre apparent de cellules lymphoïdes infectées de manière productive par le virus et le degré de déficience immunitaire qui, chez une proportion significative de sujets infectés, aboutit à des infections opportunistes potentiellement mortelles et/ou au développement de tumeurs malignes rares, telles que le sarcome de Kaposi. En outre, bien que le VIH puisse infecter d'autres types de cellules que les lymphocytes T CD4+, tels que les cellules B, les macrophages et peut-être les cellules nerveuses, le réservoir du virus demeure encore à préciser (26).

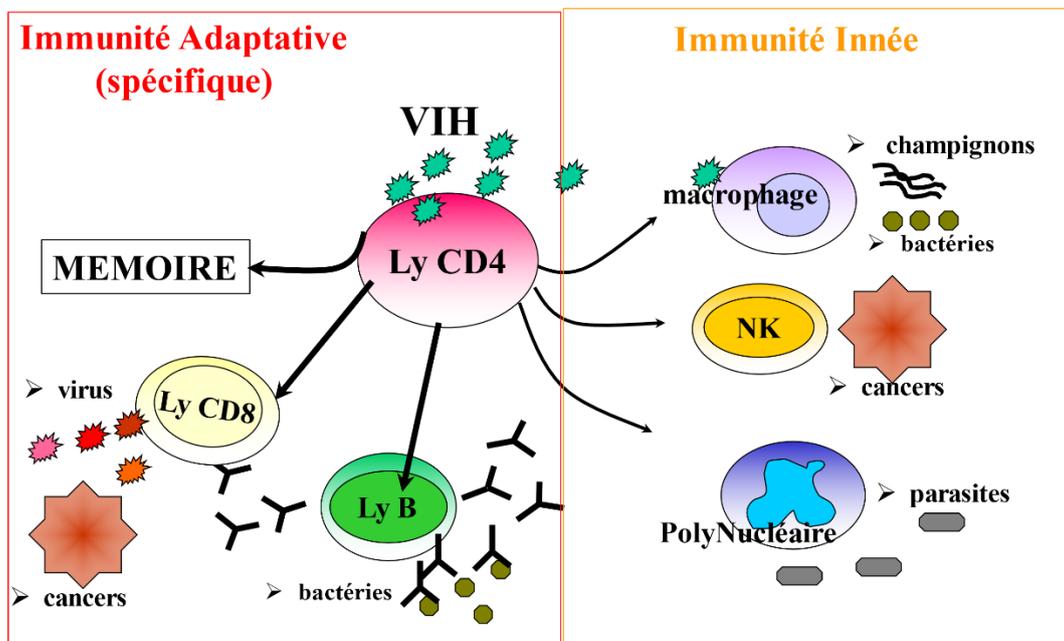


Figure 8 : Mécanisme du VIH (27)

3.9 Liens VPH-VIH

Les individus souffrant d'immunodépression en raison d'une infection par le VIH présentent un risque accru de développer des cancers anogénitaux associés au VPH par rapport aux individus en bonne santé appariés selon l'âge. Le mécanisme par lequel l'immunodépression entraîne de la persistance du VPH n'est pas encore complètement compris (Palefsky et al., 2003). Le taux élevé de l'infection au VPH et le cancer du col de l'utérus chez les personnes immunodéprimées, en particulier chez les femmes infectées par le VIH, souligne l'importance

du contrôle immunitaire dans l'infection à VPH. Ainsi, des études menées sur des femmes âgées ont révélé une fréquence plus élevée de l'infection au VPH chez les femmes infectées par le VIH, et ces différences sont remarquables chez les femmes dont le taux de CD4 est plus faible (28).



Figure 9 : Nombre de nouveaux cas d'infection à VIH et de cancer du col de l'utérus HPV induit dans les pays en voie de développement en 2018 (29)

3.10 Association de la coinfection (VPH ; VIH) et le polymorphisme de TP53 et le risque du cancer cervical

La co-infection par le virus du papillome humain (VPH) et le virus de l'immunodéficience humaine contribue à augmenter le risque de lésions intraépithéliales du col de l'utérus. Plusieurs facteurs, dont les variantes génétiques telles que les polymorphismes dans les gènes *TP53* et *MDM2*, peuvent contribuer au développement du cancer du col de l'utérus (30).

L'une des découvertes scientifiques les plus importantes des 30 dernières années est le lien de causalité entre l'infection du col de l'utérus par le papillomavirus humain et le cancer du col de l'utérus. Cette découverte est le fruit des premières observations de Harald zur Hausen et de son équipe, qui ont constaté que le papillomavirus humain 16 pouvait être détecté dans les tissus des cancers du col de l'utérus. Cela a été suivi par l'immense effort mondial impliquant des épidémiologistes, des biologistes moléculaires, des vaccinologues et des cliniciens, ce qui a conduit au développement de vaccins prophylactiques efficaces contre le papillomavirus humain. Ces vaccins permettent de prévenir 70 à 80 % des cancers du col de l'utérus. En

reconnaissance de cette découverte, zur Hausen a reçu le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 2008 (2).

Le polymorphisme sur le codon 72 (*Arg72Pro*) du gène suppresseur de tumeur *TP53* a fait l'objet de nombreuses études en ce qui concerne son association avec un large éventail de cancers à travers le monde. Dans les cellules infectées par le VPH, l'oncoprotéine **E6** se lie à la protéine *TP53* et favorise sa dégradation par le biais d'un système protéolytique à base d'ubiquitine, altérant ainsi l'activité de la protéine *p53* dans divers processus, tels que la tumorigenèse, la régulation de la transcription, l'activation de la télomérase et l'apoptose. Cela entraîne une dérégulation du cycle cellulaire (30).

Étant donné que les oncogènes du VPH permettent aux cellules infectées d'échapper à l'apoptose et de continuer à proliférer, l'expression continue des oncogènes viraux tout au long d'une infection persistante induit une instabilité génomique chez l'hôte. Cela peut entraîner l'accumulation d'altérations cytogénétiques et la prolifération de cellules infectées avec un potentiel métastatique. L'apoptose est un mécanisme essentiel, assuré par le gène *TP53* pour maintenir la stabilité du génome d'où son surnom de « gardien du génome ». Plusieurs études ont montré des niveaux élevés de VPH chez les femmes immunodéprimées, en particulier celles vivant avec le VIH, par rapport aux femmes en bonne santé. Ces différences sont particulièrement remarquables chez les femmes dont le taux de CD4 est plus bas.

4 Matériel et méthodes

4.1 Cadre d'étude

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet D43 financé par le *NIH (National Institute of Health)* en collaboration avec l'Université Northwestern de *Chicago* pour la recherche sur le cancer au Mali. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de l'USTTB de la FMOS-FAPH sous le numéro N°2021/205/USTTB.

4.2 Lieu et période de l'étude

Le recrutement des participants a eu lieu au CESAC (Centre de Soins, d'Animation et, de Conseil pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA), tandis que le typage du VPH et l'analyse moléculaire ont été réalisés au CREFPAM (Centre de recherche et formation sur les pathologies moléculaires), situé au sein du CHU du point G, dans le but d'identifier les sous-types du VPH et les génotypes du gène PIN3.

Le CESAC a été créé en septembre 1996 afin d'apporter une réponse médicale et psychosociale adaptée aux problèmes de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA. Ce Centre a été créé grâce au soutien financier de la Coopération Française en collaboration avec le ministère de la Santé, des Personnes Agées et de la Solidarité et de l'Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à domicile des personnes vivant avec le VIH/SIDA (ARCAD/SIDA) qui assure la gestion et l'animation. Le CESAC est une structure de prise en charge en milieu ouvert. Il est situé dans le centre de Bamako (commune III) dans les locaux alloués par le ministère de la Santé. Il se compose de :

- Une pièce d'accueil et de secrétariat ;
- Une salle pour l'archivage ;
- Une salle de documentation faisant aussi fonction de salle d'attente et de réunion ;
- Une salle de soins et de prélèvements avec une salle d'observation de jour contiguë possédant 5 lits ;
- 5 bureaux pour les consultations médicales et une salle conseil pour dépistage ;
- Deux bureaux pour les travailleurs sociaux ;
- Deux salles de pharmacie (une salle pour la dispensation des médicaments et une salle pour le stockage des médicaments) ;
- Une salle de biologie ;

Le personnel est pluridisciplinaire et est placé sous la responsabilité d'un coordinateur. Le personnel est constitué d'une équipe permanente composée de :

- Quatre médecins dont un Coordinateur, un Responsable des Soins à Domicile et un Responsable des consultations médicales et un médecin d'appui ;
- Deux pharmaciens et une assistante ;
- Trois techniciens de laboratoire ;
- Une assistante sociale ;
- Une personne chargée des OEV (Orphelins et Enfants Vulnérables) ;
- Trois infirmiers dont un infirmier d'État ;
- Une sage-femme ;
- Un secrétaire, et deux personnes chargées des archives ;
- Une équipe vacataire composée de deux infirmiers pour les soins à domicile.

Le centre a pour objectifs ;

- De promouvoir une prise en charge de qualité dans le respect de l'éthique et des droits des personnes ;
- De faciliter l'accès aux conseils et aux soins ;
- D'offrir aux personnes et familles affectées par le VIH/Sida un lieu d'accueil, de rencontre, d'orientation, d'information, de soutien médical et psychosocial ;
- De servir de lieu de prélèvements pour le dépistage volontaire et d'observation journalière pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA ;
- De permettre aux intervenants du domaine de disposer d'un espace de rencontre, d'échange, d'informations et de formation ;
- D'améliorer la qualité de vie et le bien être des PVVIH : offrir aux PVVIH une prise en charge globale en milieu extrahospitalier (accompagnement, soins à domicile...) ;

Les différentes unités du CESAC sont présentées selon la chronologie type d'une prise en charge et du suivi d'un consultant. Les différentes unités sont distinctes et complémentaires.

Chaque membre du personnel a une fonction précise au sein de ces unités :

- ❖ Unité accueil, information du public, secrétariat, logistique : Cette unité est sous la responsabilité de la secrétaire, d'un animateur vacataire qui l'assiste dans ses activités. Ces personnes ont pour fonction :
- ❖ L'accueil administratif et l'orientation des consultants vers les personnels concernés pour les consultations (médecins, assistant social, infirmier, sociologue) ;
- ❖ La gestion des dossiers ;
- ❖ Le secrétariat et la gestion des appels téléphoniques ;
- ❖ La maintenance de la logistique ;

- ❖ Unité de consultations médicales ;
- ❖ Unité soins, prélèvements, pharmacie ;
- ❖ Unité d'assistance sociale ;
- ❖ Autres activités du CESAC : Activités culinaires organisées tous les vendredis au CESAC. Le programme est soutenu et financé par « Ensemble contre le SIDA », association française de lutte contre le sida.

Le CREFPAM nouvellement crée est un point d'union entre les Facultés et les centres universitaires. Il est situé entre les services d'urologie et d'anatomie-cytopathologique dans l'enceinte du centre Hospitalo-universitaire du Point-G. Il dispose de matériels de recherche biologique de dernière génération (thermocycleurs, centrifugeuses, incubateurs, salle d'électrophorèse, chambre PCR, chambre UV, congélateurs, réfrigérateurs, ordinateur, ...). Le centre est constitué de 2 professeurs d'anatomie pathologique, deux maitres de conférences de Génétique et Pathologie Moléculaire, deux maitres de conférences en Bactériologie-Virologie, un médecin oncologue, cinq Médecins généralistes, un Pharmacien, deux étudiants PhD et 5 internes. Le centre a pour mission la recherche, la formation, la prévention et le diagnostic des pathologies moléculaires en l'occurrence les cancers.

Le centre est composé de :

Une salle d'accueil, une salle de présentations, une salle de biologie moléculaire comportant : un thermocycleur, des réfrigérateurs, des centrifugeuses, des vortex, des plaques chauffantes, des bains marins, des incubateurs, des micro-ondes, des ordinateurs, pipetés, une salle réservée aux professeurs et séniors, une salle de dépistage des HPV oncogènes.

4.3 Population d'étude

Au total, cette étude a porté sur 50 femmes avec un statut sérologique positif au VIH faisant leur suivi thérapeutique au CESAC. Les données sociodémographiques et cliniques de chaque participante ont été recueillies avant qu'elles ne reçoivent un kit d'autotest VPH pour GEN-EXPERT de même, avant de donner un prélèvement sanguin de 5 ml au plus pour l'isolement du matériel génétique et la réalisation des tests génétiques. L'échantillon sanguin a été collecté dans le tube l'EDTA et conservé à -20°C au CREFPAM avant la réalisation des techniques de biologie moléculaire.

4.4 Type et période d'étude

Nous avons mené une étude transversale prospective qui s'est déroulée de Mars 2022 à juin 2023.

4.5 Echantillonnage

4.5.1 Critères d'inclusion

Dans le cadre de notre étude, nous avons inclus toutes les participantes répondant aux critères suivants :

- Avoir donné son accord pour participer à l'étude ;
- Être âgée de 18-75 ans ;
- Avoir accepté de signer le formulaire de consentement éclairé, libre et volontaire ;
- Avoir accepté de donner l'échantillon biologique pour les différents tests.

4.5.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion ont été les suivants :

- Refus de participer à l'étude ;
- Être âgée de moins de 18 ans ou plus de 75 ans ;
- Avoir refusé de signer le formulaire de consentement ;
- Avoir refusé de donner l'échantillon requis pour les différents tests.

4.5.3 Matériel de travail

Liste des matériels de prélèvements :

-Frottis vaginal ;

Tube de prélèvement stérile contenant un écouvillon ;

Eau ultrapure ;

Pipette ;

Embout ;

Cartouche GeneXpert Cepheid ;

Appareil GeneXpert Cepheid (capable de détecter 14 sous-types de HR-VPH) ;

Ordinateur ;

Liste des matériels de prélèvement Sanguin :

Tube EDTA ;

Aiguille de prélèvement ;

Garrot ;

L'alcool 70% ;

Coton.

4.5.4 Organisation du travail :

Le recrutement des participantes a été facilité grâce à l'engagement actif du personnel du CESAC. Les participantes ont d'abord été informées par l'assistante sociale, puis dirigées vers notre bureau de recrutement, assurant ainsi une coordination efficace des activités. Avant de participer à l'étude, les participantes ont été informées de la nature de la recherche et de son importance. Toutes les informations pertinentes concernant les participantes ont été consignées sur une fiche d'enquête après avoir obtenu leur consentement éclairé. Un prélèvement sanguin de 5 ml a été effectué chez chaque participante sur place en utilisant un tube EDTA pour les analyses génétiques. Ensuite, deux kits d'auto-prélèvement leur ont été remis, accompagnés d'explications détaillées sur la procédure à suivre. Les participantes ont été informées de l'importance de suivre la procédure avec précaution, compte tenu de sa sensibilité. Les kits comprenaient des écouvillons ou des brosses stériles ainsi que deux tubes secs, le tout dans une enveloppe. Les participantes avaient le choix de réaliser leur auto-prélèvement dans un endroit isolé sur le site de l'étude ou chez elles. Après l'auto-prélèvement, l'échantillon était récupéré sur place et traité en ajoutant 2 ml d'eau stérile dans le tube préalablement sec contenant le prélèvement. Pour celles qui préféraient effectuer l'auto-prélèvement à domicile, un tube contenant de l'eau stérile leur était fourni. Les prélèvements de frottis vaginaux effectués sur place étaient conservés à la température appropriée le jour même. Les prélèvements sanguins étaient directement acheminés au CREFPAM, où ils étaient conservés à -20°C en vue de l'extraction de l'ADN génomique. Les échantillons de frottis vaginaux étaient également stockés à -20°C au CREFPAM en attendant leur analyse ultérieure au SEREFO.

4.6 Typage du VPH

Le typage du VPH a suivi la procédure suivante :

Les échantillons, ainsi que les cartouches Xpert HPV, ont été laissés à température ambiante pendant 15 minutes.

Les échantillons ont été homogénéisés par vortexage pour assurer une préparation uniforme. Ensuite, les cartouches ont été remplies avec 1 ml d'échantillon préparé. Il était essentiel de veiller à prélever le volume correct (1 ml) tout en évitant la formation de bulles d'air, car cela aurait pu entraîner des erreurs de lecture. Une fois les cartouches préparées, elles ont été insérées dans la machine Xpert® HPV Cepheid, et le test a été lancé.

Les résultats ont été générés en l'espace de 60 minutes.

Ce test a permis la détection de 14 sous-types de VPH à haut risque, tels que le 16, le 18, et le 18/45, ainsi que des résultats groupés, comprenant P1 (**VPH 16**), P2 (**VPH 18/45**), P3 (**VPH31/33/35/52/58**), P4 (**VPH 51/59**) et P5 (**VPH39/56/66/68**).

Ce processus garantissait une analyse rapide et précise du VPH, offrant des informations essentielles pour l'évaluation des risques de santé associés à ces infections virales.

4.7 Analyse génétique

4.7.1 Extraction d'ADN génomique

L'extraction de l'ADN génomique des globules blancs a été effectuée en utilisant le Kit d'extraction Genta Puregene de Qiagen. Le géotypage a été ensuite réalisé en employant la méthode de la PCR à allèle spécifique.

4.7.1.1 Principe

Le principe de la méthode repose sur l'extraction de l'ADN à partir du sang total en utilisant le kit Genta Puregene de Qiagen. Cette extraction implique la lyse des membranes cellulaires et nucléaires, la purification de l'ADN, suivie de l'élution de l'ADN purifié.

4.7.1.2 Procédure

➤ La lyse cellulaire

- Décongeler 3 ml de sang total.

- Compléter 9 ml de solution de lyse des globule rouge (RBC) à 12ml avec du sang total ;

RBC : est une solution hypotonique prête à l'emploi dont la composition est la suivante : pour 1L : 10 ml de Tris Hcl PH 8,6 à 1 M + 5 ml de MgCl₂ 1M + 3 ml de NaCl 3M.

- Mélanger par inversion (au moins 10 fois) ;

- Laisser agir la solution de lyse pendant 5 min à la température ambiante du laboratoire ;

- Centrifuger pendant 2 min à 2000g Tour ;

- Éliminer le surnageant tout en gardant le culot déposé au fond du tube avec un volume de 200 µl ;

- Ajouter 3 ml de la solution de lyse des globules blancs (CLS) ;

CLS : est aussi une solution hypotonique contenant (Tris 1 M, EDTA 0,5 M et NaCl 5 M) et mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes.

➤ La purifiant de l'ADN

-Ajouter 1 ml de la solution de précipitation des protéines (PK) et mixer vigoureusement en utilisant le vortex pendant 20 secondes ;

- Centrifuger pendant 5 min à 2000g tour ;

- Transférer le surnageant dans un nouveau tube Falcon de 15 ml contenant 3 ml d'isopropanol préalablement gardé au frais sans entraîner le culot au fond ;

- Mélanger en inversant le tube 50 fois, l'ADN apparaît sous forme de méduse ;

- Centrifuger pendant 3 min à 2000g, l'ADN se dépose au fond sous forme de culot blanc ;
- Éliminer le surnageant en faisant attention de ne pas drainer avec vous le culot d'ADN au fond. Pour se faire utiliser un papier absorbant ;
- Ajouter 3 ml d'éthanol à 70% et inverser le tube plusieurs fois pour laver l'ADN ;
- Centrifuger pendant 1 min 2000g tour ;
- Éliminer le surnageant sur un papier absorbant sans entraîner avec vous le culot d'ADN et laisser les tubes sécher à l'air libre pendant 5 à 10 min ;

➤ L'éluion de l'ADN

- Ajouter 300 µl *DNA Hydratation Solution* et assurez-vous que la méduse est bien au fond ;
- Incuber à 65°C au bain-marie pendant 1 heure pour dissoudre l'ADN ;
- Compléter la dissolution de l'ADN à la température ambiante toute la nuit en mixant gentiment.

➤ Conservation de l'ADN extrait

Centrifuger brièvement les échantillons avant de transférer dans de cryotube pour le stocker à -20°C pour une conservation à longue durée ou à +4°C pour une utilisation très prochaine.

4.7.2 Control de qualité et de quantité d'ADN

4.7.2.1 Evaluation de la qualité de l'ADN sur gel d'agarose

La qualité de l'ADN extrait a été vérifiée par électrophorèse sur un gel d'agarose à 1% en logeant 2µl de la solution d'ADN de chaque échantillon. La migration a été faite en soumettant le gel à un générateur de courant de 100 volts pendant 20 min. Cette analyse permet, par ailleurs, d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction.

4.7.2.2 Mesure de la quantité et de la pureté de l'ADN

- La concentration de l'ADN extrait a été déterminée en mesurant l'absorbance à 260 nm des solutions diluées au 1/50, sachant que 1 unité de densité optique (DO) correspond à 50 mg/ml d'ADN. Le rendement a été calculé en réalisant le rapport entre la quantité d'ADN obtenue et le volume initial de sang total utilisé.

La pureté : La contamination de l'ADN par des protéines a été évaluée en mesurant la densité optique à 260 et 280 nm, puis en calculant le rapport DO 260 /DO 280. Dans des conditions normales, ce rapport se situe entre 1,8 et 2. Un rapport de DO 260/280 inférieur à 1,8 suggère une contamination par les protéines.

4.7.3 Génotypage du polymorphisme *PIN3*

La PCR à allèle spécifique (AS-PCR) a été utilisée pour amplifier du polymorphisme *PIN3* du gène *TP53*, comme décrit par (Diakité et al en 2020, (9,31). L'analyse du produit PCR nous a

révélé des profils génotypiques différents : une bande de 119 bp pour le génotype sauvage *A1A1* et 135bp pour le génotype muté *A2A2* (insert ou duplication de 16 pb).

4.7.4 Principe de la PCR

La PCR (Réaction de Polymérisation en Chaîne) est une technique de biologie moléculaire permettant l'amplification exponentielle d'une séquence d'ADN spécifique à partir d'une faible quantité d'acide nucléique. Cette méthode utilise des oligonucléotides de synthèse de 20 à 25 nucléotides et la Taq polymérase, une enzyme thermostable isolée à partir de la bactérie *Thermus aquaticus*.

4.7.5 Préparation des produits PCR

La réaction de PCR a été réalisée dans un volume total de 25 µl composé des éléments suivants :

100 ng d'ADN génomique ;

20 1X de 10X Buffer Invitrogen ;

1,5 mM de MgCl₂ ;

0,2 mM de chaque dNTP ;

10 pM de chaque amorce ;

0,5 U de la Taq polymérase Invitrogen ;

Ce mélange est complété à 25 µl avec de l'eau ultrapure

4.7.6 Condition d'amplification de *PIN3*

La réaction PCR a été programmée sur un thermocycleur de type *PTC-200, Peltier Thernal Cycler*. Le tableau ci-dessous décrit les conditions d'amplification.

Tableau IIV : Conditions d'amplification des gènes

Nombre de cycle	Température	Temps
1 cycle	94°	5 min
	94°	30 s
35 cycles	59°	30 s
	72°	1 min
1 cycle	72°	5 min
	4°	+ ∞

4.7.7 Révélation sur le gel d'agarose

Nos amplicons ont été logés sur un gel d'agarose à 2%, puis placés dans la chambre d'électrophorèse et soumis à un champ électrique de 100 volts provenant un générateur pendant 45 min. La révélation est faite en plaçant le gel sur la lampe ultraviolette (UV) sur un Trans illuminateur après coloration au bromure d'éthidium qui est un agent intercalant.

4.7.8 Interprétation des différents profils génotypiques

La présence de l'homozygote normal (sauvage) *A1A1* était confirmée par l'apparition d'une bande de 119 bp, l'hétérozygote était observé avec une bande de 119 et 135bp et, celle d'homozygote muté *A2A2* par l'apparition d'une bande de 135 bp (voir figure 10).

4.8 Saisie et analyse des données

Nous avons utilisé le Microsoft EXCEL 2016 pour la saisie de données et le traitement de texte ont été fait par le Microsoft WORD 2016.

Le logiciel SPSS version 20 a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test de X^2 a été utilisé pour évaluer le lien entre les variables. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

5 Résultats

Notre méthodologie nous a permis d'obtenir les résultats suivants. Le GEN EXPERT donne les résultats de façon groupée à savoir :

- **P1 : (VPH 16)**
- **P2 : (VPH 18/45)**
- **P3 : VPH31 /33/35/52/58**
- **P4 : VPH 51/59**
- **P5 : VPH 39/56/66/68**

Tableau V : Répartition des participantes selon l'infection par le virus du papillome humain (VPH).

HPV	Effectif	Pourcentage
Non	28	62,2
Oui	17	37,8
Total	45	100

Environ 37,8 % de notre population d'étude étaient porteurs du virus du papillome humain (VPH).

Tableau VI : Répartition selon les sous-types d'infection par le virus du papillome humain.

Sous-Types	18/45 n (%)	16 n (%)	P3 n (%)	P5 n (%)	P4 n (%)
Non	12 (70,6)	14 (82,4)	9 (55,6)	12 (70,6)	13 (76,5)
Oui	5 (29,4)	3 (17,6)	8 (44,4)	5 (29,4)	4 (23,5)
Total	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)

Dans notre population le sous-groupe P3 était le plus fréquent, représentant 44,4 % suivi de près par les sous-types VPH 18/45 et P5, respectivement à 29,4% chacun.

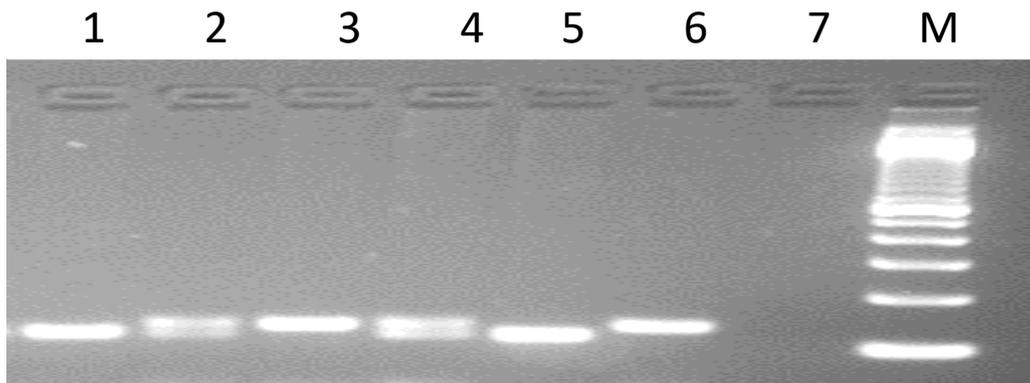


Figure 10 : Profil génotypique de la duplication de *16 bp* de *PIN3* du gène *TP53*.

Les produits de la PCR après électrophorèse sur gel d'agarose à 2% ont montré un fragment de 119 pb pour l'allèle *A1* (type sauvage) et un fragment de 135 pb pour l'allèle *A2* (Insert ou duplication 16 pb). La ligne M correspond au marqueur, la ligne 7 représente le blanc (control négatif), la ligne 6 et 3 représentent le génotype sauvage *A1A1*, la ligne 2 et 4 correspondent à l'hétérozygote *A1A2* et la ligne 1 et 5 représentent l'homozygote muté *A2A2*.

Tableau VII : Distribution génotypique du polymorphisme *PIN3* du gène *TP53*.

PIN3	Effectif	Pourcentage
<i>A1A1</i>	25	55,5
<i>A1A2</i>	15	33,3
<i>A2A2</i>	5	11,1
Total	45	100

Une grande proportion de notre population d'étude portait le génotype sauvage *A1A1*, soit 55,5%, suivi respectivement des génotypes *A1A2* et *A2A2* à 33,3 % et 11,1%.

Tableau VIIIVIII : Distribution allélique du polymorphisme *PIN3* du gène *TP53*.

PIN3	Effectif	Pourcentage
<i>A1</i>	65	72,2
<i>A2</i>	25	27,8

Environ 27,8% des participantes étaient porteuses de l'allèle muté *A2*.

Tableau IIX : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'âge des participantes.

<i>PIN3</i>	Age		Total
	≤ 35 ans	≥ 36 ans	
<i>A1A1</i> (%)	5 (20)	20 (80)	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	3 (20)	12 (80)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	4 (80)	5 (100)

$$X^2 = 0$$

La distribution des différents génotypes de *PIN3* entre les participantes ayant un âge ≤ 35 ans et celles ayant ≥ 36 ans était comparable. (p = 1). Sur le plan statistique, aucune différence significative n'a été observée entre la distribution de *PIN3* du gène *TP53* et l'âge.

Tableau X : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction du début des rapports sexuels.

Pin3	Age de début de l'activité sexuelle		Total
	≤18	≥18	
<i>A1A1</i> (%)	11 (45,8)	13 (54,2)	24
<i>A1A2</i> (%)	7 (50)	7 (50)	14
<i>A2A2</i> (%)	4 (100)	-	4

$$X^2 = 4,08 ; \text{Données manquantes} = 3$$

L'analyse de ce tableau nous a mise en évidence que parmi les 4 cas représentant le génotype muté *A2A2*, 100% avaient commencé leur premier rapport sexuel à un âge inférieur ou égal à 18 ans. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre le début du premier rapport sexuel et la distribution des génotypes de *PIN3* dans le gène *TP53* sur le plan statistique avec une valeur de p = 0,13.

Tableau XI : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'ethnie.

<i>PIN3</i>	Ethnies					Total
	Autres	Bambara	Malinké	Peulh	Sarakolé	
<i>A1A1</i> (%)	7 (28)	10 (40)	4 (16)	2 (8)	2 (8)	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	6 (40)	1 (6,7)	3 (20)	3 (20)	2 (13,3)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	3 (60)	-	1 (20)	-	5 (100)

$$X^2 = 8,48$$

La distribution des génotypes de *TP53* était similaire entre les différentes ethnies ayant participé à cette étude. Cependant, il est à noter qu'environ 60% du génotype *A2A2* était observé chez les Bambaras. La relation entre l'ethnie et le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53* n'était toutefois pas significative, avec une valeur de $p = 0,38$.

Tableau XII : Distribution de *PIN3* du gène *TP53* en fonction du niveau d'instruction.

<i>PIN3</i>	Niveau d'instruction				Total
	Non scolarisée	Primaire	Secondaire	Supérieur	
<i>A1A1</i> (%)	8 (32)	11 (44)	2 (8)	4 (16)	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	8 (53,3)	5 (33,3)	2 (13,3)	0	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	0	5 (100)

$$X^2 = 6,11$$

Dans notre étude, parmi les participantes présentant le génotype muté, 60 % avaient un niveau d'étude primaire, soit 3 cas sur 5. Cependant, sur le plan statistique, aucune différence significative n'a été observée entre le niveau d'étude et les génotypes de *PIN3* du gène *TP53*, avec une valeur de $p = 0,4$.

Tableau XIII : Distribution des profils génotypiques de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de la profession.

<i>PIN3</i>	Profession			Total
	Autres	Ménagères	Vendeuses	
<i>A1A1</i> (%)	5 (20)	13 (52)	7 (28)	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (33,3)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	4 (80)	1 (20)	-	5 (100)

$$X^2 = 2,66$$

Le génotype muté *A2A2* était présent à hauteur de 80 %, soit 4 cas sur 5, chez les individus exerçant d'autres professions par rapport aux ménagères et aux vendeuses. Cependant, sur le plan statistique, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la profession et les génotypes de *PIN3* du gène *TP53*, avec une valeur de $p = 0,6$.

Tableau XIV : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction du statut matrimonial.

<i>PIN3</i>	Statut matrimonial			Total
	Divorcées	Mariées	Veuves	
<i>AIAI</i> (%)	1 (4)	13 (52)	11 (44)	25 (100)
<i>AIA2</i> (%)	1 (6,7)	12 (80)	2 (13,3)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	0	3 (60)	2 (40)	5 (100)

$$X^2 = 4,30, P = 0,36$$

Le génotype muté homozygote *A2A2* était plus fréquent chez les femmes mariées, représentant 60%, suivi des veuves avec 40%. Toutefois, la relation entre le statut matrimonial et le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53* n'a pas atteint de signification statistique, avec une valeur de $p = 0.36$.

Tableau XV : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction du régime matrimonial.

<i>PIN3</i>	Régime matrimonial		Total
	Monogame	Polygame	
<i>AIAI</i> (%)	17 (68)	8 (32)	25 (100)
<i>AIA2</i> (%)	7 (46,7)	8 (53,3)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	4 (80)	1 (20)	5 (100)

$$X^2 = 2,57$$

$$P = 0.27$$

Nous avons constaté une fréquence plus élevée de l'homozygote muté *A2A2* chez les individus monogames, atteignant 80%, par rapport aux individus polygames, qui représentent 20%. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le régime matrimonial et le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53* sur le plan statistique, avec une valeur de $p = 0,27$.

Tableau XVI : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de la parité.

<i>PIN3</i>	Parité			Total
	0-3	4-6	7-9	
<i>AIA1</i> (%)	9 (36)	14 (56)	2 (8)	25 (100)
<i>AIA2</i> (%)	6 (40)	6 (40)	3 (20)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	4 (80)	1 (20)	-	5 (100)

$$X^2 = 5,14 \text{ p} = 0,27$$

Le génotype muté *A2A2* étaient plus représenté chez les participantes dont la parité était comprise entre 0 à 3, avec une fréquence de 80%. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observé entre la parité et *PIN3* du gène *TP53* sur le plan statistique, avec une valeur de $p = 0,27$.

Tableau XVII : Distribution des profils génotypiques de *PIN3* du gène *TP53* en fonction des infections sexuellement transmissibles.

<i>PIN3</i>	IST		Total
	Non	Oui	
<i>AIA1</i> (%)	9 (36)	16 (64)	25 (100)
<i>AIA2</i> (%)	3 (20)	12 (80)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	4 (80)	5 (100)

$$X^2 = 1,38$$

L'analyse de ce tableau révèle une fréquence plus élevée des infections sexuellement transmissibles chez nos participantes présentant soit le profil de l'homozygote *A2A2* muté, soit l'hétérozygote *AIA2*, atteignant 80%, en comparaison avec le profil de l'homozygote *AIA1* qui représente 64%. Cependant, sur le plan statistique, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les infections sexuellement transmissibles et les génotypes de *PIN3* du gène *TP53*, avec une valeur de $p = 0,5$

Tableau XVIII : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le VPH.

<i>PIN3</i>	HPV		Total n (%)
	Non	Oui	
<i>A1A1</i> (%)	16 (64)	9 (36)	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	4 (80)	5 (100)

$X^2 = 4,61$ $p = 0,03$

Nous avons observé une fréquence de l'infection plus élevée de l'infection par le VPH chez les participantes porteuses du génotype *A2A2*, soit 80% (N = 5), par rapport à *A1A1* (36%, N = 25) et *A1A2* (26,7 %, N = 15). De plus, sur le plan statistique, une différence significative a été constatée entre le portage de VPH et la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP53*, avec une valeur de $p = 0,03$

Tableau XIX : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de la présence des sous-types de VPH.

<i>PIN3</i>	Multiple infection de VPH				Total (%)
	0	1	2	3	
<i>A1A1</i> (%)	16 (64)	7 (28)	2 (8)	0	25 (100)
<i>A1A2</i> (%)	11 (73,3)	3 (20)	1 (6,7)	0	15 (100)
<i>A2A2</i> (%)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	2 (40)	5 (100)

$X^2 = 18,83$ $p = 0,004$

Nous avons observé que la présence du génotype *A2A2* de *PIN3* augmentait la probabilité d'être infecté par deux ou trois sous-types de VPH. Environ 20% des participantes présentant le génotype *A2A2* étaient infectées par deux sous-types de VPH, tandis que ces proportions étaient de 8% et 6,7% pour les génotypes *A1A1* et *A1A2*, respectivement. De plus, 40% des participantes avec le génotype *A2A2* étaient infectées avec trois sous-types, alors que cette proportion était de 0% pour les autres génotypes. Nous avons également noté une différence statistiquement significative entre le portage du nombre de sous-types de VPH et la distribution de *PIN3*, avec une valeur de $p = 0,004$.

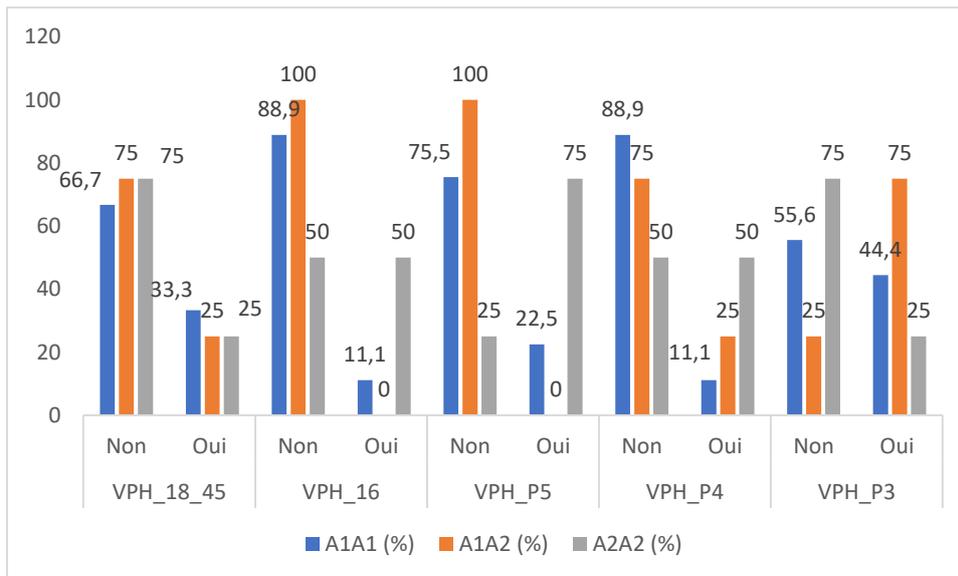


Figure 11 : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction des sous-types de VPH

VPH18/45($X^2 = 0,14$); VPH 16($X^2 = 4$); VPH P5 ($X^2 = 5,89$); VPH P4 ($X^2 = 2,33$); VPH P3 ($X^2 = 2,06$)

A la suite de notre analyse, nous avons observé une prévalence plus élevée de l'homozygote muté **A2A2**, soit 75% chez nos participantes infectées par le sous-type P5 par rapport à celles non infectées par ce sous-type. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observé entre la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP53* et les sous-types du VPH, avec des valeurs de p respectivement : 0,93, 0,13, 0,05, 0,31 et 0,35.

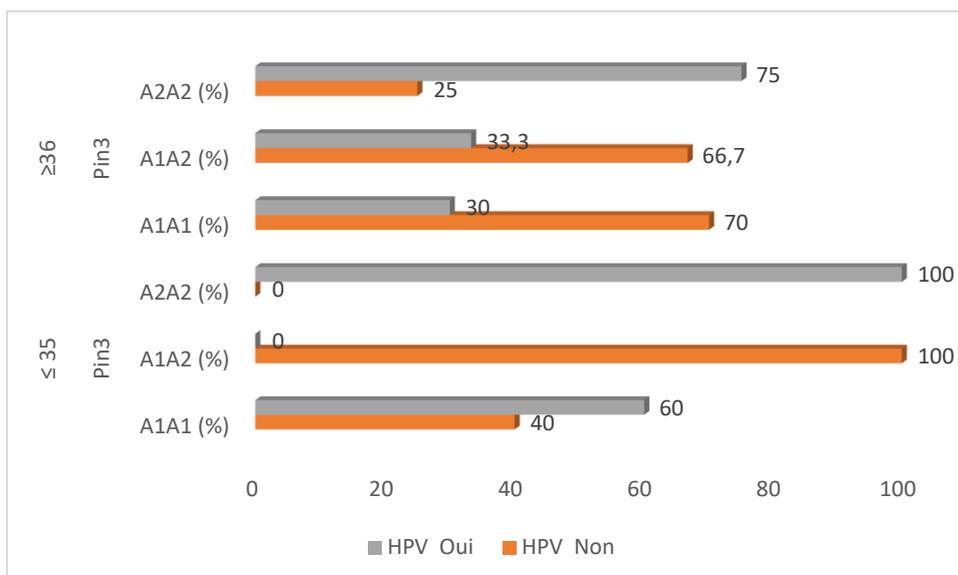


Figure 12 : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon l'âge des participantes.

≥ 35 , $X^2 = 4,14$; ≤ 36 , $X^2 = 2,98$

Nous avons observé une fréquence plus élevée du VPH chez les participantes de moins de 35 ans porteuses du génotype **A2A2**, soit 100%, que chez les patientes ayant un âge supérieur ou égal à 36 ans, soit 75%. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été trouvée entre le portage de VPH, les génotypes de **PIN3** et l'âge de nos participantes, avec des valeurs de p de 0,12 et 0,22, respectivement.

Tableau XX : Distribution des génotypes de **PIN3** du gène **TP53** en fonction de l'infection par le VPH selon le début du rapport sexuel de la population d'étude.

Age de début de l'activité sexuelle/PIN3		HPV		p	Total
		Non (%)	Oui (%)		
≤ 18	A1A1	8 (72,7)	3 (27,3)	0,20	11
	PIN3 A1A2	5 (71,4)	2 (28,6)		7
	A2A2	1 (25)	3 (75)		4
	Total	14 (63,6)	8 (36,4)		22
≥ 18	PIN3 A1A1	7 (53,8)	6 (46,2)	0,64	13
	A1A2	5 (71,4)	2 (28,6)		7
	Total	12 (60)	8 (40)		20

≤ 18 , $X^2 = 3,15$, ≥ 18

Nous remarquons sur ce tableau que la prévalence du VPH était plus élevée chez les patientes portant le génotype **A2A2**, ayant déclaré avoir commencé l'activité sexuelle à un âge inférieur ou égal à 18 ans, avec le génotype délétère (l'homozygote muté) **A2A2** atteignant 75%, que celles qui ont commencé à l'âge de 18 ans ou plus, portant le même génotype.

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre le portage de VPH, les profil génotypes de **PIN3** et l'âge au premier rapport sexuel, avec des valeurs de p respectivement de 0,20 et 0.64.

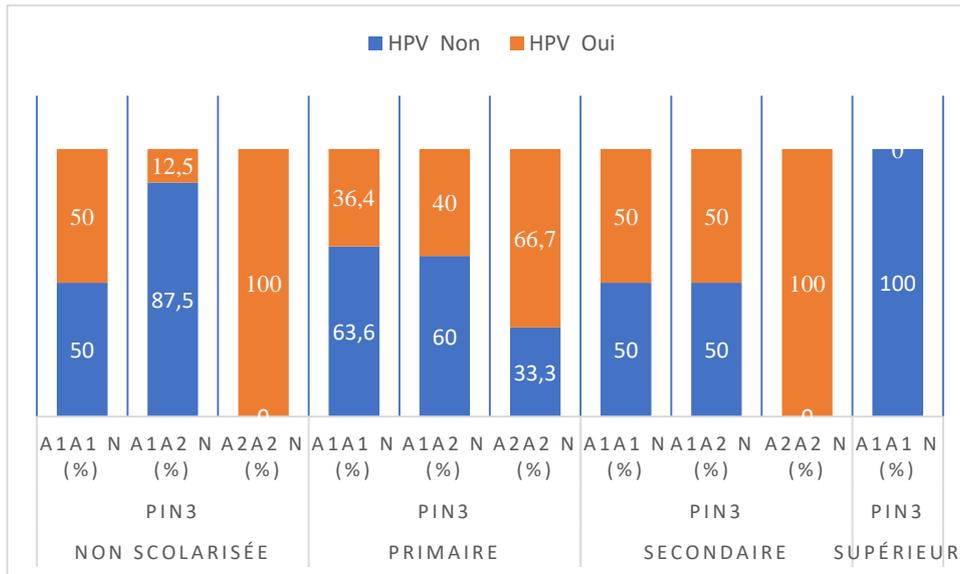


Figure 13 : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon le niveau d'instruction.

Non scolarisée $X^2 = 4,41$ primaire $X^2 = 0,90$ secondaire $X^2 = 0,83$

A la suite de notre analyse, nous avons observé une prévalence plus élevée de l'*homozygote muté A2A2* et l'infection au VPH chez les participantes n'ayant pas été scolarisées et celles ayant un niveau d'étude secondaire.

Mais sur le plan statistique, nous n'avons pas trouvé de différence significative sur le plan statistique entre le niveau d'étude, l'infection par le VPH et le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53*, avec des valeurs de p respectivement égales à 0,11 ; 0,63 ; 0,65.

Tableau XXI : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de de l'infection par le VPH selon la profession.

Profession/Pin3	HPV		p	Total
	Non (%)	Oui (%)		
Ménagère	<i>AIA1</i>	6 (46,2)	7 (53,8)	13
	<i>PIN3 AIA2</i>	4 (80)	1 (20)	0,24
	<i>A2A2</i>	–	1 (100)	1
	Total	10 (52,6)	9 (47,4)	19
Vendeuse	<i>AIA1</i>	6 (85,7)	1 (14,3)	7
	<i>PIN3 AIA2</i>	3 (60)	2 (40)	0,48
	<i>A2A2</i>	1 (50)	1 (50)	2
	Total	10 (71,4)	4 (28,6)	14
Autres	<i>AIA1</i>	4 (80)	1 (20)	5
	<i>PIN3 AIA2</i>	4 (80)	1 (20)	0,09
	<i>A2A2</i>	–	2 (100)	2
	Total	8 (66,7)	4 (33,3)	12

Ménagère $X^2 = 2,83$ vendeuse $X^2 = 1,47$ Autres $X^2 = 4,8$

Nous avons remarqué que la distribution des profils génotypiques était statistiquement comparable entre les participantes infectées par le VPH et celles non infectées par le VPH en fonction de leur profession, avec des valeurs de p respectivement égales à 0,24, 0,48 et 0,09.

Tableau XXII : Distribution des géotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de de l'infection par le virus du papillome humain selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial/ <i>Pin3</i>	HPV		p	Total
	Non	Oui		
Divorcée	<i>AIA1</i> (%)	–	1 (100)	1
	<i>Pin3 AIA2</i> (%)	–	1 (100)	1
	Total	–	2 (100)	2
Mariée	<i>AIA1</i> (%)	10 (76,9)	3 (23,1)	13
	<i>Pin3 AIA2</i> (%)	9 (75)	3 (25)	0,30
	<i>A2A2</i> (%)	1 (33,3)	2 (66,7)	3
	Total	20 (71,4)	8 (28,6)	28
Veuve	<i>AIA1</i> (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	11
	<i>Pin3 AIA2</i> (%)	2 (100)	–	0,13
	<i>A2A2</i> (%)	–	2 (100)	2
	Total	8 (53,3)	7 (46,7)	15

Mariée $X^2 = 2,40$ veuves $X^2 = 4,04$

A la lumière de nos résultats, nous avons observé une fréquence plus élevée de VPH chez les veuves avec le profil génétique *A2A2*, soit 100%, suivi des femmes mariées avec une fréquence de 66,7%. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été trouvée sur le plan statistique entre le portage de VPH, les géotypes *PIN3* et le statut matrimonial, avec des valeurs de p respectivement de 0,30 et 0,13.

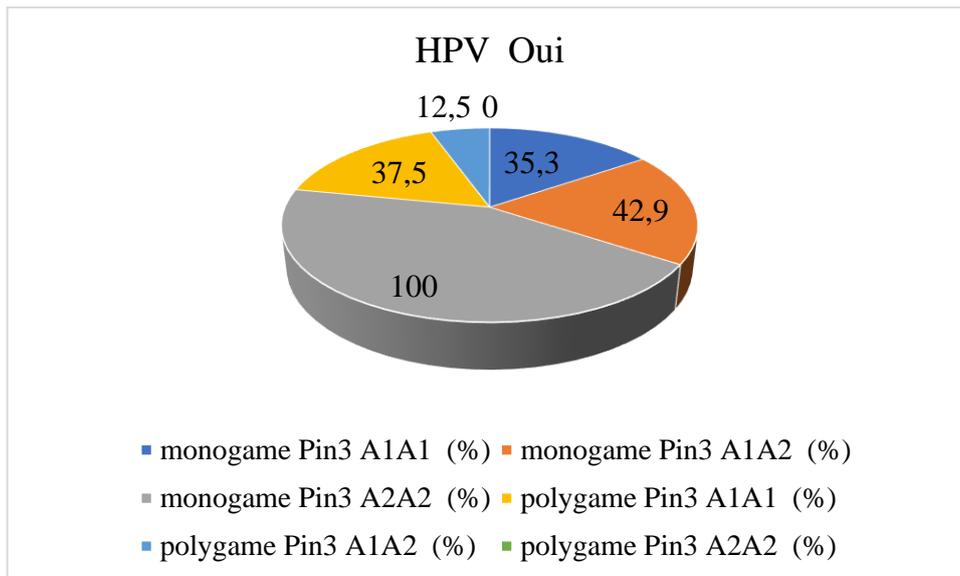


Figure 14 : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le virus du papillome humain selon régime matrimonial.

Monogame $X^2 = 5,49$ polygames $X^2 = 1,71$

Nous avons constaté que parmi les monogames infectées par le VPH, 100% étaient porteuses de l'homozygote muté **A2A2**. Par ailleurs, nous n'avons pas observé une différence entre le portage de VPH, le profil génotypique de *PIN3* du gène *TP53* et régime matrimonial, avec des valeurs p statistiquement non significatives respectivement de $p= 0,06$ et $0,42$

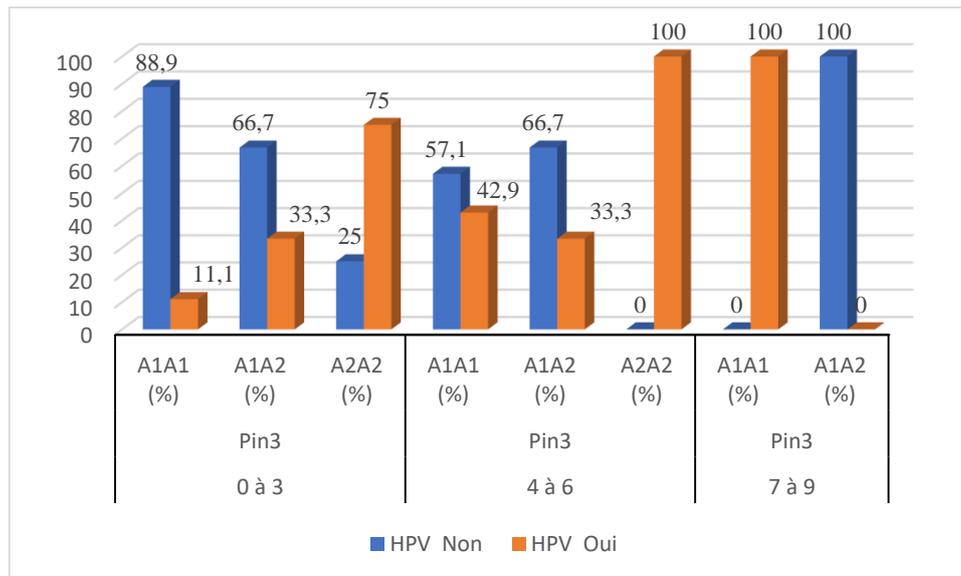


Figure 15 : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le VPH selon la parité.

0-3 ($X^2 = 5,24$) ; 4-6 ($X^2 = 1,15$) ; 7-9 ($X^2 = 5$)

Cette figure a mis en évidence une proportion plus élevée du génotype délétère *A2A2* chez les patientes infectées une parité située entre 4 et 6, atteignant 100%. Cependant aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le polymorphisme *PIN3*, l'e VPH et la parité, avec des valeurs de p respectives de 0,07, 0, 45 et 0,10.

Tableau XXIII : Distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53* en fonction de l'infection par le VPH selon les autres infections sexuellement transmissibles.

Autres infections ST		HPV		Valeur de p	Total
		Non	Oui		
Non	<i>AIA1</i> (%)	6 (66,7)	3 (33,3)	0,42	9
	<i>Pin3 AIA2</i> (%)	2 (66,7)	1 (33,3)		3
	<i>A2A2</i> (%)	–	1 (100)		1
	Total	8 (61,5)	5 (38,5)		13
Oui	<i>AIA1</i> (%)	10 (62,5)	6 (37,5)	0,20	16
	<i>Pin3 AIA2</i> (%)	9 (75)	3 (25)		12
	<i>A2A2</i> (%)	1 (25)	3 (75)		4
	Total	20 (62,5)	12 (37,5)		32

Non ($X^2 = 1,3$) ; Oui ($X^2 = 3,20$)

Nous avons noté une prévalence nettement plus élevée du génotype muté **A2A2** chez nos participantes présentant avec une infection au VPH par rapport à celles ayant d'autres IST associées au VPH, soit respectivement 100% et 75%. Par ailleurs, sur le plan statistique, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le profil génotypique de **PIN3** du gène **TP53**, le portage du VPH et autres infections sexuellement transmissibles, avec des valeurs de p respectives de 0,42 et 0,20.

Tableau XXIV : Distribution des génotypes de **PIN3** du gène **TP53** en fonction de l'infection par le VPH selon le niveau du taux de CD4.

	PIN3/CD4	VPH		p	Total
		Non	Oui		
≤ 350	A1A1 (%)	1 (100)	–	0,11	1
	PIN3 A1A2 (%)	2 (66,7)	1 (33,3)		3
	A2A2 (%)	–	3 (100)		3
	Total	3 (42,9)	4 (57,1)		7
> 350	A1A1 (%)	15 (62,5)	9 (37,5)	0,67	24
	PIN3 A1A2 (%)	9 (75)	3 (25)		12
	A2A2 (%)	1 (50)	1 (50)		2
	Total	25 (65,8)	13 (34,2)		38

≤ 350 ($X^2 = 4,27$) ; > 350 (0,78)

L'analyse de ce tableau a relevé une prévalence plus élevée de l'infection par le virus du papillome humain chez les participantes présentant un profil d'homozygote muté **A2A2** et un taux de CD4 inférieur à 350, soit 100%, comparativement à celles ayant le même profil mais avec un taux supérieur à 350, représentant 50%. Cependant, aucune différence significative n'a été constatée sur le plan statistique entre l'infection par le virus du papillome humain, le génotype de **PIN3** et le taux de CD4, avec des valeurs de p respectives 0,11 et 0,67.

6 Commentaires et discussion

Nous avons mené une étude prospective transversale allant de mars 2022 à juin 2023 avec pour objectif général d'explorer la relation entre le polymorphisme du gène *TP53* et le VPH chez les femmes séropositives au Mali.

Il a été rapporté à travers de nombreuses études que l'infection par le VIH est associée à un risque accru de contracter diverses infections, en raison de l'effondrement considérable de l'état immunitaire de l'individu. Le risque d'infection par le VPH et sa persistance sont plus élevés du fait de l'immunosuppression. Ainsi, les femmes infectées par le VIH peuvent présenter non seulement une susceptibilité accrue à un large éventail de génotypes de VPH, mais aussi à de multiples infections concomitantes (3).

De plus, *TP53* est un gène dont les produits sont impliqués dans le contrôle de l'expression d'une longue liste de gènes jouant un rôle dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire. Par ailleurs, le papillomavirus humain (VPH) cible spécifiquement la protéine p53 au cours de sa progression, ainsi que la protéine Rb phosphorylée et d'autres protéines, afin de maintenir un environnement cellulaire propice à la réplication virale (10,32). Ainsi, dans la présente étude nous avons étudié la relation entre l'un des polymorphismes de *TP53* (*PIN3*) et les VPH oncogènes chez les patientes séropositives au Mali.

6.1 Distribution du VPH et les sous-types du VPH dans la population étudiée

Dans notre étude, la prévalence de l'infection à VPH était de **37,8%**. Des résultats similaires ont été rapportés dans une population maghrébine avec une prévalence de **41,4%** en Algérie, malgré des différences dans la technique de génotypage. Notons que deux études avaient un nombre de participantes pratiquement égal (33). Nous avons observé une prévalence légèrement inférieure à celle des populations européennes (**49,5%**) et sud-américaines (**57,5%**) (34). Nos résultats étaient légèrement inférieurs à ceux rapportés dans la population sénégalaise (**52,30%** de VPH positif) (35). En revanche, nos résultats différaient de ceux obtenus en Afrique du sud chez les femmes séropositives avec des taux de **75 %** (36) et **60 %** (37) respectivement, qui étaient plus élevés. Les disparités entre notre étude et celles rapportées par Badial et al, Whitham et al et McDonald et al pourraient s'expliquer en grande partie par des différences de méthodes de détection ou l'échantillonnage.

Cependant, en République démocratique du Congo, un pays d'Afrique centrale, la prévalence du VPH dans la population séropositive était beaucoup plus élevée que dans la présente étude, soit **81.03%** (38). Cette grande différence observée entre le Mali et la RD Congo pourrait s'expliquer par le fait que la présente étude ciblait les VPH à haut risque, contrairement à celle

de Arthur et *al* qui ont ciblé un spectre plus large de VPH, y compris les VPH à faible risque oncogène.

Dans notre population d'étude, le sous type le plus dominant était P3 représentant **44,4%**, suivi par VPH18/45 et P5 avec des taux respectifs de **29,4%**. Ce résultat était similaire à celui retrouvé au Burkina Faso par Djigma et *al* en 2020, où le sous-type P3 était également le plus prévalent, avec un pourcentage de **46,7%** (39). Cette concordance pourrait être attribuée à la taille de notre l'échantillon.

6.2 Distribution génotypique et allélique de *PIN3* du gène *TP53* dans les infections du VPH et les facteurs sociodémographiques et cliniques de nos participantes

Par ailleurs sur plan génétique, très peu d'études ont été menées sur la distribution des génotypes du gène *TP53* en relation avec le **VPH** à haut risque dans les populations infectées par le **VIH**.

Dans notre étude, nous avons constaté que **27,8%** de notre population d'étude portait l'allèle muté **A2**. La distribution des différents génotypes de *PIN3* entre les participantes était similaire dans les tranches d'âge < 35 ans et ≥ 36 ans. Parmi les 4 cas de nos participantes avec le génotype muté **A2A2**, 100% avaient débuté l'activité sexuelle à un âge inférieur ou égal à 18 ans. La distribution des génotypes de *TP53* était comparable entre les différentes ethnies ayant participé à cette étude. Chez les participantes ayant le génotype muté, 60 % avaient un niveau d'étude primaire, soit 3 cas sur 5 possibles. Environ 80% du génotype muté **A2A2**, soit 4 cas sur 5, ont été retrouvés chez les autres professions, par rapport aux ménagères et aux vendeuses. L'homozygote muté **A2A2** était plus représenté chez les femmes mariées avec 60%, suivi des veuves avec 40%. Nous avons observé une fréquence plus élevée de l'homozygote muté **A2A2** chez les monogames, soit 80% que chez les polygames, soit 20%. Le génotype muté **A2A2** était plus représenté chez les participantes dont la parité était comprise entre 0 à 3, avec 80%, et une fréquence plus élevée des infections sexuellement transmissibles chez nos participantes ayant soit le profil l'homozygote **A2A2** muté ou l'hétérozygote **A1A2**, soit 80% comparé au profil homozygote **A1A1**, soit 64%.

Par ailleurs, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée dans la positivité du test HPV avec l'âge, le début du rapport sexuel, l'ethnie, la profession, le niveau d'instruction, le statut matrimonial, le régime matrimonial, la parité, les infections sexuellement transmissible et le portage des génotypes de *PIN3* du gène *TP53*. Cependant, nous avons noté que la fréquence de l'infection par le VPH était plus élevée chez les participantes porteuses du gFfénotype **A2A2**, soit 80% (N = 5), par rapport à **A1A1** (36%, N = 25) et **A1A2** (26,7 %, N = 15). Dans notre étude, nous avons trouvé une association statistiquement significative entre le

portage de VPH et la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP53*, avec une valeur de P = 0,03.

Nous avons constaté que le fait d'être porteur du *A2A2* de *PIN3* augmentait le risque d'être infecté par deux ou trois sous-types de VPH. Environ 20% des participantes avec le génotype *A2A2* étaient infectées par deux sous-types de VPH contre 8% et 6,7% pour les génotypes *A1A1* et *A1A2* respectivement. De plus, 40% des participantes avec le génotype *A2A2* étaient infectées avec trois sous-types contre 0% pour les autres génotypes. Nous avons noté une différence statistiquement significative entre le portage de sous-types de VPH et la distribution de *PIN3* du gène *TP53* (**p = 0,004**).

A la suite de notre analyse, nous avons observé une prévalence plus élevée de l'*homozygote muté A2A2*, soit 75%, chez nos participantes infectées par le sous-type P5 que celles non infectées par ce sous-type.

La fréquence du VPH était plus élevée chez les participantes de moins de 35 ans porteuses du *A2A2*, soit 100%, que chez celles ayant un âge supérieur ou égal à 36 ans, soit 75%. Il a été démontré que la précocité de l'activité sexuelle est un facteur de risque d'exposition au VPH (40). Dans notre étude, la même tendance a été observée. De plus, nous avons constaté que 75% de nos participantes ayant déclaré avoir eu leur premier rapport sexuel avant 18 ans étaient porteuses du génotype muté *A2A2*. Cela démontre qu'en plus du jeune âge, la présence du génotype *A2A2* augmente le risque de porter le VPH.

La distribution des profils génotypiques était statistiquement comparable entre les participantes infectées par le VPH et celles non infectées par le VPH, en fonction de leur profession. Dans l'ensemble, nous avons constaté que les veuves, les monogames, et celles dont la parité est comprise entre 4 et 6, porteuses du génotype *A2A2* présentaient une fréquence plus élevée de VPH. Il est important de noter que ces facteurs sont souvent confondus, car une veuve peut déclarer avoir 5 enfants ou qu'elle était monogame. Pour tous les génotypes de *PIN3*, plus de la moitié des participantes, quel que soit leur génotype, ont déclaré avoir eu d'autres IST. Cependant, il est utile de noter que près de 80% des participantes porteuses des génotypes *A1A2* et *A2A2* ont répondu d'avoir des antécédents d'IST. Notre étude a révélé que 100% des participantes ayant un taux de CD4 initial inférieur à 350 et portant le génotype muté étaient infectées par le VPH. Cela démontre qu'une faible immunité augmente le risque d'infection par le VPH chez les participantes qui portent le génotype *A2A2* muté.

7 Conclusion

Suite à cette étude, il est notable que la majorité de notre population d'étude était âgée de ≥ 36 ans, le sous type P3 a été le plus fréquemment observé parmi tous les sous-types d'infection, tandis que les génotypes mutés *A1A2* et *A2A2* représentaient respectivement **33,3 %** et **11,1%** du gène *TP53* dans notre population.

L'analyse de la distribution du polymorphisme PIN3 du gène *TP53* en fonction de l'infection par le VPH et des sous-types VPH a révélé une différence statistiquement significative, avec des valeurs de p respectivement de 0,03 et 0,004.

Ces résultats soulignent l'importance cruciale d'approfondir la recherche sur le rôle du *PIN3* du gène *TP53* dans la susceptibilité à l'infection par les VPH oncogènes, en utilisant un échantillonnage plus informatif pour confirmer nos observations ou établir d'éventuels liens supplémentaires.

8 Recommandations

8.1 Aux autorités politiques et administratives

- Allouer des financements pour soutenir les recherches génétiques au Mali ;
- Equiper les structures de recherche avec des matériels de dernière génération utilisés dans les techniques de laboratoire ;
- Contribuer à la formation du personnel travaillant dans les centres de recherche ;
- Intégrer les tests de VPH dans le programme national de dépistage au Mali, en mettant l'accent sur les femmes séropositives ;
- Introduction la vaccination anti-VPH dans le programme élargi de vaccination (PEV).

8.2 Aux chercheurs

- Renforcer la collaboration avec les cliniciens pour une identification appropriée des causes génétiques des évènements sanitaires ;
- Encourager les collaborations interdisciplinaires entre chercheurs en génétique, virologie, immunologie et cliniciens pour une approche holistique de la recherche sur les mutations génétiques et le VPH chez les séropositives ;
- Reproduire la même étude au sein de la population générale afin d'obtenir une compréhension globale du rôle de ce gène dans la susceptibilité au VPH.

8.3 A la population

- Participer aux études de recherche génétique ;
- Effectuer le dépistage au VPH tous les 5 ans ;
- Se faire vacciner contre le VPH.

9 Bibliographie

1. Amiel C. Cancer et VIH : comprendre et agir. *Med Mal Infect.* 2008;38(12):625–41.
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. In: *The Lancet.* Elsevier Ltd; 2013. p. 889–99.
3. Palefsky, Joel M; Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. In: *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* 2003. p. 41–6.
4. Castle PE. Cervical Cancer Prevention and Control in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *CA Cancer J Cl.* 2021;71(6):505–26.
5. Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Treatment Era , United States , 1984-1997. *Am Med Assoc.* 2001;285(10):1308–15.
6. Lekoane KMB, Kuupiel D, Mashamba-Thompson TP, Ginindza TG. The interplay of HIV and human papillomavirus-related cancers in sub-Saharan Africa: Scoping review. *Syst Rev.* 2020;9(1):1–13.
7. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Khalil AI, Baussano I, Shah AS V, et al. Articles Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Heal.* 2020;9(2):e161–9.
8. Efeyan A, Serrano M. p53: Guardian of the genome and policeman of the oncogenes. *Cell Cycle.* 2007;6(9):1006–10.
9. Costa S, Pinto D, Pereira D, Rodrigues H, Cameselle-Teijeiro J, Medeiros R, et al. Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:1–7.
10. Koshiol J, Hildesheim A, Gonzalez P, Bratti MC, Porras C, Schiffman M, et al. Common genetic variation in TP53 and risk of human papillomavirus persistence and progression to CIN3/cancer revisited. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1631–7.
11. Diakite B, Kassogue Y, Dolo G, Kassogue O, Keita ML, Joyce B, et al. Association of PIN3 16-bp duplication polymorphism of TP53 with breast cancer risk in Mali and a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):1–11.
12. Dantas T, Laprano R, Lemos ÉH. Association of TP53 codon 72 and intron 3 16-bp Ins / Del polymorphisms with cervical cancer risk. *Tumor Biol.* 2014;(35(8)):7435–40.
13. Soussi T. Cycle cellulaire et apoptose : médecine/sciences. 2000;16:469–72.
14. Qi Z, Chen L. Autophagy: Biology and Diseases, Basic Science. Vol. 1206, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2019. 167–177 p.
15. Mazumder DT, Nath S, Nath N, Kumar M. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Prognosis using molecular approach. *Cent Eur J Biol.* 2014 Mar 20;9.

16. Leclercq S. Origines des séquences microsatellites dans les génomes eucaryotes. 2008.
17. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27.
18. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL.5):F55–70.
19. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–9.
20. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V., et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–27.
21. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3):1–10.
22. Nathan krump, Wei Liu and JY. Mechanisms of persistence by small DNA tumor viruses. *Curr Opin in Vorol*. 2018. 32: 71-79;
23. Monsonogo J. Infections à papillomavirus: état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. *Spriger Paris*, 2007-274;
24. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récidence de l'infection à Papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(4):430–40.
25. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1732–40.
26. Amadori A, Faulkner-Valle GP, De Rossi A, Zanovello P, Collavo D, Chieco-Bianchi L. HIV-mediated immunodepression: in vitro inhibition of T-lymphocyte proliferative response by ultraviolet-inactivated virus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;46(1):37–54.
27. Larmarange J. afravih/afrapedia: AFRAPEDIA · version du 9 février 2023. *Zenodo*; 2023.
28. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: Risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004;190(1):37–45.
29. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-

- positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2763–7.
30. Entiauspe LG, Seixas FK, Nunes EM, Rodrigues FM, Dellagostin OA, Collares T, et al. Uncommon non-oncogenic HPV genotypes, TP53 and MDM2 genes polymorphisms in HIV-infected women in Southern Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2014;18(6):643–50.
 31. Marouf C, Tazzite A, Diakité B, Jouhadi H, Benider A, Nadifi S. Association of TP53 PIN3 polymorphism with breast cancer in Moroccan population. *Tumor Biol.* 2014;35(12):12403–8.
 32. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci.* 2007;98(10):1505–11.
 33. Masdoua N, Boublenza L, Hassaine H, Ngou J, Nahet A, Segondy M, et al. Caractéristiques de l'infection HPV chez des femmes à risque dans l'Ouest algérien. *Med Mal Infect.* 2017;47(1):38–41.
 34. Badial RM, Dias MC, Stuqui B, Melli PPDS, Quintana SM, Bonfim CM Do, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection. *Med (United States).* 2018;97(14):1–6.
 35. Whitham HK, Hawes SE, Chu H, Oakes JM, Lifson AR, Kiviat NB, et al. A comparison of the natural history of HPV infection and cervical abnormalities among HIV-positive and HIV-negative women in Senegal, Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(6):886–94.
 36. Adler DH, Wallace M, Bennie T, Mrubata M, Abar B, Meiring TL, et al. Cervical dysplasia and high-risk human papillomavirus infections among HIV-infected and HIV-uninfected adolescent females in South Africa. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014;2014:no pagination.
 37. McDonald AC, Tergas AI, Kuhn L, Denny L, Wright TC. Distribution of human papillomavirus genotypes among HIV-positive and HIV-negative women in Cape Town, South Africa. *Front Oncol.* 2014;4 MAR(March):1–11.
 38. Ndundula Arthur M, Idi Yves I, Kasonga Michel K, Baleke Christian M, Ilunga Eric K, Mulumba Claude M, et al. Human Papillomavirus Infection Among HIV-positive Women in Lubumbashi, Democratic Republic of the Congo. *Int J Clin Oncol Cancer Res.* 2021;6(4):145.
 39. Djigma FW, Zohoncon TM, Douamba Z, Sorgho PA, Obiri-yeboah D, Ouattara AK, et al. Molecular Genotyping of Human Papillomavirus among HIV-infected and HIV-uninfected Women in Ouagadougou, Burkina Faso. *J Med Biomed Appl Sci.*

2020;8(1):324–30.

40. Leibenson L, Banani S, Borer A, Meirovitz M, Avni YS, Singer D, et al. The prevalence of human papillomavirus and cervical cytology abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus in Southern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(1):34–8.

Annexes

Fiche signalitique

Nom : SOUMOUNOU

Prénom : Seydou dit Mofa

Titre : Association entre le polymorphisme de duplication de 16 **pb** dans **l'intron 3** du gène TP53 et le **VPH** chez les femmes séropositives au Mali.

Année de soutenance : 2023-2024

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie/Faculté de Pharmacie.

Secteur d'intérêt : Microbiologie, Génétique de population, Oncologie et Santé Publique.

Résumé :

Le gène *TP53*, gène suppresseur de tumeur bien étudié, joue un rôle crucial dans la réponse au stress et est impliqué dans divers cancers humains. Il est une cible privilégiée des sous-types oncogènes du VPH, favorisant une infection persistante, d'autant plus que le VIH accroît la susceptibilité au VPH. Dans le présent travail, nous avons évalué la relation entre le polymorphisme *PIN3* et le typage VPH chez 50 femmes séropositives en utilisant respectivement la PCR-AS et GenXpert. Les porteuses du génotype *A2A2* ont présenté une fréquence plus élevée de l'infection par le VPH (80%) par rapport à *A1A1* (36%) et *A1A2* (26,7 %). Une association statistiquement significative entre le portage de VPH et la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP5* a été observée ($P = 0,03$). De plus, le génotype *A2A2* de *PIN3* a augmenté la chance d'être infecté par deux ou trois sous-types de VPH. Environ, 20% des participantes avec le génotype *A2A2* étaient infectées par deux sous-types de VPH, contre 8% pour *A1A1* et 6,7% pour *A1A2*. De plus, 40% des participantes avec le génotype *A2A2* étaient infectées par trois sous-types, contrairement aux autres génotypes. Cette différence était statistiquement significative ($p = 0,004$). Ces résultats fournissent les premières données sur la relation entre le polymorphisme de la duplication de 16 bp dans l'intron 3 du gène TP53 et la susceptibilité aux VPH à haut risque oncogène chez les femmes séropositives au Mali.

Les mots clés : **TP53, VPH, VIH⁺, Polymorphisme, gène.**

PERSONAL DETAIL CARD

Last name: SOUMOUNOU

First name: Seydou dit Mofa

Title: Association between the 16-bp duplication polymorphism in intron 3 of the TP53 gene and HPV in HIV-positive women in Mali.

Year of defense: 2023-2024

City of defense: Bamako

Country of origin: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine and Odontostomatology/Faculty of Pharmacy.

Area of interest: Microbiology, Population Genetics, Oncology and Public Health

Abstract:

The TP53 gene, a well-studied tumor suppressor gene, plays a crucial role in the stress response and is involved in various human cancers. It is a preferred target for oncogenic subtypes of HPV, promoting persistent infection, especially given that HIV increases susceptibility to HPV. In this study, we evaluated the relationship between the PIN3 polymorphism and HPV typing in 50 HIV-positive women using PCR-AS and GenXpert, respectively. Carriers of the A2A2 genotype showed a higher frequency of HPV infection (80%) compared to A1A1 (36%) and A1A2 (26.7%). A statistically significant association between HPV carriage and the genotypic distribution of TP53 PIN3 was observed ($P = 0.03$). Furthermore, the A2A2 genotype of PIN3 increased the likelihood of infection with two or three subtypes of HPV. Approximately 20% of participants with the A2A2 genotype were infected with two HPV subtypes, compared to 8% for A1A1 and 6.7% for A1A2. Moreover, 40% of participants with the A2A2 genotype were infected with three subtypes, unlike other genotypes. This difference was statistically significant ($p = 0.004$). These results provide the first data on the relationship between the 16-bp duplication polymorphism in intron 3 of the TP53 gene and susceptibility to high-risk oncogenic HPV in HIV-positive women in Mali.

Key words: TP53, HPV, HIV+, Polymorphism, gene.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je ne permettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque

JE LE JURE !