

Ministère de l'Enseignement Supérieur

RÉPUBLIQUE DU MALI

Et de la Recherche Scientifique

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako (USTTB)



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

N° CREFPAM/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Génétique et Pathologie Moléculaire

Année Universitaire 2024 - 2025

Relation entre la duplication de 16 pb *PIN3* du gène *TP53* et l'Infection à HPV
chez les femmes vivant avec le VIH dans le dépistage du cancer du col au Mali

Présenté et soutenu le 13/07/2026

Par :

Dr Seydou dit Mofa Soumounou

Président : Pr Guimogo Dolo, Professeur Honoraire

Directeur : Pr Yaya Kassogué, Maître de Conférences

Rapporteur : Pr Bakarou Kamaté, Professeur Titulaire

DEDICACES

Je dédie ce travail

À ALLAH LE TOUT-PUISSANT

La miséricorde de Dieu, omniscient, omniprésente, omnipotente, pour que la paix règne sur terre.

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

À 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.

À 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 serais 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.

À mes frères et sœurs : Ladji 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.

Les remerciements

Au terme de ce travail de Master en Génétique et Pathologies Moléculaires, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à sa réalisation.

Je rends avant tout grâce à Dieu, le Tout-Puissant, pour Sa protection, Sa miséricorde et les forces qu'Il m'a accordées tout au long de mon parcours académique et professionnel.

Je tiens à rendre un hommage particulier à la mémoire de mon très cher père, feu **Boua Soumounou**, dont les valeurs de travail, de persévérance et d'intégrité ont toujours guidé mes pas. Que son âme repose en paix. Ce travail lui est dédié avec respect et reconnaissance.

Mes sincères remerciements vont également à ma mère, **Aita Coulibaly**, pour son amour inconditionnel, ses sacrifices, ses bénédictions, son soutien moral et ses encouragements constants. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude envers elle.

J'adresse mes remerciements les plus chaleureux à l'ensemble de la famille Soumounou, pour son soutien, sa confiance et ses prières, qui ont été une source permanente de motivation.

Je remercie très sincèrement mes amis et proches, qui m'ont accompagné tout au long de cette aventure scientifique par leurs conseils, leur disponibilité et leurs encouragements.

Mes remerciements vont également à toute l'équipe du Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM) pour l'accueil, l'encadrement et les conditions de travail mises à ma disposition. Je remercie particulièrement :

- Le Directeur du **CREFPAM**, pour son leadership, sa vision et son engagement en faveur de la recherche scientifique au Mali ;
- Les chercheurs, enseignants, biologistes, techniciens et l'ensemble du personnel du centre pour leur disponibilité, leurs conseils et leur accompagnement tout au long de cette étude.

Je témoigne ma profonde reconnaissance à mes directeurs et encadreurs de mémoire, pour leur rigueur scientifique, leur patience, leurs orientations pertinentes et leur soutien constant dans la conduite de ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi aux responsables et au personnel du CESAC, ainsi qu'à toutes les participantes à cette étude, sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont contribué, directement ou indirectement, à la réussite de ce mémoire et à l'aboutissement de ce projet académique.

À toutes et à tous, je vous adresse ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse abondamment et vous récompense pour votre soutien et votre générosité.

La liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messager
AS-PCR : PCR à allèle spécifique
bp : Base pairs (paires de bases)
CESAC : Centre de Soins, d'Animation et de Conseil
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLS : Solution de lyse des globules blancs
CREFPAM : Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires
DBD : Domaine de liaison à l'ADN
dNTP : Désoxyribonucléotides triphosphates
EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique
FMOS-FAPH : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie / Faculté de Pharmacie
HPV : *Human Papillomavirus*
HPV-HR: Papillomavirus humain à haut risque
IST : Infections sexuellement transmissibles
linc RNA : *Long intergenic non-coding RNA*
NES : Signal d'export nucléaire
NIH : *National Institutes of Health*
NLS : Signal de localisation nucléaire
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
p-value (p) : Valeur de probabilité statistique
PCR : Réaction de polymérisation en chaîne
PIN3 : Polymorphisme dans l'intron 3 du gène TP53 (duplication de 16 pb)
PRD : Domaine riche en proline
RBC : *Red Blood Cells* (solution de lyse des globules rouges)
REG / NEG-REG : Domaine de régulation
TAD : Domaine de transactivation
TET : Domaine de tétramérisation
TP53 : Gène suppresseur de tumeur
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Bp : paire de base

BAX : (*Bcl-2-associated X protein*)

PUMA: (*p53 upregulated modulator of apoptosis*)

La liste des Tableaux

TABLEAU I: CONDITIONS D'AMPLIFICATION DES GENES	22
TABLEAU II: REPARTITION SELON LE PROFIL ALLELIQUE DE TP53 (PIN3)	24
TABLEAU III: REPARTITION SELON LA TRANCHE D'AGE	25
TABLEAU IV: REPARTITION SELON L'ETHNIE.....	26
TABLEAU V: REPARTITION SELON LE REGIME MATRIMONIAL	27
TABLEAU VI: DISTRIBUTION DE PIN3 EN FONCTION DE LA PROFESSION DE NOS PARTICIPANTES	28
TABLEAU VII: REPARTITION DE PIN3 EN FONCTION REGIME MATRIMONIAL	29
TABLEAU VIII: REPARTITION DE PIN3 EN FONCTION DU NIVEAU D'INSTRUCTION.....	30
TABLEAU IX: REPARTITION DE PIN3 EN FONCTION DES L'ETHNIES.....	30
TABLEAU X: REPARTITION DE PIN3 EN DU DEBUT RAPPORT SEXUEL	31
TABLEAU XI: REPARTITION DE PIN3 EN FONCTION D'ANTECEDENT D'INFECTION SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLE	31
TABLEAU XII: REPARTITION DE PIN3 DU GENE TP53 EN FONCTION D'INFECTION PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN	32

La liste des figures

FIGURE 1: GRAPHIQUE A BARRES DES TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE STANDARDISES SELON L'AGE, SPECIFIQUES A CHAQUE REGION, POUR LES CANCERS DU COL DE L'UTERUS EN 2018. LES TAUX SONT PRESENTES PAR ORDRE DECROISSANT DU TAUX STANDARDISE MONDIAL (M2), ET LES TAUX NATIONAUX STANDARDISES SELON L'AGE LES PLUS ELEVES POUR L'INCIDENCE ET LA MORTALITE SONT SUPERPOSES. SOURCE : GLOBOCAN 2018(13).	3
FIGURE 2: COUPE SAGITTALE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ(14).....	4
FIGURE 3: ILLUSTRANT LA PROGRESSION DE L'INFECTION PAR LE HPV VERS UN CANCER INVASIF(18).	5
FIGURE 4: CYCLE DE VIE INFECTIEUX DU HPV : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES COUCHES DE L'EPITHELIUM STRATIFIE AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (WEB).	6
FIGURE 5: MUTATION DU GENE TP53 DANS LES CANCERS HUMAINS(24)	7
FIGURE 6: STRUCTURE DU CHROMOSOME 17 ET LOCALISATION DE TP53(25)	8
FIGURE 7: SCHEMA MONTRANT LA STRUCTURE DE LA PROTEINE DU GENE TP53 AVEC SES 11 EXONS ET LES DIFFERENTS DOMAINES DE LA PROTEINE P53(26)	9
FIGURE 8: UNE ACTIVATION ADEQUATE ET UN CONTROLE PAR RETROACTION DE L'ACTIVITE DE TP53 SONT ESSENTIELS A UNE SUPPRESSION TUMORALE EFFICACE (28)	10
FIGURE 9: MECANISME D'ACTION DE TP53 (28)	11
FIGURE 10: ILLUSTRANT LA REponse DE TP53 FACE AU STRESS CELLULAIRE(27).....	12
FIGURE 11: GEL D'AGAROSE AVEC LES DIFFERENTS PROFILS GENOTYPIQUES	23
FIGURE 12: LA REPARTITION SELON LE PROFIL GENOTYPIQUE DE PIN3 DU GENE TP53.....	24
FIGURE 13: REPARTITION DES PARTICIPANTES SELON L'INFECTION PAR LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	25
FIGURE 14: REPARTITION SELON LA PROFESSION.....	25
FIGURE 15: REPARTITION SELON LE STATUT MATRIMONIAL	26
FIGURE 16: REPARTITION DU NIVEAU D'INSTRUCTION	27
FIGURE 17: DISTRIBUTION DE PIN3 EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE	28
FIGURE 18: REPARTITION DE PIN3 EN FONCTION DU STATUT MATRIMONIAL	29

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	1
2	Objectifs	2
2.1	Objectif général	2
2.2	Objectifs spécifiques.....	2
3	GENERALITES	3
3.1	Le cancer du col de l'utérus :.....	3
3.1.1	Définition et importance en santé publique :	3
3.1.2	Rappels anatomiques et histologiques	4
3.2	Le virus HPV et la carcinogenèse cervicale	5
3.2.1	Caractéristiques du papillomavirus humain (HPV).....	5
3.2.2	Cycle infectieux et persistance virale :	5
3.2.3	Mécanismes oncogènes :	6
3.3	Le gène TP53 et la protéine p53	6
3.3.1	Localisation du gène TP53 sur le chromosome	8
3.3.2	Fonctions biologiques de p53	9
3.3.3	Mécanismes d'action de la protéine p53	10
3.3.4	Détection des dommages de l'ADN :	12
3.3.5	Polymorphismes du gène <i>TP53</i>	12
3.4	VIH, immunodépression et cofacteurs oncogènes	13
3.5	Relation entre VIH et HPV	13
3.6	Interactions VIH – HPV – TP53	13
3.7	Situation épidémiologique au Mali.....	13
3.7.1	Prévalence du VIH chez les femmes	13
3.7.2	Prévalence du cancer du col et types d'HPV circulants	14
3.7.3	Données locales sur le cancer du col et ses cofacteurs génétiques	14
4	Matériel et méthodes	15
4.1	Cadre d'étude	15
4.2	Lieu et période de l'étude	15
4.3	Population d'étude	15
4.4	Type et période d'étude	15
4.5	Echantillonnage	15

4.5.1	Critères d'inclusion	15
4.5.2	Critères de non-inclusion.....	16
4.6	Techniques de laboratoire.....	16
4.6.1	Matériel de travail	16
4.6.2	Organisation du travail :	17
4.6.3	Typage du HPV.....	18
4.6.4	Analyse génétique	19
4.6.5	Control de qualité et de quantité d'ADN.....	20
4.6.6	Génotypage du polymorphisme PIN3	21
4.6.7	Description AS-PCR.....	21
4.7	Saisie et analyse des données.....	23
5	Résultats	24
6	Discussion	33
7	Conclusion	36
8	Recommandations	37
9	Références bibliographiques	38
10	Annexes	41

RESUME

Contexte : Les polymorphismes du gène *TP53* peuvent influencer la réponse immunitaire au HPV, affectant le rôle de *TP53* dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose, éléments cruciaux pour contrôler l'infection par le HPV et prévenir le cancer.

Objectif : Explorer le lien entre la duplication de 16 pb du gène *TP53* (*PIN3*) et l'infection par le HPV chez les femmes maliennes séropositives pour le VIH.

Méthodes : Cette étude a exploré le lien entre le polymorphisme de duplication de 16 pb du gène *TP53* (*PIN3*) et l'infection par le HPV chez 200 femmes séropositives pour le VIH au Mali. Les données recueillies comprenaient des questionnaires, des prélèvements vaginaux auto-effectués et des prélèvements sanguins. Le typage du HPV a été réalisé par la méthode ATILA Biosystem (IAMP PS96). Et le génotypage du gène *PIN3* par la technique AS-PCR.

Résultats : Les participants, majoritairement âgés de plus de 45 ans (51,8 %), avaient un âge moyen de 47 ans. La prévalence du HPV était de 31,5 %. Les fréquences génotypiques de *PIN3* étaient les suivantes : *A1A1* (22,80%), *A1A2* (59,90%) et *A2A2* (17,30%). Les antécédents d'infections sexuellement transmissibles, le début du rapport sexuel et le niveau d'étude étaient corrélés à des taux de mutation plus élevés *A1A2* et *A2A2*. La prévalence du génotype *A1A2* (60,66%) était plus élevée chez les femmes séropositives pour le VIH présentant une infection aux HPV oncogènes comparée aux génotypes *A2A2* (16,39%) et *A1A1* (22,95%).

Conclusion : Ces résultats suggèrent un lien entre les polymorphismes du gène *TP53* et la susceptibilité aux HPV oncogènes chez les femmes séropositives, justifiant des recherches plus approfondies sur leurs implications fonctionnelles et leur impact sur les maladies liées au HPV dans cette population.

Mots-clés : polymorphisme *TP53*, HPV, VIH, population malienne

ABSTRACT

Background : Polymorphisms in the *TP53* gene may influence the immune response to HPV, affecting the role of TP53 in regulating the cell cycle and apoptosis, which are crucial for controlling HPV infection and preventing cancer.

Objective : To explore the association between the 16-bp duplication of the TP53 gene (PIN3) and HPV infection in HIV-positive Malian women.

Methods : This study investigated the association between the 16-bp duplication polymorphism of the TP53 gene (PIN3) and HPV infection in 200 HIV-positive women in Mali. Data collected included questionnaires, self-administered vaginal swabs and blood samples. HPV typing was performed using the ATILA Biosystem method (IAMP PS96). Genotyping of the PIN3 gene was carried out using the AS-PCR technique.

Results : The participants, the majority of whom were over 45 years of age (51.8%), had a mean age of 47 years. The prevalence of HPV was 31,5%. The genotypic frequencies of PIN3 were as follows: A1A1 (22.80%), A1A2 (59.90%) and A2A2 (17.30%). A history of sexually transmitted infections, age at first sexual intercourse and educational level were correlated with higher mutation rates for A1A2 and A2A2. The prevalence of the A1A2 genotype (60.66%) was higher among HIV-positive women with oncogenic HPV infection compared with the A2A2 (16.39%) and A1A1 (22.95%) genotypes.

Conclusion : These results suggest a link between TP53 gene polymorphisms and susceptibility to oncogenic HPV in HIV-positive women, warranting further research into their functional implications and their impact on HPV-related diseases in this population.

Keywords : TP53 polymorphism, HPV, HIV, Malian population

1 INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus constitue aujourd'hui un véritable problème de santé publique, tant au niveau mondial qu'en Afrique (1). Il représente le 4^e cancer le plus fréquent chez la femme (et le 5^e si l'on considère l'ensemble des cancers tous sexes confondus). En 2022, on estimait à 660 000 le nombre de nouveaux cas, soit 6,9 % de l'ensemble des cancers féminins et 3,1 % de tous les cancers (1). Il constitue par ailleurs la 4^e cause de décès par cancer chez la femme (soit 7,7 % des décès par cancer féminin et 3,4 % de l'ensemble des décès par cancer) [Globocan 2022].

En Afrique subsaharienne, l'incidence et la mortalité liées au cancer du col demeurent particulièrement élevées, reflétant une faible couverture en dépistage cytologique et HPV, ainsi qu'un accès limité aux services de prévention de prise en charge (2).

Au Mali, le cancer du col de l'utérus occupe une place prépondérante. Il représente la première localisation cancéreuse avec environ 2 436 nouveaux cas par an, soit 16,1 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués, et constitue la première cause de mortalité par cancer, avec près de 1 431 décès par an (soit 13,4 % des décès par cancer) [Globocan 2022].

Plusieurs facteurs de risque ont été associés à cette pathologie. Parmi eux figurent : les agents infectieux, en particulier le papillomavirus humain (HPV) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les facteurs comportementaux et environnementaux (rapports sexuels précoces, multiplicité des partenaires), les facteurs hormonaux et obstétricaux, et les facteurs génétiques (3).

L'infection persistante par des génotypes d'HPV à haut risque (HPV-HR) est un déterminant majeur dans la carcinogenèse cervicale. Sa fréquence est significativement plus élevée chez les femmes vivant avec le VIH, du fait de l'immunodépression qui favorise l'acquisition et la persistance des infections à HPV. Au Mali, une étude pilote menée à Bamako auprès de 100 femmes vivant avec le VIH a rapporté une prévalence de l'infection par un HPV-HR de **42,6 %** (3). Une autre étude réalisée à Sikasso a révélé une prévalence encore plus élevée (**63 %**), mais sans distinction claire selon le statut VIH (4).

Sur le plan moléculaire, le gène **TP53**, localisé sur le chromosome 17p13, joue un rôle central dans la surveillance du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'induction de l'apoptose (5). Il est considéré comme le **gardien du génome** (6). Or, les protéines E6 et E7 du HPV sont

capables d'inactiver respectivement p53 et Rb, neutralisant ainsi des voies clés de contrôle tumoral. Cette inactivation est un mécanisme fondamental dans la transformation cellulaire liée au HPV (7).

Par ailleurs, certaines variations génétiques du gène ***TP53*** pourraient moduler la susceptibilité au cancer du col(8)(9). Le polymorphisme ***PIN3***, correspondant à une duplication de 16 paires de bases dans l'intron 3, est particulièrement étudié dans divers cancers (sein, œsophage, gastrique, etc.) (10)(11). Ce polymorphisme pourrait influencer l'expression ou la stabilité de la protéine p53 (12). Cependant, à ce jour, aucune étude n'a clairement établi un lien entre ***PIN3*** et la persistance de l'infection à HPV, ni chez les femmes vivant avec le VIH, ni dans la population générale.

Dans ce contexte, l'étude du polymorphisme ***PIN3* du gène *TP53*** apparaît pertinente. Elle pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de susceptibilité à l'infection à HPV et son évolution vers la persistance, étape critique dans la progression vers le cancer du col utérin. Ce questionnement est d'autant plus important chez les **femmes vivant avec le VIH**, qui présentent une vulnérabilité accrue.

Ainsi, ce travail vise à explorer l'association entre la **duplication *PIN3* du gène *TP53***, l'infection par les HPV et le statut VIH chez les femmes au Mali. Les résultats attendus pourraient contribuer à l'améliorer des stratégies de prévention et dépistage ciblés du cancer du col dans les populations à risques.

2 Objectifs

2.1 Objectif général

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

2.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'étude ;
- Déterminer les fréquences génotypiques et alléliques de ***PIN3* du gène *TP53*** de la population d'étude ;
- Identifier la distribution de ***PIN3* du gène *TP53*** en fonction des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population d'étude ;

- Établir l'association entre *PIN3* du gène *TP53* et le portage du HPV oncogène à haut risque dans la population d'étude.

3 GENERALITES

3.1 Le cancer du col de l'utérus :

3.1.1 Définition et importance en santé publique :

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents et constitue un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire (13). Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit du deuxième cancer le plus fréquent chez la femme, avec une charge particulièrement élevée en Afrique subsaharienne (13). Au Mali, il représente la première cause de mortalité liée aux cancers chez les femmes.

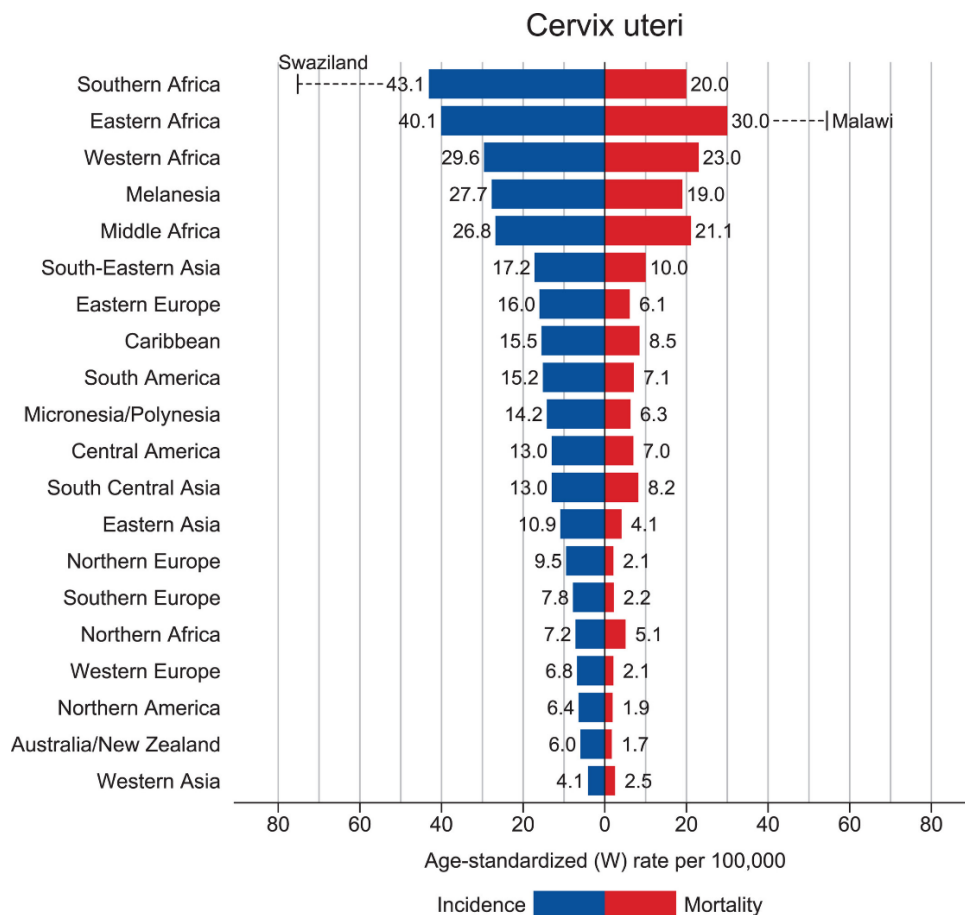


Figure 1: Graphique à barres des taux d'incidence et de mortalité standardisés selon l'âge, spécifiques à chaque région, pour les cancers du col de l'utérus en 2018. Les taux sont présentés par ordre décroissant du taux standardisé mondial (M2), et les taux nationaux

standardisés selon l'âge les plus élevés pour l'incidence et la mortalité sont superposés.

Source : GLOBOCAN 2018 (13).

3.1.2 Rappels anatomiques et histologiques

3.1.2.1 Rappels anatomiques

Le col de l'utérus constitue la partie inférieure de l'utérus. Il présente une forme cylindrique ou légèrement conique et mesure généralement entre 3 et 4 cm de longueur pour un diamètre variant de 2,5 à 3,5 cm. Sa taille et son aspect changent selon l'âge, les grossesses antérieures et l'état hormonal de la femme. La portion vaginale, qui représente la moitié inférieure du col, fait saillie dans le vagin par sa face antérieure, tandis que la partie supérieure, dite supra-vaginale, demeure située au-dessus du vagin.

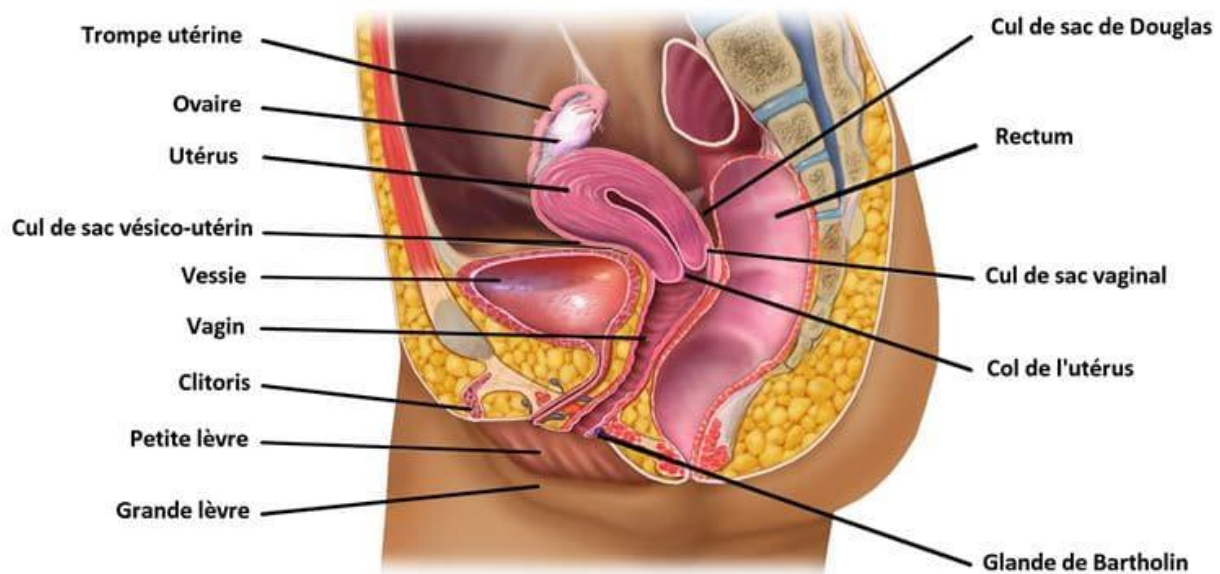


Figure 2: Coupe sagittale de l'appareil génital féminin (14)

3.1.2.2 Facteurs de risque :

Le principal facteur de risque reconnu est l'infection persistante par certains types de papillomavirus humains (HPV) dits à haut risque oncogène (3). D'autres cofacteurs interviennent, notamment le tabagisme, la multiparité, les infections sexuellement transmissibles, et surtout l'infection par le VIH qui favorise la persistance du virus et accélère la progression vers des lésions précancéreuses et cancéreuses (3).

3.2 Le virus HPV et la carcinogenèse cervicale

3.2.1 Caractéristiques du papillomavirus humain (HPV)

Le papillomavirus humain (HPV) est un virus à ADN double brin de petite taille, appartenant à la famille des *Papillomaviridae*. Plus de 200 types d'HPV sont identifiés, dont une douzaine classée « à haut risque » (HPV 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 et 70) (15)(16). La transmission se fait essentiellement par voie sexuelle.

3.2.2 Cycle infectieux et persistance virale :

La majorité des infections sont transitoires et éliminées spontanément par le système immunitaire. Cependant, chez certaines femmes, en particulier celles immunodéprimées, l'infection peut persister et entraîner une progression vers des lésions intra-épithéliales de haut grade et, à terme, un cancer invasif (17).

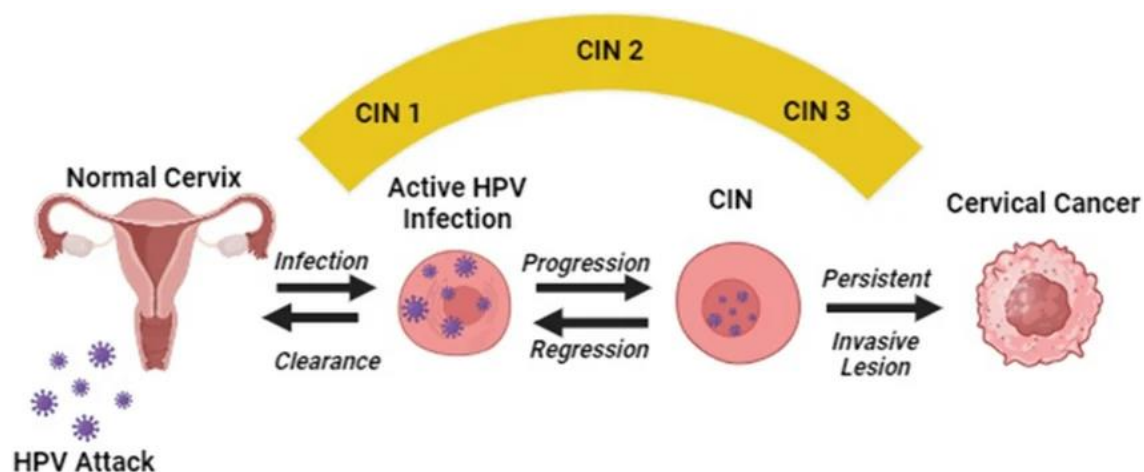


Figure 3: illustrant la progression de l'infection par le HPV vers un cancer invasif (18).

Le virus atteint les kératinocytes de la couche basale à travers de petites lésions de l'épithélium. Après son entrée, il est acheminé dans la cellule via les endosomes, puis gagne le noyau : il y pénètre encore entouré d'une vésicule membranaire, au moment où l'enveloppe nucléaire se désagrège durant la mitose. À l'intérieur du noyau, les génomes du HPV se regroupent dans les structures nucléaires appelées corps PML. Ils y réalisent une réplication limitée de leur ADN et s'y stabilisent en s'associant à la chromatine de la cellule hôte, ce qui leur permet de conserver un nombre constant de copies lors des divisions cellulaires. Lorsque les cellules épithéliales se différencient, celles qui sont infectées augmentent fortement la quantité d'ADN viral, et les gènes viraux tardifs s'activent pour permettre la formation et le conditionnement des nouveaux

virions. Ces particules virales sont ensuite libérées à la surface de l'épithélium au sein des squames qui se détachent naturellement, contenant ainsi les virions matures.

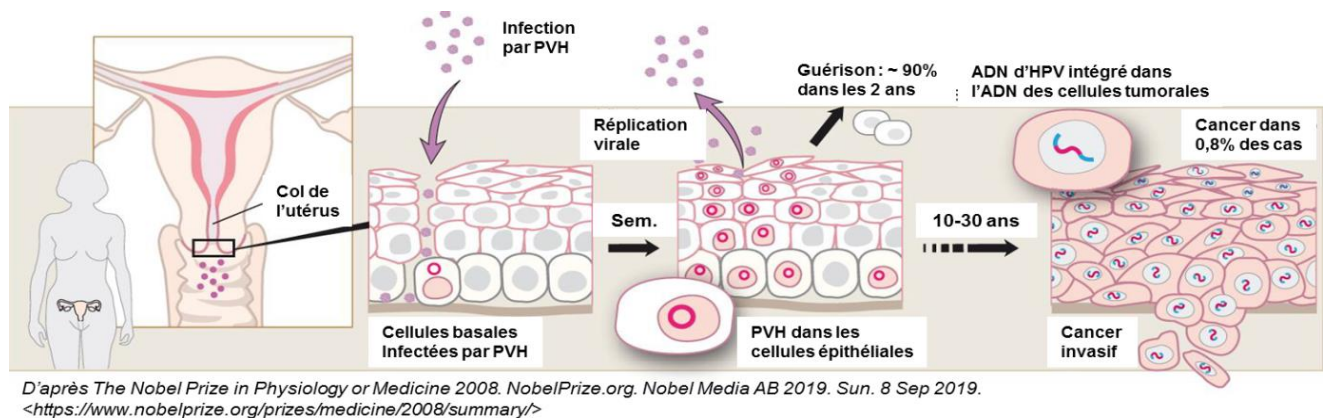


Figure 4: Cycle de vie infectieux du HPV : représentation schématique des différentes couches de l'épithélium stratifié au cours d'une infection par le papillomavirus humain (web).

3.2.3 Mécanismes oncogènes :

Le pouvoir oncogène de l'HPV repose principalement sur l'action des protéines virales E6 et E7. La protéine E6 favorise la dégradation de la protéine suppresseur de tumeur p53, tandis que E7 inactive la protéine du rétinoblastome (pRb). Ces interactions perturbent le contrôle du cycle cellulaire, favorisent l'accumulation d'anomalies génétiques et facilitent la transformation maligne des cellules épithéliales

3.3 Le gène TP53 et la protéine p53

Au fil du temps, le gène *p53*, également appelé *TP53*, a reçu plusieurs appellations illustrant la diversité de ses fonctions biologiques, parmi lesquelles « le gardien du génome » (19), « l'étoile de la mort » (20), « le bon et le mauvais policier » (21), « l'acrobate de la tumorigenèse » (22) et « le gène malchanceux » (23). Selon Globocan 2022, c'est un gène qui est muté dans tous les cancers les plus fréquents au monde, le nombre de cas et le taux de décès varient en fonction du type de cancer (figure a). Ce gène code une protéine appelée p53, dont la structure présente différents domaines, notamment les domaines de transactivation (TAD 1 et 2), le domaine riche en proline (PRD), le domaine de liaison à l'ADN (DBD), le domaine de tétramérisation (TET) et le domaine de régulation négative (NEG-REG) (figure b). Le domaine de liaison à l'ADN est le site le plus fréquemment touché par les mutations de p53, selon la base de données (UMD_TP53). Les variantes de contact avec l'ADN aux positions 280, 248 ou 273 sont localisées à proximité des molécules d'ADN, tandis que les variantes structurales (175 ou 220) sont enfouies à l'intérieur de la molécule.

Le gène **TP53**, localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.1), code pour la protéine p53, considérée comme le « gardien du génome ». C'est un facteur de transcription de plusieurs gènes (6).

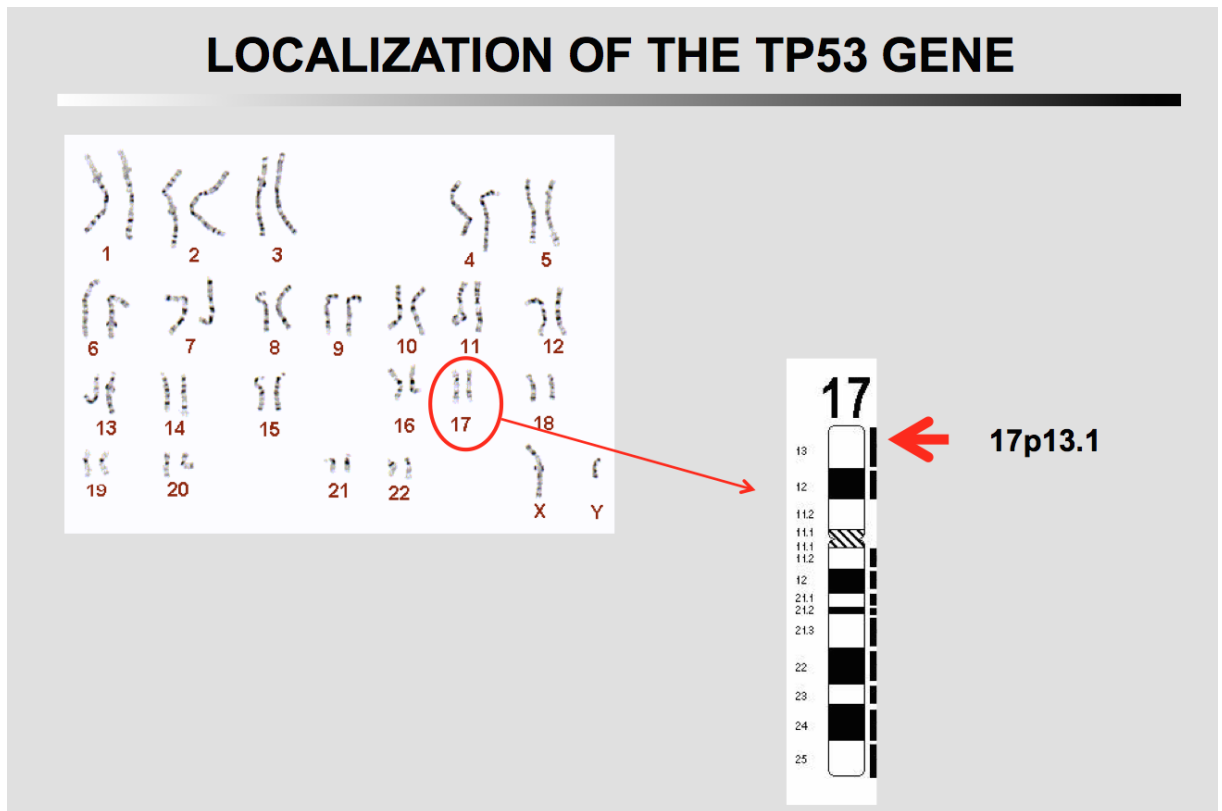


Figure 6: Structure du chromosome 17 et localisation de *TP53* (25)

Le gène **TP53** présente une organisation comprenant **11 exons** séparés par **10 introns**, dont un exon non codant (26). Cette architecture génomique permet un contrôle précis de son expression et favorise la production de différentes isoformes. Le gène dirige la synthèse de la protéine **p53**, il est constitué de **393 acides aminés** et impliqué dans la surveillance du cycle cellulaire ainsi que dans la réponse aux dommages de l'ADN. La protéine p53 est structurée en plusieurs domaines clés : un domaine de transactivation (TAD), une région riche en proline (PRD), un domaine de liaison à l'ADN, un domaine de tétramérisation (TET) et un domaine régulateur (REG). Elle comporte également un signal de localisation nucléaire (NLS) et un signal d'exportation nucléaire (NES), qui assurent sa circulation contrôlée entre le noyau et le cytoplasme (26).

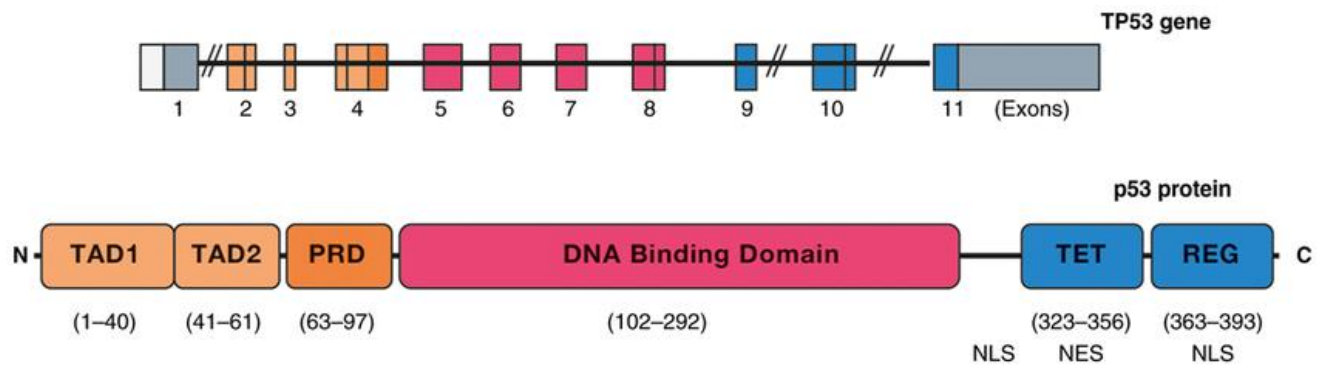


Figure 7: Schéma montrant la structure de la protéine du gène *TP53* avec ses 11 exons et les différents domaines de la protéine p53 (26)

3.3.2 Fonctions biologiques de p53

La protéine **p53**, souvent qualifiée de "gardienne du génome", joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la prévention du cancer. Elle agit comme un surveillant moléculaire, détectant les dommages à l'ADN et prenant des mesures pour protéger l'intégrité génomique (6). Si les dommages sont réparables, p53 induit un arrêt du cycle cellulaire pour permettre la réparation (27). Toutefois, si les anomalies sont irréparables, p53 initie le processus de **l'apoptose**, ou mort cellulaire programmée, afin d'éliminer les cellules endommagées et prévenir la formation de tumeurs (28). De plus, p53 peut exercer des effets antiprolifératifs par des mécanismes indépendants de la transcription.

En l'absence d'un signal d'activation de *TP53*, les niveaux de protéine *TP53* sont maintenus à un faible niveau dans la plupart des types cellulaires par la ligase E3 de l'ubiquitine, MDM2 (HDM2), qui ubiquitine (Ub) *TP53* et la destine à la dégradation par le protéasome (figure A). La protéine *TP53* peut également contrôler l'expression génique en l'absence de stimulus activateur, par exemple par répression transcriptionnelle. On ignore dans quelle mesure les activités basales de *TP53* contribuent à la fonction de suppresseur de tumeur (figure B). Des stimuli de stress, tels que l'expression d'oncogènes, des dommages à l'ADN et un dysfonctionnement métabolique, entraînent rapidement une accumulation et une activation de la protéine *TP53* ; cela est en partie dû à l'inhibition de MDM2 (HDM2), empêchant ainsi l'ubiquitination de *TP53* et sa dégradation par le protéasome (figure C). Après son activation, la protéine *TP53* agit comme un facteur de transcription spécifique de séquence, régissant l'expression d'un grand nombre de gènes cibles, qui sont considérés comme les principaux déterminants de la réponse suppressive de tumeur. Le mode spécifique de la réponse *TP53* est influencé par d'importantes modifications post-traductionnelles, notamment l'acétylation (Ac) et la phosphorylation (P).

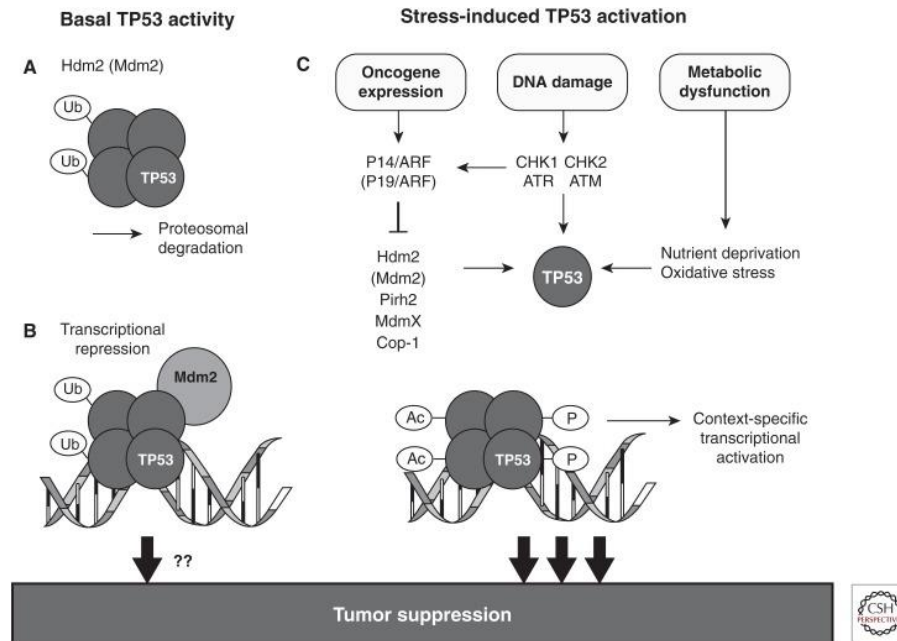


Figure 8: Une activation adéquate et un contrôle par rétroaction de l'activité de TP53 sont essentiels à une suppression tumorale efficace (28)

3.3.3 Mécanismes d'action de la protéine p53

La protéine p53 exerce sa fonction de suppresseur de tumeur en tant que facteur de transcription spécifique à une séquence. Une fois activée, la protéine *TP53* régule l'expression d'un grand nombre de gènes codant pour des ARNm, des miARN et des ARN linc qui orchestrent divers processus cellulaires. De plus, *TP53* pourrait posséder des fonctions effectrices encore indéterminées qui jouent un rôle important dans la suppression des tumeurs. Il apparaît de plus en plus clairement qu'une seule fonction effectrice ne suffit pas à expliquer la puissance et la complexité de la fonction suppressive de tumeurs de *TP53*. En revanche, certaines fonctions effectrices spécifiques peuvent revêtir une importance plus ou moins grande selon le contexte, et de multiples voies effectrices sont susceptibles de collaborer et d'agir en synergie dans la prévention et la suppression de la formation de tumeurs.

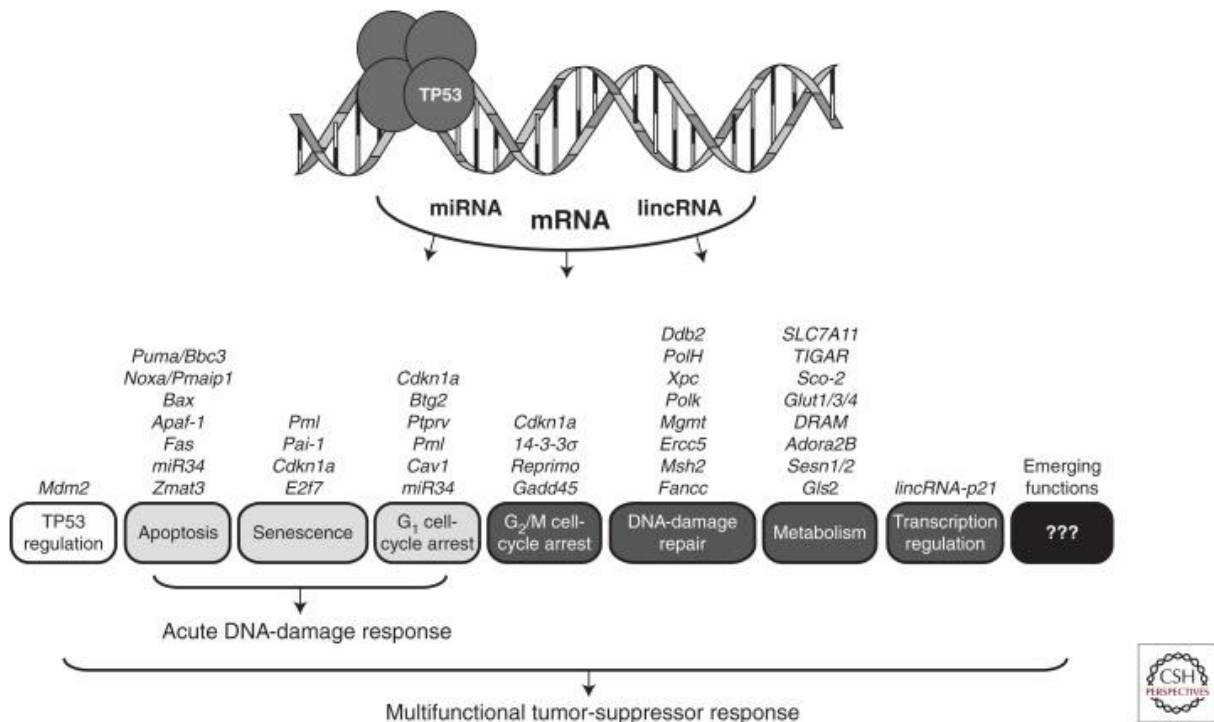


Figure 9: Mécanisme d'action de TP53 (28)

Dans des conditions physiologiques, le stress cellulaire favorise l'activation et la stabilisation de p53 par des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation, etc.). La protéine p53 stabilisée forme des tétramères qui se lient aux promoteurs dépendants de *p53* et activent l'expression de gènes impliqués dans différentes fonctions biologiques, telles que le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose. La protéine p53 interagit directement avec de nombreuses autres protéines et régule des voies cellulaires telles que la ferroptose, les ROS, l'autophagie et le métabolisme (29).

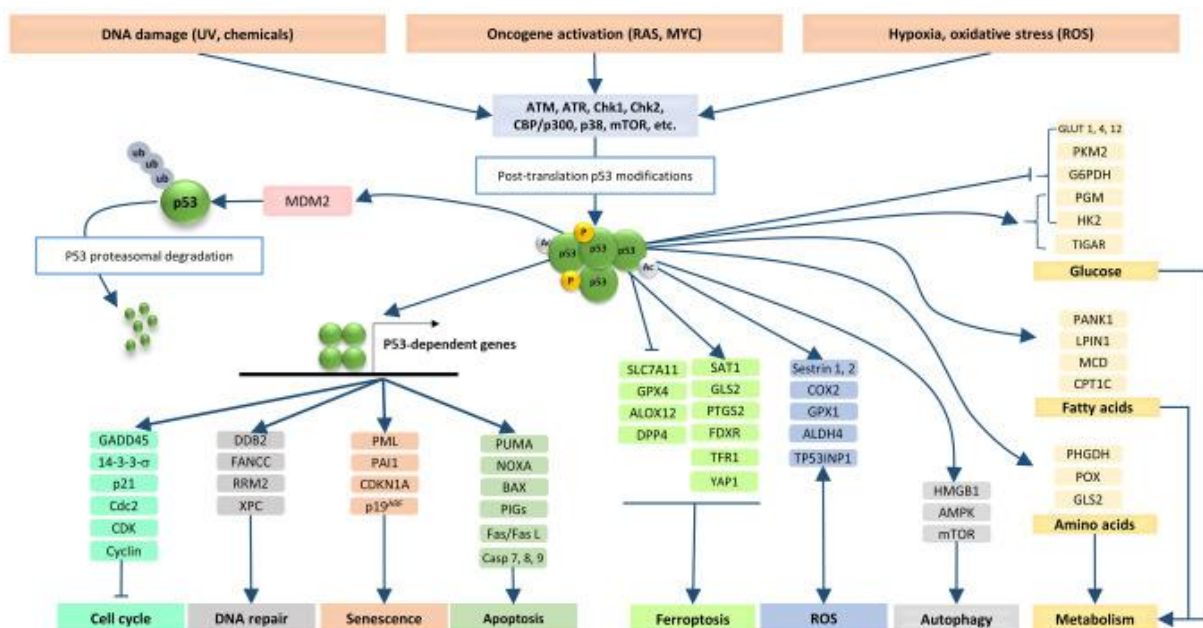


Figure 10: illustrant la réponse de *TP53* face au stress cellulaire (27)

3.3.4 Détection des dommages de l'ADN

La protéine **p53** est activée en réponse à divers types de stress cellulaires, tels que des lésions de l'ADN causées par des radiations, des produits chimiques, ou des erreurs de réplication. Lors de la détection de ces dommages, p53 subit une activation par phosphorylation et se stabilise, empêchant sa dégradation (30).

3.3.4.1 Induction de l'arrêt du cycle cellulaire

Une fois activée, p53 joue un rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire, principalement en induisant l'expression du gène **p21**. Cette protéine bloque l'action des complexes cyclines/CDK, empêchant ainsi la progression de la cellule à travers le cycle cellulaire. Ce mécanisme permet à la cellule d'entrer en phase de repos (G1) pour réparer les dommages avant de reprendre sa division. La réexpression de la protéine p53 de type sauvage dans des cellules tumorales qui ne l'expriment pas initialement induit deux réponses physiologiques : l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et l'apoptose. Le mécanisme d'arrêt en phase G1 induit par p53 est beaucoup mieux documenté que sa capacité à déclencher l'apoptose (31).

3.3.4.2 Réparation de l'ADN

Si les dommages sont réparables, **p53** active plusieurs gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, comme **GADD45**, qui contribue à la réparation de l'ADN. Cela permet à la cellule de corriger les erreurs et de se maintenir en vie.

3.3.4.3 Apoptose en cas de dommages irréparables

Lorsque les dommages à l'ADN sont trop graves pour être réparés, p53 déclenche le processus d'apoptose. Elle active des protéines pro-apoptotiques comme **BAX** et **PUMA**, qui favorisent la libération de cytochrome c depuis les mitochondries et l'activation des caspases, entraînant la mort cellulaire (5).

3.3.5 Polymorphismes du gène *TP53*

Le gène ***TP53*** est soumis à une grande variabilité génétique, et de nombreux polymorphismes ont été décrits (27). Certains sont associés à une susceptibilité accrue à divers cancers (29).

3.3.5.1 La duplication de 16 pb (*PIN3*) du gène *TP53*

3.3.5.1.1 Description de l'anomalie *PIN3*

Parmi les variations génétiques du gène ***TP53***, le polymorphisme ***PIN3***, qui consiste en la duplication de 16 paires de bases dans l'intron 3, a suscité un intérêt particulier. Cette modification peut altérer la structure de l'ARNm, ce qui pourrait perturber l'épissage et

influencer l'expression du gène. Des recherches ont suggéré que ce polymorphisme pourrait réduire la stabilité de la protéine **p53** ou affecter son activité fonctionnelle. En conséquence, la capacité de p53 à jouer son rôle de **suppresseur de tumeur** pourrait être diminuée. Cela pourrait potentiellement favoriser le développement de cancers en réduisant l'efficacité de p53 dans la régulation de la croissance cellulaire et la réponse aux dommages de l'ADN.

3.3.5.1.2 Association PIN3 avec la carcinogenèse

La présence du polymorphisme **PIN3** a été associée à un risque accru de certains cancers (sein, œsophage, colorectaux, estomac, col de l'utérus) (32) (10). Son interaction avec des agents oncogènes viraux tels que l'HPV est un champ de recherche particulièrement pertinent.

3.4 VIH, immunodépression et cofacteurs oncogènes

Impact du VIH sur l'immunité

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne une altération progressive du système immunitaire, marquée par la destruction des lymphocytes CD4 et une immunosuppression chronique. Cette situation augmente la vulnérabilité aux infections opportunistes et aux cancers liés aux agents infectieux (33).

3.5 Relation entre VIH et HPV

Chez les femmes vivant avec le VIH, la prévalence de l'HPV est plus élevée, les infections sont souvent multiples et de longue durée, et la clairance virale est compromise (34)(35). Ces patientes présentent donc un risque accru de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (36).

3.6 Interactions VIH – HPV – TP53

Dans ce contexte, l'étude des polymorphismes du gène **TP53**, en particulier la duplication **PIN3**, est essentielle, car ils pourraient moduler la réponse de l'organisme à l'agression virale et expliquer en partie la variabilité de la susceptibilité au cancer.

3.7 Situation épidémiologique au Mali

3.7.1 Prévalence du VIH chez les femmes

Au Mali, le VIH continue de représenter un problème de santé publique malgré les efforts de prévention et de prise en charge, avec une fréquence de 1,1 % dans la population générale. La prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (37).

3.7.2 Prévalence du cancer du col et types d'HPV circulants

Concernant le cancer du col de l'utérus, il demeure le cancer gynécologique le plus fréquent et le plus mortel chez les femmes africaines (38). Les données locales montrent une circulation importante des types oncogènes d'HPV, notamment HPV 16 et 18 (39).

3.7.3 Données locales sur le cancer du col et ses cofacteurs génétiques

Peu d'études ont cependant exploré le rôle des polymorphismes génétiques, tels que la duplication *PIN3* de *TP53*, dans la progression des infections à HPV vers le cancer du col, en particulier chez les femmes vivant avec le VIH. Ce contexte justifie l'intérêt de travaux de recherche ciblés au Mali.

4 Matériel et méthodes

4.1 Cadre d'étude

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet D43 financé par le NIH (*National Institutes 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 et l'Université Northwestern de Chicago sous les numéros N°2021/205/USTTB et STU00217180.

4.2 Lieu et période de l'étude numéros

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 HPV et l'analyse moléculaire ont été réalisés au CREFPAM (Centre de recherche et de formation sur les pathologies moléculaires), situé au sein du CHU du Point G, dans le but d'identifier les sous-types du HPV et les génotypes du gène *PIN3*.

4.3 Population d'étude

Au total, cette étude a porté sur 200 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 *ATILA* Biosystem (*IAMP PS96*). 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 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 2024 à juin 2025.

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.

4.6 Techniques de laboratoire

4.6.1 Matériel de travail

- Liste des matériels utilisés pour HPV :

Machine iAMP-PS96 ;

Le programme utilisé: *screenfire* RS Test;

Kit utilisé : *M5FHPV-100* ;

Un incubateur ;

Une centrifugeuse ;

Un appareil vortex ;

Un Kit d'auto-prélèvement ;

Des tubes de prélèvement stériles avec écouvillons ;

De l'eau ultrapure ;

Des pipettes ;

Des embouts ;

Des portoirs ;

Du papier absorbant ;

Des tubes PCR ;

Du ruban adhésif.

- Liste des matériels utilisés pour les échantillons sanguins :

Un Thermocycleur

Une centrifugeuse

Pipettes

Vortex

Embouts

Balance de précision

Poudre d'agarose

Gel Red

Bac d'électrophorèse

Chambre à UV

L'ordinateur

Tube EDTA ;

Aiguille de prélèvement ;

Garrot ;

L'alcool 70% ;

Coton.

4.6.2 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.

4.6.3 Typage du HPV

Le typage du VPH a suivi la procédure suivante :

Ce test a été fait selon une méthode d'amplification isotherme permettant de détecter les séquences de nos germes durant environ une heure grâce à une sonde fluorescente moléculaire spécifique. Un contrôle interne y fait également partie pour assurer la qualité des échantillons analysés.

Le programme *screenfire* RS Array a été utilisé pour identifier les différents sous types d'HPV

L'appareil iAMP-PS96 a permis de tester les kits du programme *screenfire* RS et a la capacité de traiter entre 1 et 96 échantillons par session.

Procédure :

L'identification des différents types HPV a été réalisée selon le processus suivant :

En premier lieu, ajoutez dans chaque échantillon prélevé sec, 2 ml d'eau ultrapure après vortexage pendant 15 secondes. Ensuite chaque échantillon a été centrifugé pendant 10 min à la vitesse maximale de 12 500 tours après le transfert d'un millilitre de cette suspension dans un tube de 1,5 ml. Le surnageant a été minutieusement éliminé sans entraîner le culot au fond du tube après centrifugation. Ensuite, 750 µL de tampon de lyse 1X sample buffer ont été ajoutés à chaque tube de 1.5 ml suivi d'un vortexage pour bien homogénéiser la suspension. Puis les échantillons ont été incubés à 95°C pendant 20 minutes après scellage des tubes avec du ruban adhésif. Chaque échantillon a été laissé à température ambiante après l'incubation avant d'être ouvert. À ce niveau, des tubes PCR correspondants à chaque échantillon ont été remplis avec 5 µL de l'échantillon préparé et 20 µL d'un mélange réactionnel. Chaque tube PCR a ensuite été fermé d'un couvercle adapté, puis délicatement vortexé afin d'homogénéiser les réactifs, puis centrifugée brièvement pour ramener le contenu au fond des puits. Enfin, les tubes PCR ont été placés dans la machine *PS96 ScreenFire* et la réaction a été lancée. Les résultats ont été obtenus après cinquante-quatre minutes.

Ce test a permis la détection de 13 sous-types de HPV à haut risque, tels que le 16 et le 18/45, ainsi que des résultats groupés, comprenant HPV 16, HPV 18/45, P3 (HPV 31/33/35/52/58), P4P5 (HPV 39/51/56/59/66/68).

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

4.6.4 Analyse génétique

4.6.4.1 Extraction d'ADN génomique

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

4.6.4.2 Principe

Le principe de la méthode repose sur l'extraction de l'ADN à partir du sang total en utilisant le kit *Gentra 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.

4.6.4.3 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'élution 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.

4.6.5 Contrôle de qualité et de quantité d'ADN

4.6.5.1 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% déposant 2µl de la solution d'ADN de chaque échantillon. La migration a été réalisée 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.

4.6.5.2 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 µg/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

4.6.6 Génotypage du polymorphisme PIN3

La PCR à allèle spécifique (AS-PCR) a été utilisée pour amplifier le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53*. 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).

4.6.7 Description AS-PCR

La PCR allèle-spécifique (AS-PCR), également connue sous le nom de système de mutation réfractaire à l'amplification (ARMS) ou d'amplification PCR d'allèles spécifiques (PASA), est une méthode basée sur la PCR qui permet de détecter les SNP connus (40). Le concept de l'AS-PCR a été initié par Newton et *al.* (41), environ six ans après l'invention de la PCR. Dans cette approche, les amorces spécifiques sont conçues à l'aide d'un logiciel approprié afin de permettre l'amplification par l'ADN polymérase uniquement si le nucléotide à l'extrémité 3' de l'amorce est parfaitement complémentaire de la base présente dans la séquence variante ou sauvage. Après PCR et électrophorèse, les profils des produits de PCR spécifiques permettent de différencier les SNP (42). Ce concept de détermination des SNP est relativement moins coûteux que les autres méthodes disponibles. La conception des amorces et une méthodologie PCR optimisée sont essentielles à la création d'un système de génotypage AS-PCR fonctionnel. Une fois le protocole optimisé établi, la mise en œuvre de l'AS-PCR est relativement simple, analogue à celle de la PCR conventionnelle.

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*.

4.6.7.1 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 Taq polymérase *Invitrogen* ;

Ce mélange est complété à 25 µl avec de 6

l'eau ultrapure

4.6.7.2 Condition d'amplification de *PIN3*

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

Tableau I: 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°	+ ∞

4.6.7.3 Révélation sur le gel d'agarose

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

4.6.7.4 Interprétation des différents profils génotypiques

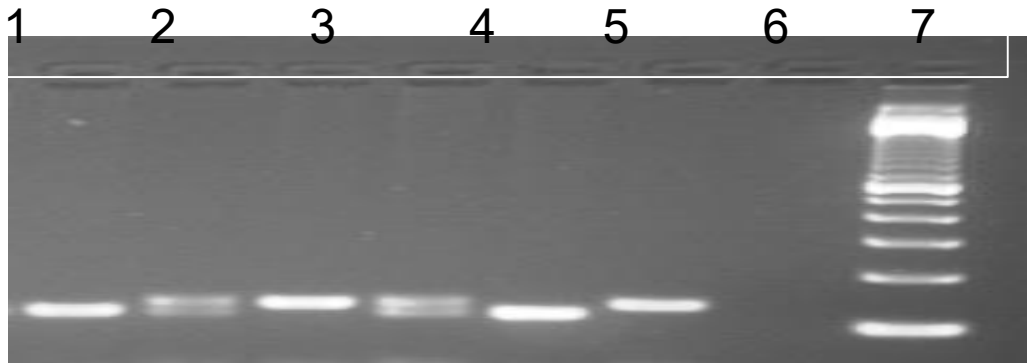


Figure 11: Gel d'agarose avec les différents profils génotypiques

La présence de l'homozygote normal (sauvage) *A1A1* était confirmée par l'apparition d'une bande de 119 bp, l'hétérozygote était observé avec des bandes de 119 et 135 bp et, celle d'homozygote muté *A2A2* par l'apparition d'une bande de 135 bp (voir figure 9).

4.7 Saisie et analyse des données

Nous avons utilisé Microsoft EXCEL 2016 pour la saisie des données et le traitement de texte a été fait avec le Microsoft WORD 2016.

Le logiciel R a été utilisé pour les analyses statistiques. Le test de χ^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

Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

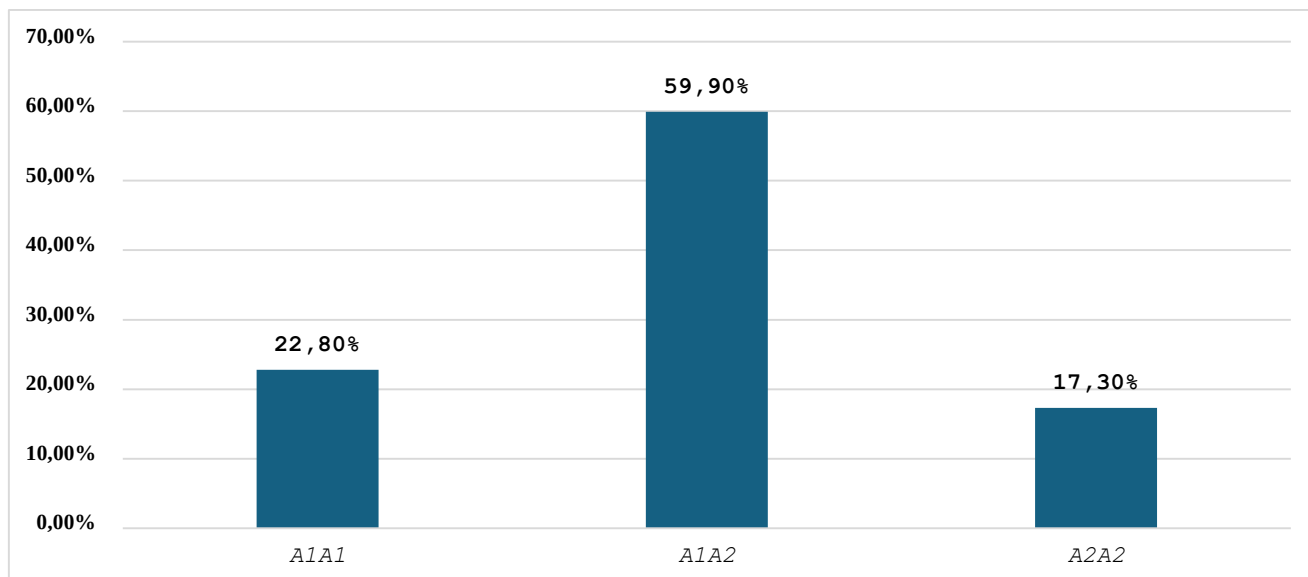


Figure 12: La répartition selon le profil génotypique de *PIN3* du gène *TP53*

Dans notre population d'étude, le génotype *A1A2* était le plus fréquent avec 59,9 %

Tableau II: Répartition selon le profil allélique de *TP53* (*PIN3*)

Allélique	Effectif	Pourcentage
<i>A1</i>	102	52,3 %
<i>A2</i>	93	47,7 %

Dans notre étude, l'allèle *A2* était plus représenté avec 47,7 %.

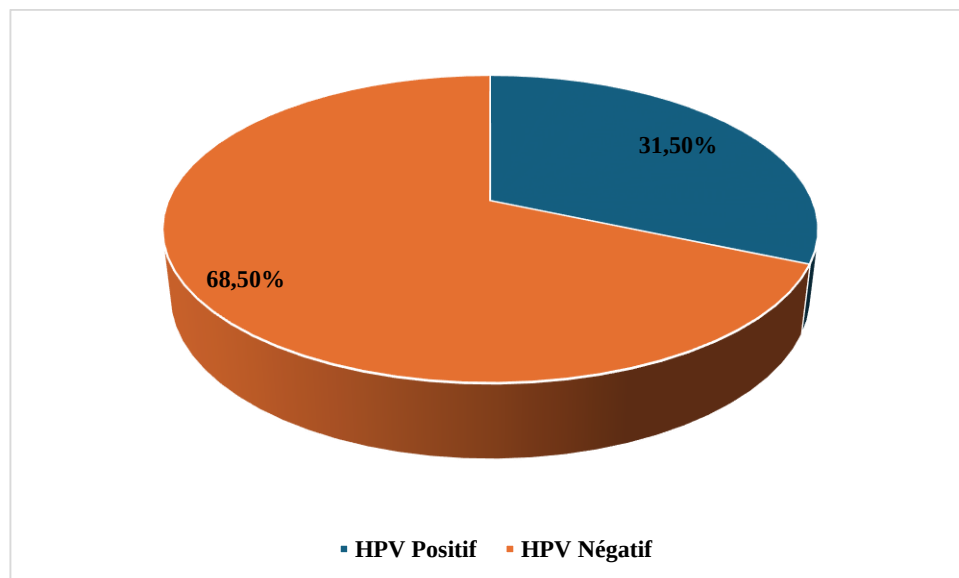


Figure 13: Répartition des participantes selon l'infection par le papillomavirus humain (HPV).

Nous avons noté que 31 ,5 % étaient positives aux HPV oncogènes.

Tableau III: Répartition selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
18-35	49	24.8 %
36-44	46	23.4 %
≥45	102	51.8 %

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population d'étude était celle des participantes âgées de 40 ans et plus avec **51,8 %**. L'âge moyen était de **47 ans**.

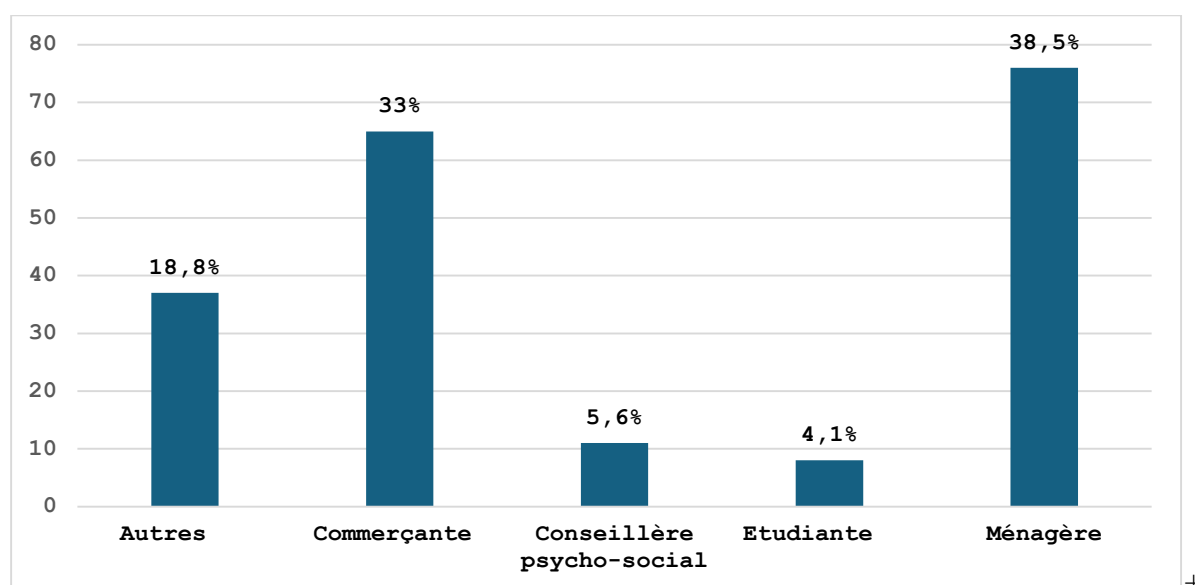


Figure 14: Répartition selon la profession

La profession ménagère était la plus fréquentée avec **38,6%**.

Tableau IV: Répartition selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Pourcentage%
Autres	48	24,4
Bambara	59	29,9
Bobo	11	5,6
Malinké	33	16,8
Peulh	27	13,7
Sarakolé	19	9,6

L'ethnie bambara était la plus dominante dans notre population d'étude avec **29,9 %**.

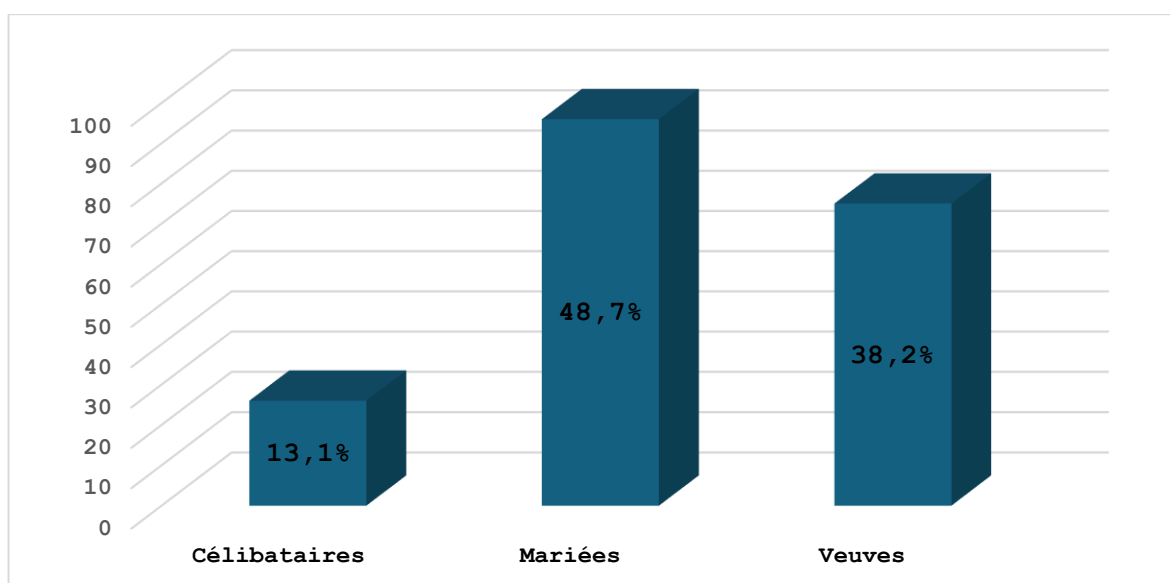


Figure 15: Répartition selon le statut matrimonial

Les femmes mariées étaient les plus nombreuses dans notre population d'étude, avec **48,7 %**.

Tableau V: Répartition selon le régime matrimonial

Régime matrimonial	Effectif	Pourcentage
Monogame	88	44.7 %
Polygame	79	40.1 %
Autres	30	15.2 %

Les monogames étaient majoritaires avec 44,7 % de la population d'étude.

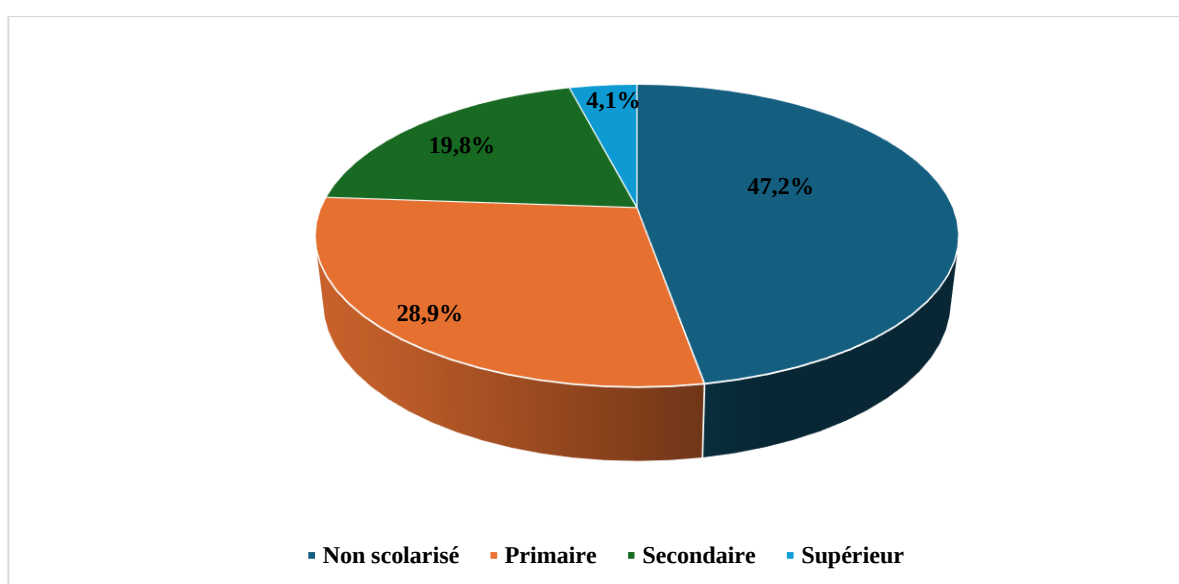


Figure 16: répartition du niveau d'instruction

Notre étude a montré que 47,2 % de nos participantes étaient non scolarisées.

Tableau VI : Répartition selon le premier rapport sexuel

Age au 1 RS	Effectif	Pourcentage
≤18	149	75.6 %
>18	48	24.4 %

Notre analyse a révélé que **75,6 %** de nos participantes avaient eu leur premier rapport sexuel à l'âge inférieur ou égale 18 ans.

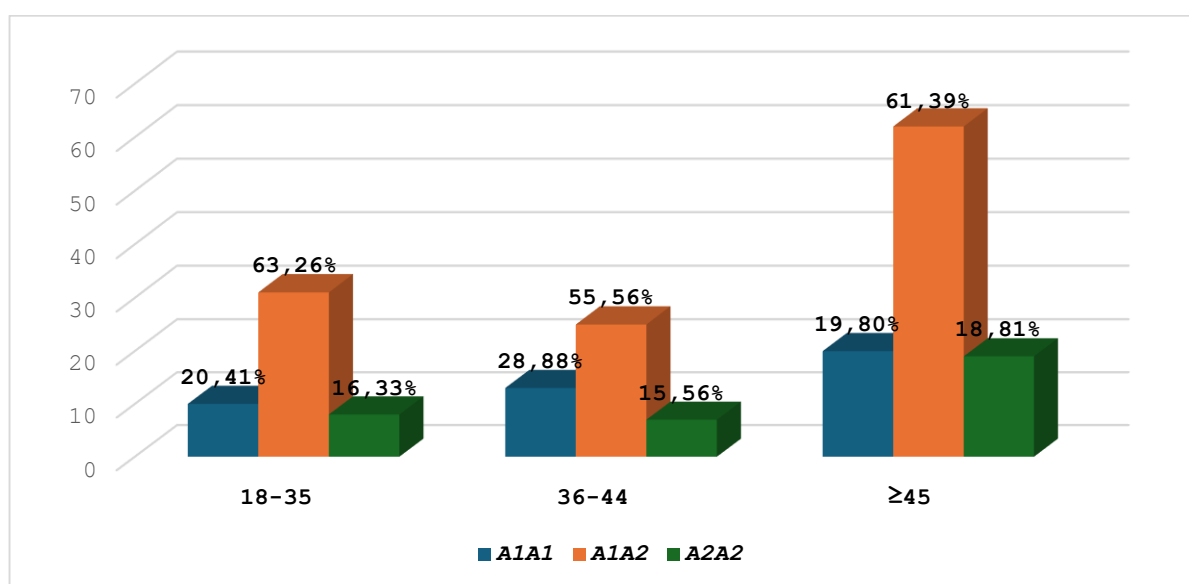


Figure 17: Répartition des profils génotypiques du *PIN3* en fonction de la tranche d'âge
Pearson's Chi-squared test, $\chi^2 = 1.7381$, p-value = 0.7838.

À la suite de notre analyse, nous avons observé une prévalence plus élevée de l'homozygote muté *A2A2* chez les participantes âgées de plus de 45 ans soit **18,81 %**. Par ailleurs, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP53* et les tranches d'âge, avec valeur de $p = 0.7838$.

Tableau VI: Distribution de *PIN3* en fonction de la profession de nos participantes

Profession	Génotypes		
	A1A1	A1A2	A2A2
Ménagère	15 (19,75 %)	49 (64,47 %)	12 (15,78 %)
Commerçante	14 (22,22 %)	34 (53,97 %)	15 (23,81%)
Conseillère psycho-social	5 (45,45 %)	5 (45,45 %)	1 (9,10 %)
Etudiante	1 (12,50 %)	5 (62,50 %)	2 (25 %)
Autres	8 (21,62 %)	25 (67,57 %)	4 (10,81 %)

Fisher's Exact Test : p-value = 0.4961

À travers l'interprétation de ce tableau, nous remarquons que le génotypes muté *A2A2* était plus élevé chez les étudiantes suivies des commerçantes avec des fréquences respectives de 25 % N (2) et 23,81 % N (15). Toutefois, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les génotypes de *PIN3* du gène *TP53* et la profession, avec une valeur de $p = 0.4961$.

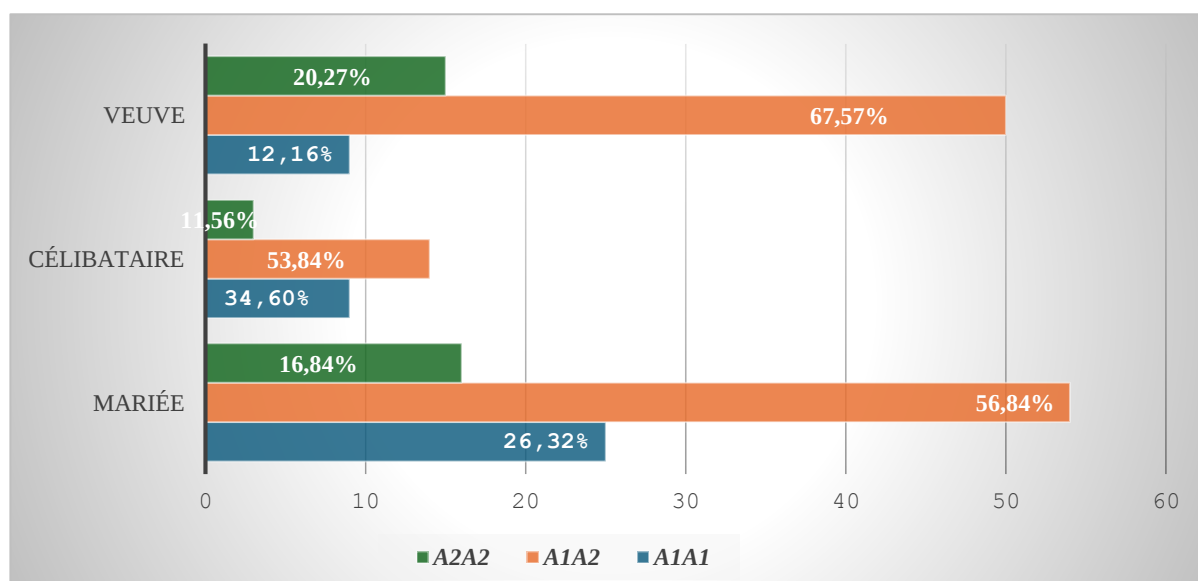


Figure 18: Répartition de *PIN3* en fonction du statut matrimonial

Fisher's Exact Test : p-value = 0.08876

L'analyse de cette figure a montré une fréquence plus élevée du génotype muté *A2A2* chez les veuves suivies des mariées respectivement 20,27 % N (15) et 16,84 % N (16). Cependant, sur le plan statistique, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les génotypes de *PIN3* du gène *TP53* et régime matrimoniale, avec une valeur de $p = 0.08876$.

Tableau VII: Répartition de *PIN3* en fonction régime matrimonial

Régime matrimoniale	Génotypes		
	<i>A1A1</i>	<i>A1A2</i>	<i>A2A2</i>
Monogame	21 (23,86 %)	53 (60,23 %)	14 (15,91 %)
Polygame	17 (21,79 %)	47 (60,26 %)	14 (17,95 %)

Pearson's *Chi-squared test* $X\text{-squared} = 0.17929$, p-value = 0.9143

Le génotype *A2A2* était plus représenté chez les polygames, que chez les monogames, avec une fréquence respectivement de **17,95 %** N (14) et 15,91 % N (14). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observé entre *PIN3* du gène *TP53* et le régime matrimonial sur le plan statistique, avec une valeur de $p = 0.9143$.

Tableau VIII: Répartition de PIN3 en fonction du niveau d’instruction

Niveau d'instruction	Génotypes		
	A1A1	A1A2	A2A2
Non scolarisées	17 (18,28 %)	52 (55,91 %)	24 (25,81 %)
Primaire	8 (14,55 %)	39 (70,90 %)	8 (14,55 %)
Secondaire	15 (38,47 %)	23 (58,97 %)	1 (2,56 %)
Supérieur	3 (37,50 %)	4 (50 %)	1 (12,50 %)

Fisher's Exact Test : p-value = 0.003293

À la suite de notre analyse, nous avons observé une prévalence plus élevée de l’homozygote muté **A2A2** chez les participantes qui ne sont pas allées à l’école, suivie de celles qui ont le niveau primaire, respectivement **25,81 % N (24)** et **14,55 % N (8)**. Nous avons noté une différence statistiquement significative entre les génotypes de *PIN3* du gène *TP53* et le niveau d’instruction avec une valeur de $p = 0.003293$.

Tableau IX: Répartition de PIN3 en fonction des l’ethnies

Ethnie	A1A1	Génotypes	
		A1A2	A2A2
Autres	7 (14,58 %)	31 (64,58 %)	10 (20,84 %)
Bambara	10 (17,24 %)	35 (60,35 %)	13 (22,41 %)
Bobo	2 (18,18 %)	7 (63,64 %)	2 (18,18 %)
Malinké	7 (21 %)	21 (64 %)	4 (15 %)
Peulh	11 (40,74 %)	12 (44,45 %)	4 (14,81 %)
Sarakolé	6 (31,58 %)	12 (63,16 %)	1 (5,26 %)

Pearson's *Chi-squared test*, *X-squared* = 11.732, p-value = 0.3034

Nous avons observé une fréquence plus élevée du génotype *A2A2* chez l’ethnie Bambara que chez les autres au Mali avec **22,41 % N (13)**. Par ailleurs, aucune différence significative n’a été trouvée entre les génotypes de *PIN3* et les ethnies sur le plan statistique avec comme une valeur de $p = 0.3034$.

Tableau X: Répartition de PIN3 en du début rapport sexuel

Age	Génotypes		
	A1A1	A1A2	A2A2
≤18	36 (24,49 %)	91 (61,90 %)	20 (13,61 %)
>18	7 (14,58 %)	27 (56,25 %)	14 (29,17 %)

Pearson's *Chi-squared test*, $X\text{-squared} = 6.8269$, p-value = 0.03293

Nous remarquons sur ce tableau que la prévalence du génotype muté **A2A2** est plus élevée avec les patientes qui ont eu leur premier rapport sexuel après 18 ans que celles avant 18 ans respectivement **29,17 % N (14)** et **13,61 % N (20)**. Par ailleurs, nous avons trouvé une différence statistiquement significative entre les génotypes de *PIN3* et l'âge au premier rapport sexuel avec une valeur de 0.03293.

Tableau XI: Répartition de PIN3 en fonction d'antécédent d'infection sexuellement transmissible

IST	Génotype		
	A1A1	A1A2	A2A2
Oui	21 (16,15 %)	84 (64,62 %)	25(19,23 %)
Non	22 (33,84 %)	34 (52,31 %)	9 (13,85 %)

Pearson's *Chi-squared test*, $X\text{-squared} = 7.9565$, df = 2, p-value = 0.01872

Nous avons noté une prévalence nettement plus élevée du génotype muté **A2A2** chez les participantes ayant un antécédent d'infection sexuellement transmissible que celles qui n'en ont pas respectivement **19,23 % N (25)** et **13,85% N (9)** avec une différence p = 0.01872.

Tableau XII: Répartition de PIN3 du gène TP53 en fonction d'infection par le papillomavirus humain

Résultat HPV	Génotypes		
	<i>A1A1</i>	<i>A1A2</i>	<i>A2A2</i>
Positif	14 (22,95 %)	37 (60,66 %)	10 (16,39 %)
Négatif	29 (21,64%)	81 (60,45%)	24 (17,91 %)

Pearson's Chi-squared test, X-squared = 0.088199, p-value = 0.9569

L'analyse de ce tableau a révélé que les femmes à risques de développer le cancer du col de l'utérus (HPV+) avaient **16,39%** de l'homozygote muté *A2A2*. 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*, avec une valeur de $p = 0,9569$.

6 Discussion

Une étude prospective transversale réalisée au Mali entre mars 2024 et juin 2025 avait pour objectif principal d'analyser l'association entre le polymorphisme du gène *TP53* et l'infection par le papillomavirus humain (HPV) chez les femmes séropositives. Cette recherche s'inscrit dans un contexte où l'infection par le VIH demeure un facteur important de vulnérabilité face à plusieurs infections opportunistes, notamment celles causées par le HPV.

Chez les personnes vivant avec le VIH, l'affaiblissement du système immunitaire favorise non seulement l'acquisition du HPV, mais également la persistance de ce virus dans l'organisme(43). Cette immunodépression augmente la probabilité de développer des infections multiples ainsi qu'une exposition à différents génotypes de HPV, en particulier les formes oncogènes responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus(44).

Dans ce contexte, le gène *TP53* joue un rôle essentiel dans la défense cellulaire. Ce gène code la protéine p53, souvent qualifiée de « gardienne du génome » en raison de son rôle majeur dans la protection de l'intégrité cellulaire. La protéine p53 intervient dans plusieurs mécanismes biologiques fondamentaux, notamment la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN endommagé et l'induction de l'apoptose, qui correspond à la mort programmée des cellules anormales. Grâce à ces fonctions, *TP53* contribue à empêcher la prolifération de cellules présentant des altérations génétiques susceptibles d'évoluer vers un processus tumoral.

Cependant, le papillomavirus humain possède des mécanismes lui permettant de contourner cette protection cellulaire. Au cours de son cycle de réplication, le HPV cible spécifiquement la protéine p53 ainsi que d'autres protéines régulatrices comme la protéine Rb phosphorylée. Cette interaction favorise la survie des cellules infectées et crée un environnement propice à la multiplication virale. La perturbation des fonctions de p53 réduit alors la capacité de la cellule à éliminer les anomalies génétiques, augmentant ainsi le risque de transformation cancéreuse.

L'étude menée au Mali s'est particulièrement intéressée au polymorphisme PIN3 du gène *TP53* afin de déterminer son éventuelle relation avec les infections à HPV oncogènes chez les femmes séropositives. Les variations génétiques de *TP53* pourraient influencer l'efficacité des mécanismes de défense cellulaire et modifier la susceptibilité des patientes à la persistance du HPV ou au développement de lésions associées. Ainsi, l'analyse du polymorphisme *TP53* représente une approche importante pour mieux comprendre les interactions entre le VIH, le HPV et les facteurs génétiques impliqués dans la carcinogenèse cervicale.

Cette étude met donc en évidence l'importance du gène *TP53* dans le maintien de l'équilibre cellulaire et la prévention des anomalies induites par le HPV, particulièrement chez les femmes immunodéprimées vivant avec le VIH.

Distribution de HPV dans la population d'étude

Dans notre étude, **31,5 %** des participantes étaient positives au HPV oncogène. Des résultats légèrement supérieurs ont été rapportés dans une population asiatique avec une prévalence de **36,9 %** dans la capitale fédérale du Pakistan, malgré des différences dans la technique de génotypage. Notons que ces études avaient un nombre de participantes pratiquement différent (45). Ces différences pourraient être dues à la taille des échantillons et la technique de génotypage utilisée

Nous avons observé une prévalence légèrement inférieure à celle de notre étude réalisée en Inde, avec **25,9 %** (46). Cette étude avait presque la même taille d'échantillon que la nôtre. Nous remarquons que cette étude avait un nombre de participantes presque identique au nôtre. Cette différence peut s'expliquer par la technique utilisée, qui est différente de notre technique.

Distribution de PIN3 en fonction des facteurs sociodémographiques et cliniques

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

Dans notre étude, nous avons constaté que **47,7 %** de notre population d'étude portait l'allèle muté **A2**. Cependant, la distribution génotypique observée dans notre population d'étude avec ($\chi^2 = 8,35$; ddl = 1 ; $p > 0,05$) suggère que la population n'est pas à l'équilibre d'Hardy-Weinberg. Cela signifie qu'au moins une des hypothèses de Hardy-Weinberg n'est pas respectée. L'étude ne porte pas sur la population générale, mais uniquement sur des **femmes vivant avec le VIH** recrutées dans un centre de suivi.

La distribution des différents génotypes de *PIN3* entre les participantes était presque similaire dans les tranches d'âge ≥ 45 , 18-35 et 36-44. Chez nos participantes avec le génotype muté **A2A2**, 29,17 % avaient débuté l'activité sexuelle à un âge supérieur ou égal à 18 ans et 13,61 % chez les participantes âgées de moins de 18 ans. La distribution des génotypes de *PIN3* différait selon les ethnies ayant participé à cette étude, dominée par les Bambara (22,41 %). Chez les participantes ayant le génotype muté, 25,81 % étaient non scolarisées, suivies de celles qui avaient un niveau d'études primaire, soit 14,55 %. 25% du génotype muté **A2A2**, soit 2 cas

sur 8, ont été retrouvés chez les étudiantes, soit 23,81% chez les commerçantes, soit 15 cas sur 63. L'homozygote muté *A2A2* était plus représenté chez les veuves avec 20,27 %, suivie les femmes mariées avec 16,84 %. Nous avons observé une fréquence plus élevée de l'homozygote muté *A2A2* chez les monogames, à 44,7 %, que chez les polygames, à 40,1 %. Une fréquence plus élevée des infections sexuellement transmissibles chez nos participantes ayant soit le profil de l'homozygote *A2A2* muté, soit **19,23%**.

Par ailleurs, nous avons trouvé une différence significative sur le plan statistique entre les profils génotypiques de *PIN3*, le début du rapport sexuel, le niveau d'instruction et les antécédents d'infection sexuellement transmissible avec des valeurs de p respectivement de 0,033, 0,0033 et 0,019. Cependant, nous avons noté que la fréquence de l'infection par les HPV oncogènes était plus élevée chez les participantes porteuses du génotype hétérozygote *A1A2*, soit 60,66 % (N = 37), par rapport à l'homozygote sauvage *A1A1*, 22,95 % (N = 14), et *A2A2*, 16,39 % (N = 10). Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre le portage de VPH oncogène, l'âge, la profession, l'ethnie, le statut matrimonial, le régime matrimonial et la distribution génotypique de *PIN3* du gène *TP53*.

Les limites et perspectives de l'étude

Cette étude présente certaines limites. Tout d'abord, la taille de l'échantillon, bien que pertinente, reste relativement limitée, ce qui peut réduire la puissance statistique et expliquer l'absence d'association significative entre le polymorphisme *PIN3* et l'infection par le HPV. Ensuite, le caractère transversal de l'étude ne permet pas d'établir une relation de causalité ni de suivre l'évolution de l'infection à HPV dans le temps. Par ailleurs, la recherche a été réalisée dans un seul centre à Bamako, ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population malienne.

Malgré ces limites, cette étude ouvre des perspectives importantes. Des travaux futurs pourraient inclure des échantillons plus larges et multicentriques afin d'améliorer la représentativité des résultats. Des études longitudinales permettraient de mieux comprendre la persistance de l'HPV et l'évolution vers des lésions cancéreuses. Il serait également pertinent d'explorer d'autres polymorphismes et de réaliser des analyses fonctionnelles pour mieux élucider le rôle biologique du gène *TP53*. Enfin, ces résultats pourraient contribuer au renforcement des stratégies de dépistage, de prévention et de vaccination contre le HPV, en particulier chez les femmes vivant avec le VIH.

7 Conclusion

Cette étude avait pour objectif d'explorer la relation entre le polymorphisme *PIN3* du gène *TP53* et l'infection par le papillomavirus humain (HPV) chez les femmes vivant avec le VIH au Mali. Les résultats obtenus démontrent que l'infection par les HPV oncogènes demeure fréquente dans cette population vulnérable, avec une prévalence importante enregistrée chez les participants.

L'analyse génétique a révélé une prédominance du génotype hétérozygote *A1A2* ainsi qu'une forte fréquence de l'allèle muté *A2* du polymorphisme *PIN3*. Certaines caractéristiques sociodémographiques et cliniques, notamment le niveau d'instruction, l'âge au premier rapport sexuel et les infections sexuellement transmissibles, étaient significativement associées à la distribution des génotypes de *PIN3* du gène *TP53*. En revanche, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le polymorphisme *PIN3* et l'infection par le papillomavirus humain.

Cependant, la fréquence plus élevée du génotype *A1A2* chez les femmes HPV positives suggère une possible implication du polymorphisme *TP53* dans la susceptibilité à l'infection par le HPV et dans les mécanismes de carcinogenèse cervicale. Ces observations méritent d'être approfondies à travers des études de plus grande envergure incluant des analyses fonctionnelles et moléculaires plus poussées.

Ainsi, ce travail contribue à enrichir les connaissances sur les interactions entre le VIH, le HPV et les facteurs génétiques au Mali. Il souligne également l'importance du renforcement des stratégies de prévention, de dépistage précoce et de suivi des femmes vivant avec le VIH, afin de réduire le poids du cancer du col de l'utérus dans cette population.

8 Recommandations

Aux autorités politiques et administratives

- Allouer des financements pour soutenir les recherches génétiques au Mali ;
- Équiper 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 HPV dans le programme national de dépistage au Mali, en mettant l'accent sur les femmes séropositives ;
- Introduire la vaccination anti-HPV dans le programme élargi de vaccination (PEV).

Aux chercheurs

- Renforcer la collaboration avec les cliniciens pour une identification appropriée des causes génétiques des événements 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 HPV 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 HPV.

À la population

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

9 Références bibliographiques

1. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. 2008;
2. Lekoane KMB, Kuupiel D, Mashamba-thompson TP, Ginindza TG. Evidence on the prevalence , incidence , mortality and trends of human papilloma virus-associated cancers in sub-Saharan Africa : systematic scoping review. 2019;1–10.
3. Traore B, Kassogue Y, Diakite B, Diarra F, Cisse K, Kassogue O, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes in outpatient Malian women living with HIV: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09412-y>
4. Jary A, Teguede I, Sidibé Y, Kodio A, Dolo O, Burrel S, et al. International Journal of Infectious Diseases Prevalence of cervical HPV infection , sexually transmitted infections and associated antimicrobial resistance in women attending cervical cancer screening in Mali. 2021;108:610–6.
5. Amaral JD, Xavier JM, Steer CJ, Rodrigues CM. The role of p53 in apoptosis. *Discov Med.* 2010 Feb;9(45):145–52.
6. Vousden KH, Lu X. LIVE OR LET DIE : THE CELL ' S RESPONSE TO p53. 2002;2(August):594–604.
7. 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. 2009;18(May):1631–7.
8. 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. 2009;18(May):1631–8.
9. Habbous S, Pang V, Eng L, Xu W, Kurtz G, Liu F, et al. p53 Arg72Pro Polymorphism , HPV Status and Initiation , Progression , and Development of Cervical Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. :6407–15.
10. Malik MA, Sharma K, Goel S, Zargar SA, Mittal B. Association of TP53 Intron 3 , 16 bp Duplication Polymorphism With Esophageal and Gastric Cancer Susceptibility in Kashmir Valley. 2011;19:165–9.
11. Guleria K, Sharma S, Manjari M, Uppal MS, Singh NR, Sambyal V. p . R72P , PIN3 Ins16bp Polymorphisms of TP53 and CCR5 Δ 32 in North Indian Breast Cancer Patients. 2012;13:3305–11.
12. Winiecka-klimek M, Szybka M, Rieske P, Piaskowski S, Bienkowski M, Walczak M, et al. PIN3 duplication may be partially responsible for TP53 haploinsufficiency. 2014;1–11.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;394–424.
14. Morch A. Développement et modélisation d'un textile prothétique mécaniquement et physiologiquement adapté à la cure du prolapsus génital féminin. 2017.
15. Jamshidi M, Shekari M, Nejatizadeh AA, Malekzadeh K, Baghershiroodi M, Davudian P, et al. The impact of human papillomavirus (HPV) types 6, 11 in women with genital

warts. Arch Gynecol Obstet. 2012 Nov;286(5):1261–7.

16. Walboomers JM, Jacobs M V, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12–9.
17. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet (London, England). 2007 Sep;370(9590):890–907.
18. Sarwar F, Ashhad S, Vimal A, Vishvakarma R. Small molecule inhibitors of the VEGF and tyrosine kinase for the treatment of cervical cancer. Med Oncol. 2024 Jul 10;41.
19. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. Vol. 358, Nature. England; 1992. p. 15–6.
20. Vousden KH. p53 : Death Star Minireview. 2000;103:691–4.
21. Sharpless NE, Depinho RA. p53 : Good Cop / Bad Cop Minireview. 2002;110:9–12.
22. Moll UM, Schramm LM. P53 AN ACROBAT IN TUMORIGENESIS. 9:23–37.
23. Joerger AC, Stiewe T. TP53 : the unluckiest of genes ? Cell Death Differ [Internet]. 2025;(October 2024). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-024-01391-6>
24. Baliakas P, Soussi T. The TP53 tumor suppressor gene : From molecular biology to clinical investigations. 2025;
25. Reisman D, Bálint é, Loging WT, Rotter V, Almon E. A novel transcript encoded within the 10-kb first intron of the human p53 tumor suppressor gene (D17S2179E) is induced during differentiation of myeloid leukemia cells. Genomics. 1996 Dec;38(3):364–70.
26. Oging WTROYL, Otter VAR, Eisman DAR, Lmon EIA. A Novel Transcript Encoded within the 10-kb First Intron of the Human p53 Tumor Suppressor Gene (D17S2179E) Is Induced during Differentiation of Myeloid Leukemia Cells. 1996;370:364–70.
27. Guimaraes DP, Hainaut P. TP53 : a key gene in human cancer. 2002;84(September 2001):83–93.
28. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. 2016;
29. Tornesello ML. TP53 mutations in cancer : Molecular features and therapeutic opportunities (Review). 2025;
30. Nientiedt C, Budczies J, Endris V, Kirchner M, Schwab C, Jurcic C, et al. Mutations in TP53 or DNA damage repair genes define poor prognostic subgroups in primary prostate cancer. Urol Oncol. 2022 Jan;40(1):8.e11-8.e18.
31. Shaw PH. The role of p53 in cell cycle regulation. Pathol Res Pract. 1996 Jul;192(7):669–75.
32. Hu Z, Li X, Qu X, He Y, Ring BZ, Song E, et al. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility : a meta-analysis. 2010;31(4):643–7.
33. Korencak M, Byrne M, Richter E, Schultz BT, Juszczak P, Ake JA, et al. Effect of HIV

- infection and antiretroviral therapy on immune cellular functions. 2019;4(12):1–14.
34. Pavone G, Marino A, Fisicaro V, Motta L, Spata A, Martorana F, et al. Entangled Connections : HIV and HPV Interplay in Cervical Cancer — A Comprehensive Review. 2024;
 35. Cambrea SC, Aschie M, Resul G, Mitroi AF, Chisoï A, Nicolau AA, et al. HPV and HIV Coinfection in Women from a Southeast Region of Romania — PICOPIV Study. 2022;
 36. Clifford GM, Vuyst H De, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa. 2016;73(3):332–9.
 37. Afrique E. Mali sante publique 2020. 2020;91–7.
 38. Andrianampy HA, Rakotomahenina H, Rakotondraisoa JM, Andrianampanalinarivo HR, Solofofomalala GD. Cancer du col de l’utérus : état des lieux après lancement d’un programme de lutte. J Africain du Cancer / African J Cancer [Internet]. 2014;6(2):85–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12558-014-0312-7>
 39. Téguétié I, Dolo A, Sangare K, Sissoko A, Rochas M, Beseme S, et al. Prevalence of HPV 16 and 18 and attitudes toward HPV vaccination trials in patients with cervical cancer in Mali. PLoS One. 2017;12(2):e0172661.
 40. Kwok P-Y, Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms. Curr Issues Mol Biol. 2003 Apr;5(2):43–60.
 41. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). Nucleic Acids Res. 1989 Apr;17(7):2503–16.
 42. Darawi MN, Ai-Vyrn C, Ramasamy K, Hua PPJ, Pin TM, Kamaruzzaman SB, et al. Allele-specific polymerase chain reaction for the detection of Alzheimer’s disease-related single nucleotide polymorphisms. BMC Med Genet. 2013 Feb;14:27.
 43. Swase TD, Fasogbon IV, Eseoghene IJ, Etukudo EM, Mbina SA, Joan C, et al. The impact of HPV / HIV co - infection on immunosuppression , HPV genotype , and cervical cancer biomarkers. BMC Cancer [Internet]. 2025; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13516-2>
 44. Article O, Arany I, Tying SK. Systemic immunosuppression by HIV infection in ⁺ uences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. 1998;268–71.
 45. Aziz H, Sattar AA, Mahmood H, Fatima S, Khurshid M, Faheem M. Prevalence of HPV types in HIV- - positive and negative females with normal cervical cytology or dysplasia. 2023;(September 2022):1–7.
 46. Chakravarty J, Chourasia A, Thakur M, Singh AK, Sundar S. Prevalence of human papillomavirus infection & cervical abnormalities in HIV-positive women in eastern India. 2016;(January):79–86.

10 Annexes

FICHE D'EXPLOITATION

Date de recrutement :

.....

Service:.....

.....

Numéro de dossier :/...../..... (1^{er} espace correspond aux initiales du participant (Nom et Prénom), le 2^{ème} au numéro de série du participant et le 3^{ème} aux initiales du service de recrutement).

Nom du

recruteur:.....

.....

Renseignements personnels

Nom:.....

Prénom:.....

Date de naissance :/...../..... ; Age (ans):

Adresse:.....
.....

Profession:.....

Téléphone :

Origine ethnique :

Statut matrimonial : 1. Célibataire 2. Marié 3. Divorcé 4. Veuf(e) 5. Autres

Régime matrimonial : 1. Monogame 2. Polygame

Niveau d'instruction : 1. Non scolarisé 2. Primaire 3. Secondaire 4. Supérieur

Age au premier rapport sexuel ans

Durée du diagnostic du VIH en mois : 1. (connue) 2. (inconnue)

Patient actuellement sous traitement antirétroviral : 1. Oui 2. Non ; si oui , Régime de ttt:

Durée du traitement antirétroviral en mois: 1. (connue) 2. (inconnue)

Taux de CD4 en cellules/mm³: 1. (connue) 2. (inconnue)

Antécédents d'infections sexuellement transmissibles

Histoire connue de chlamydia: 1. Oui 2. Non ; si oui, quelle année:

.....

Histoire connue de gonorrhée: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Histoire de syphilis: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Histoire connue d'autres infections: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Comportement social

Consommation actuelle de tabac: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, Quantité:

Consommation actuelle d'alcool: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, Quantité:

Antécédents de violence conjugale: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, Quantité:

Antécédents obstétricaux

Histoire de grossesse précédente: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Nombre de grossesses précédentes:

Accouchement avant terme: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Accouchement prématuré antérieur: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, nombre:

Histoire de mortinatalité: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, nombre:

Antécédent de fausse couche précoce (moins de 10 semaines): **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, nombre:

Histoire de prééclampsie: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:, nombre:

Antécédents médicaux

Antécédent d'anémie : **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Antécédent de tuberculose : **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Antécédent d'hypertension artérielle: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Antécédent de saignements vaginaux abondants en dehors des menstrues **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Antécédent d'autres cancers: **1.** Oui.....**2.** Non.....; si oui, quelle année:

Antécédents chirurgicaux

Antécédent de chirurgie abdominale: Oui.....**2.** Non..... si oui, précisez le.....

Antécédent de chirurgie non abdominale: **1.** Oui.....**2.** Non..... si oui précisez le..... v

Test d'autoprélèvement pour le HPV et dépistage pour le cancer du col
--

- Préférez-vous faire vous-même le prélèvement (après explication de la procédure): **1.** Oui.....**2.** Non.....
- Si oui, préférez-vous le faire à la maison ou en clinique dans une salle isolée: **1.** Oui.....**2.** Non.....
- Comment voulez-vous qu'on vous annonce **le résultat du test s'il est négatif**: **1.** Au téléphone..... **2.** Venir vous expliquer à la maison..... **3.** Vous appelez à la clinique.... **4.** Expliquer à votre mari (en votre présence)
- Comment voulez-vous qu'on vous annonce **le résultat du test s'il est positif**: **1.** Oui.....**2.** Non.....
- Êtes-vous disposée à faire des tests de confirmation du cancer du col si nécessaire: **1.** Oui.....**2.** Non.....
- Êtes-vous disposée à recevoir le traitement du cancer du col si nécessaire: **1.** Oui.....**2.** Non.....
- Avez des questions ou soucis à nous rapporter: **1.** Oui.....**2.** Non..... ; si oui, précisez le.....

.....
.....
.....
.....

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR PARTICIPER A UNE ETUDE DE RECHERCHE

TITRE DE L'ETUDE DE RECHERCHE : Étude d'implémentation d'une méthode de dépistage de l'infection HPV par auto-prélèvement chez les femmes VIH seropositives au Mali

Investigateurs

SPONSOR : Centre de Recherche et de Formation sur les Pathologies Moléculaires (CREFPAM)

Nom du volontaire : _____

Prénom

Surnom

Nom

Numéro d'identification du volontaire : ____ - ____ - ____

Age : ____ **Ans**

INTRODUCTION

Nous vous invitons à participer à cette étude de recherche financée par l'Université Northwestern à l'Université des Sciences, Techniques et Technologies de Bamako (USTTB). Avant de décider de participer, vous pouvez autant de fois que vous souhaitez poser des questions et d'en discuter avec les investigateurs du projet ou avec votre famille, vos amis, votre médecin personnel ou d'autres professionnels de la santé. Vous pouvez si vous le souhaitez conserver une copie non signée de ce formulaire de consentement et d'autorisation pour réfléchir à votre décision ou discuter avec votre famille, vos amis ou votre médecin de premier recours avant de prendre votre décision de participer ou non à cette étude de recherche.

Cette étude de recherche a été approuvée par le Comité d'éthique de la FMOS/FAPH de l'USTTB suivant la lettre et sera menée conformément au décret N° 2017-0245/P-RM du 13 Mars 2017 fixant les modalités d'application de la loi N° 09-059 du 28 Décembre 2009 régissant la recherche biomédicale sur l'être humain.

POURQUOI CETTE ÉTUDE EST REALISEE ?

L'objectif de cette recherche est d'évaluer un nouveau programme de dépistage pour détecter de façon précoce les cas de cancer du col de l'utérus. L'étude porte sur l'auto-prélèvement de l'échantillon au niveau vaginal (par vous-même) pour ensuite que le personnel médical puisse

rechercher et identifier les différents types de papillomavirus humains (un type virus appelé virus HPV) qui sont connus comme étant responsables du cancer du col. Cette étude inclue pour les cas positifs une inspection visuelle du col de l'utérus à travers le vagin par un médecin pour voir s'il y a les lésions du cancer. Les cas confirmés bénéficieront d'un traitement gratuit par notre équipe ou nos partenaires. Nous vous demandons de participer à cette étude si vous êtes une patiente confirmée séropositive au VIH et âgée entre 18 à 60 ans. Les patientes seropositives, à cause leur immunité diminuée, ont un risque plus élevé d'avoir une infection au virus HPV et donc le cancer du col de l'utérus. La participation à cette étude impliquera la collecte de vos informations médicales directement de vous ou de vos dossiers médicaux et des échantillons pour des analyses médicales. Les résultats qui seront obtenus dans cette étude pourraient vous être bénéfiques et aux générations futures à travers la mise en place d'une stratégie efficace de prévention, de diagnostic et de traitement.

QUI PEUT PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ?

Au total, 1000 (500 à Ségou et 500 à Bamako) participantes vivant avec le VIH seront enrôlées dans cette étude pendant quatre ans.

Vous êtes éligible à participer à l'étude si :

- Vous acceptez de donner votre accord pour la participation,
- Vous êtes âgées entre 18 à 60 ans,
- Vous êtes une personne vivant avec le VIH,
- Vous avez la volonté et la capacité mentale de donner un consentement éclairé,
- Vous avez la volonté et la capacité à donner les échantillons biologiques requis,
- Vous avez la volonté de donner votre consentement pour l'utilisation future des échantillons biologiques collectés donnés pour d'autres études de recherche,

Vous n'êtes pas éligible si:

- Vous refusez de donner votre accord pour la participation,
- Vous êtes âgée de moins de 18 ans ou plus de 60 ans,
- Vous êtes vierge,
- Vous êtes enceinte,
- Vous êtes en période de menstruation,
- Vous avez un ATCD de traitement de lésions précancéreuses,
- Vous avez un problème médical ou toutes autres circonstances qui, selon l'avis des médecins de l'étude, pourraient rendre votre participation difficile ou néfaste pour votre santé.

Si vous acceptez de participer à cette étude en signant ce formulaire de consentement, nous allons vous poser des questions sur vous-même et votre santé. Ces questions comprendront le sexe, l'âge et d'antécédent de toute maladie actuelle ou passé, les maladies familiales connues, vos préférences et avis sur les procédures de l'étude.

IMPORTANCE DE VOTRE PRELEVEMENT POUR LA RECHERCHE

Nous, les scientifiques, pouvons apprendre beaucoup de l'étude des prélèvements et des informations médicales des personnes souffrant de problèmes médicaux. Celles-ci sont utilisées pour la recherche sur les papillomavirus humains qui sont impliqués dans la survenue du cancer du col de l'utérus. Nous pourrions aussi par exemple étudier le rôle du microbiome vaginal (autres microbes du vagin) dans la survenue du cancer du col de l'utérus avec les échantillons restants.

STOCKAGE DE VOTRE PRELEVEMENT ET DES INFORMATIONS MÉDICALES

Les prélèvements effectués seront utilisés pour la recherche directement liée au présent projet. De plus, si les chercheurs souhaitent utiliser vos échantillons et données stockées pour des recherches supplémentaires dans ce domaine, ils devront demander la permission du comité d'éthique de la FMOS/FAPH de l'USTTB. Les données provenant des prélèvements, de l'inspection visuelle et des dossiers médicaux recueillies auprès de vous seront stockées dans des documents papiers ou électroniques dans un endroit sécurisé où l'accès est limité seulement au personnel de l'étude. Ces données comprendront des informations sur votre âge, votre sexe, votre poids et vos paramètres biologiques dans le temps, mais aussi l'information de l'analyse des prélèvements. Les informations seront stockées de manière codée (sans votre nom) pour garder votre identité personnelle secrète.

PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE

Si vous acceptez de participer à cette étude et que vous répondez aux critères d'inclusion, nous vous remettrons un kit d'auto-prélèvement, pour obtenir un échantillon vaginal par vous-même sans notre aide et donc sans visite corporelle, après que le questionnaire a été rempli. L'utilisation du kit sera expliquée de façon claire à chaque participante. À la suite de l'analyse du prélèvement, celles qui seront positives pour le HPV seront invitées pour des analyses plus approfondies y compris une visite corporelle pour visualiser le col de l'utérus au niveau du vagin pour s'assurer qu'il y'a pas de lésions en faveur du cancer du col de l'utérus. Notre équipe vous prodiguera des conseils et proposer un traitement si nécessaire. Vous êtes libre de mettre

au courant votre mari (si vous êtes mariée) et/ou parents des procédures de l'étude. Notre équipe sera là pour expliquer l'étude et les résultats des tests à qui vous souhaitez y compris votre mari (si vous êtes mariée) et/ou parents. Dans tous les cas nous prendrons des mesures pour assurer la confidentialité de vos informations.

RISQUES DE PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE

Réalisation de l'auto-prélèvement: peut causer dans des cas très rares un peu de douleur au niveau du vagin si le prélèvement n'est pas bien fait. Nous donnerons des instructions pour éviter ces accidents. Dans de rares cas, il peut provoquer une infection si le matériel utilisé est souillé. Là aussi, nous allons fournir que du matériel stérile et des conseils pour éviter cet accident.

Risque psychologique: Si vous vous sentez angoissé de quelque façon que ce soit pour une raison inconnue, la personne qui explique l'étude s'arrêtera. Un accompagnement psychologique sera prodigué aux participants avant l'annonce des résultats du test y compris la confirmation du cancer du col. L'étude vise à détecter le cancer du col de façon précoce pour vous mettre rapidement sur un traitement efficace afin d'augmenter les chances de réussite du traitement. Le traitement du cancer du col est beaucoup plus efficace s'il est commencé aux premières stades de la maladie.

Confidentialité: votre échantillon et vos informations seront protégés et codés, et le risque d'identification est extrêmement faible.

PARTICIPATION VOLONTAIRE/RETRAIT D'ÉTUDE

Vous n'êtes pas obligée de participer à cette étude. Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et vous pouvez refuser de participer ou cesser de participer à tout moment sans pénalité ni perte d'avantages que vous avez droit. Votre décision de participer ou non à l'étude n'affectera en rien les soins habituels assurés par votre médecin. Vous avez le droit de retirer votre autorisation (révoquer l'autorisation) de participation à l'étude en contactant les investigateurs de l'étude, à ces numéros de téléphones : 75152903 de Pr. Cheick B Traoré ou 76 46 35 63 Pr. Bakarou Kamate

ALTERNATIVES POUR PARTICIPER À CETTE ÉTUDE

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, aucune information personnelle, aucun dossier médical ne seront enregistrés et aucun prélèvement ne sera fait ou gardé à des fins de recherche, ou d'autres fins.

COMPENSATION POUR LA PARTICIPATION

Chaque participant sera compensé à hauteur de 5.000 FCFA pour le temps perdu et les efforts consentis dans l'étude. Cette compensation n'est pas un paiement. Les échantillons et les informations recueillis dans l'étude ne peuvent pas et ne seront pas utilisés pour des fins commerciales. Ils seront strictement utilisés pour la recherche médicale.

ET SI VOUS AVEZ DES QUESTIONS ?

Les participants sont encouragés à poser des questions. Si vous avez des questions au sujet de la recherche, veuillez communiquer avec l'un des investigateurs qui vous a vu aujourd'hui, le

Dr., téléphone:.....

Ou aux investigateurs de l'étude, à ces numéros de téléphones : 75152903 de Pr. Cheick B Traoré ou 76 46 35 63 Pr. Bakarou Kamate

Si vous avez des questions sur vos droits en tant que participante de recherche ou pour toute autre question, préoccupations ou plaintes concernant cette recherche, veuillez communiquer avec le comité d'éthique de la FMOS/FAPH de l'USTTB. Le comité d'éthique est une équipe indépendante d'experts qui évalue et supervise les études de recherche sur les personnes humaines. Il protège les droits et le bien-être des personnes qui participent aux études de recherche. Leur contact est le suivant:

1. Pr Mamadou Marouf KEITA, (Bamako, Mali), président du comité d'éthique à la FMOS/FAPH ; cellulaire : (00223) 6672 20 22; Email : keitamamadoumarouf@yahoo.fr
2. Pr Mahamadou DIAKITE, Secrétaire Principal du CE de la FMOS et FAPH de l'USTTB, BP : 1805, Téléphone : (00223) 76 23 11 91 Email : mdiakite@icermali.org

J'accepte volontairement de participer à cette étude en signant ce document

.....
Nom de la participante

.....
Signature

...../...../.....
Date

.....
Nom de l'investigateur

.....
Signature

...../...../.....
Date