

Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Année Universitaire 2019-2020

Thèse N° :

THEME

PREVALENCE DE L'INFECTION A PAPILLOMAVIRUS ET DES
LESIONS PRECANCEREUSES DU COL DE L'UTERUS A SIKASSO

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 22-07-2020

A la Faculté de Médecine de d'Odonto-Stomatologie

Par :

M. Amadou KODIO

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

MEMBRES DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Cheick Bougadari TRAORE

Directeur : Monsieur le Professeur Ibrahima TEGUETE

Co-Directeur : Monsieur le Docteur Almoustapha I. MAIGA

Membre : Monsieur le Docteur Amadou KONE

DEDICACES

Je dédie ce travail à ALLAH, créateur de l'univers et des lois qui sous-tendent son fonctionnement et à son prophète Mohamed (Paix et Salut sur lui).

A mes parents Adama KODIO et Halima SACKO qui m'ont mis au monde et éduqué ; je vous dois tout.

REMERCIEMENTS

A mes parents qui m'ont éduqué et soutenu dans mes choix durant toute cette période au nom de mes frères et sœurs et en mon nom je vous dis Merci.

A ma patrie le Mali, qui grâce à son système éducatif j'ai pu réaliser mes études.

A tous mes maîtres depuis l'école primaire jusqu'à l'université.

A mes grands parents Feu Moussa KODIO, Feue Aïssata KODIO, Feu Abdoul Karim SACKO, Djeneba SACKO.

A mes frères et sœurs Fatoumata TRAORE, Adama YARO, Aïssata KODIO, Abdoul Karim KODIO, Alassane KODIO et Rokiatou KODIO je vous aime

A mes amis Sekou COULIBALY, Dr Amadou DIN, Dr Seydou GORO, Dr Adama GOITA, Fouseyni H. BORE merci

A mes cousins et cousines Hawa KODIO, Nouh KODIO, Saïdou KODIO, Adama KODIO, Amadou TEMBELY, Souleymane POUDIOUGOU, Mahamadou D. MAIGA, Mariam DJIMDE, Pierre KODIO

A mes camarades de la faculté Sekou WANGARA, Souleymane CAMARA, Moussa KANSAYE, Sanga GORO, Dr Hama B. YALCOUYE, Dr Abdel Karim DJIMDE, Dr Souleymane GANABA, Capt. Mohamed KONATE merci pour tous les moments passés ensemble

A mes oncles et tantes Feu Soumaïla KODIO, Ousmane KODIO, Diakaridia KODIO Souleymane KODIO, Bocar KODIO, Mamoudou KODIO, Dr Boubacar KODIO, Issa KODIO, Hawa KODIO, Mandioula SACKO, Hamidou SACKO merci pour votre bienveillance.

Au Professeur Bouréma KOURIBA merci pour les conseils et les documents mis à ma disposition pour mieux préparer mes examens à la faculté.

Au Docteur Mandjou SACKO merci pour ton soutien et tes conseils.

A ma grand-mère Docteur Ramata SACKO merci pour tes conseils et ton soutien

Au Docteur Mariam BERTHE merci de m'avoir pris sous ton aile

A mes aînés académiques Dr Fodé KOUYATE, Dr Firam DIAWARA, Dr Seydou PAMATEK merci pour tout

Au personnel du laboratoire du CHU Gabriel TOURE et du Centre pour le Développement des Vaccins (CVD-Mali) ce travail est aussi le vôtre

A l'équipe du Centre de Santé de Référence « KENEDOUGOU SOLIDARITE », Dr Youssoussa SIDIBE, Balakissa TOURE, Sanata SANOGO, Adama BERTHE, Seybou DIALLO merci pour tout ce que vous avez fait au cours de ce travail

Au Docteur Oumar KASSOGUE merci pour votre aide généreuse.

A la famille de Bourama KODIO à Sikasso merci pour votre hospitalité et particulièrement à mon oncle Pierre KODIO

A Hawa DIARRA et Lassina CAMARA merci pour votre aide précieuse

Au Docteur Almoustapha MAIGA merci de m'avoir accueilli au sein de votre service et de m'avoir associé à ce travail. Merci aussi pour les conseils, accompagnements et les enseignements reçus.

Un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

- A notre Maître et Président du Jury **Professeur Cheick Bougadari TRAORE**,
 - Professeur Titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS), Bamako Mali
 - Chef de service du Laboratoire d'Anatomie Cytologie Pathologiques du CHU du POINT-G, Bamako Mali
 - Chef de Département d'Enseignement et de Recherche des « Sciences Fondamentales » à la FMOS, Bamako Mali
 - Chercheur et Praticien hospitalier au CHU du POINT-G, Bamako Mali
 - Responsable du registre national des cancers et du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali
 - Président de la Société Malienne de Pathologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury.

Merci aussi pour votre contribution à l'amélioration de ce travail

- A notre Maitre et Co-Directeur de thèse **Docteur Almoustapha I. MAIGA**
- Docteur en Virologie
 - Chef de Département de Biologie Médicale du CHU Gabriel TOURE, Bamako Mali
 - Chef de service du Laboratoire d'Analyses Médicales du CHU Gabriel TOURE, Bamako Mali
 - Responsable de l'Unité d'Epidémiologie Moléculaire de Résistance du Virus de l'Immunodéficience Acquise (VIH) aux antirétroviraux de SEREFO/UCRC, Bamako Mali
 - Vice président du comité scientifique VIH au Mali
 - Secrétaire Général de l'Association Africaine de Lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens
 - Enseignant chercheur à la Faculté de Pharmacie, Bamako Mali

Je vous remercie de m'avoir associé à ce travail.

Merci de m'avoir accueilli au sein de votre service et du soutien dont j'ai bénéficié tout au long de ce travail.

➤ A notre Maitre et Juge de thèse **Docteur Amadou KONE**

- Docteur en Biologie Cellulaire et Moléculaire, Immunologie
- Enseignant-chercheur à la Faculté des Sciences et Techniques, Bamako Mali
- Chef de Laboratoire Unité Biologie Moléculaire à SEREFO/UCRC Bamako Mali

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples occupations.

Merci aussi pour votre contribution à l'amélioration de ce mémoire de thèse.

- A notre Maitre et Directeur de thèse **Professeur Ibrahima TEGUETE**
- Maître de conférence Agrégé en Gynécologie et Obstétrique à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, Bamako Mali
 - Chef de service de Gynécologie du CHU Gabriel TOURE, Bamako Mali
 - Secrétaire Général de la Société Africaine de Gynécologie Obstétrique

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Merci aussi pour vos observations pertinentes qui ont fortement amélioré la qualité de ce mémoire de thèse.

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BVP : Papillomavirus Bovin/Bovin papillomavirus

CI : Cancer Invasif

IC : Contrôle interne

CERKES : Centre de Santé de Référence « KENEDOUGOU SOLIDARITE »

CIC : Cancer invasif du col de l'utérus

CIN : Néoplasie intraépithéliale cervicale

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIS : Carcinome In Situ

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CRPV : Cottontail Rabbit Papillomavirus/Virus du papillome du Lapin à queue blanche

EV : Epidermodysplasie verruciforme

FCV : Frottis cervico-vaginal

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

GSK: Glaxo SmithKline

HV: Herpes Virus

IST : Infections sexuellement transmissibles

IVA : Inspection visuelle du col après application d'acide acétique

IVL : Inspection visuelle du col après application du Lugol

JPC : Jonction pavimento-cylindrique

LIEBG : Lésions Intra-Epithéliales de Bas Grade

LIEHG : Lésions Intra-Epithéliales de Haut Grade

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pRB: Protéine du rétinoblastome

RC: Rapport de côte

SIDA: Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TAR : Traitement antirétroviral

TBS: Le système BETHESDA

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

URR: Upstream Regulatory Region

VLP: Pseudo-particule virale

VPH : Virus du papillome humain

ZR : Zone de remaniement

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification FIGO des carcinomes du col utérin.....	81
Annexe 2 : Prévalence de l'infection au VPH parmi les femmes avec cytologie normale en Afrique par pays et par étude.....	84-85
Annexe 3 : Fiche d'enquête.....	86-87
Annexe 4 : formulaire de consentement.....	88-89

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	1
II.	OBJECTIFS.....	3
1	Objectif général.....	3
2	Objectifs spécifiques	3
III.	GENERALITES.....	4
1	Papillomavirus.....	4
1.1	Propriétés générales	4
1.2	L'infection génitale au VPH	13
2	Cancer du col de l'utérus	23
2.1	Le col de l'utérus	23
2.2	Description des lésions précancéreuses et cancéreuses	28
2.3	Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	32
2.4	Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	34
2.5	Dépistage et traitement des lésions précancéreuses	35
2.6	Prise en charge du cancer invasif du col	36
3	Le cancer du col et VIH.....	37
4	Vaccins et vaccination.....	38
4.1	Histoire et principe de la vaccination	39
4.2	Présentation générale des trois vaccins disponibles	43
IV.	MATERIEL ET METHODES.....	46
1	Cadre de l'étude.....	46
2	L'unité de dépistage du cancer du col de l'utérus	47
3	Période de l'étude	47
4	Type d'étude	47
5	Population d'étude	47

6	Echantillonnage	47
6.1	Critères d'inclusion	47
6.2	Critères de non-inclusion.....	47
7	Matériel de travail.....	48
8	Déroulement du travail :	48
8.1	Sensibilisation et consentement des femmes.....	48
8.2	Prélèvement cervical et dépistage du cancer du col utérin.....	48
8.3	Identification des VPHs	51
8.4	Aspect éthique.....	58
9	Saisie et analyse des données	58
V.	RESULTATS	59
1	Description générale de l'étude.....	59
2	Prévalence de l'infection au VPH :	60
3	Génotype des papillomavirus.....	62
4	Fréquence de l'infection au VPH selon le statut sérologique au VIH	63
5	Lésions histologiques et infection au VPH HR	65
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	67
VII.	CONCLUSION.....	71
VIII.	RECOMMANDATIONS.....	72
IX.	BIBLIOGRAPHIE	73
X.	ANNEXES	83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la capside du papillomavirus.....	4
Figure 2 : Génome du BVP-1 et du VPH 18.....	6
Figure 3 : Arbre phylogénique des VPHs.....	7
Figure 4 : Différenciation de l'épiderme et cycle du VPH.....	10
Figure 5 : Mécanisme d'action de E6 et E7 sur les protéines p53 et pRb.....	12
Figure 6 : Courbe de prévalence du VPH en Afrique et Afrique du Nord.....	16
Figure 7 : Courbe de prévalence de l'infection au VPH en Afrique de l'Est et Ouest.....	16
Figure 8 : Courbe de prévalence de l'infection au VPH en Afrique de l'Ouest et Centrale.....	16
Figure 9 : Utérus chez une femme en âge de procréer.....	23
Figure 10 : Le col de l'utérus.....	24
Figure 11 : Histologie de l'endocol, de la JCP et de l'exocol.....	24
Figure 12 : Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé.....	25
Figure 13 : Epithélium cylindrique.....	26
Figure 14 : Zone de remaniement du col de l'utérus chez une femme en âge de procréer.....	27
Figure 15 : Evolution de l'épithélium normal vers un cancer.....	29
Figure 16 : Histoire naturelle du cancer du col	32
Figure 17 : Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde.....	33
Figure 18 : Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde.....	33
Figure 19 : transformation de la protéine L1 en VLP.....	39
Figure 20 : synthèse des VLP.....	40
Figure 21 : Mode d'action du vaccin anti-VPH.....	41
Figure 22 : les différences phases de la PCR.....	52
Figure 23 : PCR en temps réel.....	53
Figure 24 : Principe de la technologie TOCE.....	54
Figure 25 : Principe de la CMTA cyclique.....	56
Figure 26 : Courbe de prévalence de l'infection au VPH HR en fonction de l'âge.....	59
Figure 27 : Différents génotypes et leur fréquence.....	61

Figure 28 : Fréquence décroissante VPH HR.....	62
Figure 29 : Fréquence décroissante VPH HR chez les séropositives.....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Exemple de la nomenclature du genre Alpha.....	8
Tableau II : Distribution des types de VPH selon leur tropisme.....	8
Tableau III : Classification des VPHs ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.....	9
Tableau IV : Caractéristiques immunitaires dans le cas d'une infection persistante à papillomavirus ou d'une régression-clairance.....	20
Tableau V : Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance.....	30
Tableau VI : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN.....	32
Tableau VII : Taux bruts et normalisés de la mortalité selon l'âge pour 100 000 habitants par cancer du col de l'utérus.....	34
Tableau VIII : Caractéristiques des trois vaccins contre le VPH.....	44
Tableau IX : composition des mélanges réactionnels en fluorophore.....	53
Tableau X : Interprétation des résultats selon le contrôle interne.....	56
Tableau XI : Proportion de femmes positives au VPH selon différentes variables.....	60
Tableau XII : Répartition de l'infection au VPH selon le statut sérologique à VIH.....	63
Tableau XIII : Répartition du génotype VPH HR selon l'histologie et le statut VIH.....	65

I. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une maladie qui peut être prévenue mais demeure un problème de santé publique dans le monde surtout dans les pays à faible revenu. En 2018 le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a estimé, dans le monde, le nombre de nouveaux cas à 569 887 avec 311 365 décès. Il est le quatrième cancer féminin en terme d'incidence, de prévalence et de mortalité dans le monde(1).

Le fardeau du cancer du col de l'utérus pèse lourdement sur l'Afrique d'une manière inéquitable. En effet c'est sur le continent africain que l'on retrouve 19 des 20 pays les plus touchés par la maladie dans le monde. En 2018, dans la région africaine, on a estimé plus 81 000 décès dus au cancer du col de l'utérus avec un taux de mortalité normalisé selon l'âge estimé à 20 pour 100 000 habitants, ce taux est de loin le plus élevé parmi les cinq continents, qui est de 6.2 en Asie, 7.1 en Amérique latine et les caraïbes, 3.8 en Europe, 1.9 en Amérique du Nord et 4.8 en Océanie(1,2).

Au Mali selon le registre des cancers, le cancer du col de l'utérus est au deuxième rang des cancers féminins après le cancer du sein. Avec une estimation selon le CIRC en 2018 de 2206 nouveaux cas et 1704 décès. Avec un taux de mortalité normalisé selon l'âge de 36.2 pour 100 000 habitants, le Mali est classé parmi les pays les plus touchés par le cancer du col de l'utérus. Cela est dû au diagnostic tardif de la maladie dans la majorité des cas au Mali(3), où Il représente la première cause de mortalité chez les femmes d'une cinquantaine d'années et la deuxième cause après la mortalité maternelle chez la jeune et la multipare(1,4).

L'infection persistante par un ou plusieurs sous-types à haut risque des virus du papillome humain (VPH HR), surtout les types 16 et 18, est une cause nécessaire à l'apparition de lésions précancéreuses qui si elles ne sont pas prises en charge peuvent aboutir au cancer du col(5).

Le passage d'une lésion précancéreuse à un cancer peut prendre 10 à 20 ans, cela donne suffisamment de temps pour dépister, détecter et traiter les lésions précancéreuses et éviter leur évolution vers un cancer. Chez les femmes immunodéprimées (par exemple chez celles qui vivent avec le virus de

l'immunodéficience humaine « VIH »), l'infection au VPH progresse plus fréquemment et plus rapidement vers une lésion précancéreuse, puis vers un cancer(6).

Pour lutter contre le cancer du col de l'utérus sur tous les plans, il faut mettre en place une prévention primaire (vaccination contre le VPH, bonne hygiène de vie sexuelle), une prévention secondaire (dépistage et traitement des lésions précancéreuses), une prévention tertiaire (diagnostic et traitement du cancer invasif du col de l'utérus « CIC ») et des soins palliatifs(7).

Une étude(8) multicentrique dans cinq pays (Guinée, Mali, Burkina-Faso, Congo et Niger), initiée en 2004 par le CIRC, a démontré l'efficacité de l'inspection visuelle du col de l'utérus après application d'acide acétique 3-5% (IVA) et de lugol (IVL) dans la détection de lésions précancéreuses.

Le Mali a ainsi adopté cette méthode de dépistage par l'IVA et l'IVL. Dans la ville de Bamako pas moins de 200 000 femmes ont été dépistées et traitées grâce à l'initiative « week-end 70 » qui organise des dépistages gratuits chaque Vendredi et Samedi dans différents centres de santé de la capitale. D'énormes progrès restent encore à faire pour couvrir toute l'étendue du territoire et aussi l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH afin de lutter efficacement contre ce mal.

Pour être rentable et assurer une réelle action de santé publique, la prévention doit être faite à grande échelle, atteignant le plus grand nombre de femmes à risque particulièrement entre 30 et 49 ans et les femmes infectées par le VIH. Selon l'ONUSIDA le Mali fait partie des pays où le VIH est endémique avec plus de 85000 femmes de plus de 15 ans vivant avec le VIH en 2018(6,9).

La distribution et la fréquence des VPHHR diffèrent selon les régions géographiques(10). Il convient de connaître davantage la distribution et la prévalence des types de VPH HR au sein de la population malienne afin d'adapter les stratégies de vaccination et d'inclure la recherche des papillomavirus à haut risque dans le dépistage pour lutter efficacement contre le cancer du col de l'utérus. C'est pourquoi nous avons initié cette étude afin de rechercher les types de VPH les plus fréquents chez les femmes de Sikasso en général et aussi chez les femmes infectées par le VIH.

II. OBJECTIFS

1 Objectif général

Evaluer la prévalence de l'infection au VPH et des lésions précancéreuses des femmes de 20 à 65 ans à Sikasso au Centre de Santé de Référence « KENEDOUGOU SOLIDARITE »

2 Objectifs spécifiques

- Déterminer la prévalence de l'infection à papillomavirus et les types de papillomavirus oncogènes les plus courants ;
- Déterminer les principales caractéristiques des participantes avec une infection cervicale aux papillomavirus oncogènes;
- Comparer la prévalence de l'infection aux papillomavirus oncogènes entre les participantes infectées ou non par le VIH ;
- Évaluer l'association entre les lésions précancéreuses et l'infection aux papillomavirus oncogènes.

III. GENERALITES

1 Papillomavirus

1.1 Propriétés générales

La cause nécessaire du cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par les VPH HR dont on retrouve l'Acide désoxyribonucléique (ADN) dans 99.7% des biopsies des lésions cancéreuses du col. C'est en 1972 que les premières expériences initiées par le prix Nobel de médecine et de physiologie 2008, le Professeur Harald Zur Hausen, ont permis d'établir une relation directe entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par les VPHs(11).

1.1.1 Structure

1.1.1.1 Capside

Les papillomavirus sont des virus non enveloppés (nus), limités par une capsidie de symétrie icosaédrique, comme le montre la Figure1, de 52 à 55 nm de diamètre. Deux protéines interviennent dans la constitution de la capsidie : L1 et L2 (L pour "late"). Cependant, la protéine L1 forme à elle seule l'essentiel de la capsidie(12).

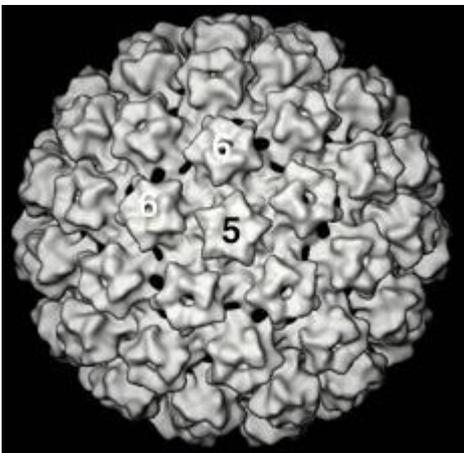


Figure 1: structure de la capsidie du VPH (12)

360 protéines L1 sont assemblées en 72 pentamères. 12 pentamères sont situés sur un axe de symétrie 5 (indiqué par un 5 noir) tandis que 60 pentamères sont centrés sur un axe de symétrie 6 (indiqué par un 6 blanc)

1.1.1.2 Génome

Le génome des papillomavirus est constitué d'une molécule d'ADN double brin circulaire d'environ 8000 paires de bases qui codent pour 8 à 10 protéines. Grâce à l'utilisation de promoteurs et de signaux de polyadénylation alternatifs, différents transcrits peuvent être

généérés à partir du même brin d'ADN. Ceux-ci subissent ensuite un épissage alternatif avant leur traduction, de sorte que malgré sa petite taille, le génome viral peut coder jusqu'à une dizaine de protéines différentes. Les promoteurs de transcription sont régulés de façon à ce que les protéines virales soient exprimées en deux phases (précoce et tardive). Les protéines précoces sont appelées E1, E2... (E pour "early"). Les protéines tardives sont nommées L1 et L2 (L pour "Late") (12).

Le génome comporte 3 régions différentes comme l'illustre la Figure 2 **Figure 2:**

- Une région précoce E
- Une région tardive L
- Une région non codante de régulation LCR (*Long Control Region*) ou URR (*Upstream Regulatory Region*)

La région E, traduite précocement, est subdivisée en 6 régions (E1, E2, E4, E5, E6 et E7) qui codent des protéines non structurales impliquées dans la réplication, la transcription et la formation cellulaire. Les protéines E6 et E7 sont impliquées dans la transformation tumorale, alors que la protéine E2 régule l'expression de ces protéines(13,14).

La région L, traduite tardivement, code pour les deux protéines structurales formant la capsid (L1 et L2)(15).

La région non codante LCR ou URR est située entre L1 et E6/E7. Elle contient les promoteurs des gènes précoces et en amont des promoteurs, des séquences de régulation de la réplication et de la transcription(13).

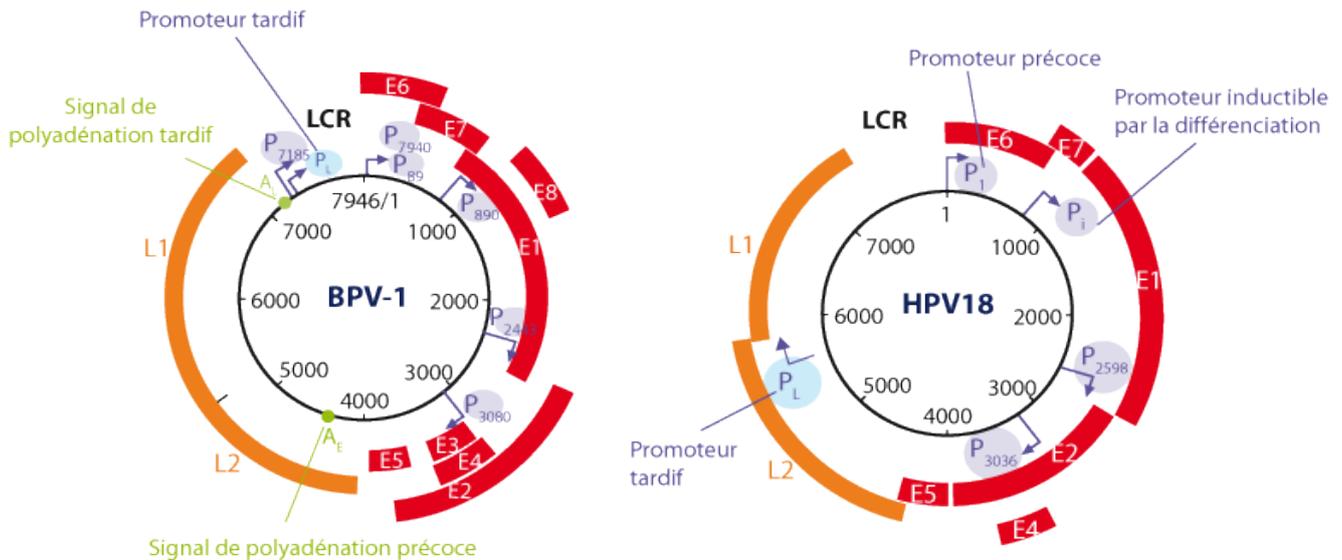


Figure 2: Génome du BPV-1 et du VPH 18(12).

L'utilisation de plusieurs promoteurs de transcription (indiqués par P sur le génome) permet une régulation transcriptionnelle en fonction du temps (early & late) et en fonction de l'état de différenciation de la cellule infectée. L'utilisation de signaux de polyadénylation alternatifs et l'épissage alternatif augmentent la complexité de la régulation de l'expression des gènes. Ainsi, plus de 20 types d'ARNm matures auraient été identifiés dans le cas du BPV-1. Une curiosité du génome des Papillomavirus est que les gènes sont transcrits dans le même sens. Les ORFs (Open-reading Frame) codant les protéines précoces (E) sont indiquées en rouge. Les ORFs codant pour les protéines tardives (L) sont indiquées en orange.

1.1.2 Classification

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus très anciens qui ont évolué parallèlement à l'hôte qu'ils infectent. De ce fait, la nomenclature pour les désigner consiste à rajouter au suffixe PV (papillomavirus), l'abréviation désignant l'hôte infecté. Ainsi on parle de VPH (*virus du papillome humain*) de CRPV (*cottontail rabbit papillomavirus*), de BPV (*bovine papillomavirus*) etc(11).

La famille des Papillomaviridae comporte donc de très nombreux virus infectant diverses espèces de mammifères et d'oiseaux. Ces virus sont hautement spécifiques de l'espèce hôte ; il n'existe donc pas d'infections croisées avec d'autres espèces(15).

Plus de 200 génotypes ont été identifiés et on dénombre une centaine de type VPH qui ont été actuellement identifiés par séquençage complet de leur génome(15).

La classification des différents types de VPH peut être basée sur leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène(15).

Tableau I: Exemple de la nomenclature du genre Alpha(15)

Genre	Espèce	Types	Propriétés cliniques et biologiques
a-VPHs	4	VPHs 2, 27, 57	Verrues vulgaires, verrues génitales chez l'enfant
	5	VPHs 26, 51, 69, 82	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	6	VPHs30, 53, 56, 66	Lésions muqueuses bénignes et malignes
	7	VPHs18, 39, 45, 59, 68, 70	Lésions muqueuses malignes squameuses ou glandulaires
	8	VPHs 7, 40, 43	Lésions muqueuses et cutanées bénignes Verrues dites "des bouchers" chez VIH (VPH7)
	9	VPHs 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	Lésions muqueuses malignes
	10	VPHs 6, 11, 13, 44, 74	Lésions muqueuses (génitales ou ORL) bénignes pouvant exceptionnellement évoluer vers la malignité

a-VPH : VPH du genre alpha ; ORL : Otorhinolaryngologie

1.1.2.2 Classification basée sur le tropisme

Les VPHs ont un tropisme positif pour les kératinocytes et une spécificité pour certains sites anatomiques (cutané ou muqueux) (Tableau I et II). Néanmoins certains types peuvent infecter les deux(11).

Tableau II : Distribution des types de VPH selon leur tropisme(16)

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

1.1.2.3 Classification basée sur le potentiel oncogène

Cette classification concerne les VPHs à tropisme muqueux car elle est basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé au VPH(15). Le Centre International de la Recherche sur le Cancer a reconnu treize VPHs comme à haut risque sur la base de leur

présence (certains plus que d'autres) dans les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (Tableau III)(18).

Tableau III: Classification des VPHs ano-génitaux selon leur potentiel oncogène(19)

Alpha VPH	Types classés comme cancérogènes
5	VPH51
6	VPH56, VPH66
7	VPH18, VPH45, VPH39, VPH59
9	VPH16, VPH31, VPH33, VPH35, VPH52, VPH58

En ce qui concerne les VPHs à tropisme cutané il n'y a pas actuellement de classification en fonction du risque cancéreux, bien que certains types soient associés au développement de carcinomes cutanés comme dans le cas de l'épidermodysplasie verruciforme (EV). Les patients atteints d'EV sont sélectivement infectés par certains types de VPH du genre beta, en particulier VPH5 et VPH8 dont l'ADN est retrouvé dans 90 % des carcinomes cutanés. Ces virus bien que présents sur la peau de sujets normaux n'entraînent pas de lésions dans la population générale suggérant l'existence de facteurs génétiques prédisposant à une infection productive par ces virus chez les patients atteints d'EV. Deux locus de susceptibilité ont été identifiés chez ces patients (chromosome 17q et chromosome 2). Deux gènes, EVR1 et EVR2, ont été identifiés, dont les mutations sont associées à la maladie. Lorsque ces gènes sont normaux, ils contrôlent l'infection à VPH5. L'EV est aussi caractérisée par un déficit de l'immunité cellulaire vis à vis des VPHs de type EV, permettant aux kératinocytes infectés d'échapper au rejet immunitaire. Le déficit immunitaire explique aussi la forte prévalence (> 80 %) de l'ADN de VPH de type EV chez les sujets immunodéprimés après greffe d'organe, aussi bien en peau saine qu'au sein des lésions cutanées bénignes ou malignes. Il existerait donc une infection latente des kératinocytes par les VPHs de type EV, dont la prévalence serait augmentée au cours des déficits immunitaires, et qui sous l'influence d'autres facteurs carcinogènes (en particulier les radiations Ultra-Violet) favoriserait le développement de cancers cutanés(15,20).

1.1.3 Cycle viral(12)

Les Papillomavirus infectent de façon spécifique les cellules des épithéliums stratifiés squameux, qui sont en différenciation constante. La conséquence de cette spécialisation est qu'il n'est pas possible d'étudier le cycle viral dans des cultures cellulaires classiques, in vitro.

Le récepteur des Papillomavirus n'a pas été formellement identifié. Les intégrines cellulaires (en particulier les intégrines $\alpha 6\beta 1$ et $\alpha 6\beta 4$) semblent participer à la reconnaissance des cellules par ces virus. Les glycosaminoglycanes présents à la surface des cellules pourraient aussi contribuer à l'infection des cellules. L'entrée du virus semble impliquer une étape d'endocytose dans des vésicules à clathrine, préalable à la libération du génome (peut-être accompagné de la protéine L2) dans la cellule. Cependant, l'étape d'entrée pourrait différer entre virus de types distincts.

Dans l'épiderme, les virus infectent les cellules situées à la base de l'épithélium (cellules souches). Une partie de ces cellules se différencie pour fournir des cellules épithéliales kératinisées qui migrent vers la surface de l'épiderme. Les étapes du cycle de réplication du virus sont étroitement couplées à la différenciation cellulaire, de sorte que les protéines de capsid (et donc les particules virales infectieuses) ne sont produites qu'en fin de cycle, par les cellules fortement différenciées, proches de la surface. Les virus sont alors libérés par ces cellules qui desquament en surface de l'épiderme (Figure 4).

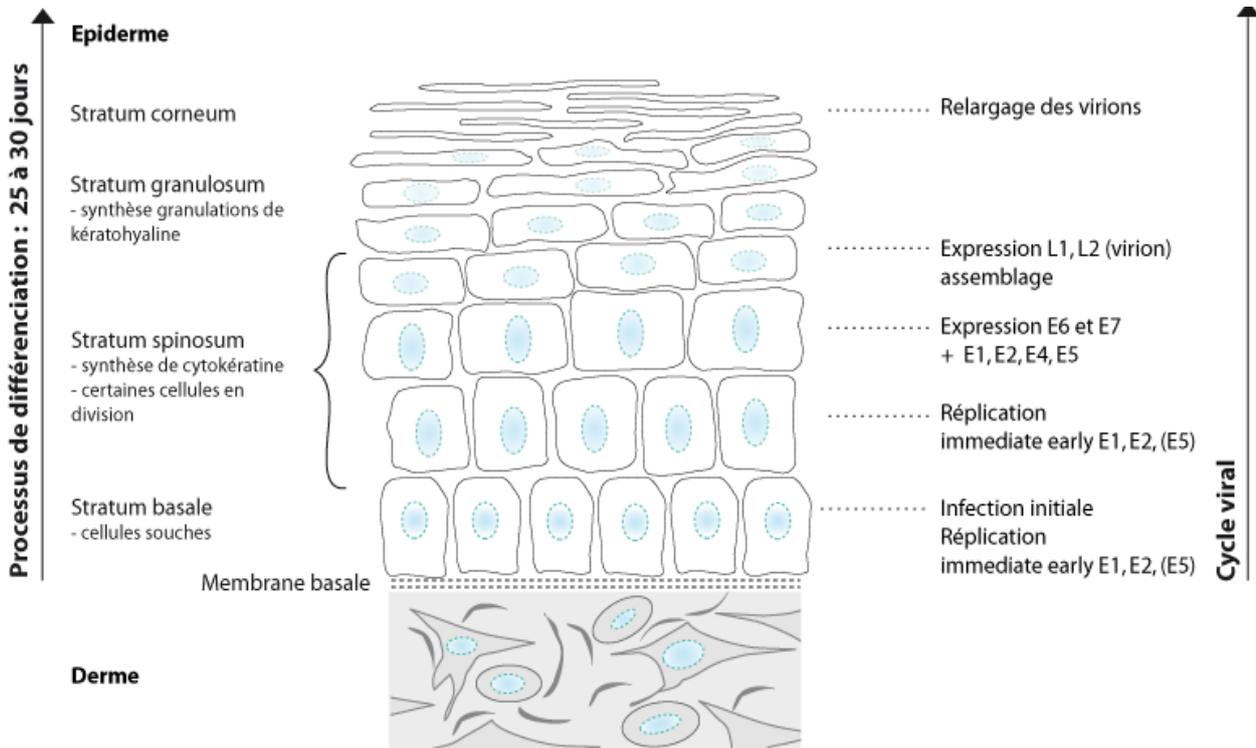


Figure 4: différenciation de l'épiderme et cycle du VPH (12)

1.1.4 Oncogenèse virale

Le mécanisme de la carcinogénèse des papillomavirus est lié à une perturbation de la multiplication cellulaire qui apparaît si l'infection par des VPHs oncogènes persiste(15).

1.1.4.1 Intégration du génome viral

Après infection des cellules épithéliales, le génome des VPHs est transloqué dans le noyau où il est répliqué. Les circonstances conduisant à l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte restent mal comprises. Néanmoins, l'intégration peut se produire très tôt au cours de l'histoire naturelle du cancer et des génomes viraux épisomaux peuvent coexister avec des formes linéaires intégrées dans le génome cellulaire(21).

L'intégration se produit au niveau de la phase ouverte de lecture E1/E2. Il s'ensuit une perte d'expression de la protéine E2 qui n'est plus capable de réguler négativement l'expression de E6 et E7. La production exagérée des protéines E6 et E7 entraîne une instabilité génomique et une prolifération cellulaire incontrôlée(15).

L'intégration est observée dans trois quarts des cancers VPH 16 positifs, avec parfois présence mixte épisomale et intégrée, et dans 100% des cancers VPH 18 positifs(15).

1.1.4.2 Rôle des oncoprotéines E6 et E7

Les protéines E6 et E7 sont responsables de la dégradation respective des protéines p53 et pRb (protéine du rétinoblastome) qui sont des produits de gènes suppresseurs de tumeur et qui ont pour fonction d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (Figure 5)(15).

- Protéine E6

La cible la plus importante de la protéine E6 est la protéine p53. E6 se lie à une enzyme ubiquitine-protéine ligase (E6AP) pour former un complexe ternaire avec p53, ce qui aboutit à la dégradation de la protéine p53 (15).

Or p53 est la protéine « gardien du génome » : si l'ADN est lésé, la p53 arrête transitoirement le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN. Si l'ADN est trop endommagé, elle engage la mort cellulaire programmée appelée apoptose(15).

L'efficacité de la dégradation de p53 par E6 dépend essentiellement de la force d'interaction entre E6 et p53 donc de la nature de E6. Dans le cas des papillomavirus à faible risque, cette interaction se révèle beaucoup plus faible que pour les VPHs à haut risque. En effet, dans les cellules transformées par VPH16 ou 18, on retrouve un taux de p53 très faible ce qui traduit une interaction forte entre E6 et p53 donc une forte dégradation de la p53(15).

- Protéine E7

La protéine E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de la protéine pRb et conduit à sa dégradation. Or, la forme hypophosphorylée de pRb est considérée comme la forme biologiquement active qui intervient de manière similaire à p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre à la cellule de réparer des dommages créés par des agents mutagènes(22).

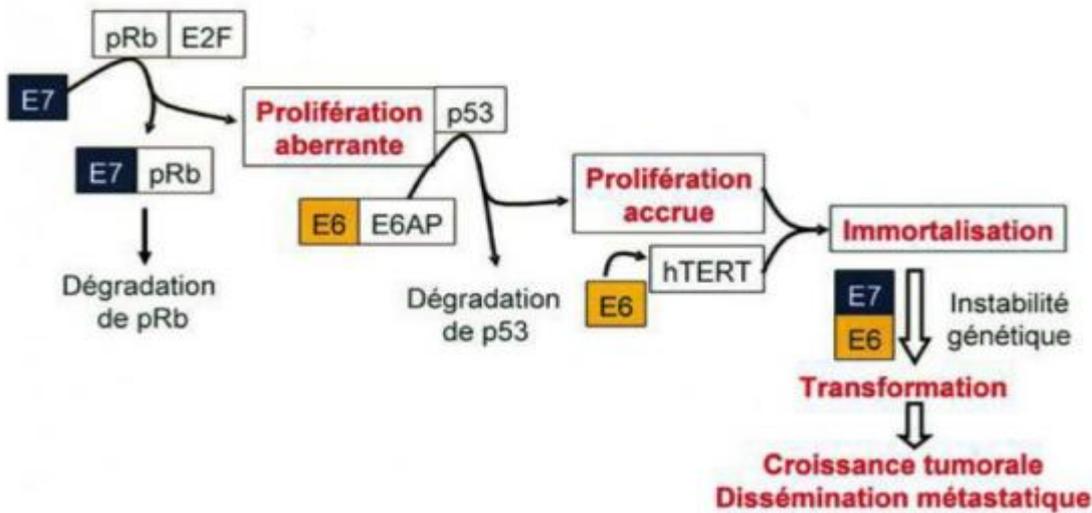


Figure 5: Mécanisme d'action de E6 et E7 sur les protéines p53 et pRb(23)

hTERT : télomérase transcriptase inverse

Si les deux protéines E6 et E7 ont des activités indépendantes, leur présence simultanée semble indispensable pour immortaliser et transformer de façon efficace les cellules. L'inhibition de l'activité des protéines p53 et pRb par ces oncoprotéines ouvre la voie à de multiples dérégulations favorables au processus malin mais à cela s'ajoutent d'autres fonctions de E6 et E7 contribuant à diverses étapes de l'oncogénèse(15).

La protéine E5 pourrait aussi avoir un pouvoir transformant. Cependant, l'intégration du génome de VPH conduit fréquemment à la perte de son expression, ce qui suggère que cette protéine n'a pas le plus grand rôle dans le processus de malignité des cellules(19).

1.2 L'infection génitale au VPH

Au niveau du col utérin, le virus va pénétrer les cellules épithéliales basales grâce à des micro-érosions ou directement au niveau de la zone de jonction qui est fragile, zone située entre endocol et exocol de l'utérus. L'infection cutanéomuqueuse au VPH entrainera en fonction du type viral et de la localisation, soit une disparition spontanée, soit une persistance asymptomatique, soit des lésions bénignes (condylomes, verrues), soit des lésions malignes ou potentiellement malignes (cancer, dysplasie). L'infection au VPH est à l'origine de condylomes dans 5% des cas, de frottis anormaux dans 35% des cas, de lésions intra-épithéliales dans 25% des cas et de cancers invasifs dans moins de 1% des cas(15).

1.2.1 Modes de transmission

1.2.1.1 Transmission sexuelle

L'infection au VPH est une infection sexuellement transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Il s'agit en effet d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle. C'est une des principales IST concernant la population générale, avec l'herpès génital, la chlamydie, la gonorrhée, la trichomonase et la syphilis(24).

La transmission se fait le plus souvent lors d'un rapport sexuel avec pénétration mais pas exclusivement. En effet, la faible prévalence de l'infection au VPH chez les personnes vierges (2%) conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais laisse supposer aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration soit par d'autres événements sans rapport avec la sexualité. Ainsi, les adolescents (filles aussi bien que garçons) qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectés, même s'ils n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration(25,26).

La prévention de la transmission lors d'un rapport protégé avec un préservatif n'est que partiellement efficace, le virus pouvant être présent sur toute la zone ano-génitale non protégée. Toutefois, son utilisation systématique lors des pénétrations permet de réduire significativement l'incidence de l'infection. Une étude faite en 2006 montre une réduction de 70% de l'incidence de l'infection grâce au préservatif(27).

1.2.1.2 Autres modes de transmission

D'autres modes de transmission beaucoup moins fréquents ont été décrits (périnatal, auto contamination, objets souillés...) et peuvent être également responsables d'infections génitales. En effet, les VPHs étant des virus non enveloppés, ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et peuvent être transmis par l'intermédiaire de mains ou objets souillés (linge de toilette...). Ces éléments soulignent l'importance des règles d'hygiène notamment dans le milieu médical afin d'éviter la transmission par le matériel (colposcopes, spéculums, gants...)(15).

Le virus peut se propager à un épithélium voisin au sein d'une même personne par un phénomène d'auto-inoculation. Cela explique le caractère souvent multifocal des lésions

dues au VPH, avec passage vers le tractus génital féminin inférieur (vagin et vulve) ou vers le canal anal(15).

La transmission verticale materno-fœtale est aussi possible lors d'un accouchement, la voie vaginale peut favoriser cette transmission par rapport à la césarienne sans que celle-ci ne protège totalement du risque. La transmission de l'infection au VPH au cours de l'accouchement a été suspectée après la constatation de cas de papillomatose laryngées juvéniles présentes chez les enfants quelques mois après la naissance. Sachant que les VPH 6 et 11 étaient les agents responsables de cette papillomatose et que ces types sont aussi les agents responsables des condylomes génitaux que devaient présenter la mère, cela signe la transmission verticale lors du passage génital pendant l'accouchement. Le risque pour un enfant né de mère porteuse de condylome d'avoir une papillomatose laryngée est estimé de 1/80 à 1/1500. Le risque de transmission est donc relativement faible. Le développement d'une papillomatose laryngée juvénile est donc rare mais potentiellement grave avec un traitement difficile et un risque d'asphyxie(28).

La transmission verticale *in utero*, régulièrement évoquée, reste, elle, un sujet de controverse. En effet, des résultats discordants sur le fait de retrouver, ou non, VPH dans le liquide amniotique après amniocentèse ne permettent pas de considérer cette voie de transmission comme établie(29).

1.2.2 Epidémiologie de l'infection au VPH

Il y'a une grande variation de la prévalence de l'infection au VPH dans le monde avec certains des taux les plus élevés rencontrés chez les femmes africaines (Annexe 2). Environ 290 millions femmes sont infectées par le VPH à travers le monde dont 32% d'entre elles par le VPH 16 et 18, ou les deux(30). On estime à 11.7% la prévalence mondiale du VPH et à 24% en Afrique sub-saharienne(31).

La prévalence du VPH au Mali dans la population générale était de 17.5% en 2013. La prévalence en zone urbaine était deux fois plus élevée soit 23% contre 12% en zone rurale (32).

Les VPHs sont des virus hautement transmissibles et la plupart des hommes et des femmes sexuellement actifs contracteront une infection au VPH à un moment ou à un

autre de leur vie. On estime que 70% des femmes auront rencontré un VPH au cours de leur vie(33).

La contamination génitale par le papillomavirus peut commencer dès les premiers contacts sexuels, et c'est à partir de ce moment que la prévalence de l'infection croît rapidement. Plus de 60% des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. Le taux de contamination après un seul rapport sexuel atteint 40 à 60 %, ce qui est plus élevé que le risque de transmission de l'hépatite B ou du VIH (15,34).

Le pic de fréquence du portage VPH se situe entre 20 et 25 ans puis est suivi d'une diminution lente. L'infection au VPH est donc surtout une infection de la jeune personne chez qui elle représente plus un marqueur d'activité sexuelle qu'une véritable pathologie. En effet, seul un faible pourcentage de ces infections génitales va aboutir à des lésions malignes et ce, uniquement si l'infection se fait par un VPH à haut risque(15,25).

La prévalence est plus élevée pour les VPHs à haut risque (66,8%) que pour les VPHs à bas risque (27,7%) ce qui ne veut pas dire que les infections malignes sont plus fréquentes que les infections bénignes(15). Les figures 6, 7 et 8 montrent la prévalence de l'infection au VPH en fonction de l'âge dans différentes zones de l'Afrique.

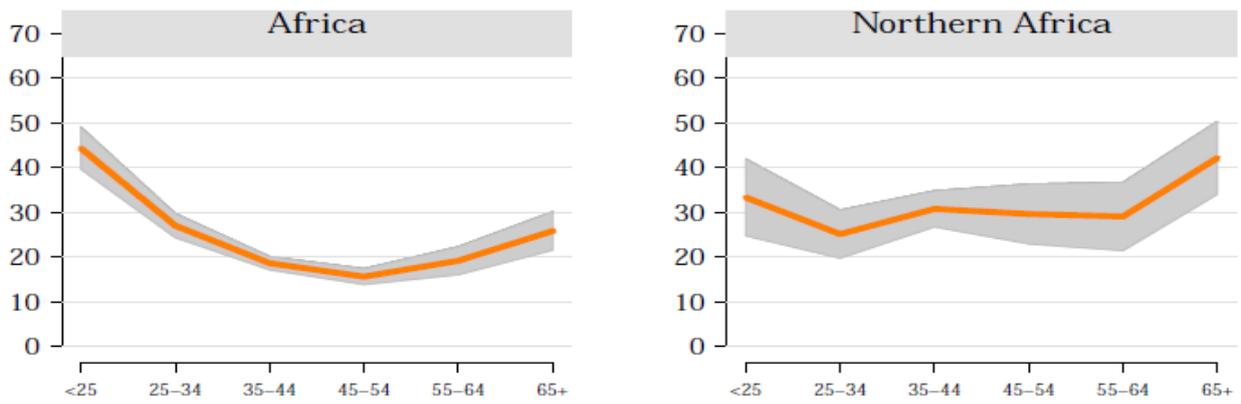


Figure 6: Courbe de prévalence du VPH en Afrique et Afrique du Nord(35)

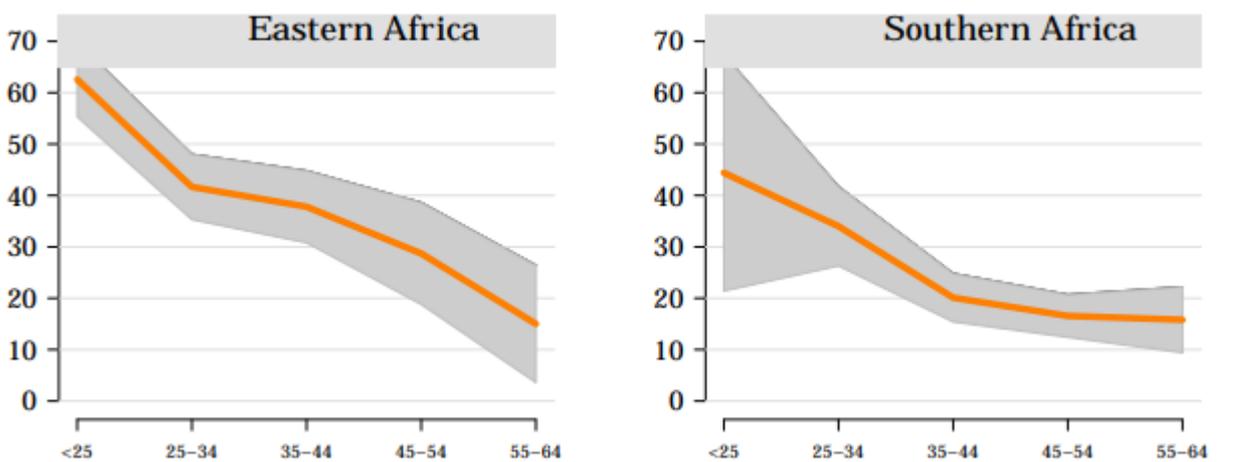


Figure 7: Courbe de prévalence de l'infection au VPH en Afrique de l'Est et Ouest(35)

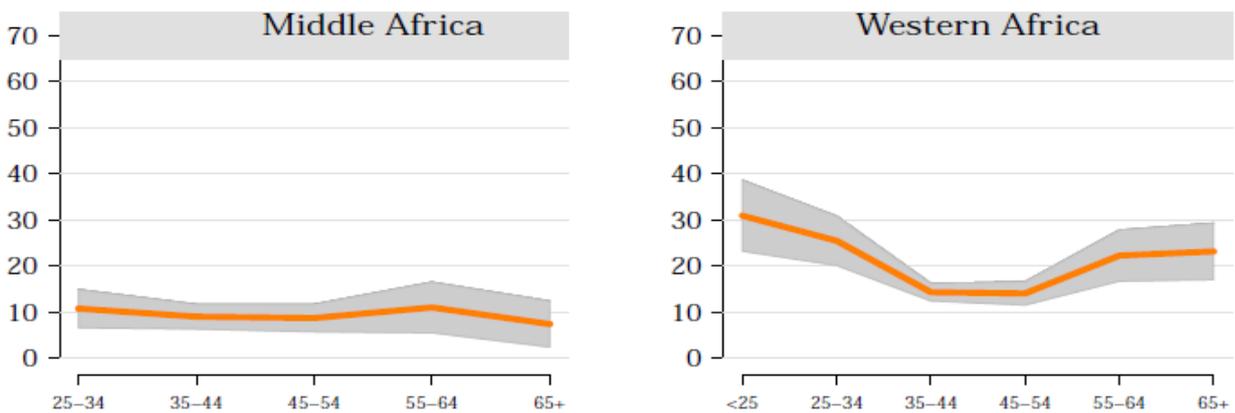


Figure 8: Courbe de prévalence de l'infection au VPH en Afrique de l'Ouest et Centrale(35)

1.2.3 Facteurs de risque de l'infection

Les principaux facteurs associés à l'infection au VPH sont le sexe, l'âge, les caractéristiques socio-démographiques, le comportement sexuel, les antécédents d'infection transmissible sexuellement, la parité, les méthodes contraceptives et le tabagisme(36).

Ainsi les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans ont deux fois plus de risque de développer un cancer du col par rapport à celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre précocité des rapports et le risque de cancer du col s'explique par l'immaturation du col pendant l'adolescence(15).

De même, la multiplicité des partenaires présente un facteur de risque majeur car ce nombre de partenaires sexuels est la traduction de l'exposition répétée au VPH. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents au cours de la vie, comparativement à celles ayant un seul partenaire(28).

1.2.4 Evolution de l'infection

L'infection peut évoluer selon deux modes : clairance virale ou latence.

La majorité des infections à VPH évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à l'élimination spontanée de l'infection. De nombreuses études de cohorte ont décrit l'infection au VPH comme une infection transitoire, qui régresse en une année environ aboutissant à la guérison spontanée de l'infection. Les taux de clairance sont importants : 70% à un an, 70 à 90% à 2 ans et plus de 90% à 3 ans(15).

Les infections au VPH à bas risque sont éliminées plus facilement que les infections au VPH à haut risque. En effet, les infections au VPH 16 ou 18 sont éliminées en 16 mois environ, alors que les infections au VPH 6 ou 11 sont éliminées en 8 mois environ(37).

Les mécanismes responsables de la clairance virale semblent impliquer le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, ces réponses immunes seraient moins efficaces vis-à-vis des VPHs à haut risque, favorisant leur persistance(38).

Cependant dans certains cas, l'ADN viral peut persister sous forme épisomale à l'état latent et, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit s'intégrer au génome cellulaire et entraîner par la suite des lésions cancéreuses(39).

Seule la persistance des infections au VPH à haut risque est susceptible de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses et plus la durée est longue, plus le risque de progresser vers un cancer est élevé(40).

1.2.5 Réponse immunitaire à l'infection au VPH

Le taux élevé de régression spontanée des lésions induites par le VPH laisse supposer une immunité spécifique efficace(41).

Lors d'une infection naturelle par les VPHs, il existe une immunité basée d'une part sur la production d'anticorps neutralisants qui s'opposent à la pénétration du virus dans les cellules cibles, et d'autre part sur une réponse immunitaire cellulaire s'opposant à l'extension des lésions existantes et à leur transformation(39).

Après pénétration, le virus est pris en charge par les cellules de Langerhans qui migrent vers les follicules lymphoïdes et jouent leur rôle de cellules présentatrices de l'antigène ce qui conduit à la production de lymphocytes B et lymphocytes T CD4 et CD8(39).

1.2.5.1 Réponse humorale

La réponse immunitaire humorale se définit par la production d'anticorps qui sont dirigés contre les protéines de structure du virus, L1 et L2, et s'opposent à la pénétration des virus dans les kératinocytes cibles. Ce sont les lymphocytes B, aidés par les lymphocytes CD4 qui sont responsables de la production d'anticorps(39).

Après une infection au VPH, des anticorps neutralisants sont détectés à la fois dans le sérum et dans les sécrétions vaginales. Ces anticorps sont dits neutralisants car ils agissent comme des gardiens à la surface du col pour neutraliser et éliminer les papillomavirus qui pourraient s'y présenter(39).

Les anticorps anti-VPH sont davantage le reflet d'une infection naturelle que de véritables acteurs capables de lutter contre l'infection. En effet ces anticorps sont synthétisés tardivement, 6 à 12 mois après une infection persistante, et seulement 72% des femmes infectées de manière persistante par le VPH 16 ou 18 vont synthétiser des

anticorps. Ces anticorps transsudent du sérum vers les sécrétions cervicales à une concentration dix à vingt fois plus faible. Ils ne jouent aucun rôle dans le contrôle des infections déjà établies ou l'évolution des lésions et sont sans impact sur une réinfection ultérieure(42).

Les anticorps peuvent persister longtemps, dix à vingt ans, mais à un taux faible. L'absence de virémie est en partie responsable de cette faible réponse humorale. En effet, le virus ne circulant pas dans le sang (car il est pris directement en charge par les cellules de Langerhans), la stimulation des lymphocytes B est faible ce qui conduit à un faible taux d'anticorps et peu de cellules B mémoire(42).

1.2.5.2 Réponse cellulaire(11)

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle déterminant dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des VPHs ; passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CPA présentent ces antigènes à la fois aux lymphocytes T CD4 qui se différencieront en "helpers" ou auxiliaires et aux lymphocytes T CD8 qui se différencieront en cytotoxiques (ou CTL). Les lymphocytes T ainsi stimulés, migrent grâce à la circulation sanguine vers les épithéliums infectés selon 2 modalités :

- Soit par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire (CD4) grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance du virus. Ces lymphocytes sont dirigés contre les protéines précoces E2 et E6.

Cela peut expliquer la fréquence élevée de cette infection chez les immunodéprimés dus au VIH chez qui les lymphocytes T CD4 sont détruits par le virus.

- Soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7.

Dans les modèles animaux comme chez l'Homme, les réponses cytotoxiques sont faibles ou indétectables dans les lésions cancéreuses. Au contraire, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense, dirigée contre les

protéines E1, E2, E6, E7 et L2. Le Tableau IV illustre la différence de réponse lors d'une infection au VPH, déterminant sa persistance ou son élimination.

Tableau IV: Caractéristiques immunitaires dans le cas d'une infection persistante à papillomavirus ou d'une régression-clairance

Régression-clairance	Persistance
-Expression des télomérases élevée -Production (Facteur de nécrose des tumeurs alpha par les cellules mononuclées infiltrantes) -Infiltration de cellules présentatrices de l'antigène -Ratio CD4/CD8 élevé	-Expression des télomérases réduite -Inflammation chronique -Voie de l'IFN altérée -nombre réduit de cellules présentatrices d'antigène et présentation antigénique altérée. -infiltration de lymphocytes T régulateurs -ratio CD4/CD8 faible
Immunité à médiation cellulaire contre des antigènes précoces	Immunité à médiation cellulaire limitée

1.2.5.3 Echappement à la réponse immunitaire

L'échappement à l'immunité joue un rôle important dans la progression tumorale des carcinomes VPH positifs. Le système immunitaire joue un rôle de protection contre l'infection aux VPHs dans les lésions du col de l'utérus, cependant comparé à d'autres pathogènes, le VPH est un pauvre immunogène(11).

Quelques caractéristiques du VPH qui lui permettent d'échapper au système immunitaire de l'hôte :

- Le VPH est un virus à ADN double brin sans ARN intermédiaire qui pourrait amplifier la stimulation de la réponse immunitaire innée (les ARN simple brin et les ARN double brins viraux peuvent être reconnus par les récepteurs TLR « Récepteur de type Toll » de l'immunité innée).
- Pendant la phase précoce d'infection, le VPH produit des nucléoprotéines qui ne seront pas présentées à la surface des cellules infectées. Dans les conditions « classiques » d'infection, les peptides antigéniques sont présentés par les molécules du complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

- La plupart des protéines produites par le VPH dans l'épithélium basal accessible au système immunitaire, le sont en très faible quantité.
- Le VPH n'infecte que les cellules de l'épithélium (peau et muqueuses) et n'entraîne pas de mort cellulaire (phénomène activement impliqué dans le déclenchement de la réponse immunitaire innée et adaptative).

La réplication du virus et son assemblage se produit dans des cellules qui sont déjà destinées à mourir.

Le résultat est une absence de réaction inflammatoire, de signaux de danger qui pourraient alerter le système immunitaire de l'hôte. Le VPH est donc très efficace pour échapper à la détection par le système immunitaire de l'hôte chez qui il ne provoque qu'une lente et faible réponse. Cet échappement "passif" est également associé à plusieurs actions mises en place par le virus pour détourner la réponse innée (inflammatoire) et la découpler de la réponse immunitaire adaptative(11).

Alors que les VPHs à faible risque produisent également des protéines E6 et E7, celles-ci interagissent avec les protéines cellulaires de différentes manières par rapport aux protéines E6 et E7 à haut risque. Les deux protéines E6 à faible et à haut risque sont capables de se lier avec p53. Cependant, seules les protéines E6 à haut risque entrent en contact avec le domaine central de p53, ce qui est essentiel pour recruter l'ubiquitine ligase et marquer p53 pour la dégradation (43). De même, les protéines E7 à faible et à haut risque sont capables d'interagir avec les protéines Rb suppresseurs de tumeurs. Cependant, les protéines E7 à haut risque ont une affinité beaucoup plus élevée pour Rb par rapport aux protéines E7 à faible risque, et il a été suggéré que cette affinité élevée est essentielle pour perturber les interactions entre Rb et E2F(44). L'intégration des génomes des VPHs à haut risque dans le génome de l'hôte est un autre événement clé pour la cancérogenèse associée au VPH. Il a été suggéré que les protéines E6 et E7 à des VPHs haut risque, mais pas à faible risque, facilitent l'intégration de l'ADN du VPH dans le génome hôte(45).

En résumé, la pathogenèse des VPHs à haut risque et à faible risque diffèrent fondamentalement. Les VPHs à faible risque ont développé un cycle de vie qui se caractérise par une production rapide de progéniture virale et la formation de grandes

lésions productives pour maximiser leur transmission à un nouvel hôte. Les protéines E6 et E7 des VPHs à faible risque jouent un rôle essentiel au cours du cycle de vie viral, mais elles présentent de faibles activités de transformation et ne contribuent pas à l'instabilité génomique. En revanche, les VPHs à haut risque ont évolué pour maintenir un faible nombre de copies dans les cellules infectées et peuvent persister pendant des décennies, sans provoquer de maladie clinique. La capacité de transformation des VPHs à haut risque reflète leur besoin de persistance dans les cellules épithéliales différenciées non cycliques. De plus, les cellules transformées peuvent avoir un impact sur l'environnement immunitaire local et augmenter la probabilité que les VPHs à haut risque échappent à l'attaque immunitaire(46).

2 Cancer du col de l'utérus

2.1 Le col de l'utérus

2.1.1 Anatomie(6)

Le col de l'utérus correspond au tiers inférieur de l'utérus. Chez une femme en âge de procréer qui n'est pas enceinte, il mesure environ 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. La partie inférieure du col (exocol) s'avance dans le vagin ; elle est visible lors d'un examen au speculum. Les deux tiers supérieurs du col (endocol) sont situés au-dessus du vagin et ne sont pas visibles. La plupart des cancers du col débutent à la jonction entre l'endocol et l'exocol. La Figure 9 montre la taille que représente le col de l'utérus par rapport à l'utérus dans son entier chez une femme en âge de procréer.

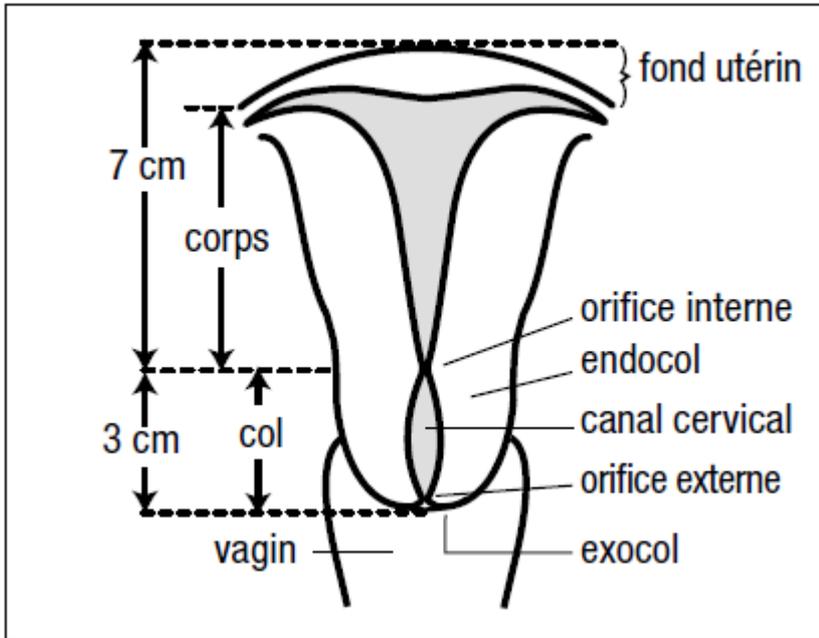


Figure 9: Utérus chez une femme en âge de procréer(6)

Le col de l'utérus est constitué d'un tissu fibromusculaire dense. Le canal cervical traverse le col en son milieu, depuis l'orifice interne (débouchant dans la cavité utérine) jusqu'à l'orifice externe (l'orifice que l'on peut voir au centre du col, lors de l'examen au speculum).

La Figure 10 est une photographie légèrement agrandie du col comme il peut être observé après la mise en place d'un spéculum. On peut y voir l'orifice externe du canal cervical. Sur cette photographie, la zone sombre entourant l'orifice externe est une extension de l'épithélium cylindrique tapissant le canal cervical ; la zone plus claire qui l'entoure est composée par l'épithélium pavimenteux stratifié qui s'étend à partir du vagin.

La ligne où les deux types d'épithélium se rejoignent est appelée la jonction pavimento-cylindrique (JPC).

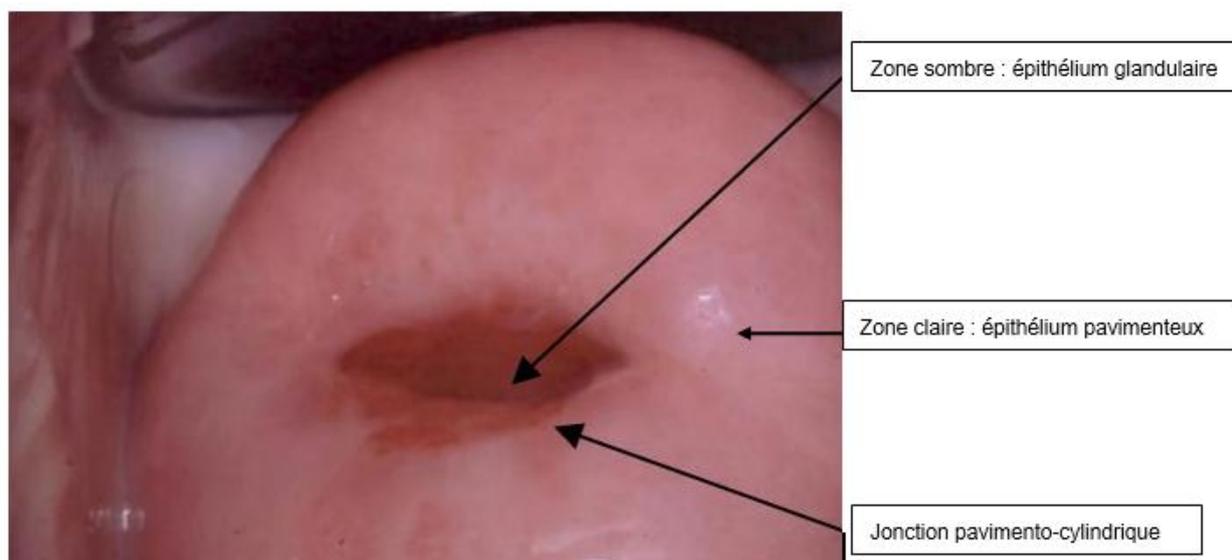


Figure 10: Le col de l'utérus(47)

2.1.2 Histologie

L'histologie de la muqueuse du col utérin est très différente selon que l'on se situe au niveau de l'endocol ou de l'exocol. L'endocol possède un épithélium cylindrique simple et l'exocol présente un épithélium non kératinisé, semblable à l'épithélium vaginal. La Figure 11 résume les principales caractéristiques histologiques de chacune des zones du col de l'utérus(11).

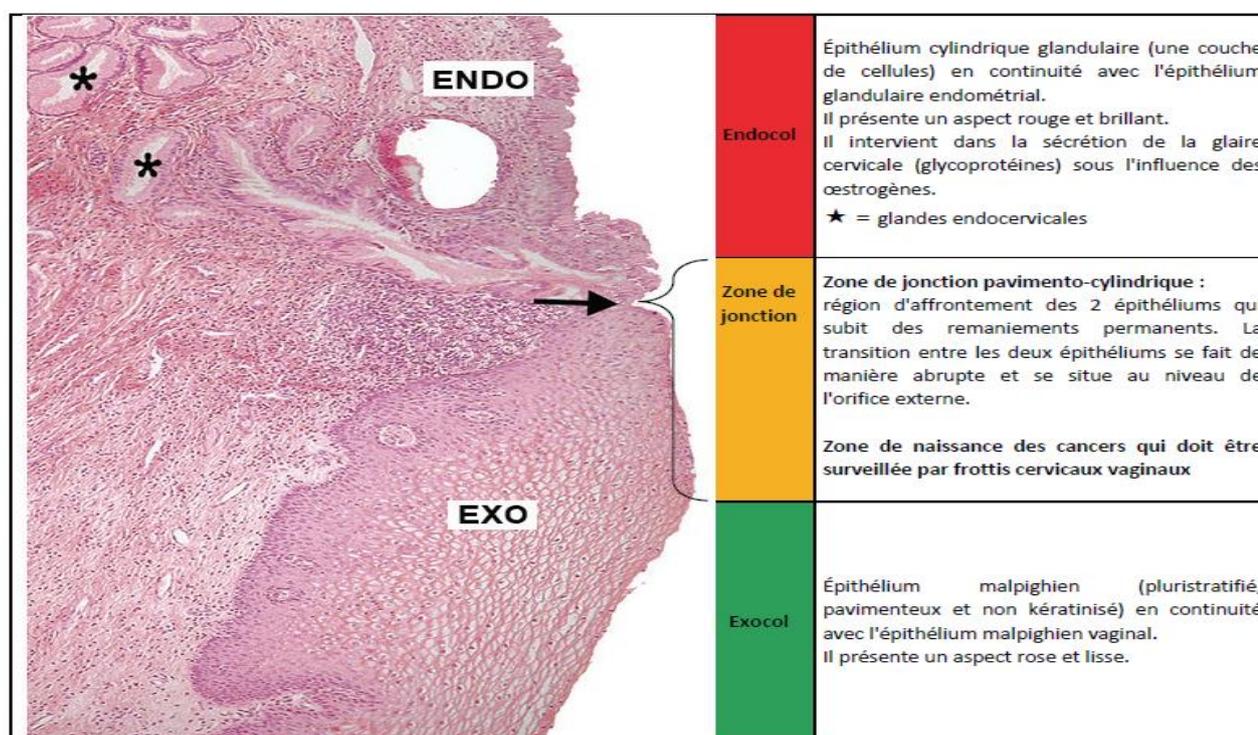


Figure 11 : Histologie de l'endocol, de la JCP et de l'exocol (11)

La zone JPC entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol constitue une zone de fragilité au niveau de laquelle les virus peuvent pénétrer dans l'organisme car dans cette zone les cellules se répliquent activement. Sa localisation est variable en fonction de l'âge de la femme, de son statut hormonal, du traumatisme provoqué par un accouchement ou de la prise d'une contraception orale(11,48).

Ainsi les VPH HR responsables du cancer du col de l'utérus peuvent atteindre leurs cellules cibles(11) :

- Soit directement au niveau de la zone de jonction (JPC) entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol.
- Soit par le biais de microlésions présentes au niveau de l'exocol qui rendent accessibles les cellules basales de l'épithélium.

L'épithélium malpighien de l'exocol est constitué de plusieurs couches de cellules (normalement 15 à 20 couches) de plus en plus fines. Il apparaît opaque et de couleur rose pâle. Il forme une continuité avec l'épithélium vaginal et est assez résistant aux agressions extérieures (bactéries ou acidité locale) de par sa nature stratifiée. Son architecture histologique peut être divisée en 3 couches(48) Figure12.

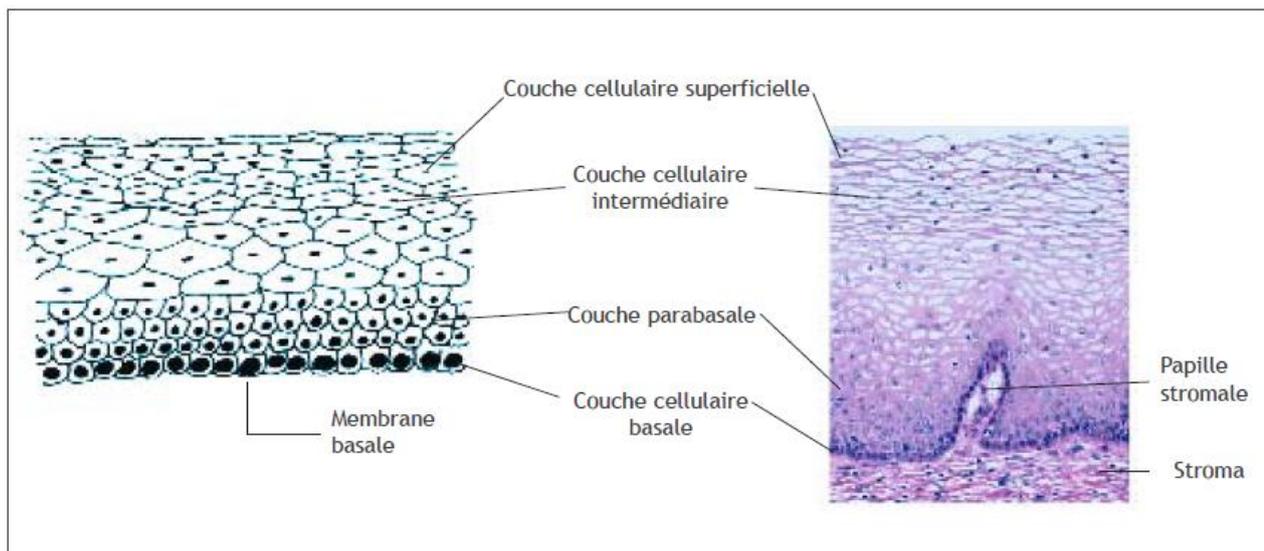


Figure 12: Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé (49)

- Une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales arrondies reposant sur la membrane basale, qui permet de séparer l'épithélium du stroma. Les cellules basales se divisent pour former les couches de cellules parabasales qui elles-mêmes vont se différencier pour former la couche intermédiaire
- Une couche intermédiaire constituée de cellules polygonales « en mosaïque »
- Une couche superficielle composée de cellules aplaties, dites pavimenteuses

Après la ménopause (période induisant une réduction de l'exposition aux œstrogènes), l'épithélium pavimenteux va subir des modifications : il va s'amincir, prendre une couleur plus claire rose blanchâtre et deviendra plus fragile, et par conséquent plus sensible aux traumatismes(48).

L'épithélium cylindrique est quant à lui formé d'une unique couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale (Figure 13). Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux tapissant l'exocol. Il tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol (ectropion). Lors d'un examen gynécologique, son aspect est plutôt rouge brillant, à cause de sa finesse qui permet de voir plus facilement la vascularisation sous-jacente dans le stroma(48).



Figure 13: Epithélium cylindrique (49)

2.1.3 Métaplasie et zone de remaniement

Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale l'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium malpighien. Ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium est appelé métaplasie pavimenteuse et donne naissance à une nouvelle JPC. La zone où se produit la métaplasie s'appelle la zone de remaniement

(ZR) ou de transformation et se situe donc entre la JPC originelle et la JPC nouvellement formée(6).

Ce processus de métaplasie dure toute la période reproductive jusqu'à la péri-ménopause. Chez la femme ménopausée, il n'y a qu'une seule jonction dans le canal endocervical(15).

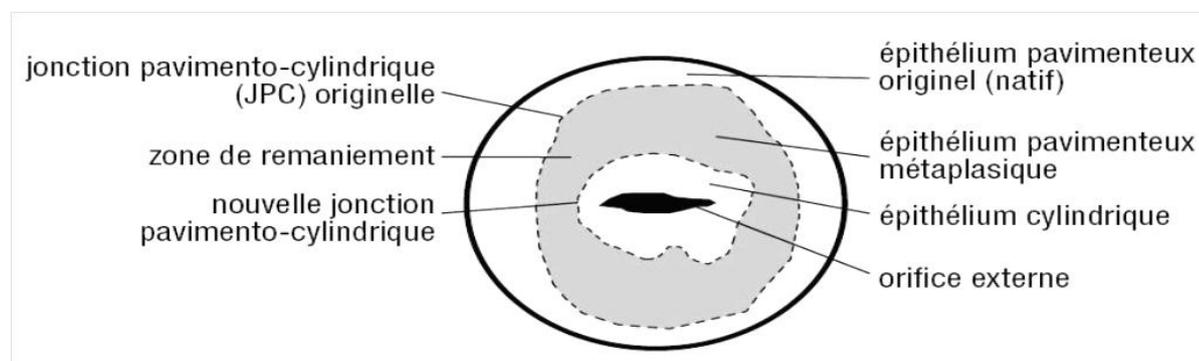


Figure 14: Zone de remaniement du col de l'utérus chez une femme en âge de procréer(6)

C'est au niveau de la zone de remaniement que se développent la plupart des carcinomes épidermoïdes. En effet, cette zone de jonction est particulièrement sensible, par sa complexité, sa fragilité mécanique et la fréquence de ses micro-érosions, dues en particulier aux relations sexuelles(15).

2.2 Description des lésions précancéreuses et cancéreuses(15)

2.2.1 Lésions précancéreuses

Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses appelées néoplasies intra épithéliales cervicales (CIN) ou dysplasies selon les différentes classifications.

Une dysplasie est un disfonctionnement acquis de la multiplication cellulaire, réalisant d'une part des anomalies cytonucléaires et d'autre part une modification de l'organisation tissulaire. Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des anomalies nucléaires telles qu'un noyau plus volumineux, un rapport nucléo-cytoplasmique plus important, une intensité accrue de la coloration nucléaire (hyperchromatisme) et une variation de la taille du noyau (anisocaryose)(49). Il existe souvent une forte corrélation

entre le degré d'anomalie nucléaire et la proportion d'épithélium montrant des signes de maturation.

2.2.1.1 Classification histologique

En 1953, Reagan propose une classification des dysplasies en trois stades de gravité :

dysplasie légère, modérée et sévère(50). A cette époque, le carcinome *in situ* (CIS) est considéré comme une lésion distincte et non pas comme une étape suivante de gravité de la dysplasie.

Ce système de classification séparant dysplasie et CIS, est cependant apparu de plus en plus arbitraire suite aux résultats d'un certain nombre d'études de suivi des femmes souffrant de telles lésions du col. En effet, lors de ces études, on a observé dans certains cas, une régression de la dysplasie, dans d'autres, sa persistance, et dans d'autres encore, une évolution vers le CIS. Ce sont ces observations qui sont à l'origine du concept d'un processus de la maladie unique et continu, au cours duquel l'épithélium normal évolue vers des lésions épithéliales précurseurs et enfin vers un cancer invasif(15).

Suite à ces observations, la classification de Richart (1968) introduit le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) et insiste sur le fait que ces différentes lésions représentent différentes étapes d'un même processus pathologique. Cette classification distingue trois grades de CIN (57). Ainsi, la CIN 1 correspond à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspond à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koïlocytique ou condylomateuse associée avec l'infection au VPH. Ainsi, en 1990, la classification de Richart est modifiée et se base seulement sur deux grades de la maladie. La CIN de bas grade regroupe des anomalies du genre atypie koïlocytique et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupe les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade sont alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif(15).

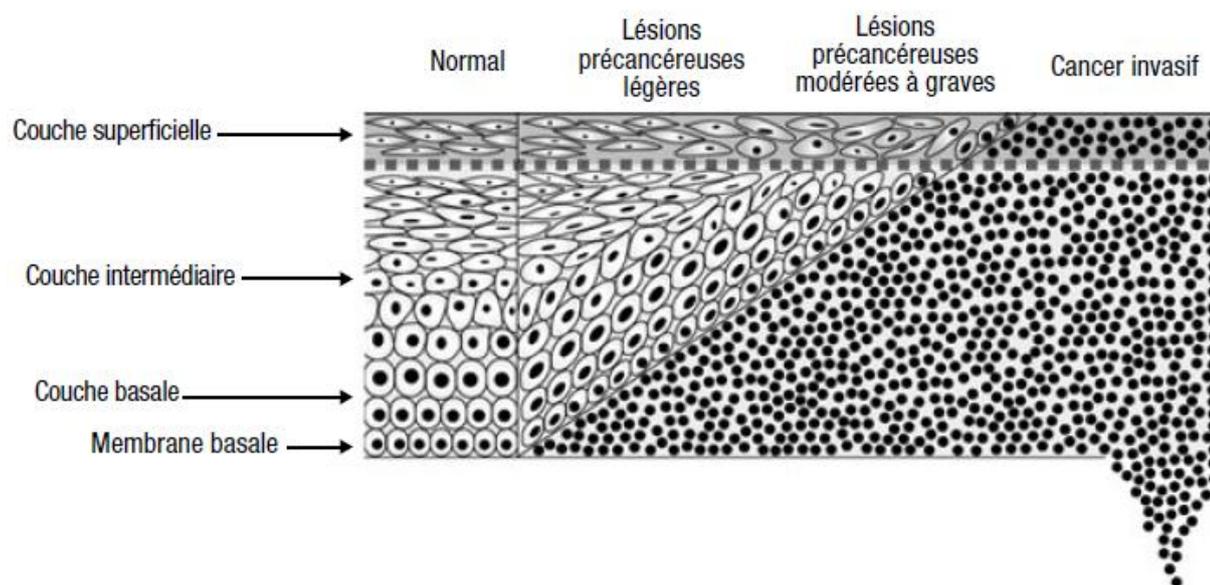


Figure 15 : Evolution de l'épithélium normal vers un cancer (6)

2.2.1.2 Classification cytologique(15)

Au fil des années, la classification de Papanicolaou s'est avérée insuffisante et c'est dans les années 1990 que l'Institut national du cancer des États-Unis a élaboré un autre système de classification, le système Bethesda (TBS : *The Bethesda System*). Ce système, destiné uniquement au compte rendu de la cytologie, a été conçu afin de standardiser les pratiques et l'interprétation des frottis cervicaux et ainsi d'améliorer les performances de la méthode cytologique. Les anomalies cytologiques sont réparties en anomalies des cellules malpighiennes ou glandulaires et sont hiérarchisées par ordre de gravité croissante. Le compte-rendu cytologique selon le système Bethesda précise aussi le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les catégories générales (frottis négatif ou présence d'anomalies).

Depuis, le TBS a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées.

D'après le système de Bethesda 2004, les anomalies des cellules malpighiennes sont séparées en atypie des cellules et lésions intra-épithéliales de bas et de haut grade (LIEBG et LIEHG).

Les atypies des cellules malpighiennes sont divisées en deux classes :

- Les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ;
- Les atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade regroupent les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les VPHs (koilocytose) et les dysplasies légères du col utérin (CIN 1).

Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN2 et 3 et CIS).

Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypie des cellules glandulaires : adénocarcinome *in situ* (AIS) et adénocarcinome.

Il existe une correspondance entre les classifications histologiques et cytologiques. On peut comparer la classification de Richart (classification de l'OMS) et la classification de Reagan (CIN) avec la classification cytologique du système de Bethesda (Tableau V).

Tableau V: Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance

REAGAN, 1953	RICHART, 1968	BETHESDA, 2001
Dysplasie légère	CIN 1	LIEBG
Dysplasie moyenne	CIN 2	LIEHG
Dysplasie sévère	CIN 3	LIEHG
Carcinome in situ	CIN 3	LIEHG

2.2.2 Lésions cancéreuses

Le cancer du col est une néoformation tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive, anormale, autonome et anarchique qui se développe au dépens du col de l'utérus avec envahissement local et à distance(4).

Le cancer du col utérin correspond à un carcinome épidermoïde dans 90% des cas et beaucoup plus rarement, dans 10% des cas, à un adénocarcinome(19).

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium malpighien et sont dénommés différemment selon leur stade de développement : carcinome *in situ*, micro-invasif et invasif(15).

On parle de carcinome invasif lorsqu'il y a eu effraction de la membrane basale. La forme précoce du carcinome invasif est appelée carcinome micro-invasif. Il est défini par une pénétration dans le stroma sous-jacent à la membrane basale qui ne dépasse pas 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur(15).

Alors que les carcinomes épidermoïdes concernent l'épithélium malpighien de l'exocol, l'adénocarcinome se développe à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol. Si les adénocarcinomes ne représentent que 10% des cancers du col de l'utérus, leur fréquence par rapport aux cancers épidermoïdes tend à augmenter en raison du manque d'efficacité de la cytologie pour détecter les anomalies glandulaires. En effet, il existe de nombreux faux négatifs de la cytologie par défaut d'accessibilité des lésions endocervicales. Une enquête française de 2006 montre que près de la moitié des adénocarcinomes invasifs se sont développés malgré un dépistage cytologique obéissant parfaitement aux recommandations(51).

Comme pour les carcinomes épidermoïdes, l'adénocarcinome est précédé d'atypies glandulaires constituant les lésions pré invasives et on distingue aussi l'adénocarcinome *in situ* de l'adénocarcinome invasif(15).

Il existe un certain nombre de systèmes de classification du cancer. Pour classier le cancer du col, il est recommandé d'utiliser celui de la Fédération internationale d'Obstétrique et de Gynécologie (FIGO), qui détermine le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (Annexe I). En revanche, cette classification ne concerne pas les cancers micro invasifs du col qui, eux, sont classés en fonction de critères pathologiques de profondeur et de largeur de la lésion invasive par rapport à l'épithélium d'origine(15).

2.3 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'étiologie virale, qui met en général plus d'une dizaine d'année à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus oncogène à tropisme génital en passant par les différents grades de

lésions histologiques précancéreuses traduisant la persistance de l'infection jusqu'au cancer invasif. Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse (CIN1, CIN2 ou CIN 3), il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé Tableau 5 (15). La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome fait du cancer du col une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage.

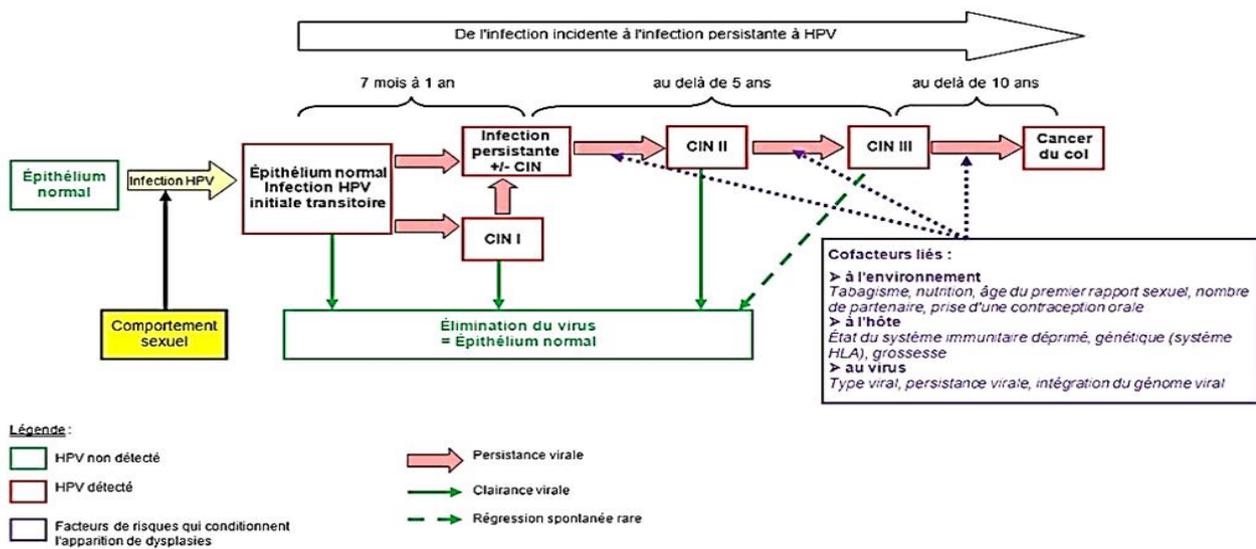


Figure 16: Histoire naturelle du cancer du col (11)

Le potentiel évolutif de ces lésions est fonction du grade. Une revue reprenant les résultats de 73 études prospectives montre les probabilités de progression, de persistance et de régression des entités histologiques CIN1, CIN2 et CIN3 évaluées à 24 mois (52)

Ainsi les lésions de bas grade (CIN1) montrent une fréquence de régression élevée et une fréquence de progression vers une CIN plus sévère ou un cancer faible. En revanche, les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) régressent à un degré moindre alors que la fréquence de progression vers un carcinome invasif est élevée (Tableau VI) (15).

Tableau VI: Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (52)

Type	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	<56%	-	>12%

2.4 Epidémiologie du cancer du col de l'utérus(1)

Comme dit en début d'introduction le cancer du col de l'utérus est un problème majeur de santé publique dans le monde. En 2018 le Centre International de Recherche sur le Cancer a estimé, dans le monde, le nombre de nouveaux cas à 569 887 avec 311 365 décès. Il est le quatrième cancer féminin en terme d'incidence Figure17, de prévalence et de mortalité Figure18 dans le monde.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, cervix uteri, ages 0-74

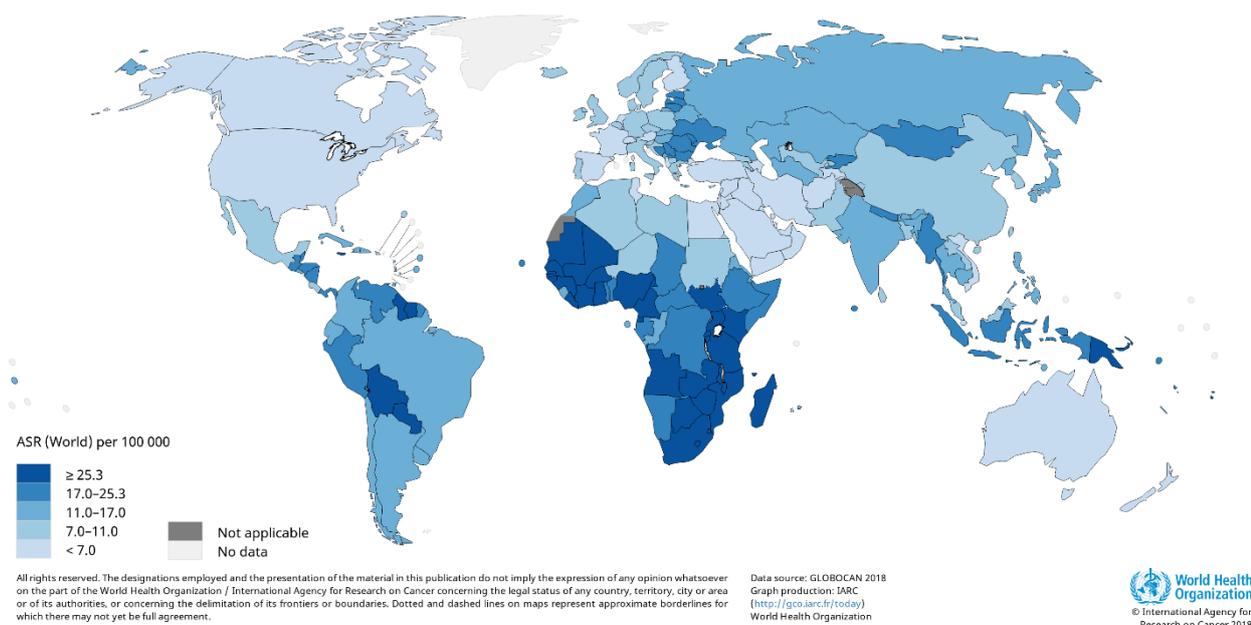


Figure 17: Estimation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, cervix uteri, all ages

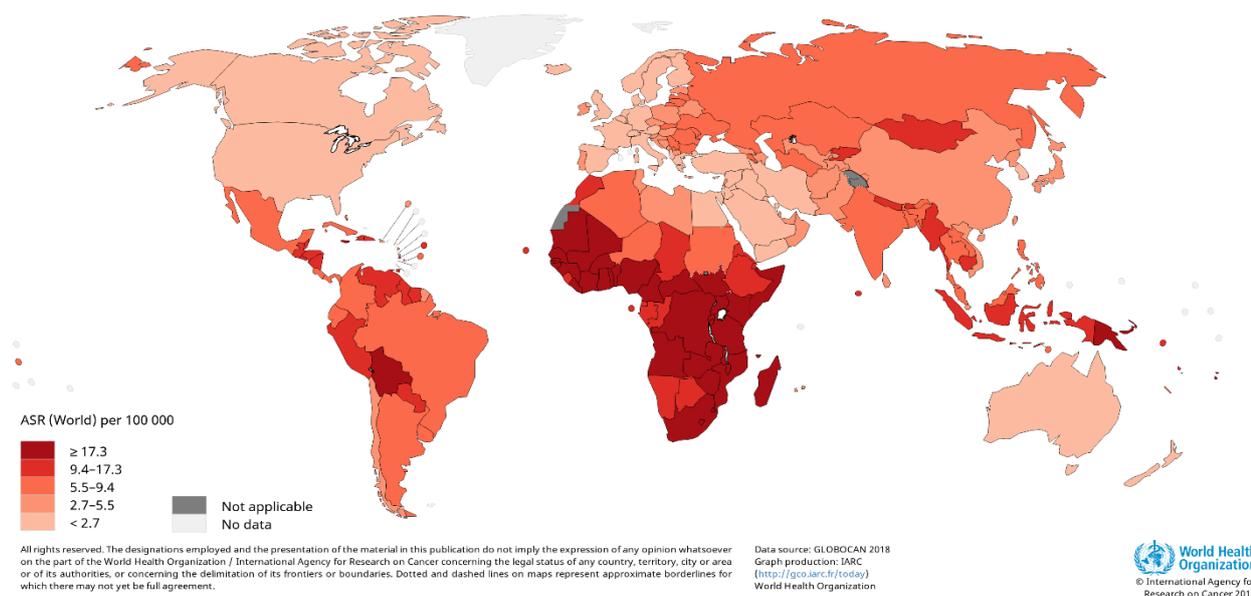


Figure 18 : Estimation du taux de mortalité du cancer du col de l'utérus dans le monde

Parmi les cinq continents, l'Afrique enregistre de loin le taux de mortalité normalisé selon l'âge le plus élevé (Tableau VII).

Tableau VII: Taux bruts et normalisés de la mortalité selon l'âge pour 100 000 habitants par cancer du col de l'utérus

Population	Nombre	Intervalle d'incertitude	Taux brut	TMNA
Afrique	81 687	[72803.6-91654.4]	12.7	20.0
Amérique latine et les Caraïbes	28 318	[26658.3-30081.1]	8.6	7.1
Asie	168 411	[162249.0-174807.0]	7.6	6.2
Océanie	1 268	[935.2-1719.1]	6.1	4.8
Europe	25 829	[24695.1-27015.0]	6.7	3.8
Amérique du Nord	5 852	[5679.8-6029.4]	3.2	1.9

TMNA : Taux de mortalité normalisé selon l'âge

Le Mali est derrière le Madagascar le treizième pays le plus touché par le cancer du col de l'utérus dans le monde avec une estimation de 1706 décès en 2018 et un taux de mortalité normalisé selon l'âge à 36.2 pour 100 000 habitants. IL est le deuxième cancer, après celui du sein, le plus fréquent selon le registre national des cancers au Mali.

2.5 Dépistage et traitement des lésions précancéreuses(7)

Le dépistage du cancer du col de l'utérus sert à détecter des lésions précancéreuses et cancéreuses chez des femmes qui ne présentent aucun symptôme et peuvent se sentir en parfaite santé. Lorsque le dépistage met en évidence des lésions précancéreuses, ces dernières peuvent être facilement traitées et le cancer peut ainsi être évité. Le dépistage peut également détecter un cancer à un stade précoce, ce qui augmente le potentiel de guérison du traitement proposé.

Comme les lésions précancéreuses mettent de nombreuses années à se développer, le dépistage régulier est recommandé pour toutes les femmes à partir de 30 ans (la fréquence dépend du test de dépistage utilisé). En ce qui concerne les femmes vivant

avec le VIH et ayant une activité sexuelle, le dépistage devrait intervenir plus tôt, dès l'annonce de leur séropositivité.

Le dépistage doit aller de pair avec l'accès au traitement et la prise en charge des cas positifs. Il n'est pas éthique de dépister sans prendre en charge les cas.

Il existe à l'heure actuelle trois types différents de tests de dépistage recommandés par l'OMS :

- Le dépistage pour les types de PVH à haut risque ;
- L'inspection visuelle à l'aide d'acide acétique et du Lugol ;
- Le frottis (test de Papanicolaou) et la cytologie en milieu liquide.

Pour le traitement des lésions précancéreuses, l'OMS recommande l'utilisation de la cryothérapie et de la résection à l'anse diathermique (RAD). En ce qui concerne les lésions à des stades avancés, il convient d'adresser les patientes à des spécialistes pour des analyses plus poussées et une prise en charge adaptée

2.6 Prise en charge du cancer invasif du col(7)

Lorsqu'une patiente présente des symptômes de cancer du col de l'utérus ou en cas de suspicion de cette maladie, elle doit être orientée vers un établissement adapté pour procéder à des analyses plus poussées, obtenir un diagnostic et démarrer un traitement.

Les symptômes du cancer du col de l'utérus à un stade avancé sont les suivants:

- Métrorragies irrégulières ou saignements légers entre les règles chez les femmes en âge de procréer ;
- Métrorragies ou saignements après la ménopause ;
- Saignements après les rapports sexuels ;
- Pertes vaginales accrues, parfois malodorantes.

Lorsque le cancer du col de l'utérus progresse, des symptômes plus graves peuvent se manifester, par exemple :

- Des douleurs persistantes dans le dos, le bassin ou les jambes ;
- Une perte de poids, de la fatigue, une perte d'appétit ;
- Des pertes vaginales malodorantes et une gêne au niveau du vagin ;

- Un œdème sur une extrémité inférieure ou les deux.

D'autres symptômes graves peuvent se manifester à des stades avancés en fonction des organes touchés par le cancer.

Un examen histopathologique permet de diagnostiquer le cancer du col de l'utérus. Le stade est déterminé en fonction de la taille de la tumeur et de l'avancée de la maladie dans le bassin et dans les organes distants Annexe 1 : Classification FIGO des carcinomes du col utérin. Le traitement dépend du stade de la maladie et plusieurs options sont envisageables : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Les soins palliatifs constituent également un élément essentiel de la prise en charge du cancer afin de soulager les douleurs et les souffrances inutiles causées par la maladie.

3 Le cancer du col et VIH

Chez les patientes infectées par le VIH, le cancer du col est une maladie définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (6).

Dès le début des années 90, il apparaît que les lésions précancéreuses et le cancer invasif du col utérin étaient plus fréquents et d'évolution rapide en cas d'infection par le VIH(53). On estime que l'incidence du cancer invasif du col utérin est d'environ 5 à 15 fois plus élevée chez les femmes infectées par le VIH par rapport à celles non infectées par le VIH (54).

Aux USA, le taux d'incidence standardisé du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH est de 2,9 (IC95 % : 1,9-4,2), significativement supérieur par rapport aux femmes non infectées par le VIH. L'incidence est cependant similaire chez les femmes infectées par le VIH régulièrement dépistées par frottis et traitées en cas de lésions précancéreuses et chez les femmes non infectées par le VIH, ce qui est en faveur d'un impact positif du dépistage sur la survenue du cancer du col (55).

Ces deux virus partagent le même mode de transmission principale : la transmission par voie sexuelle. Ce qui explique une contamination simultanée.

Dans la majorité des cas le VPH est éliminé au bout d'un moment chez les personnes qui réagissent correctement sur le plan immunitaire. La persistance plus fréquente de l'infection par les VPH HR chez les personnes infectées par le VIH est due à la baisse de

leur système immunitaire surtout aux dépens des lymphocytes CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance du VPH.

C'est pourquoi le traitement antirétroviral (TAR) réduirait la survenue du cancer du col de l'utérus. Une étude (56) recherchant, dans les bases de données MEDLINE et Embase, des études transversales ou de cohorte publiées entre le premier janvier 1996 et le 6 mai 2017, qui ont rapporté l'association du TAR avec la prévalence du VPH à haut risque ou prévalence, incidence, progression ou régression des anomalies histologiques ou cytologiques du col utérin, ou incidence du cancer du col invasif, a trouvé des résultats qui indiquent que les femmes sous TAR avaient une prévalence plus faible de VPH à haut risque et une réduction de l'incidence de l'histologie diagnostiquée HSIL-CIN2 + (Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) et du cancer du col invasif, après ajustement pour le nombre de CD4 et la durée du traitement.

4 Vaccins et vaccination

À l'heure actuelle, il existe trois vaccins prophylactiques disponibles qui protègent contre les PVH 16 et 18, lesquels provoquent au moins 70% des cancers du col de l'utérus. Le troisième vaccin protège contre cinq autres types de PVH oncogènes VPH31-33-45-52-58, responsables de 20% de cancers du col de l'utérus supplémentaires. Étant donné que les vaccins qui protègent seulement contre les PVH 16 et 18 offrent également une protection croisée contre d'autres types de PVH moins courants susceptibles de provoquer des cancers du col de l'utérus, l'OMS considère que les trois vaccins offrent une protection équivalente contre ces cancers. Deux des vaccins protègent également contre les PVHs de types 6 et 11, qui sont à l'origine de condylomes anogénitaux (7).

Les essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché montrent que les vaccins anti-PVH sont très sûrs et très efficaces pour prévenir les infections au PVH.

Les vaccins anti-PVH donnent de meilleurs résultats s'ils sont administrés avant l'exposition au PVH. Par conséquent, l'OMS recommande de vacciner les filles âgées de 9 à 14 ans, âge auquel la plupart d'entre elles n'ont pas encore d'activité sexuelle(7).

Les vaccins ne peuvent pas traiter l'infection à PVH ni les maladies associées au virus, comme le cancer.

Certains pays ont commencé à vacciner les garçons; en effet, la vaccination prévient les cancers génitaux pour les deux sexes et deux des vaccins disponibles empêchent aussi le développement de condylomes génitaux chez les hommes et les femmes. L'OMS recommande de vacciner les jeunes filles entre 9 et 14 ans, car c'est la mesure de santé publique la plus rentable pour lutter contre le cancer du col de l'utérus(7).

La vaccination anti-PVH ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus. Même si la vaccination anti-PVH est mise en place dans un pays, il convient de poursuivre le développement et le renforcement des programmes de dépistage(7).

4.1 Histoire et principe de la vaccination

4.1.1 Histoire de la vaccination contre VPH(15)

Le développement de vaccins prophylactiques VPH s'est longtemps heurté à divers problèmes techniques. Le cycle viral du papillomavirus étant strictement lié à la différenciation des cellules épithéliales, il était donc difficile de produire ce virus en culture et ainsi d'envisager l'élaboration de vaccins atténués ou tués. De plus, les vaccins vivants atténués auraient contenu des gènes viraux potentiellement oncogènes ce qui aurait interdit leur utilisation à titre préventif chez les individus en bonne santé.

Pour produire ce vaccin, l'attention s'est alors tournée vers la protéine L1, protéine majeure de capsid, qui porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction d'anticorps neutralisants. Les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir de bactéries ont échoué : la protéine purifiée était le plus souvent produite sous une mauvaise conformation et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps neutralisants dans les modèles animaux.

La réalisation de vaccins préventifs anti-VPH a été possible seulement à partir des années 1990 avec la découverte des pseudo-particules virales (VLP : Virus Like Particles). On a observé que la protéine L1 avait la capacité spontanée de s'auto agencer dans les cellules eucaryotes pour former une enveloppe sphérique tout à fait semblable à celle du virus Figure 18. Ces pseudo-particules virales ressemblent donc au virus sans contenir son matériel génétique. De ce fait, une fois inoculées, elles ne provoquent pas la maladie mais en revanche, suscitent une réaction immunitaire en trompant le système immunitaire qui les reconnaît comme des virus. C'est de cette

innovation importante basée sur la production des VLPs qu'est né le principe de vaccination contre les papillomavirus.

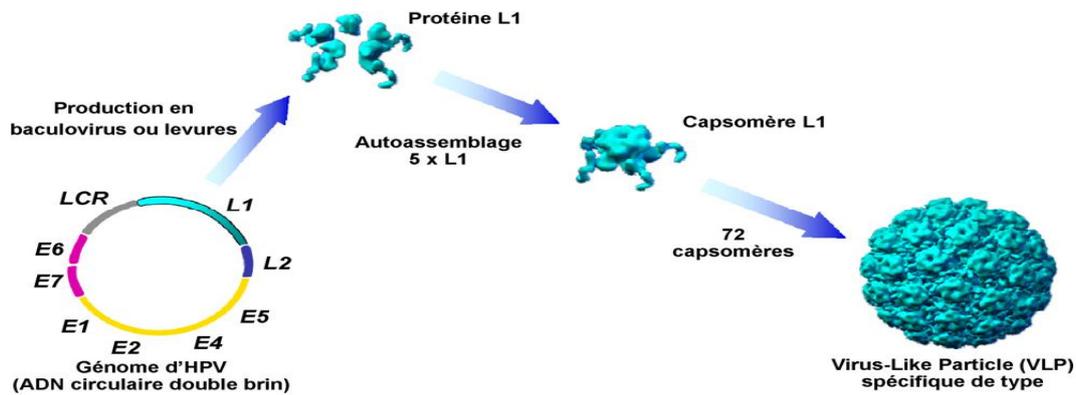


Figure 19: transformation de la protéine L1 en VLP (41)

4.1.2 Principe et mécanisme d'action du vaccin

Le cancer du col peut être prévenu grâce à la vaccination contre l'infection par certains génotypes de VPH. Elle a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre les VPHs, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact(48).

Ces anticorps doivent être présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions cervico-vaginales avant la première exposition au virus (57).

4.1.2.1 Fabrication des VLP (pseudo particules virales) (15)

Il s'agit donc de produire une capsidie entièrement composée de l'assemblage de la protéine majeure L1 de l'enveloppe virale des VPH. Les VLPs sont produites par génie génétique in vitro : on introduit le gène L1 dans différentes cellules eucaryotes (insectes, levures...). Le Gardasil® est produit sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (*Trichoplusia ni*)

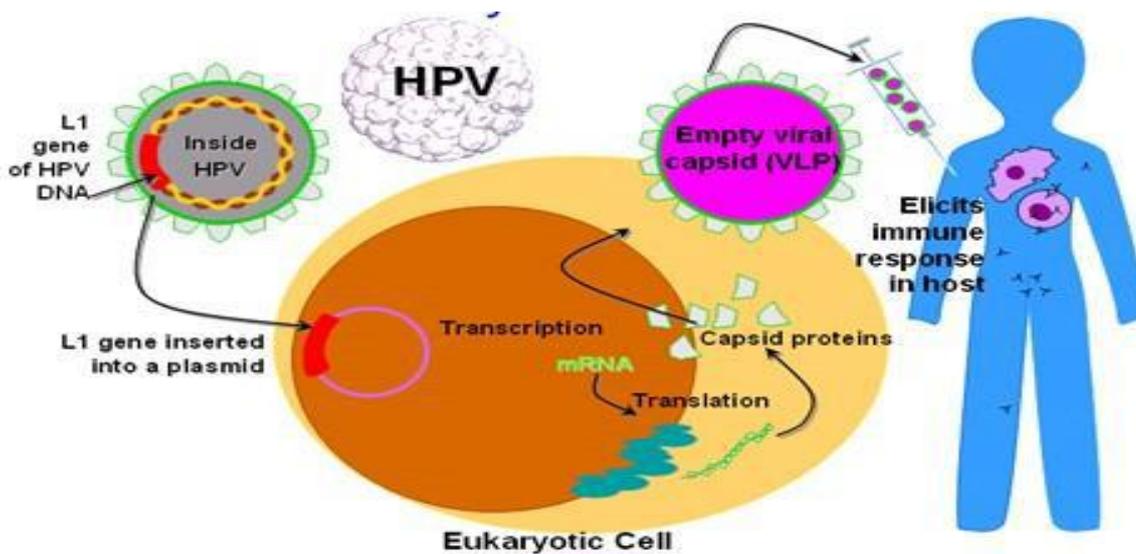


Figure 20: synthèse des VLP

Le Gène de la protéine L1 du VPH est introduite au sein de la cellule eucaryote. Il sera transcrit en ARNm qui sera traduit en protéines de la capsid (L1). Ces protéines vont s'assembler et former la pseudo-particule virale qui a la propriété d'induire une réponse immunitaire une fois inoculée à l'homme.

4.1.2.2 Mécanisme d'action du vaccin (15)

Le but de ces vaccins prophylactiques est de produire des titres élevés d'anticorps qui pourraient neutraliser les particules virales avant leur entrée dans l'épithélium épidermoïde de la zone de transformation du col utérin, prévenant ainsi l'acquisition d'une infection au VPH. Ces anticorps sont produits en réponse à l'injection des VLPs contenus dans le vaccin et sont donc dirigés contre la protéine L1 du virus.

La vaccination se faisant par voie parentérale, les anticorps sériques vont atteindre la muqueuse vaginale par transsudation (Figure 21), afin de neutraliser les virus introduits localement lors de rapports sexuels. S'il y a alors contamination par un VPH, le virus va pénétrer au niveau de la cavité vaginale et les anticorps neutralisants vont aller se fixer sur les déterminants L1 de la capsid virale et ainsi empêcher l'infection des cellules basales par le virus. L'immunité conférée par les VLPs est systématique et très élevée, beaucoup plus intense que celle induite par une infection naturelle.

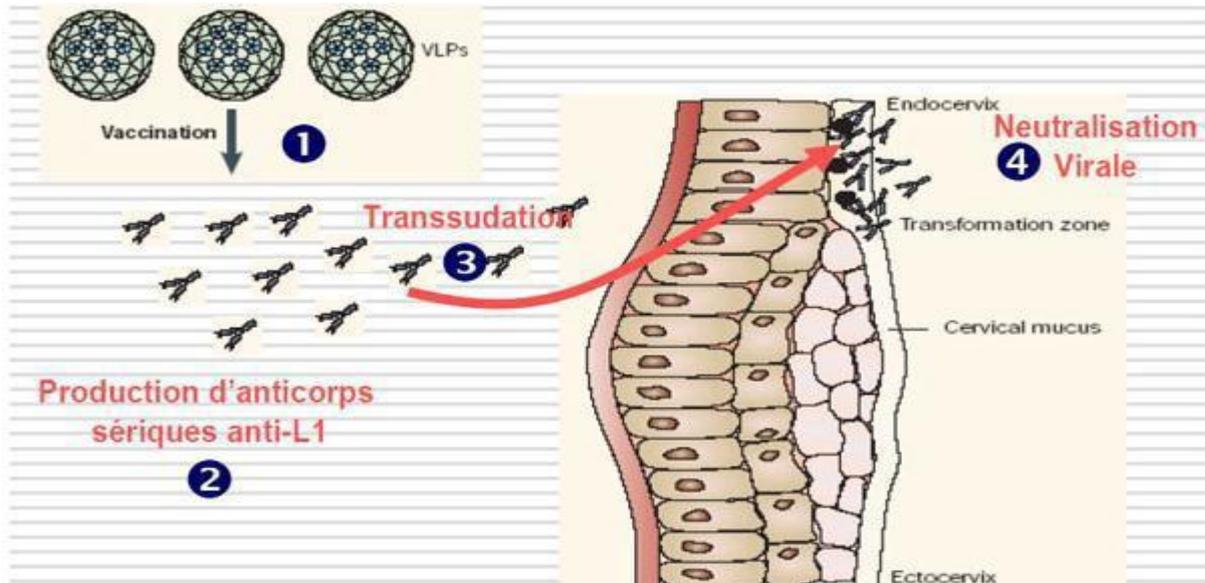


Figure 21: Mode d'action du vaccin anti-VPV(58)

4.1.2.3 Spécificité de type (15)

Les anticorps produits sont spécifiques du type de VPH. Heureusement, 70% des cancers sont induits par deux types (VPH16 et 18) ce qui permet d'avoir un fort taux de protection en développant un vaccin protégeant contre deux types. C'est donc principalement contre ces 2 génotypes que l'effort de recherche s'est porté.

En plus d'être responsables d'environ 70% des cancers du col de l'utérus, les VPHs de types 16 et 18 sont estimés responsables d'environ 80% des adénocarcinomes in situ (AIS), 45-70% des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN 2/3), 25% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus (CIN 1) et environ 70% des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et du vagin (VaIN 2/3).

Si les génotypes du VPH 16 et 18 sont fréquemment à l'origine des lésions du col, il existe tout de même une part non négligeable de lésions dues à des génotypes différents. Dans ce cas, on pourrait se demander pourquoi ne pas accroître le nombre de génotypes dans le vaccin. En effet, augmenter le nombre de VLP différentes dans le vaccin permettrait d'augmenter le taux de couverture théorique. Par exemple, en associant les VPH 16, 18, 31 et 45 on obtiendrait une couverture théorique contre 80% des cancers du col ou en associant les VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 56 on aurait une couverture contre 88% des cancers du col. Mais la difficulté et le coût sont deux facteurs

limitant sans compter la difficulté d'évaluer le pouvoir protecteur vis-à-vis de génotypes relativement peu fréquents.

De plus, la répartition des génotypes varie selon les pays. En effet, si les VPH 16 et 18 sont les plus fréquemment retrouvés quelle que soit la zone géographique considérée, les autres génotypes dits à haut risque les plus courants se répartissent inégalement selon les régions, avec une prédominance du génotype 31 en Amérique centrale et du Sud, du génotype 33 en Europe et en Amérique du Nord, du génotype 45 en Asie et en Afrique.

Un des points importants en recherche et développement sur les vaccins est donc le nombre de types viraux à inclure comme agents immunogènes. Les études épidémiologiques disponibles sont assez convaincantes pour attribuer à chaque type viral la proportion des cancers du col dont ils sont responsables. Cependant, l'impact potentiel de la vaccination contre le VPH est complexe à définir car les génotypes diffèrent selon les pays, selon les lésions concernées et plus le nombre de génotypes est important dans un vaccin plus on risque de voir l'efficacité de la réponse immunitaire diminuer par génotype.

Ainsi, deux options vaccinales ont été choisies : un vaccin bivalent (type 16 et 18) ciblant la protection contre le cancer du col puisque les VPH 16 et 18 sont responsable de 70% des cancers du col et un vaccin quadrivalent (types 6,11,16 et 18) permettant de protéger à la fois contre le cancer du col et contre les condylomes acuminés sachant que les VPH 6 et 11 sont impliqués dans environ 90% des condylomes et 10% des dysplasies de bas grade du col de l'utérus

Même si la réponse immunitaire est fortement corrélée au type de VPH, certains auteurs rapportent qu'une immunisation croisée est possible avec des types viraux phylogénétiquement proches des types 16 et 18 comme par exemple les types 31 et 45.

4.2 Présentation générale des trois vaccins disponibles

Trois vaccins anti-VPH, tous trois basés sur le même principe de fabrication par VLP ont été développés. Ainsi, le vaccin quadrivalent Gardasil des laboratoires Sanofi Pasteur MSD a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en septembre 2006 et a été commercialisé en France le 23 novembre 2006 et le Gardasil 9 valent en

Août 2018. Le vaccin bivalent Cervarix a lui obtenu son AMM européenne un an plus tard, en septembre 2007, et a été commercialisé en France le 17 mars 2008 par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK)(15,59).

Tableau VIII: Caractéristiques des trois vaccins contre le VPH(60)

CARACTÉRISTIQUES	BIVALENT (CERVARIX®)	QUADRIVALENT (GARDASIL®/SILGARD®)	NONVALENT (9VPVH)
Type de vaccin	pseudoparticules virales (VLP) avec capsid L1 recombinante	pseudoparticules virales (VLP) avec capsid L1 recombinante	pseudoparticules virales (VLP) avec capsid L1 recombinante
Types de PVH dans le vaccin	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18 31,33,45,52,58
Protection contre la maladie	Cancer du col de l'utérus (et lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin)	Cancer du col de l'utérus (et lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) Condylomes acuminés	Cancer du col de l'utérus (et lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus, de la vulve et du vagin) Condylomes acuminés
Protection croisée contre les types de PVH	31, 33	31, 45	Pas nécessaire ^a
Nombre de doses requises	2	2	2
Intervalle entre les doses (souplesse)	0 et 6 mois (<i>pas d'intervalle maximum, mais il est suggéré de ne pas dépasser 12-15 mois</i>)	0 et 6 mois (<i>pas d'intervalle maximum, mais il est suggéré de ne pas dépasser 12-15 mois</i>)	0 et 6 mois (<i>pas d'intervalle maximum, mais il est suggéré de ne pas dépasser 12-15 mois</i>)
Méthode d'administration	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire
Présentation et type de pastille de contrôle du vaccin (PVC)	Flacon 1 dose, PCV 30 Flacon 2 doses, PCV 30	Flacon 1 dose, PCV 30	Flacon 1 dose, PCV à être déterminé
Durée de conservation	48 mois à 2-8 °C pour le flacon 1 dose 36 mois à 2-8 °C pour le flacon 2 doses, le vaccin est sensible au gel	36 mois à 2-8 °C, le vaccin est sensible au gel	36 mois à 2-8 °C, le vaccin est sensible au gel
Contre-indications	Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose Affection fébrile sévère Grossesse connue ^b	Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose Affection fébrile sévère Grossesse connue ^b	Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose Affection fébrile sévère Grossesse connue ^b

^a étant donné que l'immunité est fondée sur les VLP de l'antigène L1, la protection croisée n'est pas nécessaire. L'antigène actuel de VLP produit une réponse immunogène très forte qui dure plus longtemps qu'une réponse due à la protection croisée.

^b Remarque : la vaccination par erreur d'une femme enceinte n'est pas un motif pour interrompre la grossesse.

IV. MATERIEL ET METHODES

1 Cadre de l'étude

Notre travail s'est déroulé au Centre de Santé de Référence « KENEDOUGOU SOLIDARITE » (CERKES) à Sikasso ville.

« KENEDOUGOU SOLIDARITE » est une association communautaire humanitaire créée le 30 Avril 1998. Elle est à but non lucratif orientée surtout vers la santé notamment assurer la prise en charge globale des personnes infectées et ou affectées par le VIH/SIDA.

Le centre est situé au quartier Wayerma I dans la Rue : 50 il est bâti sur une superficie de 150m².

Il comporte un bâtiment principal (rez-de-chaussée et un niveau) et deux annexes.

- Bâtiment principal qui abrite au rez-de-chaussée :
 - L'accueil et l'Orientation des usagers du Centre ;
 - L'infirmerie avec 3 salles (une salle de dépistage du cancer du col, une salle de soin et un bureau) ;
 - Le bureau de l'assistante sociale ;
 - Trois bureaux de consultation médicale ;
 - un bureau polyvalent
- A l'étage :
 - Le bureau de la Secrétaire administrative ;
 - Le bureau du Directeur exécutif ;
 - Le bureau du Gestionnaire ;
 - Le bureau du Comptable ;
 - Le bureau du Chargé de suivi et de l'évaluation,
 - Une salle de réunion.
- Les deux annexes sont :
 - Le bloc laboratoire et pharmacie
 - Le bloc des bureaux des conseillers psycho-sociaux.

2 L'unité de dépistage du cancer du col de l'utérus

Située au niveau de l'infirmierie où était présente une infirmière qualifiée pour le dépistage du cancer du col de l'utérus par la méthode IVA et IVL. L'infirmière était accompagnée d'un interne sous la supervision d'un médecin qualifié. L'unité de dépistage fonctionnait du lundi au vendredi de 8h à 14h.

3 Période de l'étude

L'étude s'est déroulée du 09 Mai 2018 au 03 juillet 2018

4 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale portant sur les données du dépistage du cancer du col de l'utérus dans la ville de Sikasso.

5 Population d'étude

Elle était constituée de toutes les femmes qui sont venues au CERKES pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.

6 Echantillonnage

6.1 Critères d'inclusion

- Les femmes âgées de 20 à 65 ans ayant débuté une activité sexuelle venue pour le dépistage,
- Les femmes ayant signé un consentement éclairé pour le dépistage du cancer du col, du VPH ainsi que du VIH.

6.2 Critères de non-inclusion

- Les Femmes de moins de 20 ans ou de plus de 65 ans ;
- Les Femmes ayant bénéficié d'un dépistage normal il y a moins de 1 an ;
- Les Femme n'ayant jamais eu de rapports sexuels ;
- Les Femmes enceintes ;
- Les Femmes en post-partum ;
- Les Femmes en période de menstruation ;
- Les Femmes ayant un antécédent d'hystérectomie.

7 Matériel de travail

- Une table d'examen gynécologique
- Une lampe permettant de bien visualiser le col
- Des gants en vrac
- Du Coton hydrophile
- Des cupules et haricots
- Des cervex Brush
- Des pinces à biopsie
- Des pinces en cœur
- De l'acide acétique à 4% et du lugol
- Des tubes Falcon de 50ml et EDTA de 4ml
- Du formol 10%
- Une solution de décontamination
- Du Phosphate Buffered Saline (PBS)

8 Déroulement du travail

8.1 Sensibilisation et consentement des femmes

Une équipe de sociologues s'est chargée d'informer les femmes dans différents quartiers de la tenue du dépistage du cancer du col utérin. Les femmes qui fréquentaient le centre pour leur suivi étaient également mises au courant par le biais des médecins traitants.

Lorsqu'une femme se présentait pour le dépistage, des questions lui étaient posées pour évaluer ses connaissances sur le cancer du col. En fonction de ses réponses, des compléments d'information étaient donnés et des corrections étaient apportées aux réponses erronées.

8.2 Prélèvement cervical et dépistage du cancer du col utérin

Le dépistage proprement dit était effectué qu'après l'obtention du consentement éclairé et une explication de la procédure du dépistage.

On procédait d'abord à une anamnèse au cours de laquelle des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux et gynéco-obstétricaux étaient recueillies. Ensuite, la femme bénéficiait d'un examen au spéculum au cours

duquel un prélèvement des cellules endo et exocervicales était effectué par Cervex-brush.

Ces cellules étaient étalées de façon uniforme sur une lame et fixée immédiatement à l'alcool 90%. Les lames étaient acheminées à Bamako pour la réalisation de la cytologie. Par ailleurs, des cellules de l'endocol et de l'exocol étaient recueillies dans un tube Falcon de 50 ml contenant du PBS (10ml). Le tube était conservé à 4°C puis envoyé, dans un conservateur de température, à Bamako (SEREFO) dans un délai de 5 jours pour une conservation longue durée. A l'arrivée les prélèvements étaient traités selon le protocole suivant :

- Bien agiter le cytobrush dans du tampon PBS 1X afin de bien récupérer les cellules.
- Centrifuger la suspension cellulaire 2500 tours/mn à 4°C pendant 20 minutes.
- Jeter le surnageant en le pipétant avec délicatesse pour ne pas emporter le culot.
- Reprendre le culot dans 2 ml de PBS 1X, le resuspendre et le partager dans 2 tubes Eppendorf de 1,5 ml. Puis conserver à -20 °C avant leur expédition à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière de Paris pour le diagnostic et le génotypage des VPHs.

Ensuite le dépistage par le test IVA et IVL était effectué. Pour ce faire, le col était nettoyé avec du coton puis badigeonné avec de l'acide acétique 4%, fraîchement préparé, à l'aide d'un écouvillon de coton. Une infirmière, formée à cet effet, examinait le col 1 minute après et notait les résultats en fonction des critères suivants :

- IVA Négatif : absence de lésions acidophiles (blanchâtres) sur le col
- IVA fortement positif :

*Présence de zones acidophiles distinctes, bien définies, denses avec des marges régulières ou irrégulières proches ou accolées à la jonction pavimento-cylindrique (JPC) dans la zone de remaniement ou proche de l'orifice externe si la JPC n'est pas visible ;

*Tout le col blanchit sous l'effet de l'acide acétique à 4%

- Faiblement positif : présence de lésions d'un blanc brillant ou d'un blanc trouble aux contours vagues, mal définis, proche de la JPC dans la zone de remaniement non loin de l'orifice externe.

Après avoir noté les résultats de ce premier examen le col était ensuite badigeonné avec le Lugol toujours avec l'aide d'un écouvillon. Après lecture on obtenait un des résultats suivants :

- IVL négatif :

Dans un col normal, seul l'épithélium cylindrique de la région endocervicale centrale ne prend pas la coloration et reste d'un blanc jaunâtre (pâle), avec des marges uniformes ; toutes les autres zones exocervicales sont de couleur brun acajou. Chez la femme nullipare, cela correspond à la zone de l'orifice externe ayant l'aspect d'un trou d'épingle, alors que chez la femme ayant déjà accouché, cela correspond à la zone de l'orifice externe qui est élargi transversalement.

Dans l'ectopie ou ectropion, puisque l'on trouve une zone importante tapissée par un épithélium cylindrique dans l'exocol, cette zone importante autour de l'orifice externe ne prend pas la coloration et reste d'un blanc jaunâtre (pâle), avec des contours uniformes. Souvent, les polypes endocervicaux et les kystes de Naboth ne prennent pas l'iode.

Dans l'infection à *Trichomonas vaginalis*, le col dans sa totalité et même les culs-de-sac et le vagin peuvent revêtir des taches blanchâtres, qui sont désignées sous le terme de « taches de léopard ».

Chez certaines femmes, une ou deux taches blanchâtres rappelant la forme et la taille de grains de poivre, en général dus à une infection non spécifique, peuvent s'observer sur l'exocol.

La métaplasie pavimenteuse fruste apparaît sous la forme de zones vagues, maldéfinies, pâles, et présentant des plis. Il peut s'avérer difficile pour un débutant de faire la distinction entre lésions néoplasiques et métaplasie pavimenteuse fruste.

- IVL positive :

On considère que le résultat est positif si l'on observe, provenant de la zone pâle, endocervicale, centrale, une projection latérale ou verticale, ou encore une zone

en forme de langue, pâle, d'un blanc jaunâtre, ne prenant pas la coloration ; ou un dessin géographique de zones aux angles aigus, d'un blanc jaunâtre et ne prenant pas la coloration.

- IVL fortement positive :

On considère que le résultat est fortement positif (++) si plus de 50 % de l'exocol ne se colorent pas en brun à partir de la zone centrale pâle, et comporte de nombreuses projections irrégulières. Les lésions d'un blanc jaunâtre, ne prenant pas la coloration, sont plus épaisses et plus brillantes que celles observées dans le cas d'un résultat positif. Chez les femmes atteintes d'un cancer invasif précoce, la presque totalité du col ne prend pas la coloration et reste pâle. Lorsqu'un des tests IVA ou IVL étaient positifs, une biopsie était immédiatement réalisée et fixée au formol.

Enfin, un prélèvement sanguin était effectué pour le dépistage du VIH.

Les biopsies ont été adressées au laboratoire d'Anatomopathologie du CHU du Point-G et les frottis cervicaux à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière de Paris, France.

Tous les résultats de l'interrogatoire et des différents examens ont été portés dans un questionnaire Annexe IV. La carte de dépistage cervical était fournie à chaque participante contenant ses différents résultats.

8.3 Identification des VPH

L'ADN a été extrait sur Easymag puis l'amplification et le typage des VPHs ont été réalisés par PCR, kit seegene, Anyplex II HPV28 detection.

8.3.1 Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide de l'extracteur EasyMag® (Biomérieux) et de la trousse Nuclisens® (Biomérieux). Cet automate utilise un tampon de lyse cellulaire et des particules de silice micronisée ayant une affinité pour les acides nucléiques, déposés dans des navettes pour réaliser l'extraction, celle-ci ayant un protocole pré-programmé (Protocole Specific B) dans le logiciel EasyMag®.

8.3.2 Amplification de l'ADN

La trousse Anyplex II HPV28 Detection permet la détection semi-quantitative par PCR en temps réel et le génotypage de 28 génotypes de VPH dont :

- Les 12 VPH de classe 1 (oncogènes) : VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59
- Le seul VPH de classe 2A (probablement oncogène) : VPH68
- 7 VPH de classe 2B (possiblement oncogènes) : VPH26, 53, 66, 69, 70, 73 et 82
- 8 VPH à bas risque oncogène : VPH6, 11, 40, 42, 43, 44, 54 et 61

La cible correspond au gène de la protéine majeure de capsid L1. Le contrôle interne (IC), endogène, correspond au gène de la bêta-globine humaine, amplifié simultanément, ce qui permet de vérifier notamment la cellularité du prélèvement.

- Principe de la PCR en temps réel et particularités de la trousse *Anyplex II HPV28 Detection*

La PCR en temps réel utilisant la chimie des sondes repose sur la possibilité de suivre au cours du temps la production des produits d'amplification, à l'aide de la détection de fluorescence. En théorie, chaque molécule est dupliquée à chaque cycle et on devrait obtenir 2^n molécules au bout de n cycles.

Les données de fluorescence sont collectées à chaque cycle de la PCR. Plus l'échantillon est concentré en ADN cible à l'origine, moins il faudra de cycles pour atteindre un point pour lequel le signal fluorescent est significativement supérieur au bruit de fond. Ce point est défini comme le cycle seuil ou Ct (pour *Cycle threshold*) et apparaît en début de phase exponentielle. Si l'on suit la fluorescence au cours du temps d'une PCR en temps réel, on observe 3 phases distinctes (Figure 22).

- Phase d'initiation : La quantité de produits amplifiés est insuffisante pour générer un signal fluorescent supérieur au bruit de fond (et donc la fluorescence générée).
- Phase exponentielle : La quantité de produits amplifiés génère un signal fluorescent supérieur au seuil de détection de l'appareil. En coordonnées logarithmiques, cette phase est représentée par une droite. C'est pendant cette phase que la quantification est possible.

- Phase de plateau (ou de saturation) : certains composants de la réaction deviennent limitants. Le système ne permet plus une amplification exponentielle

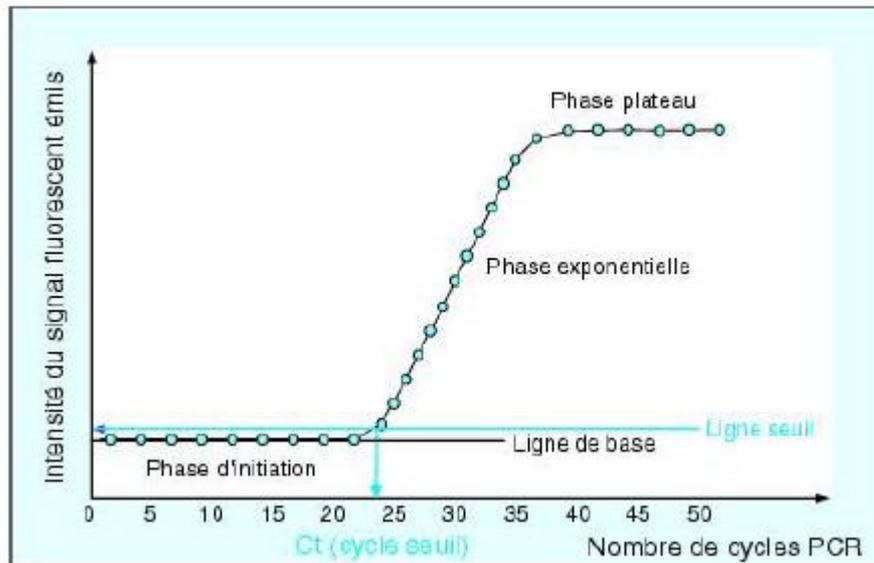


Figure 22 : les différences phases de la PCR

La fluorescence est émise soit par un agent intercalant (ex : SYBR green) qui s'incorpore dans les doubles brins d'ADN, soit, le plus souvent, par une sonde spécifique de la séquence cible 23.

Les sondes les plus fréquemment utilisées sont les sondes d'hybridation, couramment appelées sondes TaqMan®. Elles sont marquées en 5' par un fluorochrome appelé le rapporteur (R) et en 3' par une molécule le plus souvent non fluorescente, appelée le quencher (Q). En solution, la fluorescence émise par le rapporteur après stimulation est absorbée par le quencher et aucune fluorescence spécifique n'est mesurée. Lors de l'élongation des amorces par la Taq Polymérase, la sonde qui s'est hybridée sur sa cible va être clivée et le rapporteur est alors détaché du quencher, rendant la mesure de la fluorescence émise par le rapporteur détectable

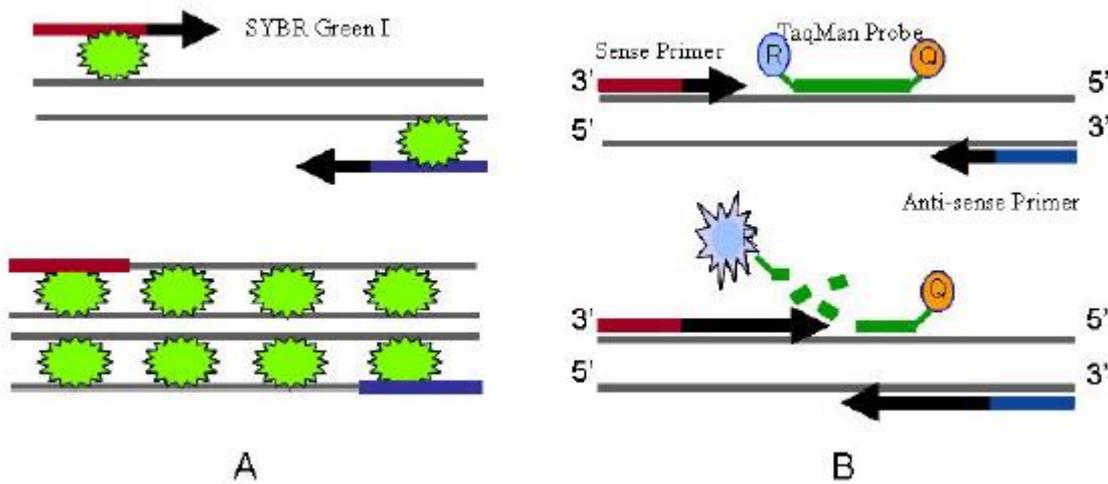


Figure 23: PCR en temps réel A. Chimie des intercalants; B. Chimie des sondes d'hybridation

La détection des VPHs par le kit Anyplex HPV 28 correspond à une PCR multiplexe en temps réel particulière dont le principe repose sur une détection semi-quantitative grâce à la technique CMTA cyclique (Catcher Melting Temperature Analysis). Associée à la technologie TOCE (Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension), cette technique permet de discriminer les différents pathogènes détectés dans un même canal fluorescent grâce à l'analyse à 3 reprises de la courbe de fusion Tableau IX. Cela permet de quantifier les VPH de façon semi-quantitative (+++, ++,+ ou indétectable) selon le cycle de détection du signal (cycles 30, 40, 50)

Tableau IX : composition des mélanges réactionnels en fluorophore

Fluorophore	Mix A	MixB
FAM	VPH 68 - 45 - 58	VPH 26 - 69 - 73
HEX	VPH 51 - 59 - 16	VPH 42 - 82 - 53
Cal Red 610	VPH 33 - 39 - 52	VPH 43 - 54 - 70
Quasar 670	IC -VPH 35 - 18	IC -VPH 61 - 6
Quasar 705	VPH 56 - 58 - 31	VPH 44 - 40 - 11

IC: contrôle interne

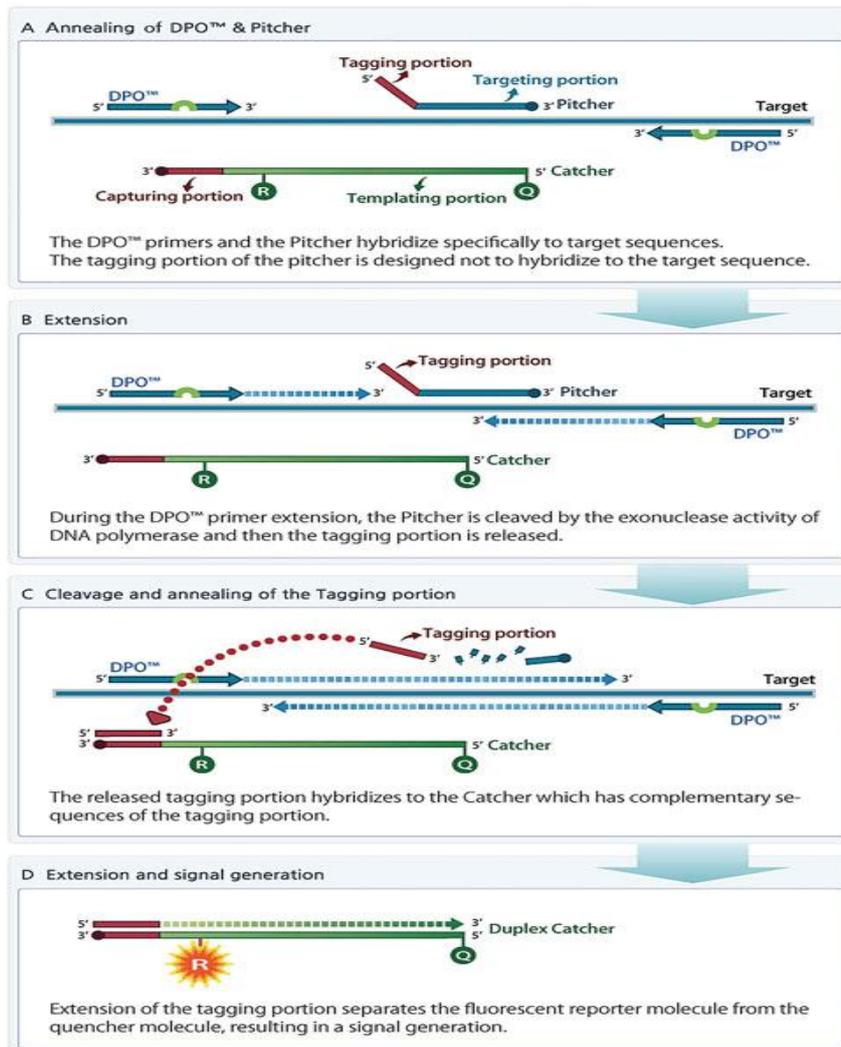


Figure 24 : Principe de la technologie TOCE

A. Hybridation des 2 amorces sur leur séquence cible et d'une sonde, appelée *pitcher* qui s'hybride seulement dans sa portion 3' ; B. La *Taq* polymérase permet l'extension à partir des amorces et clive la portion nonhybridée (*tagging portion*) du *pitcher* ; C. Cette portion relarguée va s'hybrider à l'extrémité 3' d'une seconde sonde, appelée *catcher* qui porte le fluorophore rapporteur et le *quencher* Q ; D. La *Taq* polymérase permet l'extension de la sonde, ce qui induit le détachement du rapporteur du *quencher* : un signal fluorescent est émis et mesuré.

➤ Détection des VPH par la trousse *Anyplex II HPV28 Detection* dans les échantillons

Pour la détection des 28 génotypes de VPH avec la trousse Anyplex II, deux PCR sont donc effectuées par échantillon en utilisant 2 sets d'amplification qui permettent l'amplification de 14 VPH HR (classes 1 et 2A) (Set A) et des VPHs de classe 2B et des 8 VPH BR (Set B) précédemment cités. Chaque puits de PCR contient 5 µl de mélange réactionnel incluant les dNTP et la *Taq* polymérase (*PCR MasterMix*), 5 µl d'eau dépourvue de RNases, 5 µl de réactif VPH28 A ou B auquel est rajouté 5µl de contrôle ou d'extrait

d'ADN des échantillons. Trois contrôles positifs différents (VPH28 PC1, PC2 et PC3) et un contrôle négatif sont utilisés.

L'amplification a été effectuée à l'aide du thermocycleur CFX96 (BioRad). La PCR en temps réel est réalisée suivant le protocole préprogrammé VPH28 spécifique du coffret avec détection semi quantitative permettant une détection de la fluorescence lors de l'analyse de la courbe de fusion aux cycles 30, 40 et 50 (Figure 25).

Le programme de la PCR est le suivant :

- Une incubation initiale à 50°C pendant 4 minutes pour activer l'Uracile-N-Glycosylase qui permet d'éliminer les produits des PCR antérieures réalisées avec de l'UTP au lieu du TTP.
- Une étape de dénaturation initiale pendant 15 minutes à 95°C qui permet de séparer les brins d'ADN, les structures secondaires et d'activer la *Taq* polymérase.
- S'en suivent 50 cycles de PCR avec :
 - Une étape de dénaturation à 95°C pendant 30 secondes
 - Une étape d'hybridation à 60°C pendant 1 minute
 - Une étape d'élongation à 72°C pendant 30 secondes permettant à la *Taq* polymérase de synthétiser le brin complémentaire de l'ADN matrice à une température optimale.

Ce brin est fabriqué à partir des dNTPs (désoxyribonucléoside triphosphate) libres présents dans le milieu réactionnel.

- Une analyse de la courbe de fusion avec détection de la fluorescence aux cycles 30, 40 et 50

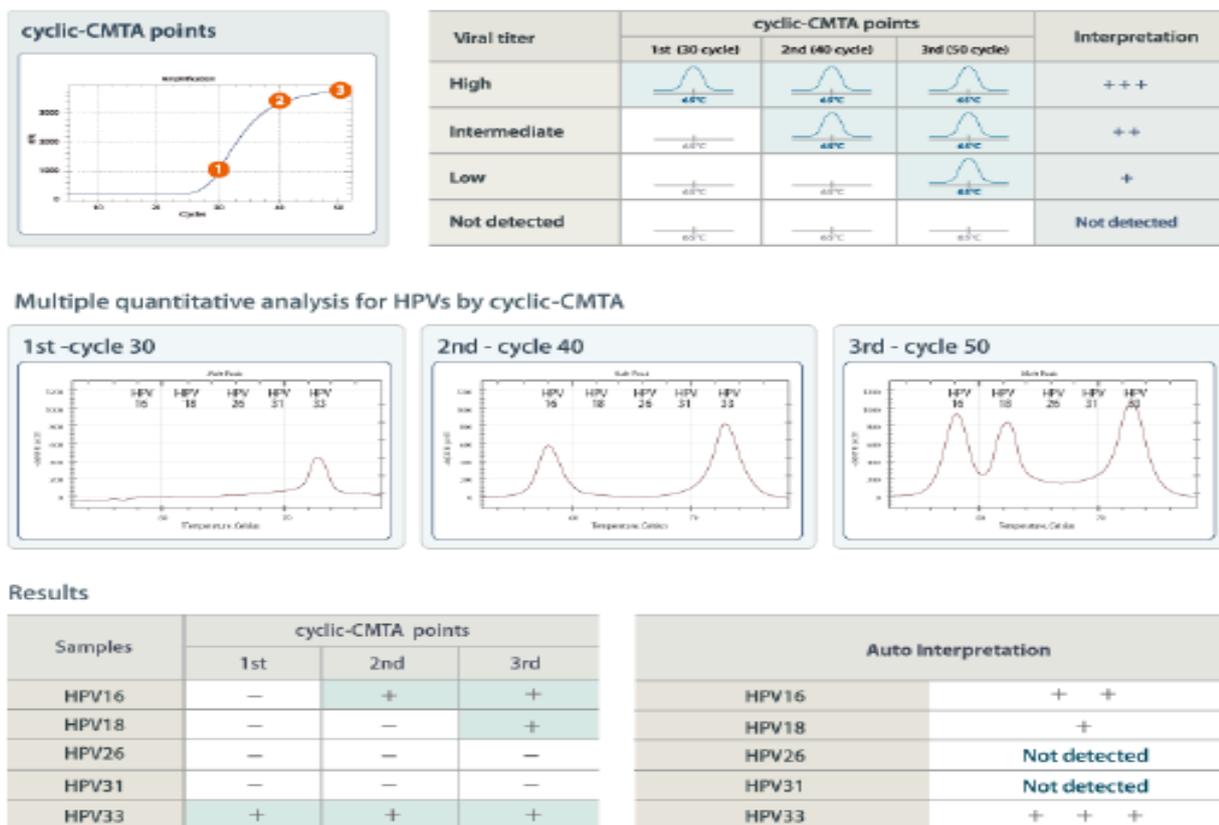


Figure 25 : Principe de la CMTA cyclique

Une analyse de la courbe de fusion est effectuée à 3 reprises (30, 40 et 50 cycles de PCR), permettant une détection semi-quantitative des VPHs détectés : titre viral élevé, intermédiaire, faible ou indétectable. *Viraltiter* : titre viral ; *High* : élevé ; *Intermediate* : intermédiaire ; *Low* : faible ; *Not detected* : indétectable

Lorsque la PCR est terminée, les données brutes des 3 lectures de fluorescence sont exportées vers le logiciel d'interprétation Seegene. La validation technique de l'analyse est réalisée en fonction du résultat PCR du contrôle interne (Tableau X)

Tableau X: Interprétation des résultats selon le contrôle interne

Résultats contrôle interne	Résultat cibles	Interprétation
+++ ou ++ ou + ou -	+++ ou ++ ou +	Cible détectée
+++ ou ++	-	Cible non détectée
+ ou -	-	Ininterprétable : mauvaise qualité du prélèvement ou présence d'inhibiteurs = Test à refaire à partir d'une nouvelle extraction

8.4 Aspect éthique :

Ce travail entre dans le cadre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus chez les femmes vivant ou non avec le VIH, par la disposition de données locales. Les résultats obtenus sont à la disposition de tous les scientifiques qui s'intéressent à ce domaine et ceci pour le bien des femmes. Une explication sur la démarche du dépistage est fournie à chaque participante. Le consentement éclairé des femmes a été obtenu avant chaque dépistage. Les noms des femmes ne figureront pas, garant du secret médical.

NB : chaque participante recevait 2000 Francs CFA en guise de compensation.

9 Saisie et analyse des données :

Nous avons fait une saisie simple des informations et les résultats des participantessur Acces 2007 et Excel 2007. L'analyse des données ont été effectuées sur le logiciel SPSS (Version 20) et Excel 2007. Le test de Khi deux a été utilisé pour déterminer si une association existe entre les variables. Un degré de signification $\leq 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

V. RESULTATS

1 Description générale de l'étude

Au total 165 participantes ont été incluses au cours de notre étude, avec un âge médian de 37 ans EI=[45-30]. Parmi elles 144 ont bénéficié d'un test moléculaire Anyplex™II VPH28 Detection (Seegene) à la recherche du VPH. Moins de la moitié était scolarisée soit 44.84% des participantes. La majorité avait été ou était mariée soit 97% des participantes avec un âge médian lors du premier mariage à 19 ans EI=[22-16] et 35% des mariées vivaient dans un régime polygamique. Cent cinquante participantes avaient fait au moins une grossesse soit 91% des participantes, avec une médiane de 4 grossesses EI=[6-2]. La moitié des participantes étaient des ménagères soit 51.39 %. Les participantes infectées par le VIH étaient au nombre de 44 soit 38.18% de notre population d'étude et étaient toutes sous traitement anti-rétroviral.

2 Prévalence de l'infection au VPH :

La prévalence de l'infection au VPH était de 75% avec des cas d'infection multiple avec différents types de VPH avec une médiane=3, EI=[5-3].

La prévalence de l'infection au VPH HR était de 63.19% avec des cas d'infection multiple chez 42%.

La prévalence de l'infection au VPH BR était de 46%.

Il y'avait une association entre l'infection au VPH HR et le type de foyer de mariage avec $p=0.04$ aussi entre l'infection au VPH HR et le statut matrimonial avec $p=0.003$

Les autres variables telles que l'âge de mariage ($p=0.72$), le régime matrimonial ($p=0.62$), le nombre de grossesse ($p=0.19$), l'utilisation d'un moyen de contraception ($p=0.55$), l'âge ($p=0.51$) n'étaient pas significativement associés à des différences de prévalence de VPH HR.

Suivant l'âge de façon croissante nous avons une prévalence de 66.7% de l'infection au VPH avant l'âge de 25 ans, suivi d'une baisse (60%) autour de la tranche d'âge [25-34 ans]. Nous avons ensuite constaté une augmentation légère mais régulière de cette prévalence au niveau de la tranche d'âge [35-44] cette tendance se poursuit jusqu'à la tranche d'âge [45-54 ans]. Puis nous avons remarqué un pic de la prévalence (71%) de l'infection au VPH HR, chez les participantes entre 55 et 65 ans.

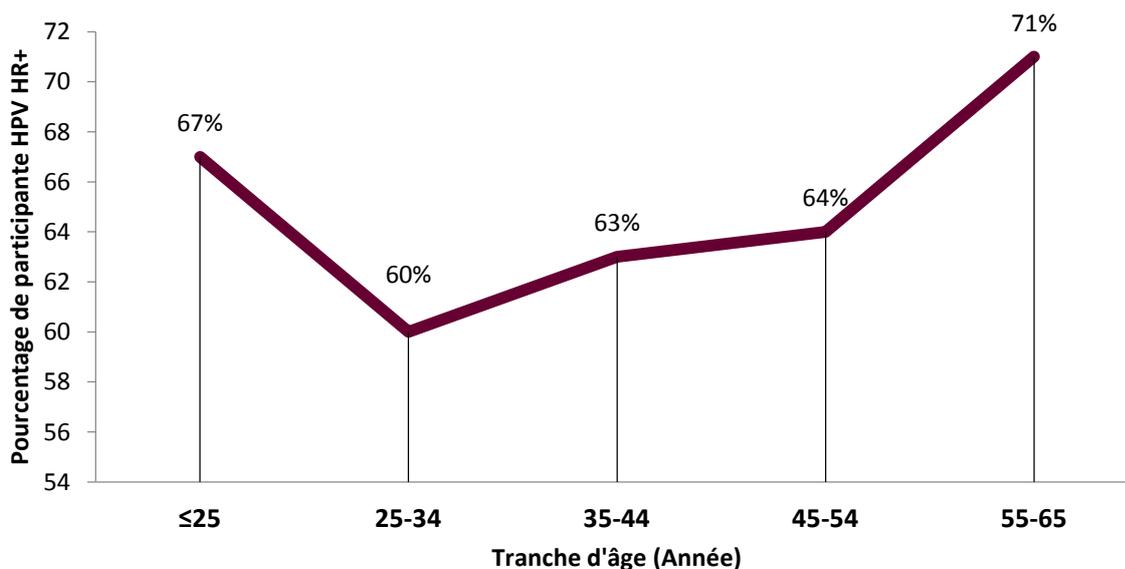


Figure 26 : Courbe de prévalence de l'infection au VPH HR en fonction de l'âge

Tableau XI: Proportion de femmes positives au VPH selon différentes variables

	N	Proportion	Proportion de femmes positives au VPH			
			VPH	VPH HR	3 IMV PH HR	4 VPH BR
Total % (n)	144	100%	75.0(108)	63 (91)	42(61)	46 (67)
Statut matrimonial %(n)			P=0.015	P=0.003	P=0.022	P=0.002
Célibataire	4	2.77	50 (2)	50 (2)	50 (2)	50 (2)
Mariée	112	77.77	70 (79)	56 (63)	36 (40)	38(43)
Veuve	24	16.66	100 (24)	96 (23)	67 (16)	79 (19)
Divorcée	4	2.77	75 (3)	75 (3)	75 (3)	75 (3)
Age de mariage (ans)% (n)			P=0.59	P=0.88	P=0.81	P=0.13
<15	7	4.86	71 (5)	71 (5)	43 (3)	71 (5)
15-17	42	29.16	73 (31)	62 (26)	38 (16)	36 (15)
≥18	91	63.19	77(70)	64(58)	44 (40)	49 (45)
Foyer Polygame %(n)			P=0.24	P=0.04	P=0.01	P=0.000
Oui	39	27.08	64 (25)	51 (20)	36 (14)	28 (11)
Non	73	50.69	74 (53)	59(43)	36 (26)	44(32)
Nombre de grossesse %(n)			P=0.22	P=0.57	P=0.84	P=0.13
0	13	9.02	69 (9)	61(8)	46 (6)	54 (7)
1-3	52	36.11	73 (38)	63 (33)	38(20)	42 (22)
4-6	53	36.80	87 (46)	68 (36)	43 (23)	56(30)
7 et plus	26	18.05	58 (15)	54 (14)	46(12)	31 (8)
Contraception %(n)			P=0.82	P=0.83	P=0.17	P=0.47
Oui	34	23.61	73 (25)	65(22)	32.35 (11)	41 (14)
Non	110	76.38	75 (83)	63 (69)	45 (50)	48(53)
Age (ans) %(n)			P=0.94	P=0.97	P=0.66	P=0.66
≤25	15	10.41	73 (11)	67 (10)	47 (7)	53 (8)
25-34	45	31.25	73 (33)	60 (27)	36 (16)	44 (20)
35-44	49	34.02	73 (36)	63 (31)	49 (24)	43 (21)
45-54	28	19.44	79 (22)	64 (18)	43 (12)	46 (13)
55-65	7	4.86	86 (6)	71 (5)	29 (2)	71 (5)
Niveau d'étude %(n)		P=0.94	P=0.81	P=0.72	P=0.89	P=0.45
Non scolarisée	75	52.08	76 (57)	65 (49)	41 (31)	41 (31)
Primaire	37	25.69	78 (29)	62(23)	40 (15)	57(21)
Secondaire	29	20.13	69 (20)	62 (18)	48 (14)	48 (14)
Supérieur	3	2.08	67 (2)	33 (1)	33 (1)	33 (1)
Profession %(n)			P=0.63	P=0.93	P=0.52	P=0.68
Fonctionnaire	6	4.17	4.53 (5)	5.49 (5)	4.92 (3)	2.99(2)
Ménagère	74	51.39	53.70 (58)	51.65 (47)	54.10 (33)	56.72 (38)
Commerçante	34	23.61	22.22 (24)	23.08 (21)	16.39 (10)	20.9 (14)
Sans emploi	3	2.08	2.78 (3)	2.2 (2)	3.28 (2)	2.99 (2)
Elève-Etudiante	10	6.94	5.56 (6)	6.59 (6)	6.56 (4)	4.48 (3)
Autre	17	11.8	11.11 (12)	10.99 (10)	14.75 (9)	11.94 (8)

VPH HR : VPH à haut risque oncogène ; VPH BR : VPH à bas risque oncogène ; IM VPH HR : infection multiple au VPH à haut risque ; N : Nombre ; %(n) : Pourcentage (nombre de participante)

5 Génotype des papillomavirus

Nous avons retrouvé 26 génotypes parmi les 28 recherchés Figure 27.

Les VPH 31 (27.77%), VPH 56 (25%) et VPH82 (21.52%) sont, par ordre de fréquence, les plus observés dans notre population d'étude. Les VPH16 et VPH18 responsables de 70% des cancers du col (7) ont été retrouvés respectivement chez 9.72% et 7.63% des participantes. Les VPH69 et VPH11 n'ont pas été rencontrés sur les échantillons examinés.

Le VPH 56 est le second le plus fréquent et oncogène chez les participantes mais n'est couvert par aucun des vaccins disponibles actuellement.

La vaccination ne couvre pas 22.5% des génotypes oncogènes retrouvés (VPH 35, 39, 51, 56, 59, 66) au cours de notre étude.

La figure 28 illustre la fréquence des VPH HR de façon décroissante.

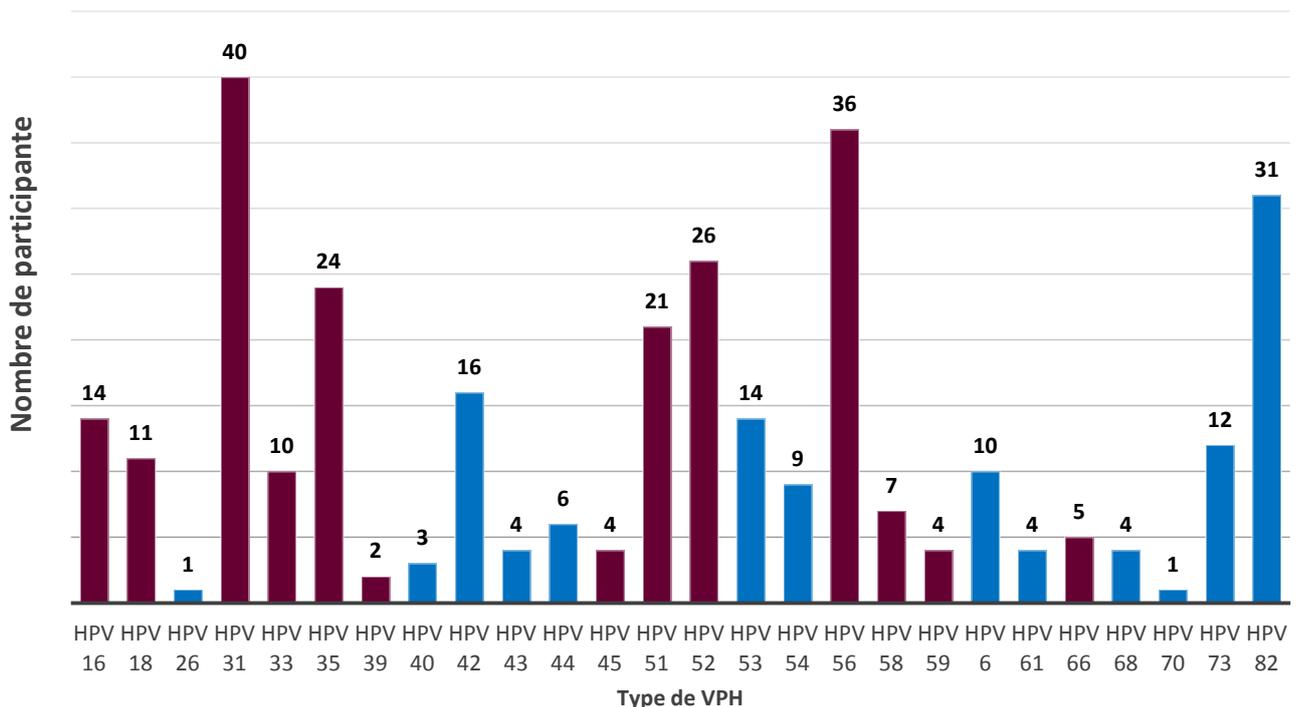


Figure 27 : Différents génotypes et leur fréquence

■ VPH à haut risque ■ VPH à bas risque HPV : VPH

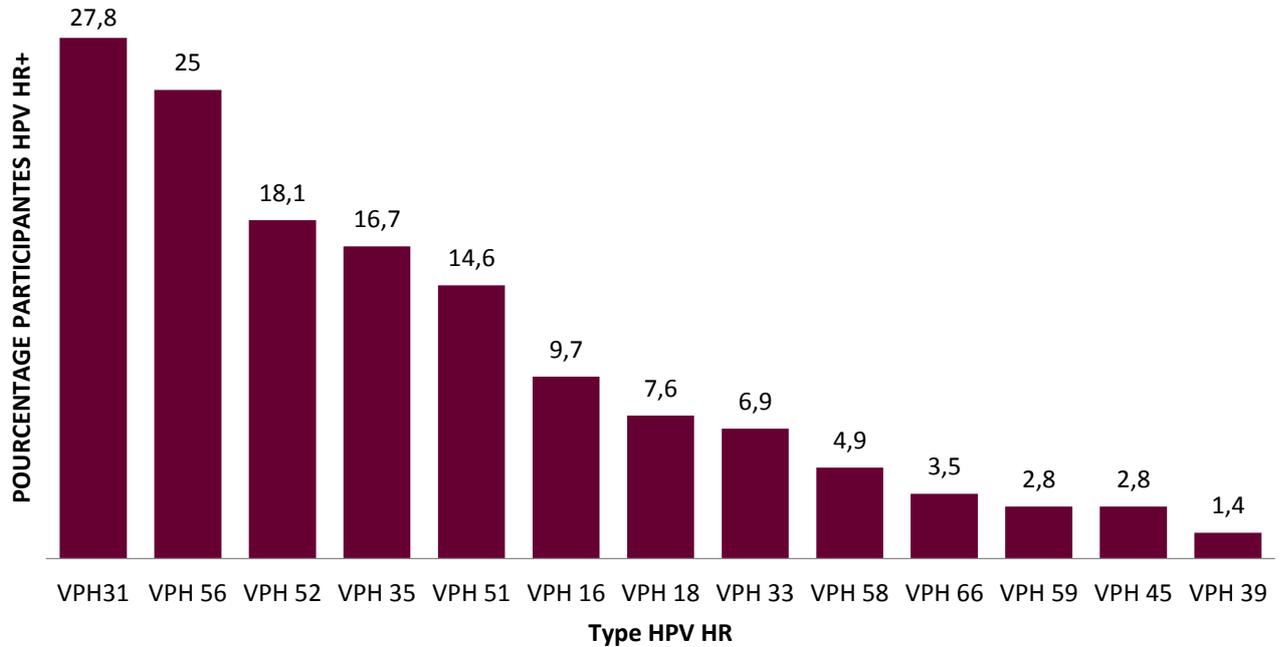


Figure 28 : Fréquence décroissante VPH HR

6 Fréquence de l'infection au VPH selon le statut sérologique au VIH

La fréquence de l'infection au VPH chez les participantes infectées par le VIH était de 91% contre 67% chez celles non infectées ($p=0.04$). L'infection au VPH HR était plus fréquente chez celles infectées par le VIH, 84% contre 61% ($p=0.01$). Les cas d'infections multiples au VPH HR y étaient également plus fréquentes chez celles infectées par le VIH 57% contre 43% ; $p=0.018$.

La fréquence du VPH 16 était de 13.6% chez les participantes infectées par le VIH et de 8.3% parmi les non infectés.

La fréquence du VPH 18 était de 13.6% chez les participantes infectées par le VIH et de 4.2% chez celles non infectées.

Le VPH 35 était le plus fréquent parmi les participantes infectées par le VIH soit chez 31.8%. Le VPH 31 était le plus fréquent parmi les participantes non infectées par VIH soit chez 27.1%.

Le Tableau XII donne un aperçu global de l'infection au VPH selon le statut sérologique au VIH. La figure 29 quant à elle présente la fréquence de l'infection au VPH HR selon le type, chez les participantes séropositives au VIH et de façon décroissante

Tableau XII: Répartition de l'infection au VPH selon le statut sérologique à VIH

	Statut VIH		Total
	Positif	Négatif	
Total	44	96	140
VPH	P=0.04		
Positif (%)	40 (91%)	64 (67%)	104
Négatif	4 (9%)	32 (33%)	36
VPH HR	P=0.050		
Positif	34(77%)	54(56%)	88
Négatif	10 (23%)	42 (44%)	52
IM VPH HR	P=0.018		
Positif	25 (57%)	33 (34%)	58
Négatif	19(43%)	63 (66%)	82
Génotype VPH HR			
VPH16	6(13,6%)	8(8,3%)	14
VPH 66	3(6,8%)	2(2,1%)	5
VPH 56	11(25,0%)	23(24%)	34
VPH 52	11(25%)	14(14,6%)	25
VPH 59	1(2,3%)	2(2,1%)	3
VPH 58	5(11,4%)	2(2,1%)	7
VPH 45	2(4,5%)	2(2,1%)	4
VPH 51	11(25%)	10(10,4%)	21
VPH 18	6(13,6%)	4(4,2%)	10
VPH 39	1(2,3%)	1(1%)	2
VPH 31	12(27,3%)	26(27,1%)	38
VPH 33	5(11,4%)	5(5,2%)	10
VPH 35	14(31,8%)	10(10,4%)	24

VPH HR : VPH à haut risque ; IM VPH HR : Infection multiple au VPH

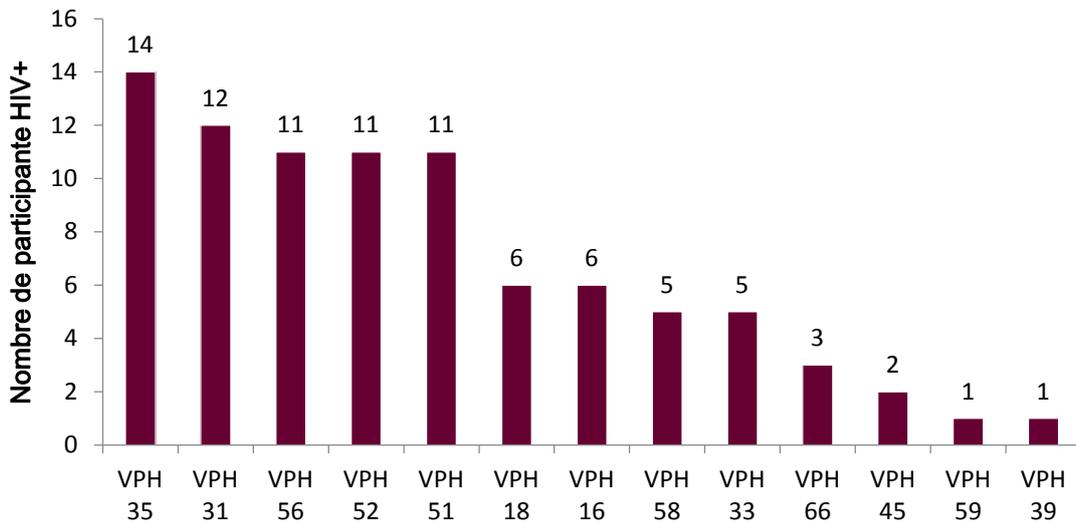


Figure 29 : Fréquence décroissante VPH HR chez les séropositives

7 Lésions histologiques et infection au VPH HR

- La prévalence du carcinome épidermoïde était de 0.60% parmi les 165 participantes.
- La prévalence des lésions précancéreuses était de 6.06% (3.63% pour la CIN1 et 2.42% pour la CIN2+).
- Parmi les participantes avec un test IVA/IVL anormal la fréquence de la CIN1 de la CIN2+ et du Carcinome épidermoïde était respectivement de 30%, 20% et 5%
- La fréquence de l'infection au VPH était de 77.41% chez les participantes négatives au test visuel IVA/IVL contre 60% chez celles positives au test IVA/IVL.
- La fréquence de l'infection au VPH HR était de 64.2% chez les participantes négatives au test visuel IVA /IVL contre 55% chez les celles positives au test.
- Les VPH16 et VPH18 ont été retrouvés respectivement chez 10% et 8% des participantes qui étaient négatives au test IVA/IVL contre 10% et 5% chez celles positives au test IVA/IVL.
- Le VPH31 (le plus fréquent dans notre étude) était retrouvé chez 28% des participantes négatives au test IVA/IVL contre 25% chez celles positives.
- Les VPH35 et VPH58 étaient présents chez 20% des participantes positives au test visuel IVA/IVL contre respectivement 16 % et 2% chez celles négatives à ce test.

Le cas de carcinome épidermoïde était infecté par le VPH31 et le VPH 56 mais non infecté par le VIH.

Seule une des participantes ayant une lésion précancéreuse était infectée par le VIH, les autres n'étaient pas infectées par le VIH. Le Tableau XIII illustre ce qui a été dit précédemment.

Tableau XIII: Répartition du génotype VPH HR selon l'histologie et le statut VIH

	IVA/IVL NORMAL		IVA/IVL ANORMAL					TOTAL	
	N=124		CIN1	CIN2+	CE	Autre	Total		144
	N	%	6 (30%)	4 (20%)	1(5%)	9 (45%)	(N=20)		
	N	%	n	n	n	N	n	%	
VPH	96	77.4	5	1	1	5	12	60	108
VPH HR	80	64.5	5	1	1	4	11	55	91
16	12	9.68	1	0	0	1	2	10	14
18	10	8.06	0	0	0	1	1	5	11
31	35	28.22	2	0	1	2	5	25	40
33	9	7.26	1	0	0	0	2	10	10
35	20	16.13	2	1	0	1	4	20	24
39	2	1.61	0	0	0	0	0	0	2
45	4	3.22	0	0	0	0	0	0	4
51	19	15.32	1	0	0	1	2	10	21
52	25	20.16	1	0	0	0	1	5	26
56	34	27.41	0	0	1	1	2	10	36
58	3	2.42	2	0	0	2	4	20	7
59	4	3.23	0	0	0	0	0	0	4
66	2	1.61	2	0	0	1	3	15	5
VIH+	40	90.9	1	0	0	3	4	9.09	44
VIH-	80	83.33	5	4	1	6	16	16.66	96

CIN1 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 1 ; CIN2+ : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 2 et/ou 3 ; CE : carcinome épidermoïde ; VIH+ : infectée par le VIH, VIH- : non infectée par le VIH

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Notre étude rapporte pour la première fois la distribution de l'infection et du type de VPH selon le statut sérologique au VIH chez les femmes au Mali ; particulièrement à Sikasso.

De nombreuses études(61–77) réalisées à travers le monde ont montré une fréquence plus élevée de l'infection au VPH HR chez les femmes infectées par le VIH.

➤ Prévalence de l'infection au VPH HR

Parmi les 144 participantes, qui ont bénéficié du test moléculaire à la recherche du VPH au cours de notre étude, la prévalence de l'infection au VPH HR était de 63% et celle de l'infection multiple à VPH HR était de 42%. Dartell et al (62) « en 2012 en Tanzanie sur 3339 participantes dont 334 participantes infectées par le VIH et 3005 non infectées » ont trouvé une prévalence de 20.1% de l'infection à VPH HR. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'ils ont inclus en proportion trois fois moins de participantes infectées par le VIH que notre dans étude ; chez qui la fréquence de l'infection VPH HR est plus élevée. J.-M. Kriek et al.(78) « en 2016 à Cape Town, Afrique du sud, sur 165 participantes dont 72 non infectées par le VIH et 93 infectées par le VIH » ont trouvé une prévalence de 33.3%de l'infection à VPH HR ; cette différence peut s'expliquer par la sensibilité différente de la technique utilisée et aussi par le fait que la distribution de la prévalence de l'infection à VPH est différente d'une région à une autre. Ezechi et al.(79) « en 2014 à Ogun et Lagos, Nigéria, sur 515 participantes dont 220 étaient infectées par le VIH et 295 non infectées par le VIH » ont trouvé une prévalence de 19.6% de l'infection au VPH HR.

▪ Distribution de l'infection au VPH HR en fonction de l'âge

Suivant l'âge de façon croissante nous avons une prévalence de 66.7% de l'infection au VPH chez les moins de 25 ans, suivi d'une baisse (60%) autour de la tranche d'âge [25-34 ans]. Nous avons ensuite constaté une augmentation légère mais régulière de cette prévalence au niveau de la tranche d'âge [35-44] cette tendance se poursuit jusqu'à la tranche d'âge [45-54 ans]. Puis nous avons remarqué un pic de la prévalence (71%) de l'infection au VPH HR, chez les participantes entre 55 et 65 ans.

Dartel et al(62) suivant l'âge de façon croissante avaient eu une prévalence de 24.6% de l'infection au VPH HR chez les moins de 25 ans, suivi d'une hausse au niveau de la tranche d'âge [25-29]. S'en avait ensuite été accompagné d'une baisse constante jusqu'à atteindre 11.7% chez les participantes âgées entre 50-59ans. Le pic de prévalence ,28.6%, était constaté chez les 60 ans et plus.

En termes de pourcentage nos résultats sont différents ; cela peut s'expliquer par le fait que nous avons inclus trois fois plus de participantes séropositives ce qui augmente nos prévalences. Sur la tendance nos deux études ont constaté le pic de la fréquence de l'infection au VPH HR chez les plus âgées. Cela peut s'expliquer par la ménopause à l'origine de la fragilisation de la muqueuse du col de l'utérus favorisant ainsi l'infection

- Prévalence en fonction de l'utilisation ou non de la contraception

Soixante-cinq pour cent (22/34) des participantes utilisant un moyen de contraception étaient positives au VPH HR contre 63% (69/110) n'utilisant pas de moyen de contraception. Obiri-Yeboah et al (66) ont trouvé une fréquence de l'infection VPH HR chez 63.5% des participantes utilisant un moyen de contraception contre 67% chez celles n'utilisant aucun moyen de contraception. Nos résultats sont similaires

- Statut VIH

La prévalence de l'infection à VPH HR était de 84% chez les participantes infectées au VIH contre 61% chez celles non infectées. En 2017 Obiri-Yeboah et al(66) au Ghana avaient trouvés une prévalence de 65.6% chez celles infectées par le VIH contre 30.2% chez les non infectées. Une étude réalisée en 2016 par D.D. Yar et al (61), à Kumasi South Hospital utilisant la même méthode de diagnostic que la nôtre, avait trouvé une prévalence de l'infection à VPH HR de 77.4% chez les participantes infectées au VIH contre 41.6% chez celles non infectées. En 2014 Ezechi et al (79) au Nigéria avaient trouvé 24.5% chez les participantes infectées par le VIH et 15.9% chez celles non infectées. Tous ces résultats montrent une fréquence plus élevée de l'infection PVH HR chez les femmes infectées par le VIH. Ezechi et al (79) ont trouvé une fréquence de l'infection à VPH HR de 8.2% chez les VIH+ et 3.9% chez les VIH-. Il existe dans tous les cas une fréquence plus élevée chez les participantes VIH+ par contre une différence significative de fréquence existe entre notre étude et celle de Ezechi et al qui ont trouvé

une fréquence plus faible qui peut s'expliquer par la méthode de diagnostic utilisée, la population d'étude et aussi par le nombre de VPH HR recherché.

Nous avons retrouvé une prévalence plus élevée de l'infection multiple à VPH HR chez les participantes infectées par le VIH avec une fréquence de 68% contre 35% chez celles non infectées par le VIH. Obiri-Yeboah et al(66) ont trouvé également une prévalence élevée de l'infection multiple à VPHHR chez leurs participantes infectées par le VIH soit 60.6% contre 21.3% chez celles non infectées par le VIH.

➤ Génotype VPH HR

Parmi les VPH HR, dans notre étude, le VPH31 était le plus fréquent (27.8%), suivi de VPH56 (25%) et VPH 52(18.05%) ; il n'existe encore pas de vaccin contre VPH56 .D. D. Yar et al(61) avaient trouvé par ordre de fréquence le VPH58 (19%), VPH35 (16%) et VPH31 (14%), Obiri-Yeboah et al(66) avaient quant à eux trouvé le VPH35 (17%) comme type le plus fréquent suivi du VPH58 (15%) et VPH52 (14.4%).

Les types VPH16 et VPH18 ont été retrouvés, au cours de notre étude, respectivement chez 9.7% et 7.6% des participantes. D. D. Yar et al(61) avaient trouvé le VPH16 chez 7.7 % et le VPH18chez 8.7% de leurs participantes. Une étude réalisée en 2010 au CHU Gabriel TOURE (Mali) par Dolo et al(64) avaient trouvé une fréquence de 2.8% (VPH16) et 2.3% (VPH18) cette faible fréquence peut s'expliquer par la méthode de sélection des participantes où seules les participantes qui avaient les moyens de réaliser le test pour la recherche VPH l'ont fait.

Parmi les HIV+ les génotypes VPH 35 (31.8%), VPH 31 (27.3%) et VPH 51-52-56 (25%) ont été les plus observés. Yar et al (61) ont trouvé chez les VIH+ par ordre de fréquence le VPH 58 (26.4%-28/107), VPH 35 (21.5%-23/107) et VPH 31 (20.6%-22/107)

➤ Répartition selon le test IVA/IVL et l'histologie

La prévalence des lésions précancéreuses était de 6.06% (10/165)

Vingt participantes étaient positives au test visuel IVA/IVL soit 12.12% (20/165) des participantes.

Une étude réalisée au cambodge par Thay et al(76) incluant 129 participantes VIH+ et 121 VIH- avaient trouvé un test IVA/IVL positif chez 14.8% (37/250) des participantes. Ce résultat est similaire au nôtre.

Le test IVA/IVL était positif chez 9.09% des participantes infectées par le VIH et chez 16.66% des participantes non infectées. Jaquet et al (81) en 2012 (Côte d'Ivoire) ont trouvé une fréquence de 9% chez leurs participantes infectées par le VIH et 3.9% chez celles non infectées par le VIH. Cette différence peut s'expliquer par le fait que nos participantes séropositives sont dépistées, suivies et traitées régulièrement contre les lésions précancéreuses.

Parmi les participantes infectées par le VIH seule une patiente présentait une lésion précancéreuse (CIN1) soit 2.27% (1/44) ; nous n'avons pas retrouvé de LEIHG (CIN2+ et carcinome) chez les participantes VIH+. Parham GP et al (82) ont apporté une fréquence de la LEIHG chez 32.6% (49/150) des participantes infectées par le VIH. Cette importante différence peut s'expliquer par l'efficacité de la prise en charge de nos participantes qui bénéficient régulièrement du test de dépistage et traitement des lésions précancéreuses.

VII. CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est une maladie qu'on peut prévenir mais reste dans notre contexte une cause principale de mortalité chez la femme plus particulièrement chez celles vivant avec le VIH. L'infection par les papillomavirus à haut risque oncogène, dont nous avons trouvé une prévalence élevée au cours de notre étude soit 69.4%, est un facteur indispensable dans la survenue de ce cancer.

La lutte passe par la sensibilisation et le dépistage des femmes avec bonne couverture géographique.

La prévention primaire passe par des modes de vie sains et la vaccination contre les papillomavirus à haut risque, cette dernière nécessite au moins la connaissance des souches oncogènes les plus fréquentes dans notre pays pour une lutte efficace contre cette maladie.

VIII. RECOMMANDATIONS

- Aux autorités politico-administratives et sanitaires :
 - Doter les laboratoires des Centres Hospitalo-universitaires des moyens de diagnostic des VPH ;
 - Mettre en place un programme de dépistage et de prise en charge du cancer du col de l'utérus ;
 - Former les agents de santé dans le cadre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus.
- A la population :
 - S'adresser aux agents de centres de santé les plus proches pour les problèmes de santé et en matière d'information sur la santé ;
 - Se faire dépister pour le cancer du col de l'utérus et le VIH
- Aux agents de santé :
 - Avoir le réflexe de recommander le dépistage du cancer du col à toutes les femmes et le test du VIH ;
 - Être un informateur auprès de ses sœurs, mères, cousines, tantes et grand-mères et au sein de sa communauté sur l'importance du dépistage dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus.

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer today [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. L'Afrique progresse vers l'objectif d'éliminer le cancer du col de l'utérus [Internet]. Regional Office for Africa. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/lafrique-progresse-vers-lobjectif-deliminer-le-cancer-du-col-de-luterus>
3. Traore M, Sanogo M, Diallo G, Alou M, Sall MB, Sangare MS, et al. FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2004-2005. :96.
4. TRAORE S. Le dépistage des Néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus par l'inspection visuelle à l'acide acétique et au lugol. A propos de 4632 femmes dépistées dans le district de Bamako. [Internet] [Thèse de Doctorat]. [CHU Gabriel TOURE]: USTTB, Mali: FMOS; 2005. Disponible sur: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2005/med/pdf/05M13.pdf>
5. Sankaranarayanan R, Wesley RS. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia. Vol. 41. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2003.
6. Organisation mondiale de la santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus: guide des pratiques essentielles. [Internet]. 2017 [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254713/1/9789242548952-fre.pdf?ua=1>
7. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
8. Dangou J-M, Keïta N, Mbaye K, de la Santé OM, régional de l'Afrique B, Dangou J-M. Prévention et management du cancer du col utérin en Guinée. African Health Monitor. 2012;15:15–21.
9. Comité régional de l'Afrique 60. Le cancer du col de l'utérus dans la Région africaine de l'OMS : situation actuelle et perspectives [Internet]. OMS. Bureau régional de

l'Afrique; 2011 mai [cité 1 janv 2019]. Report No.: AFR/RC60/6. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/1730>

10. Clifford G, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 17 sept 2005;366(9490):991-8.
11. hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13.pdf>
12. UCLOUVAIN FDP Virologie [Internet]. Initiation à la virologie. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/exemples-choisis/papillomavirus>
13. Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. /data/revues/03682315/00290001/13/ [Internet]. 3 août 2008 [cité 6 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/113912>
14. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 avr 2008;36(4):430-40.
15. RAPPILARD A. Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus [Thèse de Doctorat]. Lyon 1, France: Université Claude BERNARD; 2010.
16. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 juin 2004;324(1):17-27.
17. CHENOUCARD R. Le test HPV urinaire proposé comme alternative au frottis cervico-utérin. Suivi virologique et gynécologique à deux ans d'une première campagne de dépistage (Etude CAPU2) [Thèse de Doctorat]. Angers, France: Université Angers; 2016.
18. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: this publication represents the views and expert

opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 03 March 2009. Lyon: IARC; 2012. 475 p.

19. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). Revue Francophone des Laboratoires. 1 oct 2008;2008(405):23-5.
20. Aspects cliniques bénins de l'infection à papillomavirus humains (HPV) [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2007 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/aspects-cliniques-benins-de-linfection-a-papillomavirus-humains-hpv/>
21. Jacquin E, Guenat D, Riethmuller D, Mougin C, Prétet J-L. New viral biomarkers of human papillomavirus-associated cervical lesions. 1 juill 2014;18:637-44.
22. 123bio.net - Revues - Papillomavirus et régulation transcriptionnelle [Internet]. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/12.html>
23. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod A-Z. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. Revue Francophone des Laboratoires. 1 oct 2008;2008(405):35-42.
24. Infections sexuellement transmissibles [Internet]. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
25. Moscicki A-B. Impact of HPV infection in adolescent populations. J Adolesc Health. déc 2005;37(6 Suppl):S3-9.
26. Winer R, Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 157: 218-26. American Journal of Epidemiology. février 2003;157:218-26.
27. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 22 juin 2006;354(25):2645-54.
28. Riethmuller PD. Epidémiologie des pathologies à papillomavirus humains et distribution des génotypes dans le monde et en France. :20.

29. Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, et al. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig.* sept 2005;12(6):440-4.
30. Sanjosé S de, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 1 juill 2007;7(7):453-9.
31. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 15 déc 2010;202(12):1789-99.
32. Schluterman NH, Sow SO, Traore CB, Bakarou K, Dembelé R, Sacko F, et al. Differences in patterns of high-risk human papillomavirus infection between urban and rural low-resource settings: cross-sectional findings from Mali. *BMC Women's Health.* 6 févr 2013;13(1):4.
33. Mougín C, Dalstein V. Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Bio trib mag.* 1 mars 2004;9(1):16-8.
34. La prévention du cancer du col utérin | A.M.U.B. [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.amub.be/revue-medicale-bruxelles/article/la-prevention-du-cancer-du-col-uterin-1107>
35. CENTRE D'INFORMATION SUR LE VPH [Internet]. [cité 6 déc 2019]. Disponible sur: <https://hpvcentre.net/references.php>
36. Akom E, Venne S, Institut national de santé publique du Québec. L'infection au virus du papillome humain (VPH) recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique: ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications [Internet]. Montréal: Institut national de santé publique; 2003 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/50417>
37. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K-L, Barr E. Incidence and Duration of Cervical Human Papillomavirus 6, 11, 16, and 18 Infections in Young Women: An

Evaluation from Multiple Analytic Perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 avr 2007;16(4):709-15.

38. Kanodia S, Raff L, Kast W. Mechanisms Used by Human Papillomaviruses to Escape the Host Immune Response. *Current cancer drug targets.* 1 mars 2007;7:79-89.
39. AIT EI HADJ F. Dépistage du papillomavirus dans la région de Marrakech [Internet] [Thèse de Doctorat]. [Hôpital militaire Avicenne de Marrakech]: Université CADI AYYAD; 2019 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these09-19.pdf>
40. Clavel C, Dalstein V, Birembaut P. Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ? *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 oct 2008;2008(405):57-65.
41. Hantz S, Alain S, Denis F. [Antipapillomavirus vaccination]. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 2008;32(5):NaN-NaN.
42. Émile C. Infection à papillomavirus (HPV), cancer de l'utérus et vaccination. *Option/Bio.* 1 avr 2009;20(417):10-1.
43. High-risk human papillomavirus E6 protein has two distinct binding sites within p53, of which only one determines degradation. | *Journal of Virology* [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://jvi.asm.org/content/70/7/4509.long>
44. Heck DV, Yee CL, Howley PM, Münger K. Efficiency of binding the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of the human papillomaviruses. *PNAS.* 15 mai 1992;89(10):4442-6.
45. Td K, Dc C, L H, Kr C. Expression of HPV16 E6 or E7 increases integration of foreign DNA. *Oncogene.* 1 juill 1996;13(2):427-31.
46. Zhou C, Tuong ZK, Frazer IH. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System. *Front Oncol* [Internet]. 2019 [cité 12 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00682/full>

47. FMPMC-PS - Gynécologie - Niveau DCEM2 [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.21.html#ID-282>
48. ROBERT F. Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire [Internet] [Thèse de Doctorat]. Poitiers, FRANCE:Université de poitiers; 2016. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/56043ac5-83b2-4ec3-8159-955c4347c1f6>
49. Sellors JW, Sankaranarayanan R, Centre international de recherche sur le cancer. Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales manuel à l'usage des débutants. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer; 2004.
50. Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1 mars 1953;6(2):224-35.
51. Boulanger J, Fauvet R, Urrutiaguer S. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007;35:764-71.
52. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. avr 1993;12(2):186-92.
53. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 1 sept 1990;38(3):377-82.
54. Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A, Fordyce EJ. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol*. 15 sept 2001;154(6):544-56.
55. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Minkoff H, Levine AM, Henry D, et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with HIV. *Cancer*. 1 févr 2009;115(3):524-30.

56. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, Sanjose S de, Mayaud P, Qiao Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*. 1 janv 2018;5(1):e45-58.
57. Brun J-L, Riethmuller D. Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. /data/revues/03682315/00360007/631/ [Internet]. 29 mars 2008 [cité 4 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/132994>
58. SchemaActionVaccinHPV.jpg — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 26 mars 2019]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/pageaccueilvaccins/vaccins-anti-hpv/schemaactionvaccinhpv.jpg/view>
59. gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_fr.pdf
60. Guide D'introduction Du Vaccin Anti-pvh Dans Les Programmes Nationaux De Vaccination. World Health Organization; 2017.
61. Yar DD, Salifu SP, Darko SN, Annan AA, Gyimah AA, Buabeng KO, et al. Genotypic characterisation of human papillomavirus infections among persons living with HIV infection; a case–control study in Kumasi, Ghana. *Tropical Medicine & International Health*. 1 févr 2016;21(2):275-82.
62. Dartell M, Rasch V, Kahesa C, Mwaiselage J, Ngoma T, Junge J, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution in 3603 HIV-Positive and HIV-Negative Women in the General Population of Tanzania: The PROTECT Study. *Sexually Transmitted Diseases*. mars 2012;39(3):201-8.
63. Ursu RG, Onofriescu M, Luca A, Prisecariu LJ, Sălceanu SO, Nemescu D, et al. The Need for Cervical Cancer Control in HIV-Positive and HIV-Negative Women from

Romania by Primary Prevention and by Early Detection Using Clinically Validated HPV/DNA Tests. PLoS ONE. 1 janv 2015;10(7):e0132271.

64. Ndizeye Z, Broeck DV, Lebelo RL, Bogers J, Benoy I, Geertruyden J-PV. Prevalence and genotype-specific distribution of human papillomavirus in Burundi according to HIV status and urban or rural residence and its implications for control. PLoS ONE. 1 janv 2019;14(6):e0209303.
65. Marie-Claude C, Kimberly P, S SE, Neth S, Keo S, John K, et al. Cervical human papillomavirus infection among young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia: prevalence, genotypes, risk factors and association with HIV infection. BMC Infectious Diseases. 1 juill 2012;12(1):166.
66. Obiri-Yeboah D, Akakpo PK, Mutocheluh M, Adjei-Danso E, Allornuvor G, Amoako-Sakyi D, et al. Epidemiology of cervical human papillomavirus (HPV) infection and squamous intraepithelial lesions (SIL) among a cohort of HIV-infected and uninfected Ghanaian women. BMC Cancer. 16 oct 2017;17(1):688.
67. Whitham HK, Hawes SE, Chu H, Oakes JM, Lifson AR, Kiviat NB, et al. A Comparison of the Natural History of HPV Infection and Cervical Abnormalities among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Senegal, Africa. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 juin 2017;26(6):886-94.
68. Akarolo-Anthony SN, Al-Mujtaba M, Famooto AO, Dareng EO, Olaniyan OB, Offiong R, et al. HIV associated high-risk HPV infection among Nigerian women. BMC Infect Dis. déc 2013;13(1):1-6.
69. Menon S, Wusiman A, Boily MC, Kariisa M, Mabeya H, Luchters S, et al. Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 1 janv 2016;11(10):e0163965.
70. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. Journal of the International AIDS Society. 1 juin 2018;21(6):e25110.

71. Camargo M, Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Sánchez R, Pineda-Peña AC, Sussmann O, et al. Association of HIV status with infection by multiple HPV types. *Tropical Medicine & International Health*. 1 nov 2018;23(11):1259-68.
72. Nyasenu YT, Gbeasor-Komlanvi FA, Ehlan A, Issa SA-R, Dossim S, Kolou M, et al. Prevalence and distribution of Human Papillomavirus (HPV) genotypes among HIV infected women in Lomé, Togo. *PLOS ONE*. févr 2019;14(2):e0212516.
73. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 27 mars 2018;32(6):795-808.
74. Mudini W, Palefsky JM, Hale MJ, Chirenje MZ, Makunike-Mutasa R, Mutisi F, et al. Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Cervical Carcinoma in HIV-Seropositive and HIV-Seronegative Women in Zimbabwe. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 sept 2018;79(1):e1.
75. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, Mandaliya K, Temmerman M, Ryan C, et al. Type-Specific Human Papillomavirus Prevalence, Incident Cases, Persistence, and Associated Pregnancy Outcomes Among HIV-Infected Women in Kenya. *Sexually Transmitted Diseases*. août 2019;46(8):532.
76. Thay S, Goldstein A, Goldstein LS, Govind V, Lim K, Seang C. Prospective cohort study examining cervical cancer screening methods in HIV-positive and HIV-negative Cambodian Women: a comparison of human papilloma virus testing, visualization with acetic acid and digital colposcopy. *BMJ Open*. 1 févr 2019;9(2):e026887.
77. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer*. 23 mai 2006;6:135.
78. Kriek J-M, Jaumdally SZ, Masson L, Little F, Mbulawa Z, Gumbi PP, et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology*. 1 juin 2016;493:247-54.

79. Ezechi OC, Ostergren PO, Nwaokorie FO, Ujah IAO, Odberg Pettersson K. The burden, distribution and risk factors for cervical oncogenic human papilloma virus infection in HIV positive Nigerian women. *Virology Journal*. 15 janv 2014;11(1):5.
80. DOLO A. Etude de l'infection ccervicale à papillomavirus humain au Centre Hospitalier Universitaire GABRIEL TOURE du District de Bamako [Thèse de Doctorat]. [CHU Gabriel TOURE]: USTTB, Mali: FMOS; 2014.
81. Jaquet A. Cancers du col de l'utérus et infection à VIH en Afrique de l'Ouest : Epidémiologie descriptive, déterminants et dépistage [Internet] [thesis]. Bordeaux 2; 2012 [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2012BOR21979>
82. Parham GP, Sahasrabuddhe VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM, et al. Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of the cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecol Oncol*. déc 2006;103(3):1017-22.

X. ANNEXES

Annexe 1 : Classification FIGO des carcinomes du col utérin

Stade I Le carcinome de Stade I est strictement limité au col utérin. On ne doit pas prendre en compte l'extension au corps utérin. Le diagnostic à la fois des Stades IA1 et IA2 doit être fait à partir de l'examen microscopique d'un prélèvement tissulaire, de préférence un cône qui englobe la lésion entière.

- **Stade IA** : Cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion est limitée à l'invasion stromale mesurée ne dépassant pas 5mm en profondeur et 7 mm en largeur.
- **Stade IA1**: L'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.
- **Stade IA2**: L'invasion mesurée dans le stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.
- **Stade IB**: Soit les lésions cliniques sont limitées au col, soit les lésions infracliniques sont plus importantes que dans le Stade IA. Toute lésion macroscopiquement visible même avec une invasion superficielle est classée cancer de Stade IB.
- **Stade IB1**: Lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm.
- **Stade IB2**: Lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm.

Stade II Le carcinome de Stade II s'étend au-delà du col, mais sans atteindre les parois pelviennes. Il affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.

Stade IIA: Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.

- **Stade IAB**: Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.

Stade III Le carcinome de Stade III s'est étendu à la paroi pelvienne. A l'examen rectal, il n'existe pas de zone non envahie par le cancer entre la tumeur et la paroi pelvienne. La tumeur touche le tiers inférieur du vagin. Tous les carcinomes provoquant une hydronéphrose ou un rein muet, sont des cancers de Stade III.

- **Stade IIIA:** Pas d'extension à la paroi pelvienne, mais atteinte du tiers inférieur du vagin.
- **Stade IIIB:** Extension à la paroi pelvienne, hydronéphrose ou rein muet.

Stade IV Le carcinome de Stade IV s'est étendu au-delà du petit bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie et/ou du rectum.

- **Stade IVA:** Extension de la tumeur aux organes pelviens adjacents.
- **Stade IVB:** Extension aux organes distants.

Annexe 2 : Prévalence de l'infection au VPH parmi les femmes avec cytologie normale en Afrique par pays et par étude

Pays	Etude	Age	N	% (95% IC)
Algérie	Hammouda 2011a	15–65	732	5.3 (3.9–7.2)
	Hammouda 2005 (Algiers)	31–80	133	10.5 (6.4–16.9)
Benin	Piras 2011b	15–70	258	26.7 (21.7–32.5)
Cameroun	Untiet 2014 (Yaoundé)c	20–89	694	16.7 (14.1–19.7)
Congo	Sangwa–Lugoma 2011d	≥30	1,138	8.7 (7.2–10.5)
	Hovland 2010 (Bukavu)	–	287	13.9 (10.4–18.4)
Côte d'Ivoire	La Ruche 1998 (Abidjan)	20–50	194	16.5 (11.9–22.4)
	La Ruche 1998 (Abidjan)	20–50	120	27.5 (20.3–36.1)
	Adjorlolo–Johnson 2010 (Abidjan)	23–69	110	29.1 (21.4–38.2)
Egypte	Abdel Aziz 2006 (Cairo)	20–60	156	10.3 (6.4–16.0)
Ethiopie	Leyh–Bannurah 2014 (Gurage)c	15–64	537	17.5 (14.5–20.9)
	Ruland 2006 (Gurage)c	18–65	189	15.9 (11.4–21.8)
Gabon	Si–Mohamed 2005 (Libreville)c	18–44	195	41.5 (34.9–48.6)
Gambia	Wall 2005 (Farafenni)	15–54	576	11.5 (9.1–14.3)
Guinea	Keita 2009 (Conakry)	15–64	752	47.9 (44.3–51.4)
Kenya	Temmerman 1999 (Nairobi)c	19–54	513	17.0 (14.0–20.4)
	De Vuyst 2010 (Mombasa)	≥15	454	40.3 (35.9–44.9)
	De Vuyst 2003 (Nairobi)	25–55	369	38.8 (33.9–43.8)
	Yamada 2008 (Nairobi)c	16–61	333	16.8 (13.2–21.2)
	Maranga 2013 (Nairobi)	21–50	101	41.6 (32.5–51.3)
Mali	Schluterman 2013 (Naréna)c	15–65	212	23.1 (17.9–29.2)
	Tracy 2011 (Bamako)c	15–65	202	11.9 (8.1–17.1)
Morocco	Alhamany 2010 (Rabat)	17–80	785	15.8 (13.4–18.5)
	Bennani 2012 (Fez)	17–81	751	42.5 (39.0–46.0)
	Amrani 2003 (Rabat)	25–54	306	4.2 (2.5–7.1)
	Chaouki 1998 (Rabat)	18–70	172	21.5 (16.0–28.2)
Mozambique	Naucler 2011 (Maputo)c	≥25	203	41.4 (34.8–48.3)
	Castellsagué 2001 (Manhiça)	14–61	196	32.1 (26.0–39.0)
Nigéria	Gage 2012 (Irun)	≥15	1,075	10.5 (8.8–12.5)
	Thomas 2004 (Idikan (Ibadan))	15–98	844	24.8 (22.0–27.8)
	Pimentel 2013e	19–85	374	12.3 (9.3–16.0)
	Akarolo–Anthony 2013 (Abuja)c	–	108	10.2 (5.8–17.3)
Rwanda	Singh 2009c	≥25	188	14.4 (10.1–20.1)
	Veldhuijzen 2012 (Kigali)c	–	144	16.7 (11.5–23.6)
Sénégal	Hawes 2003 (Dakar)c	≥15	3,633	25.3 (23.9–26.7)
	Hanisch 2013 (Dakar)c	15–84	2,139	27.1 (25.2–29.0)
	Xi 2003 (Dakar)	35–80	1,639	12.5 (11.0–14.2)
	Mbaye 2014 (Dakar)	18–80	498	20.9 (17.5–24.7)
	Mbaye 2014 (Thiès)	18–80	185	30.3 (24.1–37.2)
	Astori 1999 (Dakar)	20–75	158	13.9 (9.4–20.2)
	Mbaye 2014 (Saint–Louis)a	18–80	145	20.0 (14.3–27.2)
	Mbaye 2014 (Louga)	18–80	108	23.1 (16.2–31.9)

Afrique du Sud	McDonald 2012 (Khayelitsha)	17–65	7,569	16.9 (16.1–17.8)
	Denny 2005 (Khayelitsha)a	35–65	6,555	21.4 (20.4–22.4)
	Richter 2013a,b	16–83	1,445	74.6 (72.3–76.8)
	Wright 2000 (Cape Town)	35–65	1,269	15.5 (13.6–17.6)
	Allan 2008 (Cape Town)	21–59	848	20.4 (17.8–23.2)
	Jones 2007 (Cape Town)	>=18	368	41.0 (36.1–46.1)
	Mbulawa 2010c	–	155	45.8 (38.2–53.7)
Tanzanie	Dartell 2014d	15–82	2,737	12.8 (11.6–14.1)
	Vidal 2011 (Kilimanjaro)	>=18	148	13.5 (8.9–20.0)
	Watson–Jones 2013 (Mwanza)	10–25	117	73.5 (64.9–80.7)
Tunisia	Hassen 2003 (Sousse)	20–45	96	14.6 (8.9–23.0)
Uganda	Jeronimo 2014 (Kampala)	25–60	2,676	15.2 (13.9–16.7)
	Banura 2008 (Kampala)a	12–24	868	73.2 (70.1–76.0)
	Safaeian 2007 (Rakai)a	15–49	505	15.6 (12.7–19.1)
	Asiimwe 2008 (Bushenyi District)a	25–37	305	15.7 (12.1–20.2)
	Odida 2011 (Kampala)	18–74	251	26.3 (21.2–32.1)
	Taube 2010 (Kampala)	18–30	157	56.7 (48.9–64.2)
Zimbabwe	Fukuchi 2009a,e	18–49	1,987	24.5 (22.6–26.4)
	Nowak 2011a,f	18–35	478	47.5 (43.1–52.0)
	Womack 2000f	25–55	186	24.7 (19.1–31.4)
	Baay 2004 (Mupfure)	15–49	174	27.0 (21.0–34.1)

Annexe 3: Fiche d'enquête

1. *Date d'inclusion* : /...../.....2. *N° du Patient* : |.....| (*numéro d'ordre du formulaire*)3. **Consentement éclairé ?***Oui* ¹*Non* ²**Données socio-démographiques**4. **Age** |_|_| *ans NB : l'âge doit être compris entre [20 et 65] ans.*5. **Niveau d'étude** : *Non scolarisée* ¹ *Primaire* ² *Secondaire* ³
Supérieure ⁴6. **Statut matrimonial** : *Célibataire* ¹ *Marié* ² *Veuf (ve)* ³
Divorcé(e) ⁴7. **Si mariée, Foyer polygamique** *Oui* ¹ *Non* ²8. **Age lors du 1^{er} Mariage** : |_|_| *ans*9. **Profession** : *Ménagère* ¹ *Fonctionnaire* ² *Sans emplois* *Commerçante* ⁴
Elève-étudiantes *Autre* ⁶ *précisez*.....10. **Lieu de résidence** : *Urbaine* ¹ *Rurale* ²**Habitudes de vie et antécédents médicaux**11. **Tabagisme** : *Oui* ¹ *Non* ² *Anciens*12. **Utilisation d'une méthode de contraception** : *Oui* ¹ *Non* ²13. **Si oui, durée de la contraception** : *An(s)*14. **Nombre de grossesse antérieure** :15. **Dépistage antérieur IVA/ IVL** : *Oui* ¹ *Non* ²16. **Si oui, résultat dernier dépistage IVA IVL** : *Positif* ¹ *Négatif* ²17. **Si dépistage positif, biopsie du col faite ?** *Oui* ¹ *Non* ²18. **Si antécédent de biopsie col, Histologie** : *normale* ¹ *CIN 1* ² *CIN 2+* ³19. **Antécédent de diabète** : *Oui* ¹ *Non* ² *Non*
dépisté ³20. **Antécédent de VIH** : *Oui* ¹ *Non* ² *Non dépisté* ³21. **Si Oui, Traitement en cours** *Oui* ¹ *Non* ²22. **Si Oui, Schéma thérapeutique**

.....

Annexe 4 : formulaire de consentement

Je soussigné, Mlle ou Mme.....

Certifie que :

Le médecin désigné ci-dessous m'a proposé de participer à l'étude, selon ce qui est décrit dans la note d'information.

- J'ai lu cette note et je l'ai comprise
- On m'a lue cette note en français et je l'ai comprise
- On m'a traduit cette note et je l'ai comprise

J'en ai discuté avec ce médecin qui m'a expliqué les avantages et les inconvénients de cette étude.

J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, et que si je m'engage dans cette étude, je pourrai ensuite changer d'avis et interrompre ma participation sans en être inquiétée et en continuant à bénéficier des mêmes conditions de traitement et de suivi.

J'accepte de participer à cette étude.

J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par les personnes qui collaborent à la recherche et qui sont tenues au secret médical.

J'accepte que des échantillons de mon sang soient conservés au laboratoire d'analyses biologiques dans mon pays ou transférés ailleurs si les techniques d'analyses le nécessitent. Ces échantillons pourraient être utiles pour des recherches futures sur le VIH et le VPH, et seulement pour les analyses demandées.

Une compensation financière d'un montant forfaitaire de 2000 FCFA vous a été accordée pour juste compenser votre temps et vos efforts.

Nom de l'investigateur

Signature de la participante

.....

Signature de l'investigateur

Témoin de la personne interviewée pour le consentement

A la date donnée à côté de ma signature, j'ai été témoin de l'interview du consentement de la participante à l'étude de recherche nommée ci-dessus dans ce document. J'atteste que les informations dans ce formulaire de consentement ont été expliquées à la participante et la participante a indiqué que ses questions et soucis ont été répondus et qu'elle a donné volontairement son consentement à participer à cette étude.

Nom du témoin :

Fait à Sikasso le.....2018

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure.