

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministre de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master académique

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Microbiologie Appliquée

Les papillomavirus liés au cancer du col de l'utérus

Présenté par:

M^{elle} KEBBANE Fatima

M^{elle} SACI Sarah

Devant le jury composé de:

M^r	HOUALI K.	Professeur	UMMTO	Président
M^r	BOUACEM K.	MCA	UMMTO	Promoteur
M^{me}	BOUGUENOUN I.	MCB	UMMTO	Examinatrice

Promotion: 2020/2021

Nos remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur Mr BOUACEM K., Maître de Conférences classe A au département de Biochimie-Microbiologie, pour sa disponibilité, la pertinence de ses conseils et l'extrême richesse de son enseignement tout au long de la réalisation de ce mémoire

Nous exprimons nos vifs remerciements aux membres de jury qui vont juger notre travail :

Mr HOUALI K., professeur au département de Biochimie-Microbiologie, qui nous a fait l'honneur d'être le président de jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

Mme BOUGUENOUN I., Maître de Conférences classe B au département de Biologie, de nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail et l'apprécier à sa juste valeur.

Nous remercions également tous ceux qui ont participé de loin ou de près pour élaborer ce travail

Enfin, nos remerciements les plus sincères sont adressés à tous les malades, le symbole de la patience, du courage et de la persévérance dans la foi. Qu'une guérison définitive vous soit accordée, ne laissant derrière elle aucun mal.

Ce modeste travail n'est que le fruit d'un acharnement et d'une volonté qui n'a pas pu se réaliser sans la présence de tous ceux qui m'ont aidé, encouragé et soutenu, pour ces raisons je dédie ce mémoire à:

Mes chers parents SAID et OURDIA qui m'ont apporté de l'aide et m'ont toujours poussé vers l'avant, pour tous leurs sacrifices et inquiétude, je leur serai toujours reconnaissante. Je leur présente ma pleine gratitude et mon profond respect.

Mes chères sœurs Lila, Hassina, Hakima et Chahra

Mes chers frères Ameer, Omar et Mohammed

Mes nièces Sarah, Yasmine et Milina et mes neveux Amine, Adam, Youcef, Islam, Rayane et Nassim.

Mon binôme Sarah.

Tous mes camarades et enseignants.

Ainsi qu'à tous ceux qui ont cru et croient en moi.

KEBBANE F.

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

À l'âme de ma mère qui m'a quitté très tôt sans voir le fruit de son éducation, que le paradis soit ta demeure éternelle.

À mon cher papa, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

À mon frère Bilel, mes sœurs Nadia et Meriem et mes petits neveux Raouf, Yacine et Younes ainsi qu'à ma nièce Maria.

À mes très chers oncles et tantes surtout tata Naima, merci pour ton amour et ton soutien.

À toute ma famille.

À mon binôme Fatima.

À toutes les femmes atteintes de cette maladie.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures et tableaux

Introduction générale.....	1
Chapitre I: Papillomavirus humain.....	2
I. Définition	2
II. Structure du papillomavirus	2
II.1. Capside.....	2
II.2. Génome.....	3
III. Classification des papillomavirus humains	3
III.1. Classification basée sur la séquence génomique.....	3
III.2. Classification basée sur le tropisme.....	4
III.3. Classification selon le potentiel oncogène.....	4
IV. Organisation et expression du génome viral	4
IV.1. Organisation génomique.....	4
IV.2. Expression et fonctions des protéines virales.....	5
V. Cycle viral	8
V.1. Attachement du virus à la cellule hôte.....	9
V.2. Pénétration et décapsidation.....	9
V.3. Réplication du cycle viral.....	9
V.4. Assemblage et libération de nouveaux virions.....	12
VI. Echappement au système immunitaire	12
VII. Mode de transmission	14
VII.1. Transmission sexuelle.....	14
VII.2. Transmission non-sexuelle.....	14
Chapitre II: Cancer du col de l'utérus.....	16
I. Col de l'utérus	17
I.1. Anatomie.....	17
I.2. Histologie.....	17
II. Rôle des HPV dans le développement du cancer du col de l'utérus	20
II.1. Définition du mot cancer.....	20
II.2. Définition du cancer du col de l'utérus.....	20
II.3. Relation entre cancer utérin et HPV.....	21
II.4. Evolution des lésions précancéreuses au cancer.....	25

III. Cofacteurs de la carcinogénèse.....	27
III.1. Facteurs viraux	27
III.2. Facteurs environnementaux ou exogènes.....	27
III.3. Facteurs endogènes.....	28
V. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	28
V.1. Dans le monde.....	28
V.2. En Algérie.....	29
Chapitre III: Prévention et traitement du cancer du col de l'utérus.....	29
I. Symptômes du cancer du col de l'utérus	31
II. Prévention du cancer du col de l'utérus.....	31
II.1. Prévention primaire (Vaccination).....	31
II.2. Prévention secondaire (Dépistage).....	33
III. Diagnostic du cancer du col utérin.....	33
III.1. Examen cytologique.....	33
III.2. Examens histologiques.....	33
IV. Tests de détection HPV.....	34
IV.1. Réaction de polymérisation en chaîne (PCR).....	34
IV.2. Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT-PCR).....	34
IV.3. Southern Blot.....	35
IV.4. Dot blot.....	35
IV.5. Western blot.....	35
IV.6. Immunohistochimie.....	35
IV.7. Hybridation <i>in situ</i>	36
IV.8. Hybridation en phase liquide (Hybrid Capture IM).....	36
V. Traitement du cancer du col utérin	37
V.1. Chirurgie.....	37
V.2. Chimiothérapie.....	37
V.3. Radiothérapie.....	37
Conclusion.....	39
Références bibliographiques.....	41

Cellule NK: Cellule Natural Killer.

CIN: Cervical intraepithelial neoplasia (Néoplasie Cervicale intraépithéliale).

CIN1: Néoplasie Cervicale Intraépithéliale de bas grade.

CIN2: Néoplasie Cervicale Intraépithéliale de grade modéré.

CIN3: Néoplasie Cervicale Intraépithéliale de haut grade.

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer.

CMHI: Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

E: Early.

E1BS: E1 Binding Site.

E2F: Facteur de transcription.

E2BS: E2 Binding Site.

FoSTeS: Fork Stalling and Template Switching.

HPV: Humain Papillomavirus.

HPV-BR: Humain Papillomavirus-Bas Risque.

HPV-HR: Humain Papillomavirus-Haut Risque.

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lésion intraépithéliale squameuse de haut grade).

HSPG: Heparin Sulfate Proteoglycan.

IL-8: Interleukine-8.

IRF1: Interferon ResponseFactor 1.

IRF3: Interferon Response Factor 3.

JPC: Jonction Pavimento-cylindrique.

L: Late.

LCR: Long Control Region.

LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (Lésion intraépithéliale squameuse de bas grade).

MIP-3alpha: Protéine Inflammatoire des Macrophage 3-alpha.

MMBIR: Micro-homology Mediated Break Induced Replication.

ORF: Open Reading Frame.

Pb: Paire de base.

PCR: Polymerase Chain Reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne).

Phase S: Phase de Synthèse de la mitose.

POL: Phase de Lecture Ouverte.

pRb: Protéine du Rétinoblastome.

RT-PCR: Reel time-polymerase chain reaction (Réaction de Polymérisation en Chaîne en Temps réel).

SP1: Specificity protein 1.

Test Pap: Papanicolaou test

TFIID: Transcription factor polymerase II.

TNF α : Facteur de nécrose tumorale α .

URR: Upstream regulatory region.

VIH: Virus de l'immunodéficience humain.

VLP: Virus like particle.

Listes des figures

Figure 1: Représentation schématique de la capside virale.....	3
Figure 2: Schéma du génome des alphas HPV.....	5
Figure 3: Représentation schématique de la protéine E1	7
Figure 4: Représentation schématique des sites de liaison à E1 et E2 dans l'origine de réplication des VPH	10
Figure 5: Représentation schématique de l'initiation de la réplication.....	11
Figure 6: Déroulement du cycle viral des HPV après infection d'un épithélium malpighien	12
Figure 7: Anatomie du col utérin	17
Figure 8: Schéma des épithéliums endocervical et exocervical ainsi que la zone de transition	18
Figure 9: Epithélium pavimenteux stratifié (×20).....	19
Figure 10: Jonction pavimento-cylindrique (×10).....	19
Figure 11: Représentation de la zone de remaniement.....	20
Figure 12: Schéma représentatif des types d'intégration du génome des HPV	22
Figure 13: Schéma du mécanisme d'intégration des HPV médiée par micro-homologie	23
Figure 14: Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E6 avec la p53.....	24
Figure 15: Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E7 avec la pRb	24
Figure 16: Evolution histologique des lésions précancéreuses du col utérin	26
Figure 17: Etapes de la fabrication des vaccins	32
Figure 18: Etapes de la technique hybridation	36

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des HPV selon leur tropisme.	4
Tableau II: Classification des HPV selon le potentiel oncogène.....	4
Tableau III: Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN.....	26

Introduction générale

Le papillomavirus humain (HPV) est un virus très courant qui se transmet sexuellement, il est responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes (verrues cutanées, condylomes ano-génitaux...) mais constitue également la principale cause des cancers du col de l'utérus. Ces cancers continuent de figurer parmi les principaux cancers gynécologiques dans le monde, ils conduisent aujourd'hui à plus de 1000 décès par an en Algérie, souvent chez des femmes encore jeunes et constituent donc une préoccupation actuelle de santé publique.

L'incidence annuelle mondiale du cancer du col de l'utérus est de 604,000 cas en 2020 et 80% des femmes atteintes vivent dans les pays en développement. De même, parmi les 342,000 femmes qui en décèdent chaque année, 80% vivent dans les pays en développement.

La plupart des infections dues aux HPV s'éliminent spontanément, mais quand elles persistent, elles peuvent entraîner le développement de lésions précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, sont susceptibles d'évoluer en cancer surtout en présence de facteurs cancérogènes.

Sur la base du lien étiologique entre le HPV cancérogène et le cancer du col de l'utérus, deux approches pour la prévention du cancer du col de l'utérus ont émergé: la vaccination contre le HPV pour prévenir les infections chez les jeunes femmes (≤ 18 ans) et la détection du HPV cancérogène chez les femmes plus âgées (≥ 30 ans) pour identifier et traiter les patientes présentant des lésions précancéreuses du col de l'utérus et des cancers à un stade précoce. Les deux technologies sont très efficaces lorsqu'elles sont utilisées dans leurs populations cibles respectives.

Dans la premier chapitre de notre étude, nous allons développer les caractéristiques biologiques des papillomavirus humains notamment le cycle viral, le contrôle de l'expression transcriptionnelle, l'échappement de ce virus au système immunitaire ainsi que les modes de transmission. Puis, en deuxième chapitre nous étudierons le rôle des HPV dans le développement du cancer cervical, les facteurs de la carcinogénèse ainsi que l'épidémiologie de ce cancer. Enfin, nous ferons le point sur les deux niveaux de la prévention contre ce cancer ainsi que les stratégies thérapeutiques.

Chapitre I: Papillomavirus humain

I. Définition

Les papillomavirus, du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec -ome, désignant le caractère tumoral, sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des *Papillomaviridae*. Ils sont très résistants aux conditions environnementales et physicochimiques, à savoir le froid, le chaud, les solvants organiques et les détergents (Mougin et *al.*, 1997; Duport, 2008).

Ces virus sont ubiquitaires, très anciens et très stables, ils ont évolués avec leurs hôtes respectifs. Ils sont épithéliotropes c'est-à-dire qu'ils infectent les épithéliums cutanés et muqueux, causent des papillomes, soit des verrues ou des condylomes, chez plusieurs animaux et chez les humains. Ils peuvent aussi induire la transformation des cellules hôtes et causer des lésions malignes pouvant mener à des cancers comme le cancer du col de l'utérus. Les papillomavirus infectant les humains sont communément appelés les Papillomavirus humains (HPV) (Bernard et *al.*, 2010; Coursaget and Touze, 2006; Monsénégo, 2007).

II. Structure du papillomavirus

Tous les papillomavirus partagent une structure génétique commune propre à eux seuls qui se constitue d'un génome d'ADN emballé dans une capsidie icosaédrique nue¹.

II.1. Capsidie

Le génome des papillomavirus est emballé dans une structure protéique appelée capsidie, nécessaire à la transmission, la propagation et la survie du virus dans l'environnement (Graham, 2010).

La capsidie des HPV se retrouve sous forme icosaédrique avec 72 capsomères constitués de pentons de protéine majeure L1, dont 12 capsomères sont pentavalents, situés sur un axe de symétrie 5 et les 60 autres sont hexavalents, centrés sur un axe de symétrie 6 (Finnen et *al.*, 2003).

La protéine L1 est associée à une protéine L2 et les deux sont exprimées dans la couche granuleuse de l'épithélium. La protéine L1 est retrouvée à raison de 360 copies dans la capsidie virale alors que la protéine L2 en 12 copies. La figure ci-après représente le schéma de la capsidie virale (Finnen et *al.*, 2003; Graham, 2010).

¹https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321770/#_NBK321770_pubdet_

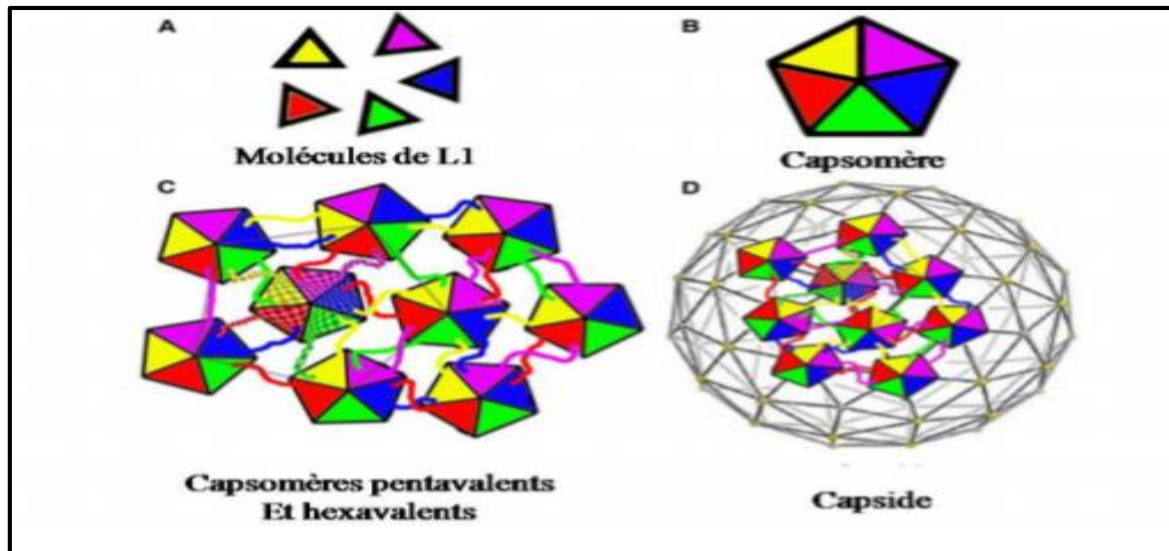


Figure 1: Représentation schématique de la capside virale (Pereira, 2009).

II.2. Génome

Le génome des papillomavirus est une molécule d'ADN double brin circulaire d'environ 8kb qui code pour 8 à 10 protéines, contenant de 41 à 49 % de G/C (Poids moléculaire variant de 3 à 5.106 Daltons) (Mougin et *al.*, 1997).

La spécificité du génome des papillomavirus est que tous les gènes sont exprimés à partir du même brin d'ADN. Différents transcrits peuvent être générés grâce à l'utilisation de promoteurs et de signaux de polyadénylation alternatifs. Ces transcrits vont subir ensuite un épissage alternatif avant leur traduction, de sorte que le génome viral peut coder jusqu'à une dizaine de protéines. 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") (Burley et *al.*, 2020; Della Fera et *al.*, 2021).

III. Classification des papillomavirus humains

III.1. Classification basée sur la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la principale protéine de capsid, la protéine la plus conservée parmi les différents génomes des HPV, qui sert de base à la classification des papillomavirus. Ainsi, la famille des *Papillomaviridae* est composée de 16 genres (nommés alpha à pi) entre lesquels, il y a moins de 60% d'identité de la séquence L1. Parmi les 16 genres, 5 genres correspondent aux papillomavirus humains, ce sont les genres *alpha*, *beta*, *gamma*, *mu* et *nu*. Chaque genre regroupe une à plusieurs espèces d'HPV désignées par un chiffre arabe et possédant entre 60 à 70% d'identité. Chaque espèce contient différents types (71 à 89% de similitude). Enfin, chaque type peut être subdivisé en sous-types (différents de seulement 2 à 10% par rapport au type) et variants (moins de 2% de différence) (De Villiers et *al.*, 2004; Segondy, 2008).

III.2. Classification basée sur le tropisme

Généralement, on distingue des papillomavirus humains à tropisme cutané et à tropisme muqueux. Ceux qui infectent les muqueuses appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que ceux qui infectent la peau appartiennent essentiellement aux genres *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* (Segondy, 2008). Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Le tableau ci-dessous représente la distribution des types d'HPV selon leur tropisme (Segondy, 2008).

Tableau I: Classification des HPV selon leur tropisme (De Valliers et *al.*, 2004).

Tropisme	Type
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

III.3. Classification selon le potentiel oncogène

Cette classification est basée sur les alphas papillomavirus qui ont été le centre de l'attention d'un grand nombre de recherches en raison de leur pouvoir oncogène, ils peuvent à la fois provoqués des pathologies cutanées et muqueuses. Ils sont classés en HPV haut-risque et HPV faible-risque selon la capacité oncogène (Burd and Dean, 2016).

Les HPV à bas-risque comme HPV 6 et HPV 11 sont souvent à des verrues anogénitales bénignes de bas grade. Les HPV à haut-risque comme HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 sont dit à potentiel oncogène élevé, lorsque ils persistent ils peuvent être à l'origine de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses aux niveau de différents sites anatomiques, col de l'utérus, anus, vulve, vagin, pénis et voies aérodigestives supérieures. Le tableau ci-après représente la classification des HPV selon leur potentiel oncogène (Santos-Lopez et *al.*, 2015; Hantz, 2021).

Tableau II: Classification des HPV selon le potentiel oncogène (Munoz et *al.*, 2003).

Classification	Type
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

IV. Organisation et expression du génome viral

IV.1. Organisation génomique

Le génome des HPV est un ADN double brin circulaire d'environ 8000 pb. Le séquençage moléculaire des papillomavirus a révélé une organisation génomique typique de tous les membres de la famille HPV (Tammasino, 2014).

L'information génétique des papillomavirus, elle se retrouve entièrement localisée sur un seul brin, ce dernier porte de 8 à 9 phases ouvertes de lecture 'POL' ou 'ORF' pour Open Reading Frame groupées en trois régions principales : précoce, tardive et une région de contrôle LCR (Long Control Region). Les trois régions de tous les papillomavirus sont séparées par deux sites de polyadénylation (pA): le site pA précoce (A_E) et le site pA tardifs (A_L) (Tammasino, 2014; Egawa et *al.*, 2015; Zheng and Baker, 2006). La figure ci-dessous représente la structure du génome des alphas HPV.

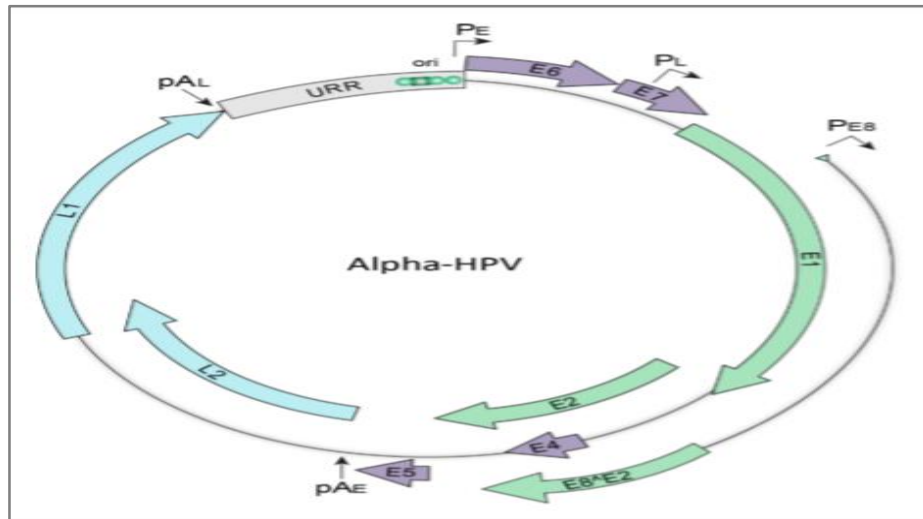


Figure 2: Schéma du génome des alphas HPV (Della Fera et *al.*, 2021).

Une première région E contient les gènes précoces *E1*, *E2*, *E3*, *E4*, *E5*, *E6*, *E7* et *E8* codant les protéines non structurales impliquées dans les premières étapes du cycle viral. Bien que les gènes *E5* et *E8* ne soient pas présents dans les génomes de tous les types HPV (Tammasino, 2014; Burley et *al.*, 2020).

Une deuxième région L pour contient les gènes tardifs *L1* et *L2* codant respectivement les protéines structurales majeures et mineures qui forment la capside virale (Egawa et *al.*, 2015; Tammasino, 2014).

Enfin une troisième région non-codante appelée LCR ou URR (Upstream Regulatory Region) située entre les gènes *L1* et *E6* contient l'origine de réplication, ainsi que l'élément de régulation de réplication et de transcription virale (Tammasino, 2014).

Bien que l'organisation du génome des HPV présente une grande homogénéité, certaines caractéristiques sont propres à chaque genre. Le génome des bêta-HPV est plus court que celui des alpha-HPV et mesure 7,4 à 7,7 kb. En effet, la région LCR des bêta-HPV mesure seulement 400 pb contre 650 à 900 pb chez les alphas HPV. De plus les bêta-HPV, à l'exception d'HPV 14, sont dépourvus du gène précoce *E5* (Chen et *al.*, 2007; Nobre et *al.*, 2009; Sankovski et *al.*, 2014).

IV.2. Expression et fonctions des protéines virales

L'expression des protéines virales est finement régulée au cours du cycle viral, qui est lui-même lié au programme de différenciation cellulaire. Les protéines virales ne sont pas toutes exprimées au même moment au cours du cycle viral, la différenciation des kératinocytes

activant l'expression des gènes tardifs dans les couches des cellules les plus différenciées (Graham, 2017).

IV.2.1. Contrôle de l'expression transcriptionnelle

Le génome double brin du virus du papillome humain est transcrit à partir d'un seul brin d'ADN et la transcription est polycistronique, produit des ARNm qui peuvent coder pour plusieurs protéines et qui sont épissés alternativement (Graham, 2010). Chez les HPV, trois promoteurs ont été caractérisés: le promoteur précoce (P97 pour HPV16 et HPV31, et P105 pour HPV18) dans la région LCR qui est actif dans les kératinocytes basaux indifférenciés, le promoteur tardif régulé en fonction de la différenciation cellulaire situé dans le cadre de lecture de *E7* (P670 pour HPV16, P742 pour HPV31). Enfin le promoteur P_{E8} qui contrôle l'expression de la protéine $E8^{\Delta E2}$ situé au niveau de l'ORF *E1*, il est actif tout au long du cycle infectieux (Grassmann et al., 1996; Burley et al., 2020).

Le promoteur précoce P97 d'HPV16 est le mieux caractérisé, celui-ci est principalement contrôlé par la protéine virale E2 en plus des facteurs de transcription qui se lient à des séquences spécifiques au sein du LCR. La région LCR présente quatre sites de liaison E2 (E2BS: E2 Binding Site) et les principaux facteurs qui interviennent dans la transcription sont SP1 (Specificity Protein 1) et TFIID (Transcription Factor polymerase II). SP1 est localisé en amont des sites de liaison de E2 dans la région promotrice près du site d'initiation de la transcription et TFIID est un facteur de transcription général recruté par la TATA box qui est présente dans le promoteur viral en amont du site d'initiation de la transcription (Thierry, 2008; Ribeiro et al., 2018). Le site de démarrage de la transcription se trouve environ à 90 pb en aval du site de liaison à E1, un segment d'environ 45 pb au sein de ces 90 pb contient un site de liaison SP1 chevauchant E2BS*3 et une TATA box chevauchant E2BS*4 (Ribeiro et al., 2018).

Durant le cycle viral, l'activité transcriptionnelle du promoteur P97 est réprimée par E2 afin de conserver des faibles niveaux d'expression des protéines E6 et E7. E2 se lie aux sites E2BS situés à proximité de la TATA box des promoteurs P97 d'HPV16 et P105 d'HPV18, provoquant un encombrement stérique au site d'initiation de la transcription et interférant avec la liaison des facteurs de transcription de type TFIID et du facteur SP1 (Burley et al., 2021).

Le promoteur tardif contrôle l'expression des transcrits codant les protéines virales tardives, ces transcrits étant retrouvés en quantité élevée uniquement dans les kératinocytes différenciés. Il régule aussi certains gènes comme *E1*, *E2*, $E1^{\Delta E4}$ et *E5* impliqués dans l'amplification du génome viral. Ainsi le promoteur tardif en stimulant l'expression des gènes *E1* et *E2* induit la synthèse des protéines de la capside au niveau des couches différenciées de l'épithélium (Songcock et al., 2017). Il a été démontré que la protéine $E8^{\Delta E2}$ des HPV 16, 18 et 31 est un répresseur puissant de la transcription virale. Cette protéine contient 12 acides aminés de l'ORF de *E8* fusionnés à la région charnière et au domaine de liaison/dimérisation en C-terminal de la protéine E2 (McBride, 2013; Burley et al., 2020).

De nombreuses modifications épigénétiques tel que la méthylation de l'ADN, peuvent aussi intervenir dans la régulation de la transcription virale (Durzynska et al., 2017).

IV.2.1. Fonctions des protéines virales

Les protéines d'HPV ont de nombreuses fonctions qui interviennent à différentes étapes du cycle viral. On distingue les protéines précoces E1, E2, E4, E5, E6 et E7, agissant sur la régulation du cycle viral, des protéines tardives L1 et L2 constituant la capside virale (Yajid et *al.*, 2017).

La protéine E1 est une hélicase ATP-dépendante de 600 à 650 acides aminés, c'est la seule enzyme codée par le génome des HPV. Elle est impliquée dans la réplication du génome viral, en s'assemblant en double-hexamère au niveau de l'origine virale de réplication, initie la fourche de réplication et interagit avec les facteurs cellulaires de réplication de l'ADN (Castro-Munoz et *al.*, 2019; Parc et *al.*, 1994). La figure ci-dessous représente les trois régions qui composent la protéine E1 ainsi que leurs principales fonctions.

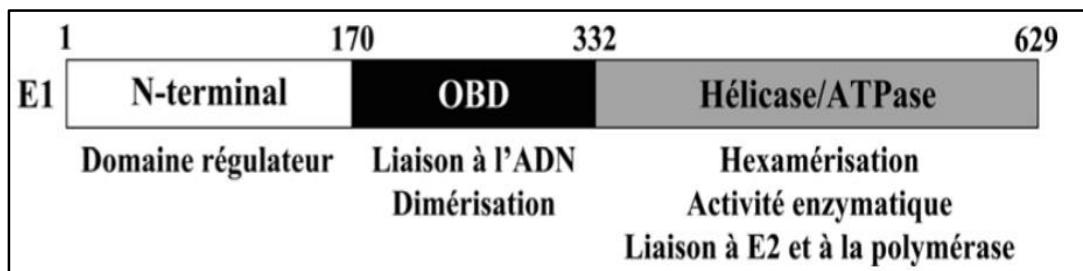


Figure 3 : Représentation schématique de la protéine E1 (Le Bras, 2009).

La protéine E2 est exprimée à partir de l'ensemble de l'ORF E2 consiste en un domaine de « transactivation » N-terminal lié à un domaine de liaison/dimérisation d'ADN C-terminal. Les deux domaines sont reliés par une séquence de liaison flexible, souvent appelée « charnière ». Elle est essentielle au déroulement du cycle viral, elle intervient dans la régulation de la transcription virale en inhibant la transcription des oncogènes E6 et E7 par un mécanisme d'encombrement stérique au niveau du LCR. Cette protéine participe également à l'initiation de la réplication du génome viral en recrutant la protéine E1 au niveau de l'origine de réplication et stabilise la ségrégation des épisomes viraux au cours de la mitose (McBride, 2013).

La protéine E4 est codée par le gène E4 situé dans la séquence du gène E2. C'est le produit d'un épissage alternatif dont le transcrit majoritaire appelé E1^ΔE4. Au cours du cycle viral le produit du transcrit E1^ΔE4 est détecté lors des dernières étapes du cycle végétatif, juste avant l'expression des protéines tardives de capsid L1 et L2. Comme elle contribue à l'amplification du génome viral, ainsi qu'à la synthèse et à la libération des virions néoformés (McBride, 2008).

Les protéines E5, E6 et E7 stimulent la prolifération et la survie des cellules des couches épithéliales profondes et fournissent un environnement propice à l'achèvement du cycle viral. Ces propriétés font que ces protéines ont un potentiel oncogène d'où le terme oncoprotéines (Hochmann et *al.*, 2020).

La protéine E5 est une petite protéine transmembranaire avec 83 acides aminés principalement localisés dans la membrane intracellulaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Elle joue un rôle dans la modulation du système immunitaire et dans la progression maligne de la cellule (Estêvão et *al.*, 2019).

La protéine E6 est une protéine localisée principalement dans le noyau avec 150-160 acides aminés et deux motifs de liaison au zinc (Pal and Kundu, 2019). Elle intervient dans l'inhibition de l'apoptose et permet aux cellules à défaut génomique de survivre et proliférer en ciblant les molécules associées avec l'activation de l'apoptose. Son rôle le plus important est sa capacité à dégrader la protéine p53 (Estêvão et *al.*, 2019).

Parmi tous les oncogènes HPV, **la protéine E7** a été la première protéine oncogène découverte. C'est une phosphoprotéine relativement petite d'environ 100 acides aminés, son rôle le plus important est l'inhibition de la protéine du rétinoblastome (pRB) afin de réaliser une prolifération cellulaire sans restriction. Lorsque les cellules ne sont pas préparées à rentrer en phase S, la protéine pRB se lie au facteur de transcription E2F pour les empêcher de transcrire les gènes requis en phase S. En cas d'infection par le HPV, E7 cible pRB ce qui libère le facteur E2F forçant ainsi les cellules à entrer prématurément en phase S (Pal and Kundu, 2019).

La protéine L1, une protéine majeure de la capside virale d'environ 55 kDa, elle est immunogène avec une capacité de s'auto-assembler en particules pseudo-virales impliqués dans la production de vaccins contre les infections HPV. Son expression est localisée dans le noyau des cellules différenciées en phase terminale dans les couches supérieures de l'épithélium pavimenteux avec un rôle principale d'interagir avec les héparanes sulfate de l'hôte pour permettre un attachement initiale du virus à la cellule hôte afin de permettre une infection réussie (Denis and Hantz, 2016; Buck et *al.*, 2013; Wang and Roden, 2013).

La protéine L2, protéine mineure de la capside virale, est de 64-78KDa avec une longueur d'un peu moins de 500 acides aminés. Elle est exprimée dans le noyau des cellules différenciées en phase terminale dans les couches supérieures de l'épithélium pavimenteux, jouant un rôle principale dans l'entrée et le transport du génome viral et dans l'encapsidation, elle facilite l'encapsidation du génome viral (Wang and Roden, 2013).

Il existe une présence de protéines virales supplémentaires comme **E3, E9, E10, L3** qui restent non étudiées et sont donc supposées être non fonctionnelles et ou non essentielles (Christensen, 2016).

V. Cycle viral

La plupart des études décrivant le cycle viral du virus du papillome humain ont été menées sur quelques souches virales dont l'HPV 16, 18 et 31. Cependant, malgré la variabilité génétique, le mécanisme reste similaire (Kombe et *al.*, 2021).

Les HPV ont un tropisme particulièrement marqué pour les kératinocytes de la couche basale des épithéliums pavimenteux stratifiés, qui sont les seules permissives à l'infection. Ces épithéliums malpighiens sont situés au niveau cutané (couche de l'épiderme), au niveau des voies aérodigestives supérieures (Cavité buccale, pharynx, oesophage, moitié supérieure du larynx), du canal anal et de l'appareil génital (Prétet et *al.*, 2007; Zheng and Baker, 2006).

Ces virus ont des cycles de vie qui sont étroitement liés à la différenciation de l'épithélium de l'hôte. Dans un épithélium normal, seules les cellules de la couche basale inférieure ont une activité mitotique. Après la division cellulaire, une cellule fille est poussée vers le haut pour reconstituer les couches différenciées sus-jacentes, qui sont finalement éliminées de la surface de l'épithélium. Pour initier l'infection, les papillomavirus pénètrent les cellules basales des épithéliums muqueux ou cutanés par le biais de micro-abrasions ou de plaies (McBride, 2008).

V.1. Attachement du virus à la cellule hôte

La première étape de l'infection est lorsque le virus rencontre la cellule cible. Après reconnaissance entre le motif antigénique présent à la surface du virus et les récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules cibles, le virus s'attache (Beaudin et *al.*, 2015).

Les interactions initiales de liaisons à la surface cellulaire dépendent de la protéine de la capside L1, quant à L2, elle est enfouie à l'intérieur de la surface de la capside. Le virus se lie d'abord à la lame basale puis à la surface cellulaire et interagit initialement avec les Protéoglycanes d'Héparane sulfate (HSPG), principalement la syndican-1 et la syndican-4 exprimés de manière accrue au niveau des bords de la plaie où elles interviennent dans sa cicatrisation (Ozbun, 2019; Kombe et *al.*, 2021).

Lors de la liaison HSPG, la capside virale passe par des changements conformationnels conduisant à l'exposition de la partie N-terminale de la protéine L2 possédant un site de clivage pour la furine. Ainsi, la furine va intervenir pour cliver la protéine L2 et faire apparaître un nouveau site de liaison entraînant un transfert sur un second récepteur qui est les intégrines alpha 6 et beta 4 (Kombe et *al.*, 2021).

De plus, il a été rapporté que la laminine, une protéine de la lame basale et ligand des intégrines, serait capable de piéger les virions HPV 11 et faciliterait leur interaction avec des cellules épithéliales exprimant l'intégrine alpha 6 (Monsonogo, 2007).

V.2. Pénétration et décapsidation

Il est établi que le mécanisme d'entrée des HPV dans les cellules cibles diffère selon le génotype viral: l'entrée se fait par endocytose, médiée par des vésicules à clathrine (HPV16 ou 18) ou par des cavéoles (HPV31) (Siddiqua et *al.*, 2017).

Une fois internalisés, les virus quittent les vésicules d'endocytose et la protéine L1 est dégradée. Ensuite le complexe L2-génome viral transite par le réseau de microtubules via l'interaction entre L2 et la dynéine, une protéine motrice des microtubules, jusqu'au noyau de la cellule infectée afin d'entamer la réplication de l'ADN et la production des protéines virales (Florin et *al.*, 2006; Aksoy et *al.*, 2017; Bienkowska-Haba et *al.*, 2012).

V.3. Réplication du cycle viral

Comme de nombreux autres virus à ADN, la réplication de l'ADN viral des papillomavirus a lieu dans les foyers nucléaires. Le virus ne possédant pas les enzymes nécessaires, la réplication de son ADN se fait en même temps que le génome cellulaire et elle est dépendante des enzymes de la cellule hôte, sachant que la réplication de l'ADN viral se fait de manière extrachromosomique (Reinson et *al.*, 2015).

Les protéines E1 et E2 sont nécessaires pour la réplication des papillomavirus humains, elles se lient à des sites de liaisons spécifiques dans l'origine de réplication pour initier la réplication. E1 étant une hélicase, elle permet la séparation des deux brins et la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication, en revanche, elle n'a pas d'affinité spécifique pour l'ADN et c'est son association avec la protéine E2 qui lui permet de se fixer de façon spécifique au niveau de la séquence ori (origine de réplication) localisée dans la région non codante. Cette séquence, possède, en effet un site de liaison pour la protéine E1 (E1BS: E1 Binding Site) flanqué lui-même de plusieurs sites de liaison pour la protéine E2 (E2BS) et une région riche en AT. (Mougain et *al.*, 1997; Reinson et *al.*, 2015; Stenlud, 2003). La figure ci-dessous représente les sites de liaison à E1 et E2 dans l'origine de réplication.

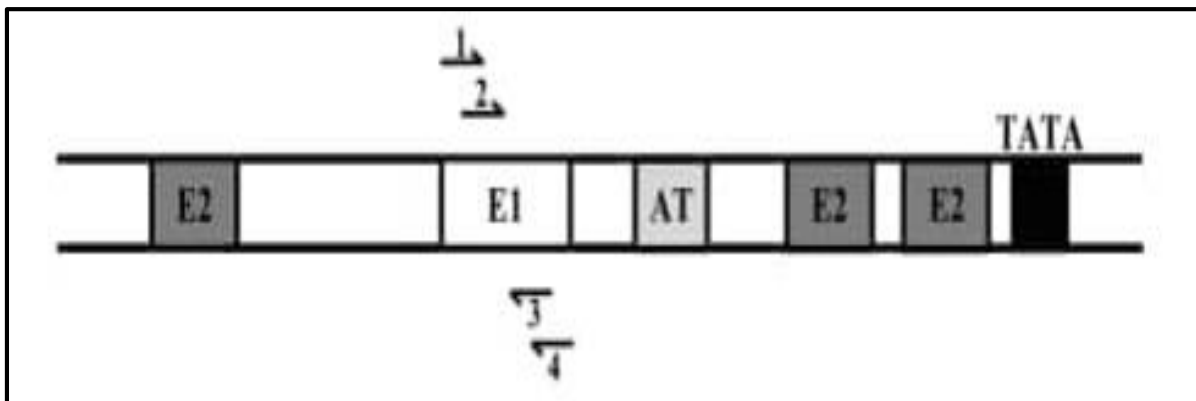


Figure 4: Représentation schématique des sites de liaison à E1 et E2 dans l'origine de réplication des VPH (McBride, 2013).

Ensuite, la protéine E2 va être dissociée et E1 se convertit en hélicase double hexamérique qui interagit avec l'ADN polymérase à primase, la topoisomérase I, et la protéine de réplication A et dévie bidirectionnellement l'origine de réplication. Quant à E2, en plus de son rôle dans l'initiation de la réplication, elle facilite le maintien et le partage du génome viral en le reliant à la chromatine hôte (McBride, 2017). La figure ci-après est une représentation schématique de l'initiation de la réplication.

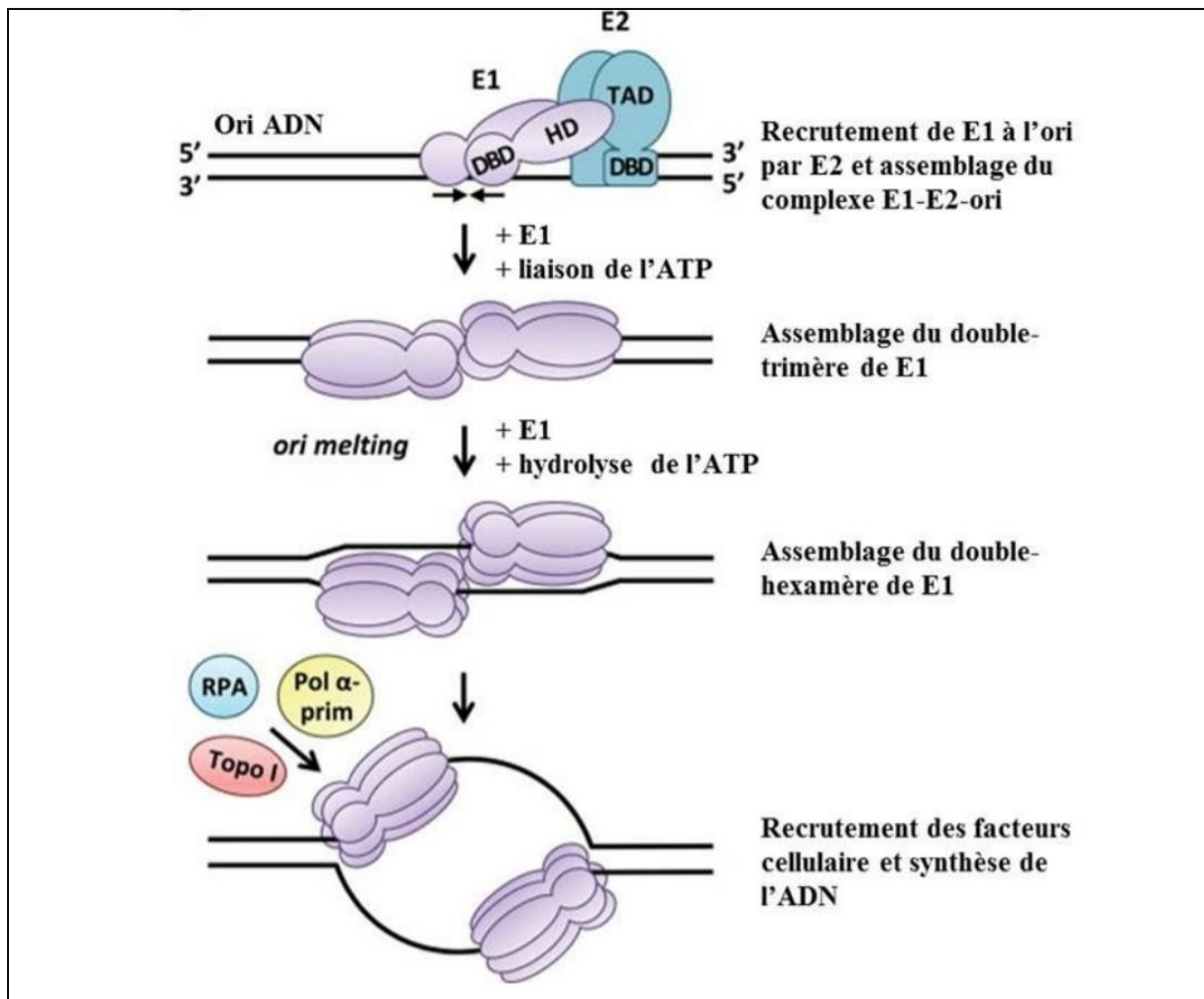


Figure 5: Représentation schématique de l'initiation de la réplication (Bergvall et *al.*, 2013).

La réplication se déroule en trois phases:

V.3.1. Phase d'établissement

Cette phase est dite non productive, c'est-à-dire pas de production de virions. Elle se déroule dans les cellules souches de l'épithélium au cours de la phase S du cycle cellulaire où les protéines E1 et E2 sont exprimées afin d'établir et de maintenir les génomes à faible nombre de copies, de 50 à 100 copies (Graham, 2010; Monsonogo, 2007).

La protéine E2, par un mécanisme d'encombrement stérique, limite l'expression des protéines E6 et E7 à des taux permettant toutefois une perturbation du cycle cellulaire, ce qui a pour effet de maintenir les cellules en cycle (Prétet et *al.*, 2007).

V.3.2. Phase de maintenance

Elle est observée dans les cellules basales et parabasales de l'épithélium. Cette phase est caractérisée par le fait que les génomes des HPV nouvellement synthétisés vont se répartir dans chaque cellule fille et la ségrégation de ces génomes viraux lors de la division cellulaire se fait grâce à la protéine E2 (Guillet, 2010).

V.3.3. Phase d'amplification

La troisième étape de la réplication est la phase d'amplification ou réplication végétative de l'ADN viral. Elle se traduit par une amplification élevée du nombre de copies du génome viral. Il a été observé que le passage entre le maintien de la réplication du génome viral à l'amplification de l'épisome est associé à une quantité élevée de la protéine E1⁺E4 (Peh et al., 2002).

Elle se fait par une réplication en cercle roulant qui permet de générer de grandes quantités d'ADN viral. Ce mécanisme conduit à la formation de longs concatémères d'ADN qui seront coupés en longueur unitaire de génome pour l'emballage (McBride, 2008).

V.4. Assemblage et libération de nouveaux virions

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage de particules virales et à leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 et dans des tissus où la phase d'amplification virale est terminée c'est-à-dire dans les couches superficielles les plus différenciées (Doorbar et al., 1997).

Les protéines L1 et L2 s'assemblent pour former des capsides dans lesquelles une copie du génome est encapsidée, les HPV n'étant pas des virus lytiques, ils profitent de la desquamation naturelle des cellules épithéliales pour être libérés dans le milieu extérieur (Flores and Lambert, 1997; Doorbar, 2005). A ce moment, le cycle est qualifié de cycle productif et la transmission serait donc importante (Mougin et al., 2008). La figure ci-après montre le déroulement du cycle viral des HPV.

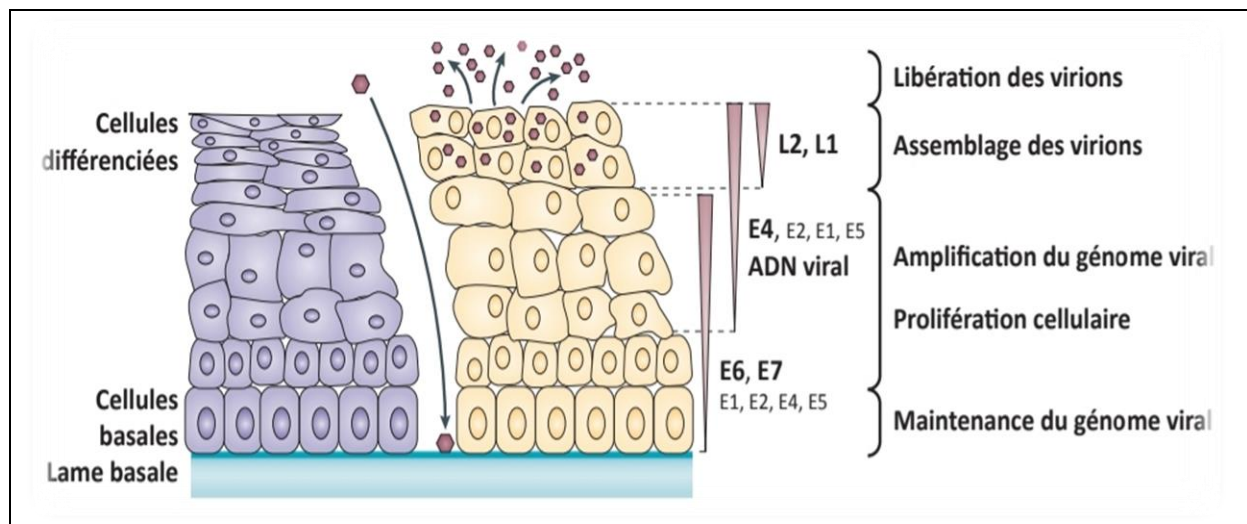


Figure 6: Déroulement du cycle viral des HPV après infection d'un épithélium malpighien (Moody and Laimins, 2010).

VI. Echappement au système immunitaire

Alors que le cycle viral se poursuit pendant plusieurs semaines, les HPV ont développé des stratégies pour échapper à la détection de l'infection et à la mise en place d'une réponse immunitaire efficace (Doorbar, 2018; Steinbach and Riemer, 2018).

- L'infection et le cycle viral constituent un environnement anti-inflammatoire, ne provoquent ni inflammation, ni virémie, ni lyse cellulaire. Les virus infectent les cellules épithéliales et ne franchissent pas la lame basale, où les cellules immunitaires sont plus abondantes (Stanley and Sterling, 2014; Steinbach and Riemer, 2018; Stanley, 2010).
- Au début de l'infection, les protéines virales sont très faiblement exprimées (dans les couches basales et parabasales de l'épithélium) et le génome viral est maintenu à un faible nombre de copies par cellule (<100). L'expression accrue des gènes viraux et l'augmentation du nombre de copies virales sont localisées dans les couches supérieures de l'épithélium où les cellules immunitaires (cellules T et dendritiques) sont moins abondantes et les particules virales ne sont libérées de la cellule infectée qu'au niveau de la surface de l'épithélium (Doorbar, 2018; Stanley and Sterling, 2014).
- Les protéines E6 et E7 interfèrent avec les médiateurs immunitaires afin de supprimer le recrutement des cellules immunitaires et les activités antivirales des cellules infectées. Les cellules précurseurs de Langerhans expriment le CCR6, récepteur de la protéine inflammatoire des macrophages 3alpha (MIP-3-alpha) et fonctionnent comme de puissants répondeurs. Il a été montré que les protéines E6 et E7 inhibent la transcription de MIP-3-alpha, ce qui entraîne la suppression du recrutement des cellules de type précurseur de Langerhans (Guess and McCance, 2005).
- la protéine E5 contribue à l'échappement à la réponse immunitaire par son interaction avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, elle favorise le maintien du CMH classe I dans l'appareil de Golgi et inhibe son transport à la surface de la cellule, un fait qui entraîne une diminution de la capacité du complexe à présenter l'Antigène viral aux lymphocytes T. Elle diminue également des signaux requis pour l'activation des cellules NK, ce qui inhibe la réponse immunitaire (Miura et al., 2010; Doorbar, 2018; Estêvão et al., 2019).
- La protéine E6 interagit avec p300/CBP et E7 avec PCAF, ce qui inhibe l'expression du gène *CXCL8*, codant l'IL-8. En effet, après stimulation au TNF α (Facteur de Nécrose Tumorale α), *CXCL8* requiert des coactivateurs comme p300/CBP et PCAF. E6 et E7 perturbent donc le complexe activateur et inhibent la production d'IL-8, ce qui réduirait l'importance de la réponse immunitaire (Huang and McCance, 2002; Durzynska et al., 2017).
- Les oncoprotéines E6 et E7 diminuent la production de certaines cytokines et chémokines comme l'IL-8 et la molécule MCP-1, impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires. E6 diminue aussi l'expression de certaines molécules d'adhérence à la surface des kératinocytes, limitant ainsi leur interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes (Beaudin, 2015).

Ainsi la réponse immunitaire naturelle, bien qu'elle soit imparfaite, permet dans la plupart des cas la guérison spontanée. Cependant, dans certains cas, notamment les infections à HPV oncogènes un ensemble de mécanisme limite cette réponse immunitaire favorisant alors la persistance et la progression des lésions induites (Doorbar., 2018).

VII. Mode de transmission

La transmission des HPV nécessite un contact peau-peau, peau-muqueuse ou muqueuse-muqueuse (Rautava and Kero, 2019). Toutefois, même si le virus du papillome humain est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus courantes dans le monde entier, la transmission non-sexuelle par voies verticale et horizontale peut-être un moyen de contracter l'infection vu que la séropositivité au HPV est retrouvée chez les enfants et adolescents sexuellement non-exposés (Sabeena et *al.*, 2017).

VII.1. Transmission sexuelle

La transmission sexuelle lors des rapports intimes avec pénétration vaginale ou anale est la voie majeure de transmission des HPV. Plus la charge virale est importante chez l'un des deux partenaires plus l'autre partenaire est susceptible d'être infecté. Une transmission sexuelle sans pénétration est également possible, par contacte digitogénitale ou orogénitale lors des jeux érotiques entre les deux partenaires (Gavillon et *al.*, 2010).

Par conséquent, il est très difficile de prévenir la transmission. En effet, même les méthodes de contraception dites de barrières (comme les préservatifs) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plus part de la zone anogénitale (y compris des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années (Duport, 2007).

VII.2. Transmission non-sexuelle

VII.2.1. Transmission verticale

La plupart des cas de transmissions verticales sont périnatales, se produisent à l'accouchement par contact direct du fœtus avec les cellules infectées du col de l'utérus ou par césarienne à la suite d'une rupture prématurée de la membrane (Trottier et *al.*, 2016).

L'ADN des HPV a été détecté dans différents sites de l'appareil reproducteur, endomètre, ovaires, sperme, placenta, liquide amniotique et cordon ombilicale ce qui implique qu'une transmission verticale intra-utérine est également possible, le fœtus peut être infecté par les micro-déchirures des membranes fœtales, par le placenta ou même pendant la fécondation d'un ovocyte (Sabeena et *al.*, 2017; Freitas et *al.*, 2013).

Récemment, des ADN d'HPV ont été détectés dans le lait maternel, suggérant ainsi que le virus pourrait être transmis verticalement aux nouveaux nés par allaitement (Trollier et *al.*, 2016).

VII.2.2. Transmission horizontale

L'auto-hétéro inoculation de l'HPV surtout entre membre de la famille par contact direct peau à peau, auto-inoculation du virus de la main à la zone génitale des enfants. Les enfants peuvent contracter cette infection également des membres proches de leurs familles pendant le nettoyage ou le changement de la couche (Liu et *al.*, 2015; Sabeena et *al.*, 2017).

Les HPV sont très stables dans l'environnement, ce qui permet une possibilité d'une transmission indirecte, soit sous forme de virions libres ou sous forme de cellules épithéliales chargées de virus (squames) à partir de surfaces fomites dans les milieux et environnements

médicaux. L'ADN des HPV a été détecté sur les couvercles des sondes transrectales et transvaginales, sur les spéculs insérées dans les vagins des femmes ainsi que les gants chirurgicaux et ça après désinfection chimique (Liu et al., 2015; Egawa et *al.*, 2021).

Chapitre II: Cancer du col de l'utérus

I. Col de l'utérus

I.1. Anatomie

Le col de l'utérus ou le cervix est la portion fibromusculaire du bas utérus chez l'appareil reproducteur féminin, relie le corps de l'utérus au vagin. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre. Les dimensions et la forme du col varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal. Le col de l'utérus est divisé en deux parties. L'exocol, qui correspond à la partie inférieure du col, s'étend à l'extérieur de l'orifice externe. Cette partie est aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum. L'endocol, qui correspond à la partie située à l'intérieur de l'orifice externe. Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer l'orifice externe (Sellors and Sankaranarayanan, 2004). L'anatomie du col utérin est représentée dans (la figure 7).

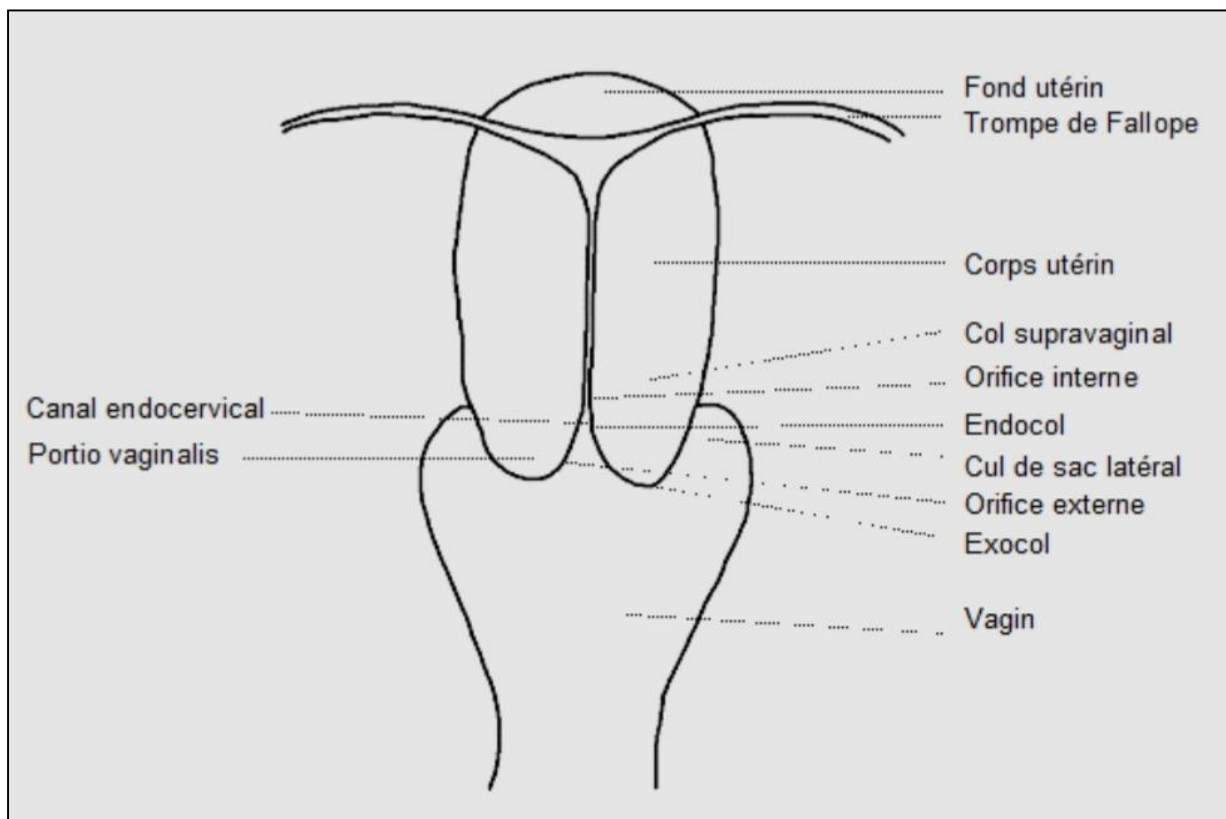


Figure 7: Anatomie du col utérin (Rappillard, 2017).

I.2. Histologie

I.2.1. Épithéliums du col de l'utérus

La surface du col est recouverte par deux épithéliums, un épithélium pavimenteux ou épithélium malpighien et un épithélium cylindrique ou épithélium glandulaire, et d'une zone de jonction séparant les deux types d'épithélium (Sellors and Sankaranarayanan, 2004). Le schéma ci-après représente les épithéliums malpighiens et glandulaire ainsi que la zone de jonction.

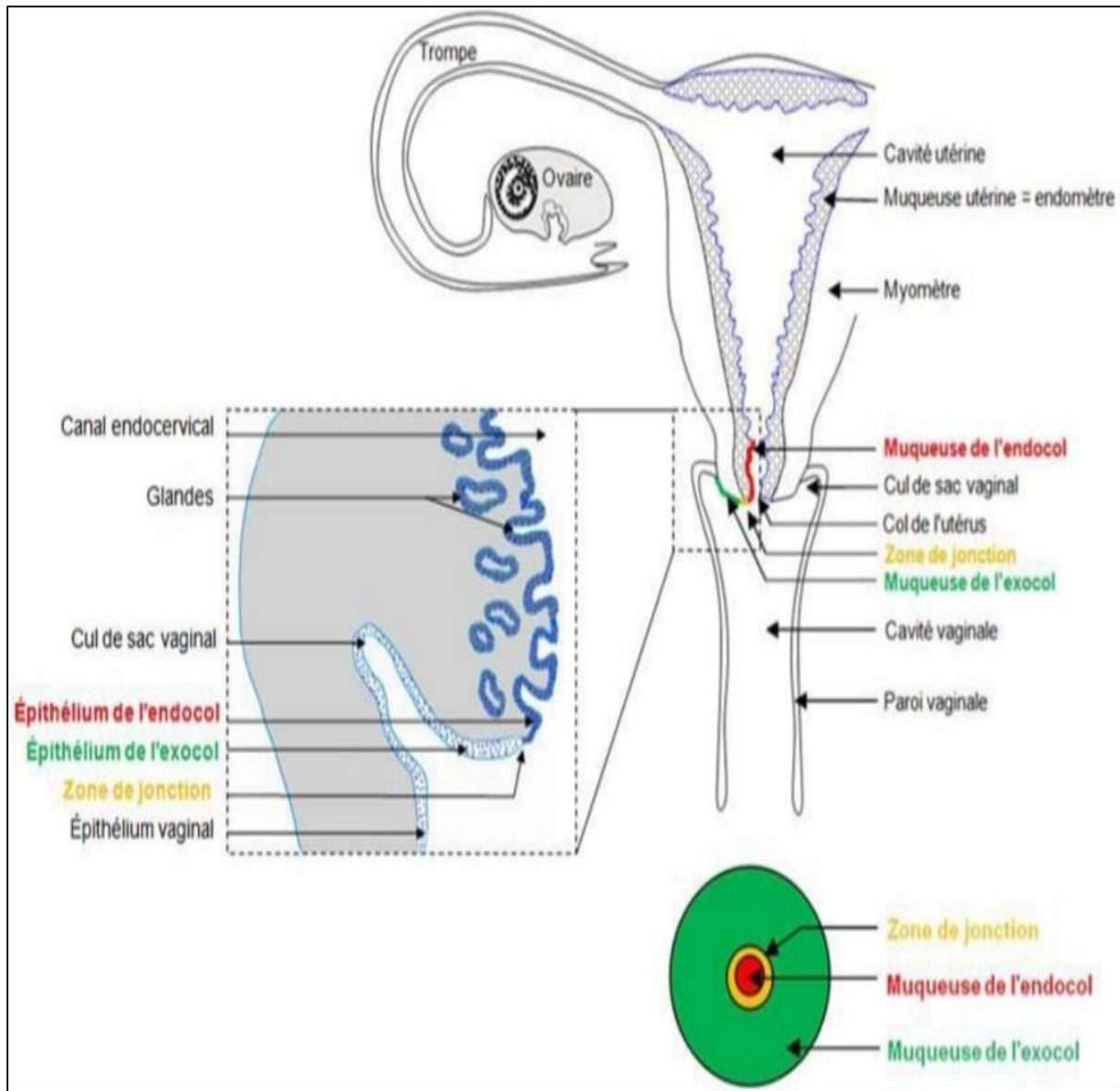


Figure 8 : Schéma des épithéliums endocervical et exocervical ainsi que la zone de transition (Beaudin et *al.*, 2015).

L'épithélium pavimenteux stratifié tapisse la plus grande partie de l'exocol et du vagin et est constitué de couches de cellules de plus en plus plates (Figure 9). Son aspect est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause. Sa couche basale, fixée à la membrane basale séparant l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent, est constituée de cellules rondes (Sellors and Sankaranarayanan, 2004). La figure ci-après montre le schéma de l'épithélium pavimenteux stratifié.

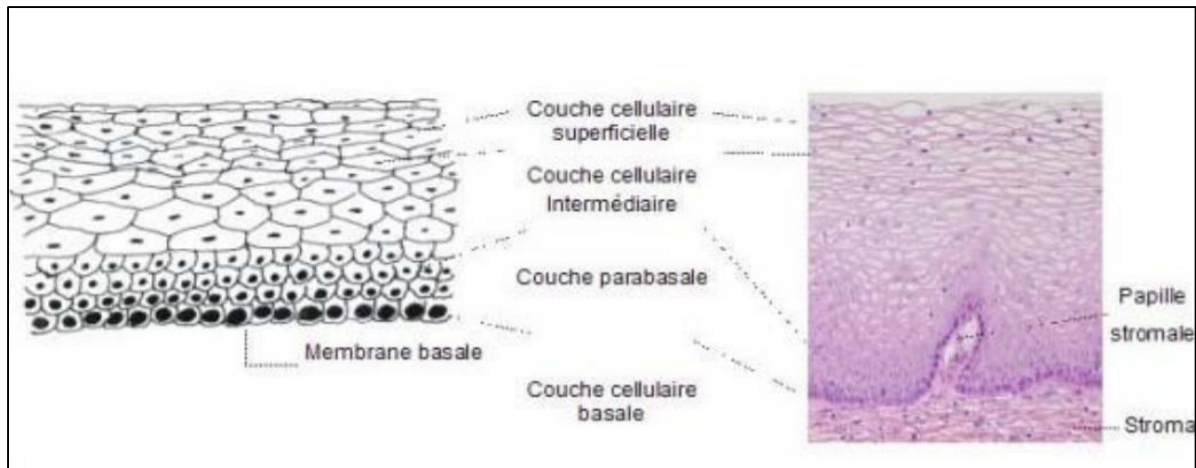


Figure 9: Épithélium pavimenteux stratifié ($\times 20$) (Sellors and Sankaranarayanan, 2004).

L'épithélium cylindrique est composé d'une seule couche de cellules hautes qui repose sur la membrane basale. Il tapisse le canal endocervical en s'étendant vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol. Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux qui tapisse l'exocol et il contient de nombreuses glandes assurant la lubrification du canal. La jonction pavimento-cylindrique (JPC) originelle, représentée dans la figure ci-dessous, a la forme d'une ligne droite possédant une différence de niveaux correspondant à la différence d'épaisseur entre les deux épithéliums (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

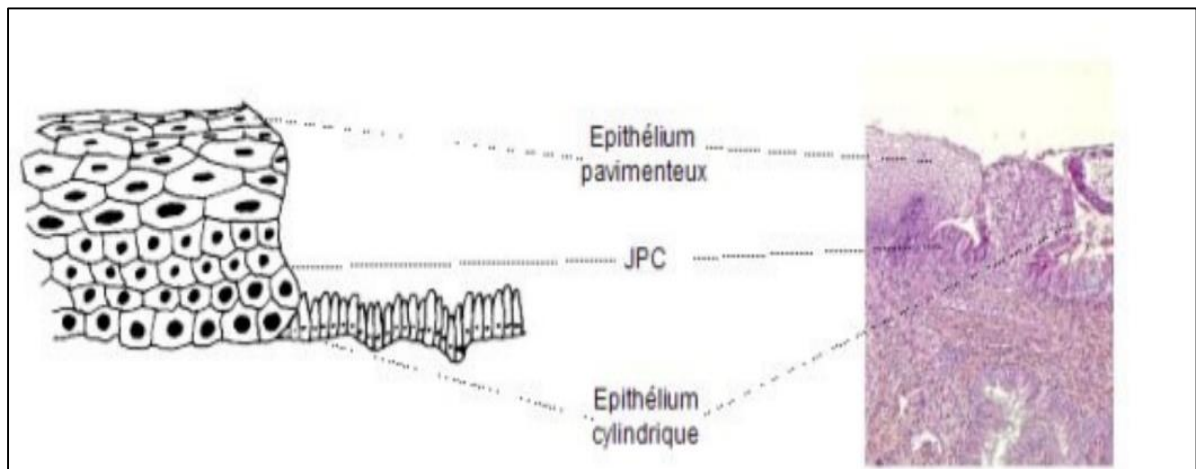


Figure 10: Jonction pavimento-cylindrique ($\times 10$) (Sellors and Sankaranarayanan, 2004).

I.2.2. Métaplasie pavimenteuse et zone de remaniement

L'épithélium cylindrique, exposé à l'acidité vaginale, est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié. Ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux est appelé métaplasie pavimenteuse. Il donne ainsi naissance à une nouvelle JPC. À la maturation, cet épithélium pavimenteux qui vient d'être formé est très proche de l'épithélium pavimenteux originel. Cependant, lors de l'examen visuel, on constate que la nouvelle JPC formée est différente de la JPC originelle (Drihim, 2019).

La zone de remaniement (Figure 11) correspond à la région du col entre la JPC originelle et la nouvelle JPC, là où s'est produite la métaplasie pavimenteuse, c'est-à-dire là où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un épithélium pavimenteux (Drihim, 2019).

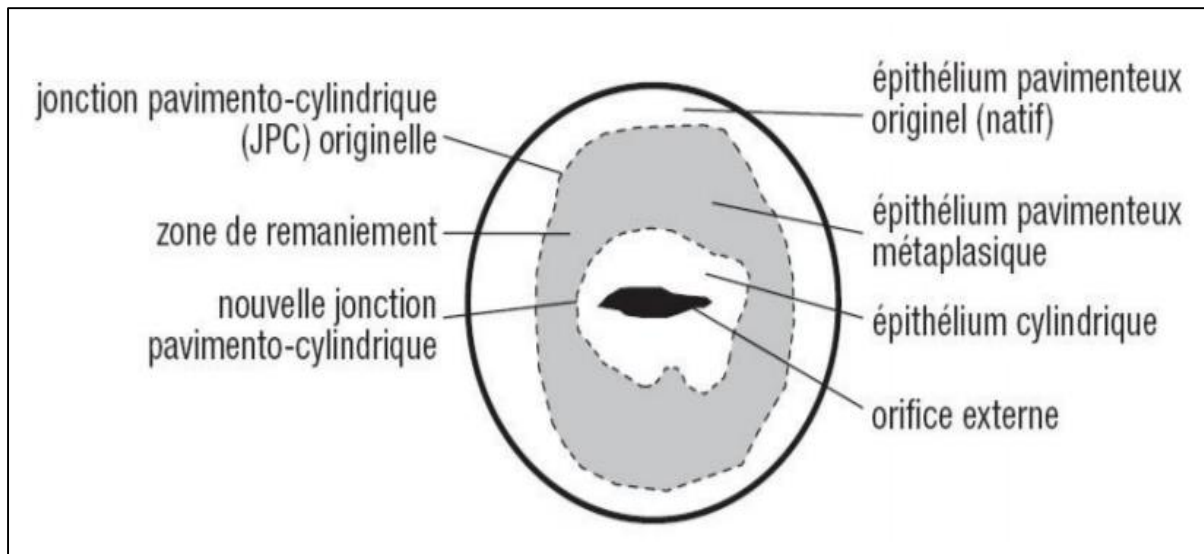


Figure 11: Représentation de la zone de remaniement (OMS, 2017)¹.

Cette zone de remaniement visible sur l'exocol s'élargit au cours de la puberté, pendant la grossesse et lors de la prise d'une contraception orale. De ce fait, cela augmente la sensibilité à l'infection par un papillomavirus humain et pourrait donc expliquer le lien entre cancer du col et rapports sexuels précoces, grossesses multiples, et à un moindre degré, l'utilisation prolongée d'une contraception orale (OMS, 2007)².

II. Rôle des HPV dans le développement du cancer du col de l'utérus

II.1. Définition du mot cancer

Le mot cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne autonome et anarchique des cellules. Cette prolifération conduit à la formation de tumeurs, qui peuvent envahir des organes proches ou distants, détruire les tissus normaux et rivaliser pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments. On parle de métastases quand de petits groupes de cellules se détachent de la tumeur originelle et sont transportés par voies sanguine et lymphatique vers des sites distants, pour y former de nouvelles tumeurs (OMS, 2007)².

II.2. Définition du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie infectieuse sexuellement transmissible d'étiologie virale, qui met de 10 à 20 ans pour se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus oncogène à tropisme génital en passant par les différents grades de lésions histologiques précancéreuses jusqu'au cancer invasif (OMS, 2020³; Isautier, 2012).

¹ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>

² <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254713/1/9789242548952-fre.pdf&ved=2ahUKEwig6T95pX0AhXVDmMBHcJYDt0QFnoECDAQAQ&usg=AOvVaw1gjm5kf86i0M5TrkEM6mc>

³ [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)

Les cancers du col sont dans 90 % des cas des carcinomes cellulaires épidermoïdes qui débutent à partir de l'épithélium pavimenteux métaplasique de la zone de remaniement. Dans 10 % des cas, il s'agit d'adénocarcinomes qui débutent à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol (Isautier, 2012).

II.3. Relation entre cancer utérin et HPV

Au cours des deux dernières décennies, il est devenu évident que plusieurs virus contribuent considérablement dans le développement de plusieurs cancers humains en facilitant plusieurs étapes de la cancérogénèse. Le cancer du col de l'utérus est connu pour être dans la plupart des cas associé à une infection persistante par un ou plusieurs génotypes du virus du papillome humain (Chan et *al.*, 2019; Tanton et *al.*, 2015). Cependant, l'infection peut-être asymptomatique et se résout spontanément grâce à la réponse immunitaire de l'hôte, comme elle peut évoluer vers un cancer invasif lorsque les HPV haut risques sont impliqués (Georgescu et *al.*, 2018).

II.3.1. Intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte

L'intégration du génome HPV HR est considérée comme un événement nécessaire dans la progression vers les cancers du col de l'utérus et autres cancers anogénitaux, avec une augmentation de la présence d'ADN viral intégré en corrélation avec la progression de la maladie (Williams et *al.*, 2011).

Le mécanisme exact et détaillé de l'intégration du génome de l'HPV dans le génome de la cellule hôte fait encore objet de discussion (Pisarska and Baldy-Chudzik, 2020). Cependant, elle représente une impasse pour le virus, ce dernier a recourt à l'intégration de son génome quand il n'est plus capable de se répliquer et former un petit génome circulaire qui peut être emballé et transmis à un nouvel hôte. Cette intégration peut se faire en deux manières, soit par l'intégration d'un seul génome d'HPV dans l'ADN cellulaire, soit par une intégration de plusieurs répétitions du génome viral en tandem. Ce qui déclenche divers altérations génétiques, telle que l'amplification des oncogènes, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, les réarrangements inter ou intra-chromosomiques ainsi que l'instabilité génétique (McBride and Warburton, 2017; Kamal et *al.*, 2020). La figure ci-après représente les types d'intégration HPV où le génome se linéarise pour intégrer le génome hôte, les cercles bleu clair dans le LCR représentent les sites de liaison E2 et le carré bleu foncé est le site de liaison E1 dans l'origine de réplication. Dans l'intégration de type 1, un seul génome viral est intégré dans l'ADN hôte. Dans l'intégration de type 2, plusieurs génomes sont intégrés en tandem dans une orientation tête-bêche (McBride and Warburton, 2017).

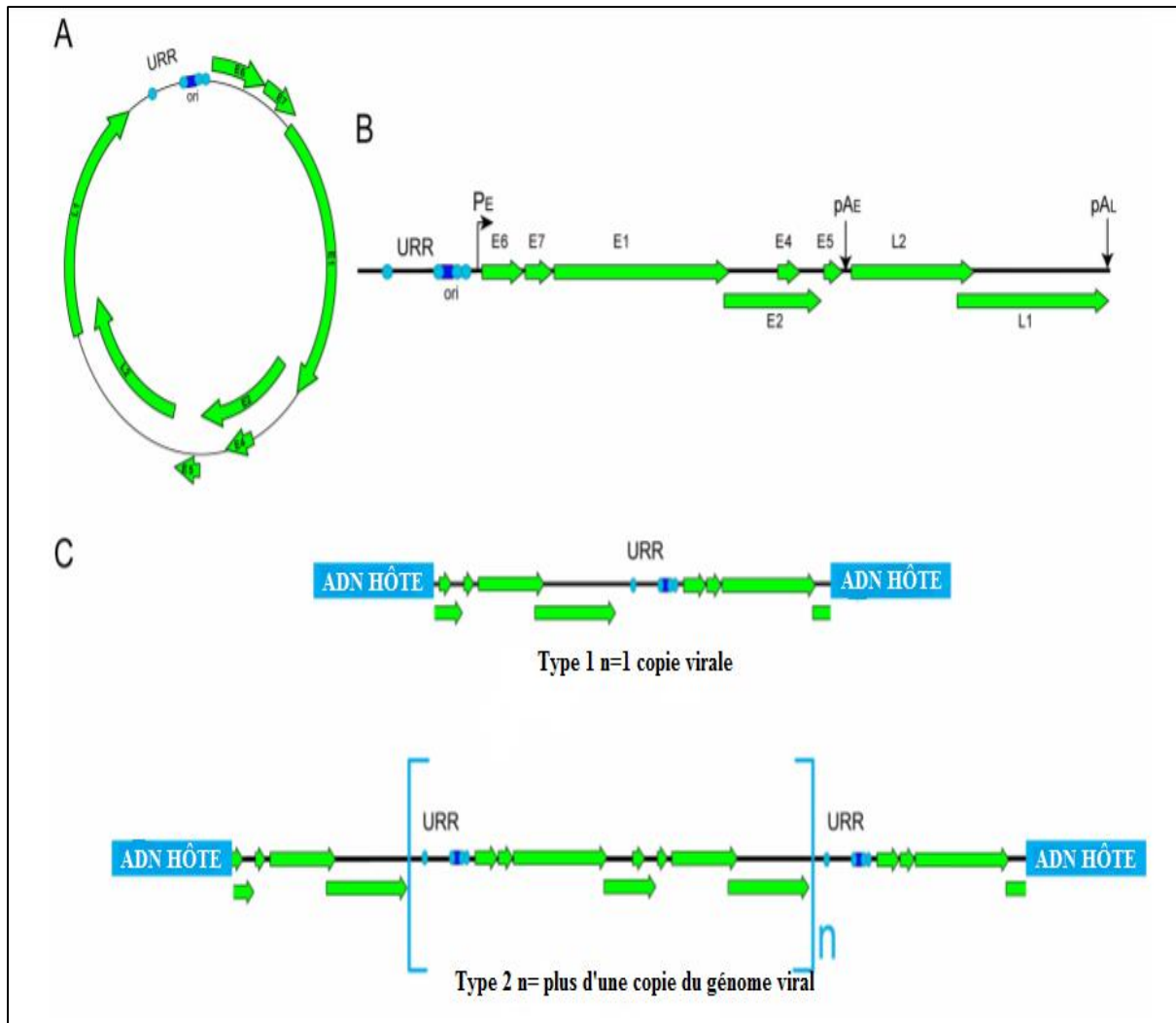


Figure 12: Schéma représentatif des types d'intégration du génome des HPV (McBride and Warburton, 2017).

Le site d'intégration est réparti dans tout le génome sous forme de sites chromosomiques fragiles avec des cassures double brin au niveau de l'ADN de l'hôte et de l'ADN viral provoquées soit par le stress oxydatif ou par les protéines HPV ; E1, E6 et E7 (Senapati et *al.*, 2016; Williams et *al.*, 2011). L'existence de régions de micro-homologies entre l'ADN viral et l'ADN de la cellule hôte près des sites de rupture permet la fusion entre les deux ADN lors du mécanisme de réparation des dommages MMBIR (Micro-homology Mediated Break Induced Replication), ou lors du mécanisme FoSTeS (Fork Stalling and Template Switching) quand il y a arrêt de la fourche de réplication, l'HPV détourne la fourche pour intégrer son génome (Munoz et *al.*, 2018). La figure ci-après représente le mécanisme d'intégration des HPV médiée par micro-homologie.

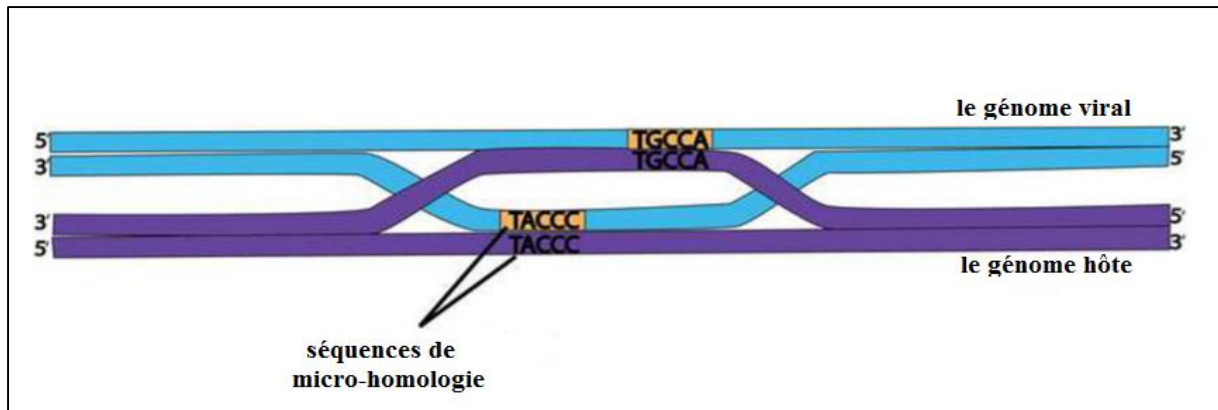


Figure 13: Schéma du mécanisme d'intégration des HPV médiée par micro-homologie (Munoz et *al.*, 2018).

Les événements d'intégration se poursuivent principalement par la délétion de gènes viraux tels qu'*E1*, *E2*, *L1* et *L2* lors de la linéarisation du génome HPV. La perte de l'ORF *E2* entraîne une expression accrue des oncogènes *E6* et *E7* connus pour inactiver respectivement la protéine p53 et la protéine du rétinoblastome, ce qui provoque la progression des lésions précancéreuses de bas grade vers des lésions plus sévères et finalement à un carcinome (Nkili-Meyong et *al.*, 2019; Williams et *al.*, 2011).

II.3.1.1. Rôle de la protéine du rétinoblastome pRb et de la protéine p53

La protéine pRb est une protéine suppresseur de tumeur d'un poids moléculaire de 110 KD, elle agit comme un inhibiteur de la transition G₁-S du cycle cellulaire. En s'associant au facteur de transcription E2F, elle empêche de transcrire les gènes requis en phase S du cycle cellulaire (Santiago-Cardona et *al.*, 2019; Pal and Kundu, 2020).

La protéine p53, avec un poids moléculaire de 53 KD, est la protéine suppresseur de tumeur la mieux caractérisée à ce jour. Souvent appelée 'le gardien du génome' car elle décide du sort de la cellule dans des conditions de stress sous forme de dommage oxydatif ou autre, elle agit par la transcription de gènes nécessaires à l'arrêt du cycle cellulaire ou à l'apoptose (Pal and Kundu, 2020).

II.3.1.2. Interactions entre E6-p53 et E7-pRb

Les deux protéines E6 et E7 jouent un rôle essentiel dans la cancérogénèse induite par HPV en interférant avec les deux protéines suppresseurs de tumeur p53 et pRb qui régulent la prolifération cellulaire normale (Gupta and Pramanik, 2019).

La protéine E6 cible la p53 et provoque sa dégradation. Cette dernière se produit par la dimérisation d'E6 via son domaine N-terminal, chaque molécule E6 du dimère se lie à une ligase E6AP et à une p53 afin de favoriser la polyubiquitination de p53 par le complexe E6/E6AP, ce qui conduit à la dégradation de p53 et donc à l'inhibition de l'apoptose et l'inhibition de la réparation de l'ADN où l'HPV va intégrer son génome (Pappa et *al.*, 2017; Gupta and Pramanik, 2019). L'interaction d'E6 avec p53 est schématisée dans la figure ci-après.

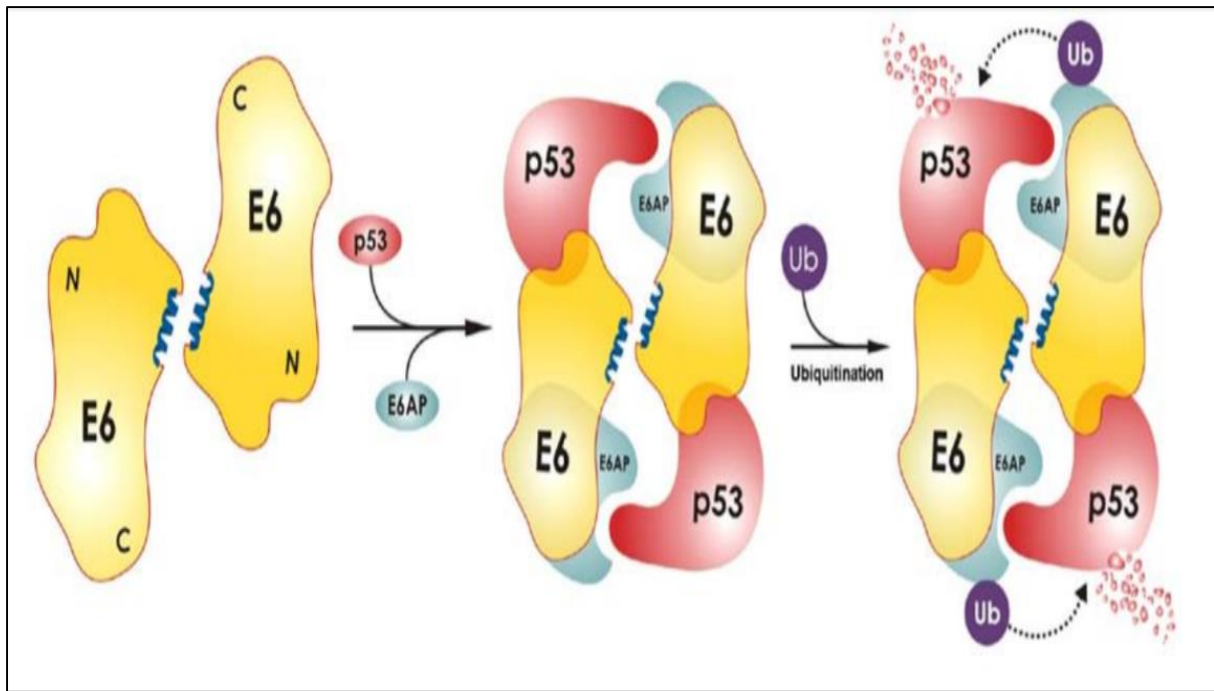


Figure 14: Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E6 avec la p53 (Pappa et *al.*, 2017).

La protéine E7 contient trois régions conservées CD1, CD2, CD3 et son interaction avec la pRb se fait par la liaison de CD2 à la box B de la pRb. Cette interaction va ainsi perturber le complexe Prb-E2F, en induisant la dissociation du facteur de transcription E2F de la pRb ce qui va forcer la cellule à rentrer prématurément en phase S du cycle cellulaire (Pal and Kundu, 2020; Pappa et *al.*, 2017). La figure ci-dessous représente l'interaction d'E7 avec pRb.

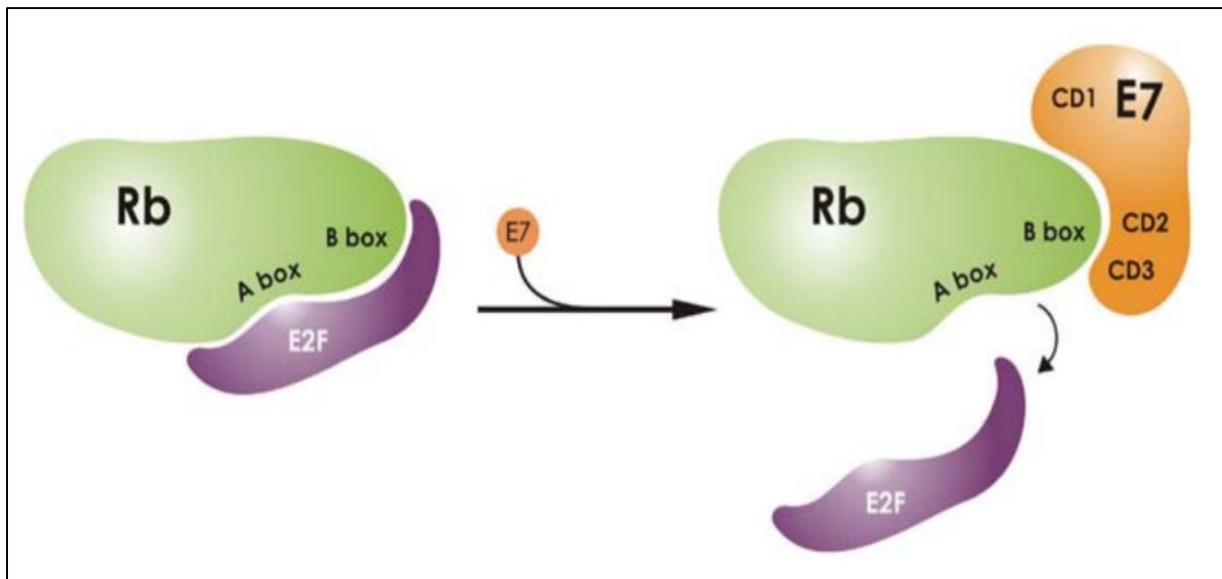


Figure 15: Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E7 avec la pRb (Pappa et *al.*, 2017).

II.4. Evolution des lésions précancéreuses au cancer

Après être entré dans les cellules épithéliales du col de l'utérus, les HPV à haut risque empêchent leur fonctionnement normal, ce qui entraîne l'apparition de lésions précancéreuses, également appelées dysplasies. Une lésion précancéreuse du col de l'utérus est une modification bien visible dans les cellules épithéliales de la zone de remaniement du col; les cellules commencent à se développer de façon anormale (OMS, 2017)¹.

Un frottis (méthode cytologique) ou une biopsie (méthode histologique) peuvent être utilisés pour identifier les lésions précancéreuses du col de l'utérus. Le frottis cervical est utilisé pour le dépistage, et si le frottis montre des anomalies, une biopsie est effectuée pour confirmer la présence de lésions précancéreuses. Il existe plusieurs systèmes qui peuvent être utilisés pour classer et nommer ces lésions, certains sont plus utilisés que d'autres. On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique (Rappillard, 2010).

Classification histologique: La classification des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN), précurseurs du cancer du col de l'utérus, se fait selon la hauteur des cellules affectées dans l'épithélium stratifié, allant d'une CIN-1 à une CIN-3 et à un cancer invasif (Chan et *al.*, 2019; Mutambo et *al.*, 2019).

Les néoplasies de bas grade CIN-1 font référence à des dysplasies légères qui touchent jusqu'à un tiers de l'épaisseur de l'épithélium cervical. Les CIN-2 sont des dysplasies modérées avec des lésions au niveau de deux tiers de la couche épithéliale et les CIN-3 s'étendent jusqu'au tiers supérieur de l'épithélium et sont considérées comme précurseurs direct du cancer du col de l'utérus (Pisarska and Baldy-Chudzik, 2020; Mello and sundstrom, 2020).

Les CIN1 et CIN2 sont des lésions considérées comme des stades facultatifs de la carcinogénèse, à la différence des CIN3 qui sont considérées comme des lésions précancéreuses directes nécessaires au développement d'un cancer invasif (Ndoua et *al.*, 2015).

Classification cytologique: Elle est basée sur le système de Bethesda, qui divise plutôt les lésions en deux groupes : Les lésions squameuses intraépithéliales de bas grade (LSIL) qui correspondent aux CIN1 et les lésions squameuses intraépithéliales de haut grade (HSIL) qui correspondent aux CIN2 et CIN3 (Raffone et *al.*, 2020).

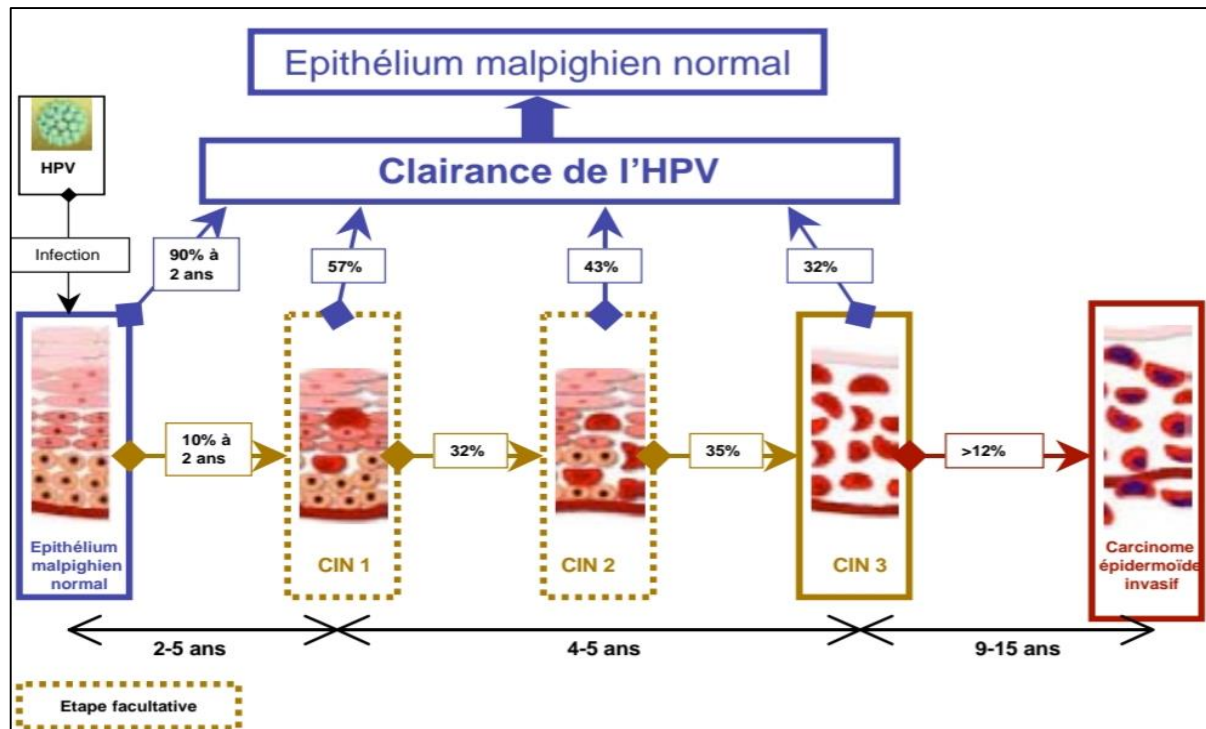
Quel que soit le grade des lésions précancéreuses, elles peuvent évoluer de différentes manières, elles peuvent disparaître spontanément, persister, progresser vers une lésion plus sévère ou vers un cancer. Environ 60% des CIN1 régresseront à la normale après 1 an. Les femmes atteintes de CIN2 et CIN3 courent un risque élevé de développer un cancer invasif, bien que le délai moyen de progression soit encore de plusieurs années. Par conséquent, les femmes atteintes de CIN2 et CIN3 devraient recevoir un traitement (Mello and Sundstrom, 2020; Tainio et *al.*, 2018). Le tableau ci-après représente les probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN.

¹ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>

Tableau III: Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN (Duport, 2008).

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN1	57%	32%	11%	1%
CIN2	43%	35%	22%	5%
CIN3	32%	56%	-	+ 12%

Lorsqu'une lésion précancéreuse persiste et qu'elle n'est pas dépistée, elle va progresser graduellement pendant un grand nombre d'années, et atteindre le stade cancer. La figure ci-dessous montre l'évolution histologique des lésions précancéreuses du col de l'utérus (Li et al., 2017).

**Figure 16:** Evolution histologique des lésions précancéreuses du col utérin (Duport, 2008).

Le passage d'une lésion précancéreuse au cancer s'opère lorsque les cellules transformées ont totalement envahi l'épaisseur de l'épithélium. Si ces cellules n'ont pas franchi la membrane basale, on parle de *cancer in situ*. En revanche, si les cellules transformées ont franchi la membrane basale, la tumeur s'étend plus profondément dans la muqueuse, on parle alors de cancer invasif. Le cancer peut s'étendre au-delà de l'utérus et envahir les organes voisins : le vagin, les paramètres (tissus qui soutiennent l'utérus), la vessie, le rectum. Des cellules cancéreuses peuvent également se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux lymphatiques ou sanguins pour aller envahir d'autres parties du corps comme les ganglions lymphatiques proches ou encore les poumons ou, plus rarement, le foie ou le péritoine, où elles forment des métastases (Institut national du cancer, 2011).

III. Cofacteurs de la carcinogénèse

L'infection à HPV HR est l'élément majeur dans la genèse du cancer du col, mais le très grand nombre de patientes infectées qui ne développeront pas des lésions précancéreuses fait suggérer que l'infection elle-même n'est pas suffisante. Il a été montré que la présence d'autres facteurs joue un rôle important dans le développement du carcinome du col utérin (Gavillon et *al.*, 2008).

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la persistance des infections à HPV HR et la genèse du cancer du col utérin. Cependant, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des cofacteurs de la carcinogénèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV (Duport, 2008).

Ces cofacteurs peuvent être subdivisés en trois catégories :

III.1. Facteurs viraux

III.1.1. Génotype viral

Il a été démontré que les femmes infectées par des papillomavirus à haut risque ont un risque plus élevé de développer des néoplasies cervicales comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux (Monsonogo, 2007).

III.1.2. Charge viral

Parmi les patientes porteuses de l'HPV, les anomalies cytologiques sont plus fréquentes lorsque la charge virale est élevée. Une charge élevée est associée à une probabilité réduite d'élimination de l'infection à HPV, ce qui augmentera donc considérablement le risque cancéreux (Adcock et *al.*, 2019).

III.1.3. Coïnfection

Les infections multiples par des papillomavirus à haut risque sont fréquentes, l'association de plusieurs HPV HR dans le col de l'utérus réduit les chances d'élimination spontanée de ces virus et des lésions qui leur sont associées (Padilla-Mendoza et *al.*, 2020).

III.2. Facteurs environnementaux ou exogènes

III.2.1. Tabagisme

Le tabagisme actif (plus de 15 cigarettes par jour) ou passif est significativement et indépendamment associé aux lésions cervicales. Il réduit la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante. Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin. En effet, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la gravité de la maladie (Gavillon et *al.*, 2008).

III.2.2. Contraception orale

Les contraceptifs oraux sont classés par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme cancérogènes et notamment comme cause de cancer du col de l'utérus. L'utilisation à long terme de la contraception oestroprogestative (prise de plus de cinq ans)

serait associée à la persistance d'infection à l'HPV et ce risque augmenterait avec la durée d'utilisation de la pilule contraceptive (Gavillon, 2008).

III.2.3. Coïnfection avec d'autres agents sexuellement transmissibles

Les infections sexuellement transmissibles fragilisent les muqueuses génitales et peuvent ainsi favoriser le développement du cancer. Il a été montré que chez les femmes HPV positives, la présence d'anticorps contre *Chlamydia trachomatis* était associée à un risque de cancer du col deux fois plus élevé que chez les femmes n'ayant pas ces anticorps. De plus, il a été observé qu'une infection par le virus herpès simplex de type 2 était aussi un cofacteur de l'infection à HPV (Smith et *al.*, 2002a; Smith et *al.*, 2002b).

III.2.4. Facteurs diététiques

Les antioxydants tels que les vitamines A, C, D, et E, les caroténoïdes, les légumes et les fruits agissent comme des capteurs efficaces de radicaux libres et donc peuvent inhiber la prolifération des cancers, stabiliser la protéine p53, prévenir les dommages à l'ADN et réduire l'immunosuppression. Des études ont souligné qu'une nutrition pauvre en antioxydants favoriserait le développement de lésions intraépithéliales (Koshiyama, 2019).

III.3. Facteurs endogènes

III.3.1. Système immunitaire

Chez les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement. De même, il a été observé chez les femmes transplantées du rein un haut risque d'infection à HPV et de lésions précancéreuses (Moscicki et *al.*, 2000; Strickler et *al.*, 2005; Pietrzak et *al.*, 2012).

III.3.2. Facteurs génétiques

Le polymorphisme génétique du système HLA influence la réponse immune, la persistance virale et la survenue de tumeurs, car certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, en raison de la moindre efficacité de présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc d'une réponse immunitaire plus faible (Alain, 2010; Duport, 2008).

IV. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

IV.1. Dans le monde

Le cancer du col de l'utérus est la principale cause de décès chez les femmes dans le monde. Survenant majoritairement chez les femmes à l'âge de 30 à 40 ans avec une prévalence allant d'environ 16 à 24% dans le monde (Chan et *al.*, 2019; Kury et *al.*, 2020).

Selon les données les plus récentes en 2020, chaque année environ 604,000 nouveaux cas de cancer du col sont diagnostiqués avec près de 342,000 décès dans le monde. Ces chiffres

sont estimés de 604,000 à 700,000 cas et de 342,000 à 400,000 décès par an d'ici 2030, tant qu'aucune mesure sanitaire rigoureuse n'est mise en place (Asempah, 2021; OMS, 2020¹).

L'incidence de ce cancer est presque deux fois plus élevée et le taux de mortalité est trois fois supérieur dans les pays en développement que dans les pays développés. Surtout avec l'introduction des programmes de vaccination contre l'HPV, une femme aux USA a 70% de chances de survivre au cancer du col de l'utérus alors que la chance de survie d'une femme en Afrique subsaharienne est de 21% (Asempah, 2021; OMS, 2020¹).

Cependant, les données épidémiologiques varient selon les régions. Aux États-Unis, environ 13 800 nouveaux cas diagnostiqués avec 4290 décès en 2020. Les estimations de l'American Cancer Society pour le cancer du col de l'utérus aux USA pour 2021 sont de 14 480 nouveaux cas et 4290 décès (Xu et *al.*, 2021; American society, 2021).

Les données de l'institut national du cancer (INCA) ont signalé 16,370 nouveaux cas avec 6385 décès dû au cancer du col de l'utérus au Brésil (Kury et *al.*, 2020).

En France, le cancer du col de l'utérus affecte environ 3000 femmes et provoque environ 1100 morts par an (Reques et *al.*, 2021).

En Asie centrale, environ 25 700 femmes sont diagnostiquées et environ 12 700 meurent chaque année (Aimagambetova and Azizan, 2018).

En ce qui est de l'Afrique, environ 372,2 millions de femmes de moins de 15ans sont à risque du cancer du col de l'utérus, dont 119 284 sont diagnostiquées chaque années avec 81 687 décès (Asempah, 2021).

IV.2. En Algérie

Le cancer du col de l'utérus est considéré comme la sixième cause de décès due au cancer chez les femmes en Algérie après le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer de la thyroïde (Hamdi Cherif et *al.*, 2015).

Entre 2018 et 2020, le nombre de cas a augmenté de 1594 à 1713 cas et le nombre de décès de 1066 à 1151 morts par an. Si des mesures sanitaires rigoureuses ne sont pas prises au niveau national, les décès et les cas annuels dus à ce cancer vont doubler d'ici 2040, atteignant 2244 décès et 3046 cas par an².

¹<https://www.who.int/fr/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer>

² <https://tuncph.org/analytics/dz/#>

Chapitre III: Prévention et traitement du cancer du col utérin

I. Symptômes du cancer du col de l'utérus

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts le plus souvent suite à un dépistage habituel par frottis. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter (Isautier, 2012). Ces symptômes peuvent être une métrorragie post-coïtale, c'est-à-dire un saignement génital survenant après une relation sexuelle, une métrorragie spontanée survenant en dehors de la période des menstruations, des pertes vaginales malodorantes, une gêne au niveau du vagin et une dyspareunie. Dans les formes plus avancées, on peut observer une perte de poids, de la fatigue, une perte d'appétit; des douleurs persistantes dans le dos, le bassin ou les jambes et une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle (OMS, 2020)¹.

II. Prévention du cancer du col de l'utérus

II.1. Prévention primaire (Vaccination)

La vaccination repose sur un principe général qui consiste à présenter à l'organisme des protéines ou des fragments de protéines du microorganisme contre lequel on veut se protéger en suscitant chez le receveur la fabrication d'anticorps et une immunogénicité cellulaire pour être prêt à combattre une infection ultérieure (Galibert, 2021).

II.1.1. Vaccination prophylactique anti papillomavirus

Les vaccins prophylactiques ont pour but de stimuler le système immunitaire et d'induire la production d'anticorps neutralisants contre la capside virale. Contrairement aux autres vaccins, les vaccins anti-papillomavirus ne sont pas des vaccins vivants atténués ou inactivés car le papillomavirus n'est pas cultivable et le génome viral contient des oncogènes (*E6* et *E7*). De ce fait, l'approche choisie pour concevoir ces vaccins a été de cibler les protéines de la capside virale grâce à la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de la capside L1 dans différents systèmes eucaryotes permettant la synthèse de l'antigène viral (Brun and Riethmuller, 2007).

Les vaccins anti-papillomavirus sont produits par l'insertion du gène *L1* dans des cellules d'insectes (infectées par des baculovirus) ou dans des levures (*saccharomyces cerevisiae*). Celles-ci servent d'usines où ont été insérés les gènes du HPV, programmés pour fabriquer eux-mêmes la protéine L1 de la capside. Ces protéines L1 sont recueillies et purifiées. Elles peuvent ensuite s'auto assembler entre elles, 5 par 5 formant des capsomères. Ces dernières s'auto assemblent ensuite entre elles, créant une capside vide que l'on nomme pseudo-particule virale (VLP) (Le Houézec, 2020). La figure ci-après représente les étapes de la fabrication de ces vaccins.

¹ [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)

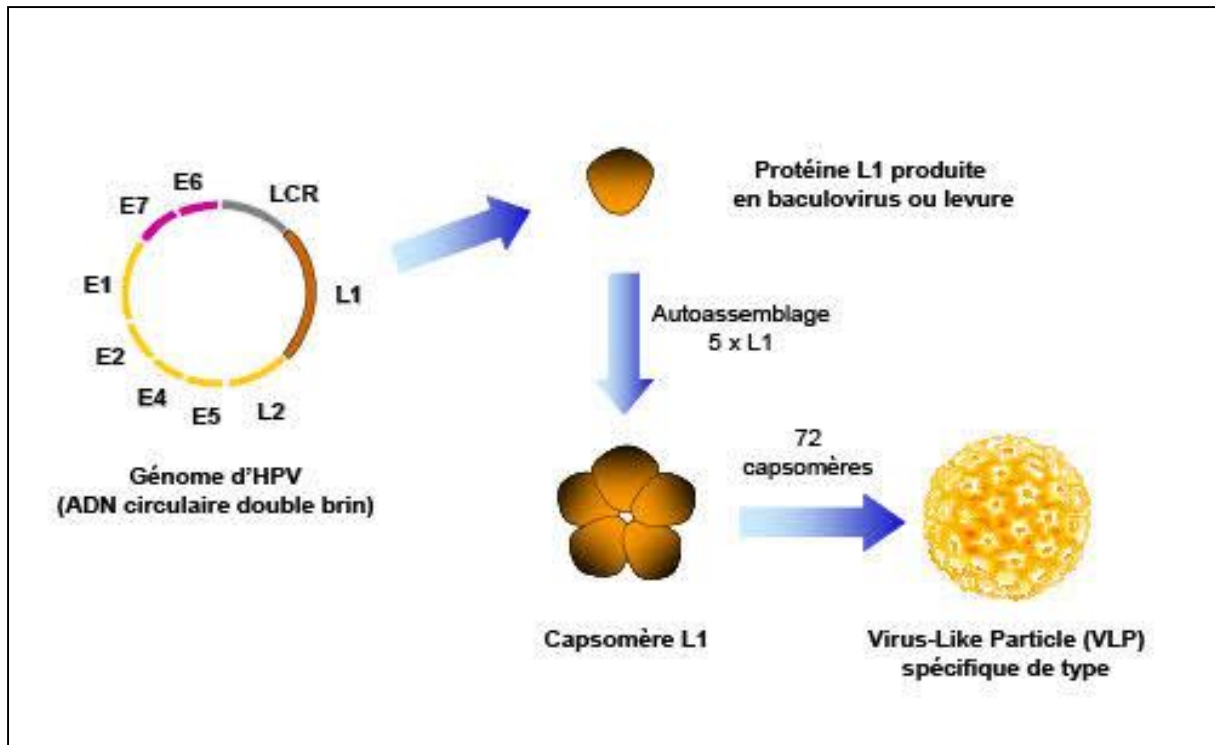


Figure 17: Etapes de la fabrication des vaccins (Le Houézec, 2020).

Les VLP (Virus like particles) ainsi obtenues sont des pseudo-virions, c'est-à-dire qu'elles sont morphologiquement et antigéniquement identiques à des virions, mais ne sont ni infectieuses, ni carcinogènes, car elles sont dénuées de matériel génétique. En revanche, ces pseudo-particules se sont avérées hautement immunogènes, générant des titres élevés d'anticorps neutralisants contre les épitopes de la protéine de la capsid L1 de l'HPV, titres plus élevés que ceux retrouvés après une infection naturelle (Brun and Riethmuller, 2007; Stanley, 2006).

Ces anticorps vont transsuder à travers les muqueuses génitales et être présents dans les sécrétions cervico-vaginales pour neutraliser le virus avant qu'il ne pénètre dans l'épithélium (Arbyn et *al.*, 2018).

II.1.2. Vaccins anti papillomavirus commercialisés

Trois vaccins prophylactiques différents sont actuellement commercialisés dans de nombreux pays du monde pour prévenir les maladies liées aux HPV, ils varient selon le nombre de types de VPH qu'ils contiennent et ciblent (Ngoma and Autier, 2019).

II.1.2.1. Vaccin bivalent : Cervarix®

Ce vaccin a été développé pour protéger contre l'infection par les deux principaux types de VPH cancérogènes ; HPV16 et 18, qui ensemble sont responsables d'environ 70 % de tous les cancers du col de l'utérus. Il a été produit à l'aide de cellules d'insectes infectées par un baculovirus recombinant, l'adjuvant utilisé est l'ASO4, association d'hydroxyde d'aluminium et de 3-deacylatedmonophosphoryl lipid A (MLP) (Monie et *al.*, 2008).

II.1.2.2. Vaccin quadrivalent : Gardasil®

Ce vaccin recombinant est synthétisé dans *Saccharomyces cerevisiae*. Il protège contre l'infection par les types 16, 18, 6 et 11 du HPV, Il contient comme adjuvant le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium (Harper et *al.*, 2010).

II.1.2.3. Vaccin 9-valent : Gardasil 9®

Il protège contre l'infection par les mêmes types du HPV que le vaccin quadrivalent (6, 11, 16 et 18) ainsi que d'autres types 31, 33, 45, 52 et 58 (Jach et *al.*, 2016).

Ces vaccins préviennent plus de 95 % des infections à l'HPV causées par les types 16 et 18 de l'HPV et peuvent offrir une certaine protection croisée contre d'autres types d'HPV moins courants qui causent le cancer du col de l'utérus. La vaccination contre le HPV est efficace pour prévenir les maladies cervicales, y compris les néoplasies cervicales intraépithéliales. Deux des vaccins protègent également contre les HPV de types 6 et 11 qui provoquent des verrues anogénitales (Ngoma and Autier, 2019; Jach et *al.*, 2016).

II.2. Prévention secondaire (Dépistage)

Le dépistage a pour but de diagnostiquer une maladie avant l'apparition de symptômes et contrairement au diagnostic clinique, il s'adresse donc à des patientes asymptomatiques. Pour le cas du cancer du col de l'utérus, l'objectif du dépistage est de détecter les lésions précancéreuses qui peuvent évoluer jusqu'au stade cancer en absence de traitement (Rappillard, 2010; Barré et *al.*, 2017).

III. Diagnostic du cancer du col utérin

III.1. Examen cytologique

III.1.1. Frottis cervico-utérin

Egalement appelé le test pap (Papanicolaou test) , ça consiste à insérer un speculum dans le vagin afin de l'élargir puis gratter doucement afin de collecter les cellules du col utérin à l'aide d'une brosse ou d'un petit bâton en bois puis les cellules sont examinées au microscope afin de détecter une anomalie (PDQATE Board, 2021)¹.

III.2. Examens histologiques

III.2.1. Colposcopie

Il s'agit d'un examen du col utérin réalisé avec une loupe binoculaire grossissante appelée colposcope, ce qui permet d'observer de petites surfaces afin de repérer la présence d'éventuelles lésions. La colposcopie permet de confirmer l'existence d'une lésion du col suspectée par le frottis et d'orienter la biopsie (Institut national du cancer, 2011).

¹https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/#_NBK65985_pubdet_

III.2.2. Biopsie cervicale

La biopsie consiste à prélever un ou plusieurs petits fragments de tissus sous contrôle colposcopie, à l'aide d'une pince à biopsie au niveau des zones du col de l'utérus qui présentent des lésions suspectes. Cet examen histologique permettra d'évaluer le grade des lésions de façon à adapter le traitement à chaque cas (Khediri, 2015).

IV. Tests de détection HPV

La pathogénicité de l'HPV est liée principalement à son type, ce dernier a une importance clinique cruciale dans le dépistage et comme la détection du type de l'HPV ne se fait pas par simple tests sérologiques on a recourt à des méthodes de biologie moléculaire (Yang et al., 2019).

IV.1. Réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

C'est la méthode la plus couramment utilisée. Elle est sensible, rapide et adaptable à l'utilisation en diagnostic (Monsonogo, 2007). Elle repose sur le principe d'utiliser plusieurs amorces spécifiques pour détecter des gènes spécifiques, les plus populaires utilisent des amorces consensus qui sont capables de détecter tous les types HPV muqueux et qui sont dirigées vers une région hautement conservée du gène L1 telles que MY11 et MY09 (Gutierrez-xicotécatl et al., 2009; Yang et al., 2019; Ifner and Villa, 2003).

L'échantillon est chauffé à environ 95C afin de dénaturer l'ADN en simples brins puis la température de la réaction est abaissée à 55C pour que les amorces spécifiques à l'HPV se lient à l'ADN cible et enfin augmenter la température encore une fois mais à 72C afin de favoriser l'extension de la sonde et la création de deux brins complémentaires à l'aide d'une enzyme appelée Taq polymérase. Les produits d'amplification sont ainsi visualisés sur gel d'agarose (Malloy et al., 2000; Michelli et al., 2011).

IV.2. Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT-PCR).

La RT-PCR est une technique de quantification de la charge virale dans un échantillon. Elle permet de détecter le niveau des ARNm des oncogènes E6 et E7 des HPV et refléter avec précision le taux d'expression (Transcription) des oncogènes viraux. Elle est plus spécifique et bien plus utilisée que la PCR conventionnelle vu que la présence d'ADN HPV ne signifie pas forcément que les gènes viraux sont exprimés ou en état de transcription. La lecture se fait à partir d'une courbe tracée par un ordinateur lié à l'appareil d'RT-PCR (Yang et al., 2019; Abreu et al., 2012).

IV.3. Southern Blot

Le principe de base de la southern blot est de repérer un fragment d'ADN particulier à l'aide d'une sonde marquée par radioactivité ou par un colorant chimiluminescent ou chromogène dont la séquence est complémentaire à la séquence du gène recherché. Cette sonde s'hybride avec le gène recherché ce qui permet de le visualiser avec des méthodes adaptées au type de marquage (Takabatake et *al.*, 2020).

C'est une méthode limitée par un processus long et exigeant qui ne peut se faire que dans des laboratoires sophistiqués avec accès aux réactifs appropriés et au personnel qualifié. Dans le cas de la détection des HPV, le génome est extrait et la chaîne d'ADN est rompue à l'aide des enzymes de restriction, le produit est ensuite intégré dans un gel afin de lui faire subir une électrophorèse et séparer l'ADN en fragments de différentes tailles. Après électrophorèse, les fragments d'ADN séparés sont transférés à une membrane de nitrocellulose et ensuite hybridés avec des sondes marquées (souvent à l'aide de radio-isotopes) qui sont complémentaires aux gènes de l'HPV et la détection des hybrides d'ADN marqués indique la présence de l'HPV dans l'échantillon (Malloy et *al.*, 2000).

IV.4. Dot blot

Un simple dépôt d'ADN est effectué sur une membrane synthétique puis hybridé avec une sonde moléculaire marquée. Cette technique est simple, plus rapide et adaptée à un grand nombre d'échantillons, mais pas aussi sensible que le southern blot car le seuil de détection est d'environ une copie par cellule. Cette technique est désormais utilisée après la PCR, ce qui améliore sa sensibilité : l'ADN amplifié est alors déposé sur une membrane synthétique puis hybridé avec différentes sondes HPV (Mensonego, 2006).

IV.5. Western blot

Une technique dont le principe est de détecter une protéine à partir d'un échantillon à l'aide de la spécificité antigène-anticorps après séparation des différentes protéines de l'échantillon en fonction du poids moléculaire par électrophorèse (Gavini and Parameshwaran, 2020). Les extraits de protéines totaux vont être séparés par électrophorèse en fonction du poids moléculaire des oncoprotéines E6 et E7. Après transfert sur une membrane en fluorure de polyvinylidène, des anticorps anti E6 et anti E7 sont rajoutés puis des anticorps secondaires anti anticorps primaires marqués. La lecture pour détecter les bandes protéiques se fait selon le type de marquage (Zhang et *al.*, 2018).

IV.6. Immunohistochimie

Le principe de base de l'immunohistochimie est de mettre en évidence une protéine spécifique (antigène) à l'aide d'anticorps dirigés contre cette protéine et ces anticorps doivent être marqués avec une marque colorée ou fluorescente (Monsonego, 2007; Genton, 2006).

Dans le cas de la détection des HPV, elle est basée sur l'identification de l'expression de la protéine p16 qui est un témoin indirect de l'activité de l'onco-protéine E7 (Zito Marino et *al.*, 2021). La liaison de E7 à pRb conduit à une surexpression de la p16 vu l'accumulation du facteur de transcription E2F et cette surexpression a pour but de bloquer la progression du cycle cellulaire (Stiasny et *al.*, 2016).

IV.7. Hybridation *in situ*

Une technique qui s'effectue sur une lame de microscope, avec un intérêt d'identifier des séquences nucléotidiques spécifiques dans des coupes de tissus avec une morphologie conservée permettant ainsi la localisation spatiale précise des génomes ciblés dans l'échantillon biologique. Elle est utilisée pour détecter l'ARNm en tant que marqueur de l'expression des gènes de l'HPV à l'aide d'une sonde complémentaire marquée, la lecture des résultats se fait visuellement à l'aide d'un microscope (Malloy et *al.*, 2000; Villa and Denny, 2006).

IV.8. Hybridation en phase liquide (Hybrid Capture IM)

Ce test repose sur une hybridation en phase liquide utilisant des sondes ARN reconnaissant 13 types d'HPV HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Après dénaturation de l'échantillon cellulaire, l'ADN est hybridé avec des sondes ARN, les hybrides ARN/ADN sont ensuite capturés par des anticorps anti-hybrides adsorbés sur une microplaque (Hantz et *al.*, 2010).

Après ajout d'un second anticorps anti-hybride couplé à une enzyme, la révélation est réalisée par addition d'un substrat chimioluminescent et l'intensité du signal émis est mesurée par luminométrie. Les résultats sont exprimés en pictogrammes d'ADN viral par millilitre de prélèvement (Hantz et *al.*, 2010). La figure ci-dessous représente les étapes de cette technique.

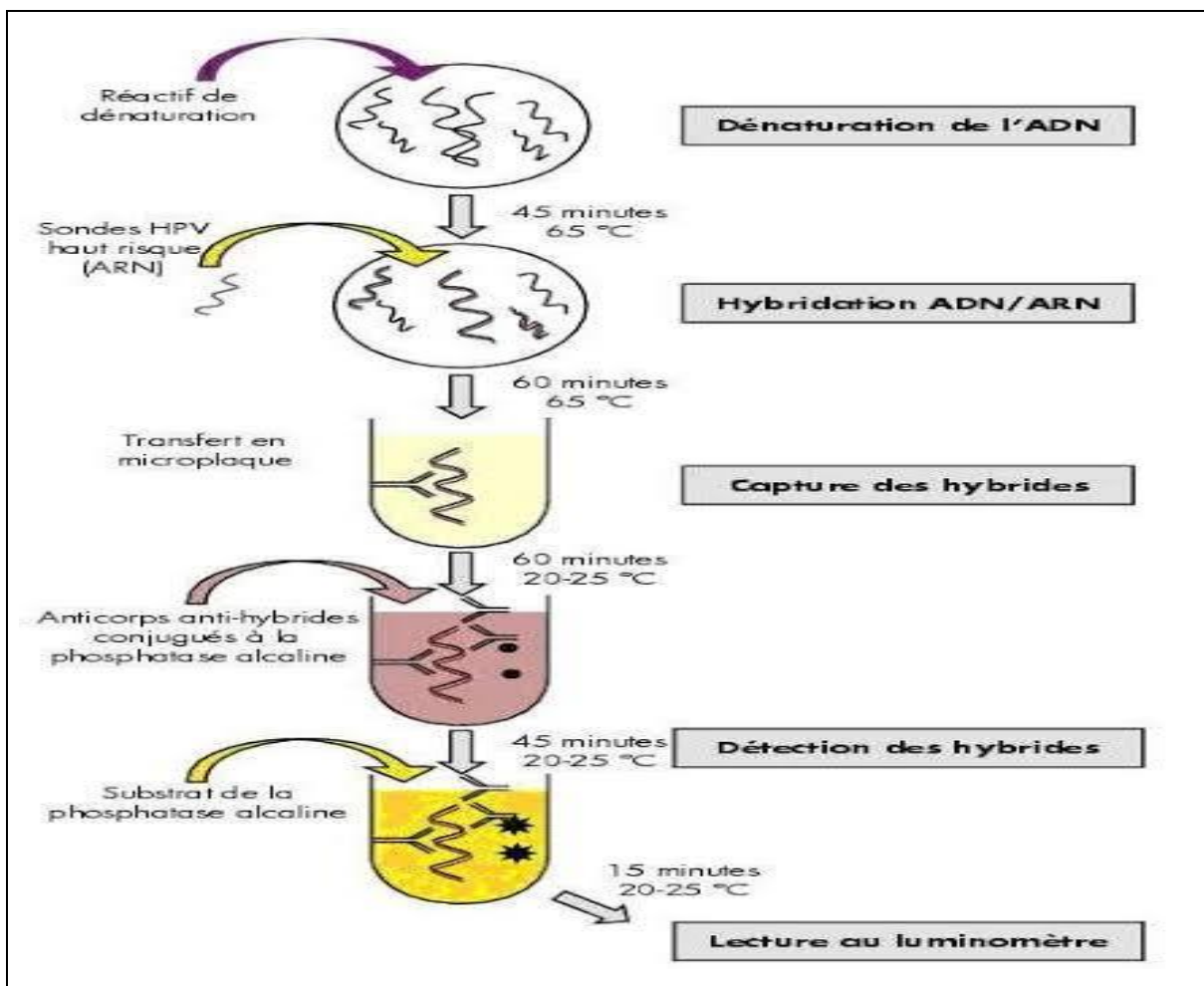


Figure 18: Etapes de la technique hybridation (Hantz et *al.*, 2010).

C'est une méthode simple, rapide (environ 4 heures), reproductible, très sensible et applicable en routine à de grandes séries. Elle permet aussi une analyse semi-quantitative de la charge virale, mais elle ne permet pas de génotyper spécifiquement l'HPV isolé à partir des cellules infectées (Mansonego, 2006).

V. Traitement du cancer du col utérin

Le traitement du cancer du col de l'utérus se fait principalement par chirurgie ou radiothérapie pour des lésions de stades précoces et par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie pour des lésions de stades plus évolués (Aznague et *al.*, 2013).

V.1. Chirurgie

Le traitement chirurgical est considéré comme standard thérapeutique dans le traitement du cancer du col utérin. La chirurgie peut consister en une conisation, une trachélectomie ou une hystérectomie totale (Annede et *al.*, 2019).

La conisation et la trachélectomie permettent de préserver la fertilité. La première consiste à retirer un morceau sous forme d'un cône du col utérin, elle peut se faire à l'anse diathermique, au laser ou au bistouri froid afin d'éliminer toute la zone de CIN et la deuxième consiste à une ablation du col et du dôme vaginal en conservant la partie supérieure de l'endocol, le corps utérin et les annexes (Uzan et *al.*, 2010).

L'hystérectomie quant à elle, consiste à une exérèse complète de l'utérus et du col de l'utérus, ce qui s'accompagne par la suppression de la possibilité d'avoir une grossesse (Balaya et *al.*, 2016).

V.2. Chimiothérapie

Aussi appelée traitement médicale, repose sur l'utilisation de médicaments anticancéreux appelés médicaments cytostatiques qui pénètrent dans la circulation sanguine et agissent dans l'ensemble du corps, ce qui permet d'atteindre les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation. Elle se déroule le plus souvent en ambulatoires 'rentrer chez soi le jour même après perfusion' et elle peut être associée à une radiothérapie, on parle alors de chimio-radiothérapie. Certains effets secondaires de la chimiothérapie peuvent survenir¹.

V.3. Radiothérapie

Un traitement qui consiste à utiliser les rayons x pour tuer les cellules cancéreuses ou empêcher leur développement, il y a deux types, une radiothérapie externe (à travers la peau) avec une machine à l'extérieur du corps qui envoie des radiations vers le cancer et une radiation interne (à travers le vagin) qui utilise une substance radioactive scellée dans des aiguilles ou des cathéters placés directement dans ou à proximité du cancer².

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499539/>

²https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985/#_NBK65985_pubdet_

Conclusion

Des études moléculaires et épidémiologiques ont renforcées le lien entre HPV à haut risque et le cancer du col de l'utérus, ce qui fait du cancer du col utérin la maladie la plus courante liée au virus du papillome humain. Par conséquent, cela implique qu'outre l'infection HR-HPV, de nombreux autres facteurs dits facteurs de risques comme le tabagisme, la prise de contraception orale, l'alimentation pourraient jouer un rôle en tant que cofacteurs dans le développement du cancer du col de l'utérus.

Même si la plupart des infections à HPV disparaissent d'elles-mêmes et la plupart des lésions précancéreuses se résolvent spontanément, le risque d'évolution de l'infection à HPV vers une maladie chronique ou des lésions précancéreuses vers un cancer invasif du col de l'utérus est possible pour toutes les femmes. Ce qui implique une nécessité de l'amélioration des programmes de sensibilité du public, l'incitation au dépistage et à la prévention afin de réduire la morbidité et la mortalité du cancer du col de l'utérus surtout dans les pays en développement où l'incidence et la mortalité sont élevées.

Références bibliographiques

A

- Abreu, A. L., Souza, R. P., Gimenes, F., & Consolaro, M. E. (2012).** A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology Journal*, 9(1), 1-9.
- Adcock, R., Cuzick, J., Hunt, W. C., McDonald, R. M., & Wheeler, C. M. (2019).** Role of HPV genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(11), 1816-1824.
- Aimagambetova, G., & Azizan, A. (2018).** Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in Kazakhstan. A review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*: 19(5), 1175.
- Aksoy, P., Gottschalk, E. Y., & Meneses, P. I. (2017).** HPV entry into cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 13-22.
- Alain, S., Hantz, S., & Denis, F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie*, 13 (1), 5-19.
- Annedé, P., Gouy, S., Haie-Meder, C., Morice, P., & Chargari, C. (2019).** Places respectives de la radiothérapie et de la chirurgie dans les cancers du col utérin. *Cancer/Radiothérapie*, 23(6-7), 737-744.
- Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., & Martin-Hirsch, P. P. (2018).** Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(5), 2-11.
- Asempah, E. (2021).** Cervical Cancer Prevalence in sub-Saharan Africa and HPV Vaccination Policy: A Public Health Grand Challenge?. *J Cancer Immunol*, 3(2), 87-97.
- Aznague, L., ABOULFALAH, A., & SOUMMANI, A. (2013).** Traitement chirurgical du cancer du col utérin Expérience du Service de Gynécologie-Obstétrique, thèse de doctorat en médecine, université Cadi Ayyad Marrakech. 62-65

B

- Balaya, V., Ngo, C., Rossi, L., Cornou, C., Bensaid, C., Douard, R., Bats, A. S., & Lecuru, F. (2016).** Bases anatomiques et principe du nerve-sparing au cours de l'hystérectomie radicale pour cancer du col utérin [Anatomical consideration for the technique of nerve-sparing during radical hysterectomy for cervical cancer]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 44(9), 517–525.
- Baskaran, K., Kumar, P. K., Santha, K., & Sivakamasundari, I. (2019).** Cofactors and their association with cancer of the uterine cervix in women infected with high-risk human papillomavirus in south India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 20(11), 3415.
- Barré, S., Massetti, M., Leleu, H., & De Bels, F. (2017).** Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open*, 7(10), e014626.
- Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C., & Journo, C. (2015).** Les papillomavirus humains: actualisation des connaissances. *Virus HPV Cancer et Immunité*, 20(11), 23-58.

Bergvall, M., Melendy, T., & Archambault, J. (2013). The E1 proteins. *Virology*, 445(1-2), 35-56.

Bernard, HU, Burk, RD, Chen, Z., Van Doorslaer, K., Zur Hausen, H., & de Villiers, EM (2010). Classification des papillomavirus (PV) basée sur 189 types de PV et proposition d'amendements taxonomiques. *Virologie*, 401 (1), 70-79.

Brun, J. L., & Riethmuller, D. (2007). Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain [Prophylactic and therapeutic vaccination against human papillomavirus]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 36(7), 631-641.

Bodelon, C., Untereiner, M. E., Machiela, M. J., Vinokurova, S., & Wentzensen, N. (2016). Genomic characterization of viral integration sites in HPV-related cancers. *International journal of Cancer*, 139(9), 2001-2011.

Bonnez, W., Elswick, R. K., Jr, Bailey-Farchione, A., Hallahan, D., Bell, R., Isenberg, R., Stoler, M. H., & Reichman, R. C. (1994). Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *The American Journal of Medicine*, 96(5), 420-425.

Bousarghin, L., Touzé, A., Sizaret, P. Y., & Coursaget, P. (2003). Human papillomavirus types 16, 31, and 58 use different endocytosis pathways to enter cells. *Journal of virology*, 77(6), 3846-3850.

Buck, C. B., Day, P. M., & Trus, B. L. (2013). The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*, 445(1-2), 169-174.

Burd, E. M., & Dean, C. L. (2016). Human papillomavirus. *Microbiology Spectrum*, 4(4), 4-4.

Burley, M., Roberts, S., & Parish, J. L. (2020, April). Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *In Seminars in Immunopathology*, 42(2), 159-171

C

Cao, C., Hong, P., Huang, X., Lin, D., Cao, G., Wang, L., Feng, B., Wu, P., Shen, H., Xu, Q., Ren, C., Meng, Y., Zhi, W., Yu, R., Wei, J., Ding, W., Tian, X., Zhang, Q., Li, W., Gao, Q., & Wu, P. (2020). HPV-CCDC106 integration alters local chromosome architecture and hijacks an enhancer by three-dimensional genome structure remodeling in cervical cancer. *Journal of Genetics and Genomics*, 47(8), 437-450.

Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination—review of current perspectives. *Journal of Oncology*, 2019(32), 11.

Chen, Z., Schiffman, M., Herrero, R., DeSalle, R., & Burk, R. D. (2007). Human papillomavirus (HPV) types 101 and 103 isolated from cervicovaginal cells lack an E6 open reading frame (ORF) and are related to gamma-papillomaviruses. *Virology*, 360(2), 447-453.

Chen, Z., Schiffman, M., Herrero, R., DeSalle, R., Anastos, K., Segondy, M & Burk, R. D. (2018). Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61). *Virology*, 516(18), 86-101.

Christensen, N. D. (2016). HPV disease transmission protection and control. *Microbial Cell*, 3(9), 476.

Coursaget, P., & Touzé, A. (2006). Human papillomavirus (HPV) vaccines. *Virologie*, 10(5), 353-368.

Culp, T. D., Budgeon, L. R., Marinkovich, M. P., Meneguzzi, G., & Christensen, N. D. (2006). Keratinocyte-secreted laminin 5 can function as a transient receptor for human papillomaviruses by binding virions and transferring them to adjacent cells. *Journal of Virology*, 80(18), 8940-8950.

D

D'Abramo, C. M., & Archambault, J. (2011). Small molecule inhibitors of human papillomavirus protein-protein interactions. *The Open Virology Journal*, 5(11), 80-95.

De Villiers, E. M., Fauquet, C., Broker, T. R., Bernard, H. U., & Zur Hausen, H. (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1), 17-27.

Della Fera, A. N., Warburton, A., Coursey, T. L., Khurana, S., & McBride, A. A. (2021). Persistent human papillomavirus infection. *Viruses*, 13(2), 321.

Denis, F., & Hantz, S. (2016). Le point de vue du virologue. *ORL*, 404(50), 10.

Donne, A. J., Hampson, L., Homer, J. J., & Hampson, I. N. (2010). The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(1), 7-14.

Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 30(12), 55-70.

Doorbar, J. (2013). The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*, 445(1-2), 80-98.

Doorbar, J. (2018). Host control of human papillomavirus infection and disease. *Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47(18), 27-41.

Drihim, F. 2019. Dépistage du papillomavirus humain dans le col de l'utérus chez les femmes de Marrakech, thèse de Doctorat en médecine, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. 28-29.

Duport, N. (2008). Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. *Etat des Connaissances. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire*, 30(8), 9-15.

Durzynska, J., Lesniewicz, K., & Poreba, E. (2017). Human papillomaviruses in epigenetic regulations. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772(17), 36-50.

E

Egawa, N., Shiraz, A., Crawford, R., Saunders-Wood, T., Yarwood, J., Rogers, M., Sharma, A., Eichenbaum, G., & Doorbar, J. (2021). Dynamics of papillomavirus in vivo disease formation & susceptibility to high-level disinfection-Implications for transmission in clinical settings. *EBioMedicine*, 63(18), 103177.

Estêvão, D., Costa, N. R., da Costa, R. M. G., & Medeiros, R. (2019). Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1862(2), 153-162.

F

Finnen, R. L., Erickson, K. D., Chen, X. S., & Garcea, R. L. (2003). Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *Journal of Virology*, 77(8), 4818-4826.

Freitas, A. C., Mariz, F. C., Silva, M. A. R., & Jesus, A. L. S. (2013). Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10), 1451-1456.

G

Galibert F. (2021). Les vaccins à ARN anti-COVID-19 [Anti-COVID-19 RNA vaccines]. *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*, 205(3), 199–202.

Gavillon, N., Michel, ME, Graesslin, O., Derniaux, E., Vidal, L., & Quéreux, C. (2008). Tabac, pilule et infections HPV. *CNGOF, Mises à Jour en Gynécologie Médicale*. Paris : Vigot , 553-74.

Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., & Quereux, C. (2010). How did I contract human Papillomavirus (HPV). *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 38(3), 199-204.

Gavini, K., & Parameshwaran, K. (2020). Western blot (immunotransfert de protéines). *StatPearls* [Internet].

Georgescu, S. R., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Caruntu, C., Sarbu, M. I., Matei, C & Popa, M. I. (2018). New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress. *Journal of Immunology Research*, 531(18), 1-10.

Graham, S. V. (2010). Human papillomavirus: gene expression, regulation and prospects for novel diagnostic methods and antiviral therapies. *Future Microbiology*, 5(10), 1493-1506.

Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science*, 131(17), 2201-2221.

Graham, SV (2017). Régulation du gène du papillomavirus humain dépendante de la différenciation des kératinocytes. *Virus*, 9 (9), 245.

Grassmann, K., Rapp, B., Maschek, H., Petry, KU & Iftner, T. (1996). Identification d'un promoteur inductible par différenciation dans le cadre de lecture ouvert E7 du papillomavirus humain de type 16 (HPV-16) dans des cultures en radeau d'une nouvelle lignée cellulaire

contenant un nombre élevé de copies d'ADN épisomique du HPV-16. *Journal of Virology*, 70 (4), 2339-2349.

Groves, I. J., & Coleman, N. (2018). Human papillomavirus genome integration in squamous carcinogenesis: what have next-generation sequencing studies taught us. *The Journal of Pathology*, 245(1), 9-18.

Guess, J. C., & McCance, D. J. (2005). Decreased migration of Langerhans precursor-like cells in response to human keratinocytes expressing human papillomavirus type 16 E6/E7 is related to reduced macrophage inflammatory protein-3 α production. *Journal of Virology*, 79(23), 14852-14862.

Guillet, J. (2010). Carcinomes épidermoïdes liés aux papillomavirus humains: transmission avec cancérogénèse des muqueuses orales et génitales, thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Université Henri Poincaré Nancy I. 59-60.

H

Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., Moussaoui, H., Kara, L., Ayat, A., Makhloufi, K., Bouchaïbi, I., Atoui, Virdone, S & Serraino, D. (2015). Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.

Hantz, Sébastien, Sophie Alain et François Denis (2010). "Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives." *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie* 13.1 : 20-32.

Harper, D. M., Vierthaler, S. L., & Santee, J. A. (2010). Review of Gardasil. *Journal of Vaccines & Vaccination*, 1(107), 1000107.

Hochmann, J., Parietti, F., Martínez, J., Lopez, A. C., Carreño, M., Quijano, C., Boccardo, E., Sichero, L., Möller, M. N., Mirazo, S., & Arbiza, J. (2020). Human papillomavirus type 18 E5 oncoprotein cooperates with E6 and E7 in promoting cell viability and invasion and in modulating the cellular redox state. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 115, e190405.

I

Iftner, T., & Villa, LL (2003). Chapitre 12 : Technologies du papillomavirus humain. *Monographies JNCI*, 2003 (31), 80-88.

Institut National du Cancer. (2011). Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. *Cancer Info*, 12-14.

Isautier, S. (2012). Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'utérus-situation à l'île de la réunion, pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie, Université de Lorraine. 74, 99.

J

Jach, R., Basta, A., Kotarski, J., Markowska, J., Paszkowski, T., Dębski, R., Rokita, W., Kędzia, W., & Kiszka, K. (2016). Ten years of anti-HPV vaccinations: what do we know?. *Przegląd Menopauzalny Menopause Review*, 15(3), 170–175.

K

Kamal, M., Lameiras, S., Deloger, M., Morel, A., Vacher, S., Lecerf, C., Dupain, C., Jeannot, E., Girard, E., Baulande, S., Dubot, C., Kenter, G., Jordanova, E. S., Berns, E., Bataillon, G., Popovic, M., Rouzier, R., Cacheux, W., Le Tourneau, C., Nicolas, A., Servant, N., Scholl, S., Bièche, I., & RAIDs Consortium (2021). Human papilloma virus (HPV) integration signature in Cervical Cancer: identification of MACROD2 gene as HPV hot spot integration site. *British journal of cancer*, 124(4), 777–785.

Kero, K., & Rautava, J. (2019). HPV infections in heterosexual couples: mechanisms and covariates of virus transmission. *Acta Cytologica*, 63(2), 143-147.

Khediri, I. (2015). Le cancer du col de l'utérus: étude moléculaire, mémoire de master, Université des frères Mentouri Constantine.16.

Kombe, A. J. K., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., & Jin, T. (2020). Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in Public Health*, 552(20), 8.

Koshiyama, M. 2019. The effects of the dietary and nutrient intake on gynecologic cancers. *In Healthcare* 7(3), 88.

L

Lee, S. M., Park, J. S., Norwitz, E. R., Koo, J. N., Oh, I. H., Park, J. W., Kim, S. M., Kim, Y. H., Park, C. W., & Song, Y. S. (2013). Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS One*, 8(6), e66368.

Le Bras, G. (2009). Etude du rôle des Papillomavirus Humains (HPV) dans la régulation du phénotype invasif des cellules tumorales, pour l'obtention du diplôme de doctorat en biologie cellulaire, université de Reims Champagne-Ardenne. 60.

Le Houézec, D. (2020). Vaccination contre le papillomavirus. *Vaccine*, 12(1) 4-5.

Li, K., Yin, R., Li, Q., & Wang, D. (2017). Analysis of HPV distribution in patients with cervical precancerous lesions in Western China. *Medicine*, 96(29), 14-16.

Liu, Z., Rashid, T., & Nyitray, A. G. (2015). Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sexual Health*, 13(1), 10-21.

M

- Malloy, C., Sherris, J. et Herdman, C. (2000).** Test ADN HPV: technique et programmation. Seattle, Washington, Program for Appropriate Technology in Health [<http://www.popeline.org>] .
- Marcoux, D., Nadeau, K., McCuaig, C., Powell, J., & Oligny, L. L. (2006).** Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatric Dermatology*, 23(3), 199-207.
- Mello, V., & Sundstrom, R. K. (2020).** Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *StatPearls [Internet]*.
- McBride, A. A., & Warburton, A. (2017).** The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathogens*, 13(4), e1006211.
- McBride, A. A. (2013).** The papillomavirus E2 proteins. *Virology*, 445(1-2), 57-79.
- McBride, A. A. (2008).** Replication and partitioning of papillomavirus genomes. *Advances in Virus Research*, 72(8), 155-205.
- McBride, A. A. (2017).** Mechanisms and strategies of papillomavirus replication. *Biological Chemistry*, 398(8), 919-927.
- Michelli, E., Téllez, L., Mendoza, J. A., Jürgensen, C., Muñoz, M., Pérez, S., Mosqueda, N., Hernández, E., Noguera, M. E., Callejas, D., Correnti, M., Cavazza, M. E., & Vielma, S. (2011).** Comparative analysis of three methods for HPV DNA detection in cervical samples. *Investigacion Clinica*, 52(4), 344–357.
- Miguel Haddad Kury, C., Santos, K., Carestiatto, F. N., Rapozo, G., Leandro, C. G., Fernandes, L. A., Silva, P., Passos, M., Cruz, O. G., & Cavalcanti, S. (2021).** Human papillomavirus prevalence, genomic diversity and related risk factors in HIV-positive women from a countryside city in the state of Rio de Janeiro. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(3), 838–844.
- Mirabello, L., Clarke, M. A., Nelson, C. W., Dean, M., Wentzensen, N., Yeager, M., Cullen, M., Boland, J. F., NCI HPV Workshop, Schiffman, M., & Burk, R. D. (2018).** The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses*, 10(2), 80.
- Monie, A., Hung, C. F., Roden, R., & Wu, T. C. (2008).** Cervarix: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer. *Biologics : Targets & Therapy*, 2(1), 97–105.
- Monsonogo, J. (2006).** *Infections à papillomavirus: état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Paris: Springer. (p. 245).
- Monsonogo, J. (2007).** Prévention du cancer du col (II) : vaccination prophylactique contre le VPH, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux. *Presse Médicale (Paris, France : 1983)*, 36 (4 Pt 2), 640-666.
- Moody, C. A., & Laimins, L. A. (2010).** Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nature Reviews Cancer*, 10(8), 550–560.

Morshed, K., Polz-Gruszka, D., Szymański, M., & Polz-Dacewicz, M. (2014). Human papillomavirus (HPV)–structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngologia Polska*, 68(5), 213-219.

Moscicki, A. B., Ellenberg, J. H., Vermund, S. H., Holland, C. A., Darragh, T., Crowley-Nowick, P. A., Levin, L., & Wilson, C. M. (2000). Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 154(2), 127–134.

Mougin, C., & Bernard, B. (1997, novembre). Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Dans Annales de Biologie Clinique*, 55(6), 555-63.

Mougin, C., Nicolier, M., & Decrion-Barthod, A. Z. (2008). HPV et cancers: mécanismes de l'oncogenèse. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(405), 35-42.

Mutombo, A. B., Simoens, C., Tozin, R., Bogers, J., Van Geertruyden, J. P., & Jacquemyn, Y. (2019). Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Systematic Reviews*, 8(1), 1-10.

N

Ndoua, C. C., Tebeu, P. M., Kemfang, J. D., & Kasia, J. M. (2015). Evaluation of results after treatment of cervical intraepithelial lesions by cryotherapy: a preliminary study at the University Hospital Centre in Yaounde: report of 21 cases. *The Pan African Medical Journal*, 20, 225-225.

Nedjai, B., Reuter, C., Ahmad, A., Banwait, R., Warman, R., Carton, J., Boer, S., Cuzick, J & Lorincz, A. T. (2018). Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model?. *International Journal of Cancer*, 143(7), 1720-1730.

Ngoma, M., & Autier, P. (2019). Cancer prevention: cervical cancer. *Ecancermedicalscience*, 13(19), 952.

Nkili-Meyong, A. A., Moussavou-Boundzanga, P., Labouba, I., Koumakpayi, I. H., Jeannot, E., Descorps-Declère, S & Berthet, N. (2019). Genome-wide profiling of human papillomavirus DNA integration in liquid-based cytology specimens from a Gabonese female population using HPV capture technology. *Scientific Reports*, 9(1), 1-11.

Nobre, R. J., Herráez-Hernández, E., Fei, J. W., Langbein, L., Kaden, S., Gröne, H. J., & de Villiers, E. M. (2009). E7 oncoprotein of novel human papillomavirus type 108 lacking the E6 gene induces dysplasia in organotypic keratinocyte cultures. *Journal of Virology*, 83(7), 2907-2916.

O

Obeid, D. A., Almatrouk, S. A., Alfageeh, M. B., Al-Ahdal, M. N., & Alhamlan, F. S. (2020). Human papillomavirus epidemiology in populations with normal or abnormal cervical cytology or cervical cancer in the Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*, 13(9), 1304-1313.

Okunade, K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602-608.

Osmani, V., & Klug, S. J. (2021). HPV-Impfung zur Prävention von Genitalwarzen und Krebsvorstufen–Evidenzlage und Bewertung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 64(11), 1-10.

Oyervides-Muñoz, M. A., Pérez-Maya, A. A., Rodríguez-Gutiérrez, H. F., Gómez-Macias, G. S., Fajardo-Ramírez, O. R., Treviño, V., ... & Garza-Rodríguez, M. L. (2018). Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infection, Genetics and Evolution*, 61(18), 134-144.

Ozbun, M. A. (2019). Extracellular events impacting human papillomavirus infections: Epithelial wounding to cell signaling involved in virus entry. *Papillomavirus Research*, 7, 188-192.

P

Padilla-Mendoza, J. R., Gómez-López, L. A., López-Casamichana, M., Azuara-Liceaga, E. I., Cortés-Malagón, E. M., López-Cánovas, L & López-Reyes, I. (2020). Human Papillomavirus Coinfection in the Cervical Intraepithelial Lesions and Cancer of Mexican Patients. *BioMed Research International*, 2020.

Pal, A., & Kundu, R. (2020). Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in microbiology*, 10, 3116.

Pappa, K. I., Kontostathi, G., Lygirou, V., Zoidakis, J., & Anagnou, N. P. (2018). Novel structural approaches concerning HPV proteins: Insight into targeted therapies for cervical cancer. *Oncology Reports*, 39(4), 1547-1554.

Park, P., Copeland, W., Yang, L., Wang, T., Botchan, MR & Mohr, IJ (1994). L'ADN polymérase cellulaire alpha-primase est requis pour la réplication de l'ADN du papillomavirus et s'associe à l'hélicase virale E1. *Actes de l'Académie Nationale des Sciences*, 91 (18), 8700-8704.

Peh, W. L., Middleton, K., Christensen, N., Nicholls, P., Egawa, K., Sotlar, K., ... & Doorbar, J. (2002). Life cycle heterogeneity in animal models of human papillomavirus-associated disease. *Journal of Virology*, 76(20), 10401-10416.

Pietrzak, B., Mazanowska, N., Ekiel, A. M., Durlik, M., Martirosian, G., Wielgos, M., & Kaminski, P. (2012). Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virology Journal*, 9(1), 1-5.

Pinatti, L. M., Walline, H. M., & Carey, T. E. (2018). Human papillomavirus genome integration and head and neck cancer. *Journal of Dental Research*, 97(6), 691-700.

Pisarska, J., & Baldy-Chudzik, K. (2020). MicroRNA-based fingerprinting of cervical lesions and cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3668.

Prétet, J. L., Charlot, J. F., & Mouglin, C. (2007). Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains HPV. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 191(3), 611-623.

R

- Raffone, A., Travaglini, A., D'Antonio, A., De Marco, M., Caccese, M., Mascolo, M., Insabato, L., Zeppa, P., Rosati, A., Mollo, A., Zullo, F., & Guida, M. (2020).** BAG3 expression correlates with the grade of dysplasia in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 99(1), 99–104.
- RAPPILLARD, A. (2012).** Les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus, pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard-Lyon 1. 42, 67.
- Reinson, T., Henno, L., Toots, M., Ustav Jr, M., & Ustav, M. (2015).** The cell cycle timing of human papillomavirus DNA replication. *PLoS One*, 10(7), e0131675.
- Reques, L., Rolland, C., Lallemand, A., Lahmidi, N., Aranda-Fernández, E., Lazzarino, A., Bottero, J., Hamers, F., Bergeron, C., Haguenoer, K., Launoy, G., & Luhmann, N. (2021).** Comparison of cervical cancer screening by self-sampling papillomavirus test versus pap-smear in underprivileged women in France. *BMC Women's Health*, 21(1), 221.
- Ribeiro, A. L., Caodaglio, A. S., & Sichero, L. (2018).** Regulation of HPV transcription. *Clinics*, 73(1), 886.
- Rintala, M. A., Grénman, S. E., Puranen, M. H., Isolauri, E., Ekblad, U., Kero, P. O., & Syrjänen, S. M. (2005).** Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(1), 376-381.

S

- Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2017).** Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 429-435.
- Sankovski, E., Männik, A., Geimanen, J., Ustav, E., & Ustav, M. (2014).** Cartographie de la transcription du betapapillomavirus human papillomavirus 5 et caractérisation de la fonction de réplication du génome viral. *Journal of Virology*, 88 (2), 961-973.
- Santiago-Cardona, P. G., Pérez-Morales, J., & González-Flores, J. (2018).** Detection of retinoblastoma protein phosphorylation by immunoblot analysis. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, 1726, 49-64.
- Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2015).** Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), 166-171.
- Segondy, M. (2008).** Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(405), 23-25.
- Sellers, J.W. et Sankaranarayanan, R. (2004)** Colposcopie et Traitement des néoplasies Cervicales Intraépithéliales : *Manuel à l'usage des débutants*. Lyon, France, IARC Press.
- Senapati, R., Senapati, N. N., & Dwibedi, B. (2016).** Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infectious Agents and Cancer*, 11(1), 1-11.

- Siddiqua, A., Broniarczyk, J., & Banks, L. (2018).** Papillomaviruses and endocytic trafficking. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2619.
- Smith, JS, Herrero, R., Bosetti, C., Muñoz, N., Bosch, FX, Eluf-Neto, J., Castellsagué, X., Meijer, CJ, Van den Brule, AJ, Franceschi, S., Ashley, R., & Groupe d'étude multicentrique sur le cancer du col de l'utérus du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (2002)a.** Herpes simplex virus-2 en tant que cofacteur du papillomavirus humain dans l'étiologie du cancer invasif du col de l'utérus. *Journal de l'Institut National du Cancer*, 94 (21), 1604-1613.
- Smith, J. S., Muñoz, N., Herrero, R., Eluf-Neto, J., Ngelangel, C., Franceschi, S., Bosch, F. X., Walboomers, J. M., & Peeling, R. W. (2002)b.** Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(3), 324–331.
- Song, D., Li, H., Li, H., & Dai, J. (2015).** Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncology Letters*, 10(2), 600-606.
- Songcock, W. K., Scott, M. L., & Bodily, J. M. (2017).** Regulation of the human papillomavirus type 16 late promoter by transcriptional elongation. *Virology*, 507, 179-191.
- Stanley M. A. (2006).** Human papillomavirus vaccines. *Reviews in Medical Virology*, 16(3), 139–149.
- Stanley, M. (2010).** HPV-immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer*, 5(1), 1-6.
- Stanley, M. A. (2012).** Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 215-222.
- Steinbach, A., & Riemer, A. B. (2018).** Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *International Journal of Cancer*, 142(2), 224–229.
- Strickler, H. D., Burk, R. D., Fazzari, M., Anastos, K., Minkoff, H., Massad, L. S., Hall, C., Bacon, M., Levine, A. M., Watts, D. H., Silverberg, M. J., Xue, X., Schlecht, N. F., Melnick, S., & Palefsky, J. M. (2005).** Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(8), 577–586.
- Surviladze, Z., Sterkand, R. T., & Ozbun, M. A. (2015).** Interaction of human papillomavirus type 16 particles with heparan sulfate and syndecan-1 molecules in the keratinocyte extracellular matrix plays an active role in infection. *The Journal of General Virology*, 96(8), 2232.

T

- Tainio, K., Athanasiou, A., Tikkinen, K., Aaltonen, R., Cárdenas, J., Hernández, Glazer-Livson, S., Jakobsson, M., Joronen, K., Kiviharju, M., Louvanto, K., Oksjoki, S., Tähtinen, R., Virtanen, S., Nieminen, P., Kyrgiou, M., & Kalliala, I. (2018).** Clinical course

of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 360, 499.

Takabatake, R., Kaneko, M., Yanagida, M., & Kitta, K. (2020). Détection de fragments d'ADN de 30 pb avec une analyse sensible par Southern blot modifié. *Biosciences, Biotechnologie et Biochimie*, 84 (12), 2405-2414.

Tanton, C., Soldan, K., Beddows, S., Mercer, C. H., Waller, J., Field, N., Clifton, S., Copas, A. J., Panwar, K., Manyenga, P., da Silva, F., Wellings, K., Ison, C. A., Johnson, A. M., & Sonnenberg, P. (2015). High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Infection and Cervical Cancer Prevention in Britain: Evidence of Differential Uptake of Interventions from a Probability Survey. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24(5), 842–853.

Thierry, F. (2009). Transcriptional regulation of the papillomavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma. *Virology*, 384(2), 375-379.

Tommasino, M. (2014, June). The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. In *Seminars in Cancer Biology*, 26, 13-21.

Trottier, H., Mayrand, M. H., Coutlée, F., Monnier, P., Laporte, L., Niyibizi, J., Carceller, A. M., Fraser, W. D., Brassard, P., Lacroix, J., Francoeur, D., Bédard, M. J., Girard, I., & Audibert, F. (2016). Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Research (Amsterdam, Netherlands)*, 2, 145–152.

U

Uzan, C., Vincens, E., Mazon, R., Balleyguier, C., Haie-Meder, C., & Morice, P. (2010). Traitement des cancers du col de stade précoce. *EMC Gynécologie*, 64(10), 45.

V

Villa, L. L., & Denny, L. (2006). CHAPTER 7 Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 94, 71-S80.

Vonsky, M., Shabaeva, M., Runov, A., Lebedeva, N., Chowdhury, S., Palefsky, J. M., & Isaguliant, M. (2019). Carcinogenesis associated with human papillomavirus infection. Mechanisms and potential for immunotherapy. *Biochemistry (Moscow)*, 84(7), 782-799.

W

Wang, J. W., & Roden, R. B. (2013). L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology*, 445(1-2), 175-186.

Warburton, A., Redmond, C. J., Dooley, K. E., Fu, H., Gillison, M. L., Akagi, K., Symer, D. E., Aladjem, M. I., & McBride, A. A. (2018). HPV integration hijacks and multimerizes a cellular enhancer to generate a viral-cellular super-enhancer that drives high viral oncogene expression. *PLoS Genetics*, 14(1), e1007179.

Williams, V. M., Filippova, M., Soto, U., & Duerksen-Hughes, P. J. (2011). HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virology*, 6(1), 45-57.

X

Xu, F., Cao, M., Shi, Q., Chen, H., Wang, Y., & Li, X. (2015). Integration of the full-length HPV16 genome in cervical cancer and Caski and Siha cell lines and the possible ways of HPV integration. *Virus Genes*, 50(2), 210-220.

Xu, W., Xie, S., Chen, X., Pan, S., Qian, H., & Zhu, X. (2021). Effects of quercetin on the efficacy of various chemotherapeutic drugs in cervical cancer cells. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 577.

Y

Yajid, A. I., Zakariah, M. A., Zin, A. A. M., & Othman, N. H. (2017). Potential role of E4 protein in human papillomavirus screening: a Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 18(2), 315.

Yoon, C. S., Kim, K. D., Park, S. N., & Cheong, S. W. (2001). $\alpha 6$ integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 283(3), 668-673.

Z

Zhang, F., Khajavi, M., Connolly, A. M., Towne, C. F., Batish, S. D., & Lupski, J. R. (2009). The DNA replication FoSTeS/MMBIR mechanism can generate genomic, genic and exonic complex rearrangements in humans. *Nature Genetics*, 41(7), 849-853.

Zhang, S., Xu, H., Zhang, L., & Qiao, Y. (2020). Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 720.

Zhang, J. J., Cao, X. C., Zheng, X. Y., Wang, H. Y., & Li, Y. W. (2018). Feasibility study of a human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein test for the diagnosis of cervical precancer and cancer. *Journal of International Medical Research*, 46(3), 1033-1042.

Zheng, Z. M., & Baker, C. C. (2006). Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Frontiers in Bioscience: A journal and Virtual Library*, 11, 2286.

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles. Le virus infecte généralement l'épithélium cutanéomuqueux et provoque une perturbation du contrôle normal du cycle cellulaire et une promotion d'une division cellulaire incontrôlée conduisant à l'accumulation de dommages génétiques. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Ce cancer est, en fréquence, le deuxième cancer de la femme âgée de moins de 50 ans et représente donc une préoccupation actuelle de santé publique.

Le cancer du col de l'utérus est précédé par l'apparition de lésions précancéreuses qui se développent suite à la persistance de certains HPV à haut risque oncogène et évoluent en présence de facteurs cancérigènes tels que le tabac, la contraception, le régime alimentaire...etc. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses évoluent en cancer invasif ce qui fait du cancer cervical une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. A ce jour, le test recommandé pour le dépistage est le frottis cervico-utérin tous les trois ans, cependant il est souvent mal suivi et l'on passe à côté de lésions précancéreuses. Les tests HPV sont actuellement à l'étude et pourraient à terme compléter le dépistage par frottis ou le remplacer.

L'importance de deux génotypes, HPV16 et 18, responsables de la plupart des cancers du col a permis d'envisager la prévention du cancer col par la vaccination.

Mots clés: Papillomavirus, Cancer du col de l'utérus, Dépistage, Vaccination.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized as one of the most common sexually transmitted infections. The virus usually infects the mucocutaneous epithelium and causes a disruption of normal cell cycle control and promotion of uncontrolled cell division leading to the accumulation of genetic damage. While most HPV infections are unapparent and transient, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer. This cancer is, in frequency the second most common cancer in women under the age of 50 and therefore represents a current public health concern.

Cervical cancer is preceded by the appearance of precancerous lesions that develop as a result of the persistence of certain high-risk oncogenic HPVs and evolve in the presence of carcinogenic factors likewise: tobacco, contraception, diet...etc. It generally takes 10 to 20 years for precancerous lesions to develop into invasive cancer, which makes cervical cancer a relatively preventable disease and therefore justifies screening. To date, the recommended screening test is the cervical smear every three years, however it is often poorly followed up and precancerous lesions are missed. HPV testing is currently under study and may eventually complement or replace smear testing.

The importance of two genotypes, HPV16 and 18, which are responsible for most cervical cancers, has led to the consideration of cervical cancer prevention through vaccination.

Key words: Papillomavirus, Cervical cancer, Screening, Vaccination.