

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ferhat ABBAS- Sétif 1

Faculté de Médecine



Département de Médecine

Thèse Pour l'obtention du grade de docteur  
En Sciences Médicales

THEME

---

**Etude de l'infection génitale à papillomavirus humain  
chez les femmes infectées par le VIH suivies au centre  
de référence IST/VIH/SIDA de Sétif**

---

Présentée par :

**Docteur Rais Mounira**

Maitre-assistante en Maladies Infectieuses

Soutenue le 14/10/2020

Président :	Pr A. SEGUENI	Faculté de médecine de Constantine
Examineurs :	Pr S. LAOUAMRI	Faculté de médecine de Sétif
	Pr A. OUYAHIA	Faculté de médecine de Sétif
	Pr A. KHENCHOUCHE	Faculté des sciences de la nature et de la vie de Sétif
Directeur de thèse :	Pr. A. LACHEHEB	Faculté de médecine de Sétif

**Année universitaire 2019- 2020**

# ***DEDICACES***

*Je dédie cette thèse :*

*A mes défunts parents, que la terre leur soit légère rabbi yarhamhoum.*

*A mon époux et à mes enfants pour leur amour, patience et leurs*

*Encouragements*

*A mon adorable amie Amel pour son aide*

*A mes sœurs et amis pour leurs soutiens de tout genre*

# *Remerciements*

*A notre maitre président du jury*

*Monsieur Abdelazziz Segueni.*

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

*A mon maitre et directeur de thèse*

*Monsieur le Professeur Abdelmadjid Lacheheb*

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

*A mon maitre et juge*

*Monsieur le Professeur Laouamri Slimane*

*Nous vous remercions d'avoir aimablement accepté de juger notre travail. Nous vous sommes très reconnaissants pour votre aide précieuse et indispensable pour la rédaction de ce travail malgré votre emploi du temps très chargé. Vos qualités scientifiques et votre modestie nous ont profondément marqués. Veuillez accepter ma sincère gratitude*

*A mon maitre et juge*

*Madame le Professeur Amel Ouyahia*

*Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de notre jury. De par votre qualité de Professeur, vos conseils et votre implication, nous ont permis de donner à ce travail une orientation originale, Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance remercié pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente vos qualités humaines et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigué.*

*A mon maitre et juge*

*Monsieur le Professeur Abdelhalim kenchouche*

*Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité de juger notre thèse, Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Nous vous présentons nos vifs remerciements, notre reconnaissance et notre grande estime.*

Nous souhaitons remercier vivement tous ceux qui ont aidé à réaliser ce travail :

Au professeur **ILaouamri** qui m'a énormément aidé avec rigueur et gentillesse dans le coté des statistiques

**Monsieur Abdelhalim khenchouche** pour sa présence et son aide précieuse. Dans la rédaction des techniques de biologie moléculaire

**Madame la professeur Mohammedi**, qui m'a accueilli avec beaucoup d'amabilité au sein de son laboratoire. C'est grâce à elle que j'ai pu réaliser mon étude de biologie moléculaire.

Je tiens à remercier également

**Madame Nabila Sadouki** pour son aide précieuse. Soyez assurée de tout notre respect et de notre profonde gratitude.

Au **Docteur Katia Rouabhi** qui m'a beaucoup aidé avec patience et sympathie dans la lecture des frottis cervicoutérin

Merci beaucoup au professeur **Meriem Abdoun** pour m'avoir aidé ; et pour son soutien permanent.

Je remercie tout particulièrement tous les professeurs et assistants du service des maladies infectieuses : **Pr S.Mechakra, Pr W.Guenifi, Pr A.Gasmi, Pr H.Boukhrissa Dr M.GuechI, Dr Abacha, Dr R. Laassar** pour leurs encouragements. Permanents,

**Les résidentes** du service des maladies infectieuses pour leur aide et pour leurs encouragements

**Monsieur Brahim. Mansouri** pour son aide précieuse dans la centrifugation, et le stockage des prélèvements

**Docteur H. Bouammama** médecin spécialiste gynécologue pour son aide précieuse dans la réalisation de mes prélèvements vaginaux

Les Sages-femmes : **Hassiba, Salima et Sara** de l'**EPSP bizar** pour leur aide précieuse dans les prélèvements vaginaux dans une ambiance chaleureuse

A toutes les femmes qui ont accepté de participer à cette étude et sans lesquelles ce travail n'aurait pu se faire. Un grand merci à toutes



**SOMMAIRE**

Dédicaces  
Remerciements  
Sommaire  
Liste des tableaux  
Liste des figures  
Liste des abréviations  
Introduction ..... 1

**ETUDE THEORIQUE**

**I Rappel Historique** ..... 5  
**II. Epidémiologie** ..... 7  
1. Rappel sur les papillomavirus ..... 7  
1.1. Classification ..... 7  
    1.1.1 Classification selon la structure génomique ..... 7  
    1.1.2 Classification selon le tropisme tissulaire ..... 8  
    1.1.3 Classification selon le pouvoir oncogénique ..... 8  
1.2. Structure du génome et protéines virales ..... 10  
    1.2.1 Structure du génome ..... 10  
    1.2.2 Protéines virales ..... 11  
    1.2.3 Interaction VIH/VHP ..... 14  
1.3. Résistance et survie du virus dans l'environnement ..... 15  
2. Modes de transmission ..... 15  
2.1. Transmission sexuelle ..... 15  
2.2 Transmission horizontale ..... 15  
2.3 Transmission liée aux soins ..... 16  
2.4 Transmission verticale : mère-enfant ..... 16  
3. Cycle de réplication du HPV ..... 16  
4. Clairance et latence de l'infection ..... 19  
5. Oncogénèse virale ..... 20  
6. Immunité anti HPV ..... 22  
6.1 La réponse immunitaire humorale ..... 22  
6.2. La réponse immunitaire à médiation cellulaire ..... 22

6.3. Echappement à la réponse immunitaire .....	23
7. Répartition géographique de l'infection HPV chez les femmes vivant avec le VIH (FVVIH).....	25
<b>III. Facteurs favorisant l'infection au HPV chez les femmes vivant avec le VIH (FVVIH) .....</b>	<b>27</b>
1. Facteurs liés au degré de l'immunodépression .....	28
1.1 Taux des lymphocytes T CD4.....	28
1.2 Charge virale Stade avancé de l'infection à VIH.....	28
1.3 Charge virale de VIH plus élevée .....	28
2. Facteurs liés au virus HPV .....	28
2.1 Type viral .....	28
2.2. Charge virale HPV .....	29
2.3 Persistance virale.....	29
2.4. Coïnfection ou infections multiples .....	29
3. Les facteurs environnementaux.....	29
3.1 Le tabagisme .....	29
3.2. Contraception orale .....	30
4. Facteurs liés à l'hôte.....	30
4.1. La race .....	30
4.2.- l'Age .....	30
4.3. Le statut matrimonial .....	30
4.4. L'âge à la première grossesse et parité .....	30
4.5. Précocité du premier rapport sexuel.....	31
4.6. Nombre de partenaires sexuels.....	31
4.7. Existence d'une autre infection sexuellement transmissible.....	31
4.8 - L'utilisation du préservatif.....	31
<b>IV. Etude Clinique.....</b>	<b>32</b>
Lésions génitales liées aux HPV .....	32
1. Lésions vulvaires.....	32
1.1- Les condylomes acuminés .....	32
1.2- Néoplasie vulvaires intraépithéliales (VIN).....	33
1.2.1. Papulose bowenoïde .....	33

1.2.2. Maladie de Bowen .....	34
1.3. Cancer de la vulve .....	34
2. Lésions cervicales .....	35
2.1 Structure du col de l'utérus .....	35
2.2 Condylomes cervicaux .....	35
2.2.1 Les condylomes acuminés et papillomes .....	35
2.2.1.1 Condylomes acuminés .....	35
2.2.1.2 Papillomes .....	36
2.2.2 Les condylomes plans .....	36
2.2.3 La forme leucoplasique .....	36
2.2.4 Les « colpites » condylomateuses .....	36
2.3 Les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) .....	36
2.4 Cancer du col utérin .....	37
3. Lésions vaginales .....	37
3.1. Condylomes acuminés .....	37
3.2. Condylomes spiculés .....	37
3.3. Colpite condylomateuse .....	37
3.4. Les néoplasies intra-épithéliaux vaginaux .....	37
<b>V. Diagnostic des infections liées à l' HPV .....</b>	<b>38</b>
1. Les techniques directes .....	38
1.1. L'hybridation en phase liquide ou capture hybride 2 .....	38
1.2. Amplification par PCR couplée à une détection immuno enzymatique des amplicons .....	39
1.3. Le géotypage des HPVHR .....	40
1.3.1. Géotypage par sondes immobilisées sur bandelettes .....	40
1.3.2. Genotypage par puce à ADN .....	41
1.3.3. Genotypage par la technique Luminex .....	42
1.4 La PCR en temps réel .....	43
1.5. Détection des ARN messager HPV .....	43
1.6. L'hybridation in situation .....	44
2. Techniques indirectes .....	44
2.1 - Les tests sérologiques .....	44
2.2 - Recherche des lésions dysplasiques .....	44

---

2.2.1. L'examen cytologie ou le frottis cervico-utérin (FCU) .....	44
2.2.2. Examen Colposcopie du col utérin .....	45
2.2.3. Inspection visuelle à l'acide acétique IVA .....	45
2.2.4. Inspection visuelle au lugol (IVL) ou le test de schiller .....	46
2.2.5. La biopsie.....	46
2.2.6. L'examen histologique (examen anatomopathologique).....	46
3. Indications et place du test HPVHR.....	49
<b>VI. Traitement</b> .....	51
1. Traitement curatif.....	51
1.1. Les différents types de traitements .....	51
1.1.1. Les traitements locaux.....	51
1.1.2. Les traitements par destruction.....	52
1.1.3 Les traitements par exérèse .....	52
1.1.4 Les traitements complémentaires du cancer du col.....	53
1.2 Indications .....	54
1.2.1 Lésions de bas grade .....	54
1.2.2 Lésions de haut grade.....	54
1.2.3 Cancer du col de l'utérus .....	55
1.3 Effet du traitement antirétroviral sur les lésions HPV .....	56
2. Traitement Préventif.....	57
2.1 La prévention primaire : vaccination anti-HPV .....	57
2.2 Prévention secondaire par le frottis cervico utérin.....	59
<b>ETUDE PRATIQUE</b>	
<b>I. OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	66
1. Objectif principal.....	66
2. Objectifs secondaires.....	66
<b>II CADRE ET LIEU DE L'ETUDE</b> .....	66
<b>III. MATERIEL ET METHODES</b> .....	67
1. Type d'étude.....	67
2. Population d'étude.....	67
1.1.Critères d'inclusion .....	67
1.2. Critères d'exclusion.....	67

3. Déroulement de l'étude .....	68
3.1. La période de l'étude.....	68
3.2. Démarche méthodologique .....	68
3.3. Le questionnaire .....	68
3.4 Prélèvements .....	69
3.4.1. Matériels utilisés pour les prélèvements (FCU et pour le typage HPV).....	69
3.4.2 Techniques des prélèvements .....	70
3.4.2.1 Le frottis cervico-utérin .....	70
3.4.2.2 techniques moléculaires utilisées pour le test HPV .....	72
3.4.2.3 La colposcopie .....	74
3.4.2.4 L'étude histologique.....	74
4. Analyse statistique.....	74
4.1 Les méthodes statistiques utilisées .....	74
4.2 Méthodes d'analyse des données .....	74
5. Aspects éthiques et légaux .....	74
6. Conflit d'intérêt .....	75
<b>IV. RESULTATS</b> .....	76
Etude descriptive .....	76
<b>A. Caractères sociodémographiques</b> .....	76
<b>B Antécédents</b> .....	79
1. Gynéco-obstétricaux.....	79
2. Médicaux .....	83
3. Durée d'évolution de l'infection à VIH .....	84
<b>C. Habitudes toxiques</b> .....	84
1. Tabagisme .....	84
<b>D. Moyens de diagnostic des lésions HPV</b> .....	84
1. Examen clinique de la sphère génitale .....	85
2. Frottis cervico-utérin (FCU).....	86
3. Biologie moléculaire .....	87
4. Résultat de colposcopie .....	96
5 Biopsie cervicale dirigée. ....	97
6. Histologie .....	97

<b>E. Caractéristiques de l'infection VIH de la population étudiée</b> .....	98
1. Classification CDC de l'infection à VIH .....	98
2. Taux des lymphocytes T CD4 .....	98
3. Charge virale plasmatique du VIH .....	99
3.1. Détection ou non de la charge virale plasmatique du VIH.....	99
3.2. Valeurs de la charge virale plasmatique du VIH.....	99
4. Traitement antirétroviral .....	100
Etude Uni variée.....	100
<b>V. Discussion</b> .....	125
1. Caractéristiques de la population d'étude .....	125
2. Prévalence de l'infection à HPV, distribution des géotypes à haut risque et bas risque.	128
3. Prévalence de l'infection HPVHR et facteurs de risque .....	131
3.1. Prévalence et distribution de l'infection HPV et de l'infection HPVHR et comparaison avec les autres études .....	133
3.2 .Facteurs de risque liés à l'infection par le HPV et le HPVHR .....	141
<b>Conclusion et propositions</b> .....	154
<b>Références</b>	
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Abstract</b>	

**LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> : Distribution des types HPV selon leur tropisme tissulaire .....	8
<b>Tableau 2</b> : Ancienne classification des types d'HPV selon leur pouvoir oncogénique .....	9
<b>Tableau 3</b> : Nouvelle classification des HPV selon l'IARC: dernière mise à jour.....	9
<b>Tableau 4</b> : Protéines virales et leurs principales fonctions .....	13
<b>Tableau 5</b> : Equivalence entre les différentes classifications des lésions HPV induites .....	47
<b>Tableau 6</b> : Classification des lésions du col de l'utérus .....	48
<b>Tableau 7</b> : Classification FIGO des cancers du col de l'utérus.....	49
<b>Tableau 8</b> : Nombre de patientes recrutées par mois .....	76
<b>Tableau 9</b> : Répartition des patientes par tranche d'âge .....	76
<b>Tableau 10</b> : Répartition des patientes selon le statut matrimonial.....	77
<b>Tableau 11</b> : Répartition des patientes selon le lieu de résidence .....	77
<b>Tableau 12</b> : Répartition des patientes selon la profession .....	78
<b>Tableau 13</b> : Répartition des patientes selon la profession .....	78
<b>Tableau 14</b> : Répartition des patientes selon le niveau d'instruction .....	79
<b>Tableau 15</b> : Répartition des patientes selon le nombre de grossesses.....	79
<b>Tableau 16</b> : Répartition des patientes selon l'âge au premier rapport sexuel .....	80
<b>Tableau 17</b> : Répartition des patientes selon le nombre de partenaires sexuels .....	80
<b>Tableau 18</b> : Répartition des patientes selon la polygamie du partenaire .....	80
<b>Tableau 19</b> : Répartition des patientes selon le statut VIH du partenaire .....	81
<b>Tableau 20</b> : Répartition selon la durée de la contraception orale CO .....	81
<b>Tableau 21</b> : Répartition des femmes selon les antécédents d'infections sexuellement transmissibles .....	82
<b>Tableau 22</b> : Répartition des femmes avec ou sans antécédents familiaux de néoplasie intraépithéliale ou de cancer du col .....	82
<b>Tableau 23</b> : Répartition des femmes avec ou sans morbidités .....	83
<b>Tableau 24</b> : Répartition des femmes selon le type de comorbidité .....	83
<b>Tableau 25</b> : Répartition des femmes selon la durée d'évolution de l'infection à VIH.....	84
<b>Tableau 26</b> : Répartition des femmes selon la consommation ou non du Tabac .....	84
<b>Tableau 27</b> : Répartition des femmes selon les condylomes présents ou absents.....	85
<b>Tableau 28</b> : Répartition des femmes selon la présence ou l'absence des condylomes anaux .....	85

<b>Tableau 29</b> : Reprtition des femmes selon l'aspect clinique du col (normal ou inflammatoire).....	85
<b>Tableau 30</b> : Répartition des femmes selon les résultats de FCU (normal ou anormal).....	86
<b>Tableau 31</b> : Répartition selon le type des lésions du FCU .....	86
<b>Tableau 32</b> : Répartition des femmes en fonction de la positivité du test HPV HR.....	87
<b>Tableau 33</b> : Repartition selon la positivité du test HPVBR.....	87
<b>Tableau 34</b> : Répartition en fonction du type HPV.....	88
<b>Tableau 35</b> : Répartition en fonction du taux des différents types HPVHR.....	89
<b>Tableau 36</b> : Répartition en fonction du taux des différnts types HPVBR .....	90
<b>Tableau 37</b> : Répartition en fonction des infections uniques ou multiples .....	90
<b>Tableau 38</b> : Répartition en fonction des infections uniques .....	91
<b>Tableau 39</b> : Répartition des infections multiples en fonction du type HPV .....	92
<b>Tableau 40</b> : Répartition en fonction du nombre de HPV.....	93
<b>Tableau 41</b> : Répartition en fonction du nombre et de types du HPVHR et HPVBR .....	93
<b>Tableau 42</b> : Répartition des infections uniques ou multiples selon le FCU nomal ou anormal.....	94
<b>Tableau 43</b> : Répartition des infections uniques ou multiples dans le FCU inflammatoire.	94
<b>Tableau 44</b> : Repartition des infections uniques ou multiples en cas FCU bas grade .....	95
<b>Tableau 45</b> : Répartition des infections uniques ou multiples en cas de FCU de haut grade .....	95
<b>Tableau 46</b> : Répartition des infections uniques ou multiples en cas de FCU ASC_US.....	96
<b>Tableau 47</b> : Nombres de coloscopies réalisées.....	96
<b>Tableau 48</b> : Résultats de la coloscopie selon normal ou anormal .....	96
<b>Tableau 49</b> : Résultat de la coloscopie en fonction du grade de la transformation atypique .....	97
<b>Tableau 50</b> : Répartition des lésions du FCU selon le type histologique .....	97
<b>Tableau 51</b> : Répartition des femmes selon la classification CDC.....	98
<b>Tableau 52</b> : Répartition de la population d'étude en fonction du taux de CD4.....	98
<b>Tableau 53</b> : Réparttion de la population d'étude selon la détection ou non de la charge virale plasmatique du VIH .....	99
<b>Tableau 54</b> : Répartttion de la population d'étude en fonction des valeurs de la charge virale plasmatique du VIH .....	99
<b>Tableau 55</b> : Test HPV et age .....	100
<b>Tableau 56</b> : Test HPV et lieu de résidence .....	101



<b>Tableau 57</b> : Test HPV et profession .....	102
<b>Tableau 58</b> : Test HPV et statut matrimonial.....	102
<b>Tableau 59</b> : Test HPV et catégorie divorcée et veuve .....	103
<b>Tableau 60</b> : Test HPV et niveau d'instruction .....	103
<b>Tableau 61</b> : Test HPV et age au premier rapport sexuel .....	104
<b>Tableau 62</b> : Test HPV et partenaires sexuels .....	104
<b>Tableau 63</b> : Test HPV et nombre de partenaires sexuels .....	105
<b>Tableau 64</b> : Test HPV et polygamie des partenaires sexuels .....	105
<b>Tableau 65</b> : Test HPV et statut du partenaire vis à vis de l'infection à VIH .....	106
<b>Tableau 66</b> : Test HPV et grossesse.....	106
<b>Tableau 67</b> : Test HPV et tabagisme.....	107
<b>Tableau 68</b> : Test HPV et infections sexuellement transmissibles .....	107
<b>Tableau 69</b> : Test HPV et contraception .....	108
<b>Tableau 70</b> : Test HPV et années de prise de la contraception orale CO .....	108
<b>Tableau 71</b> : Test HPV et condylomes vulvaires.....	109
<b>Tableau 72</b> : Test HPV et condylomes anaux .....	109
<b>Tableau 73</b> : Test HPV et aspect clinique du col .....	110
<b>Tableau 74</b> : Test HPV et inflammation du col .....	110
<b>Tableau 75</b> : Test HPV et durée d'évolution de l'infection à VIH .....	111
<b>Tableau 76</b> : Test HPV et classification CDC .....	111
<b>Tableau 77</b> : Test HPV et taux de CD4.....	112
<b>Tableau 78</b> : Test HPV et charge virale plasmatique du VIH.....	112
<b>Tableau 79</b> : Test HPV et HTA.....	113
<b>Tableau 80</b> : Test HPV et diabete .....	113
<b>Tableau 81</b> : Test HPV et lymphome.....	114
<b>Tableau 82</b> : Test HPV et asthme .....	114
<b>Tableau 83</b> : Test HPV et hepatite virale C .....	115
<b>Tableau 84</b> : Test HPV et hypothyroïdie .....	115
<b>Tableau 85</b> : Test HPV et thyroïdite d'Hashimoto .....	116
<b>Tableau 86</b> : Test HPV et psoriasis.....	116
<b>Tableau 87</b> : Test HPV et maladie de crhon .....	117
<b>Tableau 88</b> : Test HPV et tuberculose ganglionnaire .....	117
<b>Tableau 89</b> : Test HPVHR .....	118
<b>Tableau 90</b> : Test HPVHR et age.....	118

<b>Tableau 91</b> : Test HPV et aspect clinique du col .....	119
<b>Tableau 92</b> : HPVHR et moyenne du taux des CD4.....	119
<b>Tableau 93</b> : Test HPVHR et taux de TCD4.....	120
<b>Tableau 94</b> : Test HPV et charge virale plasmatique du VIH.....	120
<b>Tableau 95</b> : Test HPVHR selon la normalité ou non du FCU.....	121
<b>Tableau 96</b> : Test HPV et FCU inflammatoire .....	121
<b>Tableau 97</b> : Test HPV et FCU bas grade.....	122
<b>Tableau 98</b> : Test HPV et FCU haut grade .....	122
<b>Tableau 99</b> : Test HPVHR et FCU ASC-US .....	123
<b>Tableau 100</b> : Test HPVHR et résultat de la colposcopie.....	123
<b>Tableau 101</b> : Test HPV et histologie .....	124
<b>Tableau 102</b> : Test HPVBR et taux de CD4 .....	124

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Arbre phylogénique des papillomavirus humains .....	7
<b>Figure 2</b> : Organisation génétique des alphapapillomavirus .....	11
<b>Figure 3</b> : Structure et organisation génomique de HP V .....	14
<b>Figure 4</b> : Modèle de l'entrée de l'HPV16 : Attachement et pénétration .....	17
<b>Figure 5</b> : Cycle de réplication du HPV .....	19
<b>Figure 6</b> : Clairance de l'infection HPV .....	20
<b>Figure 7</b> : Principales étapes de la carcinogenèse associées à E7 et E6 des HPVHR .....	21
<b>Figure 8</b> : Physiopathologie de l'infection et réponse immunitaire naturelle au cours de l'infection par un HPV.....	25
<b>Figure 9</b> : Nombre de nouveaux cas d'infection à VIH et de cancer du col utérin HPV induit dans les en voie de développement en 2018 .....	27
<b>Figure 10</b> : Le col de l'utérus et sa muqueuse .....	35
<b>Figure 11</b> : Hybridation en phase liquide .....	39
<b>Figure 12</b> : Détection immunoenzymatique des amplicons[155].....	40
<b>Figure 13</b> : Génotypage par reverse dot-blot.....	41
<b>Figure 14</b> : Génotypage par puce à ADN.....	42
<b>Figure 15</b> : Principe du génotypage par technique luminex.....	43
<b>Figure 16</b> : Indication du test HPV dans les lésions intra-épithéliales .....	50
<b>Figure 17</b> : Traitement des lésions de bas grade[ .....	55
<b>Figure 18</b> : Traitement des lésions de haut grade .....	56

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

### **A**

**ADC** : Adénocarcinome

**ADN** Acide désoxyribonucléique

**AGC** : Atypie glandulaire

**AIS** : Adénocarcinome in situ

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

**AP1** : Activating Protein 1

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ARV** : Anti rétroviraux

**ASC** : Atypical squamous cells = lésions squameuses atypiques

**ASC-H** : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL = atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une HSIL

**ASC-US** : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance = atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée

### **C**

**CIN** : Cervical Intraepithelial Neoplasia = Néoplasies Intraépithéliales Cervicales

**CCU** : Cancer du col utérin

**CIC** : Cancer invasif du col

**CIS** : Cancer in situ

**CKI** : Cdk Inhibitor

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CO** : Contraception orale

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène

**CRPV** : Cottontail Rabbit Papillomavirus = lapin à queue blanche

**CV** : Charge virale

**D**

**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

**DNS** : Différence non significative

**DS** : Différence significative

**E**

**E** : Early region

**E1BS** : E1 binding site

**E2F/DP** : Facteurs de transcription de l'action inhibitrice de pRb

**E6-AP** : E6-Associated Protein

**E6TP** : E6 Terminal Protein

**E8^E2C** : Régulateur négatif de la transcription et de la réplication virale EBV : Epstein-Barr virus

**EUROGIN** : European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia

**EV** : Epidermodysplasia Verruciformis

**F**

**FCU** : Frottis Cervico-Utérin

**FDA** : < Food and Drug Administration >

**FIGO** : (*Fédération internationale de gynécologie*)

**H.**

**HAART** : Highly active antiretroviral therapy

**HC2®** : Hybrid Capture® 2 Test >

**HIS** : Hybridation in situ

**HLA** : Human Leukocyte Antigen

**HPV** : Papillomavirus humains

**HPVBR** : HPV bas risque

**HPVHR** : HPV haut risque

**HSIL** : < High Grade Squamous Intra épithelial Lesion

**HSPG** : Heparane Sulfate ProteoGlycane

**HSV** : Herpes Simplex Virus

## **I**

**IAP** : Inhibiteur des Proteines Apoptotiques

**IARC** : International Agency for Research on Cancer

**IFN** : Interféron

**IgA** : Immunoglobuline A

**IgA-S** : Immunoglobuline A sécrétoire

**IgE** : Immunoglobuline E

**IgG** : Immunoglobuline G

**IL-** : InterLeukine-

**IPA** : Institut Pasteur d'Algérie

**IST** : Infection Sexuellement Transmissible

**IVA** : Inspection visuelle à l'acide acétique

**IVL** : Inspection visuelle au lugol

## **J**

**JPC** : Jonction pavimento-cylindrique

## **K.**

**kDa** : kilo-Dalton

**Kb** : kilobases

**Kpb** : kilo paires de base

## **L**

**LIEBG** : Lésion intraépithéliale épidermoïde de bas grade = CN1

**LIEHG** : Lésion intraépithéliale épidermoïde de haut grade = CN3 ou CIS ou CI

**L** : Late region

**LCR** : Long Control Region

**Log** : Logarithme

**LSIL** : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion = Lésions intra-épithéliales de bas grade

**LCL** : Lignées cellulaire lymphoïdes

**LTC** : Lymphocytes T cytotoxiques

**O**

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ORF** : Open Reading Frame

**Ori** : Origine de réplication

**P**

**p105Rb** : Le produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome

**p53** : Facteur de transcription, suppresseur de tumeur

**Pap** : Papanicolaou

**pb** : Paire de bases

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**POL** : Phase Ouvert de Lecture

**pRb** : Protéine du rétinoblastome

**R**

**RAD** : Résection à l'anse diathermique

**RLU** : < Relative Light Unit >

**RT** : Reverse Transcriptase

**RT-PCR** : < Reverse Transcriptase-PCR >

**S**

**SCC** : Squamous-Cell Carcinoma

**T**

**TAG1** : Transformation atypique grade1

**TAG2** : Transformation atypique grade2

**TAR** : Traitement antirétroviral

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**TP53** : Gène codant la protéine p53

**U.V.X.Y.Z**

**URR** : Upstream Regulatory Region (LCR°)

**UV** : rayonnement ultraviolet

**VaIN** : néoplasies intraépithéliales vaginales (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*)

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VIN** : Néoplasie intraépithéliale vulvaire

**VLP** : Virus-like particules

**VPN** : Valeur prédictive négative

**VPP** : Valeur prédictive positive



# *Introduction*

## **INTRODUCTION**

Les infections à papillomavirus humains ou *Humanpapillomavirus* (HPV) et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont deux infections sexuellement transmissibles responsables d'une grande morbidité et d'une lourde mortalité. Elles constituent de ce fait un véritable problème de santé publique mondial [1-4].

D'une part, l'infection à HPV est reconnue comme une des plus fréquentes, sinon la plus fréquente, des infections sexuellement transmissibles [5, 6]

Les papillomavirus représentent une vaste famille de petits virus nus à ADN. Plus de 200 ont été identifiés dont 13 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58, 59,68) sont à l'origine des cancers du col utérin et de l'anus.

Ils sont responsables de lésions précancéreuses et cancéreuses principalement celles des voies aériennes supérieures, de l'anus, de la peau et surtout, fait aujourd'hui bien établi, le cancer du col utérin.

C'est d'ailleurs le premier virus d'abord suspecté puis confirmé comme étant responsable du cancer du col de l'utérus, représentant le deuxième cancer chez la femme dans le monde et occasionnant annuellement environ 569847 nouveaux cas[7]

L'infection s'acquiert précocement dès le début de l'activité sexuelle, 40 % dans les deux années qui suivent le premier rapport sexuel [8] L'évolution naturelle de l'infection génitale à HPV se fait le plus souvent vers une clairance virale dans les 12 à 18 mois qui suivent la contamination. [9] Cependant, chez certaines femmes, l'infection peut devenir chronique, induisant des lésions dont l'évolution peut aboutir à un cancer du col de l'utérus 10 à 20 ans plus tard [4]

La prévalence et les génotypes du HPV varient en fonction des régions du monde. Il a été démontré que plus de 70% des cancers du col de l'utérus sont dus à une infection génitale chronique par deux génotypes dits à haut risque (HPV 16 et 18)

Les prévalences et les incidences les plus élevées des infections liées aux HPV sont enregistrées dans les pays en voie de développement, du fait de l'absence de dépistage généralisé et de la vaccination anti HPV.

D'autre part, l'épidémie de l'infection à VIH en Algérie, ne fait que progresser d'année en année. Ainsi au 31/09/2019, le nombre de cas cumulés s'élève à 13000 cas dont 1930 SIDA et 11070 cas de séropositifs (source Laboratoire National de Référence).

A Sétif, le service des maladies infectieuses est un centre de référence de prise en charge des IST/VIH/SIDA, à caractère régional (arrêté ministériel N° 23 du 08 Septembre 2001). En effet, outre les malades de la wilaya de Sétif nous prenons en charge les patients de différentes Wilayas.

Depuis la notification du premier cas en 1986 le nombre de personne vivant avec le VIH (PVVIH) a considérablement augmenté pour atteindre en 2020 un nombre de 720. La file active actuelle compte 601 cas dont 289 femmes.

Concernant la coïnfection HPV et VIH, il est établi que l'infection à VIH constitue un facteur de risque majeur de lésions précancéreuses du col utérin [8]. En effet de nombreuses études réalisées essentiellement dans les pays développés ont mis en évidence une prévalence élevée de la coïnfection à HPV -VIH, avec une augmentation à la fois des infections à HPV latentes et des infections symptomatiques [10-12]

Depuis 1993, le carcinome cervical infiltrant fait partie des critères d'entrée dans la maladie SIDA[13]. Il est donc indispensable de surveiller particulièrement les patientes VIH sur le plan gynécologique pour détecter les lésions pré-invasives

La coïnfection HPV/ VIH peut être en partie expliquée par les mêmes modes de transmission et le même profil de risque[[8]] (multiples partenaires sexuels, conjoint à partenaires multiples, jeune âge au premier rapport, statut socio-économique bas), mais une autre explication pourrait être une augmentation synergique de la transmissibilité des deux virus. Il est donc aujourd'hui admis que l'infection à VIH constitue un facteur de risque majeur de lésions précancéreuses du col utérin

Les femmes co-infectées par les deux virus ont habituellement des taux de clairance réduits du HPV et par conséquent un risque accru d'infections à la fois latentes et symptomatiques [10-12].

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à HPV, le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin sont d'une grande efficacité pour prévenir l'évolution vers un cancer du col

La méthode classique de dépistage la plus utilisée est basée sur l'évaluation cytologique du frottis cervico-utérin conventionnel de papanicolaou [14].. Les tests de détection de l'ADN du HPV principalement les tests HPVHR sont performants permettant un dépistage précoce des lésions intraépithéliales dû aux HPV et peuvent être mis en œuvre comme un outil de dépistage,

en combinaison avec la cytologie cervicale, afin d'améliorer la prise en charge des patientes infectées par le VIH. [15]

Actuellement en Algérie la prévention de l'infection à HPV repose sur le dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les trois ans (après deux FCU normaux réalisés à un an d'intervalle).

Reconnaître l'importance d'un problème de santé publique est le premier pas vers une stratégie de prise en charge thérapeutique et de prévention, c'est valable pour les infections à HPV.

En Algérie, la réalité de la l'infection à HPV chez la personne infectée par le VIH est inconnue. En effet, une revue de la littérature a trouvé une seule étude algérienne, celle de N.Masouda à Tlemcen en 2016, et qui a concerné l'étude des infections HPV et les lésions du col utérin chez les femmes à risque dont 32 femmes infectées par le VIH la prévalence a été estimée à 41,4 %. parmi cette population [16]

Pour toutes ces raisons, nous nous sommes proposés de réaliser cette première étude longitudinale en Algérie avec comme objectif principal, celui d'estimer la prévalence de l'infection à HPV chez les femmes infectées par le VIH prises en charge dans le centre de référence des IST/VIH/SIDA de Sétif.

Les objectifs secondaires portent sur l'analyse des facteurs de risque de l'acquisition de l'infection à HPV, et sur la détermination des génotypes HPV responsables.

# ***ETUDE THEORIQUE***

## **I. Rappel Historique**

La première association de l'infection à papillomavirus avec le cancer a été rapportée en **1934**. Peyton Rous et Joseph Beard ont prouvé qu'un virus d'une verrue appelé cottontail rabbit papillomavirus (CRPV), peut en être la cause pour évoluer vers un carcinome cutané après une longue période de latence chez les lapins domestiques[17].

La nature bénigne en apparence, des verrues humaines ainsi que l'absence d'un système de culture tissulaire pour répliquer et étudier le virus du papillome, a cependant, considérablement ralenti les progrès de la recherche dans les années suivantes.

C'est en **1959** que l'intérêt pour les papillomavirus a été relancé, quand un deuxième papillomavirus (papillomavirus bovin) s'est avéré induire des tumeurs malignes chez les animaux, puis encore en **1972**, quand des extraits acellulaires des plaques de peau des individus atteints de rare syndrome héréditaire d'épidermodysplasie verruciforme; ont été montrés pour favoriser la formation de verrue après leur inoculation dans la peau [18]. Cette dernière constatation a suggéré le lien possible entre les infections à HPV et le cancer humain.

Sur la base de ces observations et de nouvelles preuves établissant un lien entre l'infection par le HPV et les verrues génitales, Harald zur Hausen a proposé pour la première fois en 1974, que le HPV puisse représenter l'agent étiologique pour le cancer du col de l'utérus chez les femmes [17, 19, 20].

En 1976, il a émis l'hypothèse que le virus du papillome humain joue un rôle important dans la genèse du cancer du col de l'utérus, travail ayant d'abord fait l'objet de nombreuses critiques scientifiques, mais confirmé par la suite avec la reconnaissance qu'il en a été le pionnier.

L'hypothèse a également été étendue à d'autres papillomavirus à faible et à haut risque (HPV), en dépit de la croyance générale de l'époque, qui considérait que le virus de l'herpès simplex type 2, sexuellement transmis, était la cause probable de cette maladie.

Dans des études marquantes publiées en 1983 et 1984, zur Hausen a étaya son hypothèse en démontrant la présence de nouveaux types d'ADN du HPV dans les cancers du col de l'utérus.

**En 2008**, le prix Nobel de médecine lui a été décerné pour la détection et l'isolement des types 16 et 18 du HPV à partir de cellules cancéreuses cervicales.[17, 19, 20]. Ces deux types de HPV, le HPV16 et le HPV18, sont maintenant connus pour être responsables de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus dans le monde.

Bien que cette découverte ait engendré une expansion rapide du champ du HPV, il aura fallu près d'une décennie pour que le rôle causal de certains types de HPV, appelés HPV à haut risque (HPVHR,) dans le cancer du col de l'utérus et ses lésions précurseurs ne soit généralement acceptée.

Il est clairement prouvé aujourd'hui, que le HPV est un virus tumoral humain, responsable pratiquement de tous les cas de cancer du col de l'utérus chez les femmes, mais impliqué également dans d'autres cancers des sphères anogénitales et oropharyngée.

## II. Epidémiologie

### 1. Rappel sur les papillomavirus

#### 1.1 Classification

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* [21]

Il s'agit de virus épithéliotropes stricts présentant une spécificité tissulaire.

Leur structure génomique, leur tropisme tissulaire ainsi que leur pouvoir pathogène oncogène ont longtemps servi à leur classification.

#### 1.1.1 Classification selon la structure génomique

Cette classification est basée sur la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la protéine majeure de la capsid. Cette famille comprend seize genres désignés par une lettre grecque (alpha à pi) ; ( figure1) mais seulement cinq (alpha,beta gama, mu et nu) comportent des papillomavirus humains[22] les autres comportant uniquement des papillomavirus animaux. Ces genres sont ensuite subdivisés en espèces, numérotées en chiffre arabe ; puis ces espèces à leur tour se divisent en différents types qui eux-mêmes peuvent être subdivisés en sous-types et même en variants [21]

Aujourd'hui, plus de 200 génotypes sont déjà reconnus et mis en évidence.

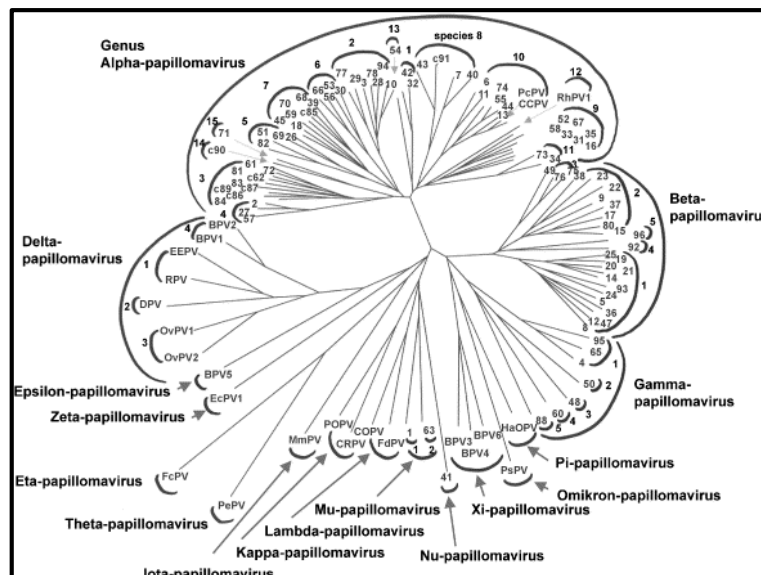


Figure 1: Arbre phylogénétique des papillomavirus humains [21]



### 1.1.2. Classification selon le tropisme tissulaire :

En plus, de leur spécificité d'espèce, les papillomavirus présentent également une forte spécificité tissulaire. Ce sont des virus épithéliotropes stricts ; capables d'infecter soit les épithéliums cutanés, soit les épithéliums muqueux[21, 23]

Aussi, on distingue les génotypes d'HPV à tropisme cutané dits « HPV cutanés» et les génotypes d'HPV à tropisme préférentiel muqueux (dits « HPV muqueux »). Cependant, cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas de tropisme strict pour la peau ou les muqueuses.

Le genre Alpha qui est le plus important comprend les virus infectant les muqueuses (anogénitales et oropharyngées) et la peau tandis que les virus du genre  $\beta$ ,  $\eta$ ,  $\mu$  et  $\gamma$  infectent uniquement la peau.

**Tableau 1 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme tissulaire [24]**

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

### 1.1.3 Classification selon le pouvoir oncogène

Les papillomavirus humains sont également classés en fonction de leur pouvoir oncogène. Initialement on les classait en HPV à haut risque oncogène HPVHR (16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 58...), et à bas risque oncogène, HPVBR (6, 11, 30, 34, 42, 43, 44...)

En 2015, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) les a rassemblés dans 4 groupes, comme pour les autres virus carcinogènes en :

- Oncogènes,
- Probablement oncogènes,
- Possiblement oncogènes et

- Inclassables quant à leur potentiel oncogène (Tableau3).

**Tableau 2 : Ancienne classification des types d'HPV selon leur pouvoir oncogénique [25]**

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

**Tableau 3 : Nouvelle classification des HPV selon l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC), dernière mise à jour 7 avril 2015.**

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

\* Classés dans le groupe 2B du fait de leur analogie phylogénétique avec les HPV du groupe 1.

Les HPVHR principaux, (car impliqués dans 96 % des cancers du col de l'utérus) sont représentés par les HPV des groupes 1 et 2A, les premiers étant appelés « oncogènes » avec en particulier les HPV 16 et 18 et les seconds « probablement oncogènes ».

Les HPV16 et 18 représentant à eux deux plus de 70% des cas (HPV16 étant responsable de plus 50% des cas).

Le groupe 2B « possiblement oncogènes » contient des HPV classés auparavant comme HR (comme HPV 66 et 82), probablement HR ou à risque intermédiaire (comme HPV 26 et 53) et BR comme HPV 70.

Les HPV6 et 11, classés dans le groupe 3 et principaux responsables des condylomes acuminés, sont considérés comme des HPVBR.

Dans notre étude nous allons utiliser et suivre l'ancienne classification : HPVHR et HPVBR

## **1.2. Structure du génome et protéines virales**

### **1.2.1 Structure du génome :**

Les HPV sont des virus de petite taille non enveloppés mesurant 45 à 55 nm de diamètre, et contenant une capsidie à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique. Leur génome est constitué d'une molécule d'ADN bicaténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases ; dont les séquences codant pour les protéines virales sont assemblées sur un seul brin avec différents cadres ouverts de lecture ou ORF (*Open Reading Frame*) qui se chevauchent. Les HPV ont une organisation génétique commune en trois régions [26, 27](Figure 2) :

- ✓ Une région de régulation non codante LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region),
- ✓ Une région E (*Early*) codant pour des protéines régulatrices ou impliquées dans la réplication de l'ADN (E1 à E7) et
- ✓ Une région L (*Late*) codant pour les protéines de capsidie (L1 et L2).

#### **La région non codante LCR :**

C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10 % du génome, contient les promoteurs des gènes précoces (p97 pour HPV16 et p105 pour HPV18). En amont des promoteurs, elle comporte des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription.

#### **La région E (Early)**

Elle représente 50 % du génome et code pour les protéines précoces E1 à E7 (Tableau 4) impliquées dans la régulation ou la réplication de l'ADN.

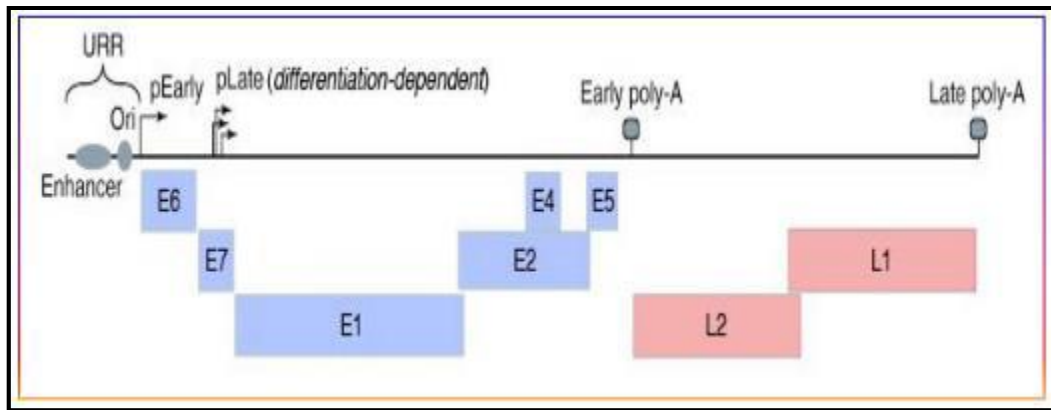


Figure 2 : Organisation génétique des Alphapapillomavirus[28]

## 1.2.2 Protéines virales

### La protéine E1

Cette protéine est nécessaire à la réplication de l'ADN viral. Elle est constituée de 600 à 650 acides aminés, son activité permet de séparer les deux brins d'ADN (68 à 75 kDa), il s'agit de la seule enzyme produite par le virus. Elle possède une fonction hélicase au niveau du site d'origine de la réplication, favorisant ainsi la mise en place d'un complexe d'initiation de la réplication, et une activité ATPase, essentielle à la réplication de l'ADN viral.

Pour agir, la protéine E1 a besoin de se coupler de façon synergique avec la protéine E2. En effet, E1 n'a pas d'affinité spécifique pour l'ADN et c'est son association avec la protéine E2 qui lui permet, à travers la formation d'hétérodimères E1-E2, de se fixer de façon préférentielle au niveau de l'origine de la réplication pour exercer son activité hélicase. Une mutation dans le site de liaison à E1 (*E1 binding site*, E1BS), ou des mutations des protéines E1 et/ou E2 s'accompagnent d'une diminution voire d'un arrêt de la réplication virale.

### La protéine E2

Multifonctionnelle, elle comprend environ 400 acides aminés (50 kDa), joue un rôle à la fois dans la réplication, dans la modulation de la transcription virale ainsi que dans la réparation des génomes viraux dans les cellules filles. Cette protéine peut assurer la liaison du génome viral aux chromosomes de la cellule hôte au cours de la phase de mitose. Elle contribue à la coordination de la réplication du génome viral avec la duplication de l'ADN de la cellule hôte, permettant ainsi à l'ADN viral d'être réparti dans les cellules filles. De ce fait elle contribue de façon très significative dans la persistance virale dans les cellules basales non différenciées[28];

### **La protéine E3**

Elle n'est produite que par de très rares HPV et sa fonction reste inconnue.

### **La protéine E4**

Il s'agit d'une protéine cytoplasmique modifiant la structure de la kératine. Elle est exprimée en abondance dans les couches de l'épithélium infecté.

Bien que codée par un gène précoce, son expression a lieu approximativement en même temps que l'amplification du génome viral, précédant ainsi celle des protéines tardives L1 et L2. Ainsi, la protéine E4 participe à la production de particules virales, en facilitant l'encapsidation du génome et en favorisant la diffusion et la libération des virions accumulés par destruction du réseau de filaments de cytokératine [28, 29]

### **La protéine E5**

Il s'agit d'une petite protéine d'environ 83 acides aminés hydrophobe de 8 à 10 kDa, située au niveau des systèmes endomembranaires cellulaires (notamment dans le réticulum endoplasmique). C'est l'une des trois oncoprotéines codées par le virus, qui est exprimée au stade précancéreux mais généralement pas dans les lésions cancéreuses. Elle est surtout exprimée par les HPVHR[30]. De plus, la protéine E5 induit une diminution de la reconnaissance de la cellule infectée par le système immunitaire de l'hôte. Elle interagit avec la chaîne lourde du CMH I (complexe majeur d'histocompatibilité de classe I) dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, réduisant son expression à la surface de la cellule et donc empêchant la présentation des antigènes viraux [30]

### **Les protéines E6 et E7**

Ces deux protéines jouent un rôle majeur dans le cycle viral productif et la transformation cellulaire induite par les HPVHR[30] Leur expression est partiellement contrôlée par la protéine E2. Ce sont les seules protéines virales constamment exprimées dans le cancer du col utérin. Elles interagissent avec de nombreuses protéines et des voies de signalisation et de régulation cellulaires. L'une des principales cibles de la protéine E6 des HPVHR est la protéine p53, qui possède une fonction de régulation négative du cycle cellulaire. En cas de dommage de l'ADN, elle peut provoquer un arrêt du cycle cellulaire permettant une réparation de l'ADN lésé. En cas de dommages trop importants, la protéine p53 peut induire l'apoptose, évitant la propagation de ces altérations aux générations suivantes de cellules.

Dans le cycle viral non productif, la protéine E7, favorise l'accès de la phaseG1

(Préparation à la réplication de l'ADN) à la phase S (phase de réplication), permettant la réplication du génome dans les cellules suprabasales. La protéine E7 des HPVHR interagit avec la protéine pRb, dont la fonction principale est de suspendre le passage de la cellule de G1 à S en se liant au facteur de transcription pRb. E7 favorise sa liaison à la calpaïne qui dégrade partiellement pRb, provoquant sa dégradation par le protéasome.

**Tableau 4 : Protéines virales et leurs principales fonctions[31]**

<b>Protéines virales</b>	<b>Caractéristiques et fonctions</b>
<b>E1</b>	Hélicase. Contrôle de la réplication virale
<b>E2</b>	Régule négativement le promoteur du gène précoce, et, avec E1, la réplication de l'ADN I
<b>E4</b>	Peut participer à la libération des particules virales en déstabilisant le réseau de cytokératine
<b>E5</b>	Stimule les signaux mitotiques des facteurs de croissance
<b>E6</b>	Inactive de nombreuses protéines cellulaires dont p53. Oncoprotéine virale majeure
<b>E7</b>	Inactive de nombreuses protéines cellulaires dont pRb. Oncoprotéine virale majeure
<b>L1</b>	Protéine majeure de capsid. Se trouve dans la composition de vaccins anti HPV
<b>L2</b>	Protéine mineure de capsid. Favorise l'encapsidation de l'ADN viral

### La protéine L1 (Région Late) (Figure 3)

Il s'agit de la protéine majeure de la capside. Elle porte les antigènes spécifiques de genre et d'autres de type. Sa capacité d'auto-assemblage pour former des pseudo-particules virales (*viral like particles*, VLP) constitue la base des vaccins.

### La protéine L2 (Région Late)

C'est la protéine mineure de capside, associée à la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capside (.figure3)

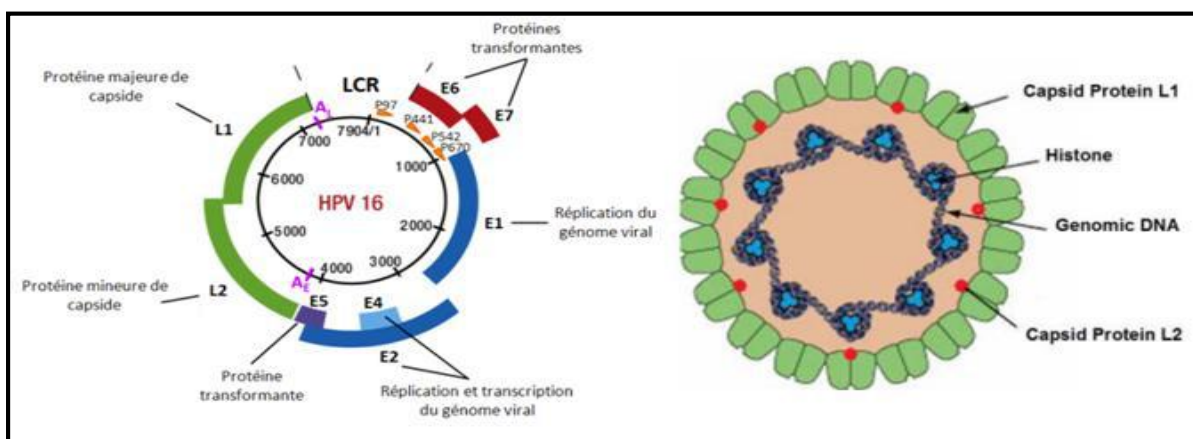


Figure 3 : Structure et organisation génomique de HPV : [29, 30]

### 1.2.3 Interaction VIH-HPV

Si la cible cervicale de l'HPV et du VIH est la zone de jonction squamo-cylindrique entre l'endocol et l'exocol, une interaction directe entre ces deux virus est cependant peu probable car ils infectent des cellules différentes. L'HPV infecte exclusivement les kératinocytes de l'épithélium pavimenteux du col [32], alors que le VIH est détecté dans les macrophages activés de l'épithélium glandulaire de l'endocol, mais également au niveau de la sous-muqueuse profonde autour des micro vaisseaux[33]. Il est probable que les macrophages infectés constituent un important réservoir de virus dans le col. L'infection du col par le VIH pourrait influencer la pathogenèse de l'infection HPV soit directement par une interaction moléculaire entre les protéines virales des deux virus, soit indirectement par l'immunodépression induite par le VIH

### Interactions entre les protéines virales VIH / HPV

- Il a été prouvé que la protéine de régulation *Tat* du VIH-1 pouvait trans-activer le promoteur précoce P97 de l'HPV16 dans les cellules de carcinome du col.

- *Tat* peut également lever la répression de la transcription médiée par la protéine E2 de l'HPV 16 [34]
- Le VIH activerait l'HPV18 intégré dans la lignée cellulaire Hela et induirait la synthèse de la protéine de capsid L1 [35]

### **1.3 Résistance et survie du virus dans l'environnement**

Les HPV sont des virus stables, très résistants dans le milieu extérieur capables de survivre plusieurs jours sur des surfaces. Ils résistent à la dessiccation ; après trois jours à température ambiante ; ils résistent également à de nombreux désinfectants, tels que le glutaraldéhyde, l'orthophtalaldéhyde et aux désinfectants à base d'alcool. L'efficacité des solutions hydro-alcooliques pour la désinfection des mains semble limitée rendant possible la transmission manu portée de ces virus. Les HPV restent cependant sensibles à l'hypochlorite [36]

## **2. Modes de transmission**

### **2.1. Transmission sexuelle**

L'infection à HPV est la plus fréquente des IST [37]. Le virus se transmet le plus souvent, mais pas exclusivement, lors de rapports sexuels avec pénétration [38] à travers les lésions anogénitales. Même en absence d'acte de pénétration, l'infection par le HPV reste possible car les virus peuvent être présents sur les poils pubiens et les sécrétions génitales. Toutes les pratiques sexuelles peuvent être contaminantes, y compris les rapports bucco-génitaux, dans les couples hétérosexuels et homosexuels. Le risque de transmission sexuelle s'accroît avec la multiplicité des partenaires.

La transmission sexuelle du HPV semble s'effectuer plus fréquemment des femmes aux hommes que l'inverse [39]

### **2.2. Transmission horizontale**

Les HPV sont hautement transmis [40], essentiellement par contact direct, de peau à peau, peau à muqueuse ou de muqueuse à muqueuse [41-43], notamment à travers les lésions de l'épiderme ou des muqueuses leur transmission pourrait aussi se faire de façon indirecte par l'intermédiaire d'objets et des surfaces contaminées [42]



### **2.3. Transmission liée aux soins**

La transmission nosocomiale de l'infection par les HPV en milieu de soin a été démontrée par de nombreuses études notamment par le biais des sondes d'échographies transvaginales, très utilisées dans les services d'urgences et de gynécologie et ceci, malgré leur protection par une gaine à usage unique[44].

### **2.4. Transmission verticale : mère-enfant**

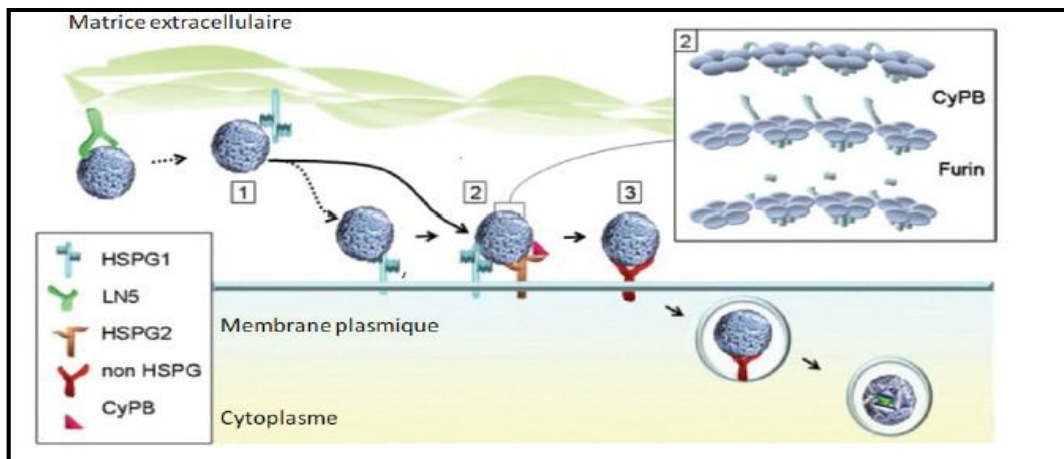
La transmission de HPV de la mère à l'enfant s'effectue le plus souvent, au moment de l'accouchement lors du passage du nouveau-né dans la filière génitale maternelle infectée[37]. L'ADN viral est souvent détecté au niveau de la cavité buccale du nouveau-né [36, 45]. La papillomatose respiratoire récurrente est généralement transmise verticalement [36]

## **3. Cycle de réplication du HPV**

Les HPV sont des virus spécifiques d'espèces, exclusivement épithéliotropes Ils induisent un effet cytopathogène caractéristique conduisant à la transformation des kératinocytes en koilocytes,

### **Attachement**

À l'occasion de microtraumatismes les HPV pénètrent dans les cellules basales des épithéliums cutanés ou muqueux au niveau de la zone de jonction exo-endocol qui est particulièrement vulnérable à toutes sortes d'agressions. Pour cela les HPV utilisent des récepteurs spécifiques de type pour pénétrer dans les cellules cibles.[46] L'adsorption des virus sur la membrane cellulaire se fait grâce à des interactions entre la protéine L1 de la capsid virale et son récepteur membranaire le syndecan-1, un membre de la famille des héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG) présent à la surface des cellules de la membrane basale exposée (Fig.)[47] Ainsi qu'entre la protéine L2 et l'intégrine alpha 6 qui joue le rôle de corécepteur[22]. Par ailleurs, les virions d'HPV 11 ont montré une grande affinité pour la laminine 5 .[48]



**Figure 4 : Modèle de l'entrée de l'HPV16 : Attachement et pénétration [50]**

Des cellules cuboïdes présentes au niveau de la zone de transformation du col de l'utérus jouant le rôle de cellules cibles pour le HPV à l'origine du développement de lésions précancéreuses et de cancers a été identifié[49]

### Internalisation

L'entrée dans la cellule se fait ensuite par endocytose, médiée par des vésicules à clathrine (HPV16 ou 58) ou par des cavéoles (HPV31)[50]. Il faut noter par la suite que le cycle viral est étroitement lié à l'état de différenciation des cellules épithéliales. Les protéines virales sont synthétisées de façon séquentielle dans l'épithélium infecté selon la différenciation cellulaire

### Phase d'entretien

Après pénétration du virus, la capsid virale se lie d'abord à la couche cellulaire basale et l'infection se produit lorsque les kératinocytes activés se déplacent de la brèche, aux couches supérieures de l'épithélium [51].

Le génome du HPV, se reproduit dans le noyau de la couche cellulaire basale, où la réplication virale est considérée comme non productive, et où le virus s'exprime comme épisome à faible nombre de copies en utilisant la machinerie de réplication de l'ADN de l'hôte [52].

De cette manière, les protéines virales sont exprimées à des niveaux très faibles dans les cellules indifférenciées, ce qui contribue à l'évasion immunitaire et à la persistance [53]. Le maintien de l'épisome viral dans les cellules basales est la fonction de base de la phase précoce du cycle viral.

Les protéines E1 et E2 coopèrent pour initier la réplication virale de l'ADN, tandis que les protéines E6 et E7 modulent les régulateurs du cycle cellulaire pour maintenir l'efficacité de la réplication à long terme. [54]

La protéine E2 est probablement un régulateur majeur de ce processus, car elle est capable d'assurer à la fois le contrôle positif et négatif du promoteur viral précoce qui régule l'expression d'E6, E7, et E1 ainsi que E2 elle-même

Après cette phase d'établissement, l'ADN viral est reproduit de façon coordonnée avec les chromosomes des cellules hôtes, et les génomes des virus sont distribués aux cellules filles. Cependant, dans les kératinocytes différenciés des couches supra basales de l'épithélium, le virus bascule vers un mode de réplication de l'ADN en cercle roulant, amplifiant son ADN à un nombre de copie élevé, synthétisant les protéines capsulaires, et assemblant les particules virales.

La réplication du HPV commence lorsque les facteurs de la cellule hôte interagissent avec la région LCR du génome du HPV et commencent la transcription des premiers gènes viraux, [28] .

### **Phase de différenciation dépendante**

Lorsque les cellules infectées par le HPV quittent la couche basale, elles subissent une différenciation, et des niveaux élevés de synthèse des protéines virales sont induits. Cette restriction de la synthèse virale des protéines aux cellules hautement différenciées retarde l'expression des antigènes viraux à des endroits moins sensibles à la réponse immunitaire de l'hôte.[55]

Cette compartimentalisation de l'expression des gènes par les HPV constitue une stratégie importante pour soutenir l'infection à long terme, le virus force la cellule à rester active dans le cycle cellulaire, permettant une réplication productive dans les cellules différenciées.

La protéine virale E7 est responsable du maintien de l'efficacité de la réplication dans les cellules différenciées et cela est accompli en partie par l'inactivation des protéines de la famille pRB [56]

L'activation du promoteur viral tardif en réponse à la différenciation hôte-cellule se produit dans le voisinage de la couche épithéliale spinieuse et est responsable des niveaux élevés d'expression virale de protéines. En conséquence, le nombre de copies du virus s'amplifie, passant de 50-200 copies à plusieurs milliers d'exemplaires par cellule.

Les protéines virales E1, E4 et E5 contribuent à l'activation des fonctions virales tardives lors de la différenciation[57, 58]; La régulation de la transcription E6 et E7 par E2 entraîne la libération des protéines cellulaires p53 et pRB, et permet le processus normal de différenciation de la cellule hôte. Ensuite, un promoteur présumé tardif active les gènes de la capsid, L1 et L2. Les HPV n'étant pas des virus lytiques, ils profitent de la desquamation naturelle des cellules épithéliales pour être libérés dans le milieu extérieur. A ce moment, le cycle est qualifié de cycle productif [29, 59].

**Remarque :** Le virus progresse vers la surface de l'épithélium à la faveur de la différenciation de ce dernier. Ainsi lors de la progression des cellules épithéliales, il se retrouve vers la surface. En aucun cas, il n'y a de phénomène de migration active du virus dans l'épithélium.[22].

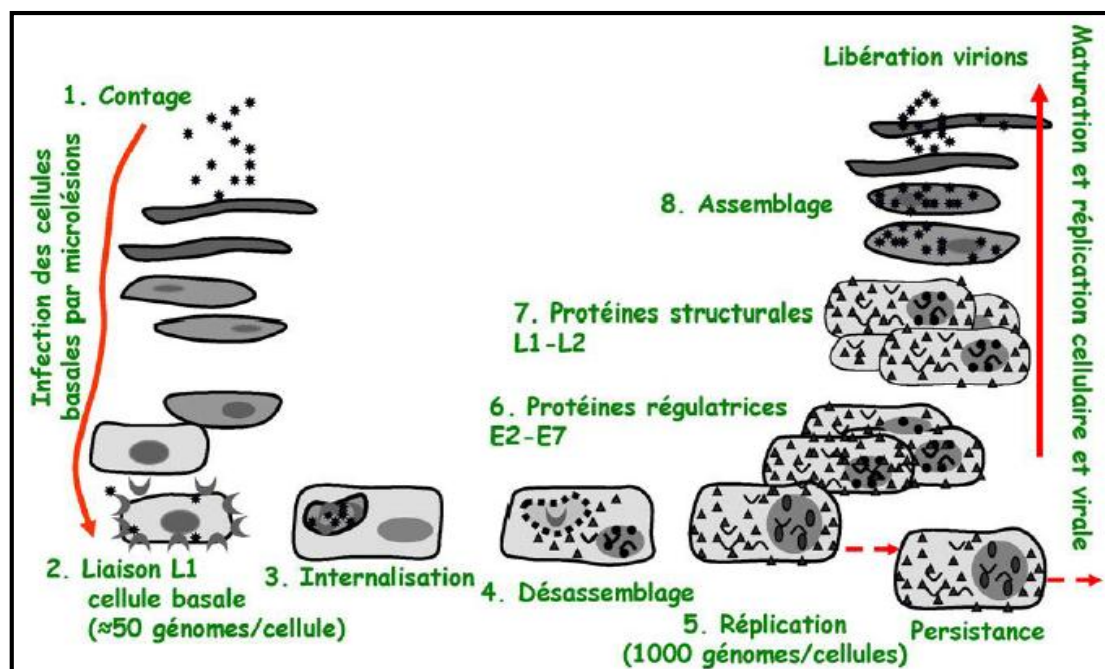


Figure 5 : Cycle de réplication du HPV [47]

#### 4. Clairance et latence de l'infection

Les mécanismes de contrôle de la plupart des infections HPV ne sont pas encore parfaitement élucidés. Ainsi, on estime que la clairance virale s'effectue en huit à seize mois, et cette durée diffère d'un génotype HPV à un autre. [60, 61] .La clairance des HPV à bas risque est de l'ordre de trois à six mois alors que celle des HPV à haut risque est de douze à seize mois. La mise en place d'une réponse immunitaire efficace joue vraisemblablement un rôle important dans la clairance virale et limiterait par ailleurs les réinfections par les mêmes génotypes. Dans certains cas, l'infection virale peut être latente et une protéine issue de la traduction d'un petit

transcrit de fusion E8<sup>E2C</sup> (régulateur négatif de la transcription et de la réplication virale) pourrait être responsable de ce phénomène en limitant très fortement la réplication de l'ADN viral.[62] .Si ce type d'infection est asymptomatique, elle peut être réactivée au cours d'une période d'immunosuppression, et conduire à une reprise de la réplication / production virale et finalement à l'apparition de lésions du col utérin [62]

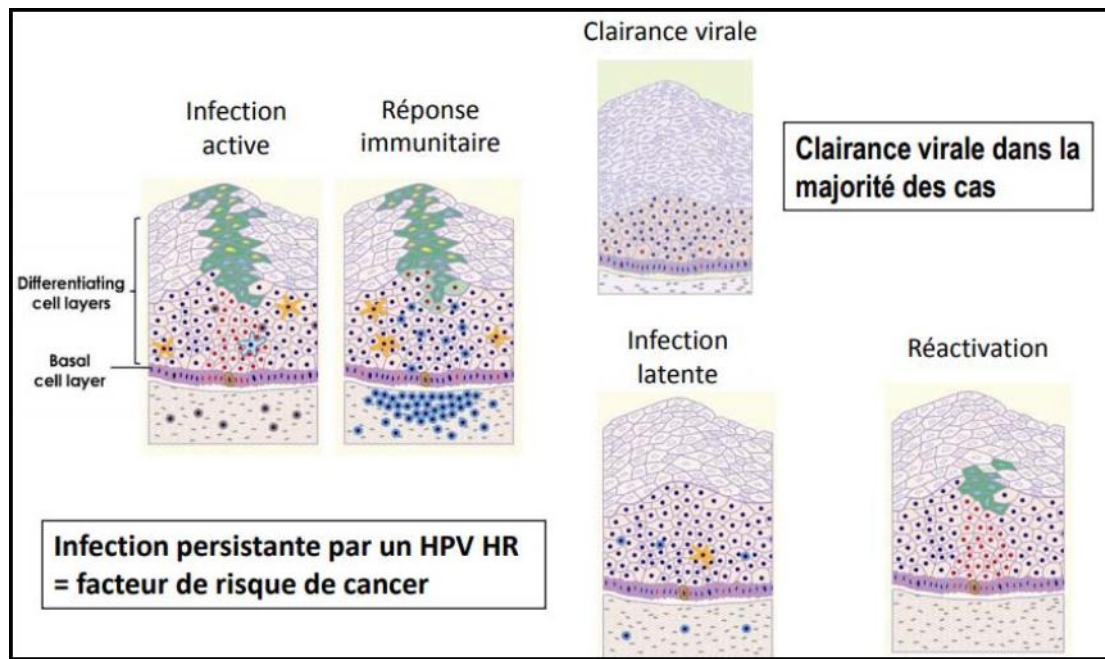


Figure 6 : Clairance de l'infection HPV [63]

## 5. Oncogénèse virale

Au niveau de la sphère ano-génitale, l'apparition du cancer est précédée par le développement de lésions précancéreuses au niveau muqueux.

L'oncogénèse des muqueuses par les HPV nécessite l'intégration de leur ADN viral au génome des cellules hôtes ainsi que l'expression de gènes viraux spécifiques.

Cette intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte constitue une étape capitale, propre des HPVHR. Dans le cas d'évolution vers un carcinome le génome viral se transforme de la forme épisomale à une forme linéaire intégrée dans l'ADN de la cellule épithéliale hôte [63]. Les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, l'augmentation de l'expression de leurs gènes est primordiale, en particulier dans les couches basales de l'épithélium infecté. Le potentiel cancérigène des HPVHR résulte de la capacité de leurs deux protéines virales (E6, E7) de perturber les mécanismes régulateurs de la division cellulaire épithéliale en assurant l'intégrité de leur génome, ce qui entraîne une prolifération anormale et des altérations génétiques.

L'inactivation de la protéine E2 qui est un répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7, est à l'origine de la dérégulation de l'expression de ces 2 protéines. L'intégration du génome viral constitue un phénomène terminal au cours du cycle de réplication du HPV car une fois leur génome intégré, la prolifération virale ne peut plus avoir lieu.

Les oncoprotéines E6 et E7 des HPVHR, les seules protéines constamment exprimées dans les tumeurs du col utérin, sont à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées[63]. Deux des cibles majeures de E6 et E7 sont les protéines suppresseurs de tumeur pRb et p53. L'oncoprotéine E7 des HPVHR se lie avec une forte affinité à la protéine pRb facilitant sa dégradation par le biais de protéasome. Cela permet de libérer les facteurs de transcription E2F/DP de l'action inhibitrice de pRb qui stimulent l'entrée en phase S du cycle cellulaire favorable au cycle viral productif.

L'oncoprotéine E6 interagit fortement avec la protéine suppresseur de tumeur p53 et favorise son hydrolyse par le protéasome en recrutant le complexe E6-AP (*E6-Associated Protein*). Cette protéine fonctionne comme un cohésif de signaux et peut percevoir un stress cellulaire tel que des agressions génotoxiques ou cytotoxiques. La protéine p53 est surtout impliquée dans la réponse aux lésions de l'ADN et retarde la progression du cycle des cellules dont l'ADN est altéré afin de permettre sa réparation. Si les lésions sont irréversibles, la p53 peut initier la voie apoptotique conduisant à la mort cellulaire[64]

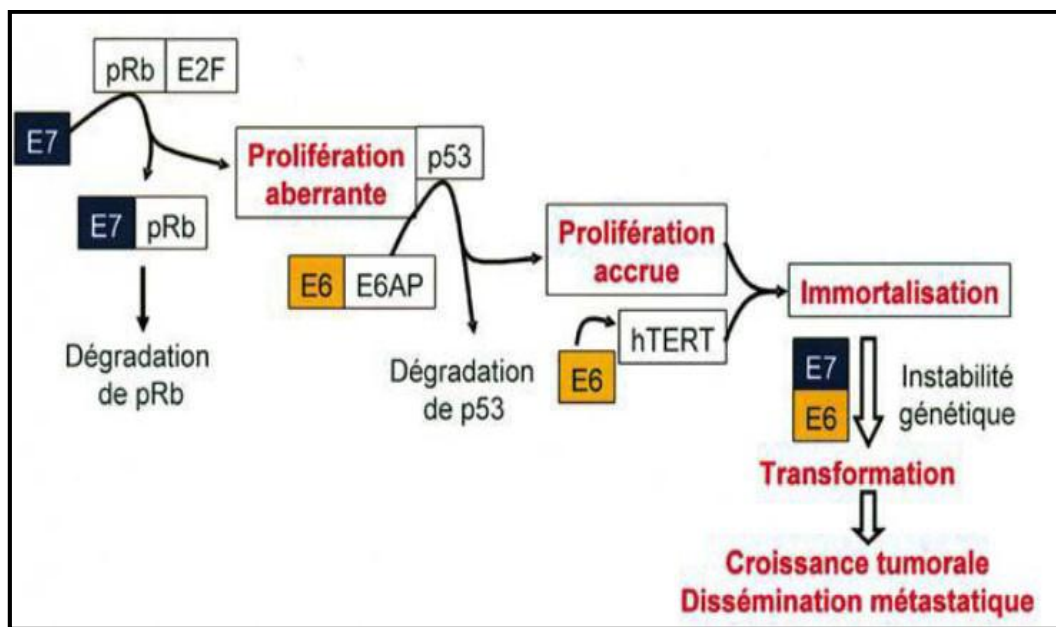


Figure 7 : Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque [30]

## **6. Immunité anti HPV**

Les infections à HPV sont chroniques, exclusivement locales et intraépithéliales dans lesquelles le virus reste chez l'hôte pendant de nombreux mois, voire des années, au cours desquels les mécanismes de défense restent insensibles à l'agent pathogène pendant une longue période de temps[65].

Face à une infection par un HPV la réponse du système immunitaire est double humorale et cellulaire. (Figure 8)

### **6.1. La réponse immunitaire humorale :**

Elle est essentiellement dirigée contre plusieurs protéines virales (E6, E7, E2, L1 L2), peu intense, avec des taux d'anticorps circulants très faibles, ce type d'immunité implique les lymphocytes B, entraînant la synthèse d'anticorps spécifiques du type de HPV, dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 [42]

Ces anticorps neutralisants de type IgA et IgG sont sécrétés à la fois dans le sérum et dans les sécrétions vaginales et sont davantage le reflet d'une réponse naturelle contre l'infection. Ces anticorps neutralisants sont, essentiellement dirigés contre L1, bloquent les sites de fixation du virus et sont retrouvés entre 4 mois et 5 ans après la première infection dans environ 50 à 80 % des cas [66]..

Les anticorps peuvent persister longtemps, dix à vingt ans, mais à un taux faible. L'absence de virémie est en partie responsable de cette faible réponse humorale. (Pris directement en charge par les cellules de Langerhans), la stimulation des lymphocytes B est faible ce qui conduit à un faible taux d'anticorps et peu de cellules mémoires.

Les anticorps responsables de l'immunité humorale naturelle ne jouent donc aucun rôle dans le contrôle des infections déjà établies et ont peu d'impact sur une réinfection ultérieure par le même virus

### **6.2. La réponse immunitaire à médiation cellulaire**

Elle a pour rôle d'empêcher l'extension des lésions existantes et leur transformation, impliquant les lymphocytes T CD4 et CD8, cellules mémoires et cytotoxiques [66]. Elle est essentiellement spécifique de type ; et est dirigée non pas contre les protéines de structure mais principalement contre les protéines précoces du virus.

Lors de l'infection, les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien internalisent le virus et le transportent au ganglion drainant où elles jouent le rôle de cellules présentatrices

d'antigènes viraux aux lymphocytes T. La réponse cellulaire passe surtout par les lymphocytes TCD8 qui ont la capacité de détruire les kératinocytes infectés.

Un déficit dans l'induction des mécanismes de cytotoxicité cellulaire, seuls capables d'éliminer un virus non lytique tels les HPV, serait fortement incriminé dans la persistance de l'infection et donc dans le mécanisme de la carcinogenèse. De plus, une sous-expression des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH I) et un défaut de présentation de l'antigène aux lymphocytes cytotoxiques expliqueraient en partie le déficit de la réponse cytotoxique[26].

La régression des lésions étant associée à une réponse cytotoxique et T helper intense, dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 expliquant que les lésions qui sont spontanément régressives contiennent plus de lymphocytes T que les lésions qui ne régressent pas, raison pour laquelle les patients immunodéprimés et les patients infectés par VIH réactivent souvent leur HPV et sont plus candidats à développer des néoplasies.

### **6.3. Echappement à la réponse immunitaire :**

La capacité d'échappement des HPV à la reconnaissance et la maîtrise par le système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses peut être expliquée par les faits suivants :

- Les HPV sont strictement épithéliotropes. Ils infectent les cellules basales, mais les particules virales, fortement immunogènes ne sont produites que dans la couche superficielle de l'épithélium, à distance des cellules de Langerhans qui sont les cellules présentatrices des antigènes viraux aux cellules immunocompétentes
- Absence de phase virémique au cours de l'infection due principalement au non reconnaissance du virus par les cellules immunitaires. Ces dernières sont localisées au niveau de cellules basales de l'épithélium tandis que les cellules de Langerhans (cellules dendritiques présentatrices d'antigènes) sont particulièrement abondantes dans les couches plus superficielles des muqueuses.
- L'HPV est un virus ne provoquant pas de lyse cellulaire, il n'y a donc pas ou peu de production de cytokines pro-inflammatoires libérées au niveau du siège de l'infection, avec comme conséquence absence du processus d'inflammation susceptible d'activer les réponses immunitaires (faible migration et faible activation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)).



- Les protéines virales synthétisées dans la cellule infectée sont localisées au niveau du noyau, elles sont non sécrétées et ne stimulent donc pas le système immunitaire ;[67]
- La protéine E6 inhibe l'interaction entre les cellules de Langerhans et les cellules épithéliales, ce qui pourrait contribuer à la déplétion en cellules dendritiques observée dans les épithéliums infectés par les HPV
- La protéine E5 inhibe le processus de présentation de l'antigène pH-dépendant. Au cours de l'infection naturelle, les anticorps neutralisants, spécifiques de type, n'apparaissent que chez environ la moitié des sujets infectés.
- La présence des HPV au niveau des cellules tumorales provoquent une diminution de l'expression des facteurs du CMH de classe I. Ce qui entraîne une limitation de la quantité de peptides viraux couplés aux molécules CMH de classe I exposés à la surface des cellules et donc une reconnaissance plus difficile des cellules infectées par les lymphocytes T.[67]
- Les protéines E6 et E7 bloquent l'expression du gène codant pour la synthèse de l'interféron  $\alpha$ , ce dernier possède d'importantes propriétés immunostimulantes, antivirales, anti-angiogéniques et antiprolifératives.
- Les protéines virales E6 et E7 diminuent la production des cytokines et chémokines, l'IL-8, l'IL-18 ou la molécule MCP-1, impliquées dans la stimulation des cellules immunitaires. De ce fait, elles diminuent l'expression de molécules d'adhérence comme l'E-cadhérine à la surface des kératinocytes, et limitent-leur leur interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes[67]

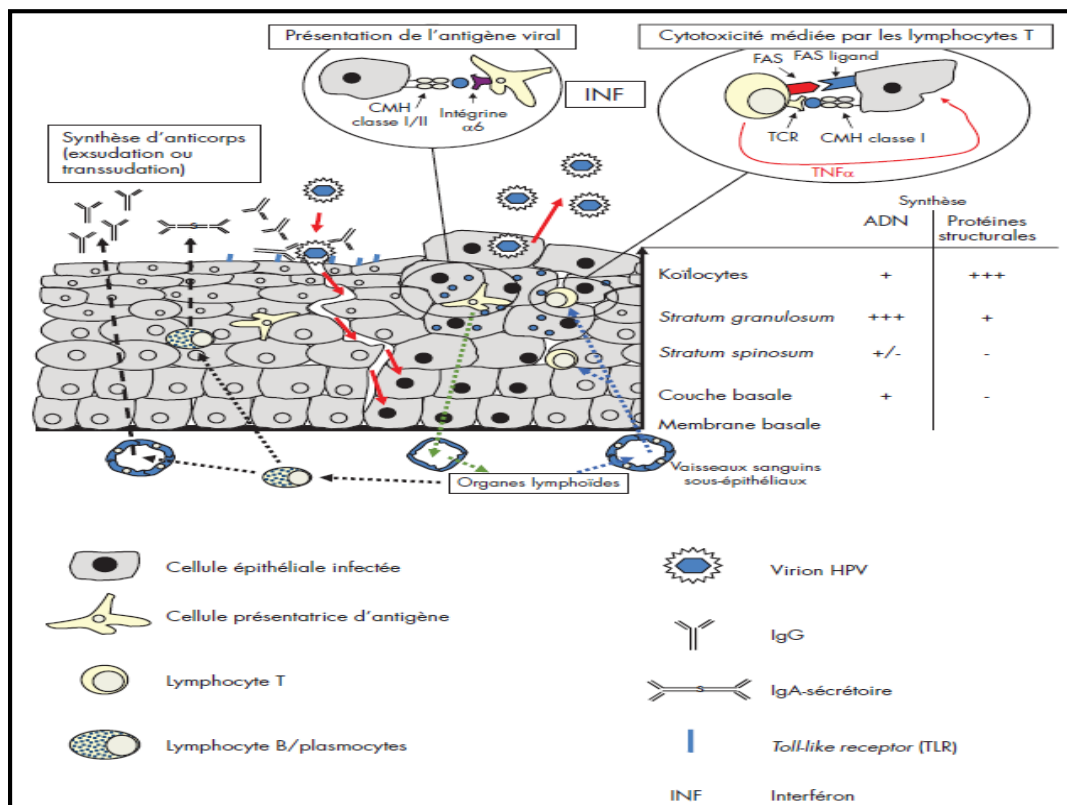


Figure 8 : Réponse immunitaire naturelle au cours de l'infection par un HPV. [43]:

## 7. Répartition géographique de l'infection HPV chez les femmes vivant avec le VIH (FVVIH)

### Dans le monde

L'infection à VIH/SIDA a connu une progression spectaculaire de par le monde et ce depuis la découverte du premier cas de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) en 1981.

En 2018, on a enregistré 1,7 millions [1,4 millions - 2,3 millions] nouvelles infections et 770 000 [570 000 - 1,1 million] personnes décédées de maladies liées au sida.

Tandis que 570 000 femmes découvrent qu'elles ont un cancer du col de l'utérus et que 311 365 décès par cancer du col sont estimés chaque année.

Ces deux infections touchent principalement les pays en voie de développement. Le nombre de nouveaux cas, la prévalence et le nombre de décès sont les plus élevés en Afrique en Asie du Sud Est et en Amérique Latine. ONUSIDA [62, 68].

La fréquence des infections liées aux HPV ainsi que leur persistance chez cette population, sont 2 à 3 fois plus élevées, deux facteurs qui semblent corrélés au degré du déficit immunitaire [69-71]; Cette persistance du virus est également associée au développement de lésions

dysplasiques et il existe donc une incidence supérieure des néoplasies intra-épithéliales cervicales et des cancers du col chez les patientes vivant avec le VIH. [72]

Dans 7 cas sur 10, les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade sont dues à des HPVHR autres et moins oncogènes que l'HPV16, alors que celui-ci est dominant chez la population générale. [73]

Chez les FVVIH ayant des résultats cytologiques normaux ; la prévalence du HPV variait considérablement selon les régions, allant de 25 à 34 % en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, jusqu'à 57 %–64 % en Afrique et en Amérique latine.[62]

En comparaison avec les résultats en Afrique, la prévalence du HPV chez les FVVIH ayant des résultats cytologiques normaux était significativement (environ 2 fois) plus faible 'en Asie, en Europe et en Amérique du Nord.[62]

En Afrique, la prévalence du HPV 16 est de 13 % chez les FVVIH ayant une cytologie cervicale normale, cette prévalence augmente avec la sévérité des lésions au FCU. Elle varie de 18 à 25 % dans les frottis 'ASCC-US, LSIL, dans les lésions CIN1 et CIN2, pour atteindre 41 % à 47 % dans les lésions CIN3 et les CIC.

La fréquence des HPV16, HPV18 et HPV45 est plus importante dans les CIC que dans la cytologie cervicale normale (ratios ICC : normal, 3,68, 2,47 et 2,55, respectivement). D'autres HPVHR ont été détectés à des proportions importantes dans les lésions de bas / haut grade, mais leur contribution diminue nettement dans les CIC, avec des ratios ICC : normal en Afrique allant de 0,79 pour le HPV33 à 0,38 pour le HPV 56.[62]

L'épidémiologie du HPV16 et du HPV18 en Europe/Amérique du Nord, en Asie et en Amérique latine est superposable à celle observée en Afrique.

## **Dans le Maghreb**

### **En Algérie**

L'Algérie est un des pays ayant un faible taux d'incidence. Actuellement, nous ne disposons d'aucune donnée nationale ou locale concernant l'incidence et la prévalence des infections génitales à HPV chez les FVVIH. La seule étude nationale faite est celle menée par N.Masdoua et al en 2016 à Tlemcen, sur l'étude de l'infection génitale à HPV chez la femme à risque où ils ont pris 96 femmes à risque dont 32 FVVIH. La prévalence chez les FVVIH PV était estimée à 41.4%.

### Au Maroc

La prévalence du HPV chez les FVVIH, variait de 39% à 75%. Les types d'HPV majoritaires sont représentés par les HPV 58, 18, 70, 33 et le 6 [74, 75]

### En Tunisie

Aucune étude n'a été publiée concernant l'infection génitale à HPV chez les FVVIH.

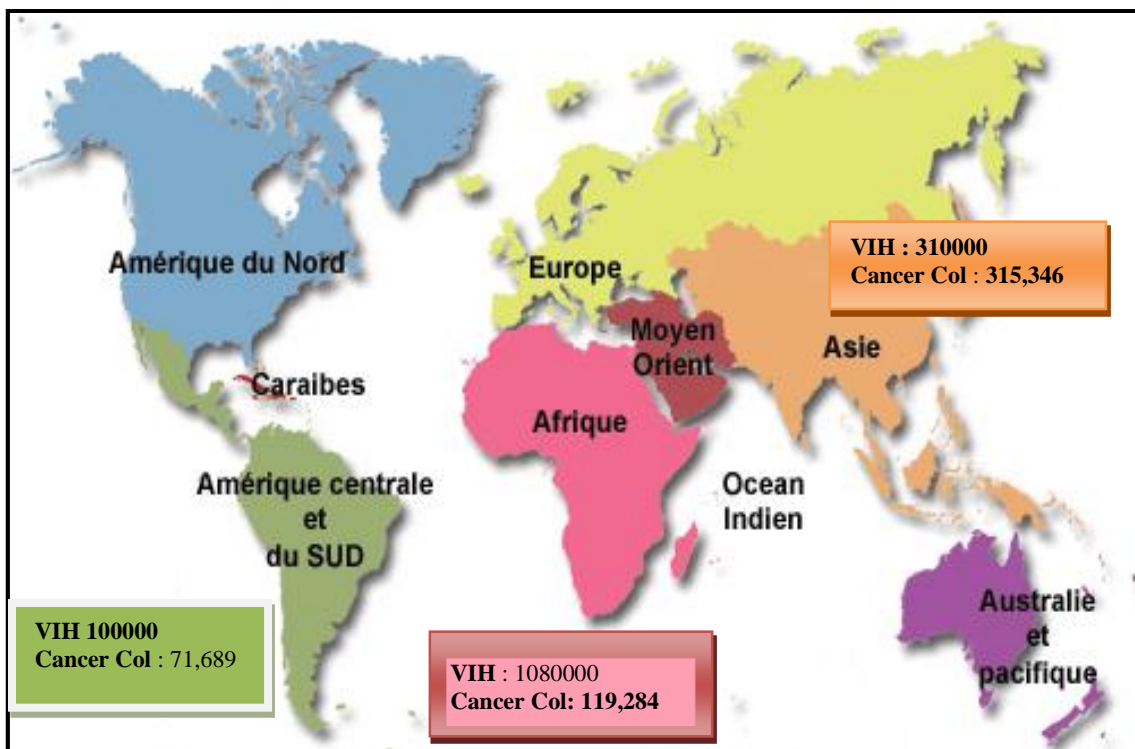


Figure 9 : Nombre de nouveaux cas d'infection à VIH et de cancer du col de l'utérus HPV induit dans les pays en voie de développement en 2018 [7, 77]

### III. Facteurs favorisant l'infection au HPV chez les femmes vivant avec le VIH (FVVIH)

Indépendamment de l'infection par le HPV, plusieurs facteurs semblent favoriser l'infection chez les femmes infectées par le VIH.

Il s'agit principalement de :

- ✓ L'âge,
- ✓ Les caractéristiques socio-démographiques,
- ✓ Les caractères comportementaux essentiellement sexuels,
- ✓ L'association à d'autres infections sexuellement transmissibles,

✓ La parité,

✓ La contraception orale.

### **1. Facteurs liés au degré de l'immunodépression :**

Le degré du déficit immunitaire est un facteur de risque significatif d'augmentation de l'infection et de la persistance de l'infection HPV[70]

La relation observée entre l'augmentation de la charge virale d'HPV et l'importance du déficit immunitaire suggère que le système immunitaire joue également un rôle dans le contrôle de la réplication de l'HPV [71, 76, 77].

#### **1.1. Taux des lymphocytes T CD4 :**

La prévalence de détection de l'HPV, passe de 48 % quand le taux des lymphocytes T CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup> à 76 % si il est inférieur à 200/ mm<sup>3</sup> [78-80].

De même, la prévalence des CIN chez les FVVIH semble étroitement corrélée au degré du déficit immunitaire ; elle est de deux à quatre fois plus élevée chez les femmes ayant moins de 200 lymphocytes T CD4/mm<sup>3</sup> [71, 81, 82].

Toutefois, d'autres études n'avaient montré aucune association entre l'incidence des lésions intra-épithéliales et le nombre de lymphocytes TCD4 [83] ;

**1.2.** Stade avancé de l'infection à VIH [80]

**1.3.** Charge virale de VIH élevée.[80]

### **2. Facteurs liés au virus**

#### **2.1. Type viral :**

Les HPVHR ont le pouvoir d'immortaliser les cellules qu'ils infectent. Ainsi l'infection par le HPVHR comporte un risque important d'évolution vers les néoplasies cervicales intraépithéliales de haut grade CIN2-3 et par conséquent vers le cancer du col.

Les études de prévalence indiquent que l'infection à HPVHR est plus fréquente, plus durable et plus souvent corrélée aux comportements sexuels que celle des HPVBR [84, 85]

Chez les femmes sous traitement antirétroviral, les infections aux HPV16 et 18 sont plus rares [79]. Si un déficit immunitaire sévère est toujours associé à une plus forte détection des HPV, c'est avec l'HPV16 que l'association est la plus faible. La relative indépendance de l'HPV16 du statut immunitaire fait évoquer qu'il serait plus capable que les autres HPV d'éviter

les effets du contrôle immunitaire. Ceci expliquerait qu'il soit l'HPV le plus fréquemment retrouvé chez la population générale.

L'étude des génotypes détectés en fonction du degré du déficit immunitaire montre que certains génotypes sont retrouvés plus fréquemment chez les femmes profondément immunodéprimées. Il s'agit des génotypes 6, 11, 18, 40, 45, 51, 53, 54, 56, 59, 68 [86]. Certains de ces génotypes étant proches phylogénétiquement des HPV 18, 45, 53 et 59, il serait possible qu'ils partagent un ou plusieurs épitopes qui les rendraient plus sensibles à la perte du contrôle immunitaire reflétée par la diminution des lymphocytes T CD4.

## **2.2. Charge virale HPV :**

Une charge virale HPV élevée est associée à une diminution de la clairance du virus et serait un indicateur de CIN sous-jacente [63]

Cuzick et al. ont montré qu'une charge HPV 16 élevée dans des frottis de dysplasie ont une valeur prédictive de 100 % à détecter une lésion de haut grade sous-jacente[87]

## **2.3.Persistance virale**

La persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux, en particulier E6 et E7 des HPVHR, dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire [53]

## **2.4. Coïnfection ou infections multiples**

Les coïnfections avec plusieurs types d'HPV sont décrites (20 à 40%) et il existe des associations entre HPV à haut et bas risque. Certaines associations préférentielles ont été décrites telles que les HPV 16 et 52, HPV 16 et 68, HPV 18 et 6/11. Certains d'entre eux pourraient agir en synergie pour induire le développement des lésions précancéreuses ou la progression vers la néoplasie[88, 89]. L'infection multiple à HPV est deux à trois fois plus fréquente chez les FVVIH [76, 90].

## **3. Les facteurs environnementaux**

### **3.1. Le tabagisme :**

Le tabagisme a été identifié comme facteur de risque de l'infection à HPV dans quelques études[91]. Cependant la majorité des travaux n'ont pas identifié un tel lien [92]. La fumée de tabac contient des éléments cancérigènes connus tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques qui pourraient avoir un effet de transformation directe sur le col de l'utérus [93]. Il est également connu pour supprimer la réponse immunitaire en réduisant le nombre de

cellules Langerhans et des lymphocytes T CD4, induisant une immunodépression locale[94], permettant ainsi au HPV de persister et à développer des lésions cervicales. Il a été montré également que chez la FVVIH le tabac pouvait faire décroître la réponse immunitaire [95], y compris la réponse locale à travers un effet sur les cellules de Langerhans [96].

### **3.2. Contraception orale :**

La plupart des études n'ont pas montré de lien entre la prise d'un contraceptif oral et l'infection à HPV[97]. Néanmoins, la durée prolongée de l'utilisation des contraceptifs oraux est associée à un risque significativement accru de survenue de CIN3/carcinome in situ (CIS) et de CIC (RR-1,6 et RR-1,8 respectivement pour l'utilisation à long terme (15 ans)[98]

## **4. Facteurs liés à l'hôte**

### **4.1. La race :**

Les femmes noires et hispaniques ont des taux plus élevés de cancer du col de l'utérus que les femmes d'autres races[99]

### **4.2. L'âge**

La relation entre l'âge et la prévalence du HPV est similaire dans le monde, avec un pic situé dans la tranche d'âge de 20 - 29 ans, âge de la grande fragilité de la zone de jonction exo-endocol, immature sensible à l'exposition à l'HPV, et à la métaplasie malpighienne active chez la jeune femme. Après 30 ans, la prévalence du HPV diminue rapidement

Pour certains auteurs la prévalence ne décroît pas avec l'âge. Elle reste supérieure à 60 %, que les femmes aient moins de 20 ans ou plus de 60 ans[100] Ceci suggère que la détection de l'HPV chez les FVVIH reflète plus probablement une infection persistante ou réactivée que l'acquisition récente d'une nouvelle infection

### **4.3. Le statut matrimonial**

Certaines études ont démontré que le statut matrimonial semble être un facteur associé à l'infection au HPV, les femmes sans partenaires, divorcées ou veuves étant plus souvent infectées que celles mariées ; probablement par le biais de la multiplicité des partenaires[101]

### **4.4. L'âge à la première grossesse et parité**

L'augmentation du risque du CCU chez les femmes multipares et celles ayant un plus jeune âge à la première grossesse ; peut être attribuée à un traumatisme cervical pendant l'accouchement, et à une ectopie cervicale secondaire à la multiparité. Tout cela favorise

l'exposition accrue de la jonction squamo-cylindrique à l'infection par le HPV[102] Des concentrations élevées d'œstrogènes et de progestérone pendant la grossesse pourraient faciliter la carcinogenèse cervicale, un mécanisme similaire à celui signalé pour les utilisatrices de contraceptifs oraux. L'immunodépression pendant la grossesse peut également faciliter l'acquisition et la persistance du HPV[103, 104]

#### **4.5. Précocité du premier rapport sexuel :**

L'âge précoce au premier rapport sexuel (avant l'âge de 16ans) peut être un marqueur pour l'acquisition et la persistance de l'infection précoce par le HPV. Cette précocité au premier rapport sexuel s'est avérée associée à des comportements sexuels plus risqués, comme des rapports sexuels non protégés, un plus grand nombre de partenaires sexuels, ou des partenaires sexuels simultanés[104]. La transmission maximale des infections par le HPV s'effectue généralement chez les jeunes femmes après le début du tout premier rapport sexuel [105] et il a été suggéré que le col de l'utérus immature pendant l'adolescence pourrait être plus sensible à l'acquisition et à la persistance du HPV.

#### **4.6. Nombre de partenaires :**

De nombreux travaux ont montré un lien entre, le nombre de partenaires sexuels annuels et la majoration du risque infectieux. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire[106].

#### **4.7. Existence d'une autre infection sexuellement transmissible :**

La présence d'autres IST augmente le risque d'acquisition du HPV , peut-être en raison d'une perturbation de la barrière épithéliale muqueuse causée par l'inflammation et l'ulcération, facilitant ainsi l'entrée du virus.[107]

La fréquence du cancer cervical est également plus importante chez les femmes dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou d'IST (notamment HSV 2, *Chlamydia trachomatis*).[27, 43, 63];

#### **4.8. L'utilisation du préservatif**

L'utilisation régulière du préservatif étant associée à un risque diminué de 70 % (odds ratio de 0,29)[99]; dans d'autres études l'utilisation du préservatif ne semble pas protéger contre les infections à HPV[80]



## **IV. Etude clinique**

### **Lésions génitales liées aux HPV**

Les infections à HPV peuvent être, symptomatiques ou asymptomatiques [29, 108], elles peuvent être également Latentes et régressent spontanément en l'absence de traitement [109] Cependant, certaines peuvent persister et conduire à une prolifération cellulaire localisée[33] notamment chez la femme infectée par le VIH.

Les papillomavirus humains infectent les cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses, L'infection intéresse tout le tractus ano-génital. Elle peut dans certains cas avoir une traduction clinique allant du condylome génital externe au cancer du col de l'utérus, de la vulve ou du canal anal[110]

La présentation clinique des lésions génitales induites par les HPV chez la femme infectée par le VIH est similaire à celle observée chez la femme non infectée.

Ces lésions englobent les lésions malpighiennes intra-épithéliales cervicale(CIN) le cancer du col utérin, les néoplasies intra épithéliales vulvaires (VIN) et les dysplasies vaginales. Les condylomes acuminés vulvo-vaginaux et anaux sont plus fréquents et plus difficiles à traiter. Toutes ces lésions sont d'autant plus fréquentes que l'immunodépression est profonde, et de ce fait ont moins tendance à régresser spontanément chez les FVVIH (20% contre 60% en cas l'absence d'infection à VIH). Ces lésions génitales s'observent également chez les femmes sous traitement antirétroviral[111] (**Annexe 1et 2**)

#### **1. Lésions vulvaires :**

L'infection persistante par des types de HPVHR est à l'origine de nombreux cancers de la vulve (40% des cancers de la vulve et 85% des néoplasies intraépithéliales vulvaires de stade 2 ou 3[112])

##### **1.1. Les condylomes acuminés**

La prévalence de l'infection par les HPV 6 et 11, responsables des condylomes génitaux, est élevée chez les FVVIH. Elle est de 3,6 à 5,6 fois plus élevée que chez les femmes non VIH[113]. Une prévalence de condylomes vulvo-vaginaux et périnéaux six fois plus élevée chez FVVIH que dans une population non VIH est également observée[114]

Les condylomes acuminés ou verrues génitales sont des tumeurs bénignes et récidivantes de l'épithélium malpighien. Ils ont l'aspect de lésions en chou-fleur ou en « crêtes de coq ». Ce sont des petites lésions exophytiques très contagieuses se trouvant principalement au niveau

des sites traumatisés au cours des rapports sexuels[115].et peuvent se localiser sur l'ensemble de la vulve, le vagin, le col utérin, le périnée et la région anale. Ces lésions peuvent être très étendues réalisant «l'aspect de condylomatose ». Ils correspondent à l'IST la plus commune avec un taux de transmission estimé à 60%[116]

Les HPV non oncogènes de types 6 et 11 sont responsables d'environ 90 % des cas, mais les HPV 42, 44, 50, 53 et 83 peuvent aussi être impliqués[63]. Environ 20 à 50 % des condylomes sont co-infectés avec des HPVHR. Bien que ces lésions soient bénignes, elles sont souvent mal supportées sur le plan psychologique et les récurrences après traitement sont fréquentes[43]

Trois grands types de condylomes sont décrits :

- Les formes acuminées ou « crêtes de coq » siègent avec prédilection dans les territoires muqueux humides.
- Les formes papuleuses : de localisation habituellement cutanée. Ce sont des lésions en relief, rosées, lisses, bien circonscrites, isolées ou en nappe,
- Les formes planes : visibles seulement après application d'acide acétique, Elles sont plus difficiles à mettre en évidence sur la vulve.

Chez les FVVIH ayant des condylomes comparativement à celles qui n'en n'ont pas , une CIN est retrouvée trois fois plus souvent (OR : 2,9, IC 95 % : 1,1-74)[117]

## **1.2. Néoplasie vulvaires intraépithéliales (VIN)**

On appelle VIN une lésion malpighienne précancéreuse strictement intraépithéliale. À un stade de plus le cancer est dit microinvasif lorsque la rupture de la membrane basale est inférieure à 1 mm et que le diamètre de la lésion est inférieur à 2 cm. Au-delà, on se situe au niveau du cancer invasif[118].

### **1.2.1. Papulose bowénoïde,**

Forme de néoplasie intraépithéliale vulvaire (VIN) multicentrique de la femme jeune (20-40 ans) d'évolution chronique. Elle est faite de multiples lésions papuleuses isolées ou confluentes, de couleur rose ou brunâtre, à surface lisse ou mamelonnée, parfois squameuse ou kératosique dues à un HPV à potentiel oncogène, plus souvent le HPV16 ou le HPV18.[124].

### **1.2.2. Maladie de Bowen,**

Forme de VIN classique de la femme plus âgée (60-70 ans) se présentant sous la forme d'une plaque d'érythroplasie ou de leucoplasie uni ou paucifocale, liée aussi à un HPV oncogène. Il s'agit le plus souvent d'un carcinome épidermoïde cutané in situ intra-épithélial, donc sans potentiel métastatique. La progression vers un carcinome invasif est très lente et sa fréquence est estimée entre 2 et 4 % [119]

Dans l'étude de Jamieson *et al.*, seulement quatre des seize VIN et VaIN (néoplasie intraépithéliale vaginale) observées chez des FVVIH étaient de haut grade [120]

### **1.3. Cancer de la vulve**

Peu de données ont été publiées sur les lésions de haut grade et le cancer de la vulve chez les FVVIH.

Le cancer de la vulve représente environ 3 à 5 % des tumeurs gynécologiques, induites par des HPVHR, en particulier les HPV 16 et 18. Son pic d'incidence se situe entre 60 et 80 ans. [121]. Il s'agit dans 90 % des cas de carcinomes épidermoïdes. [122]

La présentation clinique de cette néoplasie est très variée. Il peut s'agir :

- D'une lésion bourgeonnante exophytique, plane ou ulcérée.
- D'une lésion nouvelle ou se développer sur un fond d'une autre pathologie vulvaire (lichen scléreux, VIN).

La lésion primaire se situe au niveau des grandes lèvres dans 70 % des cas et le reste des lésions sur les petites lèvres, le clitoris, la fourchette postérieure ou le périnée.

Les lésions envahissantes multifocales sont rares, sauf pour les « kissing lésions », qui se présentent comme des lésions isolées en miroir, habituellement sur la partie supérieure des petites ou grandes lèvres [123]

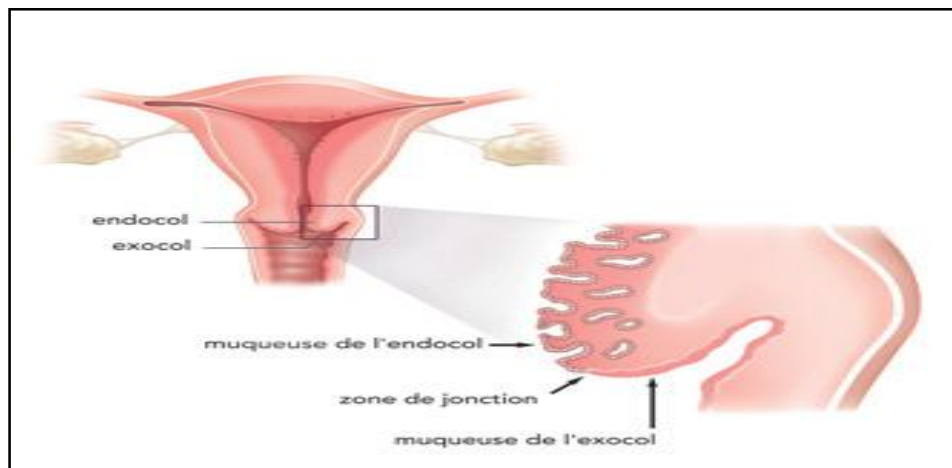
Une revue de la littérature fait état de trente cas de cancers invasifs de la vulve chez des FVVIH [124, 125]. En cas d'immunodépression, ces tumeurs sont détectées à un l'âge. Plus jeune [130].

## 2. Lésions cervicales

### 2.1. Structure du col de l'utérus

Le col de l'utérus correspond au tiers inférieur de l'utérus ; il est constitué de deux parties l'exocol et l'endocol. L'exocol est la partie inférieure du col qui se prolonge dans le vagin et est visible lors d'un examen au spéculum. Il est revêtu d'un épithélium malpighien ou épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'endocol correspond aux deux tiers supérieurs du col situés au-dessus du vagin. Il est revêtu d'un épithélium glandulaire.

La zone qui lie l'endocol à l'exocol est appelée zone de jonction pavimento-cylindrique (JPC). La JPC est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. A proximité de la JPC, il y'a une zone de remaniement au niveau de laquelle commencent presque toutes les néoplasies cervicales



**Figure 10 : Le col de l'utérus et sa muqueuse [128]**

### 2.2. Condylomes cervicaux :

La colposcopie permet de mieux visualiser les différents aspects.

#### 2.2.1. Les condylomes acuminés et papillomes :

Tuméfactions roses, translucides de 5 à 10 mm de long comportant 5 à 10 digitations visibles :

**2.2.1.1. Condylomes acuminés :** saillie peu accentuée avec présence de micropapilles, iode +, plus ou moins homogène ce qui la distingue d'une leucoplasie qui est iode négatif. Une variante est le condylome spiculé qui se présente sous la forme de petites épines acidophiles conférant un aspect hérissé, microponctué, saillant sur l'épithélium.

**2.2.1.2. Papillomes** (rares), micropapilles en saillie beaucoup plus marquées blanc nacré ou framboisées, avec axe vasculaire, ± iode positif, à différencier de papilles d'ectropion qui ne débordent pas le plan du tissu malpighien et sont iode négatif.

### **2.2.2. Les condylomes plans**

Appelés aussi virose plane ou condylomes inversés. Légèrement acidophiles en relief mais seul le Lugol est caractéristique avec une zone iode faible à contours flous et image de colpite associée (mosaïque inversée, aspect circliné des contours).

### **2.2.3. La forme leucoplasique**

C'est une lésion visible à l'œil nu sans préparation sous l'aspect d'une plaque blanche vernissée. Elle est acidophile iode faible à contours flous. L'aspect verruqueux ou encéphaloïde ou pachydermique est rare, caractéristique de l'infection à HPV

### **2.2.4. Les « colpites » condylomateuses**

Elles se présentent sous différents aspects, microponctué, en rayon de roue, réticulé, en pavés, carciné. L'application du Lugol en fait le diagnostic en montrant des anomalies dans la tonalité, le virus a modifié progressivement la répartition et la charge du glycogène des couches intermédiaires et superficielles.

## **2.3. Les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) : (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*)** appelées également **dysplasies cervicales**

La notion de CIN a été introduite par Richart, en 1973, et classée en trois grades histologiques (CIN1, CIN2 et CIN3) de sévérité croissante selon la proportion et la hauteur de l'épithélium atteint.

L'association entre l'infection à VIH et la CIN a été rapportée pour la première fois en 1987[126]. Une trentaine de publications ont depuis été consacrées à ce sujet, confirmant l'incidence et la prévalence élevées des CIN chez les FVVIH[110]. Chez ces patientes l'infection par le HPV se caractérise par incidence élevée des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade fortement corrélée au déficit immunitaire [127, 128] et à la coexistence de certains génotypes d'HPVHR [73, 129, 130].

Les lésions précancéreuses du col utérin sont 2,4 fois plus fréquentes [131, 132].

## **2.4. Cancer du col utérin**

Non traitée les lésions précancéreuses peuvent persister dans 60 à 90 % des cas chez les FVVIH, et seulement dans environ 20 % dans la population générale [110].

Le taux de clairance du virus est plus bas et la persistance au-delà de 30 ans est plus élevée en comparaison avec la population générale [133]

Le risque de transformation des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade vers une néoplasie est plus élevé chez les FVVIH [39, 134].

La persistance de l'infection par des types de HPVHR est à l'origine de la grande majorité des néoplasies du col de l'utérus (90%) [135]

Deux types histologiques de cancers invasifs peuvent être distingués :

- Les **carcinomes épidermoïdes** ou SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) représentant 80 à 95% des tumeurs malignes du col utérin [4]
- Les **adénocarcinomes** : de fréquence moindre
- Il existe également des tumeurs rares telles les mélanomes et les sarcomes du col.

## **3. Lésions vaginales**

La persistance de l'infection par des HPVHR est à l'origine de nombreux cancers du vagin, 70% des cancers du vagin et 90% des néoplasies intraépithéliales vaginales de stade 2 ou 3 [112]

Les aspects sont presque identiques à ceux observés au niveau du col :

**3.1. Condylomes acuminés** : multiples et de petite taille, se localisent principalement au niveau du tiers supérieur du vagin.

**3.2. Condylomes spiculés** : multiples végétations fines localisées dont l'aspect au Lugol est inhomogène, à différencier des papilles physiologiques prenant bien le Lugol.

**3.3. Colpите condylomateuse** : pouvant associer de façon variable des zones spiculées, des zones acidophiles parfois verruqueuses, des zones de colpите non spécifiques, et des zones plus évocatrices au Lugol avec colpите inversée.

**3.4. Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VAIN)**, plus rare qu'une CIN difficile à distinguer d'un condylome simple ; en particulier devant un aspect unifocal siégeant au niveau du fond vaginal ou sur une face, iodonegative avec une surface légèrement verruqueuse. La biopsie permet de faire le diagnostic

## **V. Diagnostic des infections liées à l' HPV**

Les HPV sont des virus qui ne sont ni cultivables, ni détectés par méthodes sérologiques. Seules des techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier qualitativement ou de quantifier les séquences nucléiques des HPV. Ces techniques de biologie moléculaire sont nombreuses et parfois complémentaires. Actuellement, il existe entre 150 et 200 tests HPV commercialisés au niveau mondial, et sont plus performants que le frottis cervico-utérin (FCU) [136, 137]

Certains permettent la détection d'HPVHR sans génotypage, d'autres permettent le génotypage partiel de certains HPVHR, notamment HPV16 et 18, ou le génotypage plus large d'HPVHR et BR[138]

Le prélèvement des cellules cervicales est classiquement réalisé par un médecin ou bien une sagefemme, mais certaines études ont montré la possibilité d'un auto prélèvement par la patiente elle-même [139, 140] D'autres ont mis en place un dépistage urinaire des HPV [141]

En Algérie, le dépistage des infections à HPVHR et le cancer du col., repose essentiellement sur le frottis cervical conventionnel. Chez la femme VIH le test HPV est rarement réalisé. Les tests détectant l'ADN des HPV se font à notre connaissance uniquement au niveau du laboratoire des papillomavirus de l'institut pasteur d'Alger. Ils utilisent un cocktail d'amorces et de sondes spécifiques des HPVHR. Ces tests HPV peuvent être effectués sur des prélèvements muqueux (à la cytobrosse) et biopsiques. Les méthodes utilisées sont fondées sur l'hybridation moléculaire directe en milieu liquide ou après amplification de séquence cible (PCR). [142]

### **1. Les techniques directes**

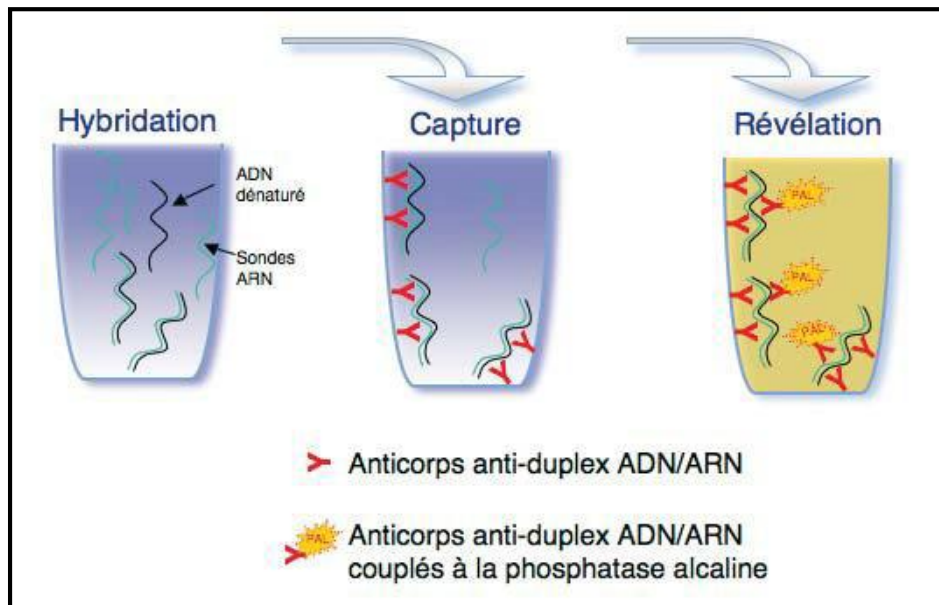
#### **1.1. L'hybridation en phase liquide ou capture hybride 2**

La réalisation de cette méthode est simple, rapide, reproductible pouvant être appliquée pour de grandes séries ;Cependant ce test ne permet pas de révéler chaque génotype à part, mais un groupe de virus sans distinction du génotype[63]. Il permet ; la détection de treize génotypes HPV à haut risque 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 et de cinq génotypes HPV à bas risque type 6, 11, 42, 43, 44 [68]

Son principe de base consiste en une hybridation en phase liquide de l'ADN HPV avec une sonde ARN spécifique pour donner des molécules hybrides ADN/ARN. Ces derniers sont transférés dans une microplaque et sont reconnus par des anticorps spécifiques et la révélation

se fait par chimioluminescence. La radiation lumineuse qui est émise est mesurée en unité de luminescence relative (Relative Light Unit : RLU). Une intensité RLU égale ou supérieure à la valeur du seuil critique indique la présence de séquences d'ADN HPV dans l'échantillon. Les résultats sont semi quantitatifs et permettent d'apprécier la charge virale en ADN d'HPV d'une lésion [143-145]

La sensibilité de cette technique est proche de celle de la PCR



**Figure 11 : Hybridation en phase liquide [149]**

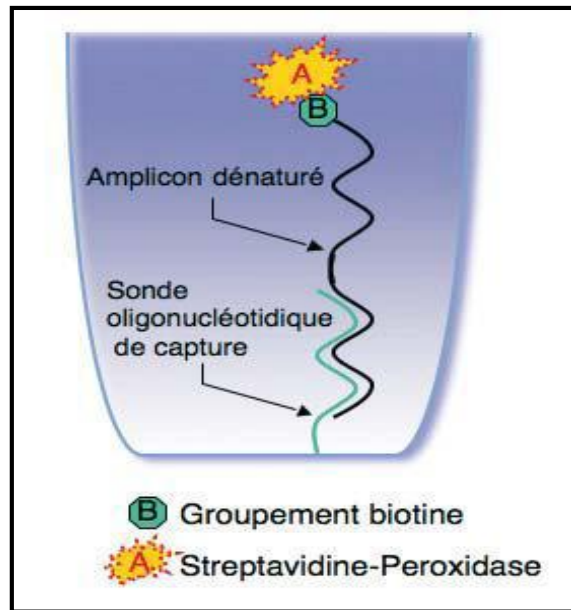
## **1.2. Amplification par PCR couplée à une détection immunoenzymatique des amplicons**

Il existe plusieurs méthodes, toutes utilisent une étape d'amplification d'une séquence caractéristique du génome HPV, vient ensuite une étape de précipitation de ces amplicons grâce à une réaction colorimétrique. Ainsi sont successivement réalisées :

- Lyse et extraction de l'ADN contenu dans les cellules cervicales, réalisation d'une PCR avec des amorces biotinylées encadrant un fragment de la région L1. Le choix de cette région L1 permet une PCR de genre amplifiant le fragment ADN quel que soit le génotype d'HPV.
- Dénaturation puis hybridation de l'amplicon, dans un puits, avec un cocktail de sondes spécifiques et complémentaires des 13 HR-HPV.

Les hybrides capturés dans les puits sont révélés par réaction colorimétrique grâce au groupement biotine présent sur l'amplicon (figure12)





**Figure 12 : Détection immunoenzymatique des amplicons [149]**

### **1.3. Le génotypage des HPVHR par PCR**

Il s'agit de techniques pouvant identifier le (s) génotype(s) d'HPV présent(s) dans l'échantillon analysé. Elles comportent une étape d'amplification PCR d'un fragment d'ADN HPV. La sélection de la région amplifiée doit obéir à deux conditions : une séquence ADN suffisamment conservée à ses extrémités afin de permettre une PCR de genre, mais divergente dans sa région interne pour permettre le génotypage par des sondes spécifiques [146]

#### **1.3.1 Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes**

La différenciation des différents génotypes HPV présents se fait lors de l'étape d'hybridation. On utilise des amorces biotinylées pour la réalisation de la PCR. L'hybridation des produits ainsi amplifiés s'effectue sur une bandelette sur laquelle des oligonucléotides spécifiques de différents génotypes d'HPV ont été préalablement fixés. Les hybrides amplicons oligo-nucléotide sont révélés par réaction colorimétrique grâce au groupement biotine présent sur l'amplicon (figure13). La lecture se fait ensuite, en comparant le profil d'hybridations obtenues et une plaquette où figurent les profils de tous les génotypes d'HPV. La localisation de la bande (ou des bandes) colorée(s) sur la bandelette permet de définir le(s) génotype(s) présent(s) dans le prélèvement. Cette technique permet de détecter plusieurs génotypes d'HPV en même temps [146, 147].

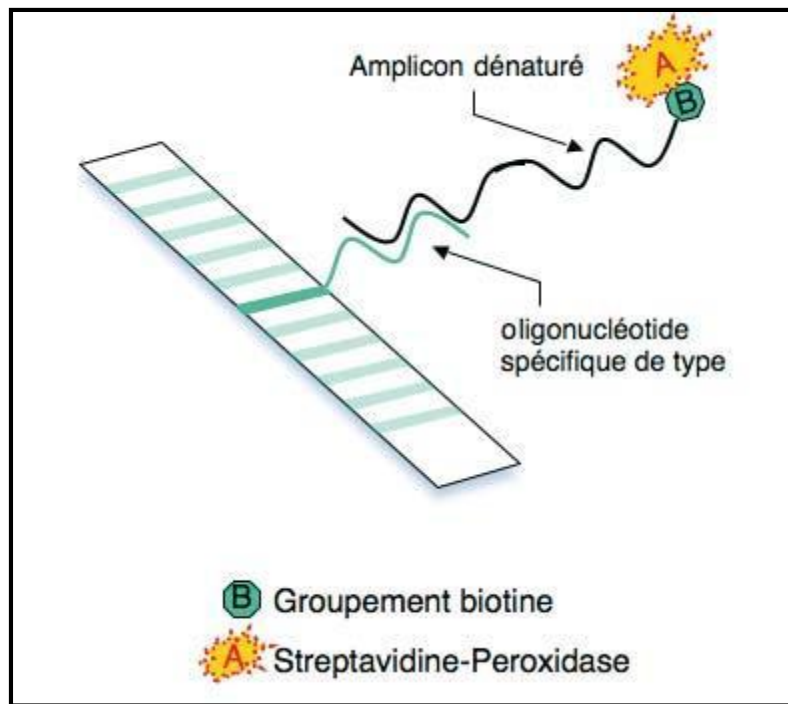
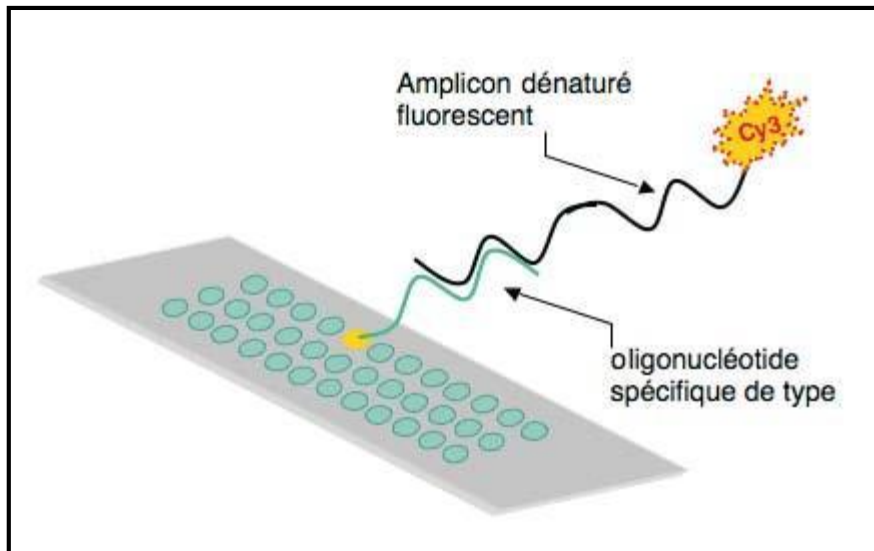


Figure 13 : Génotypage par reverse dot-blot [149]

### 1.3.2. Génotypage par puce à ADN

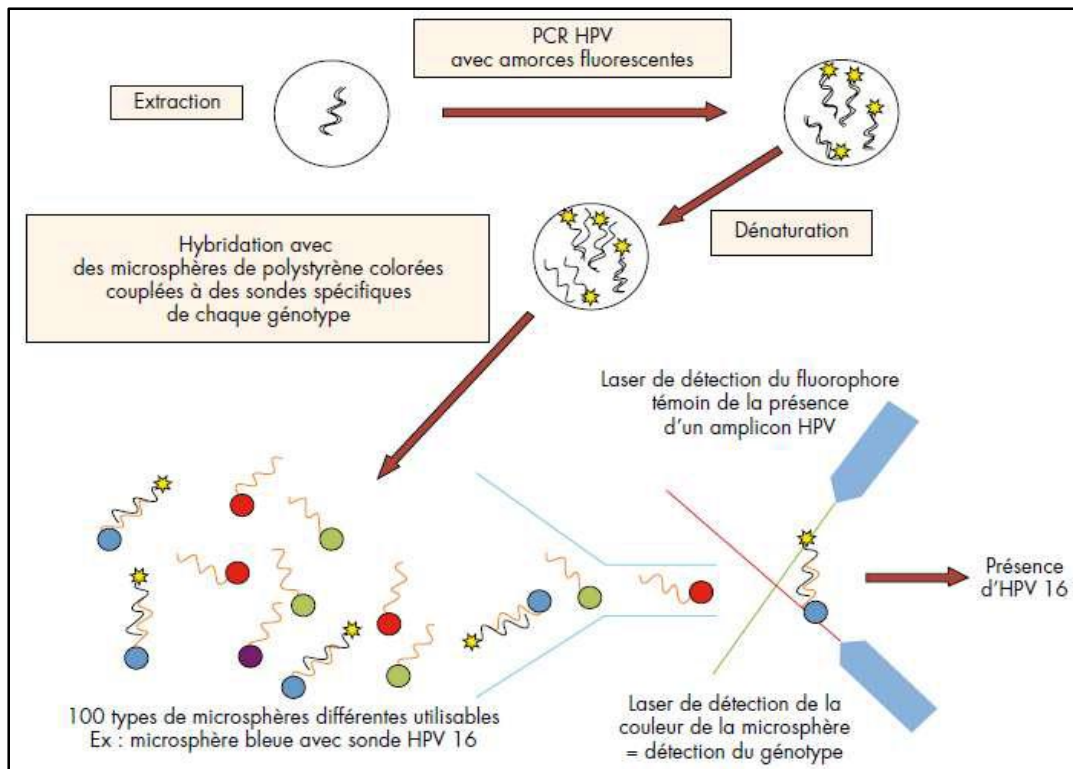
Technique permettant un génotypage rapide. La PCR HPV de genre est réalisée avec des amorces fluorescentes, puis le produit PCR est hybridé sur une lame. Cette dernière contient les sondes spécifiques des génotypes d'HPV recherchés déposées sous forme de spots bien distincts. La révélation peut être soit colorimétrique soit fluorimétrique selon le marquage des amorces utilisées pour la PCR (respectivement biotine ou fluorochrome), avec une lecture automatisée. Cette technique, simple et rapide, permet également de détecter les infections multiples[146]



**Figure 14 : Génotypage par puce à ADN [149]**

### **1.3.3. Génotypage par la technique Luminex®**

Nouvelle technique de cytométrie en flux permettant la détection de réactions multiples dans un même tube[147]. L'analyse s'effectue grâce à un cytomètre de flux à 2 lasers et un ensemble de microbilles de polystyrène couplées à des sondes oligonucléotidiques spécifiques de chaque génotype d'HPV. Les microbilles sont marquées par un fluorophore spécifique pour chaque type tandis que l'amplicon est marqué par un autre fluorophore. Après amplification avec des amorces fluorescentes (PCR de genre), l'ADN amplifié est hybridé sur les microbilles recouvertes chacune d'un oligonucléotide spécifique d'un génotype d'HPV. Grâce à cette technique, l'analyse simultanément jusqu'à 100 types de microbilles est donc possible.



**Figure 15 : Principe du génotypage par technique Luminex [151]**

#### **1.4. La PCR en temps réel**

Cette technique mesure la charge virale d'un type précis d'HPV dans un prélèvement. Son principe repose sur l'amplification d'un fragment relativement court d'ADN grâce à de deux amorces de PCR et détection des amplicons simultanément avec un agent intercalant de type SYBR Green ou une sonde oligonucléotidique spécifique par mesure de la fluorescence émise à chaque cycle de PCR[147] La quantité de virus détecté dans les frottis pourrait être liée au grade de la lésion et donc être un facteur pronostique, mais les résultats sont parfois discordants.[146]

Il s'agit de techniques de PCR en temps réel (RT-PCR), qui se servent d'amorces consensuelles ou multiplexes, ainsi que des sondes spécifiques s'hybridant avec l'ADN viral. Ces techniques permettent le génotypage partiel de certains HPV HR et parfois de certains HPV BR.

#### **1.5. Détection des ARNmessenger HPV**

Il est clairement établi que les deux oncoprotéines E6 et E7 sont responsables de la carcinogenèse du col utérin liée aux HPVHR, la détection de leur ARN messenger est une approche pertinente pour déterminer les femmes à risque d'évolution vers une lésion cancéreuse [147]

## **1.6. L'hybridation in situ**

L'extraction préalable de l'ADN n'est pas nécessaire. Son principe consiste à localiser au microscope une hybridation moléculaire qui se fait directement sur des cellules du frottis, sur des suspensions cellulaires ou sur des coupes histologiques. Un aspect ponctué, en grains d'hybridation, reflète une intégration de l'ADN d'HPV, alors qu'un aspect homogène diffus du marquage évoque plutôt la présence d'une forme épisomale de l'ADN viral. Les performances de cette méthode sont limitées à son utilisation dans le cadre du dépistage et ceci malgré la facilité de sa réalisation[87]. Le seuil de détection de l'HIS est faible, de 20 à 50 copies par cellule.

## **2. Techniques indirectes**

### **2.1. Les tests sérologiques**

Permettant d'identifier une exposition passée ou présente à l'infection à HPV. Cependant, seulement 50% des femmes infectées positives au test HPV et en cytologie ont une sérologie positive. Sa sensibilité est faible. De ce fait, une sérologie négative au HPV n'exclue pas le portage HPV. Cependant il est clairement démontré que la séropositivité aux protéines E6 et E7 est la conséquence de l'intégration et du développement du développement tumoral.

### **2.2. Recherche des lésions dysplasiques**

Ce sont des techniques qui détectent non pas la présence du virus lui-même, mais elles permettent d'identifier des lésions dysplasiques, témoins d'un contact passé ou présent d'un HPV. Il s'agit notamment de : l'inspection visuelle à l'acide acétique/ inspection visuelle au lugol (IVA/IVL) ; la cytologie (FCU) et de l'histologie (la colposcopie, la biopsie).

#### **2.2.1. L'examen cytologie ou le frottis cervico-utérin (FCU)**

Le FCU constitue le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin. Sa technique sera détaillée dans le chapitre prévention secondaire.

Comparé au FCU pour le dépistage des dysplasies modérées à sévères du col de l'utérus, le test HPV a une meilleure sensibilité mais une spécificité plus faible que le FCU.[20] Il faut signaler qu'un frottis normal ne signifie pas toujours un col normal. Les faux négatifs du frottis représentent 1,5 et 25 %. Les faux positifs sont estimés entre 2 à 8 % des frottis. Enfin, 2 à 3% des frottis montrent des anomalies dites douteuses pour lesquelles on ne peut pas conclure sur l'existence ou non de lésions .[148].

### **2.2.2. Examen colposcopique du col utérin**

Cet examen permet la visualisation du col utérin au fort grossissement à l'aide d'une loupe binoculaire (colposcope). ILtrouve toute son indication chez les femmes présentant une cytologie anormale du col, généralement décelée, à l'occasion d'un frottis cytologique de dépistage. Elle est réalisée sans préparation préalable ou bien après avoir appliqué une solution d'acide acétique à 5% qui permet de coaguler les protéines et de blanchir les zones anormales (d'où le terme acidophile pour caractériser les dysplasies viro-induites riches en nucléoprotéines) ou du lugol (solution iodo-iodurée) qui colore en marron foncé les muqueuses normales et en jaune moutarde les zones dysplasiques Elle permet une évaluation de la jonction squamo-cylindrique. Elle a pour objectif d'examiner la zone de transformation et évaluer l'étendue des lésions [149]montrées par le frottis cervico-utérin. La colposcopie classe les transformations atypiques (TAG) selon deux grades. Les TAG1 sont des frottis évocateurs de lésions de bas grade HPV positifs accompagnés de dystrophies, condylomes ou dysplasies légères. Les TAG2 sont des frottis évocateurs de lésions de haut grade accompagnés de dysplasies modérées ou sévères ou d'un cancer invasif (Annexe 3)

Un nouveau frottis est recommandé après un intervalle de 3 à 6 mois si la cytologie est anormale avec une colposcopie considérée comme normale. Si la colposcopie est pathologique, la biopsie avec examen histologique s'impose.

La colposcopie n'est pas recommandée comme outil de dépistage mais permet d'apprécier la gravité des lésions et de diriger la biopsie pour aboutir au diagnostic histologique [150]

### **2.2.3. Inspection visuelle à l'acide acétique IVA**

A l'état normal et sans application d'acide acétique, l'épithélium pavimenteux normal apparaît rose alors que l'épithélium cylindrique est de coloration rouge, (à cause de la réflexion de la lumière à partir du stroma sous-jacent richement vascularisé). L'application d'acide acétique sur un épithélium renfermant de fortes quantités de protéines cellulaires, entraîne une coagulation intense et va masquer ainsi le stroma. Cette réaction acidophile se traduit par un blanchiment notable de l'épithélium comparé à la couleur rosâtre habituelle de l'épithélium cervical pavimenteux normal environnant. L'application d'acide acétique, sur un épithélium pavimenteux normal, ne provoque qu'une légère coagulation dans la couche cellulaire superficielle, car l'activité nucléaire y est faible. A l'inverse, les dysplasies et les cancers invasifs riches en cellules indifférenciées, présentant de fortes quantités de protéines, empêchent le passage de la lumière ; apparaissant ainsi nettement blancs. Dans le cas d'une

CIN, la réaction acidophile est limitée à la zone de remaniement, près de la jonction pavimento-cylindrique, tandis que dans le cas d'un cancer, cette réaction affecte souvent la totalité du col [150]

#### **2.2.4. Inspection visuelle au lugol (IVL) ou le test de schiller [150]**

A l'état physiologique l'épithélium métaplasique pavimenteux est riche en glycogène, par contre les lésions de CIN ou le cancer invasif contiennent peu ou pas de glycogène. L'épithélium cylindrique, lui aussi, ne contient pas de glycogène, de même que l'épithélium pavimenteux métaplasique immature qui n'est que rarement partiellement glycogéné. L'iode étant glycophile, le badigeonnage d'un épithélium riche en glycogène entraîne donc une coloration noire ou acajou après application d'iode. En revanche, l'épithélium cylindrique qui ne contient pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, et au contraire se colore par une coloration jaune moutarde. Les zones affectées par une CIN ou un cancer invasif sont également iodo-négatives (puisqu'elles sont pauvres en glycogène) et apparaissent sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses). [150]

#### **2.2.5. La biopsie**

Réalisée le plus souvent sous le contrôle d'un examen colposcopique et après un frottis anormal. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion et qui se trouve la plus proche de la jonction pavimento-cylindrique. La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous-jacent. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas présenter de signes de thermo-coagulation et être fixé rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

#### **2.2.6. L'examen histologique (examen anatomopathologique)**

L'examen histologique du prélèvement permet de poser un diagnostic de certitude quant au type de lésion, par étude microscopique de l'architecture cellulaire[150]: lésion purement intra-épithéliale ou bien lésion envahissant le stroma.

##### **- Diagnostic histologique d'une CIN**

Une CIN est caractérisée par une déstructuration de l'architecture de l'épithélium malpighien associée à une perte de la maturation et de la stratification habituelle avec anomalies cellulaires à type d'anomalies cytonucléaires et des mitoses. La membrane basale de l'épithélium demeure intacte est respectée et aucune infiltration du chorion sous-jacent n'est observée[64].

Il est actuellement admis que la plupart des CIN régressent spontanément, sans traitement. Cependant, le terme CIN se réfère à une lésion qui pourrait progresser vers le cancer et est équivalent à celui de dysplasie.

- Les CIN1 se limitent uniquement au tiers inférieur de l'épithélium,
- Les CIN2 s'étalent jusqu'aux deux tiers de l'épithélium
- Les CIN3 englobent la totalité de l'épaisseur de l'épithélium.

Les CIN3 comprennent également les carcinomes *in situ*, les lésions de haut grade incluant les CIN2 et les CIN3, d'où l'utilisation du terme CIN2+.

La koïlocytose est très fréquente dans les CIN1, elle s'observe volontiers à la surface des CIN2, mais elle est rarement décelée dans les CIN3 du fait de l'absence de cellules différenciées.

Des équivalences entre les classifications cytologiques et histologiques des lésions HPV-induites ont été établies. Ces équivalences sont résumées dans le tableau 8.

**Tableau 5 : Equivalence entre les différentes classifications histologiques et cytologiques des lésions HPV-induites [63]**

OMS (histologie)	Richart (1973) (histologie)	Richart (1990) (histologie)	Bethesda (2001) (cytologie)
Dysplasie légère	CIN1	CIN de bas grade	LSIL
Dysplasie modérée	CIN2	CIN de haut grade	HSIL
Dysplasie sévère	CIN3	CIN de haut grade	HSIL

### **Classification des lésions précancéreuses**

La classification des lésions précancéreuses prend en considération deux paramètres que sont l'histologie et la cytologie. En fonction de cela, on retrouve les différentes terminologies qui sont données dans le Tableau 6. La classification de BETHESDA est celle qui est recommandée par l'OMS pour le compte rendu de la cytologie.



**Tableau 6 : Classifications des lésions du col de l'utérus [149]**

Classification cytologique (Utilisée pour le dépistage)		Classification histologique (Utilisée pour le diagnostic)	
Pap (Frottis)	Système Bethesda	Classification CIN (Richart)	Classification descriptives OMS
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US	Atypie	Atypie
	ASC-H		
Classe III	LIEBG	CIN1, y compris condylome plan	Koïlocytose Dysplasie légère
		CIN2	Koïlocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN3	Dysplasie sévère
Classe VI	LIEHG	CIN3	Carcinome in situ
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

**- Diagnostic histologique du cancer du col**

Deux types histologiques de cancers invasifs du col utérin peuvent être distingués :

- Les **carcinomes épidermoïdes** ou SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) représentent 80 à 95% des tumeurs malignes du col utérin[149] Ils se développent à partir de la muqueuse malpighienne exocervicale se présentant sous formes invasifs ou micro-invasifs. Les formes micro-invasives correspondent aux stades IA1 : profondeur de l'invasion  $\leq 3\text{mm}$  et extension horizontale  $\leq 7\text{mm}$  et stade IA2 : invasion  $> 3\text{mm}$  et  $< 5\text{mm}$ , et extension horizontale  $\leq 7\text{mm}$  de la classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie-obstétrique) (voir ci-dessous la classification) tableau.10)

- Les **adénocarcinomes** : se développent à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale de fréquence moindre

- Il existe également des tumeurs rares telles les mélanomes et les sarcomes du col.

## Classification des cancers du col de l'utérus

La classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie-obstétrique) est celle qui est adoptée pour déterminer les stades d'évolution du cancer du col utérin. Elle est basée essentiellement sur l'appréciation de l'envahissement local du col. Elle a également une valeur pronostique.

**Tableau 7** : Classification FIGO des cancers du col de l'utérus

Stade FIGO	Description de la tumeur
<b>Stade 0</b>	Tumeur intraépithéliale (CIN)
<b>Stade I</b>	<b>Tumeur limitée au col</b>
IA1	Profondeur d'invasion $\leq 3$ mm et extension horizontale $\leq 7$ mm
IA2	Invasion $> 3$ mm et $< 5$ mm, et extension horizontale $\leq 7$ mm
IB1	Lésion invasive du col $>$ au stade IA2 avec un diamètre $< 4$ cm
IB2	Lésion invasive du col avec un diamètre $> 4$ cm
<b>Stade II</b>	<b>Tumeur dépassant le col sans atteindre la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin</b>
IIA	Avec atteinte du vagin proximal
IIB	Avec atteinte du paramètre
<b>Stade III</b>	<b>Tumeur étendue au tiers inférieur du vagin et/ou à la paroi pelvienne, et/ou comprimant l'uretère</b>
IIIA	Extension au tiers du vagin sans atteindre la paroi pelvienne
IIIB	Extension à la paroi pelvienne
<b>Stade IV</b>	<b>Tumeur étendue aux organes du voisinage</b>
IVA	Extension au rectum et à la vessie
IVB	Métastases à distance au-delà du pelvis

### 3. Indications et place du test HPVHR

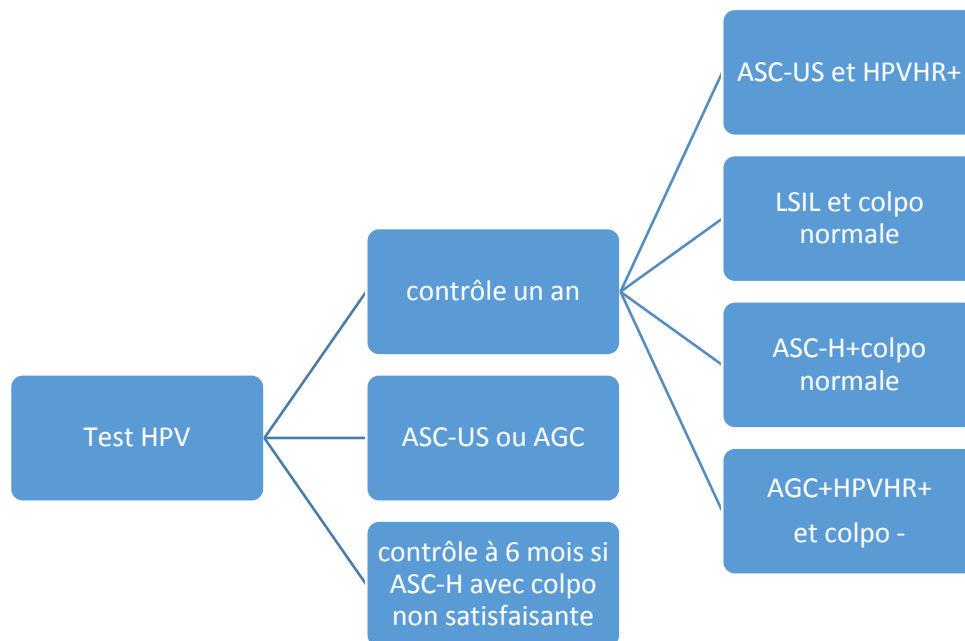
Selon les recommandations universelles actuelles [151] le test HPVHR est préconisé dans les situations suivantes :

- ✓ Patientes ayant un FCU ASC-US ou AGC (atypie cellulaire glandulaire).
- ✓ Contrôle à un an des patientes présentant :

- Un FCU ASC-US et HPVHR positif
- Un FCU LSIL et colposcopie normale (possibilité de réaliser soit un FCU soit un test HPVHR),
- Un FCU ASC-H avec colposcopie normale et satisfaisante (possibilité de réaliser soit un FCU soit un test HPVHR),
- Un FCU AGC avec HPVHR positif et colposcopie et curetage de l'endocol négatifs ;
- ✓ Contrôle à 6 mois des patientes présentant un FCU ASC-H avec colposcopie non satisfaisante et curetage endocervical avec résultat histologique négatif

Le dépistage des LIEHG+ par test HPVHR apporte une meilleure prévention contre les cancers du col utérin comparé au FCU. Il conserve toute sa place en première intention dans le dépistage primaire des LIEHG+. Associé à la vaccination, il pourrait permettre une diminution majeure de l'incidence du cancer du col utérin [152]

En Algérie les mêmes recommandations sont adoptées [153]



**Figure 16 : Indications du test HPVHR [155]**

## **VI. Traitement**

### **1. Traitement Curatif :**

Bien qu'il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre les infections à HPV, le dépistage et le traitement des maladies pré-invasives du col utérin sont d'une grande efficacité pour prévenir l'évolution vers un cancer du col[153]

Les moyens ainsi que les modalités de traitement sont identiques à ceux utilisés chez la femme non VIH.

#### **1.1. Les différents types de traitements**

##### **1.1.1. Les traitements locaux**

Plusieurs produits pour application locale sont disponibles ; surtout pour le traitement des lésions bénignes tel que les condylomes, (non cancérigènes).néanmoins leurs modalités d'utilisation sont contraignantes, leurs efficacités restent faibles avec des taux de récurrence élevés, à l'origine d'un retentissement psychologique et d'une altération de la qualité de vie

#### **MOYENS**

- Le 5-fluoro-uracile (Efudix®) à 5% : est un anti métabolite administré en application deux à trois fois par semaine pendant au maximum six semaines. Utilisé le plus souvent en complément d'un traitement chirurgical. L'efficacité du traitement seul est de 50% sur lésions muqueuses mais nettement moindres sur les lésions cutanées.
- Acide trichloroacétique : est le seul traitement permissible chez la femme enceinte. Administré deux à trois fois par semaine pendant trois semaines
- Imiquimod (Aldara®) : est un modificateur de la réponse immunitaire mais qui n'a pas d'action antivirale directe. Utilisé en application trois fois par semaine en le rinçant 12h après l'application. Son efficacité est de 50 à 65% mais son taux de récurrence est le plus bas de tous les médicaments topiques [2]
- L'isotrétinoïne a été utilisée avec succès dans le traitement des CIN [154]

### **1.1.2. Les traitements par destruction**

Plusieurs types de traitement existent.

#### **- La cryothérapie :**

Elle se fait grâce à l'azote liquide. Elle consiste en l'application successive de froid sur la lésion par contact direct ou indirect. Son utilisation est limitée aux lésions cutanées et au col utérin. Son efficacité est meilleure que les topiques locaux. Cependant, la procédure peut être douloureuse et laisser des cicatrices.

#### **- L'électrocoagulation :**

La lésion, est détruite par fulguration. Cette technique permet un taux de guérison de 95% avec cependant 30% de récurrence.

#### **- La vaporisation laser du col :**

Elle peut brûler la lésion ou détruire la surface externe du col de l'utérus, grâce à un faisceau laser.

### **1.1.3. Les traitements par exérèse**

L'ablation des lésions dysplasiques cervicales peut être effectuée par électroréssection ou par conisation.

#### **- La Résection à l'Anse Diathermique (RAD)**

Consiste à réséquer les zones pathologiques du col utérin à l'aide d'une fine anse métallique chauffée par un courant électrique. Le geste doit être effectué sous vision colposcopique.

L'efficacité de la RAD est de l'ordre de 90 à 95% des cas. Son taux d'échec parmi les femmes traitées pour la première fois est d'environ 10%.

Les complications les plus rencontrées sont essentiellement les saignements péri-opératoires, des hémorragies post-opératoires (2% des cas), des douleurs post-opératoires ou des infections post-opératoires (risque très faible)

L'avantage principal de la RAD comparée à la cryothérapie reste dans le fait que la lésion est complètement réséquée au lieu de la détruire permettant ainsi une étude histologique et de ce fait orienter le diagnostic [155]

**- La conisation :**

La conisation est le traitement de choix des lésions intra-épithéliales de haut grade du col utérin. Elle est également réalisée en cas de discordance cyto-histologique, Elle permet aussi le traitement de certains carcinomes microinvasifs. La tendance actuelle est de réaliser plus des miniconisations que de réelles conisations. En effet, l'exérèse doit toujours s'adapter à la taille de la lésion évaluée par colposcopie et ne doit pas être plus importante que nécessaire afin d'éviter les séquelles cervicales. Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique[156]

Comme la RAD, cette technique permet de prélever l'épithélium atteint et de réaliser par la suite son étude histologique. Cela permet d'avoir la certitude diagnostique

La principale complication de cette technique est l'hémorragie. Elle peut survenir aussitôt à la fin de l'intervention (hémorragie primaire) et jusqu'à 14 jours après l'intervention (hémorragie secondaire).

L'efficacité de la conisation a été largement démontrée pour le traitement des CIN chez la femme immunocompétente, avec des taux de guérison allant de 83 à 100 % après exérèse de la lésion à l'anse ou au bistouri[157]

Plusieurs études ont montré la faible efficacité de la conisation pour le traitement des CIN chez les FVVIH [158-161].

En effet, chez celles-ci, le risque de récurrence ou de persistance des lésions est élevé après traitement chirurgical, variant de 39 à 73 %, et même 87 % chez les femmes sévèrement immunodéprimées [159]. Dans une étude portant sur 60 femmes infectées par le VIH, il a été montré que le taux de récurrence après traitement chirurgical était de 61 %, la guérison étant plus fréquente chez les femmes ayant un déficit immunitaire modéré (Taux des lymphocytes TCD4 > 500/mm<sup>3</sup>) [162]

Ni le grade de la lésion initiale ni la technique chirurgicale ne semblent influencer sur la récurrence[161]

**1.1.4. Les traitements complémentaires du cancer du col**

Dans les cas de carcinomes du col utérin des traitements complémentaires à l'exérèse de la lésion peuvent être proposés :

- Hystérectomie avec annexctomie

- Radiothérapie (radiothérapie externe et une curiethérapie)
- Chimiothérapie

## **1.2. Indications**

Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs : l'âge de la patiente, le futur désir de grossesse, l'état général, les résultats histologiques de la lésion et la présence ou non de cancer.

### **1.2.1. Lésions de bas grade**

Les dernières recommandations sur le traitement des lésions de bas grade datent de 2002 et sont résumées dans la figure 17. Elles préconisent :

- Destruction de la lésion en utilisant la vaporisation laser.
- Une surveillance qui consiste en un frottis et une colposcopie à 6 mois avec éventuellement une biopsie.

Trois situations sont alors possibles.

- Disparition des lésions : surveillance avec un contrôle à 1 an.
- Aggravation de un ou plusieurs éléments du trépied diagnostique (cytologie- colposcopie- biopsie) : exérèse, quelle qu'en soit la méthode.
- Persistance des anomalies sans aggravation des éléments du trépied

Diagnostic : surveillance avec un contrôle cyto-colpo-histologique tous les 6 mois pendant 1 an supplémentaire avec les mêmes options. Après 18 mois de persistance des anomalies, il faut proposer la destruction ou l'exérèse.

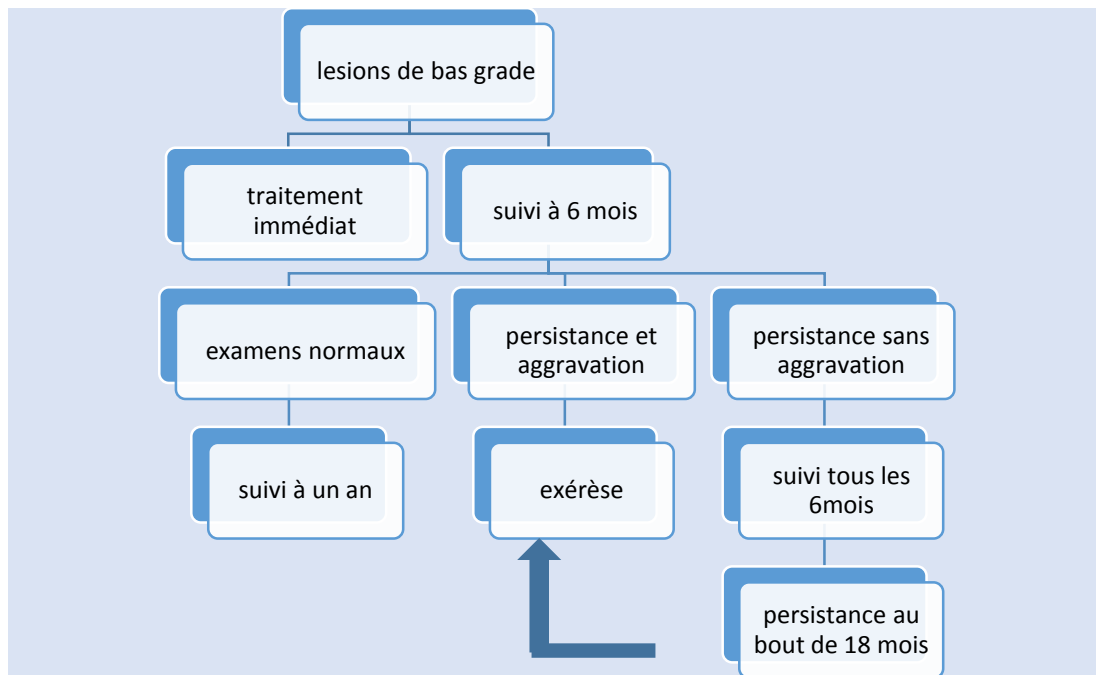


Figure 17 : Traitement des lésions de bas grade [159]

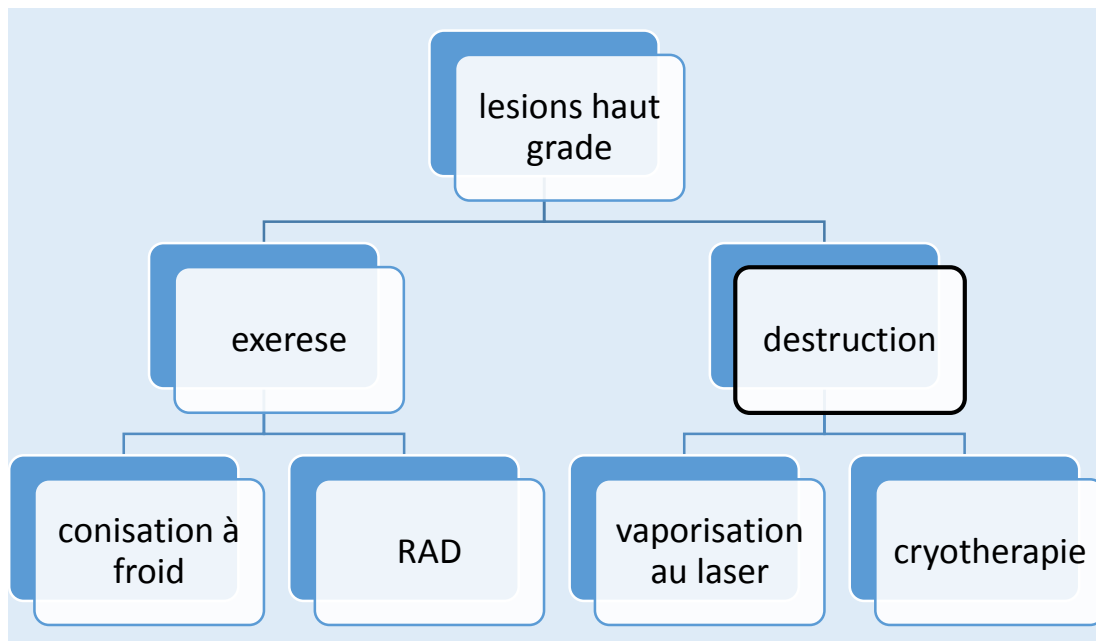
### 1.2.2. Lésions de haut grade

L'examen colposcopique est obligatoire pour le choix de la méthode : il doit préciser le siège et la taille de la lésion et l'importance de la zone de transformation.

L'exérèse est habituellement indiquée. La hauteur de la conisation sera donnée par l'examen colposcopique. Chez la femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible mais avec des limites saines [163]

Les méthodes de destruction (vaporisation laser ou cryothérapie) peuvent être proposées à une femme désirant une grossesse et qui acceptera un suivi régulier. Les conditions suivantes devront être respectées : lésions de petite taille, de siège uniquement exocervical et totalement visibles à la colposcopie.





**Figure 18 : Traitement des lésions de haut grade [167]**

Après traitement, une surveillance régulière s'impose avec un premier contrôle entre trois et six mois. Cette surveillance consiste en la pratique d'une cytologie éventuellement associée à la colposcopie avec des biopsies.

Les examens normaux seront répétés dans un délai de 6 mois à 1 an, avant d'envisager une surveillance cytologique annuelle.

### **1.2.3. Cancer du col de l'utérus**

Le choix des traitements dépend surtout de l'étendue du cancer et de son stade

La conisation thérapeutique peut être indiquée sous réserve des conditions suivantes :

- Patiente désirant avoir d'autres grossesses ;
- Patiente adhérente au suivi régulier et rapproché (1 an) avec frottis et
- Curetage endocervical ;
- Patiente informée du risque de rechutes et des méthodes de surveillance
- Peu sensibles.

Si ces conditions ne peuvent être réunies, une hystérectomie simple est proposée à la patiente.

La résection à l'anse diathermique n'est pas un traitement efficace des adénocarcinomes in situ du col utérin car il existe un risque de rechute.

En cas de cancer invasif, une radiothérapie et/ou une chimiothérapie peuvent être réalisées  
Annexe4

### **1.3. Effet du traitement antiretroviral sur les lésions HPV**

#### **- Sur les condylomes**

Le traitement antiretroviral est associé à une diminution significative de l'incidence des condylomes génitaux (RR 0,76, IC 95 % : 0,58-0,99) et des VIN, quel que soit leur grade (RR 0,65, IC 95 % : 0,49-0,88). En revanche, la réduction des VIN2-3 et du cancer de la vulve n'est pas significative (RR 0,64, IC 95 % : 0,40-1,04) [164]

#### **- Sur les lésions cervicales**

Peu de données sont disponibles sur l'effet d'une trithérapie sur l'évolution des infections cervicales par les HPV et sur celle des CIN

Les antirétroviraux n'ont aucun impact sur la clairance des HPV. Leur impact sur l'histoire naturelle des CIN est relativement modeste. L'augmentation de la durée de vie liée à la trithérapie pourrait laisser aux lésions cervicales et à l'infection par les HPV le temps nécessaire pour une transformation maligne[63]

## **2. Traitement Préventif :**

La lutte contre les infections liées aux HPV repose essentiellement sur deux grands axes de prévention, la prévention primaire et la prévention secondaire.

### **2.1. La prévention primaire**

Elle repose sur la vaccination contre certains sérotypes d'HPV oncogènes (notamment les HPV 16 et 18 responsables d'environ 71% des CCU).

Elle est recommandée, adoptée et introduite depuis 2007 par la plupart des pays industrialisés ciblant les filles et les garçons dès l'âge de 9 ans (avec un rattrapage pour les filles les plus âgées n'ayant pas été vaccinées jusqu'à 19 ans révolus) pour prévenir les lésions précancéreuses et les cancers touchant le col, la vulve, le vagin et l'anus, ainsi que les condylomes anogénitaux.

Trois vaccins prophylactiques, dirigés contre les types d'HPV oncogènes, sont actuellement disponibles et commercialisés dans de nombreux pays.

- Un vaccin quadrivalent homologué pour la première fois en 2006

- Un vaccin bivalent homologué en 2007.
- Un vaccin nonavalent homologué en 2014 [165] (annexe 5)

Ces vaccins doivent être administrés avant l'exposition au HPV, c'est-à-dire avant le début de l'activité sexuelle.

Le but de ces vaccins est d'induire la production d'anticorps par le système immunitaire qui s'opposent au virus empêchant ainsi l'infection virale ultérieure des cellules épithéliales de la couche basale qui constituent la cible du virus.[166] Il s'agit de vaccins contenant des pseudo particules virales (VLP) hautement purifiées de la protéine principale L1 de la capside d'HPV, dont l'immunogénicité est jugée excellente puisque 99 % des sujets vaccinés contre les types 16 et 18 développent des anticorps après la troisième injection.

Au 31 mars 2017, 71 pays (37%) avaient introduit un vaccin anti-HPV dans leur calendrier vaccinal pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait aussi pour les garçons [167].

De nombreux pays ont enregistré un déclin massif du nombre de cas des anomalies du col utérin , chez les jeunes femmes[168] et de condylomes génitaux, suite à l'introduction d'un programme de vaccination anti-HPV par le vaccin quadrivalent, une baisse étant également observée chez les jeunes hommes non vaccinés dans des pays où les programmes ciblent uniquement les femmes, ce qui témoigne d'un effet de protection collective ou de groupe ou de troupeau [169].

- **Vaccination anti-HPV et VIH**

Actuellement, il n'existe pas des données bien précises sur la place de la vaccination HPV dans la prévention des infections liées au papillomavirus et du cancer du col chez les FVVIH. Néanmoins de nombreuses études ont évalué l'immunogénicité des vaccins bi et quadrivalents, CERVARIX® et GARDASIL®.

Chez les filles vivant avec le VIH, en l'absence de données d'immunogénicité , un schéma à 3 doses est recommandé(qu'elles soient ou non sous traitement antirétroviral[167].Il n'existe aucune étude réalisée sur l'efficacité ou l'immunogénicité du vaccin 9-valent, GARDASIL9. Une étude de la distribution des génotypes d'HPV détectés chez des FVVIH en Europe montre que les génotypes inclus dans le GARDASIL et dans le GARDASIL9 sont détectés chez respectivement 27 % et 79 % de celles qui ont des anomalies au frottis, quel que soit leur grade. La protection offerte par le GARDASIL9 serait donc d'environ 80 % contre seulement 30 %

par le GARDASIL[170] Le bénéfice attendu de la vaccination par GARDASIL9 paraît meilleur que celui par GARDASIL.

### 2.2. Prévention secondaire :

Elle repose sur l'examen cytologique du col utérin ou bien frottis cervico utérin (FCU)

Fortement recommandé par l'OMS, le FCU permet surtout la détection et le traitement des lésions dysplasiques précancéreuses avant la transformation maligne. Méthode décrite en 1941, publiée dans « l'American Journal of Obstetric and Gynecology » par Georges Papanicolaou. Elle consiste à prélever des cellules du col de l'utérus[171]. Dès 1952, des programmes de dépistages du CCU ont été mis en place, utilisant la méthode d'analyse des frottis décrite par Papanicolaou. Cette méthode c'est par la suite rapidement imposée universellement [172].

Le FCU est un test cytologique de référence pour le dépistage des lésions dysplasiques dues à l'HPV et du CCU effectué au niveau de la jonction exocol et endocol utérin d'où la terminologie frottis cervico utérin(FCU) qui a remplacé celle de frottis cervico vaginal (prélèvement au niveau du col utérin et la partie profonde du vagin). Il s'agit d'un examen indolore, non invasif, acceptable, peu coûteux et sans contre-indications. Il permet de réduire l'incidence, et le taux de mortalité de ce cancer, grâce à la détection précoce, des lésions précancéreuses permettant ainsi une prise en charge rapide et adéquate. Recommandé tous les trois ans après deux FCU annuels normaux chez les femmes de 25 à 65 ans.

Le principe de base de cette procédure est de prélever les cellules superficielles du col utérin exfoliées à l'aide d'une cytobrosse, de les étaler sur une lame qui seront ensuite analysées au microscope.

Actuellement on parle de deux types de cytologie : la cytologie conventionnelle et la cytologie en phase liquide (dite aussi en milieu liquide).

- **La cytologie conventionnelle dite de Papanicolaou**

- Le prélèvement de l'exocol *et de la* jonction exo-endocervicale est réalisé à l'aide de l'extrémité arrondie de la spatule d'Ayre dont la forme particulière permet de recueillir par raclage des éléments de la partie endovaginale de l'exocol et surtout d'obtenir les cellules de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol de type pavimenteux et squameux et l'épithélium glandulaire de l'endocol de type cylindrique, lieu de naissance des dysplasies du col. Le matériel cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule est ensuite étalé sur une première lame de verre, en évitant de repasser au même endroit, pour obtenir un étalement

régulier des cellules. La fixation se fait immédiatement à l'aide d'un spray (fixateur ou laque à cheveux), projeté perpendiculairement à la lame, à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.

- Le prélèvement de l'endocol se fait à l'aide d'une cytobrosse (type Cervex Brush), introduite jusqu'aux deux tiers du canal endocervical, après une rotation douce de 90 à 180°, on recueille les cellules glandulaires et le mucus endo cervical. Puis on déroule sur plusieurs lignes le suc recueilli par la brosse, sur toute la surface d'une deuxième lame. L'étalement doit être régulier, linéaire et continu. Il faut réaliser une couche mince de cellules sans les écraser. La fixation doit également être immédiate.

- **La cytologie en phase liquide** appelée aussi cytologie en couche mince ou en monocouche

Réalisée par une brosse spéciale, qu'on introduit dans l'orifice cervical afin de collecter simultanément, tout en effectuant un mouvement de rotation, les cellules de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol. L'extrémité de cette brosse sera ensuite plongée dans un flacon contenant un liquide de conservation, et de transport des cellules jusqu'au laboratoire de cytopathologie. La suspension cellulaire est analysée au laboratoire. Près de 100% de l'échantillon cellulaire est ainsi déposé sur la lame, sans superposition des cellules, selon ce procédé. La cytologie en phase liquide permet d'améliorer la sensibilité de l'analyse cytologique et une lecture plus facile au microscope. Certaines études ont néanmoins montré que les deux types de cytologie peuvent présenter une sensibilité proche.

Un autre avantage de la cytologie en phase liquide est la réalisation d'un seul prélèvement, à la fois pour l'examen cytologique et éventuellement pour d'autres tests principalement des tests HPV.

- **L'interprétation cytologique.**

Quel que soit le type du FCU utilisé : l'interprétation doit répondre aux recommandations établies par le système de Bethesda[173], qui classe les anomalies des cellules épithéliales (Annexe6)

- **Le système de Bethesda**

Le système de Bethesda, actualisé en 2001, est recommandé pour l'interprétation cytologique du frottis cervico-utérin.

Un compte rendu de frottis comporte 3 parties :

- La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis ;

- La deuxième partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires
- La troisième partie comporte des recommandations et des précisions.

**a) Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signes de malignité.**

**S'il y a lieu, préciser :**

- Présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candidat ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;

- Autres modifications non néoplasiques : Modifications réactionnelles (Inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ;

Présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

**b) Anomalies des cellules malpighiennes.**

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant Koïlocytes / dysplasie légère/CIN 1 ;

- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3.

Le cas échéant, présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;

- Carcinome malpighien.

**c) Anomalies des cellules glandulaires.**

- Atypies des cellules glandulaires : endocervicales, endométrioses ou sans autre précision ;

- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'un néoplasie : endocervicales ou sans autre précision

- Adénocarcinome endocervical in situ ;

- Adénocarcinome.

**d) Autres (liste non limitative)**

- Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.
- Certaines lésions sur le FCU peuvent être en réalité plus sévères ou au contraire moins graves. Le diagnostic histologique repose sur la biopsie.

**Dépistage du cancer du col par la cytologie cervico-utérine chez les FVVIH,**

Les données récentes de la littérature montrent que chez les FVVIH[174]

✓ **En l'absence d'antécédent de cytologie cervico-utérine anormale.**

Le risque de survenue de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ne diffère pas de celui de la population générale après 3 cytologies cervico-utérine normales à un an d'écart [175] autrement dit si le FCU est normal et test HPVHR négatif [129] il faut alléger le dépistage du cancer du col, qui recommandait une cytologie cervico-utérine annuelle chez ces femmes.

✓ **En présence d'une infection par HPV16,**

Même si le FCU est normal, la présence d'une infection par un HPV16 ; multiplie par quatre le risque de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade à cinq ans par rapport à une infection par un autre HPV HR [130]

✓ **L'existence d'un antécédent de lésion malpighienne intra-épithéliale du col.**

L'incidence des cancers du col est 10 fois plus importante que chez des femmes n'ayant jamais eu de cytologie cervico-utérine anormale, et ceci indépendamment du statut VIH [176]

✓ En Algérie, dans la population générale, le dépistage du cancer du col est recommandé tous les trois ans à partir de l'âge de 25 à 65 ans et réalisé par cytologie cervico-utérine. Chez les FVVIH, le cancer du col est obligatoirement dépisté lors de la découverte de la séropositivité (consensus national de la prise en charge des PVVIH), indépendamment de l'âge de la patiente et de la date de la dernière cytologie cervico-utérine.

L'amélioration de l'espérance de vie des FVVIH correctement traitées par les ARV et la persistance de l'infection HPV sont de forts arguments de la poursuite de ce dépistage au-delà de 65 ans.

L'association systématique d'une colposcopie à la cytologie cervico-utérine qui est un bon outil de dépistage n'est pas justifiée sauf en cas d'immunodépression sévère (nombre de lymphocytes T CD4 <200/mm<sup>3</sup>).

Initialement les recommandations préconisaient la réalisation annuelle d'une cytologie, néanmoins actuellement les données récentes de la littérature permettent d'envisager un allègement de la surveillance en cas de cytologie normale trois années consécutives et de proposer, chez une patiente sous traitement antirétroviral avec une charge virale VIH indétectable et un taux de lymphocytes T CD4 > 500/mm<sup>3</sup>, un suivi identique à celui de la population générale avec une cytologie tous les trois ans.

Les femmes ayant bénéficié d'une vaccination anti-HPV devront faire des cytologies de dépistage au même mesure que les femmes non vaccinées car, comme chez les femmes seronégatives, la vaccination HPV ne dispense pas du dépistage du cancer du col.

- **Les recommandations de prise en charge d'une cytologie anormale sont les suivantes :**

- a. Une cytologie « ASC-US » peut, soit conduire à la recherche d'HPVHR et en cas de positivité, à la réalisation d'une colposcopie, soit à la réalisation d'emblée de la colposcopie

- b. une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade nécessite un contrôle par colposcopie

### **Conduite diagnostique en cas de cytologie cervico-utérine anormale**

- Lorsque la cytologie montre la présence d'atypies cellulaires de signification indéterminée (ASC-US),

- Patiente avec plusieurs cytologies antérieures consécutives normales, bien contrôlée sur le plan viro-immunologique (charge virale VIH indétectable et un taux lymphocytes T CD4 > 500/mm<sup>3</sup> : une recherche des HPV HR est recommandée.

Si la recherche d'HPV est négative, la cytologie cervico utérine sera contrôlée à 12 mois.

Si la recherche d'HPV est positive, une colposcopie est recommandée [177].

- **Dans les autres situations, une colposcopie d'emblée est recommandée.**

- La présence d'une lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), ou de haut grade (HSIL). L'examen minutieux de tout l'appareil génital (vulve, vagin et la marge anale) à la recherche de lésions associées est systématique. Un curetage biopsique de l'endocol doit être réalisé notamment si l'intégralité des lésions cervicales vers le canal endocervical ne peut être observé par la colposcopie.

- Devant la présence d'une lésion du col utérin histologiquement confirmée, le grade de la lésion définit la conduite thérapeutique :



- Lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (anciennement CIN 1) : surveillance (cytologie et colposcopie tous les 6 mois avec biopsie annuelle).
- Lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (anciennement CIN 2 et 3) : Le recours aux méthodes de résection (électrorésection à l'anse ou conisation au bistouri), permettant la confirmation de la lésion sur la pièce de conisation seront préférées aux méthodes de destruction.[178].

# *Etude Pratique*

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

### **1. Objectif principal**

Estimer la prévalence de l'infection génitale à HPV chez les femmes infectées par le VIH prises en charge dans le centre de référence IST/VIH/SIDA de Sétif.

### **2. Objectifs secondaires**

- a. Déterminer les types d'HPV dans les lésions précancéreuses du col de l'utérus.
- b. Analyser les facteurs de risque de l'acquisition de l'infection génitale à HPV.

## **II. CADRE ET LIEU DE L'ETUDE**

### **1. Centre de référence IST/VIH/SIDA de Sétif**

L'étude s'est déroulée à Sétif, dans le service des maladies infectieuses et tropicales, au niveau de l'unité IST/VIH/ SIDA. Cette unité fonctionne comme un hôpital du jour de 08 à 16 heures.

Le service des maladies infectieuses CHU Sétif a été érigé en Centre de Référence IST/VIH/ (CDR) par arrêté N° 23 du 08 Septembre 2001, et depuis, 685 patients HIV+ ont été pris en charge. La file active actuelle compte 480 cas dont 289 femmes.

Il s'agit d'un CDR régional qui prend en charge en plus de malades de la Wilaya de Sétif, ceux des Wilayas suivantes, Bejaïa, Bordj Bou Arreridj, Batna, Khenchla, El Oued, Biskra, M'sila, Jijel, Mila, Djelfa, Ghardaïa, Ouergla et Oum El Bouagui.

L'unité est subdivisée en :

- Deux salles de consultations :
- ✓ Une destinée :
  - Aux counseling et dépistage : VIH / IST, hépatites virales B et C.
  - Examen pré-nuptial
  - Examen prénatal

Cette consultation est assurée par des séniors en maladies infectieuses

- ✓ L'autre pour les consultations des urgences infectieuses, assurées 24 h / 24 par une équipe composée d'un interne, d'un résident et d'un assistant en maladies infectieuses.
- Une salle pour la consultation du psychologue

- Une salle pour les prélèvements sanguins
- Une salle d'endoscopie et d'échographie équipée d'un fibroscope gastrique et d'un échographe.
- Une salle avec table gynécologique pour examen et prélèvements au niveau de l'appareil génital (toucher vaginal, toucher rectal, prélèvements HPV)
- Un laboratoire équipé d'un appareil pour biologie moléculaire (PCR), appareil pour mesurer le taux des CD4 et de 4 congélateurs pour la conservation des prélèvements (sérums, LCS, ...)
- Deux chambres, dotées de 4 lits, pour la prise en charge ambulatoire des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et des cas d'hépatites B et C, qui nécessitent des traitements ambulatoires.

### **III. MATERIEL ET METHODES**

#### **1. Type d'étude ;**

Il s'agit d'une étude longitudinale à visée descriptive portant sur l'étude de la prévalence de l'infection génitale à HPV chez les femmes infectées par le VIH prises en charge dans le centre de référence IST/VIH/SIDA.

#### **2. Population d'étude**

La population cible de l'étude est représentée par l'ensemble des femmes infectées par le VIH de plus de 18 ans suivies dans le service et qui se sont présentées en consultation spécialisée pour contrôle ou bien pour la première fois, dans la période d'étude et ayant donné leur consentement libre.

##### **1.1. Critères d'inclusion**

Toutes les patientes mariées, divorcées, veuves et célibataires non enceintes infectées par le VIH consentant librement après information sur l'étude ont été incluses.

##### **1.2. Critères d'exclusion**

Sont exclues de l'étude les femmes :

- Agées de moins de 18 ans
- Vierges
- N'ayant pas eu une activité sexuelle durant toute leur vie
- Enceintes
- Ayant subi une hystérectomie totale

- Non consentantes

### **3. Déroulement de l'étude**

**3.1. La période de l'étude** : l'étude s'est déroulée entre mai et octobre 2018 Le recrutement successif des patientes a eu lieu, tous les jours ouvrables de la semaine.

### **3.2. Démarche méthodologique**

Il est proposé, au cours de la consultation, un questionnaire (annexe7) standardisé recueillant l'origine géographique, la situation familiale, le niveau d'instruction, la profession, les antécédents obstétricaux, l'âge au premier rapport sexuel.

Sont également recherchés les antécédents d'infections sexuellement transmissibles (IST) et de pathologies du col utérin. À chaque consultation de suivi, les patientes sont interrogées sur l'utilisation de moyens contraceptifs et de préservatifs, ainsi que sur leur consommation de tabac.

Un questionnaire clinico-biologique recueille en parallèle le stade CDC de l'infection à VIH, le nombre de CD4, la charge virale VIH plasmatique, ainsi que les traitements antirétroviraux reçus au moment de la consultation.

Toutes les patientes incluses dans cette étude ont subi, un examen gynécologique, un frottis cervico- utérin (FCU) un prélèvement pour le typage HPV, et des prélèvements sanguins, l'un destiné pour la quantification de la charge virale VIH plasmatique l'autre pour la mesure du taux des CD4.

### **3.3. Questionnaire**

Le recueil des données a été fait sur un questionnaire rempli par la doctorante après avoir expliqué à la malade comment procéder (annexe 7)

- Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé entre le 06 mai et 03 octobre 2018, à l'aide du questionnaire comportant toutes les variables de l'étude, codifiées en vue de leur saisie (annexe 7)

- Les variables de l'étude

En plus des données sociodémographiques le choix des variables est basé sur les données théoriques attestant un lien avec nos deux variables dépendantes représentées par la positivité du test HPV et du test HPVHR

Les variables de l'étude portent notamment sur

- Les caractéristiques sociodémographiques des femmes (âge, statut matrimonial, lieu de résidence, profession, niveau d'étude) ;
- Les caractéristiques comportementales et sexuelles notamment l'âge aux premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels, la parité, l'utilisation et la méthode contraceptive, la consommation de tabac.
- les caractéristiques de l'infection à VIH : Le stade CDC, le taux des CD4, la charge virale plasmatique VIH, ainsi que les traitements antirétroviraux reçus au moment de la consultation.
- Les résultats des FCU établis selon la classification de Bethesda 2001.
- Les résultats de la colposcopie ; exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade 1, a ou b (TAG1a, TAG1b), ou transformation atypique de grade 2, a ou b ou c (TAG2a, TAG2b, TAG2c).
- Les résultats de l'étude histologique de la biopsie cervicale et de la pièce opératoire (faite chez une seule malade) sont exprimés selon la classification de l'OMS en termes de néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN) : CIN1, CIN2, CIN3, cancer micro-invasif et cancer invasif.

### **3.4. Prélèvements**

#### **3.4.1. Matériels utilisés pour les prélèvements (FCU et pour le typage HPV)**

- **Speculum** à utilisation vaginale à usage unique en plastique : permettant d'élargir la cavité vaginale par l'écartement des parois du vagin, pour pouvoir visualiser et examiner le col utérin et le vagin et de donner un accès au canal cervical pour pratiquer de multiples examens et prélèvements.
- **Spatule d'Ayre en bois** dont l'extrémité arrondie sert à prélever les cellules de l'exocol.
- **Brosse Cervex-brush** destinée à prélever les cellules de l'endocol. Sa flexibilité, et son ergonomie lui permettent de pénétrer l'endocol et d'épouser parfaitement les contours du col de l'utérus. La conception de ses fibres optimise la récolte des cellules du col.
- **Lames en verre** pour l'étalement des prélèvements des cellules cervicales.
- **Fixateur** en spray

- **Balai endocervical Rovers Cervex-Brush** pour le prélèvement HPV

- **Milieu de transport : Le cobas® PCR Cell Collection Media** qui est un milieu utilisé pour le prélèvement et la conservation des cellules cervicales.

Il est destiné à être utilisé avec les produits moléculaires de Roche, dont les tests : AMPLICOR® HPV, LINEAR ARRAY HPV et HPV cobas® 4800.

Le cobas® PCR Cell Collection Media est un réactif à base de méthanol servant d'agent conservateur de transport et de milieu antibactérien pour les échantillons des cellules cervicales.

### **3.4.2. Techniques des prélèvements**

#### **3.4.2.1. Le frottis cervico-utérin**

##### **✓ Réalisation du frottis cervico- utérin :**

Nous avons respecté les conditions préalables à la réalisation du FCU :

- À distance d'un rapport sexuel ou d'une toilette vaginale (48 heures).
- En dehors des règles, de tout traitement local (48 heures au moins après la mise en place d'ovules ou de crème vaginale) ou d'infection génitale.
- Chez la femme ménopausée, du fait de l'atrophie un traitement oestrogénique préalable était prescrit
- Nous avons préféré réaliser le FCU pendant la période para ovulatoire, quand la glaire cervicale est abondante et translucide ; produisant un effet de loupe au niveau de l'orifice externe au maximum de son ouverture,

Par ailleurs, nous avons évité de faire un toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant (car ce dernier altère le matériel ramené).

##### **✓ Examen clinique et technique**

Afin de rassurer la patiente nous lui avons rappelé le but de l'examen et la manière de procéder.

Après avoir mis la patiente en position gynécologique. L'examen commence d'abord par l'inspection du périnée, de la marge anale et de la vulve (à la recherche surtout de condylomes, de lésions herpétiques ou autres lésions évoquant une infection sexuellement transmissible).

Nous avons procédé d'abord par écarter les petites lèvres, le spéculum est ensuite introduit sans lubrifiant, ceci avec doigté et douceur. La taille du speculum a été adaptée pour ne pas

traumatiser la patiente. Le col de l'utérus a été parfaitement mis en évidence et l'orifice du canal endo-cervical bien visible ; parfaitement débarrassé des sécrétions par un essuyage doux à l'aide d'une compresse montée sur une pince languette.

Le prélèvement a concerné la totalité de l'orifice cervical externe et interne (exocol et endocol). Les parois vaginales sont explorées en totalité.

✓ **Le prélèvement de l'exocol et de la jonction exo-endocervicale**

Nous avons réalisé avec l'extrémité arrondie de la spatule d'Ayre un raclage des éléments de la partie endovaginale de l'exocol afin d'obtenir les cellules de la zone de jonction entre épithélium malpighien de l'exocol de type pavimenteux et squameux et l'épithélium glandulaire de l'endocol de type cylindrique, lieu de naissance des dysplasies du col. Nous avons étalé ensuite le produit cellulaire recueilli à l'extrémité de la spatule sur une première lame de verre, en évitant de repasser au même endroit, pour obtenir un étalement régulier des cellules. La fixation s'est faite immédiatement à l'aide d'un fixateur en spray, projeté perpendiculairement à la lame, à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.

✓ **Le prélèvement de l'endocol**

Nous avons introduit une cytbrosse (type Cervex Brush) dans le premier centimètre du canal endocervical et, par un mouvement de rotation à l'intérieur de l'endocol, nous avons recueilli les cellules glandulaires et le mucus endocervical. Puis nous avons déroulé sur plusieurs lignes le suc recueilli sur la brosse sur toute la surface d'une deuxième lame. L'étalement était régulier, linéaire et continu en couche mince. Les cellules sont ainsi retrouvées en traînée et en file indienne, ce qui permet une meilleure interprétation lors de la lecture du frottis. La fixation s'est faite également immédiatement.

Ce sont la qualité du prélèvement, la quantité suffisante et la bonne conservation du matériel cellulaire qui permettront au pathologiste d'améliorer la performance de cette méthode de dépistage.

Dans notre étude le FCU a été effectué selon la technique conventionnelle de Papanicolaou: (« Test de Pap »)

Le frottis est accompagné de renseignements cliniques facilitant l'interprétation par le médecin histologiste :

- La date du prélèvement
- Le prénom et le nom de la patiente (nom de jeune fille) ;



- La date de naissance ou l'âge de la patiente ;
- La date des dernières règles ou indiquer si la femme est ménopausée
- Les éventuels antécédents gynécologiques et thérapeutiques (traitement du col, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ;
- Le type de contraception utilisée (contraception hormonale, dispositif intra-utérin). (Fiche Annexe N° 8)

Les échantillons cervicaux ont été acheminés immédiatement vers le laboratoire de cytopathologie du CHU de Sétif. Après étalement et coloration des lames ; les échantillons sont lus par le même cyto-pathologiste et le compte rendu libellé selon le système de Bethesda.

#### ✓ **Prélèvement d'échantillon cervical à l'aide du balai Rovers Cervex-Brush et du cobas PCR Cell Collection Media**

Après introduction des poils du milieu du balai dans le canal endocervical, nous avons enfoncé assez profondément pour que les poils les plus courts soient en contact avec l'exocol ; ensuite nous avons poussé avec précaution et nous avons tourné le balai cinq fois dans le sens des aiguilles d'une montre. Puis nous avons rincé le balai dans le flacon cobas® PCR CellCollection Media, en la poussant dix fois au fond du flacon, en forçant les poils à se séparer. afin de libérer l'échantillon cellulaire. Après rinçage nous avons jeté le balai dans la filière des Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI). Le flacon cobas® PCR Cell Collection Media est ensuite refermé, étiqueté, stocké entre 15C° et 30°C puis envoyé au laboratoire de virologie service papillomavirus de l'institut pasteur d'Algérie (IPA de Sidi Fredj pour être traité et testé avec le test moléculaire par PCR. (Mise en évidence de l'ADN du HPV dans les prélèvements).

Les échantillons cellulaires recueillis dans le cobas® PCR Cell Collection Media ont été traités avec les produits pour PCR Roche conformément à la notice d'emballage du produit Roche et au manuel de l'utilisateur de l'instrument Roche

#### **3.4.2.2. Techniques moléculaires utilisées pour le test HPV**

Le papillomavirus humain HPV est extrêmement difficile à cultiver *in vitro*. De plus, les patientes infectées par le HPV ne présentent pas toutes une réponse anticorps. Le test des acides nucléiques (ADN) par PCR est une méthode non invasive pour déterminer la présence d'une infection cervicale par le HPV

Pour la détection du génome HPV nous avons utilisé deux tests Roche

### **Détection des HR-HPV par PCR en temps réel Cobas**

Le test cobas identifie spécifiquement les types HR-HPV 16 et 18 tout en détectant simultanément 12 autres types HR-HPV (HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66 et HPV68). La plateforme automatisée extrait simultanément l'ADN du HPV et l'ADN cellulaire. L'extraction du HPV et de l'ADN cellulaire a été entreprise sur l'instrument automatisé cobas x 480. Ensuite une amplification par PCR en temps réel est réalisée en utilisant respectivement des paires d'amorces complémentaires spécifiques du HPV et de la  $\beta$ -globine humaine et des sondes de détection d'oligonucléotides spécifiques marquées par fluorescence. Un nombre de 94 échantillons de patients et des contrôles HR-HPV positifs et négatifs sont incorporés pour compléter la microplaque de 96 cupules. Le réactif master mix pour le cobas contient des paires d'amorces et des sondes spécifiques des 14 HR-HPV, amplifiant une séquence de 200 paires de bases de la région L1. L'analyseur cobas z 480 a réalisé l'amplification et la détection des contrôles internes HPV et  $\beta$ -globine.

Les résultats sont ensuite interprétés à l'aide du logiciel intégré dans l'ordinateur couplé au thermocycleur, permettant un tri des résultats en «négatifs», positifs en «HPV16», «HPV18» ou en autre HPV à haut risque» pour chaque échantillon.

### **Linear Array**

Le test Linear Array de Roche est un test de génotypage HPV, qui permet d'identifier 37 types de HPV à haut et faible risque (HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56,58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 89 et IS39) [12, 13].

Le test Linear array est qualitatif. Il consiste en une PCR utilisant des amorces biotinylées PGM09 / PGMY11 et PC04 / GH20 pour une amplification simultanée des fragments de 450 pb et 268 pb du gène HPV L1 et du gène de la bêta-globine humaine, respectivement. Suite à l'amplification par PCR, le génotypage est effectué à l'aide d'une bandelette, membrane de nylon revêtue de sondes oligonucléotidiques spécifiques du type HPV et spécifiques de la  $\beta$ -globine humaine. Les tests ont été effectués conformément aux instructions du fabricant.

Après la réaction d'hybridation, les bandelettes sont lavées puis un conjugué (la streptavidine-marquée à la peroxydase) est ajouté aux amplicons marqués à la biotine, une liaison spécifique s'effectue. Le substrat, peroxyde d'hydrogène et le chromogène, la 3,3', 5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) sont ajoutés. Le peroxyde d'hydrogène est transformé en H<sub>2</sub>O et

en Oxygène. Ce dernier oxyde le TMB pour former un complexe de couleur bleue qui précipite aux positions où l'hybridation a eu lieu. En cas de résultat positif, des taches apparaissent sur la bandelette à l'œil nu. Des combinaisons particulières permettent d'identifier le génotype d'HPV.

### **3.4.2.3. La colposcopie**

Lorsque le frottis est normal, nous recommandons à la patiente un nouveau prélèvement dans un délai d'un an

- En cas d'ASCUS (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), de LSIL ou HSIL (*Low/High Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) ou bien lorsque les femmes présentent une infection HPV à haut risque une colposcopie est recommandée avec biopsies dirigées pratiquée par un médecin gynécologue en ambulatoire. Cet examen a été effectué entre le 8<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour du cycle, après un traitement par éthinylestradiol (50 mg/j) pendant 5 à 8 jours.

Les résultats de la colposcopie sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale :

- Transformation atypique de grade 1 (TAG1), ou
- Transformation atypique de grade 2, (TAG2 Elles seront suivies tous les 6 mois, et traitées selon les recommandations

### **3.4.2.4 L'étude histologique**

50% des pièces de biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Sétif, alors que les 50% restantes ont été analysées dans des laboratoires privés.

## **4. Analyse statistique :**

### **4.1 Les méthodes statistiques utilisées**

Les techniques de statistique descriptive : représentation tabulaire, paramètres de réduction (moyenne, écart type et étendu), estimation de la prévalence avec un intervalle de confiance (IC) à 95%.

Test de khi-deux de Pearson pour la comparaison des proportions.

### **4.2 Méthodes d'analyse des données**

L'analyse statistique s'est déroulée en deux étapes :

✓ **Une analyse descriptive :**

Toutes les variables ont été décrites par l'utilisation des outils de statistique descriptive,

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne avec écart-type,

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentage.

✓ **Une analyse uni-variée :**

La recherche d'une corrélation entre la positivité du test HPV avec toutes les variables et celle du test HPV HR avec le taux de CD4, de la charge virale et des résultats du frottis a été effectuée par le test de Khi-deux de Pearson : qui consiste au calcul du coefficient de corrélation P.

- Le seuil de signification a été fixé à 5% : le test est significatif si  $P \leq 0,05$ .

- Le codage et le traitement des données ont été réalisés sur le Logiciel Excel.

- L'analyse a été effectuée par le Logiciel SPSS version 23.

- Les moteurs de recherche Google Scholae, PubMed, Science directe ont été utilisés pour la recherche bibliographique

- Le logiciel endnote X5 nous a permis l'insertion automatique des références bibliographiques.

**5. Aspects éthiques et légaux :**

Nous avons expliqué oralement la thématique ainsi que l'intérêt de l'étude pour chaque patiente. Nous avons eu le refus par pudeur de deux patientes âgées de plus de 60 ans

Nous avons obtenu le consentement verbal de nos 100 patientes pour la participation à l'étude.

Toutes les données ont été recueillies, enregistrées et analysées dans la confidentialité.

Les examens gynécologiques, la réalisation des FCU ainsi que les prélèvements ont été réalisées dans le strict respect de l'intimité et de la confiance des patientes.

**6. Conflit d'intérêt :** aucun conflit d'intérêt à déclarer

## IV. Résultats

### Etude descriptive

#### A. Caractères sociodémographiques

##### 1. Fréquence :

**Tableau 8 : Nombre des patientes par mois de recrutement**

Mois	FA	%
Mai	29	29
Juin	18	18
Juillet	29	29
Aout	00	00
Septembre	19	19
Octobre	05	05
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Au cours de l'année 2018, durant la période s'étalant du 06 mai et au 03 octobre ; 100 patientes infectées par VIH ont été recrutées dans l'étude. Notre échantillon s'est limité à 100 par manque de moyens (rupture des réactifs au niveau de l'IPA).

Le nombre de patientes recrutées variait d'un mois à l'autre, avec un maximum aux mois de mai et juillet avec 29 cas soit 29%.

##### 2. Age des patientes

**Tableau 9 : Répartition des patientes par tranche d'âge**

Age (ans)	FA	%
16-30	10	10
31- 45	52	52
46-60	27	27
>60	11	11
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La moyenne d'âge était de 43,58 ans (écart-type de 11,55), avec des extrêmes d'âge de 24 et 76 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était située entre 31 et 45 ans avec un total de 52 cas, soit 52%.

### 3. Statut matrimonial

**Tableau 10 : Répartition des patientes selon le statut matrimonial**

<b>Statut matrimonial</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Mariée</b>	<b>53</b>	<b>53</b>
<b>Célibataire</b>	<b>02</b>	<b>02</b>
<b>Divorcée</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
<b>Veuve</b>	<b>31</b>	<b>31</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La tranche de femmes la plus représentée est celle des femmes mariées avec 53%

### 4. Lieu de résidence :

**Tableau 11 : Répartition des patientes selon le lieu de résidence**

<b>Résidence</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Batna</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>BBA*</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
<b>Bejaia</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Biskra</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
<b>Djelfa</b>	<b>01</b>	<b>01</b>
<b>El oued</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Ghardaïa</b>	<b>01</b>	<b>01</b>
<b>Khenchla</b>	<b>03</b>	<b>03</b>
<b>M'sila</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
<b>OEB**</b>	<b>02</b>	<b>02</b>
<b>Ouargla</b>	<b>06</b>	<b>06</b>
<b>Sétif</b>	<b>26</b>	<b>26</b>
<b>Tamanrasset</b>	<b>01</b>	<b>01</b>
<b>Tizi-Ouzou</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Le lieu de résidence est précisé pour toutes les patientes

La proportion la plus importante est représentée par les femmes provenant de la wilaya de Sétif avec 26%, vient ensuite M'sila et Biskra partageant le même taux de 16%.

### 5. Profession :

**Tableau 12 : Répartition des patientes avec ou sans profession**

<b>Profession</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Sans profession</b>	<b>88</b>	<b>88</b>
<b>Avec profession</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La majorité des patientes n'exerce aucune fonction (88%)

**Tableau 13 : Répartition des patientes pour les 12 professions**

<b>Profession</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Administrative</b>	<b>1</b>	<b>8.33</b>
<b>Avocate</b>	<b>1</b>	<b>8.33</b>
<b>Enseignante</b>	<b>1</b>	<b>8.33</b>
<b>Etudiante</b>	<b>1</b>	<b>8.33</b>
<b>Femme de propreté</b>	<b>5</b>	<b>41.66</b>
<b>Travailleuse de sexe</b>	<b>2</b>	<b>16.66</b>
<b>Retraitée</b>	<b>1</b>	<b>8.33</b>
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>

Pour les femmes ayant une fonction la majorité travaille comme femme de propreté

**6. Niveau d’instruction :**

**Tableau 14 : Répartition des patientes selon le niveau d’instruction**

Niveau d’étude	FA	%
Aucun niveau	26	26
Primaire	31	31
Secondaire	32	32
Universitaire	11	11
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La grande proportion de nos malades était représentée par les femmes ayant un niveau d’études secondaires avec 32%

**B. Antécédents**

**1- Gynéco-obstétricaux :**

**1.1 Nombre de grossesses :**

**Tableau 15 : Répartition des patientes selon le nombre de grossesse**

Nombre de grossesse	FA	%
Aucune grossesse	10	10
Une à deux grossesses	27	27
Trois grossesses et plus	63	63
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La moyenne du nombre de grossesses est de 3,60 avec un écart type de 2,78 (un minimum de 0 grossesse et un maximum de 12 grossesses).

La majorité des femmes étaient des multipares avec un taux de 63% et seulement 10 % étaient nullipares.



## 1.2 Age du premier rapport sexuel ou bien âge du mariage

**Tableau 16 : Répartition des patientes selon l'âge au premier rapport sexuel**

Age au premier rapport	FA	%
< 15 ans	05	05
15 - 20 ans	37	37
>20 ans	58	58
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patientes ont eu leur premier rapport sexuel après l'âge de 20 ans, 58%.

## 1.3 Partenaires sexuels :

**Tableau 17 : Répartition des patientes selon le nombre de partenaires sexuels**

Partenaire	FA	%
Aucun partenaire	40	40
Un seul partenaire	57	53
Deux partenaires et plus	03	03
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Au moment de l'étude, le nombre de partenaires varie de 01 à 04 partenaires avec une moyenne à 1.11 et un écart type à 0. 52

## 1.4. Polygamie du partenaire

**Tableau 18 : Répartition des patientes selon la polygamie du partenaire**

Polygamie du partenaire	FA	%
Non polygame	53	88.3
Polygame	03	5.0
Non connu	04	6.7
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

La grande proportion de nos femmes avait un partenaire non polygame soit un taux de 88,3%

### 1.5. Statut VIH du partenaire

**Tableau 19** : Répartition des femmes selon le statut VIH du partenaire

<b>Statut du partenaire</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Positif</b>	<b>77</b>	<b>77</b>
<b>Négatif</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>Non connu</b>	<b>08</b>	<b>08</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patientes avaient un partenaire infecté par le VIH. Soit un taux de 77%.

### 1.6. Contraception orale

**Tableau 20** : Répartition des femmes selon la durée de contraception orale (CO)

<b>Années CO</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Jamais prise</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
<b>&lt; 1 an</b>	<b>11</b>	<b>11</b>
<b>1-10 ans</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
<b>&gt;10ans</b>	<b>21</b>	<b>21</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La moyenne d'années de prise de contraceptifs oraux est de 6.17 année, avec un écart type à 5.25,

Une durée minimale à 0.5 an et une durée maximale à 21 ans.

### 1.7. Antécédents d'infection sexuellement transmissibles

**Tableau 21 : Répartition des femmes selon les antécédents d'infections sexuellement transmissibles**

<b>IST</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Non</b>	<b>94</b>	<b>94</b>
<b>Oui</b>	<b>06</b>	<b>06</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patientes n'avaient pas des antécédents d'infections sexuellement transmissibles soit au taux de 94%

### 1.8. Antécédent familial de néoplasie intra-épithélial ou de cancer du col

**Tableau 22 : Répartition des femmes avec ou sans antécédent familial de néoplasie intra-épithélial ou de cancer du col**

<b>Antécédents du cancer</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Avec antécédents</b>	<b>02</b>	<b>02</b>
<b>Sans antécédents</b>	<b>98</b>	<b>98</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Seulement 2% de nos patientes ; avaient un antécédent familial de néoplasie intra-épithélial ou de cancer du col

**2. Antécédents médicaux :**

**2.1. Comorbidités**

**Tableau 23 : Répartition des femmes avec ou sans comorbidités.**

Comorbidités	FA	%
Avec	19	19
Sans	81	81
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Dans notre série : on note l'absence d'antécédents médicaux chez 81 patientes,.

19 patientes, avaient des comorbidités.

Parmi les patientes ayant une comorbidité l'hypertension artérielle était la plus représentée

**Tableau 24 : Répartition des femmes selon le type comorbidité.**

Comorbidités	FA	%
HTA	06	31.60
Diabète	01	5.30
HTA/diabète	02	10.52
HTA/hypo	02	10.52
Lymphome	01	5.30
Asthme	01	5.30
Hépatite C	01	5.30
Hypothyroïdie	01	5.30
Thyroïdite d'Hashimoto	01	5.30
Psoriasis	01	5.30
Crohn	01	5.30
Tuberculose ganglionnaire	01	5.30
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

### 3. Durée d'évolution de l'infection à VIH

**Tableau 25 : Répartition des femmes selon la durée d'évolution de l'infection à VIH**

Durée d'évolution du VIH	FA	%
≤ 1 ans	14	14
2-5 ans	55	55
6-10ans	18	18
>10ans	13	13
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La durée d'évolution de l'infection VIH varie de 0.5 an à 19 ans (de 1999 à 2018) avec une moyenne de 4.81 et un écart type de 4.44

### C. Habitudes toxiques

#### 1. Tabagisme

**Tableau 26 : Répartition des femmes selon la consommation ou non du tabac**

Tabagisme	FA	%
Oui	04	04
Non	96	96
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La notion de tabagisme a été rapportée seulement par quatre patientes

### D. Moyens de diagnostic des lésions HPV

Le diagnostic des lésions HPV repose sur l'examen clinique de la sphère génitale, la coloscopie, l'étude cyto-anatomopathologique et la biologie moléculaire.

## 1. Examen clinique de la sphère génitale

### a) Examen de la vulve et de la marge anale

- **Condylomes :**

**Tableau 27 : Répartition des Condylomes vulvaires, présents ou absents**

Condylomes vulvaires	FA	%
Présents	02	02
Absents	98	98
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Les condylomes vulvaires étaient décelés seulement chez 2% de nos patientes

**Tableau 28 : Répartition des femmes selon les condylomes anaux, présents ou absents**

Condylomes anaux	FA	%
Présents	04	04
Absents	96	96
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Nous avons constaté lors de l'examen clinique que quatre de nos patientes avaient des condylomes anaux sans avoir des condylomes vulvaires.

### b) Aspect clinique du col

**Tableau 29 : Répartition selon l'aspect clinique du col, normal ou inflammatoire**

Aspect clinique du col	FA	%
Normal	51	51
Inflammatoire	49	49
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

L'examen clinique avait objectivé un col inflammatoire chez 49 patientes

## 2. Frottis cervico-utérin (FCU)

**Tableau 30 : Répartition selon les résultats du frottis cervico- utérin, normal ou anormal**

<b>FCU</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	<b>34</b>	<b>34</b>
<b>Anormal</b>	<b>66</b>	<b>66</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Le FCU a été réalisé pour les 100 patientes, : Tous Les FCU étaient réalisés en mode conventionnel, aucun FCU n'a été réalisé en milieu liquide. La grande proportion de nos femmes (66 patientes) avait un FCU anormal

### 2.1 Lésions au FCU

**Tableau 31 : Répartition selon le type des lésions du frottis cervico-utérin**

<b>FCU</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>inflammatoire</b>	<b>56</b>	<b>66.7%</b>
<b>Bas grade</b>	<b>13</b>	<b>15.5%</b>
<b>Haut grade</b>	<b>05</b>	<b>6.0%</b>
<b>ASC-US</b>	<b>10</b>	<b>11.9%</b>
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100%</b>

Les résultats du FCU se répartissent en : 56 FCU inflammatoires (66.7%), 13 FCU bas grade (15.5%), 5 FCU haut grade (6%), et 10 ASC-US (11.9%).

Une femme peut avoir un col à la fois inflammatoire et bas grade ou bien un col inflammatoire et haut grade et enfin un col inflammatoire et ASC-US.

### 3. Biologie moléculaire :

La PCR est le gold standard en matière de diagnostic de l'infection HPV.

Parmi nos 100 femmes testées par le test HPV, 32 patientes étaient positives soit un taux de 32%.

#### 3.1 Géotypes HPVHR

**Tableau 32 : Répartition des femmes en fonction de la positivité du test HPVHR**

#### 3.2 Géotypes HPV BR

HPV HR	FA	%
Positif	32	100
Négatif	00	00
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

La totalité des patientes positives pour le test HPV sont HPVHR + soit un taux de 100%.

**Tableau 33 : Répartition selon la positivité du test HPVBR**

HPVBR	FA	%
Positif	08	25
Négatif	24	75
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Parmi les 32 patientes HPV+ ; 08 patientes avaient au moins un HPV BR soit un taux de 25%.



Tableau 34 : Répartition en fonction des types de HPV

Type HPV	FA	%
16	5	7,2%
18	5	7,2%
26	2	2,9%
31	4	5,8%
33	2	2,9%
35	3	4,3%
39	1	1,4%
51	3	4,3%
52	8	11,6%
53	2	2,9%
56	4	5,8%
58	5	7,2%
59	3	4,3%
66	3	4,3%
70	1	1,4%
73	2	2,9%
11	1	1,4%
40	1	1,4%
42	3	4,3%
54	2	2,9%
55	1	1,4%
61	1	1,4%
62	2	2,9%
81	1	1,4%
83	1	1,4%
84BR	1	1,4%
CP6108	2	2,9%
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Nous avons trouvé 27 types d'HPV :

**16 Types HPVHR** et **11 HPV BR**

### 3.3 TYPES HPV HR

Tableau 35 : Répartition en fonction du taux des différents HPVHR

Type HPV-HR	FA	%
16	05	9,4
18	05	9,4
26	02	3,7
31	04	7,5
33	02	3,7
35	03	5,6
39	01	1,8
51	03	5,6
52	08	15,0
53	02	3,7
56	04	7,5
58	05	9,4
59	03	5,6
66	03	5,6
70	01	1,8
73	02	3,7
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100</b>

Parmi les cas positifs à HPVHR ; l'HPV52 a prédominé avec un taux de 15.09, vient ensuite l'HPV16, HPV18, et le HPV58 avec le même taux de 9.43 % chacun.

### 3.4 TYPES HPV BR

Tableau 36 : Répartition en fonction du taux des différents types HPVBR

Type HPVBR	FA	%
11	01	6,2
40	01	6,2
42	03	18,7
54	02	12,5
55	01	6,2
61	01	6,2
62	02	12,5
81	01	6,2
83	01	6,2
84	01	6,2
CP6108	02	12,5
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

Parmi les cas positifs à HPVBR ; HPV42 a prédominé avec un taux de 18.75, vient ensuite le HPV54 et le CP6108 avec le même taux de 12.5 % chacun.

### 3.5 Infections HPV uniques ou multiples

Tableau 37 : Répartition en fonction des infections uniques ou multiples

Type d'infection	FA	%
Unique	16	50
Multiple	16	50
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Parmi les 32 cas à HPV positifs, 16 cas étaient infectés par un seul type d'HPV soit 50% et 16 cas par deux ou plusieurs types d'HPV soit 50% des cas,

### 3.5.1 Infections uniques HPVHR

Tableau 38 : répartition en fonction des infections uniques

Types d'HPV	FA	Pourcentage
HPV16	3	18,7
HPV18	1	06,2
HPV31	2	12,5
HPV33	1	06,2
HPV35	1	06,2
HPV51	1	06,2
HPV52	3	18,7
HPV596	1	06,2
HPV58	2	12,5
HPV59	1	06,2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

Les HPV16 et HPV52 ont été les plus représentés chez les femmes HPV+ mono infectées avec 3 cas chacun soit un taux de 18,75% chacun,

### 3. 5.2 Infections multiples

Tableau 39 : Répartition des infections multiples en fonction du type HPV

Types d'HPV	FA	Pourcentage
26+55+66+CP6108	01	06,2
51+52+26	01	06,2
33+52+73	01	06,2
16+39	01	06,2
56+59+70	01	06,2
35+42	01	06,2
18+52+54	01	06,2
51+58+40+62+83+84	01	06,2
35+53+66+42+54+61+81	01	06,2
18+52	01	06,2
52+66	01	06,2
16+58+11	01	06,2
18+31+56+62	01	06,2
31+39	01	06,2
53+58+42+CP6108	01	06,2
18+56+73	01	06,2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

Dans les infections multiples le HPV52 était le plus représenté avec un taux de 9,43% vient ensuite le HPV18 avec un taux de 7,5% puis le HPV16 avec un taux de 5,66%,

3.5.2.1 Nombre HPV

Tableau 40 : Répartition en fonction du nombre de HPV

Nombre HPV	FA	%
2	5	31,3
3	6	37,5
4	3	18,7
6	1	06,2
7	1	06,2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

3.5.2.2. Nombre et types des infections mixtes HPVHR et HPVBR

Tableau 41 : Répartition en fonction du nombre et de types du HPVHR et HPVBR

TYPE HPV	2TYPES	3TYPES	4TYPES	5TYPES	6TYPES	7 TYPES
1	/	/	2BR+2HR	/	/	/
2	/	3HR	/	/	/	/
3	/	3HR	/	/	/	/
4	2HR	/	/	/	/	/
5	/	3HR	/	/	/	/
6	1BR+1HR	/	/	/	/	/
7	/	1BR+2HR	/	/	/	/
8	/	/	/	/	4BR+2HR	/
9	/	/	/	/	/	4BR+3HR
10	2HR	/	/	/	/	/
11	2HR	/	/	/	/	/
12	/	1BR+2HR	/	/	/	/
13	/	/	3HR+1BR	/	/	/
14	2HR	/	/	/	/	/
15	/	/	2BR+2HR	/	/	/
16	/	3HR	/	/	/	/
<b>Total</b>	<b>05</b>	<b>06</b>	<b>03</b>	<b>00</b>	<b>01</b>	<b>01</b>

Les infections mixtes HPVHR+HPVBR représentent 50% des infections multiples

### 3.5.3 Répartition des infections uniques et multiples en fonction du résultat du FCU

**Tableau 42 : Répartition des infections uniques ou multiple selon le FCU normal ou anormal**

Frottis	Infection		Total
	Multiple	Unique	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Anormal	12(75)	14(87,5)	26(81,3)
Normal	04(25)	02(12,5)	06(18,7)
<b>Total</b>	<b>16(100)</b>	<b>16(100)</b>	<b>32(100)</b>

Les infections multiples sont majoritaires ; dans le FCU normal ; avec un taux de 25.0%

#### 3.5.3.1 FCU inflammatoire

**Tableau 43 : Répartition des infections uniques ou multiples dans le FCU inflammatoire**

Frottis inflammatoire	Infection		Total
	multiple	unique	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Non	06(37,5)	02(12,5)	08(25,0)
Oui	10(62,5)	14(87,5)	24(75,0)
<b>Total</b>	<b>16(100)</b>	<b>16(100)</b>	<b>32(100)</b>

Dans le FCU inflammatoire les infections uniques sont majoritaires (87,5%).

### 3.5.3.2 FCU bas grade

**Tableau 44 : Répartition des infections uniques ou multiples en cas de FCU de bas grade**

Frottis bas grade	Infection		Total
	multiple	unique	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Non	15(93,8)	13(81,3)	28(87,5)
Oui	01(06,3)	03(18,8)	04(12,5)
<b>Total</b>	<b>16(100)</b>	<b>16(100)</b>	<b>32(100)</b>

Dans le FCU bas grade les infections uniques sont majoritaires 18,8%.

### 3.5.3.3 FCU haut grade

**Tableau 45 : Répartition des infections uniques ou multiples en cas de FCU haut grade**

Frottis haut grade	Infection		Total
	Multiple	Unique	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Non	15(93,8)	13(81,3)	28(87,5)
Oui	01(06,3)	03(18,8)	04(12,5)
<b>Total</b>	<b>16(100)</b>	<b>16(100)</b>	<b>32(100)</b>

Dans le FCU haut grade les infections uniques sont majoritaires 18,8%.



### 3.5.3.4 FCU ASC-US

**Tableau 46 : Répartition des infections uniques ou multiples en cas de FCU ASC-US**

Frottis ASC-US	Infection		Total
	Multiple FA(%)	Unique FA(%)	
Non	14(87,5)	14(87,5)	28(87,5)
Oui	02(12,5)	02(12,5)	04(12,5)
<b>Total</b>	<b>16(100)</b>	<b>16(100)</b>	<b>32(100)</b>

En cas de FCU ASC-US les infections uniques et multiples ont un taux égal de 12,5%.

## 4. Résultat de la colposcopie

### 4.1 Nombres de colposcopies réalisées

**Tableau 47 : Nombre de colposcopies réalisées**

Colposcopie	FA	%
Réalisée	31	31
Non réalisée	69	69
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La colposcopie a été réalisée chez 31 patientes dont le FCU est revenu anormal

### 4.2 Résultats de la colposcopie selon qu'elle est normale ou anormale

**Tableau 48 : Répartition des patientes selon le résultat de la colposcopie,**

Colposcopie	FA	%
Normale	11	35,5
Anormale	20	64,5
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

La colposcopie était anormale chez 20 patientes, soit un taux de 64,5 % des cas.

#### 4.3 Résultats de la colposcopie en fonction du grade de la transformation atypique

Tableau 49 : Répartition en fonction du grade de la transformation atypique TAG

TAG	FA	%
TAG1	8	40
TAG2	12	60
Total	20	100

Les résultats sont exprimés selon la terminologie de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale : transformation atypique de grade 1(TAG1), ou transformation atypique de grade 2, (TAG2).

60%, des lésions sont classées grade 2 (TAG2).

#### 5. Biopsie cervicale dirigée,

La biopsie cervicale dirigée par la colposcopie a été réalisée pour toutes les patientes ayant bénéficié de cet examen,

Le nombre de quadrants intéressés par la biopsie variait entre 1 et 4

#### 6. Histologie

Tableau 50 : Répartition des lésions selon le type histologique

Type histologique	FA	%
Dysplasie modérée +koilocytose	01	03,2
Dysplasie sévère +koilocytose	06	19,3
Carcinome épidermoïde bien différencié in situ kératinisant	01	03,2
Cervicite chronique	18	58,0
Cervicite chronique + koilocytose	02	06,4
Dysplasie modérée	02	06,4
Dysplasie légère	01	03,2
Total	31	100,0

Le résultat de l'histologie était anormal dans tous les cas,

Un seul cas de carcinome épidermoïde a été retrouvé

Les autres anomalies associées se répartissaient en : (Tableau N°55),

- 1 Cas de CN1 (3,22%),
- 3 Cas de CN2 (9,67%),
- 6 Cas de CN3 (19,3%) et
- 20 Cas de cervicite chronique (64,51%)

## **E. Caractéristiques de l'infection VIH de la population étudiée**

### **1. Classification CDC de l'infection à VIH**

**Tableau 51 : Répartition des femmes vivant avec le VIH selon la classification CDC**

<b>Classification CDC</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>Catégorie A</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
<b>Catégorie B</b>	<b>04</b>	<b>04</b>
<b>Catégorie C</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La majorité de nos patientes étaient classées dans la catégorie C (stade SIDA) de la classification CDC soit un taux de 80%.

### **2. Taux des lymphocytes T CD4**

**Tableau 52 : Répartition de la population d'étude en fonction du taux de CD4**

<b>Taux de CD4</b>	<b>FA</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 200</b>	<b>13</b>	<b>13</b>
<b>200 – 500</b>	<b>29</b>	<b>29</b>
<b>&gt;500</b>	<b>58</b>	<b>58</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

La moyenne du taux des lymphocytes TCD4 est de 677,08 avec un écart type de 428,70, un minimum de 41 et un maximum de 2227

Plus de la moitié (58%) de nos patientes étaient en succès immunologique avec un taux de CD4>500/mm<sup>3</sup>,

### 3. Charge virale plasmatique du VIH :

#### 3.1. Détection ou non de la charge virale plasmatique du VIH

**Tableau 53 : Répartition de la population d'étude selon la détection ou non de la charge virale plasmatique du VIH**

Détection CV	FA	%
DéTECTABLE	45	45
IndéTECTABLE	55	55
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Plus de 50% de nos patientes avaient une charge virale indéTECTABLE (55%)

#### 3.2. Valeurs de la charge virale plasmatique du VIH

**Tableau 54 : Répartition de la population d'étude en fonction des valeurs de la charge virale plasmatique du VIH**

Charge virale en log	FA	%
IndéTECTABLE	55	55
1,50- 2,50	25	25
2,51- 3,50	05	05
3,51- 4,50	06	06
>4,50	09	09
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Le taux de la charge virale variait entre 1,60 log et 6,27log avec une moyenne de : 2,93 et un écart type 1,51 log, 20% de nos participantes avaient une charge virale déTECTABLE à plus de 2,50 Log.

#### 4. Traitement antirétroviral

L'ensemble des patientes étaient sous antirétroviraux (ARV.)

#### Etude Uni variée :

##### 1. Age

Tableau 55 : Test HPV et âge des patientes HIV+

Age	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
16 –30	7 (10,3)	3 (9,4)	10 (10,0)
31- 45	37(54,4)	15 (46,9)	52 (52,0)
46 -60	18(26,5)	9 (28,1)	27 (27,0)
> 60	6 (8,8)	5 (15,6)	11 (11,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P > 0,05 DNS*

La grande proportion de nos femmes HPV+ se situe dans la tranche d'âge (31ans -45ans) avec un taux de 46,9%

Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre l'âge et la positivité du test HPV,

2. Lieu de résidence

Tableau 56 : Test HPV et lieu résidence

Résidence	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA(%)	FA (%)	FA(%)
Batna	06 (8,8)	00 (0)	06 (6)
BBA	07(10,3)	02 (6,3)	09 (9,0)
Bejaia	01 (1,5)	01(3,1)	02 (2,0)
Biskra	10 (14,7)	06(18,8)	16 (16,0)
Djelfa	01 (1,5)	00 (0,0)	01(1,0)
el oued	08 (11,8)	02(6,3)	10 (10,0)
Ghardaïa	01 (1,5)	00(0,0)	01(1,0)
Khenchla	02 (2,9)	01(3,1)	03(3,0)
Msila	06 (8,8)	10 (31,3)	16 (16,0)
OEB	00 (0,0)	02(6,3)	02(2,0)
Ouargla	05 (7,4)	01(3,1)	06(6,0)
Sétif	19 (27,9)	07 (21,9)	26 (26,0)
Tamanrasset	01 (1,5)	00(0,0)	01 (1,0)
Tizi-Ouzou	01 (1,5)	00(0,0)	01(1,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100,0)</b>	<b>100(100,0)</b>

$P > 0,05$  DNS

31,1 % des femmes HPV+ résident à M'silla,

Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre le lieu de résidence et la positivité du test HPV.

### 3. Profession

Tableau 57 : Test HPV et profession

Profession	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Sans profession	62(91,2)	26 (81,3)	88 (88,0)
Avec profession	6 (8,8)	6 (18,8)	12 (12,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P > 0,05$  DNS

La majorité de nos patientes HPV+ étaient femmes au foyer représentant une proportion de 81,3% Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la profession et la positivité du test HPV

### 4. Statut matrimonial

Tableau 58 : Test HPV et statut matrimonial

Statut matrimonial	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Mariée	38 (55,9)	15 (46,9)	53 (53,0)
Célibataire	01 (1,5)	01 (3,1)	02 (2,0)
Divorcée	06 (8,8)	08 (25,0)	14 (14,0)
Veuve	23 (33,8)	08 (25,0)	31 (31,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

$P > 0,05$  DNS

Nous n'avons pas constaté une association statistiquement significative entre le fait d'être mariée et la positivité du test HPV

**Tableau 59 : Test HPV et état civil des patientes (divorcée et veuve)**

Statut matrimonial	Test HPV		Total	OR IC95%
	Négatif	Positif		
	FA (%)	FA (%)	FA (%)	
Divorcée	06 (20,7)	08 (50,0)	14(31,0)	2,21 (1,04-4,68)
Veuve	23 (79,3)	08 (50,0)	31(68,9)	
<b>Total</b>	<b>29 (100)</b>	<b>16 (100)</b>	<b>45 (100)</b>	

**P= 0,04 DS**

La moitié des patientes HPV+ sont divorcées ou veuves Nous avons constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPV et le statut veuf ou divorcé, Les patientes veuves ont environ 3 fois plus de risque d'être infectées par le HPV,

## 5. Niveau d'instruction

**Tableau 60 : Test HPV et niveau d'instruction**

Niveau	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Sans niveau	17 (25,0)	9 (28,1)	26 (26,0)
Primaire	22 (32,4)	9 (28,1)	31 (31,0)
Secondaire	21 (30,9)	11 (34,4)	32 (32,0)
Universitaire	8 (11,8)	03 (9,4)	11 (11,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

**P>0,05 DNS**

56,2% de nos patientes HPV+ avaient un niveau primaire ou bien étaient sans niveau d'instruction. Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre le niveau d'instruction et la positivité du test HPV



## 6. Age au premier rapport sexuel

Tableau 61 : Test HPV et âge au premier rapport sexuel

Age au premier rapport	Test HPV		Total	OR IC95%
	Négatif	positif		
	FA (%)	FA (%)	FA (%)	
≤ 15 ans	02(2,9)	03(9,4)	05(5%)	2,5 (0,67- 5,28)
15 -20 ans	19(27,9)	18(56,3)	37(37,0)	
>20 ans	47(69,1)	11(34,4)	58(58,0)	
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>	

*P= 0, 004 DS*

56,3 % des patientes HPV+ avaient commencé leur premier rapport avant l'âge de 20ans, Le risque d'être infectée par le HPV est deux fois et demi plus lorsque l'âge au premier rapport est inférieur à 20ans, Nous avons constaté une association très significative entre l'âge au premier rapport et la positivité du test HPV

## 7. Partenaires

Tableau 62 : Test HPV et partenaires

partenaire	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA(%)	FA(%)	FA(%)
Avec partenaire	42(61,8)	18(56,3)	60(60,0)
Sans partenaire	26(38,2)	14(43,8)	40(40,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

La majorité de nos femmes HPV+ avaient au moins un partenaire soit un taux de 56,3%, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le fait d'avoir un partenaire.

**Tableau 63 : Test HPV et nombre de partenaire**

Partenaire	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Aucun	26 (38,2)	14 (43,8)	40 (40,0)
Un seul	41 (60,3)	16 (50,0)	57 (57,0)
Deux ou plus	01 (1,5)	02 (6,3)	03(3,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La moitié de nos patientes HPV+ avaient un seul partenaire, Nous n'avons pas trouvé également une association statistiquement significative entre le nombre de partenaires et la positivité du test HPV

### 8. Polygamie du partenaire

**Tableau 64 : Test HPV et polygamie du partenaire**

Polygamie partenaire	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Polygame	02 (4,8)	1 (5,6)	03 (5,0)
Non polygame	38 (90,5)	15 (83,3)	53 (88,3)
Inconnu	02 (4,8)	2(11,1)	04 (6 ,7)
<b>Total</b>	<b>42 (100)</b>	<b>18 (100)</b>	<b>60 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

83,3% des patientes HPV+ avaient un mari non polygame, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le fait que le partenaire soit polygame,

## 9. Statut du partenaire vis-à-vis de l'infection à VIH

Tableau 65 : Test HPV et statut du partenaire vis-à-vis de l'infection à VIH

Statut HIV partenaire	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Positif	54 (79,4)	23 (71,9)	77 (77,0)
Négatif	10 (14,7)	5 (15,6)	15 (15,0)
Non connu	4 (5,9)	4 (12,5)	8 (8,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La majorité de nos malades HPV+ avaient un partenaire infecté par le VIH soit un taux de 71,9%, Mais sans différence statistiquement significative

## 10. Nombre de grossesse

Tableau 66 : Test HPV et nombre de grossesse

Nombre de grossesse	Test HPV		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Aucune	08 (11,8)	02 (6,3)	10 (10,0)
1 à 2	17 (25,0)	10 (31,3)	27 (27,0)
2 et plus	43 (63,2)	20 (62,5)	63 (63,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La majorité des patientes HPV+ étaient des multipares soit un pourcentage de 62,5%, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le nombre de grossesse,

## 11. Tabagisme

Tableau 67 : Test HPV et tabagisme

Tabagisme	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non tabagique	67 (98,5)	29 (90,6)	96 (96,0)
Tabagique	1 (1,5)	3 (9,4)	4 (4,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P > 0,05$  DNS

Presque la totalité de nos patientes HPV+ soit 90,6% déclaraient n'avoir jamais consommé du tabac, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la consommation du tabac.

## 12. Infections sexuellement transmissibles (IST)

Tableau 68 : Test HPV et Infections sexuellement transmissibles (IST)

IST	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Absence IST	66 (97,1)	28 (87,5)	94 (94,0)
Présence IST	02 (2,9)	04 (12,5)	06(6,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P > 0,05$  DNS

La majorité de nos malades HPV+ soit 87,5% n'avaient pas d'antécédents d'infections sexuellement transmissibles. Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et l'existence d'IST.

### 13. Contraception

**Tableau 69 : Test HPV et Contraception**

Contraception	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	FA (%)
	FA (%)	FA (%)	
Non	36 (52,9)	14 (43,8)	50 (50,0)
Oui	32 (47,1)	18 (56,3)	50 (50,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

Plus de la moitié de nos patientes HPV+ soit 56,3% avaient pris une contraception orale, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la prise de contraceptifs oraux,

**Tableau 70 : Test HPV et nombre d'années de prise de la contraception orale (CO)**

Années CO	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	FA (%)
	FA (%)	FA (%)	
< 1	11 (34 ,4)	00 (0,0)	11 (22,0)
2-5	8 (25,0)	10 (55,6)	18 (36,0)
>5	13 (40,6)	08 (44,4)	21 (42,0)
<b>Total</b>	<b>32 (100)</b>	<b>18 (100)</b>	<b>50 (100)</b>

*P= 0,01 DS*

La totalité de nos patientes HPV+ avaient utilisé la contraception orale depuis plus de deux ans. Nous avons trouvé un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPV et la durée de prise des contraceptifs oraux.

#### 14. Condylomes vulvaires

Tableau 71 : Test HPV et condylomes

Condylomes vulvaires	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA %
Absents	68 (100)	30 (93,8)	98 (98,0)
Présents	00 (0,0)	02 (6,3)	02 (2,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P= 0,03 DS$

Les patientes possédant des condylomes vulvaires étaient toutes deux HPV+, Nous avons trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la présence de condylomes vulvaires

#### 15. Condylomes anaux

Tableau 72 : Test HPV et condylomes anaux

Condylomes anaux	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Absents	64 (94,1)	32 (100)	96 (96,0)
Présents	04 (5,9)	00 (0,0)	04 (4,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P>0,05 DNS$

On note l'absence de condylomes anaux chez la totalité des patientes HPV+ (100%).

16. Aspect clinique du col,

Tableau 73 : Test HPV et aspect clinique du col

Aspect du col	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Anormal	26 (38,2)	23 (71,9)	49 (49,0)
Normal	42 (61,8)	9 (28,1)	51 (51,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

**P=0,002 DS**

La majorité de nos patientes HPV+ avaient un col anormal à l'examen clinique soit un taux de 71,9 %, Nous avons trouvé une association statistiquement très significative entre la positivité du test HPV et le fait d'avoir un col anormal,

Tableau 74 : Test HPV et inflammation ou non du col

Aspect inflammatoire du col	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non	42 (61,8)	09 (28,1)	51 (49,0)
Oui	26 (38,2)	23 (71,9)	49 (51,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

**P= 0,002**

La grande proportion de nos patientes HPV+ (71,9%) avait un col inflammatoire à l'examen clinique, Nous avons trouvé une association statistiquement très significative entre la positivité du test HPV et le fait d'avoir un col inflammatoire,

### 17. Durée d'évolution de l'infection à VIH

Tableau 75 : Test HPV et durée d'évolution de l'infection à VIH

Durée d'évolution VIH	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
<1	6 (8,8)	8 (25,0)	14 (14,0)
2-5	39 (57,4)	16 (50,0)	55 (55,0)
6-10	15 (22,1)	3 (9,4)	18 (18,0)
>10	8 (11,8)	5 (15,6)	13 (13,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La majorité des patientes HPV+ (75%) avaient une durée d'évolution de l'infection à VIH depuis plus de deux ans, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la durée d'évolution de l'infection à VIH,

### 18. Classification des patientes selon la définition CDC de l'infection VIH

Tableau 76 : Test HPV et classification CDC

Classification CDC	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Catégorie A	14 (20,6)	02 (6,3)	16 (16,0)
Catégorie B	02 (2,9)	02 (6,3)	04 (4,0)
Catégorie C	52 (76,5)	28 (87,5)	80 (80,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La majorité de nos patientes HPV+ sont en catégorie C de la classification CDC soit un taux de 87,5%, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la classification CDC de l'infection à VIH,



## 19. Taux des lymphocytes T CD4

Tableau 77 : Test HPV et taux des lymphocytes T CD4

Taux CD4	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
< 200	00 (0,0)	13 (40,6)	13 (13,0)
200-500	19 (27,9)	10 (31,3)	29 (29,0)
> 500	49 (72,1)	09 (28,1)	58 (58,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

***P=0,000 Différence très significative***

71,9% de nos patientes HPV+ avaient un taux de CD4 < 500/ mm<sup>3</sup>

Les malades qui avaient un taux de CD4 < 200/ mm<sup>3</sup> étaient toutes HPV+

Nous avons constaté un lien statistiquement très significatif entre la positivité du test HPV et le taux bas des lymphocytes T CD4,

## 20. Charge virale plasmatique du VIH

Tableau 78 : Test HPV et charge virale plasmatique du VIH

Charge virale (Log)	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Indéetectable	41 (60,3)	14 (43,8)	55 (55,0)
1,50-2,50	18 (26,5)	07 (21,9)	25 (25,0)
2,51-3,50	04 (5,9)	01 (3,1)	05 (5,0)
3,51-4,50	02 (2,9)	04 (12,5)	6(6,0)
>4,50	03 (4,4)	06 (18,8)	9 (9,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

***P=0,04 DS***

La grande proportion de nos patientes avec charge virale VIH indétectable étaient négatives pour le test HPV,

56,3 % de nos patientes HPV+ avaient une charge virale VIH détectable à plus de 1,50 log. Nous avons constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPV et la valeur élevée de la charge virale plasmatique VIH.

## 21. Comorbidités

### 21.1. HTA

**Tableau 79 : Test HPV et HTA**

HTA	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	07 (61,8)	03 (09,4)	10 (10,0)
Non	61 (89,7)	29 (90,6)	90 (90,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

La grande majorité de nos patientes HPV+(90,6%) n'avaient pas d'HTA. Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et l'HTA,

### 21.2.Diabete

**Tableau 80 : Test HPV et diabète**

Diabète	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	01 (1,5)	02 (6,3)	03 (3,0)
Non	67 (98,5)	30 (93,8)	97 (97,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*p> 0,05 DNS*

Seulement 2 malades soit 6,3% de nos patientes HPV+ sont diabetiques, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le diabète,

### 21.3. Lymphome

**Tableau 81: Test HPV et lymphome**

Lymphome	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	00 (0,0)	01 (3,1),	01 (1,0)
Non	68 (100)	31 (96,9)	99 (99,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*p>0,05 DNS*

Une seule patiente HPV+ avait un lymphome, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le lymphome

### 21.4. Asthme

**Tableau 82 : Test HPV et asthme**

Asthme	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	01 (1,5)	00 (00,)	01 (1,0)
Non	67 (98,5)	32(100)	99 (99,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

Nous n'avons pas de patientes HPV+ asthmatiques,

## 21.5. Hépatite virale C

Tableau 83 : Test HPV et Hépatite virale C

Hépatite C	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	00 (0,0)	01 (3,1),	01 (3,0)
Non	68 (100)	31 (96,9)	99 (97,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

Une seule patiente HPV+ avait une hépatite C, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et le fait d'avoir une hépatite C

## 21.6. Hypothyroïdie

Tableau 84 : Test HPV et hypothyroïdie

Hypothyroïdie	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	03 (4,4°)	00 (0,0),	03 (3,0)
Non	65 (95,6)	32 (100)	97 (97,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

L'hypothyroïdie n'a été objectivée chez aucune nos patientes HPV+,

21.7. Thyroïdite d'Hashimoto

Tableau 85 : Test HPV et thyroïdite d'Hashimoto

Hashimoto	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	01 (1,5)	00 (0,0),	01 (1,0)
Non	67 (98,5)	32 (100)	97 (97,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

La thyroïdite d'Hashimoto n'a été objectivée chez aucune des patientes HPV+,

21.8. Psoriasis

Tableau 86 : Test HPV et psoriasis

Psoriasis	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	01 (1,5)	00 (0,0),	01 (1,0)
Non	67 (98,5)	32 (100)	97 (97,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

Le psoriasis n'a été objectivé chez aucune des patientes HPV+,

## 21.9. Maladie de Crhon

Tableau 87 : Test HPV et maladie de Crhon

Crhon	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	00 (0,0)	01 (3,1),	01 (1,0)
Non	68 (100)	31(96,9)	99 (99,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

La seule malade qui avait la maladie de Crhon était HPV+,

Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la maladie de Crhon,

## 21.10. Tuberculose ganglionnaire

Tableau 88 : Test HPV et tuberculose ganglionnaire

Tuberculose ganglionnaire	Test HPV		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Oui	00 (0,0)	01 (3,1),	01 (1,0)
Non	68 (100)	31 (96,9)	99 (99,0)
<b>Total</b>	<b>68(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>100(100)</b>

*P>0,05 DNS*

La seule malade qui avait la tuberculose ganglionnaire était HPV+, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et la tuberculose ganglionnaire,

## Etude descriptive et corrélation concernant le test HPVHR

Tableau 89 : HPVHR, Positif ou négatif

HPV HR	FA	%
Positif	32	100
Négatif	00	00
Total	32	100

La totalité de nos patientes HPV+ avaient au moins un HPVHR soit un taux de 100%,

### 1. Test HPVHR et âge

Tableau 90 : Test HPVHR et âge

Age	HPV-HR		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
16 –30	07 (10,3)	03 (9,4)	10 (10,0)
31- 45	37 (54,4)	15 (46,9)	52 (52,0)
46 -60	18 (26,5)	09 (28,1)	27 (27,0)
> 60	06 (8,8)	05 (15,6)	11 (11,0)
Total	68 (100)	32 (100)	100 (100)

*P>0,05 DNS*

46,9% de nos patientes HPVHR+ appartenait à la tranche d'âge de 31-45 ans qui est la tranche la plus sexuellement active, Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPVHR et l'âge des patientes,

## 2. Test HPVHR et aspect clinique du col

Tableau 91 : Test HPVHR et aspect clinique du col

Aspect du col	HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Anormal	26 (38,2)	23 (71,9)	49 (49,0)
Normal	42 (61,8)	9 (28,1)	51 (51,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P=0,02 DS*

La majorité des femmes HPVHR+ avaient un col anormal à l'examen clinique soit un taux de 71,9%, Nous avons trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPVHR et le fait d'avoir un col anormal,

## 3. Test HPVHR et taux de CD4

Tableau 92 : HPVHR et la moyenne du taux des lymphocytes T CD4

Taux CD4	HPVHR	
	Négatif	Positif
Nombre de femmes	68	32
Moyenne	795,08	424,71
Ecart-type	49,60	63,38

La moyenne du taux des lymphocytes T CD4 chez les femmes HPVHR est presque deux fois moins que celle observée chez les femmes HPV négatives,



Tableau 93 : HPVHR et le taux des lymphocytes T CD4

Taux CD4	HPVHR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
< 200	00 (0)	13 (40,6)	13 (13,0)
200-500	19 (27,9)	10 (31,3)	29 (29,0)
> 500	49 (72,1)	9 (28,1)	58 (58,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P=0,000 différence très significative*

72% des patientes HPVHR avaient un taux des lymphocytes TCD4 < 500/ mm<sup>3</sup>, Nous avons constaté un lien statistiquement très significatif entre la positivité du test HPVHR et le taux bas des lymphocytes T CD4,

#### 4. Test HPVHR et charge virale plasmatique du VIH

Tableau 94 : Test HPVHR et charge virale plasmatique du VIH

Charge virale (log)	Test HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Indéetectable	41 (60,3)	14 (43,8)	55 (55,0)
1,50-2,50	18 (26,5)	07 (21,9)	25 (25,0)
2,51-3,50	04 (5,9)	01 (3,1)	05 (5,0)
3,51-4,50	02 (2,9)	04 (12,5)	06 (6,0)
>4,50	03 (4,4)	06 (18,8)	09 (9,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P= 0,04 DS*

56,3% de nos femmes HPVHR avaient une charge virale plasmatique VIH,déetectable à plus de 1,5 log, Nous avons constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et la valeur élevée de la charge virale plasmatique du VIH,

## 5. Test HPVHR et FCU

Tableau 95 : Test HPVHR selon la normalité ou non du frottis

FCU	Test HPV-HR		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Anormal	40 (58,8)	26 (81,3)	66 (66,0)
Normal	28 (41,2)	06 (18,8)	34 (34,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P=0,02 DS*

La grande proportion des femmes HPVHR + avaient un col utérin anormal au FCU soit 81,3%, Nous avons constaté une association statistiquement significative entre la positivité du test HPVHR et le résultat normal ou anormal du FCU,

### 5.1. Test HPVHR FCU inflammatoire

Tableau 96 : Test HPVHR et FCU inflammatoire

FCU	Test HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non inflammatoire	36 (52,9)	08 (25,0)	44 (44,0)
Inflammatoire	32 (47,1)	24 (75,0)	56 (56,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P=0,009*

La majorité des patientes HPVHR+ soit 75% avaient un frottis inflammatoire, Nous avons constaté un lien statistiquement très significatif entre la positivité du test HPVHR et l'aspect inflammatoire au FCU,

### 5.2. Test HPVHR et FCU bas grade

Tableau 97 : Test HPVHR et FCU bas grade

Bas grade	Test HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non	59 (86,8)	28 (87,5)	87 (87,0)
Oui	9 (13,2)	4 (12,5)	13 (13,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P > 0,05$  DNS

Seulement 4 patientes HPVHR+ avaient un frottis de bas grade soit un taux de 12,5%. Nous n'avons pas constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et le FCU bas grade,

### 5.3. Test HPVHR et FCU haut grade

Tableau 98 : Test HPVHR et FCU haut grade

haut grade	Test HPVHR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non	67 (98,5)	28 (87,5)	95 (87,0)
Oui	1 (1,5)	4 (12,5)	5 (5,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P = 0,01$  DS

Seulement quatre malades HPVHR+ avaient un FCU de haut grade soit un taux de 12,5%, Nous avons constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et le FCU haut grade,

#### 5.4. Test HPVHR et FCU ASC-US

Tableau 99 : Test HPVHR et FCU ASC-US

ASC-US	Test HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Non	62 (91,2)	28 (87,5)	90 (90,0)
Oui	06 (8,8)	04 (12,5)	10 (5,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

$P > 005$

Seulement quatre malades HPVHR+ avaient un FCU ASC-US soit un taux de 12,5%, Nous n'avons pas constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et le FCU ASC-US,

#### 6. Test HPVHR et colposcopie

Tableau 100 : Test HPVHR et résultats de la colposcopie

Colposcopie	Test HPV-HR		Total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Anormal	08 (44,4)	12 (92,3)	20 (64,5)
Normale	10 (55,6)	01 (7,7)	11 (35,5)
<b>Total</b>	<b>18 (100)</b>	<b>13 (100)</b>	<b>31 (100)</b>

$P=0,006 DS$

L'immense majorité de nos patientes HPVHR+ avaient un résultat anormal de la colposcopie soit un taux de 92,3%. Nous avons constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et le résultat anormal de la colposcopie,

7. Test HPVHR et histologie

Tableau 101 : Test HPVHR et histologie normale ou anormale

Histologie	Test HPV-HR		Total
	Négatif	positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
Anormal	50 (73,5)	19 (59,4)	69 (69)
Normale	18 (26,5)	13 (40,6)	31 (31,0)
<b>Total</b>	<b>68 (100)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P>0,05 DNS*

La grande proportion de nos femmes HPVHR+ avait un examen anatomopathologique anormal soit un taux de 59,4%, Nous n'avons pas constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVHR et les résultats de l'étude histologique,

8. Test HPVBR et taux des lymphocytes T CD4

Tableau 102 : Test HPVBR et taux des lymphocytes T CD4

Taux CD4	HPVBR		total
	Négatif	Positif	
	FA (%)	FA (%)	FA (%)
< 200	11 (12)	02 (25)	13 (13,0)
200-500	27 (29,3)	02 (25)	29 (29,0)
> 500	54(58,7)	4 (501)	58 (58,0)
<b>Total</b>	<b>92 (100)</b>	<b>08 (100)</b>	<b>100 (100)</b>

*P> 0,05*

50% de nos patientes HPVBR avaient un taux des lymphocytes T CD4 < 500/ mm<sup>3</sup> .Nous n'avons pas constaté un lien statistiquement significatif entre la positivité du test HPVBR et le taux des CD4,

## **V. Discussion.**

Pour rappel, dans le monde de nombreuses études sur l'infection à HPV ont été menées dans plusieurs pays au début des années 1990, soit peu de temps après la caractérisation du HPV, Elles ont permis d'établir la circulation du HPV et surtout des HPVHR chez la population générale,

Il a fallu attendre les années 1990 soit dix ans après l'enregistrement du premier cas d'infection à VIH pour que les premières études soient réalisées,

En Algérie, les premiers travaux publiés sont ceux de D, Hamouda (2005 et 2011) qui a estimé la prévalence du HPV chez les femmes mariées non infectées par le VIH provenant de la population générale d'Alger

En 2016, un seul travail effectué par N, Masdoua à Tlemcen, a concerné l'étude des infections HPV chez les femmes ayant des facteurs de risque dont 32 étaient infectées par le VIH,

Actuellement, les données précises sur la prévalence de l'infection génitale à HPV dans la population infectée par le VIH en Algérie en général et à Sétif en particulier sont inexistantes,

Actuellement, cette étude portant sur l'infection génitale liée à l'HPV chez la femme VIH dans notre région est une nécessité pour deux raisons :

- 1) Eclaircir d'abord la situation locale actuelle, Surtout que la wilaya de Sétif 2<sup>ème</sup> wilaya par le nombre d'habitants (deux million) après Alger, est un carrefour d'émigration traditionnelle, De plus, recevant les malades VIH de plusieurs autres wilayas,
- 2) Etablir le point de départ pour de futures études complémentaires sur l'infection génitale liée à HPV chez le sujet VIH ; plus particulièrement chez la femme,

## **1. Caractéristiques de la population d'étude**

### **Caractéristiques sociodémographiques et antécédents médicaux des femmes**

L'étude a porté sur 100 femmes consentantes vivant avec le VIH, Deux patientes avaient un antécédent familial de carcinome du col utérin, L'âge des femmes variait entre 24 et 76 ans, La moyenne d'âge était de 43,58 ans, La tranche d'âge 31-45 ans était la plus représentée avec un taux à 52%, Les femmes non scolarisées représentaient 26% contre 31% qui ont fait l'école primaire, 32% l'école secondaire et 11% avaient un niveau supérieur universitaire,

La majorité des femmes étaient mariées 53%, 2% étaient célibataires ; 31% étaient veuves et 14% divorcées, Sur les 100 patientes, 88% étaient des femmes au foyer,

Sur le plan résidence, nos patientes proviennent de plusieurs wilayas du pays dont 26% résident dans la wilaya de Sétif,

Dans notre série : on note l'absence d'antécédents médicaux dans 81 % des cas, soit dans 81 observations, 19% des patientes, soit 19 cas avaient des antécédents médicaux type :

- HTA : chez 10 patientes
- Diabète : chez trois patientes
- Lymphome : chez une patiente
- Asthme chez une patiente
- Hépatite C : chez une patiente
- Hypothyroïdie : chez une patiente
- Thyroïdite d'Hashimoto : chez une patiente
- Maladie de Crohn : chez une patiente
- Psoriasis : chez une patiente
- Tuberculose ganglionnaire : chez une patiente,

### **Caractéristiques de l'infection à VIH chez la population étudiée**

Selon la classification CDC de l'infection à VIH, la catégorie A était notée chez 16 patientes (**16%**), la catégorie B chez 04 patientes (**4%**), et la catégorie C chez 80 patientes (**80%**), Le VIH 1 concernait toutes les patientes,

100% de nos patientes étaient sous traitement antirétroviral, La durée moyenne d'évolution de l'infection à VIH variait de 6 mois à 19 ans avec une moyenne de 4,8 et un écart type de 4,44 ans lors de l'inclusion dans l'étude,

Au moment du prélèvement, les patientes étaient peu immunodéprimées leur statut immuno-virologique était bon puisque plus de 50% d'entre elles avaient un taux des lymphocytes T CD4 > 500/mm<sup>3</sup> et plus de 50% une charge virale VIH indétectable, En effet, 58% des femmes avaient des taux des lymphocytes T CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>, 29% entre 200 et 500/mm<sup>3</sup> contre seulement 13% < 200/mm<sup>3</sup>, La moyenne du taux des lymphocytes T CD4 est de 677,08 avec un minimum de 41 et un maximum de 2227 et un écart type de 428,70,

La moyenne de la charge est de 2,93 Log avec un minimum de 1,60 et un maximum de 6,27 Log,

45% de nos patientes avaient une charge virale (CV) VIH plasmatique détectable, En effet ; 25% avaient une CV entre (1,50 – 2,50,) 5% une CV entre (2,51-3,50), 6% avaient une CV entre (3,51-4,50) et 9% avaient une CV >4,50 Log

55% des patientes avaient une charge virale VIH indétectable au moment de l'inclusion, ce qui témoigne d'un bon contrôle virologique et donc d'une bonne observance thérapeutique des patientes,

### **Caractéristiques comportementales et sexuelles des femmes**

L'âge au premier rapport sexuel variait entre 12 ans et 41 ans avec une moyenne à 22,81 ans et un écart type à 5,66, Plus de la moitié des femmes (53%) ont eu leur premier rapport sexuel à un âge supérieur à 20 ans contre 37%, entre 15 et 20 ans, et seulement 5% qui l'ont eu avant 15 ans, 77% de nos patientes avaient un partenaire infecté par le VIH, La quasi-totalité des femmes (57%) disent n'avoir qu'un seul partenaire sexuel, Seulement 3 patientes avaient entre 3 à 4 partenaires, 6 femmes (6%) ont déclaré avoir contracté au moins 1 infection sexuellement transmissible au cours de leur vie, parmi elles 4 patientes étaient HPV+ (12,5%) contre seulement 2 HPV- (2,9%).

Le nombre de grossesses variait entre une à 12 grossesses avec une moyenne de 3,6 (écart type 2,78), 54% de nos patientes étaient des multipares.

Les nullipares (c'est-à-dire : femmes qui n'ont jamais eu de grossesse) représentaient 10%,

La proportion des femmes fumeuses était de 4%, Trois femmes fumeuses sur quatre avaient un HPVHR,



La moitié des femmes prenaient une contraceptive orale,

### **Lésions HPV-induites**

Un examen clinique était systématiquement réalisé au moment du prélèvement pour génotypage HPV, Il était anormal chez 53 des patientes, Des condylomes vulvaires ont été retrouvés chez deux patientes (2%), Quatre patientes (4%) avaient des condylomes anaux ,L'examen au speculum retrouvait un col utérin inflammatoire chez 49% de femmes, Il en ressort que plus de 50% des femmes avaient un examen clinique anormal au moment du prélèvement HPV, Ce chiffre justifie que l'examen clinique des organes génitaux soit systématique chez toutes les patientes et particulièrement quand elles sont infectées par le VIH,

### **2. Prévalence de l'infection à HPV, distribution des génotypes à haut risque et bas risque**

La prévalence globale de l'infection à HPV dans cette étude était **de 32%** (32/100),

Il s'agit dans tous les cas d'un HPVHR, Parmi les 32 femmes HPVHR, huit (25%) avaient une infection associée à un ou plusieurs HPVBR,

Les HPVHR les plus prédominants se répartissent comme suit : le HPV 52 est le plus prédominant avec un taux de 25%, viennent ensuite les HPV16, 18 et 58 avec un taux de 15,62%, les HPV31 et 56 avec un taux de 12,5%, et les HPV35, 51,59 et 66 avec un taux de 9,37%,

Le génotype retrouvé chez la patiente qui avait le carcinome épidermoïde était le génotype 16,

Chez les patientes ayant cliniquement une lésion HPV induite aucun HPV n'a été retrouvé chez celles qui avaient des condylomes anaux (4%), par contre les 2 femmes qui avaient les condylomes vulvaires elles étaient toutes deux HPV+, Une femme avait une infection unique par le HPV16, et l'autre avait une infection multiple par des HPVHR et par des HPVBR, HPV35, HPV53, HPV66, HPV42, HPV54, HPV61, HPV81,

Lorsque l'on s'intéresse aux patientes porteuses d'un HPVHR (HPV 16, 18, 33, 35, 38, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 66, 70 et 73), avec une cytologie anormale au FCU on observe que 71,9 % des patientes qui ont un col inflammatoire à l'examen clinique sont porteuses d'au moins un HPVHR,

Les patientes ayant une dysplasie de bas grade, de haut grade ou bien des lésions de type ASC-US avaient au moins un HPVHR dans 12,5%

Le HPV42 (11,11 %) ; le HPV54, HPV62 et HPV CP6108 étaient les plus fréquents chez les femmes HPVBR,

Les HPV 6 et 11 sont considérés comme à BR et fréquemment responsables des condylomes muqueux, Nous n'avons pas trouvé le HPV 6 quel que soit l'aspect du frottis (normal ou anormal),

Il est à noter qu'un seul cas de carcinome invasif a été diagnostiqué dans cette étude,

### **Distribution des génotypes d'HPV dans les infections uniques et multiples**

Les infections uniques et multiples partageaient le même taux de 50% chacune (16/32), Le nombre de génotypes retrouvé par femme variait entre 1 et 7 génotype,

- Dans les infections multiples : le nombre de génotypes variait de 2 à 7 avec une moyenne de 3,3 génotypes et un écart type de 1,44, 5 cas (31,25%) étaient des infections à deux génotypes, 6 cas (37,5%) des infections à trois génotypes, 3 cas (18,75) des infections à quatre génotypes, un seul cas à six génotypes (6,25 %) et une seule infection à sept génotypes (6,25) (**tableau 45**),

Les génotypes 52 et 18 étaient les plus retrouvés chez 5 (9,43%) et 4 (7,54%) patientes respectivement suivis par le HPV 56 et HPV 58 retrouvés chez 3 patientes (5,66%), Le HPV16 a été retrouvé seulement chez 2 patientes (3,77%),

Les infections multiples mixtes avec les types HPVHR et HPVBR représentaient 50% des infections multiples

Des infections avec seulement des HPVHR ont été observées également représentant 50% de l'ensemble des infections multiples (Tableau 46)

- Dans les infections uniques : tous les HPV sont de type HR, Le génotype HPV16 et le HPV52 étaient les plus prédominants retrouvés chez 3(18,75%) malades chacun, suivis par le HPV31 et le HPV58 retrouvés chez 2 (12,5%) malades chacun, Les génotypes HPV18, HPV33, HPV35, HPV51, HPV59 sont retrouvés chacun une seule fois soit dans 6,25% des cas,

- Nous avons remarqué que le génotype 52 était le plus fréquemment retrouvé aussi bien dans les infections uniques que dans les infections multiples,

### **Répartition des HPV selon la cytologie,**

Le frottis cervico-utérin (FCU) était anormal chez 66 femmes (66 %), avec un taux de 81,3% chez la population HPV+, [lien significatif p-0,02 ; OR : 0,33 IC à 95 %, 0,12 % - 0,90 %)),

- Le FCU était inflammatoire pour 56 femmes (66,7%), avec un taux de 75%(24 malades) dans la population HPVHR+ (association significative [p- 0,009 ; OR : 3,37 : IC à 95%, 1,33%-8,56, %).

12 Types HPVHR associés à 10 types HPVBR ont été isolés dans les FCU inflammatoires, Les infections uniques ont été décelées dans 14 cas (87,5%), Les infections multiples avec les types HPVHR et HPVBR ont été observées chez 10 cas (62,5%), Les types HPVHR étaient les plus prédominants avec HPV52 (12,5%), HPV16 (10,4%), HPV18,31,58 (8,3%) et les HPV56- et 59 (6,3 %),

- Des lésions dysplasiques de bas grade (LSIL) ont été observées chez 13 femmes (15,5 %) avec 4 cas (12,5%) dans la population HPVHR + (association non significative p-0,91 ; OR 0,93 ; IC 95%, 0,26%-3,30%),

5 Types HPVHR associés à 4 types d'HPVBR ont été isolés dans le FCU bas grade

Nous avons trouvé 1 cas d'infection unique (6,3%) associée à 3 cas (18,8%), d'infections multiples avec des types HPVHR et HPVBR avec présence des génotypes, HPV52 (20%), HPV16 (10%), HPV35 (10%) HPV53 (10%), HPV56 (10%), HPV66 (10%), HPV42 (10%), HPV54 (10%), HPV61 (10%), HPV81 (10%),

- Les lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) ont été observées chez 5 femmes (6%), 4 cas (12,5%) dans la population HPVHR : association significative ; p-0,018 ; OR, 9,57 : ICà95% 1,02%-89,48 %;)

- Nous avons trouvé 6 types HPVHR, associés à un seul type HPVBR, 3 Cas d'infection unique ont été observées (18,8%) avec 1 cas d'infection multiple (6,30%), Les génotypes de type HPVHR étaient présents dans 12,5%, les HPV16 et HPV31 étaient les plus prédominants suivis par les HPV18 et HPV56, Un seul génotype BR était présent à savoir le HPV62

- Des lésions ASC-US ont été constatées chez 10 patientes (11,9%) dont 4 cas (12,5%) dans la population HPVHR+ ; association non significative p-0,56 ; [OR : 1,47 ;( IC à 95%, 0,38%-5,64%)],

Nous avons trouvé 7 types HPVHR, associés à 2 types HPVBR,

2 Cas d'infection unique ont été observés (12,5%) avec 2 cas d'infection multiple (12,5%), Les génotypes de type HR étaient les plus fréquents (77,8%) HPV26, HPV HPV 66, HPV 33, HPV 52, HPV 18, HPV 58, HPV 73)

- En frottis normal, 2 cas d'infection unique ont été observés(12,5%) avec 4 cas d'infection multiple(25%), Les génotypes de types HPVHR étaient prédominants, 10HPVHR (18,26,33,,35,51,52,53,56 ,58,73) contre 2HPVBR ( 42, 6108)

Dans le frottis normal, la prévalence du HPVHR était de 18,8 % ceci est le témoin que même en cas de frottis normal l'infection HPV ne peut pas être exclue,

### **Colposcopie et histologie**

La colposcopie était réalisée chez 31 patientes (31%), 40,6% des femmes qui ont eu une colposcopie avaient un HPVHR, elle était anormale chez 20 patientes (64,5%)

L'association est statistiquement significative entre les résultats de la colposcopie et l'infection HPVHR [ $P0,006$  [OR ; 0,06 ; (ICà95% ; 0,07%-0,62%)]

Nous avons trouvé 8 cas de TAG I soit 40% et 12 cas de TAG II soit 60%,

L'étude anatomo-pathologique retrouvait respectivement 19 cas de cervicite chronique ,3 cas de CIN2 (dysplasie modérée), 1 cas de carcinome in situ, 2 cas de CIN 1(dysplasie légère) et 1 cas de CIN 3 (dysplasie sévère)

La patiente qui avait le cancer épidermoïde in situ avait bénéficié d'une hystérectomie radicale avec annexectomie,

### **3. Prévalence de l'infection HPVHR et facteurs de risque**

Plusieurs publications ont montré que les femmes infectées par le VIH présentaient un taux d'infection et de persistance sept fois plus élevé de HPVHR, [179]

En Algérie parmi les premières études visant à estimer la prévalence du HPV on trouve celui de D,HAMMOUDA et al à Alger qui ont porté sur 759 femmes mariées non infectées par VIH âgées entre 15 et 65 ans provenant de la population générale, Ils ont trouvé une prévalence de 6,3 %, Les HPVHR étaient majoritaires avec un taux de prévalence de 4,0 %, [180, 181]

Dans notre étude, la prévalence de l'infection HPV est de 32%, Dans 100%, Il s'agissait des HPVHR,

La seule étude concernant l'étude de l'infection génitale à HPV chez la femme VIH a été mené par MASDOUA et al en 2016 à Tlemcen Sur un effectif de 32 patientes VIH1, la

prévalence était estimée à 41,4% chez cette population. Les génotypes les plus fréquemment retrouvés étaient de type HR à savoir le HPV16 et le HPV53 qui étaient majoritaires (25%), le HPV52(20%) les HPV51 et le HPV35 (16%),[16]

Dans notre étude, le type HPVHR le plus prédominant était le HPV 52 (25%), suivi respectivement par le HPV16, HPV 18 et HPV58 (15,62%) , HPV31 et HPV 56 (12,5%), et les HPV35, HPV 51, HPV 59 ,HPV 66 (9,37%),

Le génotype retrouvé chez la patiente qui avait le carcinome épidermoïde était le génotype 16,

Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés par :

- Quelavoine Aubéline et al qui ont mené une étude de prévalence des HPV chez 60 patientes infectées par le VIH au CHU-Hospices de Lyon, ont constaté eux aussi la prédominance du HPV52 avec un taux de 15%, [182]
- Dartel et al en Tanzanie également ont constaté la prédominance du HPV52 mais avec un taux de 4,3%, beaucoup plus bas que le taux de notre étude ; [183]
- Didlot et al au Burkina faso ont trouvé eux aussi que le HPV 52 était majoritaire avec un taux de 14,7%, inférieur à notre taux :, [184]
- Par contre nos données diffèrent de celles observées par Heard et al, pour qui le HPV prédominant était le HPV16 suivi par les HPV 51, HPV 53, HPV 56 et HPV31, [71]

Ces différences peuvent s'expliquer par le fait qu'il s'agit de deux populations résidant dans des régions différentes,

Il est bien établi que, la prévalence des multi-infections est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH [183], Dans notre étude nous n'avons pas trouvé une différence dans la prévalence des deux types d'infections uniques ou multiples, Nos résultats sont différents de ceux retrouvés par Garbugliaa et al, et de Dartell et al, qui ont montré que le nombre d'HPVHR était plus important chez les personnes infectées par le VIH (63,33%) que chez les personnes non infectées par le VIH (49,12%) [183, 185],

En analyse uni variée, les facteurs significativement associés à la positivité du test HPV et HPVHR sont : l'âge au premier rapport sexuel, le statut matrimonial veuve, la durée prolongée de la prise de contraception orale, le taux bas des lymphocytes T CD4, le taux élevé de la charge virale VIH et les lésions au frottis cervico-utérin (surtout inflammatoires et haut grade HSIL)

Par ailleurs aucune différence significative dans la positivité du test HPV n'a été observée avec l'âge, le lieu de résidence, la profession, le niveau d'instruction, le nombre de partenaires sexuels, le statut VIH du partenaire notamment en ce qui concerne la polygamie, le tabagisme, l'antécédent d'IST, la prise de contraception orale moins de 2 ans, et la parité

Selon une méta-analyse réalisée par Clifford et al, en 2017 chez des FVVIH ayant des résultats cytologiques normaux, la prévalence de l'infection par le HPV variait considérablement selon les régions, allant de 25 à 34 % en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, jusqu'à 57 %- 64 % en Afrique et en Amérique latine [62] nous allons comparer nos résultats avec ceux des autres pays en commençant par les pays limitrophes la Tunisie et le Maroc puis les autres pays d' Afrique, d'Asie, d'Europe et d'Amérique,

### **3.1. Prévalence et distribution de l'infection HPV et de l'infection HPVHR**

#### **Au Maroc :**

Nous avons trouvé deux études publiées :

- La première étude menée par E,Belglaiiaa et al auprès de 87 femmes vivant avec le VIH dans la région de Souss (sud du Maroc) a fait état d'une prévalence de **39,3 %** proche de ce qui a été observé dans notre étude[74]

- La deuxième étude est celle de Ahd Ouladlalsen et al publiée en 2018 ayant concerné 251 femmes vivant avec le VIH, a retrouvé une prévalence de l'HPV de **74,50 %**, Elle était supérieure à celle retrouvée chez la population générale marocaine qui variait entre 15,7% et 43,1 %), Cette prévalence est plus deux fois supérieure(2,3) que celle retrouvée dans notre étude,

Les types d'HPVHR représentaient 75%, alors que dans notre étude ce taux atteint les 100%, Le HPV58 était le plus prédominant (39,29 %) suivi du HPV18 (10,71 %), du HPV70 (8,93 %), du HPV33 (7,14 %), du HPV6 (6,25 %) et d'autres génotypes (3 %),

Aucun des facteurs sociodémographiques et comportementaux n'était associé à l'infection par le HPV,[75]

**En Tunisie :** aucune étude n'a été faite concernant l'infection génitale à HPV chez la femme vivant avec le VIH, Nous n'avons trouvé que deux études chez des femmes immunocompétentes [186, 187] ,

## **Dans le Monde**

Les HPV sont responsables d'environ 630 000 nouveaux cas de cancers se répartissant en 530 000 cas de cancers du col de l'utérus, 35 000 cas de cancers de l'anus, 29 000 cas de cancers de l'oropharynx, 8500 cas de cancer de la vulve, 13 000 cas de cancers du pénis, 12 000 cas de cancers du vagin, 4400 cas de cancers de la cavité orale et 3800 cas de cancers du larynx [188]

## **En Afrique**

### **Afrique de l'Est**

Notre prévalence est beaucoup plus basse que celle retrouvée en Afrique de l'Est mais la distribution des différents génotypes HR est très proche en tête de file le HPV52 en effet en :

### **En Tanzanie**

Une étude transversale en milieu hospitalier incluant 255 femmes infectées par le VIH, menée entre août et octobre 2014, a trouvé une prévalence HPV de 54,1 %, (IC 95 %: 47-60), Vingt-six génotypes ont été détectés dans diverses combinaisons ; 17 (65,3 %) étaient de génotypes HR, Des génotypes HR ont été détectés chez 124 (48,6 %) femmes, Les génotypes HR les plus couramment détectés étaient le HPV52 (26), le HPV58(21), le HPV35 (20) et le HPV16(14), [189]

### **Au Kenya**

13 études ont été menées incluant 2116 femmes infectées par le VIH, dont 89 avaient un CIC, La prévalence globale des génotypes de HPV et HPVHR chez les femmes infectées par le VIH était de 64 % (95%CI: 50%-77%), Les génotypes de HPVHR les plus répandus chez les femmes présentant une cytologie anormale étaient le HPV16 avec 26% (IC à 95%: 23,0% - 30,0%), suivi par les HPV35 et HPV52, avec 21% (IC à 95%: 18% -25%) et 18% (IC 95%: 15% -21%), respectivement, Chez les femmes avec CIC, les génotypes HPV les plus répandus étaient le HPV 16 (37%; IC 95%: 28% -47%) et le HPV 18 (24%; IC 95%: 16% -33%) [190]

## **Afrique de l'Ouest**

### **Au Togo :**

Notre prévalence est beaucoup plus élevée que celle retrouvée au Togo, En effet, de septembre 2014 à septembre 2015, une étude transversale menée dans deux centres de traitement et de soins pour les personnes vivant avec le VIH publiée en 2019, ayant concernée 221 femmes infectées par le VIH1 les auteurs ont trouvé une prévalence de tout type de HPV et de HPVHR de 22,2 %, (IC à 95 %: 17,1 à 28,2) et de 16,7 % (IC à 95 % : 12,3 à 22,3), respectivement, Cette prévalence est l'une des plus faibles signalées en Afrique subsaharienne,

Les génotypes les plus répandus étaient : HPV18 (8,6 %), HPV 68 (4,1 %) et HPV 62/81 (2,7 %), Seulement 1,3 % (3/221) des participantes ont été infectées par le HPV16, Dans l'analyse de régression, aucun facteur de risque n'a été associé au HPVHR dans cette même étude aucune des données sociodémographiques n'a été associée à la prévalence du HPV[191]

### **Au Nigeria**

Notre prévalence est proche de celle retrouvée par l'équipe Sally N Akarolo-Anthony qui ont mené une étude rentrant dans le cadre de dépistage du cancer du col utérin portant sur 149 femmes vivant avec le VIH, ils ont trouvé que 36 % (53/149) avaient des infections à HPVHR ,Treize types spécifiques de HPVHR ont été détectés, Le type de HPVHR le plus répandu dans la population étudiée était le HPV35 , ce qui représentait 24,5 % (13/53) des infections au HPVHR, [192]

### **Au Burkina Faso**

Notre prévalence est deux fois moins élevée que celle retrouvée dans le travail de Didelot-Rousseau, M,N,, et al 2006, En effet, dans leur travail qui a concerné 379 femmes infectées par le VIH, la prévalence HPV était de 66,1%,Les infections multiples (2-7 types) de HPV ont été observées dans 52,9 % des cas, Comme dans notre étude, le HPV 52 (14,7 %) était le type prédominant, Les autres types de HPV retrouvés étaient, le HPV35 (9,4 %), le HPV 58 (9,4 %), le HPV 51 (8,6 %), le HPV 16 (7,8 %), le HPV31 (7,5 %), le HPV 53 (6,7 %) et le HPV 18 (6,4%)[184],

### **En Afrique du sud**

Notre prévalence figure parmi les prévalences les moins élevées



## **Cape Town**

Une première étude a été menée auprès de 1371 femmes vivant avec le VIH, âgées de 17 à 65 ans, La prévalence du HPV était estimée à 52,4% dans tous les groupes d'âge, Les femmes plus jeunes, âgées de 17 à 19 ans, avaient la prévalence du HPV la plus élevée,

Les HPV 16, HPV 35 et HPV 58 étaient les types de HPVHR les plus fréquents

Le HPV18 était plus fréquent chez les femmes âgées entre 40-65 ans, qu'elles aient ou non des lésions de bas grade, mais il était moins fréquent chez les femmes plus jeunes âgées entre 17-29 ans avec CIN 2 ou 3[193],

- Une deuxième étude faite entre 2006 et 2009 par Mbulawa, Z, et al incluant 277 femmes infectées par le VIH, la prévalence HPV était de 74,0 % (205/277; IC à 95 % : 68,5 à 78,8 %) avec un pic de 86,4 % (38/44; IC à 95 % : 72,9-94,0 %) chez les femmes âgées entre 18 et 25 ans, Ils n'ont pas constaté une diminution de la prévalence avec l'augmentation de l'âge[194],

## **Au Botswana**

Une étude menée auprès de 570 femmes vivant avec le VIH, âgées de 30 à 49 ans inscrites à l'auto-collecte de leur échantillon cervicovaginal pour un test HPVHR par le test Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) a trouvé une prévalence HPVHR de 40,4 % (IC à 95 % et 36,3 à 44,5 %), Les génotypes HPV18, HPV31, étaient prédominants[195],

## **En ASIE**

Quatre études, deux en Inde, une en Chine et une en Israël ont montré une prévalence des HPV ainsi que des HPVHR plus élevée que celle retrouvée dans notre étude, Par contre notre prévalence HPV était beaucoup plus élevée que celle retrouvée dans deux autres études, l'une en Inde, et l'autre en Thaïlande,

## **En Inde**

- Une étude réalisée à Pune par Mane et al en 2012 sur 278 infectées par le VIH, La prévalence HPV était de 52,5 % (146/278), Les génotypes à haut risque étaient présents dans 35,3 % (98/278) des cas, Les génotypes HPV à bas risque étaient présents chez 29,5 %, Il s'agissait dans 50,7 % des cas d'infections multiples,

Le HPV16 prédomine en cas d'infection unique avec 12 %, Il est retrouvé dans 47 % des lésions CIN2 et CIN3, Les génotypes HPVHR par ordre décroissant comprenaient les HPV 16, 56, 18, 39, 35, 51, 31, 59, 33, 58, 68, 45 et le 52[196],

- Une deuxième étude transversale réalisée dans la ville de Mahārāshtra par Joshi et al en 2014 ; sur des FCU de 1109 femmes infectées par le VIH, la prévalence globale a été estimée à 44,8 % avec un taux HPVHR à 41,0 %, La fréquence des infections uniques et multiples des HPVHR était respectivement de 26,7% et de 14,3%,

Les fréquences des infections à HPVHR chez les femmes avec et sans néoplasie cervicale étaient respectivement de 73,5% et 37,6%, Le HPV16 était le génotype le plus fréquent, présent chez 11,5% et 58,5% des femmes présentant une néoplasie intra épithéliale cervicale CIN 2 et 3 respectivement, Les autres types de HPVHR les plus couramment retrouvés dans les lésions CIN 2-3 étaient le HPV31 (22,6 %) ; HPV 56 (13,2 %) ; HPV18 et HPV68 (11,3 %) HPV33,35 et 51 (9,4 %) ; et HPV70 (7,5 %), Les infections multiples à HPV étaient plus fréquentes chez les femmes âgées de moins de 30 ans ou plus de 44 ans, n'ayant pas eu d'avortement, et dont le diagnostic de l'infection à VIH a été fait au cours des 5 dernières années, [197]

- Une autre étude transversale réalisée à l'Est de l'Inde avec comme objectifs la détermination de la prévalence, les types d'infection à HPV ainsi que les facteurs associés à l'infection à HPV et à la cytologie cervicale anormale chez les femmes infectées par le VIH, Cette étude a trouvé que sur les 216 femmes dépistées, 58 soit 26,85 % étaient positives à HPV, dont 56 soit 97% étaient de type HPVHR, Le type de HPV le plus répandu était le HPV16 (7,9 %) ; les autres types non 16 et 18 étaient présents chez 17,6%,

Leur prévalence globale HPV est beaucoup moins élevée que notre prévalence, par contre leur prévalence HPVHR est très proche de la nôtre, Le taux de lymphocytes T CD4  $\leq 350/\text{mm}^3$  était associé à un risque accru d'acquisition du HPV[198]

### **En Chine**

Une étude rétrospective menée par Wang, Q., et al en 2019 a recueilli des données de 183 femmes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral, La prévalence de l'infection HPV était de 43,7% (80/183),La fréquence de la distribution des HPV était similaire à celle retrouvée dans notre étude avec en tête le HPV52, En effet, les trois sous-types de HPV les plus répandus étaient tous des HPV à risque élevé, comprenant le HPV52 dans 33,8 % des cas (27/80), suivi par le HPV58 avec 21,3 % (17/80) et le HPV33 dans 13,75 % (11/80), Environ un tiers (37,5 %, 30/80) des femmes HPV+ avaient un HPVHR, Les coinfections multiples de HPV étaient fréquentes chez cette population (41,3%, 33/80), [199]

### **En Israël**

Une étude menée au sud d'Israël chez 84 femmes infectées par le VIH a retrouvé une prévalence de l'infection à HPV de 58,3 %, Il s'agit dans 40 % de HPVHR (34/84), La cytologie cervicale était anormale chez 17 femmes (20,3%) ; [200]

### **En Thaïlande**

Une étude transversale a été réalisée par Delory et al en 2017 au sein d'une cohorte prospective de 829 femmes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral, La prévalence du HPV était de (26%), Les types les plus fréquents étaient des HPVHR : le HPV52chez 38 cas (5%), le HPV 16c hez 22 cas (3 %) le HPV18 chez 9 cas (1%)

Les HPVHR représentaient un taux de 3%( 21 cas), Celui des HPVBR est de 4%, ,56 cas (26 %) avaient plusieurs génotypes[201],

### **Amérique du nord**

Toutes les études réalisées ont montré une prévalence plus élevée que celle retrouvée dans notre étude

### **Philadelphie Etats-Unis**

Une étude visant à évaluer la fréquence des génotypes du HPVHR dans une population de femmes des Caraïbes vivant avec le VIH a été réalisé en 2014 par Dionne N, Dames et al, elle a concerné 167 femmes, 78 % (130/167) des femmes avaient des infections par le HPVHR, L'infection par leHPV16 et/ou le HPV18 représentait 51%,

Les génotypes les plus fréquents étaient le HPV16, le HPV18 mais aussi le HPV52 et le HPV58,[202]

### **Etas-Unis**

Une étude transversale menée par Ortiz, en 2017 chez 302 femmes vivant avec le VIH a retrouvé une prévalence de l'infection par le HPV de 50,3 %, Les HPVBR étaient identifiés chez 41,1 % des femmes et les HPVHR chez 29,5 %,[203],

### **Amérique Centrale et du SUD**

### **Au Brésil**

5 études ont été réalisées : trois d'entre elles ont rapporté une prévalence globale HPV plus élevée que la nôtre, Par contre dans les cinq études la prévalence HPVHR était beaucoup moins inférieure à celle retrouvée dans notre étude,

- La première étude faite sur des échantillons de 634 femmes infectées par le VIH, testées pour la présence d'une infection par le HPV à l'aide de la technique capture hybride II et de la PCR, La prévalence globale de l'infection par le HPV était de 48 %, Il s'agissait dans 94 % d'un HPVHR, Les facteurs indépendamment associés à l'infection avec le type à risque élevé étaient : le jeune âge (30 ans ; l'utilisation du préservatif lors des derniers rapports sexuels et le taux de Lymphocytes T CD4 < 100 cellules/mm<sup>3</sup>, [204],

- La deuxième étude réalisée par Melgaco et al en 2011 dont l'objectif était de déterminer la prévalence et la relation des génotypes du HPV dans des échantillons de col de l'utérus provenant de 140 femmes infectées par le VIH, La prévalence globale du HPV était de 60,0 %, Les génotypes à haut risque étaient présents chez 54,02 % des femmes, La fréquence des infections multiples était de 20 %, Toutes les infections multiples ont au moins un type HPVHR [205]

- La troisième étude rétrospective longitudinale a été menée du 13 juin 1997 au 18 décembre 2009, incluant 348 femmes, Au cours d'un suivi moyen de 40 mois, la prévalence du HPV était de 68,1 %, 42 femmes (89,4 %) ont développé des lésions CIN1, Aucun cancer du col de l'utérus invasif n'a été identifié, [206]

- La quatrième étude de cohorte menée dans un centre de référence pour les IST/SIDA dans le Nord-Est du Brésil de septembre 2013 à septembre 2015, a concerné 333 femmes infectées par le VIH, La prévalence de HPVHR était de 33,3 %, Le HPV16 était présent dans 5,1 %, le HPV18 dans 3,9 % , D'autres HPVHR ont été identifié (HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66 et HPV68) [207],

- La cinquième étude menée par Teixeira et al en 2018 a concerné 325 femmes vivant avec le VIH, La prévalence de l'infection à HPVHR était de 31,1 %, Les types de HPVHR les plus répandus étaient : HPV56, HPV59 et HPV66 (32,2 %), HPV 35, HPV39 et HPV HPV68 (28,0 %), HPV 52 (21,5 %), HPV16 (19,4 %) et HPV 45 (12,9 %), Parmi les femmes présentant une infection à HPVHR, 43,0 % avaient des infections multiples, [208]

### **Au Mexique**

La prévalence de notre étude est beaucoup moins élevée que celle retrouvée par Volkow, P et al en Mexique 2001 qui était de 69%, Dans cette étude ayant inclus 85 femmes vivant avec le VIH1, l'ADN du HPV a été détecté par PCR dans 69 % des cas, [209]

### **Aux Antilles et en Guyane françaises**

Une étude transversale publiée en 2019 a porté sur 439 femmes infectées par le VIH suivies entre janvier 2011 et mai 2014, La prévalence globale du HPV était plus élevée que celle retrouvée dans notre étude 50,1 %, Par contre notre prévalence HPVHR était beaucoup plus élevée, 100% VS 42 %, Les HPVHR 16, 52, 53 ou 68 ont été trouvés chez 25% à 30% des patientes HVP + [210],

### **En EUROPE**

Notre prévalence est inférieure à celles trouvées dans toutes les études Européennes en effet ;

- Heard et al en 2012 ont mené une étude multicentrique dans 6 centres hospitaliers situés à Dublin, Edimbourg, Londres, Milan, Paris et Varsovie, Cette étude a concerné 518 femmes infectées par le VIH suivies pour des soins gynécologiques,

La prévalence de HPVHR était estimée à 49,5 % (46,3 à 52,8 %), 10,2 % pour le HPV16 et 4,3 % pour le HPV 18, La prévalence augmente avec la profondeur de l'immunodépression, Des infections multiples ont été détectées dans 26,8% des cas, Des génotypes HPVHR ont été détectés dans 34,9% des cas avec cytologie normale, Dans 77,2% des cas avec les lésions de type (ASCUS/LSIL) et dans 90,8% de cas dans les frottis de type (HSIL), La prévalence du HPV16 dans les lésions HSIL était de 38,5 %, viennent ensuite les trois types HPVHR les plus courants ayant des taux de prévalence de 19,2 % (HPV 58 et HPV 53) et 16,6 % (HPV52),[211]

### **Italie**

Notre prévalence est bien moins élevée que celles rapportées par les différentes études menées en Italie

Une forte prévalence de l'infection par le HPV chez les femmes infectées par le VIH a été signalée par Garbuglia et al, Le HPV a été détecté chez 244/553 soit 44,1 % des patientes, Les infections multiples ont été observées dans 44,4 % des cas, impliquant plus fréquemment les HPVHR que les HPVBR (OR 12,8, p-00001),[185],

- Une autre étude faite par Edoardo Tartaglia et al en 2017 chez 50 femmes a retrouvé une prévalence globale de l'infection HPV de 48 %, Les plus fréquents des génotypes étaient : HPV 16, HPV 31, HPV 52, HPV 58, HPV 66, HPV 73 et HPV 89,[212]

Toutes ces études montrent que la prévalence de l'infection à HPV chez les femmes infectées par le VIH en Afrique et partout dans le monde varie selon le pays et le profil de la population étudiée,

### **3.2. Facteurs de risque liés à l'infection par le HPV et le HPVHR**

Les facteurs de risque les plus reconnus d'acquisition et de persistance de l'infection à HPV et surtout à HPVHR dans la littérature sont l'âge jeune du premier rapport sexuel et la multiplicité des partenaires, en association avec la parité (nombre de grossesses) le tabagisme, la contraception orale et le degré de l'immunodépression

Dans notre étude 32 patientes étaient porteuses d'au moins un génotype haut risque,

L'analyse univariée a mis en évidence une association statistiquement significative entre l'infection à HPV et l'âge précoce au premier rapport sexuel, le statut marital veuve, la durée prolongée de prise de la contraception orale ; le taux bas des lymphocytes T CD4, l'élévation de la charge virale plasmatique du VIH et le frottis cervico-utérin inflammatoire et haut grade HSIL,

Les autres facteurs étudiés (l'âge, le lieu de résidence, la profession, le niveau d'instruction le nombre de partenaires sexuels le statut VIH du partenaire et sa polygamie, le tabagisme, l'antécédent d'IST, la prise de contraception orale, la parité la durée de l'infection par le VIH, traitement antirétroviral,) dans cette étude ne sont pas liés au risque d'être infecté par le HPV ou bien le HPVHR,

#### **1. Age :**

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 31-45 ans, L'analyse de la prévalence du portage d'HPV en fonction de l'âge a montré une prévalence HPV et HPVHR plus élevée (46,9 %) dans cette tranche,

La tranche d'âge la plus représentée peut s'expliquer par le fait que c'est un âge où les femmes sont le plus sexuellement actives, Ces résultats sont presque similaires aux caractéristiques obtenues par Atashili et al au Cameroun, [213],

Nos résultats ne s'accordent pas avec ceux de Mbulawa, et al en Afrique du sud qui avaient constaté une forte prévalence chez les femmes âgées entre 18 et 25 ans, Ils n'ont pas constaté une diminution de la prévalence avec l'augmentation de l'âge[194],

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé un lien statistiquement significatif entre l'âge des patientes et l'infection HPV ou HPVHR ( $p = 0,755$ ),

Nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés par l'équipe marocaine qui a trouvé également une prévalence plus élevée de l'infection par le HPV chez les femmes du groupe d'âge [30-40] mais avec un taux plus élevé de

79,5 % mais sans association significative [75]

Nos données sont en accord également avec les résultats de cette équipe marocaine qui ont confirmé le fait que l'infection à HPV est plus fréquente chez les femmes de moins de 34 ans,

Beatriz Grinsztejn et al au Brésil ont montré que l'infection HPV était associée au jeune âge < 30 ans[204],

La diminution de la prévalence après 40 ans confirme le caractère transitoire de l'infection à HPV, comme mentionné dans plusieurs études[214], Par contre l'apparition du deuxième pic dans la tranche d'âge 40-44ans, correspondant probablement soit à une réinfection, soit à une réactivation d'une infection latente, ou encore une primo-infection[214], Ce résultat est comparable à celui d'une méta-analyse publiée par Sanjosé et al., 2007, qui a trouvé également deux pics dont le premier avant 34 ans et le deuxième entre 45 et 54 ans[215],

Ces deux pics sont retrouvés même chez les femmes non infectées par le VIH, En effet, dans l'étude de Bruni 2010 [216] , menée auprès de femmes non infectées par le VIH qui a montré que la distribution du HPV par âge présentait un premier pic à un âge plus jeune (<25 ans) et un rebond à un âge plus avancé ( $\geq 45$  ans),

Au Togo, la prévalence du HPV et du HPVHR était plus élevée après 50 ans, plus du tiers (37,1 %) [217], Des résultats similaires ont été rapportés dans une méta-analyse par Bruni et al., où un pic s'est produit après 45 ans en Amérique du Sud et Centrale et après 55 ans en Afrique de l'Ouest[216]

En Côte d'Ivoire, une augmentation de l'infection par le HPVHR a été observée chez les femmes infectées par le VIH après l'âge de 50 ans [218][

Par ailleurs, la prévalence du HPV atteint un pic en dessous de 25 ou 35 ans et diminue avec l'âge en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne, en Argentine, en Corée et à Lampang, en Thaïlande et à Ho Chi Minh, au Vietnam,[219], Ce n'était pas le cas à Songkla, en Thaïlande, ni à Hanoi, au Vietnam, où la prévalence du HPV était faible dans tous les groupes d'âge, Au Chili, en Colombie et au Mexique, un deuxième pic de prévalence du HPV a été détecté chez les femmes âgées [219]

## **2. Le statut marital**

Dans notre étude, une association statistiquement significative chez les veuves a été retrouvée, La prévalence la plus élevée de l'infection par le HPV et le HPVHR a été constatée chez cette tranche de population, Une femme veuve a 3 fois plus de risque d'être infectée par le HPV et le HPVHR,

Selon Nejoà Nigéria, la prévalence la plus élevée de l'infection par le HPV a été constatée chez les femmes divorcées[220], Pour Idso et al, une postulation fréquemment acceptée est que les femmes veuves, divorcées et séparées ont tendance à retourner dans l'acte des rencontres de nouveaux partenaires sexuels [221],augmentant ainsi leur risque d'infection par le HPV, Cela peut expliquer le niveau élevé d'infection par le HPV chez ce groupe de femmes dans notre étude, En revanche, Akarolo-Anthony et al ont signalé une prévalence plus élevée du HPV chez les mariés (61%) par rapport aux célibataires (39%) [222], Une positivité plus élevée chez les célibataires que chez les mariés a été rapportée par Thomas et al, ces différences n'étaient cependant pas significatives,[223]

## **3. Age au premier rapport sexuel**

Dans notre travail l'âge au premier rapport varie entre 12 ans et 41ans avec une médiane de 22,81 et un écart type de 5,66

Nous avons trouvé une association statistiquement très significative (p-0,004) entre l'infection HPV et l'âge au premier rapport sexuel,

Nos constatations sont proches de celles rapportées dans la littérature où les infections génitales dues aux papillomavirus humains (HPV) sont fréquentes et suivent de près les premières relations sexuelles, 60 % des femmes seraient infectées dans les 5 ans qui suivent leurs premiers rapports[224],

En Israël, Lilach Leibenson et al ont constaté que le jeune âge (<16 ans) au premier rapport sexuel était la seule variable significativement associée à l'infection par le HPV (P à 0,05)[200],.De même que Araujo, et al au Brésil ont montré que les femmes de moins de 19 ans au premier rapport sexuel, étaient plus à risque de développer des lésions dysplasiques liées à l'HPV,(RR, 2,6; IC à 95 %, 1,24-5,35)[206]

En revanche nos constatations ne s'accordent pas avec celles d'AhdOuladlahcen au Maroc qui n'a pas trouvé cette association[75]



Un début de l'activité sexuelle avant 16 ans est un facteur de risque pour une infection à HPV, Les comportements sexuels sont plus souvent à risque durant cette période de vie et les muqueuses génitales sont plus fragiles, Les modifications tissulaires en surface du col et leur importante activité cellulaire sont un terrain favorable à l'HPV, Le fait d'avoir des rapports sexuels précoces semble activer ce processus [225]

En effet, De José Cândido Caldeira et al ont mené une étude analytique observationnelle sur la prévalence des anomalies de la cytologie cervicale chez 898 921 femmes, En considérant les femmes ayant 4 ans ou moins depuis le premier rapport sexuel comme référence, celles ayant 5 à 9 ans et 10 ans ou plus avaient une prévalence plus élevée de lésions intraépithéliales squameuses de haut grade (HSIL),

Les femmes ayant un début plus précoce de rapports sexuels (13-16 ans) présentaient des taux de prévalence plus élevés pour les lésions dysplasiques essentiellement ; les lésions de bas grade (LSIL) et de haut grade HSIL, [226]

Woodman, sur 1 075 femmes âgées entre 15 et 19 ans avec frottis normal et HPV négatif, notait que 44 % de ces femmes devenaient positives pour les HPV à risque élevé dans les 3 ans suivant le premier rapport sexuel[227]

#### **4. Nombre de partenaires :**

Le nombre de partenaires sexuels a été démontré comme étant le principal déterminant de l'infection anogénitale à HPV, Un nombre élevé de partenaires sexuels récents est associé à l'infection par des HPV à risque élevé,

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre le nombre de partenaires et l'infection HPV, nos constatations ne s'accordent pas avec celles de MANE et al en INDE qui avaient montré qu'un nombre de partenaires sexuels supérieur ou égale à deux était un facteur associé à la détection des infections à HPVHR

De manière paradoxale, dans notre étude, la prévalence de l'infection HPV et HPVHR était plus élevée chez les femmes qui avaient déclaré avoir un seul partenaire, Ce qui nous amène à penser que le VIH serait le facteur le plus important dans la survenue de l'infection HPV chez ces patientes et que la multiplicité des partenaires ne serait qu'un facteur favorisant pour l'infection à VIH et le HPV, Cette hypothèse a déjà été émise par d'autres auteurs [228, 229]

Une méta-analyse par Liu et al a démontré une association significative entre le nombre multiple de partenaires sexuels et le risque de maladie cervicale[230], Moscicki *et al*, ont mis

en évidence un risque multiplié par 10 pour chaque partenaire supplémentaire dans une population de jeunes femmes âgées entre 13 et 21 ans[225],

## **5. Nombre de grossesses**

Dans notre étude la majorité des femmes avec un HPV positif étaient des multipares avec 54%; seulement 10% était nullipare, Nos observations sont conformes avec plusieurs études, [223, 231, 232] qui ont rapporté une augmentation du risque de cancer du col chez les multipares,

Autier et al., pensent que les accouchements multiples maintiennent une zone de transformation sur l'exocol pendant plusieurs années, conduisant ainsi à l'exposition facile et directe à l'HPV[233], Par ailleurs, les changements hormonaux induits par la grossesse (augmentation du taux d'œstrogène et de progestérone) semblent avoir une influence sur le risque de persistance ou de progression de l'infection[232, 233], Nos constatations cadrent également avec les résultats rapportés par les données de la littérature qui ont rapporté que le risque d'infection au HPV était environ deux fois plus élevé chez les femmes ayant une parité plus supérieure à 3,[220, 234, 235]

Nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre l'infection HPV et HPVHR et le nombre de grossesses, Cela est conforme avec l'étude de Munoz et al, où la parité était un facteur de protection pour le statut positif du HPV[236], Ce dernier pourrait s'expliquer par un changement hormonal prénatal au niveau de la zone de transformation contribuant ainsi à la protection contre l'infection à HPV pendant les rapports sexuels [104]

Nos résultats s'accordent également avec les résultats de Joshi et al en Inde de Ouladlahsen et al au Maroc, et de Teixeira et al au Brésil, Leurs travaux avaient montré l'absence d'association entre la multiparité et l'infection à HPV [75, 197, 208],

En revanche nos résultats ne cadrent pas avec ceux de Bayo, et al, au Mali, qui avaient montré une association très significative entre une parité élevée > 10 et l'infection à HPV [ P **0,002** OR = 4,8, 95% CI : 1,5-14,7][231]

- Nos constatations ne s'accordent pas également avec l'étude de Ana Gabriela Travassos et al au Brésil qui montrait une forte association avec la nulliparité [207],

- Une étude menée en Colombie a montré qu'une parité élevée augmente le risque de carcinome épidermoïde du col de l'utérus chez les femmes porteuses du HPV, [92]

## **6. Contraception orale :**

Les résultats des études sont divergents quand à son influence sur les infections à HPV, un grand nombre d'études ne retrouvent pas de lien,

Dans notre étude, parmi les femmes HPV positif, la moitié des femmes ont déclaré avoir pris une contraception orale pendant une durée allant de moins de 5 mois à 21 ans avec une durée moyenne de 6,17 ans et un écart type de 5,25, L'infection à HPV et HPVHR a été retrouvé chez 18 patientes ayant utilisé la contraception orale pendant une durée de 2 ans et plus, Nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre la prise des contraceptifs oraux et la présence des HPV, Ceci est en accord avec les résultats retrouvés par Firnhaber *et al*, [237], Par ailleurs, des études ont montré que la contraception orale facilite l'expression des gènes du HPV au niveau du col, et favorise la persistance de ce virus[238-242],

La contraception orale est associée à un risque accru d'acquisition du HPV en association avec d'autres IST[238, 241] en influençant la différenciation et la maturation de l'épithélium du col utérin,

Une revue systématique et une méta-analyse sur l'association de l'utilisation de la contraception orale au CIC ont inclus 28 études de cohorte et cas-témoins, dont la moitié provenait des pays en développement et comprenaient 12 531 femmes atteintes de CIC,[243],Comparativement aux femmes qui n'avaient jamais pris de CO, les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux pendant une durée de 5 ans, une durée de 5 à 9 ans et une durée de plus de 10 ans avaient respectivement un risque relatif de 0,9 (IC à 95 % : 0,7-1,2), 1,3 (IC à 95 % : 1,0-1,9) et 2,5 (IC à 95 % : 1,6 à 3,9) de survenue des infections HPV,

Cependant nous avons trouvé une association statistiquement significative entre l'infection par le HPV et la durée prolongée,( plus de 2ans) de prise des contraceptifs oraux (p-0,01,) cela est parfaitement en accord avec certaines études qui ont révélé et montré un risque significatif pour le développement du cancer invasif du col utérin et la prise de contraceptifs oraux à long terme [106, 244];

Cette constatation a été approuvée par une étude australienne qui suggère que l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux favorise la persistance des infections aux HPV à risque élevé pouvant conduire à une progression au cancer du col utérin mais n'augmente pas le risque de nouvelles infections au HPV, Cette étude indique également que ces risques liés aux

contraceptifs oraux sont généralement réversibles, avec un retour à des niveaux de risque similaires à ceux des femmes qui n'ont jamais pris de contraceptifs oraux [244]

Pour d'autres auteurs aucune relation n'a été démontrée entre la durée de prise des contraceptifs oraux et l'infection HPV,[75, 97, 201, 208],

## **7. Tabagisme**

Le tabagisme est un facteur de risque bien établi d'infection par le HPV par ses effets modulateurs sur l'immunité locale et systémique, Il est connu pour supprimer la réponse immunitaire en réduisant le nombre de cellules de Langerhans et d'autres marqueurs immunitaires[94, 245] permettant ainsi au HPV de persister et aux lésions cervicales de se développer [85, 245, 246]

Fumer n'est généralement pas socialement acceptable chez la femme Algérienne, La prévalence du tabagisme chez nos femmes n'était seulement que de 4%,

Parmi elles 3 (9,4%) étaient infectées par le HPV, Dans notre étude 29 patientes infectées par le HPV sur 32 soit 90,6% n'ont jamais fumé,

Nous n'avons pas trouvé également une association statistiquement significative entre l'infection par le HPV et le tabagisme (P=0,06), Nos résultats sont similaires à ceux rapportés dans des études menées au Maroc, en Inde et au Colombie [75, 196, 197, 247],

Nos résultats ne s'accordent pas avec ceux retrouvés dans de nombreuses études qui ont démontré que comparées aux femmes HPV-positives qui n'ont jamais fumé, les femmes HPV-positives fumeuses ont 4,6 (IC 95%: 0,9-22,9), 2,2 (IC 95%: 1,4-3,4) et 2,2 (IC 95%: 1,5 -3,2) fois plus de risques de survenue CIN2 , CIN3 et CIS / CIC, respectivement[85, 93, 94],

- Il a également été démontré que la quantité de tabac (nombre de cigarettes par jour) et la durée des antécédents de tabagisme augmentaient les risques de survenue de CIS /CIC[94]

L'étude de Boulanger et al, montre l'existence d'une augmentation très nette du portage de HPV chez les fumeuses lequel est étroitement corrélé à l'importance du tabagisme,[91]

Le tabac n'a pas que l'action directe sur la persistance de l'infection au HPV, mais il semble que les tabagiques ont un profil particulier qui additionne d'autres facteurs de risque : 1<sup>er</sup> rapport sexuel précoce, plusieurs partenaires sexuels, [244]

## **8. Immunodépression**

Les femmes infectées par le VIH sont plus susceptibles de développer des infections persistantes avec des HPV à risque élevé et de progresser vers des lésions précancéreuses et cancéreuses que les femmes non infectées par le VIH,[248], Cela est directement corrélé avec la diminution du nombre de lymphocytes T CD4 et l'augmentation de la charge virale du VIH [11],Ainsi l'immunodépression engendrée par l'infection par à VIH est un facteur de risque pour l'acquisition et la persistance de l'infection par le HPV,

## **9. Taux de lymphocytes CD4**

Nous avons comparé la prévalence des HPV en fonction du taux des lymphocytes T CD4 chez nos patientes,

Dans notre étude ,100% de nos patientes dont le taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup> avaient une infection à HPVHR, Un taux de lymphocytes T CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup> constituait un facteur associé à la présence des HPVHR, Ceci confirme les résultats de Zhang et al en Chine[249] qui ont montré un lien entre le taux bas des lymphocytes TCD4 et l'infection HPV, Cette relation pourrait s'expliquer par le fait que le VIH, par le biais de l'immunodépression, est associé à une répllication et une persistance accrues du HPV

Nos résultats montrent également une prévalence plus importante chez les patientes ayant un taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup> que chez les patientes dont le taux dépasse les 500/mm<sup>3</sup> (72% contre 28%), Nous avons choisi le seuil des 500/mm<sup>3</sup> car c'est un des objectifs du traitement antirétroviral, Nos constatations sont proches de celles faites par Mbulawa et al qui ont déterminé que les patientes ayant un taux de CD4 < 350/mm<sup>3</sup> ont un risque plus élevé que les femmes ayant un taux des lymphocytes T CD4 ≥ à 350/mm<sup>3</sup>,[250]

Nous nous sommes ensuite intéressés au pouvoir oncogène des HPV : dans notre étude, nous avons trouvé un taux de HPVHR de 72% lorsque le taux des lymphocytes T CD4 est < 500/mm<sup>3</sup> contre un taux de HPVBR de 50% pour le même taux des lymphocytes T CD4, Nos résultats sont proches à ceux trouvés dans l'étude de Heard et al,[211], La prévalence des HPV à haut risque était plus élevée chez les femmes dont le taux des lymphocytes T CD4 est inférieur à 400/mm<sup>3</sup>, Cette prévalence plus élevée peut s'expliquer par le fait que plus le taux de lymphocytes T CD4 est élevé, plus l'organisme acquière des cellules protectrices assurant un parfait fonctionnement du système immunitaire,

Lorsque l'infection n'est pas contrôlée, le VIH provoque un déficit de l'immunité à médiation cellulaire permettant le développement d'autres co-infections comme l'HPV,

Dans notre étude nous avons trouvé un lien statistiquement très significatif entre le taux bas de lymphocytes T CD4 et l'infection HPVHR ( $P < 1\%$  0,000), Nos résultats sont concordants avec la majorité des résultats publiés [75, 182, 199, 211, 251],

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé un lien statistiquement significatif entre l'infection HPV multiple et le taux bas des lymphocytes T CD4 à l'inverse de Garbuglia et al en Italie qui ont constaté une association significative entre les deux variables (OR-3,8 dans CD4-200 contre CD4-500 cellules/mm<sup>3</sup> [185]

Quatre études ont révélé que le nombre des lymphocytes T CD4 modifiait l'acquisition du HPV chez les femmes infectées par le VIH [11, 252-254], Les femmes avec un nombre élevé des lymphocytes T CD4  $> 500$  cellules / mm<sup>3</sup> étaient plus à risque d'infection que les femmes indemnes de VIH, et le risque augmentait considérablement avec une baisse du nombre de lymphocytes T CD4

Une étude a révélé que le risque d'infection par le HPV diminuait de 18% à chaque augmentation de 100 cellules de lymphocytes T CD4 (OR 0,82, IC à 95% 0,70-0,96) [252], Par contre deux études ont révélé qu'un nombre plus élevé de lymphocytes T CD4 ne réduisait pas significativement l'incidence du HPV [251, 255],

## **10. Charge virale HIV**

Dans notre étude 55,2% de nos patientes dont la charge virale était détectable (1,5log et plus) avaient au moins un HPVHR contre 43,8% chez les femmes dont la charge virale était indétectable, Nous avons trouvé une association statistiquement significative entre la charge virale VIH et l'infection HPVHR ( $P=0,04$ ), Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature en effet Quelavoine et al en France et Badiale et al au Brésil ont trouvé une association significative entre l'élévation de la charge virale et l'infection HPV ( $P < 0,001$  et  $P=0,04$  respectivement) [182, 256]

Deux études ont évalué le rôle de la charge virale VIH sur l'acquisition du HPV [11, 255], Par rapport aux femmes séronégatives, le risque de toute infection à HPV était 3,29 fois (IC à 95% 2,18–4,95) plus élevé chez les femmes vivant avec le VIH possédant une CV  $> 10\,000$  copies / ml et 2,31 fois (IC à 95% 1,49–3,58) plus élevé chez les femmes ayant une CV  $< 10\,000$  copies / ml [255],

De plus, l'acquisition du HPV était plus élevée quand la CV est élevée associée à un taux de lymphocytes T CD4  $> 200$  cellules / mm<sup>3</sup>, [11]

## **11. Traitement antirétroviral : TAR**

Avec la restauration immunitaire (trithérapie antirétrovirale) on s'attendrait logiquement à voir une diminution de l'incidence des néoplasies HPV-induites, Or plusieurs études montrent que l'incidence de ces dernières a augmenté au début de l'ère des ART avec une tendance à se stabiliser actuellement, La restauration du système immunitaire ne paraît donc pas suffisante à prévenir le risque de survenue de cancer,

Toutes nos patientes étaient sous traitement antirétroviral à la date de réalisation du prélèvement, Dans notre étude, ni la mise sous ARV, ni la durée de traitement n'étaient liées statistiquement à l'infection à HPV,

Trois des quatre études qui ont déterminé l'utilisation du TAR à partir des dossiers médicaux ou des auto-déclarations n'ont trouvé aucune association entre le TAR et l'incidence du HPV[251, 253, 257]; alors qu'une étude a révélé que le TAR réduisait l'incidence de HPV16 et HPV18 de 72% (RR 0,28, IC 95% 0,09–0,86) [79]

Une étude comparant un TAR efficace (défini comme une réduction de la CV du VIH de > 90% ou indétectable) à aucun traitement a révélé que le TAR efficace diminuait l'incidence de tout HPV de 36% (OR 0,64, IC à 95% 0,46–0,88), mais l'impact sur l'incidence du HPVHR n'était pas statistiquement significative (OR 0,62, IC à 95% 0,38–1,02)[111], D'autres études ont montré une réduction de 40 % et 50 % de la prévalence et de l'incidence des infections HPV à risque élevé, respectivement chez les femmes qui adhèrent fortement au traitement antirétroviral, Le mécanisme sous-jacent à cette association n'est pas complètement élucidé, mais il existe des preuves qu'il est peut être lié à une réactivation d'une infection latente [11, 258],

## **12. Infections sexuellement transmissibles :**

Dans notre étude six femmes ont présenté des antécédents d'IST soit 6%, parmi elles 4 patientes étaient HPV+ (12,5%) contre seulement 2 HPV-(2,9%), Nous pensons que le nombre de patientes avec antécédents d'IST est sous-estimé, du fait de la réticence de ces dernières à répondre aux questions concernant ce sujet, Toutefois, nous n'avons pas noté d'association statistiquement significative entre cet antécédent et la survenue de l'infection HPV( $P,0,06$ ), Le VIH semble être le facteur important dans cette survenue, Notre résultat rejoint celui de Ahd Ouladlahcen et al au Maroc qui eux aussi n'ont pas trouvé ce lien,[75]

Un lien statistiquement significatif a été retrouvé entre l'existence d'un condylome vulvaire et l'infection à HPV chez ces deux dernières,

Nous avons trouvé des difficultés à comparer nos résultats aux données de la littérature car les données sur la coinfection HPV et IST sont limitées, Bien que plusieurs études aient évalué la coinfection parmi les IST, peu d'études ont évalué la coinfection HPV et IST, Le contexte de poly IST (Infection Sexuellement Transmissible) dans lequel s'intègre l'infection HPV donne aux virus une virulence et une réplication accrue,

Certaines infections sexuellement transmissibles comme celles provoquées par, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ou le virus *herpex simplex 2* sont associées au risque de développer un cancer du col de l'utérus en présence du HPV[4]

Des travaux ont montré que la coexistence de plusieurs IST augmente la susceptibilité du col utérin à l'infection HPV à travers l'inflammation cervicale ou des microlésions ou encore faciliter la persistance à travers des mécanismes immunologiques [225, 259],

Quelques travaux rapportent une augmentation significative de la fréquence du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH dans le contexte de coinfection HPV-IST [260, 261],

Cependant *Perez et al* en 2006 ont montré que le virus de l'Herpès que ce soit le type 1 ou 2 ne constitue pas un facteur de risque pour le développement d'un cancer cervical [262]],

### **13. Lésions au frottis : lésions cytologiques**

Les résultats de nos cytologies (FCU) étaient dominés par les lésions inflammatoires 66,7%, puis les lésions dysplasiques, Ceci corrobore l'étude réalisée par Koffi et à Bangui qui montrait une prédominance des lésions inflammatoires chez les sujets infectés par le VIH,[131, 263]

La prévalence des lésions dysplasiques cervicales dans notre population d'étude était de 33,3%, Elle est supérieure à celle retrouvée par Sando, Zachari Alice et al dans la population générale Camerounaise, qui est de 3,9%, et supérieure à celle retrouvée chez les FVVIH dans la région du centre du Cameroun qui est de 5,01% [264], Ceci confirme les affirmations selon lesquelles le VIH constitue un facteur de risque des lésions dysplasiques cervicales,

Atashili et al au Cameroun chez des patientes qui étaient à leur première année de traitement antirétroviral ; avaient retrouvé une prévalence de 43,5% de dysplasies cervicales [213], Cette prévalence supérieure à la nôtre pourrait s'expliquer par le fait que le taux médian des lymphocytes T CD4 dans cette population était bas par rapport à celui retrouvé dans notre population (179 vs 677,08) cellules/mm<sup>3</sup>, En effet, des études ont montré que



l'immunodépression est associée à l'augmentation de la réplication et de la persistance du HPV et par conséquent de l'incidence des dysplasies cervicales,

Firnhaber et al en Afrique du Sud avaient trouvé une prévalence supérieure à celle retrouvée dans chez notre population 49,8%[265], Par ailleurs, les études réalisées au Nigéria par Anorlu *et al* à Lagos ) ont rapporté des prévalences inférieures à la nôtre (10,9%)[266]

Dans notre étude, nous avons eu une prédominance des lésions intra épithéliales de bas grade XX%, à l'inverse de l'étude de Mogtomo martin luther koanga et al qui montrait une prédominance des lésions de haut grade chez les femmes infectées par le VIH à Douala avec un taux à 55,7%,[267]

Cependant le fait que plus de frottis soit anormaux chez la femme contaminée par le VIH est cohérent avec de nombreuses publications [132, 268], Berrébi et *al*, ont montré la même tendance, bien que leur chiffres soient différents des nôtres, 58% de frottis normaux chez les femmes infectées par le VIH,

Dans notre pays nous ne pouvons pas comparer les résultats du FCU chez nos femmes immunodéprimées à ceux des autres études algériennes faites chez des femmes immunocompétentes toute fois il est intéressant de préciser le type des lésions dysplasiques les plus observées chez la population générale

- Dans l'étude de N,Masdoua et al aucune différence significative n'a été observée en terme de prévalence des anomalies du frottis cervico utérin entre les femmes infectées par le VIH (6/24,25 %) et les femmes non infectées par le VIH (10/34, 29,4 %),[16]

Dans l'étude de H, Khenchouche et al l'infection HPVHR a été retrouvée chez 88 % des patientes ayant un cancer du col utérin , 75 % en cas de lésions de bas grade , et 95% si lésions de haut grade [142],

## *Conclusion et propositions*

## CONCLUSION

Les infections à papillomavirus humain ou *human papillomavirus* (HPV) et l'infection à VIH sont deux infections sexuellement transmissibles responsables d'une grande morbidité et d'une lourde mortalité, De plus, elles partagent un certain nombre de facteurs de risque,

Bien que n'ayant pas le même mode d'action, les virus responsables sont étroitement imbriqués, Les papillomavirus induisent des lésions au niveau des muqueuses qui, en l'absence de traitement, peuvent évoluer vers un cancer, Alors que le virus de l'immunodéficience humaine détruit les cellules du système immunitaire, induisant une immunodépression qui favorise la persistance et la réactivation des papillomavirus à haut risque qui provoqueront des lésions cancéreuses,

Entre mai et octobre 2018, nous avons inclus 100 femmes vivant avec le VIH, suivies dans notre centre, La limitation au nombre de 100 femmes est imposée par manque de moyens de diagnostic,

Les 100 patientes sont originaires de 14 wilayas dont 26 % de la wilaya de Sétif, 80% étaient au stade SIDA dont 58 % en succès immunologique avec un taux des lymphocytes TCD4 > à 500 / mm<sup>3</sup>, 55% avaient une charge virale plasmatique VIH négative, toutes sous traitement antirétroviral.

Une fois le consentement acquis, elles ont toutes eu après le renseignement du questionnaire sur les données sociodémographiques et les facteurs de risques (annexe 7), un examen clinique y compris gynécologique, un frottis cervico-utérin, un test HPV (PCR), un génotypage et 31 ont bénéficié d'une colposcopie,

La prévalence globale de l'infection HPV a été estimée à **32%**, Il s'agit dans 100% des cas des HPV à haut risque (HPVHR),

Nous avons trouvé une grande diversité de génotypes HPVHR, les plus communs individuellement étant HPV52, HPV16 et HPV18 et le HPV58,

La prévalence la plus élevée ait été trouvée dans les groupes de génotype 52, 25 % des HPV positifs, le HPV16 et le HPV18 étaient moins fréquents (15,6 %),

Chez les femmes atteintes de lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) le HPV16 était le type prédominant. Les infections uniques et multiples partageaient le même pourcentage. Quand elles sont multiples, on peut y retrouver l'association de 2 jusqu'à 7 HPV, 100% des infections uniques sont dues un HPVHR,

Après analyse univariée nous avons retrouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et les facteurs suivants :

- ✓ Age au premier rapport sexuel.
- ✓ Le nombre d'années de prise de la contraception orale
- ✓ L'aspect clinique anormal du col.
- ✓ La présence de condylomes vulvaires.
- ✓ Le taux des lymphocytes T CD4.
- ✓ L'aspect colposcopique du col.

A l'inverse, nous n'avons pas trouvé une association statistiquement significative entre la positivité du test HPV et les facteurs suivants :

- ✓ L'âge.
- ✓ La prise de contraception orale
- ✓ La présence de condylomes anaux.

Notre étude est parfaitement concordante avec les données de la littérature, à savoir que les femmes infectées par le VIH courent un risque accru d'infection par le papillomavirus et surtout à haut risque et par conséquent un risque également élevé de cancer du col utérin, L'infection par les papillomavirus est d'autant plus fréquente et que l'immunodépression est profonde,

## **PROPOSITIONS**

Les infections à HPV sont des maladies que l'on peut maintenant prévenir par la vaccination, dépister très facilement par la pratique des frottis cervicaux utérins (FCU), traiter et souvent guérir, Il faut souligner, que le diagnostic et le traitement de la maladie à un stade de cancer in situ sont pratiquement toujours suivis d'une guérison,

A cet effet, nous soumettons les propositions suivantes :

- ✓ Multiplier les campagnes de sensibilisation, d'information et d'éducation sur les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus, Non pas seulement en destination des femmes, mais également des hommes dans le cadre du plan national de lutte contre le cancer,
- ✓ Instaurer et généraliser les campagnes de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus par FCU associé aux techniques moléculaires, Pour ne pas passer à côté des infections non diagnostiquées par le FCU seul,
- ✓ Mettre en place une étude multicentrique pour évaluer les caractéristiques de l'infection à HPV chez les femmes infectées par le VIH, afin d'avoir une incidence en Algérie et avoir une cartographie nationale des génotypes d'HPV circulants,
- ✓ Introduction de la vaccination anti-HPV dans le programme élargi de vaccination (PEV) en tenant compte des HPV circulant dans notre pays,
- ✓ Former les professionnels de santé dans le cadre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus sur la réalisation du FCU,
- ✓ Doter en moyens de diagnostic des HPV, les laboratoires de biologie moléculaire dont la généralisation à travers le pays s'est faite en cette occasion de la Covid-19,

## *Références*

---

---

**Références**

---

---

1. Amiel, C., Cancer et VIH : comprendre et agir, Médecine et Maladies Infectieuses, 2008, **38** (12): p, 625-641,
2. Douvier, S, and S, Dalac, Infections à papillomavirus, EMC - Maladies Infectieuses, 2004, 1(4): p, 235-261,
3. Duport, N., Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus, États des Connaissances - Actualisation, 2008,
4. OMS, La lutte contre le cancer du col de l'utérus, Guide des pratiques essentielles - Deuxième édition, 2017,
5. Mboumba Bouassa, R,S,, et al., Cervical cancer in sub-Saharan Africa: a preventable noncommunicable disease, Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, **15**(6): p, 613-627,
6. Freire, M,P,, et al., Genital prevalence of HPV types and co-infection in men, Int Braz J Urol, 2014, **40**(1): p, 67-71,
7. IARC, I,A,F,R,O,C,, Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2019, 2019,
8. Collins, S,, et al., High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship, Bjog, 2002, **109**(1): p, 96-8,
9. Ly, A,, Le cancer du col utérin: nouveaux vaccins, nouvelles perspectives ? Journal africain du cancer / African Journal of Cancer, 2009, **1**(2): p, 65-67,
10. Rowhani-Rahbar, A,, et al., The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women, J Infect Dis, 2007, **196**(6): p, 887-94,
11. Strickler, H,D,, et al., Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women, J Natl Cancer Inst, 2005, **97**(8): p, 577-86,
12. Hawes, S,E,, et al., Increased Risk of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer among African Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and 2 Infections, The Journal of Infectious Diseases, 2003, **188** (4): p, 555-563,

13. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, *MMWR Recomm Rep*, 1992, **41**(RR-17): p, 1-19,
14. Findik, S., et al, Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey, *International journal of clinical and experimental pathology*, 2019, **12**, 1391-1398,
15. Munro, A., et al., Utilisation of co-testing (human papillo-mavirus DNA testing and cervical cytology) after treatment of CIN: a survey of GPs' awareness and knowledge, *Australian Family Physician*, 2015, **44**: p, 64-68,
16. Masdoua, N., et al., Characteristics of HPV infection in women at risk in Western Algeria, *Med Mal Infect*, 2017, **47**(1): p, 38-41,
17. Javier, R,T, and J,S, Butel, The history of tumor virology, *Cancer research*, 2008, **68**(19): p, 7693-7706,
18. Jablonska, S., J, Dabrowski, and K, Jakubowicz, Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis, *Cancer Res*, 1972, **32**(3): p, 583-9,
19. zur Hausen, H., Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account, *Virology*, 2009, **384**(2): p, 260-5,
20. Carcopino, X., et al., Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2011, **41**(2): p, 68-79,
21. de Villiers, E,M., et al., Classification of papillomaviruses, *Virology*, 2004, **324**(1): p, 17-27,
22. Doorbar, J., et al., The biology and life-cycle of human papillomaviruses, *Vaccine*, 2012, **20** (30): p, 083,
23. Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, *N Engl J Med*, 2003, **348** (6): p, 518-27,
24. Segondy, M., Classification des papillomavirus (HPV), *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008, **2008** (405): p, 23-25,



25. Dunne, E,F., et al., Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States, *JAMA*, 2007, **297** (8): p, 813-819,
26. Riethmuller, D., J,P, Schaal, and C, Mougin, *Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain*, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2002, **30** (2): p, 139-146,
27. Segondy, M., *Papillomavirus et cancer*, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013, **2013**(456): p, 57-66,
28. José, F,V, and T,A,A,d,M, Fernandes, *Human Papillomavirus: Biology and Pathogenesis*, in *Human Papillomavirus and Related Diseases From Bench to Bedside 4 – A Clinical Perspective*2012,
29. Mougin, C., M, Nicolier, and A,-Z, Decrion-Barthod, *HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse*, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008, **2008**(405): p, 35-42,
30. Schiffman, M., et al., The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution, *Virology*, 2005, **337**(1): p, 76-84,
31. Tommasino, M., The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis, *Semin Cancer Biol*, 2014, **26**: p, 13-21,
32. Nuovo, G,J., et al., An improved technique for the in situ detection of DNA after polymerase chain reaction amplification, *Am J Pathol*, 1991, **139**(6): p, 1239-44,
33. Nuovo, G,J., et al., In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical tissues, *Am J Pathol*, 1993, **143**(1): p, 40-8,
34. Vernon, S,D., et al., The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription, *Virus Res*, 1993, **27**(2): p, 133-45,
35. Dolei, A., et al., Human immunodeficiency virus infection in vitro activates naturally integrated human papillomavirus type 18 and induces synthesis of the L1 capsid protein, *J Gen Virol*, 1999, **80** (Pt 11): p, 2937-44,
36. Ryndock, E,J, and C, Meyers, A risk for non-sexual transmission of human papillomavirus?2014: *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014 Oct;12(10):1165-70, doi: 10,1586/14787210,2014,959497,
37. Morshed, K., et al., Human Papillomavirus (HPV) - structure, epidemiology and pathogenesis, *Otolaryngol Pol*, 2014, **68** (5): p, 213-9,

38. Kjaer, S.K., et al., High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse), *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, **10** (2): p, 101-6,
39. Moscicki, A.-B., et al., Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers, *Vaccine*, 2012, **30**, Supplement 5: p, F24-F33,
40. Trottier, H, and A.N, Burchell, Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases, *Public Health Genomics*, 2009, **12** (5-6): p, 291-307,
41. Bouvard, V., et al., A Review of Human Carcinogens-Part B: Biological Agents, *The lancet oncology*, 2009, **10**: p, 321-2,
42. Alain sophie, S.H., François Denis , Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection, *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*,, 2010, **13**(1): p,:5-19,
43. Louie, K., et al., Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008, **2008**(405): p, 27-34,
44. Casalegno, J.S., et al., High risk HPV contamination of endocavity vaginal ultrasound probes: an underestimated route of nosocomial infection? *PLoS One*, 2012, **7**(10): p, 24,
45. Beby-Defaux, A., X, Dufour, and G, Agius, Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS), *Revue Francophone des Laboratoires*, 2011, **2011**(434): p, 65-75,
46. Denis, F., S, Hanz, and S, Alain, Clairance, persistance et récidence de l'infection à Papillomavirus, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008, **36**(4): p, 430-440,
47. Johnson, K.M., et al., Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papillomavirus, *J Virol*, 2009, **83**(5): p, 2067-74,
48. Selinka, H.-C., et al., Inhibition of Transfer to Secondary Receptors by Heparan Sulfate-Binding Drug or Antibody Induces Noninfectious Uptake of Human Papillomavirus, *Journal of Virology*, 2007, **81**(20): p, 10970-10980,
49. Herfs, M., et al., A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**(26): p, 10516-21,
50. Laniosz, V., et al., Human papillomavirus type 16 infection of human keratinocytes requires clathrin and caveolin-1 and is brefeldin a sensitive, *Journal of Virology*, 2009, **83** (16): p, 8221-8232,

51. Kines, R,C., et al., The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(48): p, 20458-63,
52. Moody, C,A, and L,A, Laimins, Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation, *Nat Rev Cancer*, 2010, **10** (8): p, 550-60,
53. Bodily, J, and L,A, Laimins, Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression, *Trends Microbiol*, 2011, **19** (1): p, 33-9,
54. Conway, M,J, and C, Meyers, Replication and assembly of human papillomaviruses, *Journal of dental research*, 2009, **88** (4): p, 307-317,
55. Frazer, I,H., Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship, *Virology*, 2009, **384**(2): p, 410-4,
56. Munger, K., et al., Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis, *J Virol*, 2004, **78** (21): p, 11451-60,
57. Wilson, R, and L, Laimins, Differentiation of HPV-containing cells using organotypic "raft" culture or methylcellulose, *Methods in molecular medicine*, 2005, **119**: p, 157-69,
58. Fehrmann, F., D,J, Klumpp, and L,A, Laimins, Human papillomavirus type 31 E5 protein supports cell cycle progression and activates late viral functions upon epithelial differentiation, *J Virol*, 2003, **77**(5): p, 2819-31,
59. Stanley, M., L, Gissmann, and D, Nardelli-Haefliger, Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines, *Vaccine*, 2008, **19**(26): p, 066,
60. Ahdieh, L., et al., Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women, *J Infect Dis*, 2001, **184** (6): p, 682-90,
61. Ho, G,Y., et al., Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia, *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**(18): p, 1365-71,
62. Clifford, G,M., S, Tully, and S, Franceschi, Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer, *Clinical Infectious Diseases*, 2017, **64**(9): p, 1228-1235,

63. Monsonego, J., Infections à papillomavirus : État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale, Springer, 2006,
64. Aubin, F., J.L, Prétet, and C, Mouglin, 2003, Papillomavirus Humains : Biologie et Pathologie Tumorale, Editions EM inter, TEC & DOC  
2003: p, 759,
65. Stanley, M,A,, Immune responses to human papilloma viruses, Indian J Med Res, 2009, **130**(3): p, 266-76,
66. Hantz, S,, S, Alain, and F, Denis, Vaccination antipapillomavirus, Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2008, **32**(5, Part 2): p, S221-S230,
67. Roncin, L , T,A,, Fleury ,H,J, Papillomavirus humains et tumeurs des voies aérodigestives supérieures la Lettre de l'Infectiologue, 2009, **Tome XXIV**(n° 1),
68. Onusida, Rapport sur le suivi mondial de la lutte contre le sida 2020 — 2020,
69. Dal Maso, L,, D, Serraino, and S, Franceschi, Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries, European Journal of Cancer, 2001, **37**(10): p, 1188-1201,
70. Ahdieh, L,, et al., Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women, Am J Epidemiol, 2000, **151**(12): p, 1148-57,
71. Heard, I,, et al., Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load(1), Obstet Gynecol, 2000, 96(3): p, 403-9,
72. PAUTIER, P,, P, MORICE, and R,d, CREVOISIER, Cancer du col et infection à VIH, ed, P, Pautier, P, Morice, and R,d, Crevoisier, Vol, 90, 2003, Montrouge : John Libbey Eurotext,
73. Massad, L,S,, et al., Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women, Am J Obstet Gynecol, 2016, **214**(3): p, 14,
74. Belglaiiaa, E,, et al., Human papillomavirus genotypes among women with or without HIV infection: an epidemiological study of Moroccan women from the Souss area, Infect Agent Cancer, 2015, **10**: p, 44-44,

75. Ouladlarsen, A., et al., The Human papillomavirus among women living with Human Immunodeficiency Virus in Morocco: A prospective cross-sectional study, *J Infect Dev Ctries*, 2018, **12**(6): p, 477-484,
76. Jamieson, D,J., et al., Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection, *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **186**(1): p, 21-7,
77. Weissenborn, S,J., et al., Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated, *Journal of clinical microbiology*, 2003, **41**(6): p, 2763-2767,
78. Palefsky, J,M., et al., Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women, *J Natl Cancer Inst*, 1999, **91** (3): p, 226-36,
79. Lillo, F,B., et al., Human Papillomavirus Infection and Associated Cervical Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy, *The Journal of Infectious Diseases*, 2001, **184** (5): p, 547-551,
80. Spinillo, A., et al., Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women, *Obstetrics & Gynecology*, 2001, **97**(6): p, 999-1004,
81. Frisch, M., et al., Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults, *JAMA*, 2001, **285** (13): p, 1736-45,
82. Massad, L,S., et al., Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, **27**(5): p, 432-42,
83. Ellerbrock, T,V., et al., Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women, *JAMA*, 2000, **283** (8): p, 1031-7,
84. Richardson, H., et al., Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students, *Sex Transm Dis*, 2000, **27**(2): p, 79-86,
85. Giuliano, A,R., et al., Differences in factors associated with oncogenic and nononcogenic human papillomavirus infection at the United States-Mexico border, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, **11**(9): p, 930-4,

- 86.** Palefsky, J,M,, et al,, Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1999, **91**(3): p, 226-236,
- 87.** Cuzick, J,, Role of HPV testing in clinical practice, *Virus Res*, 2002, **89** (2): p, 263-9,
- 88.** van der Graaf, Y,, et al,, Human Papillomavirus and the Long-term Risk of Cervical Neoplasia, *American Journal of Epidemiology*, 2002, 156(2): p, 158-164,
- 89.** Trottier, H, and E,L, Franco, The epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Vaccine*, 2006, **30** (24): p, 054,
- 90.** Palefsky, J,, Human papillomavirus-related disease in people with HIV, *Current opinion in HIV and AIDS*, 2009, **4** (1): p, 52-56,
- 91.** Boulanger, J,C,, et al,, Épidémiologie de l'infection à HPV, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2004, **32** (3): p, 218-223,
- 92.** Munoz, N,, et al,, Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results, *J Infect Dis*, 2004, **190** (12): p, 2077-87,
- 93.** Louie, K,S,, et al,, Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, **20** (7): p, 1379-90,
- 94.** Castellsague, X, and N, Munoz, Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, **31**: p, 20-8,
- 95.** Royce, R,A, and W, Winkelstein, Jr,, HIV infection, cigarette smoking and CD4+ T-lymphocyte counts: preliminary results from the San Francisco Men's Health Study, *Aids*, 1990, **4** (4): p, 327-33,
- 96.** Spinillo, A,, et al,, Langerhans' cell counts and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection, *Gynecol Oncol*, 1993, **48**(2): p, 210-3,
- 97.** Chih, H,J,, et al,, A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia, *Nutr Cancer*, 2013, **65**(3): p, 317-28,
- 98.** Roura, E,, et al,, The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort, *PLoS One*, 2016, **11**(1),

- 99.** Hankins, C., et al., Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV, Canadian Women's HIV Study Group, *Cmaj*, 1999, **160** (2): p, 185-91,
- 100.** Stover, C,T., et al., Prevalence of and risk factors for viral infections among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and high-risk HIV-uninfected women, *J Infect Dis*, 2003, **187** (9): p, 1388-96,
- 101.** Akoum, E., Vienne, S., *L'Infection au Virus du Papillome Humain*, Québec, 2002,
- 102.** ICESCC, C,I., Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies, *Int J Cancer*, 2006, **119**(5): p, 1108-24,
- 103.** Petrucco, O,M., et al., Changes in lymphocyte function during pregnancy, *Br J Obstet Gynaecol*, 1976, **83**(3): p, 245-50,
- 104.** Louie, K,S., et al., Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries, *Br J Cancer*, 2009, **100**(7): p, 1191-7,
- 105.** Watson-Jones, D., et al., High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young African female subjects, *Sex Transm Infect*, 2013, **89**(5): p, 358-65,
- 106.** Roset Bahmanyar, E., et al., Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial, *Gynecol Oncol*, 2012, **127**(3): p, 440-50,
- 107.** Stanley, M,A., Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus, *Clin Microbiol Rev*, 2012, **25**(2): p, 215-22,
- 108.** Markowitz, L,E., et al., Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep*, 2014, **63** (RR-05): p, 1-30,
- 109.** Bergeron, C., HVP et cancer : classification des lésions, *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008, **2008**(405): p, 43-50,
- 110.** Heard, I., Pathologie génitale liée à l'infection par les HPV chez les femmes séropositives pour le VIH, in *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*, J, Monsonego, Editor 2007, Springer Paris: Paris, p, 347-359,

111. Minkoff, H., et al., Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women, *J Infect Dis*, 2010, **201**(5): p, 681-90,
112. De Vuyst, H., et al., Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis, *Int J Cancer*, 2009, **124**(7): p, 1626-36,
113. Silverberg, M,J., et al., The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts, *Sex Transm Dis*, 2002, **29**(8): p, 427-35,
114. Conley, L,J., et al., HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study, *Lancet*, 2002, **359** (9301): p, 108-13,
115. Cubie, H,A., Diseases associated with human papillomavirus infection, *Virology*, 2013, **445** (1-2): p, 21-34,
116. Woodhall, S., et al., Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life, *Sexually Transmitted Infections*, 2008, **84** (3): p, 161,
117. Chiasson, M,A., et al., Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus, *Obstet Gynecol*, 1997, **89** (5 Pt 1): p, 690-4,
118. Leroy, J., Pathologie vulvaire prénéoplasique HPV induite : les VIN, 2007, p, 411-417,
119. Barbarin, C, and E,H, Wierzbicka, Évolution métastatique et maladie de Bowen, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2017, **144**(12, Supplement): p, S121,
120. Jamieson, D,J., et al., Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus, *Obstet Gynecol*, 2006, **107**(5): p, 1023-8,
121. Casolati, E., et al., Vulvar neoplasia in HIV positive women: a review, *Med Wieku Rozwoj*, 2003, **7**(4 Pt 1): p, 487-93,
122. Azaïs, H., et al., Mise à jour concernant la prise en charge du cancer de la vulve : les recommandations de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris, *Bulletin du Cancer*, 2019, **106** (4): p, 371-378,



- 123.** Roy, M., M, Plante, and M,J, Chouinard, Carcinome invasif de la vulve, in *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*, J, Monsonogo, Editor 2007, Springer Paris: Paris, p, 425-431,
- 124.** Elit, L., S, Voruganti, and M, Simunovic, Invasive vulvar cancer in a woman with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature, *Gynecol Oncol*, 2005, **98** (1): p, 151-4,
- 125.** Amourak, S, and F,F, Alaoui, A neo of the vulva in an HIV seropositive patient: report of a case history, *The Pan African medical journal*, 2014, **18**: p, 33-33,
- 126.** Bradbeer, C., Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia?: *Lancet*, 1987 Nov 28;2(8570):1277-8, doi: 10,1016/s0140-6736(87)91889-7,
- 127.** Massad, L,S,, et al., Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women, *Am J Obstet Gynecol*, 2015, **212**(5): p, 10,
- 128.** Clifford, G,M,, et al., Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study, *Int J Cancer*, 2016, **138**(7): p, 1732-40,
- 129.** Keller, M,J,, et al., Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection, *JAMA*, 2012, **308** (4): p, 362-9,
- 130.** Keller, M,J,, et al., Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test, *Clin Infect Dis*, 2015, **61** (10): p, 1573-81,
- 131.** Koffi, B,, et al., Dysplasies cervicales chez les femmes séropositives pour le VIH en zone de forte prévalence de l'infection, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010, **38**(10): p, 576-580,
- 132.** Berrébi, A., W, Badiou, and A, Duclusaud, Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008, **36**(5): p, 521-524,
- 133.** Blitz, S., et al., Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women, *J Infect Dis*, 2013, **208**(3): p, 454-62,

- 134.** Clark, R,A,, M,A, Kendall, and W,R, Robinson, Progression of cervical disease among adolescents infected with HIV with low-grade squamous intraepithelial lesions2002: J Acquir Immune Defic Syndr, 2002 Dec 15;31(5):543-5, doi: 10,1097/00126334-200212150-00014,
- 135.** Li, N,, et al,, Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication, Int J Cancer, 2011, **128** (4): p, 927-35,
- 136.** El-Zein, M,, L, Richardson, and E,L, Franco, Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none, J Clin Virol, 2016, **76**(1): p, S62-S68,
- 137.** Koliopoulos, G,, et al,, Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(8),
- 138.** Poljak, M,, et al,, Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update, J Clin Virol, 2016, **76**(1): p, S3-S13,
- 139.** Giorgi Rossi, P,, et al,, Self-sampling to increase participation in cervical cancer screening: an RCT comparing home mailing, distribution in pharmacies, and recall letter, Br J Cancer, 2015, **112** (4): p, 667-75,
- 140.** Leeman, A,, et al,, Defining hrHPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia by laser capture microdissection supports reflex triage of self-samples using HPV16/18 and FAM19A4/miR124-2 methylation, Gynecol Oncol, 2018, **151** (2): p, 311-318,
- 141.** Payan, C,, et al,, Human papillomavirus quantification in urine and cervical samples by using the Mx4000 and LightCycler general real-time PCR systems, Journal of clinical microbiology, 2007, **45**(3): p, 897-901,
- 142.** Khenchouche, A,, et al,, Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in cervical carcinoma in Algerian women, Virol J, 2013, **10** (340): p, 10-340,
- 143.** Noël, J,-C,, et al,, Intérêt de la recherche des séquences virales HPV dans le dépistage du cancer du col utérin, Annales de Pathologie, 2006, **26** (5): p, 389-396,
- 144.** Bergeron, C,, et al,, [Cervical cancer screening and associated treatment costs in France], Gynecologie, obstetrique & fertilité, 2006, **34** (11): p, 1036-1042,

- 145.** Agius, G., et al., [Smears, HPV tests, vaccinations: their role in the future]2006: Ann Pathol, 2006 Nov;26 Spec No 1:1S92-7,
- 146.** Ollier, L, and V, Giordanengo, Méthodes de détection et d'identification des HPV, Revue Francophone des Laboratoires, 2008, **2008**: p, 51-55,
- 147.** Hantz Sébastien, A,S,, Denis François ,, , Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives, Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2010, **13**(1),
- 148.** Carcopino, X., C, Camus, and P, Halfon, Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV, La Presse Médicale, 2015, **44**(7-8): p, 716-726,
- 149.** Organization,, W,H,, Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer 2016,
- 150.** Sankaranarayanan, R., et al., Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa, Int J Cancer, 2004, **110**(6): p, 907-13,
- 151.** Gonthier, C., et al., Le test HPV dans le dépistage et le suivi des patientes présentant une lésion histologique de haut grade du col utérin, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 2019, **47**(10): p, 747-752,
- 152.** Simms, K,T,, et al., Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study, The lancet oncology, 2019, **20** (3): p, 394-407,
- 153.** OMS, Lignes directrices de l’OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l’utérus, , 2017,
- 154.** Meyskens, F,L,, Jr,, et al., Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II (moderate dysplasia) with topically applied all-trans-retinoic acid: a randomized trial, J Natl Cancer Inst, 1994, **86**(7): p, 539-43,
- 155.** IARC, I,A,F,R,O,C,, Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales par Résection à l’Anse Diathermique (RAD), Manuel à l’usage des débutants, édité par J,W, Sellors et R, Sankaranarayanan, 2014,
- 156.** Brun, J,-L, Youb ,A, Hocké, i, C,, Complications, séquelles et devenir du col traité par conisation : évaluation à travers 3 techniques opératoires, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2002, **Vol 31**(N° 6): p, 558-564,
- 157.** Grundsell, H., P, Alm, and G, Larsson, Cure rates after laser conization for early cervical neoplasia, Ann Chir Gynaecol, 1983, **72**(4): p, 218-22,

- 158.** Wright, T,C., Jr., et al., Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears, New York Cervical Disease Study, *Obstet Gynecol*, 1994, **84**(4): p, 591-7,
- 159.** Fruchter, R,G., et al., Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus, *Obstet Gynecol*, 1996, **87**(3): p, 338-44,
- 160.** Holcomb, K., et al., The efficacy of cervical conization in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive women, *Gynecol Oncol*, 1999, **74**(3): p, 428-31,
- 161.** Tate, D,R, and R,J, Anderson, Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: a case-control analysis, *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **186**(5): p, 880-2,
- 162.** Heard, I., Lésions ano-génitales liées à l'infection par les papillomavirus humains chez la femme, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2005, **35**(5): p, 302-305,
- 163.** J, R., Traitement des CIN de haut grade, *Traité des infections à pathologies génitales à papillomavirus*, 2007: p, 269-75,
- 164.** Massad, L,S., et al., Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus, *Am J Obstet Gynecol*, 2004, **190** (5): p, 1241-8,
- 165.** Administration,, F,a,D., Gardasil 9, 2017,
- 166.** Santé, O,M,d,l., La lutte contre le cancer du col de l'utérus guide des pratiques essentielles, 2017,
- 167.** Santé, o,m,d,l., Vaccinations, vaccins et produits biologiques, Base des données, 2017,
- 168.** Cuschieri, K., et al, The massive decline of clinically relevant Human Papillomavirus (HPV) 16 and 18 infection in Scotland, 2017,
- 169.** Bollerup, S., et al., Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women, *Sex Transm Dis*, 2016, **43**(4): p, 238-42,
- 170.** Konopnicki, D., et al., High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus, *Aids*, 2016, **30**(3): p, 425-33,

- 171.** Papanicolaou, G,N, and H,F, Traut, The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, 1941, Arch Pathol Lab Med, 1997, **121**(3): p, 211-24,
- 172.** Michalas, S,P,, The Pap test: George N, Papanicolaou (1883-1962), A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, **90**(2): p, 135-8,
- 173.** Solomon, D,, et al,, The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology, JAMA, 2002, **287**(16): p, 2114-9,
- 174.** MORLAT, P,, Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : Cancers, 2017,
- 175.** Massad, L,S,, et al,, Negative predictive value of pap testing: implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus, Obstet Gynecol, 2012, **120**(4): p, 791-7,
- 176.** Castanon, A,, et al,, Cervical screening at age 50-64 years and the risk of cervical cancer at age 65 years and older: population-based case control study, PLoS Med, 2014, **11**(1): p, 14,
- 177.** uerr, A,, et al,, Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance, Clin Infect Dis, 2006, **42**(6): p, 855-61,
- 178.** Heard, I,, et al,, High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women, Clin Infect Dis, 2015, **60**(10): p, 1559-68,
- 179.** Adler, D,, et al,, High risk human papillomavirus persistence among HIV-infected young women in South Africa, Int J Infect Dis, 2015, **33**: p, 219-21,
- 180.** Hammouda, D,, et al,, Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors, Int J Cancer, 2005, **113**(3): p, 483-9,
- 181.** Hammouda, D,, et al,, Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria, Int J Cancer, 2011, **128**(9): p, 2224-9,
- 182.** Aubéline, Q,, PREVALENCE DES HPV CHEZ LES PATIENTES SEROPOSITIVES ET SERONEGATIVES AU VIH : ETUDE DE CAS AU CHU-HOSPICES CIVILS DE LYON, these pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, 2014,

- 183.** Dartell, M., et al., Human papillomavirus prevalence and type distribution in 3603 HIV-positive and HIV-negative women in the general population of Tanzania: the PROTECT study, *Sex Transm Dis*, 2012, **39**(3): p, 201-8,
- 184.** Didelot-Rousseau, M,N., et al., Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-1 infection in Burkina Faso, *Br J Cancer*, 2006, **95**(3): p, 355-362,
- 185.** Garbuglia, A,R., et al., Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy, *Journal of Clinical Virology*, 2012, **54**(2): p, 141-146,
- 186.** Missaoui, N., et al., [Prevalence of HPV infection in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix in Tunisia], *Annales de biologie clinique*, 2010, **68**: p, 297-303,
- 187.** Ardhaoui, M., et al., Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia, *PLoS One*, 2016, **11**(6): p, e0157432-e0157432,
- 188.** de Martel, C., et al., Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type, *Int J Cancer*, 2017, **141**(4): p, 664-670,
- 189.** Mujuni, F., et al., Variability of high risk HPV genotypes among HIV infected women in Mwanza, Tanzania- the need for evaluation of current vaccine effectiveness in developing countries, *Infect Agent Cancer*, 2016, **11**(49): p, 016-0097,
- 190.** Menon, S., et al., Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS One*, 2016, **11**(10): p, e0163965-e0163965,
- 191.** Nyasenu, Y,T., et al., Prevalence and distribution of Human Papillomavirus (HPV) genotypes among HIV infected women in Lome, Togo, *PLoS One*, 2019, **14**(2),
- 192.** Akarolo-Anthony, S,N., et al., HIV associated high-risk HPV infection among Nigerian women, *BMC Infect Dis*, 2013, **13**(521): p, 1471-2334,
- 193.** McDonald, A,C., et al., Distribution of Human Papillomavirus Genotypes among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Cape Town, South Africa, *Front Oncol*, 2014, **4**(48),
- 194.** Mbulawa, Z,Z., D, Coetzee, and A,L, Williamson, Human papillomavirus prevalence in South African women and men according to age and human immunodeficiency virus status, *BMC Infect Dis*, 2015, **15**(459): p, 015-1181,

- 195.** Castle, P,E., et al., High-risk human papillomavirus prevalence in self-collected cervicovaginal specimens from human immunodeficiency virus (HIV)-negative women and women living with HIV living in Botswana, *PLoS One*, 2020, **15**(2),
- 196.** Mane, A., et al., HPV genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Pune, India, *PLoS One*, 2012, **7**(6): p, 19,
- 197.** Joshi, S., et al., Human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-infected women in Maharashtra, India, *Vaccine*, 2014, **32**(9): p, 1079-1085,
- 198.** Chakravarty, J., et al., Prevalence of human papillomavirus infection & cervical abnormalities in HIV-positive women in eastern India, *Indian J Med Res*, 2016, **143** (1): p, 79-86,
- 199.** Wang, Q., et al., Human papillomavirus infection and associated factors for cervical intraepithelial neoplasia in women living with HIV in China: a cross-sectional study, *Sex Transm Infect*, 2019, **95**(2): p, 140-144,
- 200.** Leibenson, L., et al., The prevalence of human papillomavirus and cervical cytology abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus in southern Israel, *Isr Med Assoc J*, 2011, **13**(1): p, 34-8,
- 201.** Delory, T., et al., Human Papillomavirus infection and cervical lesions in HIV infected women on antiretroviral treatment in Thailand, *J Infect*, 2017, **74**(5): p, 501-511,
- 202.** Dames, D,N., et al., High-risk cervical human papillomavirus infections among human immunodeficiency virus-positive women in the Bahamas, *PLoS One*, 2014, **9**(1),
- 203.** Ortiz, A,P., et al., Prevalence and correlates of cervical HPV infection in a clinic-based sample of HIV-positive Hispanic women, *Papillomavirus Res*, 2017, **4**: p, 39-44,
- 204.** Grinsztejn, B., et al., Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women, *Int J Infect Dis*, 2009, **13** (1): p, 72-80,
- 205.** Melgaco, F,G., et al., Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from women living with human immunodeficiency virus, *Arch Gynecol Obstet*, 2011, **283** (4): p, 809-17,
- 206.** Araujo, A,C., et al., Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women, *Int J Gynaecol Obstet*, 2012, **117** (3): p, 211-6,

- 207.** Travassos, A,G,, et al., Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women, PLoS One, 2017, **12** (10): p, e0185423,
- 208.** Teixeira, M,F,, et al., High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus, Amazonas, Virology journal, 2018, **15** (1): p, 36-36,
- 209.** Volkow, P,, et al., High Prevalence of Oncogenic Human Papillomavirus in the Genital Tract of Women with Human Immunodeficiency Virus, Gynecologic Oncology, 2001, **82** (1): p, 27-31,
- 210.** Abel, S,, et al., High prevalence of human papillomavirus infection in HIV-infected women living in French Antilles and French Guiana, PLoS One, 2019, **14**(9): p, e0221334-e0221334,
- 211.** Heard, I,, et al., Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive, Bjog, 2013, **120** (1): p, 41-9,
- 212.** Tartaglia, E,, et al., Prevalence of HPV infection among HIV-positive and HIV-negative women in Central/Eastern Italy: Strategies of prevention, Oncology Letters, 2017, **14**(6): p, 7629-7635,
- 213.** Atashili, J,, et al., High prevalence of cervical squamous intraepithelial lesions in women on antiretroviral therapy in Cameroon: Is targeted screening feasible? Cancer Epidemiology, 2012, **36**(3): p, 263-269,
- 214.** Munoz, N, and A,C, Jacquard, [What should be known for the introduction of an HPV vaccine?], Presse Med, 2008, **37**(10): p, 1377-90,
- 215.** de Sanjosé, S,, et al., Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis, Lancet Infect Dis, 2007, **7**(7): p, 453-9,
- 216.** Bruni, L,, et al., Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings, J Infect Dis, 2010, **202**(12): p, 1789-99,
- 217.** Nyasenu, Y,T,, et al., Prevalence and distribution of Human Papillomavirus (HPV) genotypes among HIV infected women in Lomé, Togo, PLoS One, 2019, **14**(2): p, e0212516-e0212516,



- 218.** Jaquet, A., et al., Cervical human papillomavirus and HIV infection in women of child-bearing age in Abidjan, Cote d'Ivoire, 2010, *Br J Cancer*, 2012, **107**(3): p, 556-63,
- 219.** Franceschi, S., et al., Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide, *Int J Cancer*, 2006, **119**(11): p, 2677-84,
- 220.** Nejo, Y,T., D,O, Olaleye, and G,N, Odaibo, Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria, *Archives of basic and applied medicine*, 2018, **6**(1): p, 105-112,
- 221.** Idso, C., Sexually Transmitted Infection Prevention in Newly Single Older Women: A Forgotten Health Promotion Need, *The Journal for Nurse Practitioners*, 2009, **5**: p, 440-446,
- 222.** Akarolo-Anthony, S,N., et al., Age-specific prevalence of human papilloma virus infection among Nigerian women, *BMC public health*, 2014, **14**: p, 656-656,
- 223.** Thomas, D,B., et al., Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok, II, Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas, *Am J Epidemiol*, 2001, **153** (8): p, 732-9,
- 224.** Koutsky, L., Epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Am J Med*, 1997, **102** (5A): p, 3-8,
- 225.** Moscicki, A,B., Impact of HPV infection in adolescent populations, *J Adolesc Health*, 2005, **37**(6 Suppl): p, 011,
- 226.** Xavier-Junior, J,C., et al., Early Age at First Sexual Intercourse is Associated with Higher Prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL), *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2017, **39**(2): p, 80-85,
- 227.** Woodman, C,B., et al., Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study, *Lancet*, 2001, **357**(9271): p, 1831-6,
- 228.** Isharif, M., et al., Clinical significance of the diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, *Cancer*, 2009, **117**(2): p, 92-100,
- 229.** Chiaffarano, J,M., et al., "Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade:" TBS says "Don't Use It!" should I really stop it? *CytoJournal*, 2017, **14**: p, 13-13,

- 230.** Liu, G., et al., HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer, *AIDS (London, England)*, 2018, **32**(6): p, 795-808,
- 231.** Bayo, S., et al., Risk factors of invasive cervical cancer in Mali, *Int J Epidemiol*, 2002, **31**(1): p, 202-9,
- 232.** Munoz, N., et al., Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study, *Lancet*, 2002, **359**(9312): p, 1093-101,
- 233.** Autier, P., et al., Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri, *Br J Cancer*, 1996, **74**(3): p, 488-90,
- 234.** Kennedy, N,T., D, Ikechukwu, and B, Goddy, Risk factors and distribution of oncogenic strains of human papilloma virus in women presenting for cervical cancer screening in Port Harcourt, Nigeria, *Pan Afr Med J*, 2016, **23**(85),
- 235.** Traore, I,M,A., et al., Molecular Characterization of High-Risk Human Papillomavirus in Women in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, *BioMed research international*, 2016, **2016**: p, 7092583-7092583,
- 236.** Muñoz, N., et al., Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study, *Lancet*, 2002, **359**(9312): p, 1093-101,
- 237.** Firnhaber, C., et al., Diverse and high prevalence of human papillomavirus associated with a significant high rate of cervical dysplasia in human immunodeficiency virus-infected women in Johannesburg, South Africa, *Acta Cytol*, 2009, **53**(1): p, 10-7,
- 238.** Avonts, D., et al., Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study, *Sex Transm Dis*, 1990, **17**(1): p, 23-9,
- 239.** Baeten, J,M., et al., Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study, *Am J Obstet Gynecol*, 2001, **185**(2): p, 380-5,
- 240.** Branca, M., et al., Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up, *Int J STD AIDS*, 2003, **14**(6): p, 417-25,
- 241.** Morrison, C,S., et al., Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections, *Sex Transm Dis*, 2004, **31**(9): p, 561-7,

- 242.** Somé, O,R., et al., Dépistage de masse par frottis cervicovaginal : résultats d'une expérience africaine, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2016, **44**(6): p, 336-340,
- 243.** Smith, J,S., et al., Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review, *Lancet*, 2003, **361**(9364): p, 1159-67,
- 244.** Xu, H., et al., Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia, *Cancer Epidemiol*, 2018, **55**: p, 162-169,
- 245.** Skinner, S,R., et al., Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study, *International journal of cancer*, 2016, **138**(10): p, 2428-2438,
- 246.** Koshiol, J., et al., Smoking and time to clearance of human papillomavirus infection in HIV-seropositive and HIV-seronegative women, *Am J Epidemiol*, 2006, **164**(2): p, 176-83,
- 247.** Camargo, M., et al., Association of HIV status with infection by multiple HPV types, *Tropical Medicine & International Health*, 2018, **23**(11): p, 1259-1268,
- 248.** De Vuyst, H., et al., HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy, *Eur J Cancer Prev*, 2008, **17**(6): p, 545-54,
- 249.** hang, Y,X., et al., [Analysis of cervical HPV infection in HIV positive Chinese women], *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2012, **47**(3): p, 185-90,
- 250.** Mbulawa, Z,Z., et al., Influence of human immunodeficiency virus and CD4 count on the prevalence of human papillomavirus in heterosexual couples, *J Gen Virol*, 2010, **91**(Pt 12): p, 3023-31,
- 251.** Mane, A., et al., Rates and determinants of incidence and clearance of cervical HPV genotypes among HIV-seropositive women in Pune, India, *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2017, **88**: p, 26-32,
- 252.** Denny, L., et al., Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women, *Obstet Gynecol*, 2008, **111**(6): p, 1380-7,
- 253.** Phelan, D,F., et al., Determinants of newly detected human papillomavirus infection in HIV-infected and HIV-uninfected injection drug using women, *Sex Transm Dis*, 2009, **36** (3): p, 149-56,

- 254.** Xie, X., H,D, Strickler, and X, Xue, Additive hazard regression models: an application to the natural history of human papillomavirus, *Comput Math Methods Med*, 2013, **796270** (10): p, 28,
- 255.** Mbulawa, Z,Z,, et al,, Impact of human immunodeficiency virus on the natural history of human papillomavirus genital infection in South African men and women, *J Infect Dis*, 2012, **206** (1): p, 15-27,
- 256.** Badial, R,M,, et al,, Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection, *Medicine*, 2018, **97**(14): p, e9545-e9545,
- 257.** Shrestha, S,, et al,, The impact of highly active antiretroviral therapy on prevalence and incidence of cervical human papillomavirus infections in HIV-positive adolescents, *BMC Infect Dis*, 2010, **10** (295): p, 1471-2334,
- 258.** Theiler, R,N,, et al,, High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding, *Obstet Gynecol*, 2010, **115**(6): p, 1150-8,
- 259.** Samoff, E,, et al,, Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents, *Am J Epidemiol*, 2005, **162** (7): p, 668-75,
- 260.** Anttila, T,, et al,, Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma, *JAMA*, 2001, **285** (1): p, 47-51,
- 261.** Smith, J,S,, et al,, Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study, *Int J Cancer*, 2004, **111**(3): p, 431-9,
- 262.** Pérez, L,O,, et al,, Herpes simplex virus and human papillomavirus infection in cervical disease in Argentine women, *Int J Gynecol Pathol*, 2006, **25**(1): p, 42-7,
- 263.** Kabeyene, A,, et al,, Article original Sérotypes de Papillomavirus Humain à Haut Risque chez les Patientes Séropositives au VIH Présentant des Lésions Intra Épithéliales Cervicales Serotypes of high risk human papilloma virus among HIV infected women with cervical intra epithelial lesions, *Health Sciences and Diseases*, 2015, **16**,
- 264.** Sando, Z,, Prevalence and Geographical Distribution of Precancerous Lesions of the Uterine Cervix in Cameroon, *Journal of Cytology & Histology*, 2013, **04**,

- 265.** Firnhaber, C., et al., Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa, *Cancer Causes Control*, 2010, **21** (3): p, 433-43,
- 266.** Anorlu, R.I., Cervical cancer: the sub-Saharan African perspective, *Reprod Health Matters*, 2008, **16** (32): p, 41-9,
- 267.** Martin Luther, K., et al., Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy, *Infect Agent Cancer*, 2009, **4**: p, 9,
- 268.** Levi, J.E., et al., High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil, *Journal of clinical microbiology*, 2002, **40**(9): p, 3341-5,
- 269.** OMS, Guide d'introduction du vaccin anti-PVH dans les programmes nationaux de vaccination, 2017,

# *Annexes*

## Annexes 1

## Types de lésions liées au HPV [115]

Lésion		Principaux types d'HPV associés
<b>Verrues communes</b>		HPV 2, 4, 7
<b>Verrues plates</b>		HPV 3, 10, occasionnellement HPV 26 à 29 et 41
<b>Verrues plantaires</b>		HPV 1, 2, 4
<b>Epidermodysplasie verruciforme</b>	Verrues planes	HPV 3, 10
	Plaques pytriasis-like	HPV 5, 8
	Carcinomes de la peau exposée au soleil	HPV 5, 8
<b>Verrues anogénitales</b>	Condylomes	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 71, 72
	Tumeur de Buschke Lowenstein (ou condylome acuminé géant)	, 81, 89
		HPV 6
	Papulose bowénoïde	HPV 16, 55
<b>Pre-cancers et cancers Anogénitaux</b>	groupe 1 oncogènes	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52
	Groupe 2A (probablement oncogènes)	HPV 68
	Groupes 2B (possiblement oncogènes)	HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 83
<b>Lésions orales</b>	Papillomes oraux	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57
	Papillomes laryngés	HPV 6, 11
	Hyperplasie focale (maladie de Heck)	HPV 13, 32
	Cancer oropharyngé	HPV 16 ++, 18

**Annexe 2****Cancers attribuables au HPV [120]**

<b>Cancer</b>	<b>Localisation</b>	<b>Part due à HPV</b>
<b>Cancer du col de l'utérus</b>	Monde	100%
<b>Cancer pénien</b>	Monde	50%
<b>Cancer anal</b>	Monde	88%
<b>Cancer vulvaire</b>	Monde	43%
<b>Cancer du vagin</b>	Monde	70%
<b>Cancer de l'oropharynx</b>	Amérique du Nord	56%
	Europe du Nord et de l'Ouest	39%
	Europe de l'Est	38%
	Europe du Sud	17%
	Australie	45%
	Japon	52%
	Reste du monde	13%



**Annexe 3 :**

Résumé des principaux aspects colposcopiques du col utérin

	<b>Sans préparation</b>	<b>Acide acétique</b>	<b>Lugol</b>
<b>Transformation normale</b>	Kystes glandulaires	Orifices glandulaires normaux	Brun acajou
<b>TAG I (a, b)</b>	Légère blancheur Mosaïque, ponctuation	Acidophile (réaction blanche) légère	ZINCN (Zone iodo-négative à contours nets)
<b>TAG II (a, b)</b>	Congestion Vaisseaux anormaux Leucoplasie	Peu ou pas d'orifices glandulaires anormaux Acidophilie marquée durable Congestion persistante Orifices glandulaires cernés, déformés	ZINCF (Zone iodo-négative à contours flous)
<b>TAG II c</b>	Erosions, ulcérations, saignements Bourgeonnements atypiques	Acidophile épaisse	ZINCF (Zone iodo-négative à contours flous)

## Annexe 4

## Traitement du cancer du col utérin

Étendue de la maladie au moment du diagnostic	Possibilités de traitement
<p><b>La tumeur est limitée au col de l'utérus et de petite taille (invisible à l'oeil nu, observable uniquement au microscope)</b></p>	<p>Après examen du fragment de col retiré par <u>conisation</u>* ayant permis de porter le diagnostic, deux options sont possibles :</p> <p>une surveillance simple si les marges du fragment retiré sont saines, autrement dit si la totalité de la tumeur a été enlevée lors de la conisation, et si la patiente souhaite conserver son utérus ;</p> <p>une chirurgie, dans le cas contraire,</p> <p>Elle consiste à retirer l'utérus (hystérectomie) et, parfois, les paramètres et les ganglions lymphatiques du pelvis,</p> <p>Une chirurgie dite conservatrice peut être proposée, dans certains cas, pour préserver l'utérus et permettre une grossesse ultérieure. Le chirurgien ne retire alors que le col de l'utérus (trachélectomie), ainsi que les ganglions lymphatiques pelviens,</p> <p>Si les ganglions pelviens sont envahis par des cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément,</p>
<p><b>La tumeur est limitée au col de l'utérus et directement visible à l'oeil nu lors de l'examen gynécologique, mais de taille inférieure à 4 centimètres,</b></p>	<p>Les trois options sont la chirurgie, la radiochirurgie et la radiothérapie,</p> <p>La chirurgie consiste le plus souvent à retirer l'utérus, le tiers supérieur du vagin et les paramètres (colpo-hystérectomie élargie) ainsi que les ovaires et les ganglions lymphatiques pelviens,</p> <p>Parfois, en fonction des caractéristiques de la tumeur, une chirurgie conservatrice peut être proposée,</p> <p>La radiochirurgie repose sur une curiethérapie suivie d'une colpo-hystérectomie élargie,</p> <p>Une radiothérapie qui associe une radiothérapie externe et une curiethérapie peut être proposée en cas de contre-indication à la chirurgie,</p> <p>Suite à une chirurgie ou une radiochirurgie, si les ganglions pelviens ou les marges de la pièce opératoire contiennent des</p>

	<p>cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément</p>
<p><b>La tumeur est limitée au col de l'utérus et de taille supérieure à 4 centimètres ou elle s'est propagée au-delà du col (vagin, paramètres, vessie, rectum)</b></p>	<p>Le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante, Elle associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie et une curiethérapie,</p> <p>Avant ce traitement, une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lombo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses, L'objectif est de déterminer précisément la région à irradier (pelvis seul ou pelvis et région lombo-aortique), Cette étude des ganglions se fait à partir des examens d'imagerie et/ou à partir d'une chirurgie qui consiste à retirer les ganglions pelviens et/ou lombo-aortiques (lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique),</p> <p>Si un traitement par radiochimiothérapie n'est pas réalisable, une radiothérapie seule peut être proposée,</p> <p>Parfois, une chirurgie de l'utérus (voire plus étendue) peut être réalisée en complément de la radiochimiothérapie concomitante,</p>
<p><b>Le cancer a envahi des organes éloignés, sous la forme d'une ou plusieurs métastases</b></p>	<p>Le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (le plus souvent externe),</p>

---

## Annexe 5

## Résumé des caractéristiques des vaccins anti HPV [269]

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

doses, le vaccin est sensible au gel

**Contre-indications**

- |  |  |  |
|--|--|--|
| -Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose | -Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose | -Réaction allergique sévère à l'un des constituants du vaccin après la première dose |
| -Affection fébrile sévère  | - Affection fébrile sévère   | -Affection fébrile sévère  |
| -Grossesse connue <sup>b</sup>   | - Grossesse connue <sup>b</sup>  | -Grossesse connue <sup>b</sup>   |

---

<sup>b</sup> Remarque : la vaccination par erreur d'une femme enceinte n'est pas un motif pour interrompre la grossesse

## Annexe 6

Terminologie utilisées dans le FCU selon le système Bethesda[173]

ASC ( <i>Atypical Squamous Cells</i> )	Atypies de cellules épithéliales
ASCUS ( <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i> )	Atypies de cellules épithéliales de signification indéterminée
(ASC-H = <i>Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL</i> )	Atypies de cellules épithéliales ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
LSIL ( <i>Low grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )	Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade regroupant les lésions à HPV, les condylomes, les dysplasies légères ou CIN1
HSIL ( <i>High grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> )	Lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade regroupant les dysplasies modérées et sévères, CIN2, CIN3 et CIS (Carcinome <i>In Situ</i> )
Carcinome invasif du col utérin	
<b>Anomalies des cellules glandulaires</b>	
AGC ( <i>Atypical Glandular Cells</i> )	Atypies des cellules glandulaires pouvant être endocervicales ou endométriales ou sans autre indication
Atypies de cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie	Atypies de cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie, soit endocervicale, soit sans autre indication,
AIS	Adénocarcinome endocervical <i>in situ</i>
adénocarcinome	Adénocarcinome soit endocervical, soit endométrial, soit extra-utérin, soit AIS

Annexe 7

Questionnaire HPV

N° d'identification /\_\_\_/\_\_\_/

Date de prélèvement /\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Nom : ----- Prénom ; -----

Date de naissance : /\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_//\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Numéro de téléphone : /\_\_\_\_\_/

Résidence actuelle : /\_\_\_\_\_/

Profession : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Préciser : -----

Statut Matrimonial Mariée /\_\_\_/ Célibataire /\_\_\_/ Divorcée /\_\_\_/ Veuve /\_\_\_/

Niveau d'étude Analphabète /\_\_\_/ Primaire /\_\_\_/ Secondaire /\_\_\_/ Université/\_\_\_/

Age au moment du premier Rapport sexuel ≤ 15 ans /\_\_\_/ 15 - 20 ans /\_\_\_/

>20 ans /\_\_\_/

Nombre de partenaires sexuels Aucun /\_\_\_/ 1 /\_\_\_/ 2 ou plus /\_\_\_/

Polygamie partenaire/ mari Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/ Non connu /\_\_\_/

Statut du partenaire (VIH) positif /\_\_\_/ négatif /\_\_\_/ non connu /\_\_\_/

Nombre de grossesses Néant /\_\_\_/ 1-2 /\_\_\_/ 3 et plus /\_\_\_/

Tabagisme : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

IST : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Contraception orale CO : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Années d'utilisation de la CO : < 1an /\_\_\_/ 2-5 /\_\_\_/ > 5ans /\_\_\_/

Antécédents familiaux de cancer du col Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Examen gynéco :

**Condylomes vulvaires** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Condylomes anaux** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Autre IST** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Aspect Clinique du col :** Normal /\_\_\_/ Anormal /\_\_\_/

**Inflammatoire** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

Inflammatoire /\_\_\_/ Ulcération /\_\_\_/ ectropion /\_\_\_/

Saignant au contact /\_\_\_/ aspect de leucoplasie /\_\_\_/ autre /\_\_\_/

**Année de découverte de la séropositivité :** < 1an /\_\_\_/ 2-5 /\_\_\_/ 6-10 /\_\_\_/

**Classification CDC :** A /\_\_\_/ B /\_\_\_/ C /\_\_\_/

**Taux de CD4 :** < 200 /\_\_\_/ 200-500 /\_\_\_/ > 500 /\_\_\_/

**Charge virale :**

**Indétectable** /\_\_\_/ **1,50 – 2,50** /\_\_\_/ **2,51-3,50** /\_\_\_/ **3,51-4,50** /\_\_\_/ **>4,50log** /\_\_\_/

**Traitement ARV** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Comorbidités :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Type de comorbidité :** -----

**Test HPV :** **Positif** /\_\_\_/ **Négatif** /\_\_\_/

**HPVHR :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**HPVBR :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Génotype HPV** /\_\_\_\_\_/

**Résultats FCU :** Normal /\_\_\_/ Anormal : /\_\_\_/

**Inflammatoire :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Bas grade LSIL :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**Haut grade HSIL :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

**ASC-US :** Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/



Colposcopie :           Faites /\_\_\_/           Non Faites /\_\_\_/

                          Normale /\_\_\_/ : Anormale /\_\_\_/

                          TAG : TAG1 /\_\_\_/   TAG2 /\_\_2\_/

Histologie :   Faites /\_\_\_/   Non faites /\_\_\_/

Si faites : Anormale /\_\_\_/   Normale /\_\_\_/

Type histologique : -----





## **Étude de l'infection génitale à HPV chez les femmes infectées par le VIH suivies au Centre de Référence IST/VIH/SIDA de Sétif**

### **RESUME :**

L'infection génitale à HPV est reconnue comme une des plus fréquentes, sinon la plus fréquente, des infections transmissibles sexuellement.

Nous avons réalisé une étude longitudinale entre mai et octobre 2018, Elle s'est intéressée à 100 femmes vivant avec le VIH, suivies dans notre centre IST/VIH/SIDA.

Le but de ce travail était de déterminer la prévalence du HPV et les génotypes circulants, ainsi que les facteurs de risque qui influent sur la coïnfection HPV –VIH.

La prévalence globale de l'infection HPV a été estimée à **32%**, Il s'agit dans 100 % des cas des HPV à haut risque (HPVHR), Nous avons trouvé une grande diversité de génotypes HPVHR, les plus communs individuellement étaient les HPV52, 16 et 18 et le HPV58, La prévalence la plus élevée a été trouvée dans les groupes de génotype 52, 25 %, Les HPV16 et 18 étaient moins fréquents (15,6 %), Nous avons autant d'infections uniques que multiples, Quand elles sont multiples on peut y retrouver l'association de 2 jusqu'à 7 HPV, 100% des infections uniques sont dues un HPVHR, La cytologie cervicale était anormale chez 66% (81,3% chez la population HPV+), avec prédominance des lésions inflammatoires (75% HPV+), Le facteur de risque déterminant le plus important de l'infection par le HPV et le HPVHR dans cette série était un faible nombre de lymphocytes T CD4 < 500 /mm<sup>3</sup> retrouvé chez 72% des participantes HPV positif, D'autres facteurs de risque étaient corrélés à un taux d'infection HPVHR élevé, en l'occurrence, la précocité du premier rapport sexuel, l'infection chez les femmes veuves, le niveau élevé de la charge virale VIH, la durée prolongée de la prise de contraception orale ,l'existence de condylomes vulvaires et les lésions cervicales inflammatoires décelées au FCU ainsi que les lésions de haut grade

Notre étude est une base de données initiale, devant être complétée par une étude multicentrique pour déterminer d'une façon précise les génotypes les plus fréquents chez la femme infectée par VIH, afin de discuter l'introduction du vaccin contre le HPV en Algérie chez la population générale et surtout chez la femme vivant avec le VIH.

**Mots Clés :** Papillomavirus humain, génotypage, cancer du col utérin, VIH, vaccination.

### **Study of genital HPV infection in HIV-infected women followed at the STI/HIV/AIDS Reference Centre in Setif**

### **ABSTRACT :**

Genital HPV infection is recognized as one of the most common, if not the most common, sexually transmitted infections, In Algeria, no studies on genital HPV infection in women with HIV have been reported.

We carried out a longitudinal study between May 6 and October 3, 2018, It looked at 100 women living with HIV, followed in our STI / HIV / AIDS center, The aim of this work was to determine the prevalence of HPV and the circulating genotypes, as well as the risk factors that influence HPV-HIV co-infection, The overall prevalence of HPV infection has been estimated at 32%, These are 100% of high risk HPV (HPVHR) We found a great diversity of HPVHR genotypes, the most common individually were HPV52, 16 and 18 and HPV58, The highest prevalence was found in groups of genotype 52, 25%, HPV16 and 18 were less common (15,6%) We had as many single infections as multiple, When they are, multiple we can find the combination of 2 to 7 HPV, 100% of single infections are due to HPVHR, Cervical cytology was abnormal in 66% (81,3% in the HPV + population), with a predominance of inflammatory lesions (75% HPV +),The most important determining risk factor for HPV and HPVHR infection in this series was a low CD4 T cell count <500 / mm<sup>3</sup> found in 72% of the HPV positive participants, Other risk factors were correlated with a high rate of HPVHR infection, in this case, the earliness of the first intercourse, infection in widowed women, high level of HIV viral load; the prolonged duration of oral contraception, the existence of vulvar condyloma and cervical lesions detected at FCU, namely inflammatory lesions of the cervix as well as high-grade lesions.

Our study is an initial database, to be completed by a multicenter study to precisely determine the most frequent genotypes in women infected with HIV, in order to discuss the introduction of the HPV vaccine in Algeria in women, general population and especially among women living with HIV.

**Keywords:** Human papillomavirus, genotyping, cervical cancer, HIV, vaccination.