



Université Mohammed V
Faculté des Sciences
Rabat

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

**FILIERE LICENCE FONDAMENTALE EN SCIENCE DE LA
VIE**

MODULE_PT

Mémoire de projet tutoré

MICROBIOME ET CANCER CERVICAL

Présenté par :

DRISSI LAHSINI Rabii ET ASSAKREM Mehdi

Soutenu le : Vendredi 09 Octobre 2020

Devant le jury composé de :

Pr. ALLALI Imane	:	Faculté des Sciences Rabat	Encadrante
Pr. BOURAIS Ilhame	:	Faculté des Sciences Rabat	Examinatrice
Pr. BOUYAHYA Abdelhakim	:	Faculté des Sciences Rabat	Modérateur

Dédicace s

Je dédie ce travail

À nos parents

*Sans qui tout cela n'aurait pas été possible.
Merci de nous avoir guidées sur le chemin de la vie.
Merci pour votre soutien et votre affection.*

À toute notre famille

À nos meilleures ami(e)s

À tous ceux qui comptent pour nous

Remerciements

Nous remercions Dieu qui nous donné la force et contribué à réaliser ce projet

Nous voudrions commencer cette thèse en exprimant votre sincère et notre gratitude à tous à leur manière.

Ce travail n'aurait pu être effectué sans l'accord, le soutien et l'aide de plusieurs personnes :

Madame Imane ALLALI professeure à la faculté de sciences de Rabat qui n'a pas cessé de nous encourager pendant la durée du projet, ainsi pour sa générosité en matière de formation et d'encadrement. Nous la remercions également pour l'aide, les conseils concernant les missions évoquées dans ce rapport et la confiance qu'elle nous a témoignée.

Un très grand merci:

-Les coordonnateurs de filière et de module.

-Les membres du jury.

-Les encadrants.

-Toute autre personne ayant participé de près ou de

Loin à la réalisation du PT.



Résumé

Le cancer cervical est une grave maladie, elle est le quatrième cancer le plus commun chez les femmes dans le monde. L'utérus humain est une zone constituée par plusieurs microorganismes qui colonisent le vagin et forment le microbiome vaginal. Les lactobacilles sont considérées les plus envahissantes. Elles sécrètent de l'acide lactique et pour certaines du peroxyde d'hydrogène, qui aident à assainir le milieu et à l'acidifier. Elles synthétisent aussi un biofilm protecteur qui empêche les agents infectieux de s'accrocher à la muqueuse.

Le Papillomavirus humain (HPV) est la cause essentielle du cancer cervical, il est nécessaire pour l'induction de cette maladie mais pas suffisant pour le développement des lésions cancéreuses.

Le cancer lié à ce virus ne peut se proliférer sauf en cas d'une faiblesse immunitaire chez le patient. Parmi les raisons qui augmentent le risque du cancer cervical, on peut citer l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et l'activité sexuelle, car le risque d'infection par l'HPV est multiplié par les contacts sexuels. Dans ce projet, on a rapporté le rôle du microbiome vaginal, et sa relation avec le cancer cervical en cause par le HPV.

Mots clé : Microbiome – cancer cervical – papillomavirus humain – virus de l'immunodéficience humaine – cytokines.

Sommaire

Introduction	4
Chapitre 1 : Microbiome	5
1. Microbiome vaginal :.....	6
A. Composition du microbiote vaginal :.....	8
B. Facteurs qui influencent le microbiome vaginal:	8
C. Importance du microbiome vaginal:.....	10
D. Microbiome vaginal et les maladies :.....	11
Chapitre 2: Cancer Cervical.....	13
1. Symptômes du cancer cervical :.....	15
2. Détection du cancer cervical :	14
3. Classification des lésions cervicales précancéreuses :.....	16
4. Stades du cancer cervical :.....	17
5. Facteurs du risque de cancer cervical:	17
A. Human Papillomavirus:.....	17
B. Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).....	18
C. Co-infection avec <i>Chlamydia Trachomatis</i> :.....	18
D. Comportement sexuel.....	20
6. Prévention du cancer cervical :	21
Chapitre 3: Relation entre le cancer cervical et la composition du microbiome vaginal	21
1. pH vaginal et microbiote à tous les stades de la vie d'une femme :.....	22
2. Le microbiome vaginal des patients du cancer cervical:	21
A. Relation entre le microbiome cervical, le statut VIH et la lésion précancéreuse:	26
B. Probiotiques, antibiotique et HPV:.....	28
Conclusion.....	30

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique
ARNr: Acide ribonucléique ribosomique
ARNm: Acide ribonucléique messenger
CC: Cancer cervical
CD4: Cluster de différenciation 4
CIN (1, 2,3) : Néoplasie intraépithéliale cervicale (de grade 1,2 et 3)
CST : Types d'états communautaires
DES : Diéthylstilbestrol
VEB : Virus d'Epstein Barr
FIGO : Fédération internationale des gynécologues obstétriciens
PVH : Papillomavirus humain
VHS-2: Virus Herpès simplex
PVH HR (High Risk) : Papillomavirus humains à haut risque oncogène
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
IL₈: Interleukin 8
IFN- γ : Interferon de gamma
LCR : Region non codante
MALP-2: Lipopeptide-2 activant les macrophages
NF-kb: Facteur nucléaire kappa
ORF : Cadre de lecture ouverte
P53 : Protéine 53
PH : Potentiel d'Hydrogène
SIL : Lésions cervicale intraépithéliale squameuse
TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha
Test PAP: Test de Papanicolaou
TGF- β 1: Facteur de croissance transformant bêta 1
TLR2: Récepteur de type péage 2
Th1: T assistant type 1
VB: Vaginose bactérienne
VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine
VMB : Microbiote vaginal
VLP: Virus comme des particules
OMS : L'organisation mondiale de la santé

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Carte thermique des proportions de taxons microbiens transformées en log10 trouvées dans les communautés bactériennes vaginales de 394 femmes en âge de procréation.....	7
Figure 2 : Représentation des groupes communautaires bactériens vaginaux au sein de chaque groupe ethnique de femmes. Le nombre de femmes de chaque groupe ethnique est entre parenthèses	9
Figure 3 : Evolution de la répartition des cancers au Maroc	13
Figure 4 : Représentation schématique du génome de l'ADN HPV circulaire.....	17
Tableau 5: Découvertes microbiennes chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec un microbiote vaginal perturbé.....	22
Tableau 6: Répartition des échantillons dans chaque type d'état de communauté (CST).....	23
Figure 7 : Compositions communautaires selon les groupes de diagnostic histopathologique.....	24
Figure 8: Mécanisme suggéré des modifications du microbiome au cours du développement de l'immunosuppression.....	26
Figure 9 : Effet de pli du VIH-positif sur la taxonomie bactérienne familiale au sein de la cohorte (normalisé à 1).....	27

Introduction

Les humains et les microbes ont forgé une alliance unique qui profite aux deux participants. Les humains ne seront pas les mêmes sans la présence de leurs amis microbiens, il devient de plus en plus évident qu'ils ont leur mot à dire sur notre condition anatomique et physiologique¹. Ce délicat exercice d'équilibre peut être facilement perturbé par une variété de facteurs qui commencent à peine à être définis. La perturbation de cette harmonie a des implications majeures sur notre santé, d'où l'effort mondial concerté pour découvrir le fonctionnement du microbiome¹. Cette découverte ouvre la voie à des pratiques innovantes dans le système de soins de santé et à la promotion de notre bien-être (Bing Ma et al., 2012).

Le microbiote vaginal joue un rôle important dans la santé et la maladie de l'appareil reproducteur féminin. Le virus du papillome humain provoque à la fois un néoplasie intraépithélial cervical et un cancer du col de l'utérus (Bing Ma et al., 2012). Bien que le virus soit très répandu, seul un petit nombre de femmes ont une infection persistante au *Papillomavirus* humain (HPV) et développent par la suite une maladie cliniquement significative¹. De nouvelles preuves nous amènent à conclure qu'une diversité accrue du microbiote vaginal combinée à une diminution de l'abondance relative de *Lactobacillus spp.* est impliquée dans l'acquisition et la persistance du HPV et dans le développement du pré-cancer et du cancer du col de l'utérus (Bing Ma et al., 2012).

Parmi les objectifs de ce projet est de définir le rôle du microbiome vaginal, la cause du cancer cervical et la relation entre le microbiome vaginal et le cancer cervical. Pour cela, nos recherches ont été basées sur de nombreuses études extraites à partir des articles sur Medline / PubMed et Google Scholar. Plusieurs mots clés ont été utilisés pour la recherche documentaire seule ou combinés.

Chapitre 1: Microbiome

Le microbiome fait référence à l'ensemble de l'habitat, y compris les micro-organismes (bactéries, archées, eukaryotes inférieurs et supérieurs et virus), leurs génomes (c'est-à-dire les gènes) et les conditions environnementales environnantes (Julian R. Marchesi et Jacques Ravel, 2015). Cette définition est basée sur celle de «biome», les facteurs biotiques et abiotiques d'environnements donnés. D'autres dans le domaine limitent la définition du microbiome à l'ensemble des génomes d'un microbiote présents dans un environnement défini (Julian R. Marchesi et Jacques Ravel, 2015).

Un être humain est en réalité un supra-organisme avec environ 10^{13} cellules héritées de ses parents et 10^{14} cellules microbiennes. Nous possédons tous beaucoup plus de cellules microbiennes que les nôtres. Ce sont en fait des cellules microbiennes avec leur propre matériel génétique et leur propre matériel génétique (Steven R. Gill et al., 2006). Cependant, le tractus gastro-intestinal d'un nourrisson humain offre un tout nouvel environnement pour la colonisation microbienne. En effet, le microbiote qu'un nourrisson commence à acquérir dépend fortement du mode d'accouchement³. Vingt minutes après la naissance, le microbiote des nourrissons accouchés par voie vaginale ressemble au microbiote du vagin de leur mère, tandis que les nourrissons nés par césarienne abritent des communautés microbiennes généralement présentes sur la peau humaine (Steven R. Gill et al., 2006).

Alors que nos propres gènes s'élèvent à environ 23 000, les gènes d'origine microbienne peuvent varier entre 2 et 3 millions (Vasu D. Appanna, 2018). Ils constituent 1 à 3% de notre masse corporelle et chez un adulte de 80 kg, la masse totale des microbes peut varier de 2 à 3 kg (Vasu D. Appanna, 2018).

Donc Le corps humain est la résidence d'un grand nombre d'espèces microbiennes commensales et pathogènes qui ont co-évolué avec le génome humain, le système immunitaire adaptatif et l'alimentation (Vasu D. Appanna, 2018). L'objectif principal du projet sur le microbiome humain est de caractériser l'abondance, la diversité et la fonctionnalité des gènes présents dans tous les micro-organismes vivant en permanence dans différents sites du corps humain (Vasu D. Appanna, 2018).

1. Le microbiome vaginal

L'élément le plus important d'un écosystème vaginal sain est un équilibre microbien vaginal normal. Les micro-organismes prédominants proviennent des espèces *Lactobacillus* et en particulier *L. crispatus*, *L. Iners*, *L. jensenii* et *L. gasseri*. D'autres espèces peuvent apparaître occasionnellement. Les Lactobacilles vaginaux contrôlent la croissance et le développement des pathogènes, en produisant du peroxyde d'hydrogène, de l'acide lactique, des bactériocines, en participant à l'adhésion compétitive de l'épithélium vaginal, en activant le système du complément et en jouant un rôle dans la réponse immunitaire locale. L'équilibre microbien vaginal peut jouer un rôle important dans l'apparition et le développement du cancer du col de l'utérus (Dana Chase et al., 2015).

La définition du microbiote vaginal ne peut pas être uniquement liée à la présence ou à l'absence de micro-organismes individuels, bien que l'incidence de certains d'entre eux puisse être corrélée à la dysbiose ou à l'eubiose (Jacques Ravel et al., 2011). La composition du microbiote est importante, mais ce n'est que l'un des attributs de base du microbiote vaginal normal, mais pas suffisante; c'est la définition fonctionnelle du microbiome vaginal en relation avec sa structure et sa dynamique, y compris l'influence de l'ethnicité, l'état physiologique du vagin et la disposition génétique de la femme (Jacques Ravel et al., 2011).

On pense que les bactéries qui habitent le vagin humain sont la première ligne de défense contre l'infection vaginale en raison à la fois de l'exclusion compétitive et de la destruction directe d'autres microbes pathogènes (Jacques Ravel et al., 2011). Ils permettent de limiter les infections en créant une compétition avec les germes pathogènes. L'acidité produite par cette flore permet d'y garder un pH idéal. Celui-ci avoisine 4 lorsque les conditions sont saines, supérieur à 4,5 en cas de vaginose bactérienne, et inférieur ou égal à 4 en cas de vaginite candidosique. Cette flore se fixe à la muqueuse vaginale, formant une barrière sous-forme de biofilm qui protège contre l'agression de micro-organismes responsables d'infections diverses (Jacques Ravel et al., 2011).

D'après l'analyse qui avait pour but de caractériser le microbiote vaginal et le pH vaginal de 396 femmes nord-américaines sexuellement actives asymptomatiques qui représentaient à peu

près également quatre groupes ethniques: blanc (n = 98), noir (n = 104), asiatique (n = 97) et hispanique (n = 97) (Jacques Ravel et al., 2011).

Le microbiote cervico-vaginal peut être classé en cinq groupes sur la base des données de séquençage à haut débit de l'Acide ribonucléique ribosomique 16S ARNr (16S-HTS) en fonction des espèces bactériennes présentes. Ces groupes sont appelés types d'états communautaires (CST), un terme qui a été attribué pour la première fois par Ravel en 2011 (Jacques Ravel et al., 2011). Les CST ont été nommés de I à V selon les bactéries dominantes. Les CST I (présentent 26,2%), II (6,3%), III (34,1%) et V (5,3%), contiennent respectivement *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* et *L. jensenii* (Fig. 1). Les CST IV (27%) présentent une grande diversité bactérienne, avec une fréquence accrue d'espèces anaérobies telles que *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Atopobium* et *Prevotella* ⁶. La composition déséquilibrée du microbiote cervico-vaginal, constituée d'une grande diversité et d'une faible abondance de Lactobacilles, comme la CST IV, caractérise un état appelé dysbiose. Certaines femmes atteintes de dysbiose développent des symptômes tels que des pertes vaginales anormales, une inflammation, une odeur et un prurit, étant diagnostiquées, dans ces conditions, avec une vaginose bactérienne. Bien que certaines femmes présentent des symptômes, une grande partie d'entre elles sont asymptomatiques (Jacques Ravel et al., 2011).

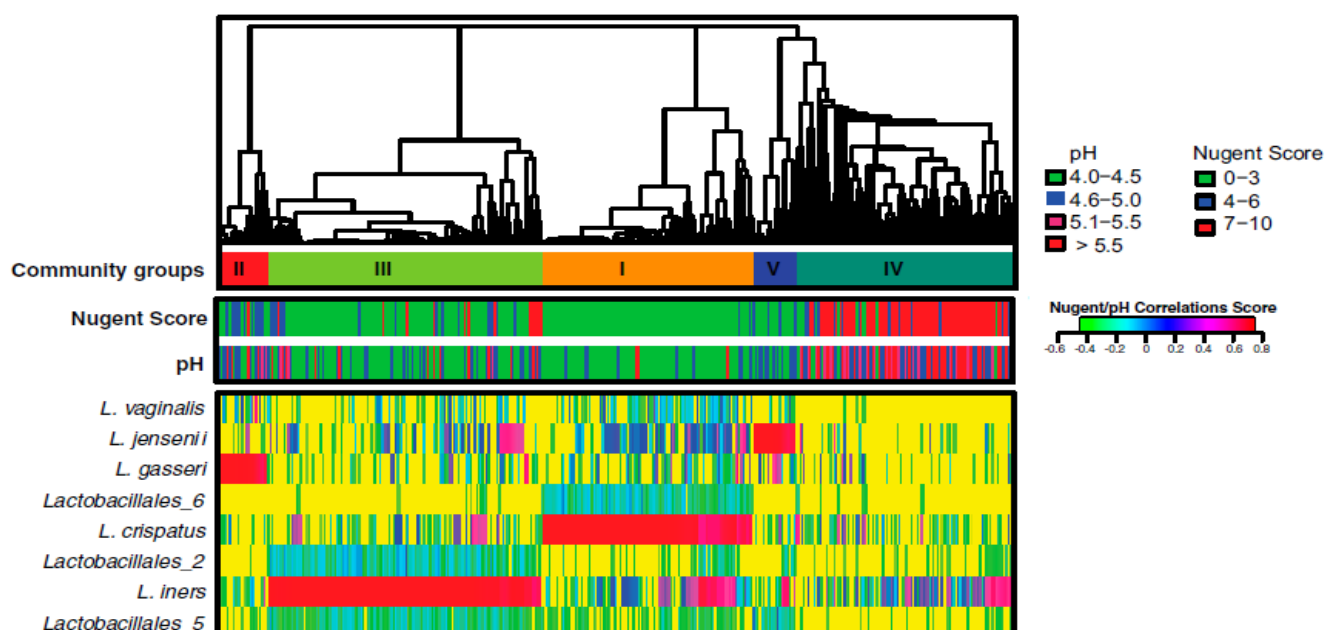


Fig. 1: Carte thermique des proportions de taxons microbiens trouvées dans les communautés bactériennes vaginales de 396 femmes en âge de procréation (Jacques Ravel et al., 2011).

A. La composition du microbiote vaginal

Le terme microbiote fait référence à l'ensemble de la collection de micro-organismes dans une niche spécifique, telle que l'intestin humain, la cavité buccale et la zone vaginale (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019). Chez les femmes en bonne santé, le microorganisme prédominant dans le microbiote vaginal semble être *Lactobacillus spp.*, et les espèces les plus abondantes sont *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* et *Lactobacillus jensenii* (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019). Cependant, d'autres espèces existent à de faibles proportions, telles que *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*, *Enterococcus bovalis*, *Enterococcus et Gardalis* (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019). Bien que chez les femmes en bonne santé le microbiote vaginal possède une diversité relativement faible, il faut considérer que ses modèles peuvent subir des changements tout au long du cycle de vie féminin et du cycle menstruel (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019).

B. Les facteurs qui influencent le microbiome vaginal

Cependant, il existe divers facteurs susceptibles d'altérer le microbiote vaginal, tels que les pathologies (par exemple, la vaginite aérobie ou anaérobie), la grossesse, l'âge, le diabète, la ménopause et même le tabagisme (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019).

- **Vaginite aérobie** : Le trouble vaginal connu sous le nom de vaginite aérobie a été décrit en 2002 comme un besoin de le différencier de la vaginose bactérienne (Vasu D. Appanna, 2018). Les espèces *Lactobacillus* remplissent une fonction indispensable dans le microbiote vaginal comme inhiber la croissance des pathogènes urogénitaux par l'action des protéines de surface de *Lactobacillus crispatus* et *Lactobacillus jensenii* (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019). Par conséquent, la diminution ou l'absence de lactobacilles permet la prolifération de microorganismes aérobies, principalement des *Streptocoques* du groupe B., *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* (Gerardo Leyva-Gómez et al., 2019).

La prévalence de la vaginose bactérienne varie selon le groupe ethnique. Des communautés bactériennes vaginales dominées par des espèces de *Lactobacillus* (groupes I, II, III et V) ont été trouvées dans 80,2% et 89,7% des femmes asiatiques et blanches, respectivement, mais

dans seulement 59,6% et 61,9% des femmes hispaniques et noires, respectivement (Fig. 2) (Jacques Ravel et al., 2011).

À partir de ces données, ils ont conclu que les communautés bactériennes vaginales non dominées par les espèces de *Lactobacillus* sont courantes et semblent normales chez les femmes noires et hispaniques (Jacques Ravel et al., 2011). Les raisons de ces différences entre les groupes ethniques sont inconnues, mais il est tentant de supposer que la composition en espèces des communautés vaginales pourrait être régie par des différences génétiquement déterminées entre les hôtes. Ceux-ci peuvent inclure des différences dans les systèmes immunitaires innés et adaptatifs, la composition et la quantité de sécrétions vaginales et les ligands sur les surfaces des cellules épithéliales. Bien que celles-ci puissent être essentielles pour façonner les communautés vaginales, des études antérieures ont également montré que les habitudes et les pratiques humaines, y compris l'hygiène personnelle, les méthodes de contrôle des naissances et les comportements sexuels, exercent également de fortes influences (Jacques Ravel et al., 2011).

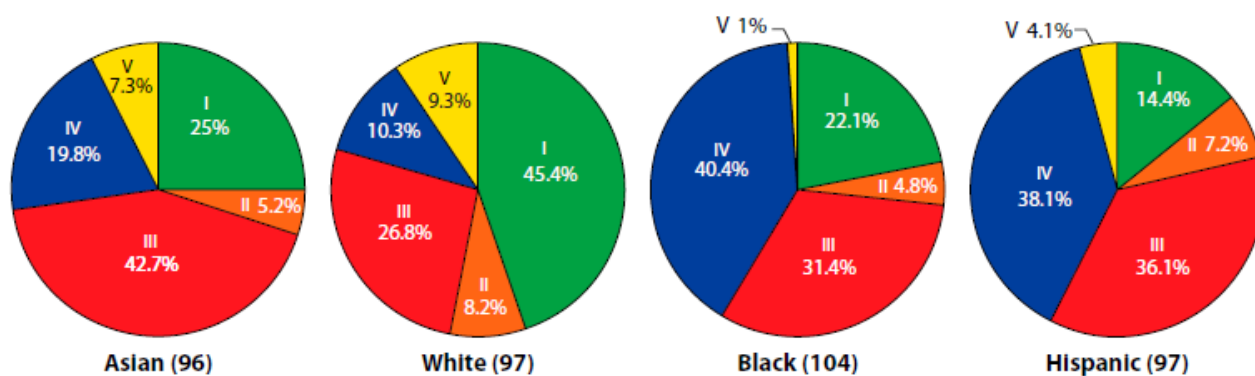


Fig. 2: Représentation des groupes communautaires bactériens vaginaux au sein de chaque groupe ethnique de femmes. Le nombre de femmes de chaque groupe ethnique est entre parenthèses (Jacques Ravel et al., 2011).

Les effets des hormones sexuelles sur le microbiote vaginal ne sont pas entièrement connus; cependant, l'œstrogène semble jouer un rôle important dans la promotion de la croissance des lactobacilles en stimulant l'accumulation de glycogène dans la muqueuse vaginale (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). On pense que des niveaux élevés d'œstrogène contribuent à l'augmentation de *Lactobacillus spp.* prédominance et stabilité du microbiote observées chez les femmes enceintes en bonne santé (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). On a constaté que les

femmes ménopausées qui n'avaient pas un traitement hormonal présentaient des taux de glycogène libre significativement plus bas et une diversité de *Lactobacillus spp.* par rapport à ceux qui utilisent l'hormonothérapie (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). La menstruation peut être associée à une perturbation significative du microbiote, bien que cela puisse dépendre du type de communauté (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

- **Des rapports vaginaux** : sont associés à un risque accru de vaginose bactérienne. Les rapports sexuels récents non protégés ont été associés à un risque de vaginose bactérienne et de vaginose bactérienne récurrente et sont négativement associés à la présence et à la concentration d'espèces saines de *Lactobacillus* (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

- **Les douches vaginales** : ont longtemps été associées à l'acquisition de la vaginose bactérienne et les données longitudinales suggèrent que ceux qui se douchent courent un risque accru de vaginose bactérienne incidente (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

- **Le tabagisme** : a été fortement associé à une prévalence accrue de la vaginose bactérienne dans plusieurs études épidémiologiques, parfois de manière dose-dépendante⁸. Plusieurs composés du tabagisme sont détectables dans la glaire cervicale des fumeurs, dont l'un a été associé à l'induction de bactériophages dans les lactobacilles (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

C. L'importance du microbiome vaginal

La production de diverses substances antimicrobiennes par des *Lactobacillus* a été documentée comme la principale justification de sa prédominance dans le microbiote vaginal humain sain (Namarta Kalia et al., 2020). Ces substances antimicrobiennes comprennent l'acide lactique, les bactériocines à faisceau étroit et le peroxyde d'hydrogène à grande échelle (H₂O₂). Ceux-ci sont suggérés pour jouer divers rôles importants dans la défense de l'hôte (Namarta Kalia et al., 2020). H₂O₂ est une substance antimicrobienne qui est connue pour être produite *in vitro* par de nombreuses espèces de *Lactobacillus* en présence d'oxygène (O₂). Cependant, les niveaux d'O₂ dissous sont faibles dans le vagin, maintenant une atmosphère anaérobie (Namarta Kalia et al., 2020).

Les lactobacilles produisent de l'acide lactique à la suite de la fermentation des glucides, principalement du glycogène, présents dans l'épithélium vaginal des femmes ménarchales (période où apparaissent les premières règles) (Namarta Kalia et al., 2020). Cet

environnement acide offre une protection contre les maladies infectieuses en empêchant la colonisation vaginale d'agents pathogènes potentiels (Namarta Kalia et al., 2020). Des études ont suggéré que l'abondance de lactobacilles acidifie le milieu vaginal à un pH moyen de 3,5, principalement attribué à l'accumulation d'acide lactique. Les niveaux suffisamment protecteurs d'acide lactique dans le vagin dépendent principalement du microbiote vaginal, qui est l'ensemble des micro-organismes qui se trouvent dans le vagin, car les cellules épithéliales de l'hôte ne contribuent que par 4 à 30% de l'acide lactique vaginal entier. L'acide lactique est présent dans le vagin sous deux formes isomères différentes, à savoir D (-) et L (+) (Namarta Kalia et al., 2020).

Les bactériocines, notamment les bactériocines IIa, IIc, J46, l'acidocine IF221A, la gasséricineT sont des substances protéiques à activité bactéricide, synthétisées par *Lactobacilli*, en particulier *L. crispatus* et *L. gasseri*. Les bactériocines perméabilisent la membrane cellulaire des organismes pathogènes non indigènes, c'est-à-dire *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli* et jouent un rôle majeur dans la prévention de leur croissance (Namarta Kalia et al., 2020).

D. Le microbiome vaginal et les maladies

Le microbiote joue un rôle important dans le contrôle des infections virales, telles que celles causées par le HPV ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Gislaine Curty et al., 2019). Les infections virales sont responsables d'environ 15% des cas de cancer dans le monde et les virus associés au cancer comprennent le VIH, le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le HPV (Gislaine Curty et al., 2019). Ces virus utilisent différentes stratégies qui conduisent à une carcinogenèse soit en agissant directement sur la machinerie cellulaire, soit par un mécanisme indirect, par inhibition de la réponse immunitaire ou inflammation chronique (Gislaine Curty et al., 2019). La littérature explorant la relation entre la vaginose bactérienne et le papillomavirus humain (HPV) est alignée. Des études longitudinales ont montré une association accrue du HPV chez les femmes avec une flore des vagions bactériennes et une clairance retardée du HPV chez les femmes atteintes de Nugent note 7 ou plus (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). Deux analyses moléculaires plus récentes ont révélé que les femmes qui étaient HPV-positives avaient une proportion plus faible de *Lactobacillus spp.* par rapport aux femmes HPV négatives; en outre, les femmes dont le microbiote était dominé par *L. gasseri* peut avoir une augmentation des taux du HPV (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

D'un autre côté, les virus peuvent ne pas être les seuls déterminants de certaines tumeurs malignes. L'infection par l'HPV, par exemple, est une cause principale mais non suffisante du développement du cancer cervical (CC). On ne sait pas pourquoi la plupart des femmes infectées par le HPV éliminent l'infection et ne développent pas de cancer cervical (Gislaine Curty et al., 2019). Fait intéressant, le microbiote est la première ligne de contact contre les infections et, selon sa composition, il est capable de produire de l'acide lactique et du H₂O₂ qui a un rôle protecteur contre les infections virales et bactériennes (Gislaine Curty et al., 2019).

Il existe des preuves considérables associant la dysbiose vaginale à un risque accru d'acquisition et de transmission du VIH-1⁸. Un modèle de muqueuse vaginale a démontré que les lactobacilles, en particulier *L. crispatus*, supprimaient la réplication du VIH-1 (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). L'acide lactique à des concentrations particulières dans le vagin peut inactiver le VIH beaucoup plus efficacement in vitro que les autres acides (Felicia M. T. Lewis et al., 2017). Il est important de noter qu'une étude récente menée auprès de professionnel (le) s du sexe rwandais a montré que les personnes ayant un microbiote à dominance *L. crispatus* avaient la plus faible prévalence du VIH et des infections sexuellement transmissibles, et que la dysbiose augmentait le risque de contracter le VIH; de plus, beaucoup moins de femmes séropositives avec un microbiote à dominance *Lactobacillus spp.* avaient des taux cervico-vaginaux détectables de VIH-1 (Felicia M. T. Lewis et al., 2017).

La vaginose bactérienne (BV) est un syndrome de remplacement de la flore dominée par les *lactobacilles* par un mélange complet de bactéries anaérobies strictes et facultatives (Edward Demba et al., 2005). La flore altérée de BV est constituée principalement de microcoques, *Streptocoques* et *Staphylocoques*. Ceci est connu pour être associé à des complications obstétriques et gynécologiques telles que l'accouchement, la maladie inflammatoire pelvienne, les infections de la coiffe postopératoires et l'endométrite postopératoire. Il a été rapporté que la prévalence de la BV dans différents contextes cliniques variait de 10% à 64% (Edward Demba et al., 2005).

Une infection persistante par le papillomavirus humain à haut risque (HR- HPV) est établie comme un facteur causal majeur dans le développement de la maladie. L'équilibre du microbiote vaginal perturbé entraîne de multiples maladies gynécologiques, telles que le Néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) et le CC. Par ailleurs, le CC provoque une

perturbation de la muqueuse vaginale et cervicale normale conduisant à une modification du rapport entre les commensaux et les organismes pathogènes (Stefan Miladinov Kovachev, 2020). Le risque d'apparition de CIN chez les patients atteints de dysbactériose vaginale est deux fois plus élevé que dans une population saine (Stefan Miladinov Kovachev, 2020). Il a été confirmé que *Gardnerella et Monilia* sont les principales bactéries responsables de la vaginite¹². Des recherches antérieures ont montré que l'abondance de microbiote vaginal comme *Mycoplasma genitalium*, *lactobacilles aérobie*s, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococci*, *Escherichia coli* et les espèces *Bacteriodes* chez les patients atteints d'un CC est différent de celui des témoins sains (Stefan Miladinov Kovachev, 2020).

Chapitre 2 : Cancer Cervical

Un cancer cervical (CC) est une maladie de la muqueuse utérine, autrement dit du tissu qui le recouvre. Il continue d'être un problème de santé majeur dans de nombreuses régions du monde (Bruni L et al., 2019). Le CC se situe au deuxième rang des cancers chez les femmes marocaines après le cancer du sein (Bruni L et al., 2019). La majorité des cas surviennent chez des femmes âgées de 50 ans et plus, la plupart des cas étant diagnostiqués à un stade avancé, ce qui retarde leur prise en charge thérapeutique et rend difficile leur guérison (Bruni L et al., 2019).

D'après les statistiques mondiales sur le cancer en 2018, les nouveaux cas du CC atteints mondialement sont de 569,847 sur 18,078,957 malade de cancer dont plus de 80 % surviennent dans les pays en voie de développement, et parmi 9,555,027 de décès des cancers dans le monde, 311,365 sont mort à cause du CC (Freddie Bray et al., 2018).

Au Maroc, 3,388 nouveau cas s'ajoutent annuellement aux patients atteints de cette maladie en 2018 et 2,465 sont mort dû à ce cancer selon l'OMS (Bruni L et al., 2019). Les données publiées au Maroc sont limitées au nombre de cas enregistrés dans certains centres d'oncologie ; de ce fait, l'incidence du cancer cervical (CC) pourrait être beaucoup plus élevée que celle estimée (Bruni L et al., 2019).

Les statistiques publiées au Maroc ont montré que le cancer du col représente un problème majeur de la santé publique. Des études cliniques et épidémiologiques ont identifié que le HPV comme facteur de risque central pour le développement du CC (Zaitouna Alhamany et al., 2010). Ce cancer du col de l'utérus représente 12,8% des cancers chez la femme. Il occupe ainsi, la deuxième place après celui du sein (36,1%) (Fig.3) (Zaitouna Alhamany et al., 2010).

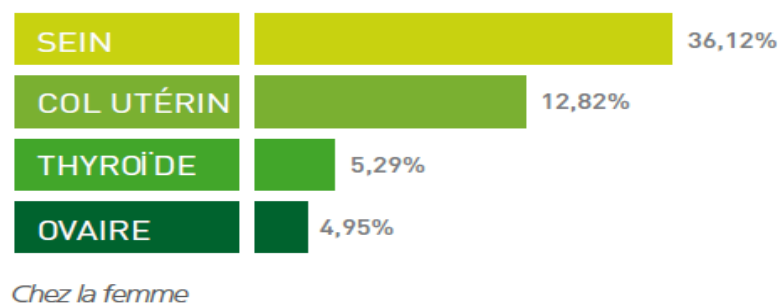


Fig. 3: Évolution de la répartition des cancers au Maroc (Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2004).

L'infection par un HPV cancérogène est une cause principale à la fois du carcinome épidermoïde et de l'adénocarcinome. Les infections par l'HPV sont également courantes dans les échantillons cervicaux et vaginaux, cependant, le CC est la deuxième tumeur la plus fréquente chez les femmes dans le monde, tandis que le cancer du vagin est extrêmement rare (Mark Schiffman et al., 2007).

On va se concentrer sur le HPV qui est la cause primaire du CC et qui affecte 99.7% des femmes atteintes de ce cancer (Jan m. m. Walboomers et al., 1999).

1. Les symptômes du cancer cervical

Il est possible que le CC ne cause aucun signe ni symptôme aux tous premiers stades de la maladie. D'autres affections médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le CC (Klopp AH et al., 2015).

Les signes et symptômes du cancer du col de l'utérus comprennent :

- δ saignements vaginaux anormaux, entre autres les menstruations, après la ménopause et à la suite de relations sexuelles.
- δ pertes vaginales anormales, pertes vaginales malodorantes.
- δ menstruations inhabituellement longues ou abondantes.
- δ saignement après un examen pelvien ou une douche vaginale.
- δ douleur lors des relations sexuelles, difficulté à uriner, fuite d'urine ou de selles par le vagin.
- δ douleur dans la région pelvienne ou le bas du dos, qui peut descendre le long d'une ou des deux jambes.
- δ enflure des jambes, souvent d'une seule jambe, perte d'appétit, perte de poids.
- δ essoufflement, expectorations sanguinolentes, douleur au thorax ou aux os, fatigue (Klopp AH et al., 2015).

2. Détection du cancer cervical

Lorsqu'une lésion est visible à l'œil nu, la conisation est contre-indiquée et une biopsie cervicale fournira généralement le diagnostic. La conisation est indiquée lorsque l'invasion franche ne peut pas être exclue par une biopsie dirigée colposcopiquement, ou lorsque la colposcopie n'est pas satisfaisante et que les résultats d'un test de frottis montrent une lésion de haut grade (Patrick Petignat et Michel Roy, 2007).

3. La classification des lésions cervicales précancéreuses

La première classification des différentes lésions cervicales est établie par Papanicolaou et qui comporte 5 classes (Joseph Monsonego, 2006):

- δ Classe 1 : absence de cellules atypiques ou anormales
- δ Classe 2 : cytologie atypique, mais aucune preuve de malignité
- δ Classe 3 : cytologie suggestive, mais non concluante pour, une tumeur maligne
- δ Classe 4 : cytologie fortement évocatrice d'une malignité
- δ Classe 5 : cytologie concluante de malignité.

En **1973**, Richard a introduit une nouvelle terminologie, « la néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN) » qui est subdivisé en 3 grades (Joseph Monsonego, 2002):

- δ La CIN 1 correspond à la dysplasie légère
- δ La CIN 2 est une dysplasie modérée
- δ La CIN 3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome in situ.

Actuellement, il y a une nouvelle classification des différentes lésions cervicales, c'est la classification de Bethesda **2001** :

- δ Lésions épidermoïde intra-épithéliale de bas grade (L-SIL)
- δ Lésions épidermoïde intra-épithéliale de haut grade (H-SIL)
- δ Carcinome épidermoïde invasif (Joseph Monsonego, 2002).

4. Les stades du cancer cervical

Pour établir la stadification d'un cancer, les médecins se basent sur la classification de la Fédération internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO). Dans le cadre du CC, cette classification comprend 3 stades qui se divisent en (American cancer society, 2017):

- stade précoce (ce terme regroupe généralement les stades 1A, 1B et 2A) ;
- stade localement avancé (regroupe les stades 2B, 3A, 3B, 3C et 4A) ;
- stade avancé (le stade 4B).

Plus précisément :

- ✓ **Stade 1A** : La tumeur se trouve seulement dans l'utérus et ne mesure pas plus de 5 cm.
- ✓ **Stade 1B** : La tumeur se trouve seulement dans l'utérus et mesure plus de 5 cm.
- ✓ **Stade 2A** : La tumeur a envahi les trompes de Fallope, les ovaires ou leurs ligaments.
- ✓ **Stade 2B** : La tumeur a envahi d'autres tissus du bassin.
- ✓ **Stade 3A** : La tumeur a envahi seulement 1 région de l'abdomen.
- ✓ **Stade 3B** : La tumeur a envahi au moins 2 régions de l'abdomen.
- ✓ **Stade 3C** : Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques du bassin ou aux ganglions lymphatiques entourant l'aorte.
- ✓ **Stade 4A** : La tumeur a envahi la vessie ou le rectum.
- ✓ **Stade 4B** : Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance), comme aux poumons, au foie ou aux os. On l'appelle aussi cancer métastatique.

5. Les facteurs du risque de cancer cervical

A. Le Papillomavirus human

Le génome des HPV est constitué d'un ADN double brin circulaire d'environ 7900 paires de bases (pb). L'analyse comparative des séquences nucléotidiques des papillomavirus de différentes espèces a révélé une organisation génétique commune en huit à dix cadres de lecture ouverts (ORF, *Open Reading Frame*) codant pour les protéines de type précoces ou tardives (Figure 4) (Michelle A. Ozbun et Craig Meyers ,1998).

Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome :

- ✓ Une région précoce E (*Early*) qui contient les séquences codantes des protéines virales précoces (E1 à E7). Ces protéines vont jouer un rôle important dans la réplication et la transcription de l'ADN.
- ✓ Une région tardive L (*Late*) qui code pour les protéines structurales L1 et L2.
- ✓ Une région non codante ou LCR (*Long Control Region*) qui comprend 400 à 1000 nucléotides. Elle contient l'origine de réplication virale, les séquences nécessaires à l'encapsidation, des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription (élément cis) ainsi que les promoteurs des gènes précoces et tardifs (Bruni L et al., 2019).

D'autres promoteurs secondaires ont pu être identifiés dans cette zone et joueraient un rôle dans le cycle viral (Michelle A. Ozbun et Craig Meyers ,1998).

Les types de papillomavirus sont nommés en fonction du nom scientifique de l'hôte, en utilisant le genre d'hôte et la désignation d'espèce (Michelle A. Ozbun et Craig Meyers ,1998).

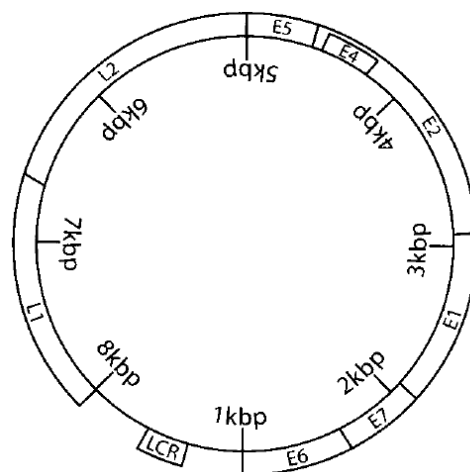


Fig. 4: Représentation schématique du génome de l'ADN HPV circulaire (Eileen M. Burd, 2003).

Le HPV provoque une infection locale dans les épithéliums stratifiés et induit une réplication productive avec différenciation dans un épithélium non aigu, mais produit une maladie chronique où la propagation virale et / ou la virémie ne se produisent pas. Après une infection virale, les HPV déposent leur génome d'ADN double brin dans les noyaux des cellules infectées et s'établissent sous forme de plasmides ou d'épisomes extra-chromosomiques. Le HPV pénètre dans les cellules de la couche basale de l'épithélium qui sont exposées par des micro-abrasions (H. Astudillo-de la Vega et al., 2017).

L'ADN viral HPV se trouve dans les noyaux des cellules hôtes infectées en faible nombre de copies et subit récemment une différenciation se déplaçant vers la surface de l'épithélium. Le mécanisme change lorsque l'ADN du HPV est présent dans des cellules différenciées en phase terminale; le virus se réplique en un grand nombre de copies, des gènes tardifs sont exprimés et un virus de descendance est produit (H. Astudillo-de la Vega et al., 2017).

B. Co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La littérature actuelle issue d'études observationnelles suggère que les femmes infectées par le VIH ont une prévalence plus élevée d'infection par le HPV, et sont susceptibles de développer une infection persistante avec plusieurs types de HPV (J M Palefsky et al., 1999). La coïnfection au HPV et au VIH peut freiner les défenses immunitaires contre certaines complications telles que le cancer anal et du col utérin. C'est pour cette raison qu'il est essentiel d'examiner le HPV chez les personnes atteintes du VIH/SIDA et d'effectuer un test de dépistage régulier, qui peut entraîner une incidence plus élevées de CIN et sa progression rapide vers un cancer cervical (J M Palefsky et al., 1999).

La co-infection par le HPV et le VIH entraînerait une perturbation cellulaire et les conséquences d'une dérégulation des bras cellulaire et hormonal de l'immunité locale et systémique, entraînant une progression de la maladie (Patrick Petignat et Michel Roy, 2007). La relation entre le VIH et le CC est unique, car les femmes à risque des deux conditions partagent des causes socio comportementaux communs, tels que le début précoce des rapports sexuels, le nombre élevé de partenaires sexuels et le tabagisme (J M Palefsky et al., 1999).

L'immunosuppression induite par le VIH entraîne une immunité à médiation cellulaire altérée, avec pour conséquence une élimination inadéquate des infections au HPV, et une régression spontanée des lésions de bas grade qui se produit rarement. Il y a eu une forte association cohérente entre l'infection à VIH et la CIN démontrée dans plusieurs études (J M Palefsky et al., 1999).

C. Co-infection avec *Chlamydia Trachomatis*

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire à Gram négatif qui infecte les cellules épithéliales humaines des voies génitales ainsi que le tissu oculaire. L'infection génitale à *C. trachomatis* peut entraîner une maladie inflammatoire pelvienne, une grossesse extra-utérine et une infertilité dans certains cas, et est également impliquée pour augmenter le risque de néoplasie cervical (Xavier Castellsagué et al., 2014).

L'infection à *C. trachomatis* était significativement associée à un risque accru de CC (Jorma Paavonen et al., 2003). La découverte de la présence d'anticorps anti-protéine de choc thermique était associée à un risque accru de CC, soutient également la corrélation entre l'infection persistante à *C. trachomatis* et le néoplasie cervical (Jorma Paavonen et al., 2003).

Un mécanisme acceptable d'infection à *Chlamydia* pour augmenter le risque de CC est la réponse inflammatoire associée à l'infection, conduisant ainsi à la production de métabolites oxydatifs réactifs, qui peuvent endommager l'ADN et altérer leur fonction, entraînant une instabilité génétique (Rosita Verteramo et al., 2009).

La coïnfection du HPV et de *C. Trachomatis* était liée à un risque plus élevé de CC. Cela peut être dû à 2 mécanismes³¹. Premièrement, l'infection par l'HPV dans les kératinocytes basaux de l'épithélium muqueux nécessite la présence de microabrasions ou d'épithélium altéré. Une infection à *Chlamydia* pourrait éventuellement conduire à une perturbation épithéliale, facilitant ainsi l'entrée du virus. Deuxièmement, l'infection à *Chlamydia* pourrait également perturber la réponse immunitaire nécessaire pour éliminer le virus (Haiyan Zhu et al., 2016).

D. Le comportement sexuel

Des études épidémiologiques suggèrent que le risque de CC chez une femme est considérablement influencé par des facteurs liés à ses antécédents sexuels, en particulier son âge, au premier rapport sexuel et son nombre de partenaires sexuels (Diane Cooper et al., 2007). Le faible statut socio-économique, la consommation d'alcool, et le fait d'être noir, semblent être impliquée dans l'augmentation de l'activité sexuelle. Cette activité était également associée à un risque accru de CC (Diane Cooper et al., 2007). Dans les pays en développement, le cancer invasif du col de l'utérus est la cause la plus fréquente de morbidité et de mortalité par cancer chez les femmes (Diane Cooper et al., 2007). Une infection par le HPV à haut risque est une cause principale. Le HPV se transmet sexuellement avec une forte association entre l'activité sexuelle et le risque de CC (Ozbun MA et Meyers C, 1998). Certains types de comportements sexuels font augmenter le risque d'infection par l'HPV chez la femme. Avoir des relations sexuelles avec de nombreux partenaires peut accroître l'exposition au HPV, qui est transmis sexuellement. C'est pour cette raison qu'on a établi un lien entre de nombreux partenaires sexuels et une hausse du risque de cancer cervical. Cependant, une femme peut être infectée par le HPV même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel (Diane Cooper et al., 2007).

De nombreuses enquêtes et cas témoins ont montré qu'une vie sexuelle précoce (avant 18 ans) a été liée à un plus grand risque de CC. En outre, certains comportements sexuels (comme de nombreux partenaires sexuels ou un partenaire ayant de nombreux partenaires sexuels) peuvent accroître la probabilité d'une infection par l'HPV, et par conséquent le risque d'un CC (Diane Cooper et al., 2007).

6. La prévention du cancer cervical

Le dépistage du cancer cervical devrait commencer environ trois ans après le début des rapports sexuels vaginaux. Le dépistage consiste à tester toutes les femmes présentant un risque de CC, dont la plupart ne présenteront aucun symptôme. Il vise à déceler des modifications précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, risquent de dégénérer en cancer (Debbie Saslow et al., 2002).

Le dépistage doit commencer au plus tard à 21 ans. Il est essentiel que les adolescentes qui n'ont pas besoin d'un test de cytologie cervicale obtiennent des soins de santé préventifs appropriés, y compris l'évaluation des risques pour la santé, la contraception et des conseils de prévention, le dépistage et le traitement des maladies sexuellement transmissibles. Pour le début des soins gynécologiques (Debbie Saslow et al., 2002).

Les femmes chez qui on trouve des anomalies lors du dépistage doivent être suivies, se voir poser un diagnostic et peut-être recevoir un traitement, de façon à prévenir l'évolution vers un cancer ou à traiter un cancer à un stade précoce (Debbie Saslow et al., 2002).

Le dépistage est recommandé pour les femmes qui n'ont pas déjà été dépistées, les femmes pour lesquelles aucune information sur le dépistage précédent n'est disponible et pour lesquelles un dépistage antérieur est peu probable. Les femmes qui ont des antécédents de CC, une exposition *in utero* au diéthylstilbestrol (DES) et / ou qui sont immunodéprimées (y compris le VIH +) devraient continuer le dépistage du cancer du col de l'utérus tant qu'elles sont en assez bonne santé et n'ont pas d'état chronique (Debbie Saslow et al., 2002).

Au Maroc, le traitement variait selon le stade du diagnostic. La chirurgie n'est utilisée que pour les stades très précoces, qui sont principalement exploitée pour traiter les tumeurs bordées au col de l'utérus, elle consiste le plus souvent à retirer l'utérus et le réseau de ganglions lymphatiques situés à proximité de l'utérus. Tandis que la radiothérapie est

impliquée pour les différents stades qui utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Elle consiste à diriger précisément ces rayonnements sur les cellules cancéreuses (Haiyan Zhu et al., 2016). Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un CC, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante qui est légèrement utilisée à un stade localisé, pour les tumeurs avancées (\geq stade II) (Berraho Mohamed et al., 2012).

Chapitre 3: Relation entre le cancer cervical et la composition du microbiome vaginal

1. Le pH vaginal et le microbiote à tous les stades de la vie d'une femme

Le pH vaginal fluctue au cours de la vie de la femme, à la normale il est de 3,8 à 4,5 mais le changement de ce chiffre est un résultat direct du changement de la diversité du microbiome vaginal (Astride Audirac-Chalifour et al., 2016). Le genre de bactérie primaire qui dicte le pH vaginal est le genre Lactobacilles et qui est composé de plus de 70% d'espèces de *Lactobacillus*. Durant ce chapitre, on va se concentrer sur le *Lactobacillus crispatus* qui compose 46% des bactéries vaginales chez une femme normale (Astride Audirac-Chalifour et al., 2016).

Le *Lactobacillus crispatus* est une bactérie Gram positive qui se trouve dans la matrice extracellulaire du vagin humain, cellules épithéliales cervicales et urétrales et forme une barrière qui empêchera la colonisation par des microorganismes pathogènes (Vyacheslav Abramov et al., 2014). Mais le genre Lactobacilles ne contribue à l'acidité constante du tractus génitale qu'après la production systémique d'œstrogène chez la femme, ce qui n'est pas le cas au stade pré-pubère où le pH vaginal est presque neutre (Keshav Godha et al., 2018).

Le pH acide résultant d'un vagin humain en bonne santé (plage normale de 3,8 à 4,5) s'est révélé assurer une protection contre la vaginite des infections des voies urinaires et diminuer la prolifération de microbes pathogènes (Keshav Godha et al., 2018).

2. Le microbiome vaginal des patients du cancer cervical

Des infections vaginales dominées par des bactéries intracellulaires obligatoires ont été établies chez 46,9% des femmes. La vaginite aérobie causée par *Streptococcus spp.* était établies à 12,5% des femmes (tableau 5) (Stefan Miladinov Kovachev, 2020).

Tableau 5: Découvertes microbiennes chez des patientes atteintes d'un cancer cervical avec un microbiote vaginal perturbé (Stefan Miladinov Kovachev, 2020).

patients atteints d'un cancer cervical avec un microbiote vaginal perturbé (%)	patients atteints d'infections vaginales (%)	espèces microbiennes détectées (%)
(71.9%)	(46.9)	(25)
	Obligate anaerobes	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas spp</i> (6.2) <i>Sneathia spp</i> / <i>Leptotrihia spp</i> / <i>Fusobacterium spp</i> (3.1) <i>Atopobium vaginae</i> (12.5)
		Mixed anaerobe infection: <i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas spp</i> ; <i>Peptostreptococcus spp</i> ; <i>Mycoplasma hominis</i> ; <i>Lachnobacterium spp</i> / <i>Clostridium spp</i> (12.5)
	(12.5)	(12.5)
	<i>Streptococcus species</i>	<i>Streptococcus species</i>
	(3.1)	(3.1)
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
	(3.1)	(3.1)
	<i>Candida spp.</i>	<i>Candida albicans</i>
	(6.3)	(6.3)
	Mixed vaginal infections	<i>C. albicans</i> ; <i>Gardnerella spp</i> ; <i>Peptostreptococcus spp</i> ; <i>Ureaplasma spp</i> ; <i>Enterobacterium spp</i>
Total	(71.9)	(71.9)

L'augmentation de la diversité du microbiote vaginal est fortement associée à l'infection par le HPV. En particulier, les Fusobactéries, y compris *Sneathia spp.* étaient fortement associés à une infection au HPV. De plus, la composition et la diversité du microbiote vaginal étaient influencées par la génétique de l'hôte, la physiologie et d'autres facteurs, tels que la ménopause et le taux d'œstrogènes (Jung Eun Lee et al., 2013).

La survenue d'une infection au HPV était fortement associée à une diminution de *Lactobacillus spp.* et d'autres espèces facultatives ou anaérobies (Jung Eun Lee et al., 2013). *Lactobacillus spp.* sont répandus dans le vagin, où ils jouent un rôle dans le maintien d'un pH bas grâce à leurs activités métaboliques. Ainsi, *Lactobacillus spp.* pourrait conférer une résistance à l'infection par le HPV en plus de protéger contre la colonisation de pathogènes

manifestes ou contre la domination par des espèces potentiellement pathogènes. Par exemple, la protéine E5 du HPV de type 16 est assez sensible à un pH bas (Jung Eun Lee et al., 2013).

L'infection par le HPV peut altérer le métabolisme muqueux, l'immunité de l'hôte ou les deux, entraînant des changements dans la structure communautaire du microbiote vaginal (Jung Eun Lee et al., 2013).

Les HPV infectent les cellules épithéliales vaginales basales stratifiées et les particules virales infectent l'hôte en pénétrant dans les cellules épithéliales basales par une coupure de la peau. Lorsque l'épithélium vaginal devient mince, les niveaux de glycogène seraient considérablement réduits. Parce que le glycogène est généralement métabolisé en acide lactique par *Lactobacillus spp.* dans l'environnement vaginal, la diminution du taux de glycogène est partiellement moins responsable des changements du pH vaginal, qui entraîne des changements dans la composition du microbiote (Jung Eun Lee et al., 2013).

Certains membres du microbiote cervical sont des modificateurs possibles du profil des cytokines du microenvironnement cervical lors du développement des lésions cervicales intraépithéliales squameuses (SIL) et CC (Astride Audirac-Chalifour et al., 2016). Cela ouvre de nouvelles tendances pour comprendre le rôle de *Fusobacterium spp.* dans la carcinogenèse cervicale. *Fusobacterium spp.* contribue en déplaçant l'immunité Th1 vers Th2 ou par un effet direct sur la voie de signalisation E-cadhérine / β -caténine sur les cellules cervicales transformées par HPV (Astride Audirac-Chalifour et al., 2016).

La diversité et la composition du microbiote sont différentes parmi les groupes analysés, ces patients ont montré différentes communautés du microbiome vaginal (Jung Eun Lee et al., 2013). Les communautés cervicales ont été classées en huit types d'état de communauté (CST) en fonction des bactéries dominantes, comme indiqué dans (Tableau 6). CST I est dominé par *L. crispatus* (21%), CST II par *L. iners* (17%), CST III par *Pseudomonas oleovorans* (10%), CST IV par *Sneathia spp.* (17%), CST V par *G. vaginalis* (7%), CST VI par *Streptococcus agalactiae* (7%), CST VII par *F. necrophorum* (7%) et CST VIII par *Fusobacterium spp.* (14%) (Jung Eun Lee et al., 2013).

Tableau 6: Répartition des échantillons dans chaque type d'état de communauté (CST) (Jung Eun Lee et al., 2013).

CST/ diagnostic histologique	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)	VI (%)	VII (%)	VIII (%)	Total
HPV-negative NCL	4(57)	1(14)	0	0	1(14)	1(14)	0	0	7
HPV-positive NCL	2(20)	4(40)	3(30)	0	1(10)	0	0	0	10
SIL	0	0	0	3(75)	0	0	0	1(25)	4
CC	0	0	0	2(25)	0	1(12)	2(25)	3(37)	8
Total	6 (21)	5 (17)	3 (10)	5 (17)	2 (7)	2 (7)	2 (7)	4 (14)	29

CST I dominé par *Lactobacillus crispatus*; CST II dominé par *Lactobacillus iners*; CST III dominé par *Pseudomonas oleovorans*; CST IV dominé par *Sneathia spp.*; CST V dominé par *Gardnerella vaginalis*; CST VI dominé par *Streptococcus agalactiae*; CST VII dominé par *Fusobacterium necrophorum*; CST VIII dominé par *Fusobacterium spp.* NCL: lésion non cervicale; SIL: lésions cervicales intraépithéliales squameuses; CC: cancer cervical.

D'une autre part les femmes HPV négatives avaient une proportion plus élevée de *Lactobacillus crispatus*. Les bactéries de l'ordre des Fusobacteriales n'ont été trouvées que dans les groupes SIL et CC (Jung Eun Lee et al., 2013).

Ils ont trouvé une différence significative concernant la diversité phylogénétique entre les lésions non cervicales (NCL) HPV négatives et le SIL et entre le NCL HPV négatives et le CC (figure7) (Jung Eun Lee et al., 2013).

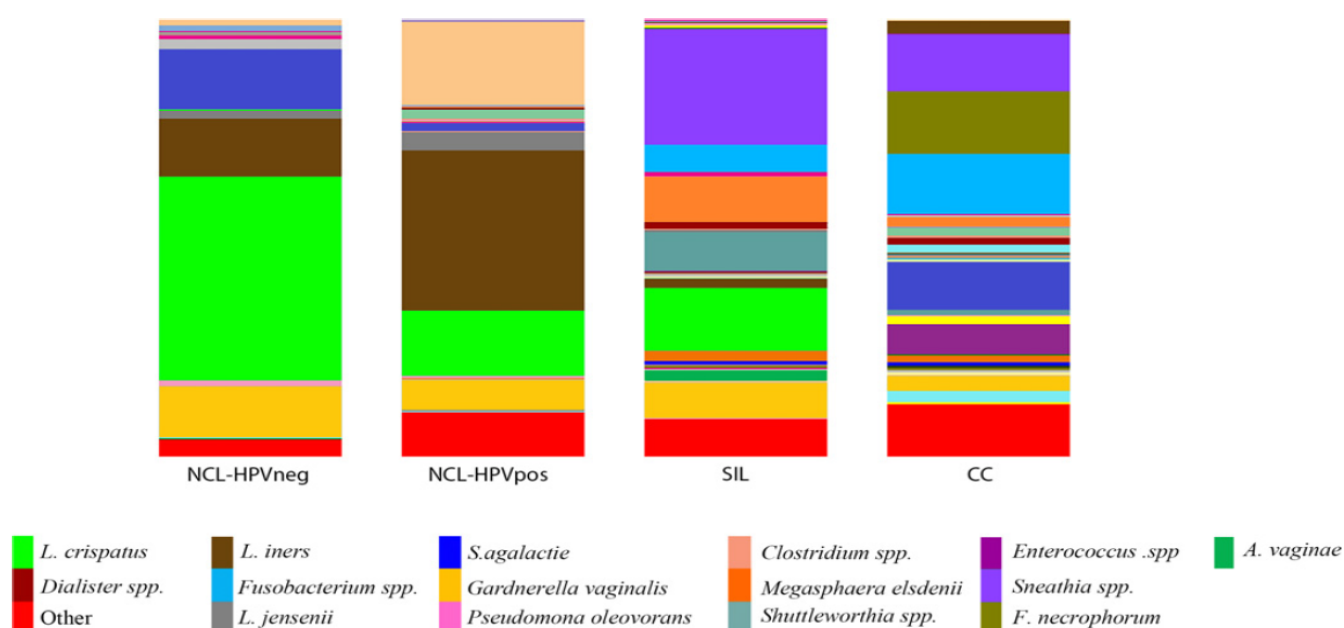


Figure 7: Compositions communautaires selon les groupes de diagnostic histopathologique (Jung Eun Lee et al., 2013).

La CC est une maladie de longue date, et il y a des étapes précédentes au cours desquelles les conditions de l'environnement cervical et vaginal sont modifiées, y compris l'acidité vaginale et le schéma des cytokines qui conduisent à un état d'immunosuppression local. La présence de Lactobacilles, un pH vaginal bas (<4,5) et des peptides antimicrobiens font partie des mécanismes de défense présents dans le microenvironnement vaginal (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014).

Dans un microenvironnement CC, la présence de cytokines immunosuppressives (TGF- β 1, IL-10) favorise la persistance de l'infection par l'HPV (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014).

Même si des différences discrètes peuvent être observées entre les niveaux d'expression cervicale d'IL-4, IL-6, TGF- β 1, TNF- α et IFN- γ ARNm normalisés en ARNm GAPDH, seuls les niveaux médians d'ARNm d'IL-10 par rapport à Glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) étaient plus élevés dans les cas SIL que dans ceux des lésions non cervicale (NCL) (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014).

Des niveaux cervicaux médians plus élevés d'ARNm d'IL-4 et de TGF- β 1 par rapport à la GAPDH dans CST VIII dominé par *Fusobacterium spp.* Les espèces de *Fusobacterium spp.* ont été reconnus comme agents pathogènes opportunistes dans les maladies inflammatoires de la bouche (parodontite) et de l'intestin (maladie intestinale) (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014). *Fusobacterium spp.* ont été associés au cancer colorectal⁴⁰. *Fusobacterium nucleatum* favorise la carcinogenèse colorectale par modification du signal E-cadhérine / β -caténine vers son adhésine *Fusobacterium A* (FadA), qui est une adhésine forme deux hélices alpha et présente une disposition de bobines enroulées. Le processus est le suivant: FadA se lie à la E-cadhérine / β -caténine; La E-cadhérine est phosphorylée sur la membrane et, avec FadA, elle est internalisée et la bêta-caténine est accumulée dans le cytoplasme et transloquée, ce qui entraîne l'activation du facteur de transcription NF-KB dans les noyaux. Étant donné que *Fusobacterium spp.* apparaissent en forte proportion dans CC, il est possible que les niveaux du gène FadA soient surexprimés chez les patients atteints d'un cancer du col de l'utérus (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014).

Ainsi, une infection à *Fusobacterium* pourrait jouer un rôle clé dans le développement d'un microenvironnement immunosuppresseur caractérisé par des cytokines anti-inflammatoires (profil de cytokines Th2), telles que l'IL-4 et le TGF- β 1, dans les cellules HPV-transformées du col utérin (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014). Une autre cytokine Th2 impliquée dans l'immunosuppression cervicale chez les patients CC est l'IL-10. Plusieurs facteurs contribuent à une production cervicale élevée d'IL-10 et de TGF- β 1 dans les cellules transformées par HPV, y compris les protéines HPV telles que les oncoprotéines E2 et HPV E6 / E7, qui induisent une régulation à la hausse transcriptionnelle de l'expression d'IL-10 et de TGF- β 1 (Kirvis Torres-Poveda et al., 2014).

Avec la progression vers un SIL, la diversité du microbiote augmente avec l'apparition de *Sneathia* et d'autres *Fusobacterium spp.* (Jung Eun Lee et al., 2013). Lorsque CC apparaît,

Fusobacterium necrophorum est présent. Ce changement de composition et de diversité pourrait s'expliquer par le microenvironnement immunosuppresseur déclenché par l'infection virale, et il contribue à maintenir une boucle de rétroaction positive entre le profil des cytokines et le microbiote cervical (figure 8) (Jung Eun Lee et al., 2013).

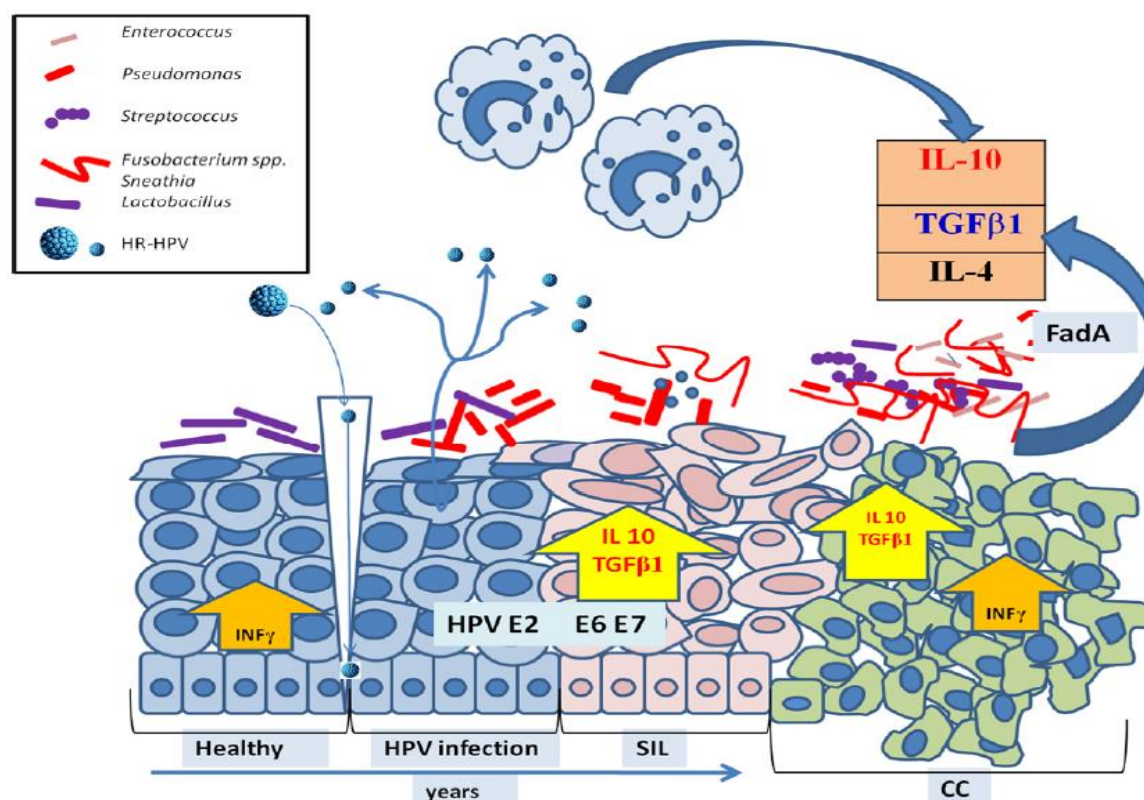


Figure 8: Mécanisme suggéré des modifications du microbiome au cours du développement de l'immunosuppression (Jung Eun Lee et al., 2013).

A. La relation entre le microbiome cervical, le statut VIH et la lésion précancéreuse

Les génotypes de HPV à haut risque sont plus répandus chez les femmes séropositives, ce qui suggère que l'infection par le VIH fournit un environnement où les HPV à haut risque peuvent établir une infection et se répliquer (Alicia C. McDonald et al., 2014). La prévalence de l'ADN du HPV à haut risque est plus élevée chez les femmes séropositives que séronégatives, quel que soit le groupe d'âge dans lequel elles se trouvent. La prévalence de CIN2 et CIN3 était significativement plus élevée chez les femmes séropositives. Les prévalences élevées de

HPV se traduisent par des taux élevés de lésions précurseurs cervicales, faisant des femmes séropositives une priorité pour les interventions de santé publique (Alicia C. McDonald et al., 2014).

Certains membres du microbiome cervico-vaginal sont connus pour protéger contre l'infection et la pathogénèse. Les principaux mécanismes de défense de la muqueuse cervico-vaginale sont des peptides antimicrobiens, un pH inférieur à 4,5 et un microbiome dominé par les lactobacilles (Peter Memiah et al., 2015). Un déséquilibre dans ces défenses peut entraîner des changements physicochimiques qui produisent des altérations de la muqueuse vaginale et de l'épithélium cervical⁴². En particulier, une abondance de *Lactobacillus crispatus* montre une relation inverse avec une infection détectable ou symptomatique par le VIH, le HPV ou l'herpès virus. Cela suggère que d'autres microbes cervico-vaginaux peuvent être importants pour prévenir ou améliorer l'acquisition et la pathogénie de ces infections (Peter Memiah et al., 2015).

Les mycoplasmes étaient significativement plus abondants chez les patients séropositifs et se sont révélés être l'une des principales catégories de bactéries qui différencient le microbiote cervical des personnes séronégatives (Fig. 9) (Peter Memiah et al., 2015).

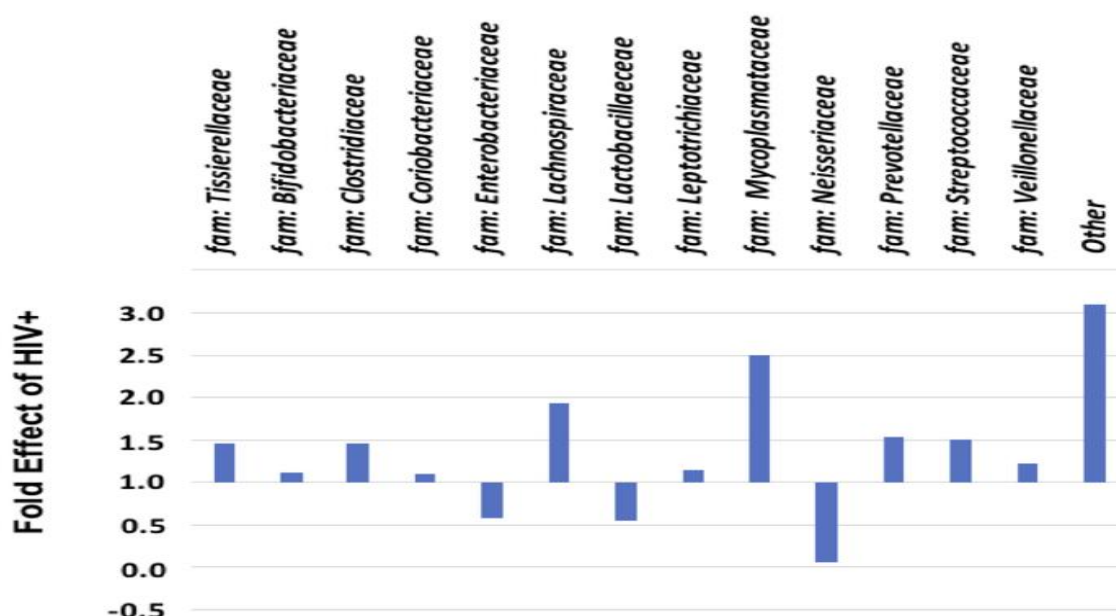


Fig. 9: Effet de pli du VIH-positif sur la taxonomie bactérienne familiale au sein de la cohorte (normalisé à 1) (Peter Memiah et al., 2015).

Le développement de lésions cervicales précancéreuses est associé à un certain microbiote. Parmi ces microbiotes, Mycoplasmatales s'est imposé comme le différenciateur le plus significatif entre le microbiote cervical d'un col avec des lésions précancéreuses et d'un col sans lésions précancéreuses (Peter Memiah et al., 2015).

Ce qui est clair, c'est que *M.genitalium* infecte les épithéliums, perturbant les jonctions serrées et induisant une réponse inflammatoire chronique. Par ailleurs, l'infection par *M.genitalium* augmente le taux d'infection par un génotype HPV associé à un risque élevé de développer un cancer du col utérin (Peter Memiah et al., 2015).

B. Les probiotiques, les antibiotique et l'HPV

Le métronidazole est l'antibiotique le plus couramment prescrit pour le traitement de la BV, mais les taux d'échec et de récurrence sont élevés (Michael J. Ferris et al., 2007).

Après traitement, les analyses de séquence ont indiqué qu'une seule espèce, *Lactobacillus iners*, était prédominante chez tous les patients, à l'exception du patient qui était un échec complet au traitement, pour lequel les séquences de *L. iners* étaient prévalentes mais non prédominantes⁴³. Étant donné que des séquences de *Lactobacillus crispatus* sont détectées principalement chez des patients classés comme normaux par le score de Nugent et par les critères d'Amsel, la prédominance de *L. iners* chez les patients guéris était inattendue. Récemment, des sous-catégories de coloration de Gram plus raffinées de la flore vaginale ont été proposées⁴³. Dans ce système, *L. crispatus* est répandu dans les spécimens avec une coloration de Gram de grade Ia et la flore est principalement *L. crispatus* comme déterminé par culture. *L. iners* est rare dans les spécimens de grade Ia; cependant, il est répandu dans le grade Ib, une variante de la normale, et dans le grade III, représentant BV. Le rôle «protecteur» des espèces vaginales individuelles de *Lactobacillus* n'est pas clair. Ils ont supposé que *L. iners* est une espèce de transition et qu'une composition d'espèces à prédominance *L. crispatus* représente une flore normale stable (Michael J. Ferris et al., 2007).

Probiotiques *L. rhamnosus* GR-1 et *L. fermentum* RC-14 peuvent être pris par voie orale quotidiennement pendant 2 mois sans aucun effet secondaire. La thérapie a entraîné une amélioration significative de la flore vaginale en termes d'augmentation de la présence de lactobacilles et de diminution des levures et des coliformes. Le résultat n'a pas été conçu pour être basé sur le mécanisme, mais les résultats indiquent que le passage intestinal de ces souches probiotiques a conduit à un impact bénéfique sur la microflore vaginale (Gregor Reid et al., 2003).

L'étude suppose que l'utilisation adjuvant de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 n'a pas amélioré la guérison de la BV chez les femmes séropositives⁴⁵. Parce qu'un système immunitaire pleinement fonctionnel est conjointement nécessaire, cela signifie qu'une flore normale de lactobacilles n'a pas été facilement restaurée (Gregor Reid et al., 2003).

Bifidobacterium adolescentis SPM1005-A s'est avéré avoir une activité antivirale par suppression de l'expression des oncogènes E6 et E7 (Min-Kyeong Cha et al., 2012). Les résultats suggèrent que *B. adolescentis* SPM1005-A pourrait être utile pour la prévention du cancer du col de l'utérus associé au HPV. Le processus de carcinogenèse du cancer du col de l'utérus est associé à la surexpression des protéines oncogènes virales E6 et E7 qui inactivent les suppresseurs de tumeurs, p53 et pRb, bloquent l'apoptose, raccourcissent les télomères et réduisent la reconnaissance immunitaire (Min-Kyeong Cha et al., 2012). La diminution des expressions des gènes HPV16 E6 et E7 et des niveaux de protéines n'était pas associée à la morphologie cellulaire et aux effets cytotoxiques significatifs de *B. adolescentis* SPM1005-A dans les cellules SiHa. Cependant, il n'a pas été déterminé comment *B. adolescentis* SPM1005-A régule l'expression des gènes E6 et E7 ou quelle est la région cible spécifique (Min-Kyeong Cha et al., 2012).

Conclusion

Dans notre projet de fin d'étude, on a compris que Le microbiote vaginal peut jouer un rôle dans l'acquisition et la persistance du HPV au vagin humain. Des études longitudinales supplémentaires sont nécessaires pour prouver que ces résultats de la maladie sont influencés par la composition du microbiote vaginal. Ces informations peuvent présenter l'opportunité de développer de nouveaux agents thérapeutiques sous forme de probiotiques, pour prévenir l'infection par l'HPV, et contribue sa clairance chez les femmes infectées, et annuler le risque de dysplasie cervicale et les futurs effets indésirables sur la reproduction associés aux méthodes de traitement actuelles. Des études mécanistes sont nécessaires pour identifier les espèces les plus protectrices. De plus, il est possible que seules certaines souches d'une espèce bactérienne soient capables de protéger ou de favoriser les processus pathologiques. Ces informations peuvent présenter l'opportunité de développer de nouveaux agents thérapeutiques sous forme de probiotiques, pour prévenir l'infection par le VPH, favoriser sa clairance chez les femmes infectées et annuler le risque de dysplasie cervicale et les futurs effets indésirables sur la reproduction associés aux méthodes de traitement actuelles.

Référence

- Abramov, Vyacheslav, Valentin Khlebnikov, Igor Kosarev, Guldana Bairamova, Raisa Vasilenko, Natalia Suzina, Andrey Machulin, et al. 2014. « Probiotic Properties of Lactobacillus Crispatus 2,029: Homeostatic Interaction with Cervicovaginal Epithelial Cells and Antagonistic Activity to Genitourinary Pathogens ». *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 6 (3-4): 165-76. <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9164-4>.
- Alhamany, Zaitouna, Mohammed El Mzibri, Aicha Kharbach, Abderrahman Malihi, Redouane Abouqal, Hassan Jaddi, Ali Benomar, Mohammed Attaleb, Najat Lamalmi, et Nadia Cherradi. 2010. « Prevalence of Human Papillomavirus Genotype among Moroccan Women during a Local Screening Program ». *The Journal of Infection in Developing Countries* 4 (11): 732-39. <https://doi.org/10.3855/jidc.781>.
- Appanna, Vasu. 2018. « The Human Microbiome: The Origin ». In , 1-36. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7684-8_1.
- Audirac-Chalifour, Astride, Kirvis Torres-Poveda, Margarita Bahena-Román, Juan Téllez-Sosa, Jesús Martínez-Barnette, Bernardo Cortina-Ceballos, Guillermina López-Estrada, et al. 2016. « Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study ». *PLoS ONE* 11 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153274>.
- Berraho, Mohamed, Karima Bendahhou, Majdouline Obtel, Ahmed Zidouh, Abdellatif Benider, Hassan Errihani, et Chakib Nejjari. 2012. « Cervical Cancer in Morocco: Epidemiological Profile from Two Main Oncological Centers ». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 13 (7): 3153-57. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.7.3153>.
- Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, et Ahmedin Jemal. 2018. « Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Burd, E. 2003. « Human Papillomavirus and Cervical Cancer ». *Clinical Microbiology Reviews*. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.
- Castellsagué, Xavier, Michael Pawlita, Esther Roura, Núria Margall, Tim Waterboer, F. Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé, et al. 2014. « Prospective Seroepidemiologic Study on the Role of Human Papillomavirus and Other Infections in Cervical Carcinogenesis: Evidence from the EPIC Cohort ». *International Journal of Cancer* 135 (2): 440-52. <https://doi.org/10.1002/ijc.28665>.

- « Cervical Cancer Early Detection & Diagnosis | Cervical Cancer Staging ». s. d. Consulté le 15 octobre 2020. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging.html>.
- « Cha et al. - 2012 - Antiviral activity of Bifidobacterium adolescentis.pdf ». s. d.
- Cha, Min-Kyeong, Do-Kyung Lee, Hyang-Mi An, Si-Won Lee, Seon-Hee Shin, Jeong-Hyun Kwon, Kyung-Jae Kim, et Nam-Joo Ha. 2012. « Antiviral Activity of Bifidobacterium Adolescentis SPM1005-A on Human Papillomavirus Type 16 ». *BMC Medicine* 10 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-72>.
- Chase, Dana, Alison Goulder, Frederic Zenhausern, Bradley Monk, et Melissa Herbst-Kralovetz. 2015. « The Vaginal and Gastrointestinal Microbiomes in Gynecologic Cancers: A Review of Applications in Etiology, Symptoms and Treatment ». *Gynecologic Oncology* 138 (1): 190-200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>.
- Cooper, Diane, Margaret Hoffman, Henri Carrara, Lynn Rosenberg, Judy Kelly, Ilse Stander, Lynnette Denny, Anna-Lise Williamson, et Samuel Shapiro. 2007. « Determinants of sexual activity and its relation to cervical cancer risk among South African Women ». *BMC public health* 7 (février): 341. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-341>.
- Curty, Gislaine, Pedro S. de Carvalho, et Marcelo A. Soares. 2019. « The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.
- « de la Garza-Salazar et al. - 2017 - Cervical Cancer.pdf ». s. d.
- Demba, Edward, Linda Morison, Maarten Schim van der Loeff, Akum A Awasana, Euphemia Gooding, Robin Bailey, Philippe Mayaud, et Beryl West. 2005. « Bacterial vaginosis, vaginal flora patterns and vaginal hygiene practices in patients presenting with vaginal discharge syndrome in The Gambia, West Africa ». *BMC Infectious Diseases* 5 (mars): 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-12>.
- Ferris, Michael J., Johana Norori, Marcela Zozaya-Hinchliffe, et David H. Martin. 2007. « Cultivation-Independent Analysis of Changes in Bacterial Vaginosis Flora Following Metronidazole Treatment ». *Journal of Clinical Microbiology* 45 (3): 1016-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.02085-06>.
- Garza-Salazar, Jaime G. de la, Flavia Morales-Vásquez, et Abelardo Meneses-Garcia, éd. 2017. *Cervical Cancer*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45231-9>.
- Gill, Steven R., Mihai Pop, Robert T. DeBoy, Paul B. Eckburg, Peter J. Turnbaugh, Buck S. Samuel, Jeffrey I. Gordon, David A. Relman, Claire M. Fraser-Liggett, et Karen E. Nelson. 2006. « Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome ». *Science (New York, N.Y.)* 312 (5778): 1355-59. <https://doi.org/10.1126/science.1124234>.
- Godha, Keshav, Kelly M. Tucker, Colton Biehl, David F. Archer, et Sebastian Mirkin. 2018. « Human Vaginal PH and Microbiota: An Update ». *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 34 (6): 451-55. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1407753>.

- Kalia, Namarta, Jatinder Singh, et Manpreet Kaur. 2020. « Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review ». *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 19 (décembre). <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
- Klein, Cameron, Daniela Gonzalez, Kandali Samwel, Crispin Kahesa, Julius Mwaiselage, Nirosh Aluthge, Samodha Fernando, John T. West, Charles Wood, et Peter C. Angeletti. 2019. « Relationship between the Cervical Microbiome, HIV Status, and Precancerous Lesions ». *mBio* 10 (1). <https://doi.org/10.1128/mBio.02785-18>.
- Klopp, A.H., P.J. Eifel, J.S. Berek, et P.A. Konstantinopoulos. 2015. « Cancer of the cervix, vagina, and vulva ». In *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*.
- Kovachev, Stefan Miladinov. 2020a. « Cervical Cancer and Vaginal Microbiota Changes ». *Archives of Microbiology* 202 (2): 323-27. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4>.
- . 2020b. « Cervical Cancer and Vaginal Microbiota Changes ». *Archives of Microbiology* 202 (2): 323-27. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4>.
- Lee, Jung Eun, Sunghye Lee, Heetae Lee, Yun-Mi Song, Kayoung Lee, Min Ji Han, Joohon Sung, et GwangPyo Ko. 2013. « Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort ». *PloS One* 8 (5): e63514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063514>.
- Lewis, Felicia M. T., Kyle T. Bernstein, et Sevgi O. Aral. 2017. « Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases ». *Obstetrics and gynecology* 129 (4): 643-54. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001932>.
- Leyva-Gómez, Gerardo, María L. Del Prado-Audelo, Silvestre Ortega-Peña, Néstor Mendoza-Muñoz, Zaida Urbán-Morlán, Maykel González-Torres, Manuel González-Del Carmen, Gabriela Figueroa-González, Octavio D. Reyes-Hernández, et Hernán Cortés. 2019. « Modifications in Vaginal Microbiota and Their Influence on Drug Release: Challenges and Opportunities ». *Pharmaceutics* 11 (5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050217>.
- Ma, Bing, Larry J. Forney, et Jacques Ravel. 2012. « The vaginal microbiome: rethinking health and diseases ». *Annual review of microbiology* 66: 371-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>.
- Marchesi, Julian, et Jacques Ravel. 2015. « The vocabulary of microbiome research: A proposal ». *Microbiome* 3 (juillet). <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.
- « MAR.pdf ». s. d. Consulté le 15 octobre 2020. <https://hvpcentre.net/statistics/reports/MAR.pdf>.
- McDonald, Alicia C., Ana I. Tergas, Louise Kuhn, Lynette Denny, et Thomas C. Wright. 2014. « Distribution of Human Papillomavirus Genotypes among HIV-Positive and HIV-Negative Women in Cape Town, South Africa ». *Frontiers in Oncology* 4: 48. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00048>.

- Memiah, Peter, Violet Makokha, Wangeci Mbuthia, Grace Wanjiku Kiiru, Solomon Agbor, Francesca Odhiambo, Sylvia Ojoo, et al. 2015. « Epidemiology of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in HIV Infected Women in Kenya: A Cross-Sectional Study ». *African Journal of Reproductive Health* 19 (1): 133-39.
- Monsonogo, Joseph. 2002. « Du dépistage à la prise en charge des atypies cytologiques mineures ou mal définies du col: Progrès récents ». *Revue Française des Laboratoires* 2002 (octobre): 41-48. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(02\)80406-1](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(02)80406-1).
- . 2006. *Infections à papillomavirus. : Etude des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Paris: Springer.
- Ozbun, Michelle A., et Craig Meyers. 1998. « Temporal Usage of Multiple Promoters during the Life Cycle of Human Papillomavirus Type 31b ». *Journal of Virology* 72 (4): 2715-22.
- Paavonen, Jorma, Karuna P. Karunakaran, Yasuyuki Noguchi, Tarja Anttila, Aini Bloigu, Joakim Dillner, Göran Hallmans, et al. 2003. « Serum Antibody Response to the Heat Shock Protein 60 of Chlamydia Trachomatis in Women with Developing Cervical Cancer. » *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (5): 1287-92. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00755-5](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00755-5).
- Palefsky, J. M., H. Minkoff, L. A. Kalish, A. Levine, H. S. Sacks, P. Garcia, M. Young, S. Melnick, P. Miotti, et R. Burk. 1999. « Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women ». *Journal of the National Cancer Institute* 91 (3): 226-36. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.3.226>.
- Petignat, Patrick, et Michel Roy. 2007. « Diagnosis and management of cervical cancer ». *BMJ: British Medical Journal* 335 (7623): 765-68. <https://doi.org/10.1136/bmj.39337.615197.80>.
- Ravel, Jacques, Pawel Gajer, Zaid Abdo, G. Maria Schneider, Sara S. K. Koenig, Stacey L. McCulle, Shara Karlebach, et al. 2011. « Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (Supplement 1): 4680-87. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
- « Registre des Cancers de la Région du grand Casablanca 2004 ». s. d. Consulté le 15 octobre 2020. <http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casabla/>.
- « Registre_des_Cancers_de_la_Réüigion_du_grand_Casablanca_2004.pdf ». s. d. Consulté le 15 octobre 2020. http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Re%C3%BCgion_du_grand_Casablanca_2004.pdf.
- Reid, Gregor, Duane Charbonneau, Julie Erb, Barbara Kochanowski, Dee Beuerman, Russ Poehner, et Andrew W. Bruce. 2003. « Oral Use of Lactobacillus Rhamnosus GR-1 and L. Fermentum RC-14 Significantly Alters Vaginal Flora: Randomized, Placebo-Controlled Trial in 64 Healthy Women ». *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 35 (2): 131-34. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00465-0](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00465-0).
- Saslow, Debbie, Carolyn D. Runowicz, Diane Solomon, Anna-Barbara Moscicki, Robert A. Smith, Harmon J. Eyre, Carmel Cohen, et American Cancer Society. 2002. « American

- Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 52 (6): 342-62. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.6.342>.
- Schiffman, Mark, Philip E. Castle, Jose Jeronimo, Ana C. Rodriguez, et Sholom Wacholder. 2007. « Human Papillomavirus and Cervical Cancer ». *Lancet (London, England)* 370 (9590): 890-907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61416-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61416-0).
- Torres-Poveda, Kirvis, Margarita Bahena-Román, Claudia Madrid-González, Ana I Burguete-García, Víctor Hugo Bermúdez-Morales, Oscar Peralta-Zaragoza, et Vicente Madrid-Marina. 2014. « Role of IL-10 and TGF- β 1 in local immunosuppression in HPV-associated cervical neoplasia ». *World Journal of Clinical Oncology* 5 (4): 753-63. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.753>.
- Vega, H. Astudillo-de la, E. Ruiz-Garcia, C. Lopez-Camarillo, Jaime G. de la Garza-Salazar, A. Meneses-Garcia, et L. Benitez-Bribiesca. 2017. « Malignant Transforming Mechanisms of Human Papillomavirus ». *Cervical Cancer*, 35-56. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45231-9_3.
- Verteramo, Rosita, Alessandra Pierangeli, Emanuela Mancini, Ettore Calzolari, Mauro Bucci, John Osborn, Rosa Nicosia, Fernanda Chiarini, Guido Antonelli, et Anna Marta Degener. 2009. « Human Papillomaviruses and Genital Co-Infections in Gynaecological Outpatients ». *BMC Infectious Diseases* 9 (février): 16. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-16>.
- Walboomers, Jan M. M., Marcel V. Jacobs, M. Michele Manos, F. Xavier Bosch, J. Alain Kummer, Keerti V. Shah, Peter J. F. Snijders, Julian Peto, Chris J. L. M. Meijer, et Nubia Muñoz. 1999. « Human Papillomavirus Is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cancer Worldwide ». *The Journal of Pathology* 189 (1): 12-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F).
- « Zhu et al. - 2016 - Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of.pdf ». s. d.
- Zhu, Haiyan, Zhaojun Shen, Hui Luo, Wenwen Zhang, et Xueqiong Zhu. 2016. « Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis ». *Medicine* 95 (13): e3077. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003077>.