

**ANNEE : 2021**

**THESE N°:43**

# **INFECTIONS À VIRUS ET BACTÉRIES ET RISQUE DE CANCERS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .../..../2021*

Par

**Mme Tazi Chaimae**

**Née le 16 /06/1995**

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés:** virus, cancer, infection, bactérie, prévention, vaccin

## **Membres de jury**

**Pr. Mimoun ZOUHDI**

Professeur agrégé de microbiologie

**Pr. Yassine SEKHSOKH**

Professeur agrégé de microbiologie

**Pr. Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Pr. Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGE**

**JUGE**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريتي  
إني تبت إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

|                                                                          |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b><i>Doyen</i></b>                                                      | <b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b> |
| <b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i></b> | Professeur Brahim LEKEHAL         |
| <b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>     | Professeur Toufiq DAKKA           |
| <b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>  | Professeur Younes RAHALI          |
| <b><i>Secrétaire Général</i></b>                                         | Mr. Mohamed KARRA                 |

***\* Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

*\* Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUECHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

**\* Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
*V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

#### **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

|                                      |                                                      |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Pr. DINI Nouzha *                    | Pédiatrie                                            |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa      | Radiologie                                           |
| Pr. ELFATEMI Nizare                  | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. EL GUERROUJ Hasnae               | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. EL HARTI Jaouad                  | Chimie Thérapeutique                                 |
| Pr. EL JAOUDI Rachid *               | Toxicologie                                          |
| Pr. EL KABABRI Maria                 | Pédiatrie                                            |
| Pr. EL KHANNOUSSI Basma              | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. EL KHLOUFI Samir                 | Anatomie                                             |
| Pr. EL KORAICHI Alae                 | Anesthésie Réanimation                               |
| Pr. EN-NOUALI Hassane *              | Radiologie                                           |
| Pr. ERRGUIG Laila                    | Physiologie                                          |
| Pr. FIKRI Meryem                     | Radiologie                                           |
| Pr. GHFIR Imade                      | Médecine Nucléaire                                   |
| Pr. IMANE Zineb                      | Pédiatrie                                            |
| Pr. IRAQI Hind                       | Endocrinologie et maladies métaboliques              |
| Pr. KABBAJ Hakima                    | Microbiologie                                        |
| Pr. KADIRI Mohamed *                 | Psychiatrie                                          |
| Pr. LATIB Rachida                    | Radiologie                                           |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra        | Médecine Interne                                     |
| Pr. MEDDAH Bouchra                   | Pharmacologie                                        |
| Pr. MELHAOUI Adyl                    | Neuro-chirurgie                                      |
| Pr. MRABTI Hind                      | Oncologie Médicale                                   |
| Pr. NEJJARI Rachid                   | Pharmacognosie                                       |
| Pr. OUBEJJA Houda                    | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. OUKABLI Mohamed *                | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. RAHALI Younes                    | Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i> |
| Pr. RATBI Ilham                      | Génétique                                            |
| Pr. RAHMANI Mounia                   | Neurologie                                           |
| Pr. REDA Karim *                     | Ophtalmologie                                        |
| Pr. REGRAGUI Wafa                    | Neurologie                                           |
| Pr. RKAIN Hanan                      | Physiologie                                          |
| Pr. ROSTOM Samira                    | Rhumatologie                                         |
| Pr. ROUAS Lamiaa                     | Anatomie Pathologique                                |
| Pr. ROUIBAA Fedoua *                 | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr SALIHOUN Mouna                    | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. SAYAH Rochde                     | Chirurgie Cardio-Vasculaire                          |
| Pr. SEDDIK Hassan *                  | Gastro-Entérologie                                   |
| Pr. ZERHOUNI Hicham                  | Chirurgie Pédiatrique                                |
| Pr. ZINE Ali *                       | Traumatologie Orthopédie                             |

**\* Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad\*

Pr. ERRAMI Nouredine\*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*

Pr. ASFALOU Ilyasse\*

Pr. BOUAITI El Arbi\*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua\*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie générale

Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness\*\*

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal\*

Pr. GHANNAM Abdel ilah

Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne

Anesthésie Réanimation

Anesthésie –Réanimation

urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Médecine préventive, santé publique et Hyg

Radiologie

Anesthésie Réanimation

Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**\* Enseignants Militaires**

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

|                                |                                        |
|--------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbès     | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |

### **PROFESSEURS HABILITES**

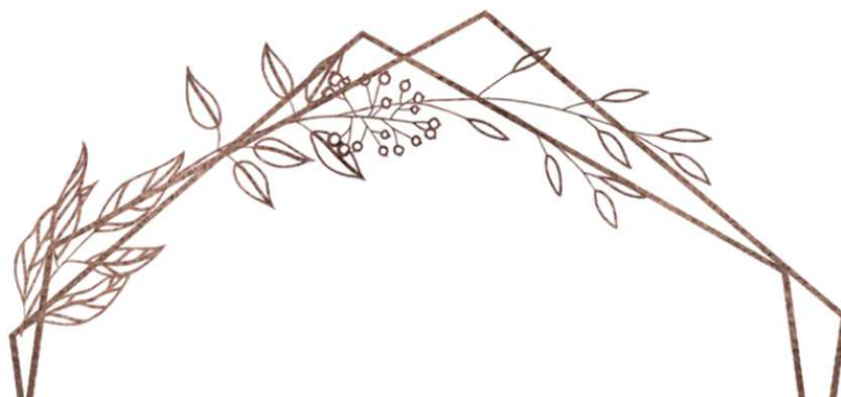
|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr BENZID Hanane                | Chimie                    |
| Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia | Biochimie-chimie          |
| Pr DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique         |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                  |
| Pr LYAHYAI Jaber                | Génétique                 |
| Pr OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie |
| Pr RAMLI Youssef                | Chimie                    |
| Pr SERRAGUI Samira              | Pharmacologie             |
| Pr TAZI Ahnini                  | Génétique                 |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement        |

*Mise à jour le 05/03/2021*

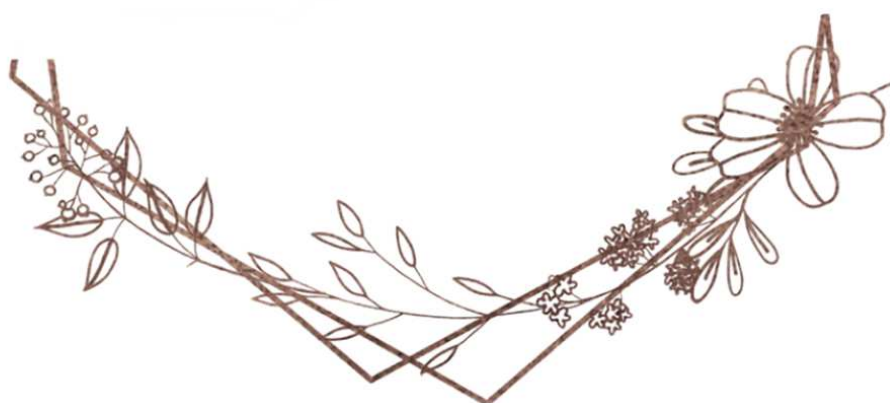
***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***



# REMERCIEMENTS



*À notre maître et président de thèse*

*Monsieur le Professeur*

*Mimoun ZOUHDI*

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine de  
Pharmacie de Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir à la présidence  
de ce jury malgré vos multiples responsabilités.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable,  
votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand  
professeur et nous inspirent une grande admiration et un  
profond respect.*

*Veillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre  
très haute considération et notre profonde gratitude.*

*Maître et Rapporteur de Thèse*

*Monsieur le Professeur*

*Yassine SEKHSOKH*

*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine de  
Pharmacie de Rabat SEKHSOKH*

*Ce fut un grand honneur pour moi quand vous avez accepté à la  
participation à mon jury de thèse en qualité de rapporteur de  
mon travail, merci pour le temps consacré à la lecture de cette  
thèse, et pour les suggestions et les remarques judicieuses que  
vous m'avez indiquées.*

*Merci pour votre investissement et votre écoute tout au long de  
ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements  
les plus sincères et de mon profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le Professeur*

*Ahmed GAOUZI*

*Professeur en Pédiatrie à la Faculté de Médecine et de  
Pharmacie de Rabat*

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir  
dans notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de  
siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail,  
l'expression de notre gratitude et de notre grande estime.*

*À notre maitre et juge de thèse*

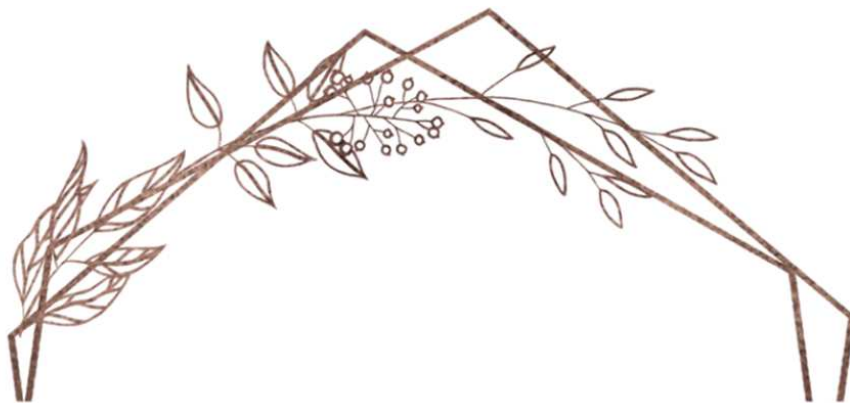
*Monsieur le Professeur*

*Tellal*

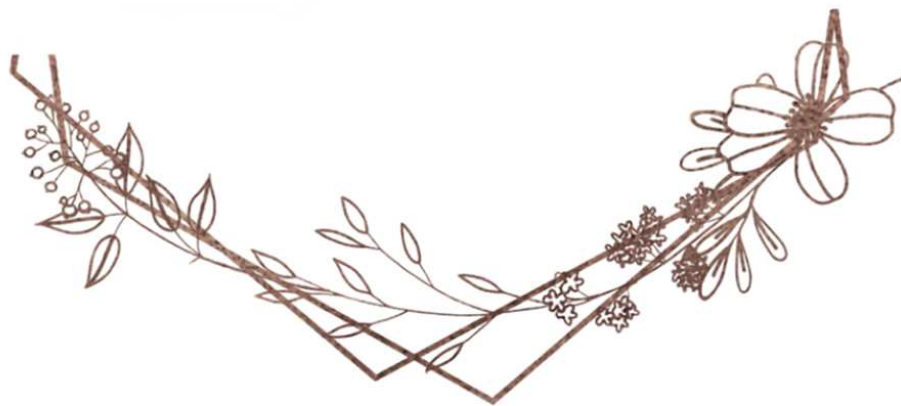
*Grand honneur est celui de vous avoir parmi les membres de jury  
de notre thèse.*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre  
accueil.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma plus profonde et  
respectueuse reconnaissance.*



## DEDICACES



## *A ALLAH*

*En premier lieu, je loue et remercie pour sa grandeur et pour m'avoir donné la force et le courage de mener à bien cette thèse, et de m'avoir comblé de ses bienfaits et entouré des bonnes personnes sans lesquelles ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Louange à Allah, le tout puissant, le tout généreux.*

*En deuxième, je remercie notre prophète bien-aimé Muhammad paix et salut toujours dédiés, le dernier prophète et le prophète qui nous a fait passer de l'obscurité à la clarté.*

### *A mes très chers parents FOUZIA & JAMAL*

*Je remercie mes parents, pour leur soutien physique et moral, pour leurs prières, Votre amour incontestable, vos sacrifices, ont été et seront toujours le phare qui illumine mon chemin. Je suis profondément reconnaissant envers votre patience et votre compréhension. Je vous remercie de votre confiance qui a pu faire de moi la Pharmacienne que je suis aujourd'hui, vous avez été toujours là pour moi, aussi bien pendant mes meilleurs moments que dans mes pires. Je vous remercie pour votre éducation incomparable, je vous remercie pour les principes que vous m'avez inculqué, implicitement que ça soit ou explicitement.*

*Je vous remercie de m'avoir accordé la chance de faire mes propres choix, j'espère qu'ils étaient à la hauteur de vos attentes, je tâcherais de faire tout mon meilleur pour gagner votre fierté et votre bénédiction.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous êtes le plus grand cadeau qui illumine ma vie qu'Allah vous préserve pour moi, pour notre petite et grande famille et vous accorde une longue vie pleine d'amour et de santé.*

### *A mon sage grand frère*

*Je te remercie pour tes précieux conseils, tes encouragements, tu étais le premier à m'orienter vers le domaine Pharmaceutique malgré ma réussite dans d'autres parcours. Je te dédie ce travail et je te remercie pour l'amour, la joie et le soutien que tu m'offres.*

*A ma chère belle sœur Kenza*

*Merci pour tes encouragements et ton soutien, merci pour la beauté que tu as apporté à notre petite famille.*

*A ma chère grand-mère*

*Ma profonde et sincère gratitude à ma Méma pour son amour et son soutien continus.*

*A la mémoire de mes cher grands parents*

*J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Que Dieu ait votre âme et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.*

*A Reda*

*Les mots manquent pour exprimer ma reconnaissance à toi, je te remercie infiniment pour tout ce que tu as pu faire pour l'achèvement de ma thèse. Je te dédie ce travail en tout souhaitent une vie pleine de joie et de santé.*

### *A mes chers oncles et mes chères tantes paternelles et maternelles*

*Je souhaite vous remercier toutes et tous de m'avoir toujours soutenue.*

*Vous avez toujours été si présents et attentifs. Sachez que vous comptez énormément pour moi et que je me considère comme la plus chanceuse du monde d'avoir une famille aussi adorable et attentionnée, qui se tient à mes côtés avec leur amour et leur soutien inconditionnel.*

*Pour vous, je porte plein d'amour, d'estime et de respect. Avec mes sentiments affectueux, respectueux et reconnaissants je souhaite vous dédier ce travail.*

### *A mes chers cousins et mes chères cousines*

*On a vécu nos meilleurs moments ensemble, nos belles retrouvailles et nos logues soirées de jeu de cartes me manquent, Je ne peux pas trouver les mots justes pour vous exprimer mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés depuis notre enfance, et aux liens robustes qui nous unissent. Je vous dédie cette thèse en vous souhaitant une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.*

### *A mes très chères amies et confidentes*

*Le destin nous a unis à la même FST au début, à la même FMP en deuxième et sous le même toit en troisième. C'était une de mes meilleures coïncidences, vous êtes devenues mes sœurs, on partageait tout ensemble de la nourriture jusqu'aux résumés. Sans vous la Pharmacie aurait été un choix difficile à gérer. Je vous remercie pour nos réveilles nocturnes pour nos fous rires et pour nos larmes de joie et de stress. Je vous remercie d'avoir rendu ces 5 ans gravés dans l'esprit. Merci pour tous les beaux moments qu'on a pu partager et aussi d'avoir rendu nos moments difficiles si acceptables.*

*Oumaima, mon amie sincère, mon binôme, ma Co-loc et ma Co-chambre et ma belle Docteur, une personne en or, irremplaçable, je te remercie pour ton aide si précieuse et pour ton soutien pendant la réalisation de ce travail, merci pour ton amour et ton dévouement.*

*Soukaina, ma meilleur amie et meilleur Co-loc et très douce Pharmacienne, une personne ayant un cœur blanc et un esprit épuré, ton sens de l'humour et tes fous rires me manquent tellement, je te remercie pour ton soutien indispensable et pour ton amour.*

*Vous êtes ma deuxième famille, sachez que vous pouvez compter sur moi et que je serai là avec tout mon ouïe et mon attention pour vous entendre et vous comprendre et allez vers l'avant main dans la main, le jour de votre soutenance était un des meilleurs jours de ma vie, et j'étais tellement fière de vous. Il ne me reste plus qu'à vous dédier ce travail en guise de ma profonde reconnaissance et à remercier le bon Dieu qui a béni notre union et qui nous a aidé à franchir toutes les obstacles ensemble.*

### *A la meilleure des meilleures Yasmine*

*A ma meilleure amie, mon âme sœur, ma boîte secrète et ma confidente.*

*Tu es mon amie à chaque étape de ma vie. Malgré la distance je suis convaincu que notre amour et notre reconnaissance grandit jour après jour, merci d'avoir été toujours là aussi bien pendant les meilleurs moments que pendant les pires ; merci d'être toujours là à m'écouter et me rassurer quand tout va mal, merci de me montrer la lueur d'espoir quand elle n'est plus visible pour moi, merci de me supporter. En bref, un grand merci d'être Yasmine. J'aurai bien aimé que tu sois présente physiquement en ce jour tellement attendu par nous deux, ta place est irremplaçable. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

### *A ma très chères Fatimazora*

*Notre amitié est tellement sincère et vraie que je ne pourrai jamais imaginer une vie sans ta présence. Tu m'as tellement aidé dans les petits détails de ce grand jour. Je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble. En témoignage de l'amitié qui nous a unit toutes ces années, je dédie ce travail à ma styliste, modéliste, banquière et Docteur très prochainement en te souhaitant une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A ma chère amie Hanane*

*Notre amitié vient de commencer, certes mais elle occupe une place importante dans ma vie, tu m'as beaucoup aidé à commencer cette « nouvelle vie ». Je te dédie ce travail en te souhaitant tout le meilleur du monde.*

*A la famille SHYTRY et la famille BOUFARESS*

*Je suis et je serai extrêmement reconnaissante envers vous, vous étiez toujours là pour nous, vos prières, vos encouragements tout au long de ce long parcours sont l'objet de ma gratitude. Je vous présente mon travail pour vous rendre hommage et vous remercier pour vos grands efforts .Que le bon Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A Docteur Hajji Selma et toute l'équipe de Pharmacie Marjan Bourgreg*

*Merci pour votre compréhension et votre aide et votre soutien moral .*

*Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont joué un rôle important dans la réalisation de cette thèse, et m'excuser de ne pas avoir pu les citer une par une.*



## LISTE DES ILLUSTRATIONS

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACIP** : Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ADH** : Alcool déshydrogénase

**ADM** : AIDS-Defining Malignancies

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AHA** : Amines aromatiques hétérocycliques

**APE** : Ethoxylates d'alkylphénoliques

**APN** : Adiponectine

**ARN** : Acide ribonucléique

**BAL** : Lavage bronchoalvéolaire

**BPA** : Bisphénol A

**BV** : Vaginose bactérienne

**CA** : Capside

**CCI** : Cancer invasif du col de l'utérus

**CCR5** : Récepteur de chimiokine 5

**CDC** : Centers for Disease Control and Prevention

**CIRC** : Centre international de recherche sur le cancer

**CIN** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale

**CMV** : Cytomégalovirus

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CNO** : N-nitrosés cancérigènes

**CO** : Monoxyde de carbone

**CRC** : Cancer colorectal

**CRF** : Formes recombinantes circulantes

**CYP** : Cytochrome P450

**CQ** : Chloroquine

**CXCR4** : Récepteur membranaire de la protéine CXCL12

**DE** : Diesel exhausts

**DEE** : Diesel essence exhausts  
**DEP** : Diesel exhaust particles  
**EBV** : Virus d'Epstein-Barr  
**ECM** : Matrice extracellulaire  
**EC** : Elemental carbon  
**ED** : Endocrine disruptors  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor  
**EMT** : Transition épithéliale-mésenchymateuse  
**EPA** : Agence américaine de protection de l'environnement  
**ER** : Estrogen receptors  
**FDA** : Food and Drug Administration  
**GST** : Glutathion S-transférase  
**HAP** : Hydrocarbures aromatiques polycycliques  
**HAART** : Highly active antiretroviral therapy  
**HCA** : Amines hétérocycliques  
**HCQ** : Hydroxychloroquine  
**HHV-8** : Herpès virus humain de type 8  
**HHV-6** : Herpèsvirus humain 6  
**HLA** : Antigène leucocytaire humain  
**HPV** : Virus du papillome humain  
**HR** : Haut risque  
**HSPG** : Heparan sulfate proteoglycan  
**HSV-2** : Herpès simplex virus-2  
**HTLV-1** : Virus T-lymphotrope humain  
**IAH** : Accute hiv infection  
**IDH** : Indice de développement humain  
**IGF-1** : Insulin-like growth factor-1  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**IN** : Intégrase  
**IO** : infections opportunistes

**LCR** : Long control region

**LEEP** : Loop electrosurgical excision technique

**LLETZ** : Large loop excision of the transformation zone

**LNH**: Lymphome non hodgkinien

**LTR** : Longues répétitions terminales

**MA** : Matrice

**MALT** : Mucosa-associated lymphoid tissue

**MMWR** : Rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité

**MST** : Maladies sexuellement transmissibles

**nADM** : Non-AIDS-defining malignancies

**NACO** : National AIDS Control Organisation

**NCI** : National cancer institute

**NC**: Nucléocapside

**NCR** : Non-coding region

**NER** : Nucleotide Excision Repair

**NP** : Naso-pharyngés

**NPE** : Ethoxylate de nonylphénol

**NP** : Nonylphénol

**NTI** : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

**NO X** : Oxydes d'azote

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OP** : Octylphénol

**OPE** : Ethoxylate de l'octylphénol

**OP** : Oro-pharyngés

**ONUSIDA** : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

**ORF** : Open reading frames

**PV** : Papillomavirus

**pb** : Paires de bases

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PPE** : Prophylaxie post-exposition

**PEPSE** : Prophylaxie post-exposition suite à une exposition sexuelle potentielle

**PR**: Protéase

**PM** : Membrane plasmique

**PrEP** : Pre exposition prophylaxie

**POCT** : Point of care tests

**RB1** : Rétinoblastome suppresseur de tumeur 1

**PVVIH** : Personnes vivants avec le VIH

**PCB** : Polychlorinated biphenyls

**RR** : Risques relatifs

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène

**RT**: Transcriptase inverse

**Rf D** : Dose de référence

**SHBG** : Sex hormone-binding globulin

**SK** : Sarcome de Kaposi

**SIV** : Virus de l'immunodéficience simienne

**SNP** : Single-nucleotide polymorphism

**SP** : Peptide signal

**SO<sub>2</sub>** : Dioxyde de soufre

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire

**SIL** : Low-grade squamous intraepithelial lesions

**TAM** : Tamoxifène

**TAR** : Traitement anti rétroviral

**TAAN** : Tests d'amplification des acides nucléiques

**TasP** : Treatment as Prevention

**TP** : Temps de prothrombine

**URR** : Upstream regulatory region

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**VLP** : pseudoparticules virales génotype-spécifiques

**VLE** : Valeur limite d'exposition

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**VIH-1** : Virus de l'immunodéficience Humain de type 1

**VADS** : Voies aérodigestives supérieures

**WCRF** : World Cancer Research Fund

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Niveau d'information perçu des risques liés à la santé.....                                                                                                 | 8  |
| Figure 2: Les grandes découvertes des virus.....                                                                                                                      | 16 |
| Figure 3 : Indice de masse corporelle (en kg/m <sup>2</sup> ).....                                                                                                    | 18 |
| Figure 4 : Schéma du Dysfonctionnement adipeux .....                                                                                                                  | 19 |
| Figure 5 : Mécanisme cancérogène de l'obésité .....                                                                                                                   | 21 |
| Figure 6 : Mécanisme de l'agressivité du cancer de sein.....                                                                                                          | 27 |
| Figure 7 : Mécanismes des dommages à l'ADN dans le colorectum par les génotoxiques et les composants de la viande et effets modulateurs de la flore bactérienne ..... | 30 |
| Figure 8 : Pourcentage de nouveaux cancers par groupe d'âge: tous les sites de cancer .....                                                                           | 32 |
| Figure 9 : Les six caractéristiques communes du vieillissement et du cancer .....                                                                                     | 34 |
| Figure 10 : Principaux cancers par pays, nombre estimé de nouveaux cas en 2018, les deux sexes, tous âges .....                                                       | 38 |
| Figure 11 : Nombre estimés de nouveaux cas en 2018, dans le monde, les deux sexes, tous âges.....                                                                     | 38 |
| Figure 12: Estimation des taux d'incidence normalisés selon l'âge (Monde) en 2018 au Maroc, deux sexes, tous âges.....                                                | 40 |
| Figure 13: Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondus) .....                                                                                          | 42 |
| Figure 14: Evolution du nombre de cas enregistrés entre 2004 et 2012 .....                                                                                            | 43 |
| Figure 15 : Modèle de Carcinogénèse multi étapes .....                                                                                                                | 46 |
| Figure 16: Carte mondiale de la fraction attribuable du cancer liée à une infection, 2012.....                                                                        | 49 |
| Figure 17: TINA spécifique au pays pour 100 000 années-personnes.....                                                                                                 | 53 |
| Figure 18 : Cancer attribuable au VPH par sexe et groupes de revenu de la banque mondiale, selon le site anatomique du cancer (A) ou le type de VPH (B) .....         | 54 |
| Figure 19: Organisation du génome du HPV16 .....                                                                                                                      | 57 |
| Figure 20: Représentation schématique du génome circulaire de l'ADN du VPH .....                                                                                      | 58 |
| Figure 21: Pathogenèse du VPH oncogène .....                                                                                                                          | 60 |
| Figure 22: Frottis Pap ThinPrep montrant des cellules squameuses anormales avec effet cytopathique du VPH (flèche), en accord avec le LSIL.....                       | 65 |

|                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 23: Formes posologiques vaginales typiques pour l'administration de médicaments<br>chimiothérapeutiques .....                                         | 68  |
| Figure 24 : Les deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché .....                                                                                        | 70  |
| Figure 255: Actions directes et indirectes d'H. pylori sur les cellules épithéliales gastriques<br>dans la carcinogenèse gastrique .....                     | 72  |
| Figure 26 :Application de l'utilisation de gastroïdes pour étudier la carcinogenèse gastrique<br>induite par H. pylori .....                                 | 74  |
| Figure 27 :L'îlot de pathogénicité cag (cag-PAI) .....                                                                                                       | 76  |
| Figure 28 :Mécanisme d'infection des cellules épithéliales gastriques par H.pylori .....                                                                     | 80  |
| Figure 29 :Modifications des événements intracellulaires des cellules épithéliales gastriques à<br>un stade précoce et tardif de l'infection à H.pylori..... | 83  |
| Figure 30 :Organisation génomique du VIH-1 .....                                                                                                             | 97  |
| Figure 31 :Étapes directrices du cycle de vie viral au niveau cellulaire et cibles potentielles<br>des interventions thérapeutiques .....                    | 97  |
| Figure 32 :Evolution de l'infection par le VIH-1 définie par le niveau de réplication virale...                                                              | 99  |
| Figure 33 :Phase tardive du cycle rétroviral mettant en évidence l'événement de dimérisation<br>et la formation du complexe Gag – ARN.....                   | 102 |
| Figure 34 :Les quinze pays les plus durement touchés par l'épidémie .....                                                                                    | 120 |
| Figure 35 :Structure du virus SRAS-CoV-2 .....                                                                                                               | 121 |
| Figure 36 :Schéma de la structure virale et du mécanisme d'entrée du SRAS-CoV-2 .....                                                                        | 124 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I: Dernières données de Cancer en France .....                                                                                              | 39  |
| Tableau II: Incidences brutes, Standardisée et Cumulée par sexe toutes localisations<br>confondues .....                                            | 41  |
| Tableau III: Nombre estimatif de cas de cancer attribuables à une infection en 2018, par<br>pathogène infectieux, sous-site de cancer et sexe ..... | 50  |
| Tableau IV: Manifestation cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux .....                                                             | 56  |
| Tableau V: Rôle des protéines des HPV à haut risque .....                                                                                           | 59  |
| Tableau VIII: Données mondiales sur le VIH .....                                                                                                    | 92  |
| Tableau IX: Médicaments antirétroviraux actuellement approuvés par la Food and Drug<br>Administration des États-Unis .....                          | 108 |
| Tableau VI: Les cinq protéines composant le SRAS-CoV-2 .....                                                                                        | 122 |
| Tableau VII: Médicaments antiviraux potentiels pour le traitement expérimental du COVID-<br>19 .....                                                | 132 |

# SOMMAIRE

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Introduction .....                                         | 1  |
| I-INTRODUCTION .....                                       | 2  |
| Première partie Le Cancer.....                             | 4  |
| II-PREMIERE PARTIE : LE CANCER .....                       | 5  |
| 1-Définition.....                                          | 5  |
| 1.1-Selon l’histoire .....                                 | 5  |
| 1.2-Selon l’Organisation Mondiale de la Santé .....        | 6  |
| 1.3-Selon l’American Cancer Society .....                  | 6  |
| 2-Epidémiologie.....                                       | 7  |
| 2.1-Facteurs de risque .....                               | 7  |
| 2.1.1- Facteurs de risque évitables.....                   | 9  |
| 2.1.1.1- Facteurs environnementaux .....                   | 9  |
| 2.1.1.2- Facteurs comportementaux.....                     | 17 |
| 2.1.2-Facteurs de risque non-évitable .....                | 31 |
| 2.1.2.1-Age.....                                           | 31 |
| 2.1.2.2-Susceptibilité génétique .....                     | 35 |
| 2.2-Distribution géographique .....                        | 37 |
| 2.2.1 - Au niveau mondial .....                            | 37 |
| 2.2.2- Au Maroc .....                                      | 40 |
| 2.2.2.1-Données globales d’incidence .....                 | 41 |
| 2.2.2.2- Les localisations les plus fréquentes.....        | 42 |
| 2.2.2.3- L’incidence global .....                          | 43 |
| 3-Mécanisme du cancer .....                                | 44 |
| DEUXIEME PARTIE :CANCER ET INFECTIONS .....                | 48 |
| 1-Papillomavirus humain .....                              | 51 |
| 1.1-Epidémiologie .....                                    | 51 |
| 1.2-Classification.....                                    | 55 |
| 1.3-Structure et organisation du virion et du génome ..... | 56 |
| 1.4-Mécanisme oncogène.....                                | 59 |

|                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.5-Manifestations cliniques des infections sexuellement transmissibles .....                                         | 61  |
| 1.6-Facteurs clés contribuant à la persistance du VPH et à la carcinogenèse du col de l'utérus .....                  | 62  |
| 1.7-Nouveaux concepts et technologies pour la prévention et le traitement précoces du cancer du col de l'utérus ..... | 63  |
| 1.8-Prévention primaire et secondaire actuelle du cancer du col de l'utérus.....                                      | 64  |
| 1.9- Traitement du cancer du col de l'utérus.....                                                                     | 66  |
| 1.10- Vaccination contre HPV .....                                                                                    | 69  |
| 2- Helicobacter Pylori .....                                                                                          | 70  |
| 2.1-Epidémiologie .....                                                                                               | 70  |
| 2.2-Mécanisme oncogène.....                                                                                           | 72  |
| 2.2.1-Actions directes d'Helicobacter pylori dans la carcinogénèse.....                                               | 74  |
| 2.2.2-Actions indirectes d'Helicobacter pylori dans la carcinogénèse.....                                             | 79  |
| 2.3 -Diagnostic d'une infection à H.pylori.....                                                                       | 83  |
| 2.3.1- Méthodes invasives de la détection d'une infection à H.pylori .....                                            | 83  |
| 2.3.2-Méthodes non-invasives de la détection d'une infection à H.pylori .....                                         | 85  |
| 2.3.2.1 - Test Uréase : Urea breath test (UBT) .....                                                                  | 85  |
| 2.3.2.2 - Test antigénique des selles : Stool Antigen Test (SAT).....                                                 | 86  |
| 2.3.2.3 - Test sérologique.....                                                                                       | 87  |
| 2.4-Traitement d'une infection à H.pylori .....                                                                       | 88  |
| 2.4.1-Les agents antimicrobiens utilisés pour l'éradication de H.pylori .....                                         | 88  |
| 2.4.2- Les agents antiscrétroires utilisés pour l'éradication de H.pylori.....                                        | 89  |
| 3-Virus de l'immunodéficience Humaine.....                                                                            | 91  |
| 3.1-Epidémiologie .....                                                                                               | 91  |
| 3. 2-Histoire et origine .....                                                                                        | 93  |
| 3.3-Classification.....                                                                                               | 94  |
| 3.4- Organisation du génome .....                                                                                     | 96  |
| 3.5- Cycle viral .....                                                                                                | 100 |
| 3.6- Mécanisme oncogène.....                                                                                          | 103 |
| 3.6.1-L'immunodéficience .....                                                                                        | 103 |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.6.2- Charge virale VIH et effets oncogènes directs du VIH..... | 104 |
| 3.7- Diagnostic et dépistage .....                               | 104 |
| 3.8- Traitement .....                                            | 106 |
| 3.9-Résistance aux médicaments.....                              | 110 |
| 3.10- Prévention .....                                           | 111 |
| 3.10.1 Transmission mère-enfant .....                            | 111 |
| 3.10.2 Transmission sexuelle.....                                | 111 |
| 3.10.3 Circoncision masculine.....                               | 112 |
| 3.10.4-Prophylaxie pré-exposition (PrEP).....                    | 113 |
| 3.10.5-Traitement en tant que prévention : TasP.....             | 113 |
| 3.10.6- Prophylaxie post-exposition (PPE) .....                  | 114 |
| 3.11-Vaccins.....                                                | 115 |
| 3.12- Fin à la pandémie de VIH .....                             | 116 |
| 4-SARS-CoV-2 .....                                               | 117 |
| 4.1-Epidémiologie .....                                          | 119 |
| 4.2- Classification.....                                         | 120 |
| 4.3-Transmission .....                                           | 122 |
| 4.4-Pathogénèse.....                                             | 123 |
| 4.5-Mécanisme oncogène.....                                      | 124 |
| 4.6- Manifestations cliniques .....                              | 127 |
| 4.7- Diagnostic .....                                            | 128 |
| 4.8-Traitement .....                                             | 130 |
| 4.9-Développement des vaccins .....                              | 133 |
| 4.9.1. Vaccins recombinants .....                                | 134 |
| 4.9.2. Vaccins d'acide nucléique .....                           | 134 |
| 4.10-Patients récupérés du covid - 19 .....                      | 135 |
| CONCLUSION .....                                                 | 136 |
| RESUMES .....                                                    | 138 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                              | 142 |

# INTRODUCTION

## I-INTRODUCTION

Le cancer est le nom donné à une collection de maladies apparentées. Dans tous les types de cancer, certaines cellules du corps commencent à se diviser sans s'arrêter et à se propager dans les tissus environnants.

Le cancer peut commencer presque n'importe où dans le corps humain, qui est composé de milliards de cellules. Normalement, les cellules humaines se développent et se divisent pour former de nouvelles cellules au fur et à mesure que le corps en a besoin. Lorsque les cellules vieillissent ou sont endommagées, elles meurent et de nouvelles cellules prennent leur place.

Cependant, lorsque le cancer se développe, ce processus ordonné se décompose. Au fur et à mesure que les cellules deviennent de plus en plus anormales, les cellules anciennes ou endommagées survivent lorsqu'elles devraient mourir et de nouvelles cellules se forment lorsqu'elles ne sont pas nécessaires. Ces cellules supplémentaires peuvent se diviser sans s'arrêter et former des excroissances appelées tumeurs.

Il existe plusieurs types principaux de cancer. Le carcinome est un cancer qui prend naissance dans la peau ou dans les tissus qui tapissent ou recouvrent les organes internes. Le sarcome est un cancer qui commence dans les os, le cartilage, la graisse, les muscles, les vaisseaux sanguins ou tout autre tissu conjonctif ou de soutien. La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les tissus hématopoïétiques, tels que la moelle osseuse, et provoque la formation d'un trop grand nombre de cellules sanguines anormales. Le lymphome et le myélome multiple sont des cancers qui prennent naissance dans les cellules du système immunitaire [1].

Environ 12% de tous les cancers dans le monde sont associés à des infections virales, ce qui présente un cinquième de tous les cancers humains dans le monde. À ce jour, il a été démontré que huit virus contribuent au développement de cancers humains, notamment le virus d'Epstein-Barr (EBV), les virus de l'hépatite B et C et le virus du papillome humain, entre autres. Ces virus à ADN et à ARN produisent des effets oncogènes grâce à des mécanismes distincts. Premièrement, les virus peuvent induire des troubles durables de la croissance et de la survie des cellules hôtes par le biais des gènes qu'ils expriment, ou peuvent

induire une réponse aux dommages à l'ADN dans les cellules hôtes, ce qui à son tour augmente l'instabilité du génome de l'hôte. Deuxièmement, ils peuvent induire une inflammation chronique et des lésions tissulaires secondaires favorisant le développement de processus oncogènes dans les cellules hôtes. Les virus comme le VIH peuvent créer un environnement plus permissif pour le développement du cancer grâce à l'inhibition immunitaire, mais nous nous concentrerons sur les deux mécanismes précédents dans cette revue. Contrairement aux thérapies anticancéreuses traditionnelles qui ne peuvent pas distinguer les cellules infectées des cellules non infectées, les immunothérapies sont uniquement équipées pour cibler les tumeurs malignes associées au virus. Les mécanismes de ciblage et de fonctionnement associés à la réponse immunitaire peuvent être exploités pour prévenir les infections virales par vaccination, et peuvent également être utilisés pour traiter l'infection avant l'établissement du cancer [2].

Nous discutons de la façon dont les virus peuvent agir à différentes étapes du processus complexe de la cancérogenèse. Les événements précoces comprennent leur implication dans des événements mutagènes associés à l'initiation de la tumeur tels que l'intégration virale et la mutagenèse insertionnelle ainsi que la promotion virale des dommages à l'ADN. La dérégulation des processus cellulaires par les protéines virales est également impliquée dans la progression tumorale, et nous décrivons comment cela a été découvert, étudié et nous insisteront sur les moyens de prévention et les perspectives thérapeutiques [3].

# PREMIÈRE PARTIE LE CANCER

## II-PREMIERE PARTIE : LE CANCER

### *1-Définition*

Une classification étiologique du cancer pourrait-elle être développée? Étant donné de la présente connaissance, une telle possibilité n'est pas offerte, en partie parce qu'aucune cause externe du cancer n'est connue, mais aussi car la correspondance entre les causes externes et la morphologie est plutôt faible. En différents termes, alors que d'autres types de manifestations associées à par exemple l'infection due au *Mycobacterium* sont assez caractéristiques - au moins pour le point de vue microscopique – le cancer des poumons et les cancers dus à l'amiante semblent être similaires à ceux causés au tabagisme, et la leucémie myéloïde chronique due au benzène est identique à celle provoquée par l'ionisation ou bien la radiation. Bien que nous pouvons tenter de classer le cancer selon son étiologie, une telle classification serait en grande partie incomplète et ne satisferait que certains fins, et pas à d'autres [4].

### *1.1-Selon l'histoire*

Aussi loin que remonte l'origine de la vie, le cancer a existé et il a concerné toutes les espèces vivantes : animaux, individus, arbustes [5].

Malgré sa préexistence et aussi sa position de premier plan dans la recherche médicale actuelle, la culture populaire et la vie quotidienne, l'histoire du cancer est relativement méconnue. Comparé aux autres grands «fléaux» - choléra, tuberculose ou fièvres tropicales, pour n'en évoquer que qu'une poignée - le cancer a peu de pages dédiées dans les enquêtes générales, et ses spécialistes ont largement échoué à persuader la communauté plus large des historiens de la médecine - ou encore des historiens de tout - que les histoires de la maladie peuvent nous dire des choses fondamentales sur la science et la pratique de la médecine, passée et présente. De plus, le cancer a un profil remarquablement stable au fil du temps, du moins en termes de définition, de langue et de terminologie - un détail qui ne fait que surprendre l'absence de la maladie dans la littérature historique. Certains cancers spécifiques à un site ont reçu plus d'attention scientifique que d'autres. C'est particulièrement correcte pour le cancer du sein qui, depuis les premiers mouvements de santé des femmes occupaient une place plus importante que les autres cancers dans le monde cancer chose qui a généré quelques études disponibles et populaires[6].

Les premières descriptions historiques de cette maladie remontent à l'époque de l'Egypte ancienne. Par contre, le mot cancer est quant à lui plus récent et est attribué au médecin grec Hippocrate. Cette métaphore vient de son apparence lorsqu'il est très évolué, les veines qui courent autour de la tumeur étant alors similaires aux pattes d'un crabe d'où «karkinoma», le mot grec pour crabe [7].

Les 30 années qui ont suivi ses premières descriptions ont apporté une clarté remarquable à ce qui était trouble. Globalement, nous pouvons à présent répondre aux questions qui nous occupaient il y a 30 ans: le cancer est-il causé par des virus? Le cancer est-il causé par des produits chimiques Cancérogènes ? Le cancer est-il causé par des anomalies chromosomiques? Le cancer est-il une maladie génétique ? Le développement normal du cancer a-t-il mal tourné? Et la réponse à chacune de ces questions est un «oui» retentissant. Nous savons à présent que le cancer est une maladie du génome, dans laquelle deux classes générales de gènes sont affectées. Une classe comprend les gènes qui maintiennent l'intégrité génomique l'autre classe à l'opposé inhibe la division cellulaire. Le v-Src, le premier oncogène découvert, est, évidemment, une protéine – tyrosine kinase (PTK) et, par conséquent, les voies de signalisation de la tyrosine kinase ont longtemps occupés une place centrale dans la recherche sur la maladie[8].

### *1.2-Selon l'Organisation Mondiale de la Santé*

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération cellulaire monoclonale rapide de cellules anormales échappant ainsi à l'homéostasie, ces derniers peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases et entrainer spontanément la mort du malade du fait que cette désorganisation tissulaire provoquant une perte de structures et de fonctions [9, 10].

### *1.3-Selon l'American Cancer Society*

Le Cancer un mot utilisé pour décrire plus de 100 maladies dans lesquelles les cellules se développent de façon incontrôlée et évincent les cellules normales il peut commencer n'importe où dans le corps ce qui rend difficile pour le corps de travailler comme il se doit.

Le cancer peut être très bien traité pour de nombreuses personnes. En fait, un grand nombre de personnes qui peuvent mener une vie pleine après un long traitement [11].

## *2-Epidémiologie*

Il est reconnu que le cancer résulte de l'interaction de la sensibilité génétique et des expositions environnementales, des styles de vie modernes et post-industriels. Il n'est donc pas très étonnant qu'il y ait des variations frappantes du risque de différents cancers selon la zone géographique. Ces variations géographiques indiquent qu'il existe clairement une forte composante environnementale dans les différences de risque. Ces tendances reflètent d'un côté la prévalence de facteurs de risque spécifiques et, d'autre part, augmentent l'éventualité de présence d'agents anticancéreux dans le régime alimentaire en fonction de l'habitude alimentaire[12].

### *2.1-Facteurs de risque*

En effet en 2014, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé a identifié plus de 100 cancérrogènes chimiques, physiques et biologiques entre autres on trouve :

-Des carcinogènes exogènes : l'amiante, tabac, alcool, quatre éléments de l'alimentation (consommation de viande, fibres et sel , fruits et légumes), infections, utilisation d'hormones, certains hydrocarbures, les goudrons de houille et leurs dérivés (comme le benzène), l'aniline (une substance utilisée pour fabriquer des colorants) et les rayonnements ionisants provenant de diverses sources, dont le soleil , sont également connus pour générer le cancer.

- Des carcinogènes endogènes : défaut du mécanisme de réparation de l'ADN, anomalie de la régulation des événements épi-génétiques, instabilité génétique [13].

Pour garantir la sécurité du public, le gouvernement a établi des normes de sécurité pour de nombreuses substances, dont le benzène, l'amiante, les hydrocarbures dans l'air, l'arsenic dans l'eau potable et les radiations [11].

Des études épidémiologiques montrent que plus de 40 % des cancers résultent de l'exposition à des facteurs de risque évitables liés aux modes de vie et aux comportements .La disparition ou la réduction de l'exposition à ces facteurs de risque pourrait empêcher ou éviter 35 % des décès par cancer en France .La connaissance de ces facteurs par les Français, même si elle ne saurait à elle seule induire de nouveaux comportements de santé, apparaît donc importante. La mesure du niveau d'information sur ces risques est alors nécessaire pour

mieux adapter les thèmes des campagnes d'information, de sensibilisation et de prévention sanitaires [14].

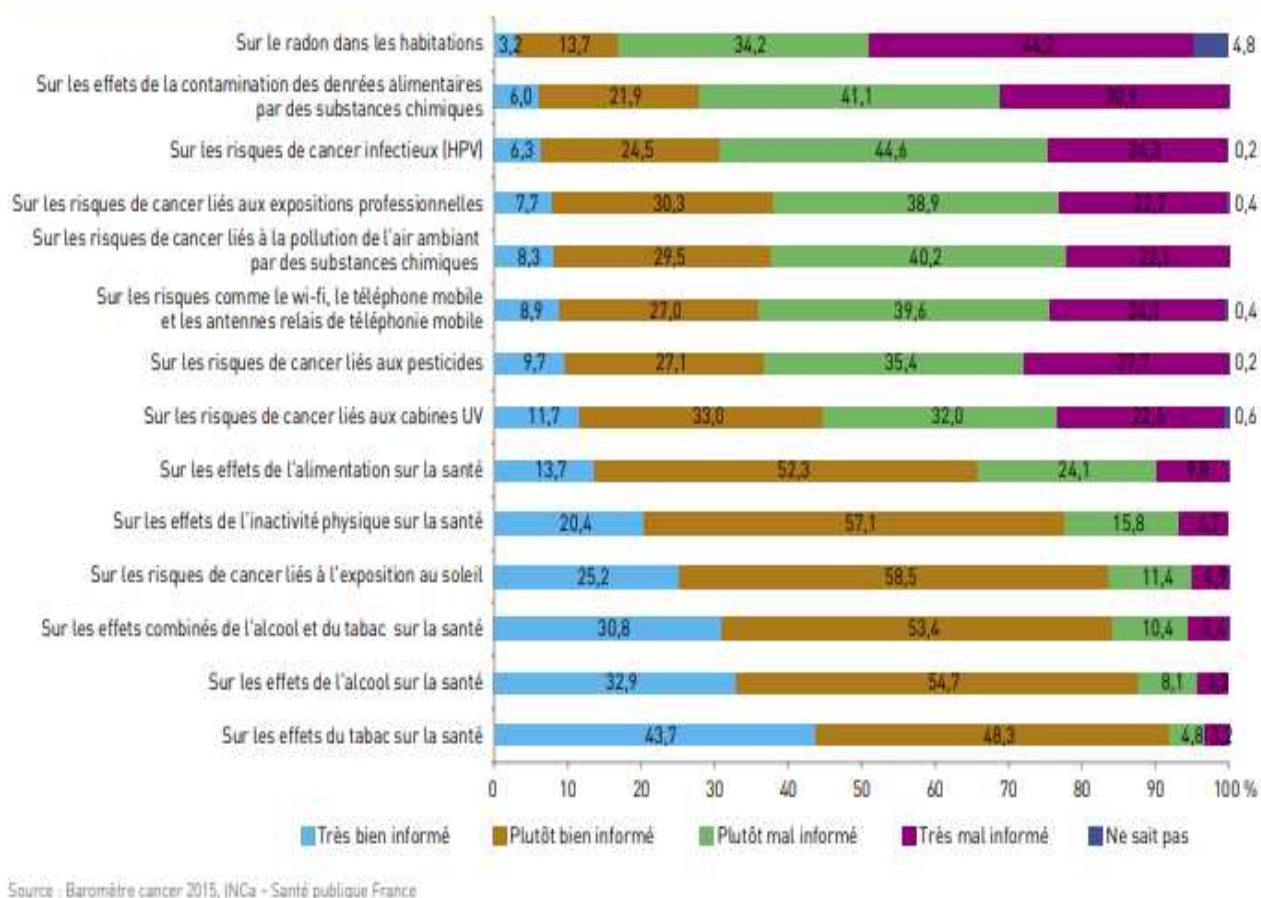


Figure 1: Niveau d'information perçu des risques liés à la santé [13]

Puisque les cancers ont de multiples causes, les mêmes cancers peuvent être attribués à plus d'une cause.

Lorsque les facteurs de risque sont indépendants (c'est-à-dire qu'ils agissent sur différentes voies cancérogènes), leurs effets sur les risques relatifs (RR) seront multiplicatifs. Ceci est bien documenté pour certains facteurs (par exemple, les effets conjoints du tabac et de l'alcool), même si pour la majorité, il existe un manque de données quantitatives détaillées sur les risques résultant d'une exposition combinée à plusieurs facteurs de risque. L'hypothèse de l'effet multiplicatif des RR est cependant raisonnable et permet d'estimer les FAP à partir d'expositions combinées.

Les effets des expositions considérées ne sont pas instantanés et le renoncement à l'alcool, par exemple, ne réduirait pas immédiatement le risque excessif à zéro.

Cependant, les cancers sont causés par plusieurs facteurs agissant simultanément, et pourraient donc être évités en intervenant sur des facteurs de risque uniques ou multiples; par exemple, certains cas de cancer de l'œsophage peuvent être évités en réduisant le tabagisme, l'alcool ou le poids corporel, en augmentant la consommation de fruits et légumes ou en combinant ces étapes [15].

### *2.1.1- Facteurs de risque évitables*

#### *2.1.1.1- Facteurs environnementaux [16]*

Des preuves scientifiques substantielles existent pour soutenir l'association entre l'environnement et le cancer. Les premiers liens remontent à 1761 lorsque John Hill a découvert l'association entre le tabac et le cancer du nez et en 1775, et aussi lorsque Sir Percival Pott a observé une relation entre le ramonage et le cancer du scrotum. De ces études épidémiologiques, des estimations de la proportion de cancers attribuables à l'environnement ont été obtenues.

La question de l'estimation de l'environnement et le risque de cancer est trompeur, car ces estimations varient considérablement selon la définition de l'environnement utilisé car il y en a des larges qui comprennent aussi bien les facteurs liés au mode de vie, les polluants, les expositions professionnelles que d'autres facteurs non génétiques. Et d'autres étroites qui ne comprennent que les polluants, le sol et l'air. On estime que l'établissement d'un consensus pour une définition standard unique n'est éventuellement pas un réalisable ou un objectif louable [12].

#### *2.1.1.1.1- Pollution*

##### **2.1.1.1.1-Echappement diesel**

Avec la propagation rapide de l'usage des moteurs diesel après la Seconde Guerre mondiale, les effets des émissions des moteurs à essence sont devenu une préoccupation internationale, l'attention était focalisée sur le potentiel d'exposition prolongée aux DEE (échappements de diesel et d'essence) et l'éventuel risque de développer un cancer du poumon.

Les échappements de diesel et d'essence sont des expositions omniprésentes que l'on retrouve dans les milieux professionnels et, à des niveaux inférieurs, dans l'air ambiant. Les émissions des moteurs sont produites par la combustion de diesel ou d'essence et sont un mélange complexe de gaz et de particules. Les particules peuvent contenir du carbone élémentaire, des composés organiques tels que des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des métaux et d'autres composés traces. Presque toutes les particules émises par les moteurs diesel et à essence sont respirables car la taille de la plupart des particules est <10 microns, et beaucoup sont <1 micron. Ces particules ultrafines sont suffisamment petites pour pouvoir pénétrer dans la circulation sanguine via les poumons et se déplacer vers d'autres organes.

**Exposition :** Elle est professionnelle, les travailleurs des mines souterraines et des carrières, ainsi que ceux de la foresterie et de l'exploitation forestière, sont exposés à des concentrations plus élevées de gaz d'échappement diesel. De plus, de grands groupes de travailleurs des transports (Ex. Les chauffeurs de camion) sont exposés, bien qu'à des niveaux inférieurs [17].

**Composition :** La phase gazeuse du DE contient de l'azote, du dioxyde de carbone, de l'oxygène, de la vapeur d'eau, des oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>), du monoxyde de carbone (CO), de petites quantités de dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et divers composés organiques. Les particules d'échappement diesel (DEP) contiennent du carbone élémentaire (EC), des composés organiques, des sulfates, des nitrates et des traces de métaux et d'autres éléments.

**Cancérogénicité :** L'ensemble des preuves épidémiologiques reliant l'exposition professionnelle à l'ED avec un risque accru de cancer du poumon à des niveaux d'exposition même relativement faibles augmente. Sur la base des études épidémiologiques disponibles qui fournissent des données dose-réponse, on constate 200 décès supplémentaires par cancer du poumon pour 10 000 expositions professionnelles.

Puisque la réponse inflammatoire pulmonaire observée dans des études contrôlées chez l'homme après une exposition de 1 à 2 h à 100 µg DEP / m<sup>3</sup> a été prise en compte, la VLE devrait être bien inférieure à ce niveau.

**L'évolution de l'état :** Étant donné que les émissions de DEP et des composés génotoxiques associés au DEP des moteurs diesel de nouvelle technologie sont nettement inférieures à celles des moteurs diesel de technologie plus ancienne, le risque de cancer (par kWh) devrait

diminuer avec la nouvelle technologie diesel. Cela est confirmé par les résultats négatifs de l'étude de cancérogénicité sur le rat et les données de génotoxicité *in vivo* disponibles (bien que limitées) [18].

Le CIRC a initialement classé les gaz d'échappement diesel dans le groupe 1, mais a conclu en juin 2012 qu'il existe des preuves suffisantes de cancérogénicité pour le DEE chez l'homme et a changé son classement du «probablement cancérigène» (groupe 2A) à «cancérigène pour l'homme» (Groupe 1), avec suffisamment de preuves de cancérogénicité pulmonaire [17].

#### 2.1.1.1.2 - Pollution de l'air ambiant

La pollution atmosphérique est une menace environnementale majeure pour la santé humaine, notamment pour le système respiratoire humain. Les polluants dans l'atmosphère peuvent envahir le système respiratoire humain, générant une bronchite chronique, des pathologies allergiques, des infections respiratoires aiguës, l'asthme, le cancer du poumon et d'autres maladies respiratoires. En particulier, l'incidence et la mortalité par cancer du poumon chez les personnes non fumeurs a progressé dans les plus brefs délais [19].

Les polluants au nombre de 6 : Particules fines PM<sub>2,5</sub>, Particules inhalables P<sub>10</sub>, Anhydride sulfureux SO<sub>2</sub>, Ozone O<sub>3</sub>, monoxyde de carbone CO, Dioxyde d'azote NO<sub>2</sub> [20].

La taille de ces particules définit également leurs caractéristiques de transport et leur impact sur l'organisme. Particules moins de 10 µm (PM<sub>10</sub>) de diamètre peut s'introduire dans la cavité nasale, celles de inférieure à 7 µm peut pénétrer dans la gorge, et ceux de moins de 2,5 µm (PM<sub>2.5</sub>) peut pénétrer dans les poumons et se déposer dans les alvéoles, puis pénétrer dans la circulation sanguine, provoquant des maladies associées à un dysfonction cardiaque et pulmonaire. PM<sub>2.5</sub> peuvent pénétrer directement dans les alvéoles car leur diamètre est inférieur à 1/20 de l'épaisseur d'un cheveu humain [19].

Parmi les six polluants sélectionnés, le SO<sub>2</sub> a la plus grande influence sur le cancer du poumon.

Les preuves de l'association entre l'exposition à la pollution de l'air extérieur et le cancer du poumon continuent de s'accumuler, mais la compréhension des polluants qui influencent l'incidence et la mortalité et leur variation spatiale reste un problème non résolu. Les particules fine ambiantes (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>) font état d'estimation nocive avec le cancer du

poumon ,ainsi chaque augmentation de  $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$  de la concentration de  $\text{PM}_{2,5}$  est corrélée avec une hausse de 15 à 27% de la mortalité par le dit cancer . Des études épidémiologiques ont montré que les polluants atmosphériques, tels que les  $\text{PM}_{2,5}$ , les  $\text{PM}_{10}$  et l' $\text{O}_3$  , apportent au stress oxydatif dans le système pulmonaire, augmentant ainsi potentiellement la production de médiateurs de l'inflammation pulmonaire et initiant ou favorisant des mécanismes de cancérogenèse [20].

Les constatations d'associations positives substantielles entre le cancer des poumons et les  $\text{PM}_{2,5}$  incidents , même à des concentrations ambiantes relativement faibles, ne cessent de s'accumuler et ont des implications importantes pour la santé publique, en particulier pour les fumeurs n'ayant jamais fumé et pour les anciens fumeurs [21].

### **Lignes directrices**

- $\text{PM}_{2,5}$ :  $10 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne annuelle  $25 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne sur 24 heures
- $\text{O}_3$  :  $100 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne sur 8 heures
- $\text{NO}_2$  :  $40 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne annuelle  $200 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne horaire
- $\text{SO}_2$  :  $20 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne sur 24 heures  $500 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne sur 10 minutes.
- $\text{PM}_{10}$ :  $20 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne annuelle  $50 \mu\text{g}/\text{m}_3$  moyenne sur 24 heures [22].

#### *2.1.1.1.2- Perturbateurs endocriniens*

Selon l'Environmental Protection Agency des États-Unis : Un ED est un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps responsables du maintien de l'homéostasie et de la réglementation des processus de développement.

Les DE sont un groupe hétérogène de produits chimiques, comprenant des contaminants persistants [tels, les dioxines, les biphényles polychlorés (PCB) et les retardateurs de flamme bromés], les pesticides (par exemple, les triazoles, les dicarboximides et les triazines), les substances industrielles (par exemple les phtalates et le bisphénol A) et les substances naturelles (par exemple, phyto-œstrogènes). Les DE ont plusieurs effets et mécanismes (p. Ex., Interaction avec les récepteurs nucléaires et inhibition enzymatique). De plus, la

sensibilité est modulée par le sexe et clairement améliorée lors du développement prénatal et postnatal [23].

Les difficultés rencontrées dans l'étude de l'effet cancérigène des ED.

1. La cancérogène des DE est complexe, multifactorielle et durable.
2. L'exposition à vie est très difficile à évaluer.
3. Des doses extrêmement faibles des ED peuvent interférer, même si elles ne sont plus absorbées, car elles sont stockées dans les tissus adipeux.
4. L'exposition à une multitude d'ED génère de nombreuses interactions complexes et imprévisibles.
5. Les DE peuvent induire des effets cancérigènes sans les périodes des développements vulnérables.
6. Les effets épigénétiques des DE peuvent également affecter les générations futures.
7. Certaines personnes peuvent avoir une sensibilité à la cancérogenèse des ED.
8. Les DE peuvent interférer avec les interactions environnement-génome.
9. Les DE peuvent également avoir des effets indirects sur le métabolisme cancérigène, le système immunitaire, l'oxydation et l'inflammation.
10. Les intérêts concurrents peuvent limiter la recherche et l'information du public sur les effets de l'ED [23].

Les ED sont des composés ayant essentiellement des activités œstrogéniques et compte tenu du fait que nouvellement, les œstrogènes naturels ont été classés comme cancérogènes connus pour l'homme, il est plausible que les ED puissent être considérés comme des facteurs oncogènes. Les œstrogènes peuvent agir comme de puissants mitogènes dans les cellules positives pour les récepteurs aux œstrogènes (ER) avec une exposition continue à un stimulus œstrogénique, ayant la capacité de promouvoir l'instabilité de l'ADN, l'hyperplasie cellulaire et la mutation néoplasique des cellules épithéliales en carcinomes [24].

Le bisphénol A (BPA), l'un des produits chimiques perturbateurs endocriniens les plus courants, c'est un composé synthétique à base de carbone utilisé dans la fabrication de bouteilles d'eau, biberons, de canettes et de matériaux de suture dentaire. Il est connu pour être un xœstrogène du fait qu'il interagit avec les récepteurs des œstrogènes et agit comme agoniste /antagoniste via les voies de signalisation dépendantes des récepteurs aux

œstrogènes. Le BPA a été lié à d'importantes conséquences sur la santé des humains et de la faune. Il provoque plusieurs troubles endocriniens et joue un rôle dans la pathogenèse de plusieurs tumeurs hormono-dépendantes comme les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate cancer et d'autres. Plus compliqué à cette image, ses effets reposent sur plusieurs mécanismes moléculaires et épigénétiques qui convergent vers les systèmes endocrinien et reproducteur [25].

De plus, la résine époxy BPA peut traverser le placenta et provoquer une fausse couche et peut altérer le cycle ovarien. La dose de référence (RfD) établie par l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) affirme que moins de  $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  de BPA par jour est perçu comme sans danger pour l'homme. Cependant, des études récentes ont démontré qu'une administration aussi faible que  $0,2 \mu\text{g kg}^{-1}$  de BPA peut entraîner des conséquences graves telles qu'une baisse de la production de sperme et une fertilité réduite chez les animaux mâles.

Les ED interfèrent et empêchent la liaison des hormones naturelles à leurs récepteurs et / ou peuvent agir comme des hormones imitatrices; de ce fait, ils exagèrent les effets des hormones endogènes.

En outre, de nombreuses voies liées aux œstrogènes peuvent être influencées par le BPA car sa structure est similaire à celle de l'estradiol; par conséquent, il peut provoquer de nombreuses maladies hormonales, notamment des problèmes de comportement sexuel et une puberté accélérée.

Le BPA peut augmenter la sensibilité à la tumorigenèse. Il a également été indiqué que le BPA est directement génotoxique dans les lymphocytes humains par induction de ruptures d'ADN double brin. De faibles doses de BPA peuvent également induire une résistance dans de plusieurs types de cellules cancéreuses à chimiothérapeutiques classiques tels que la doxorubicine, le cisplatine, le carboplatine, le tamoxifène (TAM), bevacizumab, la vinblastine et d'autres médicaments à la fois *in vitro* et *in vivo* ; Des études sont parvenues à prouver que le BPA peut accélérer la tumorigenèse mammaire et les métastases *via de* multiples mécanismes. Par exemple, de faibles doses nanomolaires de BPA, comparables à celles qui ont été largement détectées dans les tissus humains, peuvent stimuler de manière significative la prolifération des cellules cancéreuses du sein à la fois négatives pour les

récepteurs aux œstrogènes (ER<sup>-</sup>) et positives aux récepteurs pour les œstrogènes (ER<sup>+</sup>) ; De nombreuses études ont trouvé un lien entre le BPA et un risque accru de cancers hormonaux [26].

En plus des études épidémiologiques, il existe des études *in vitro* avec des cellules de la prostate humaine et *des études in vivo* sur des modèles animaux qui indiquent des associations entre les DE et le cancer de la prostate. Majoritairement, ces effets semblent être liés à une interférence avec la signalisation des œstrogènes, soit en interagissant avec les RE, soit en influençant le métabolisme des stéroïdes et en modifiant les niveaux d'œstrogène dans le corps. Surtout, il semble y avoir une sensibilité accrue de la prostate à ces DE durant les fenêtres de développement critiques, voir même *in utero* et néonataux ainsi que durant la puberté , donc les nourrissons et les enfants peuvent être considérés comme une population très sensible aux expositions [27].

Les composés alkylphénoliques sont des produits chimiques organiques généralement produits pour la fabrication d'éthoxylates alkylphénoliques (APE), qui sont essentiellement utilisés comme tensioactifs non ioniques, mais aussi dans un large éventail d'applications. Le nonylphénol (NP), l'octylphénol (OP) et leurs éthoxylates (NPE et OPE, respectivement) sont les composés alkylphénoliques les plus fréquemment exploités.

L'exposition à ces produits chimiques peut survenir professionnellement pendant leur production ou lors d'une exposition à des détergents domestiques et industriels, des peintures spéciales, des pesticides, des cosmétiques et des teintures capillaires, entre autres, mais aussi à la suite d'expositions non professionnelles, telles que l'alimentation et la consommation d'eau, l'utilisation de soins personnels et de produits d'entretien ménager.

Les alkylphénols et les éthoxylates d'alkylphénols à chaîne courte sont considérés comme des perturbateurs endocriniens , en raison de leurs effets induits sur les récepteurs des œstrogènes [28].

#### 2.1.1.1.3- Virus

Malgré l'ancienneté du fait le fardeau des infections virales impliquées dans les cancers est sous-estimé par une grande partie de la communauté de recherche sur le cancer.

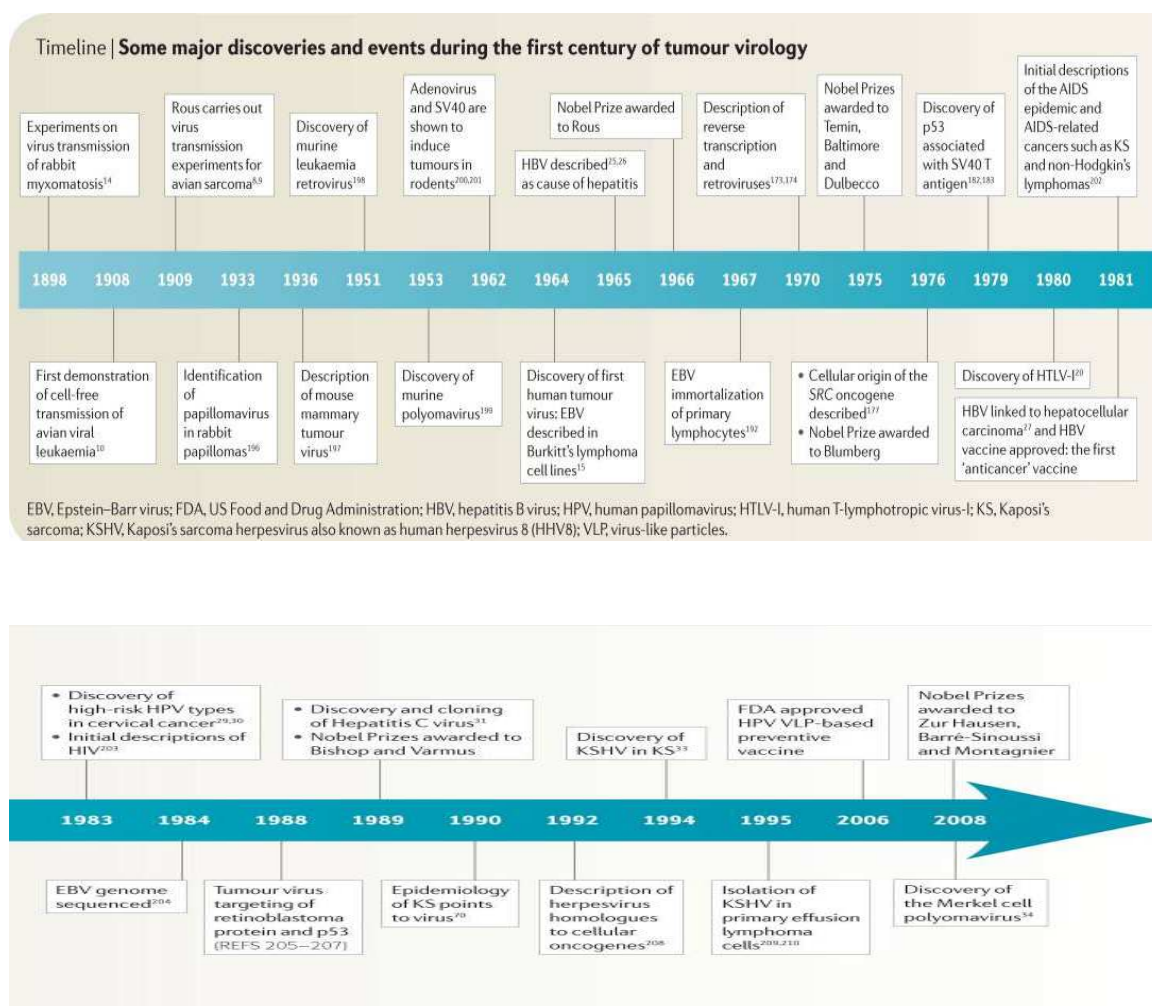


Figure 2: Les grandes découvertes des virus

Le CIRC estime qu'un cas de cancer sur cinq dans le monde est causé par une infection, la plupart étant causée par des virus. Ces cancers sont des problèmes de santé publique particuliers pour les pays en développement, ainsi que pour les populations mal desservies et immunodéprimées des pays développés. Plus important encore, ces cancers ont des cibles facilement identifiables pour le diagnostic, la prévention et la thérapie. Les programmes de vaccination contre deux virus tumoraux humains, le virus de (VHB) et le virus du papillome humain (VPH), ont déjà commencé à modifier les schémas de cancer séculaires à l'échelle internationale [29].

Le rôle cancérigène de certains virus a été démontré sur le plan expérimental dans les cancers du sein de la souris, de Rous et les leucémies des poules et le sarcome aviaire. Les

mécanismes de transformation sont spécifiques du type viral. On distingue deux grands groupes de virus oncogènes : les virus à ARN et les virus à ADN.

### Les virus

- Virus à ARN ou rétrovirus :

Le modèle rétro-viral animal a rendu possible la découverte des oncogènes, le gène cellulaire est bien souvent muté par un des virus ARN qui sont équipés d'une reverse transcriptase, leur permettent l'intégrité de l'ADN complémentaire dans le génome cellulaire. L'expression de l'oncogène induit la transformation maligne. D'autres rétrovirus ne transportent pas d'oncogènes mais en s'intégrant dans l'ADN à proximité d'un gène cellulaire dont ils vont booster de façon inappropriée la production vont aboutir au même résultat. L'unique rétrovirus oncogène identifié chez l'homme est le *HTLV-1* qui conduit chez l'adulte des leucémies et lymphomes à cellules T.

- Virus à ADN : Ce sont les agents cancérogènes les plus actifs chez l'homme. Ils appartiennent à trois grandes familles :
  - la famille des *papilloma virus* *EBV* : *HPV 16 et 18* : responsables du cancer de l'anus, du col utérin, des VADS non liés au tabac ou à l'alcool, du pénis du lymphome de Burkitt, certains lymphomes B, et du cancer du rhino-pharynx.
  - la famille des *hépadna virus*, particulièrement le *virus de l'hépatite B* en association avec une contamination par l'aflatoxine, reste un important facteur de risque de carcinome hépatocellulaire.
  - la famille des virus herpès [30].

### Les bactéries

- *Helicobacter pylori* : responsable de la gastrite à H. Pylori qui est également un facteur de risque de cancer de l'estomac, mais également de lymphomes associés au muqueuses, parfois à distance du site de l'infection [31].

#### *2.1.1.2- Facteurs comportementaux*

##### *2.1.1.2.1- Obésité*

C'est en 1997 que l'obésité a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé comme une maladie : le surpoids et l'obésité sont alors définis « comme une accumulation

anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Si l'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>, il est utile de considérer également la notion d'obésité abdominale qui correspond à un excès de graisse intra-abdominale ou viscérale, défini par un tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme [32].

Plusieurs études épidémiologiques ont dévoilé une hausse alarmante du nombre d'individus obèses dans le monde. Il est important de souligner que l'obésité représente un facteur de risque d'apparition de différents troubles métaboliques, tel que le diabète de type 2, ainsi que de développement de pathologies cardiovasculaires.

L'étude a examiné l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC), calculé à partir de la taille et du poids auto-déclarés des patients, et la mortalité par cancer. Les auteurs ont constaté que les hommes et les femmes les plus obèses avaient un risque accru de 40 à 80% de mourir d'un cancer, chez les hommes, pour chaque augmentation de 5 kg / m<sup>2</sup> de l'IMC, il y avait un risque accru de cancer de l'œsophage, de la thyroïde, du côlon, des reins et du rectum, de mélanome, de leucémie et de myélome multiple. Chez les femmes, un risque accru de cancer de l'endomètre, vésicule biliaire, de l'œsophage, des reins, de la thyroïde, du sein, du pancréas et du côlon, du myélome multiple, du lymphome non hodgkinien et de la leucémie a été détecté. Bien que l'IMC soit généralement utilisé comme mesure de l'obésité, il est bien reconnu dans le domaine de l'endocrinologie que lorsque l'obésité est mesurée par l'IMC, un certain nombre de personnes métaboliquement malsaines sont classées comme non obèses. Le tour de taille est préféré à l'IMC comme mesure de l'obésité, car il correspond mieux à l'adiposité viscérale et à la résistance à l'insuline, ainsi qu'à d'autres marqueurs de «mauvaise santé» métabolique[33].

| IMC     | Classification    |
|---------|-------------------|
| < 18,5  | Déficit pondéral  |
| 18,5-25 | Poids souhaitable |
| 25-30   | Surpoids          |
| 30-35   | Obésité modérée   |
| 35-40   | Obésité sévère    |
| > 40    | Obésité morbide   |

*Figure 3 : Indice de masse corporelle (en kg/m<sup>2</sup>) [31]*

Les tendances à la hausse continue des tumeurs malignes associées à l'obésité font de ce spectre de pathologies une priorité de santé publique. Dans le monde, le fardeau du cancer attribuable à l'obésité, exprimé en fraction attribuable à la population, est de 11,9% chez les hommes et de 13,1% chez les femmes. Il existe des preuves convaincantes que l'excès de poids corporel est lié à un risque accru de cancer d'au moins 13 sites anatomiques, y compris les adénocarcinomes endométriaux, œsophagiens, rénaux et pancréatiques; carcinome hépatocellulaire; cancer du cardia gastrique ; méningiome; le myélome multiple; colorectal, du sein après la ménopause, de l'ovaire, la vésicule biliaire et de la thyroïde cancers [34].

L'obésité, la restriction calorique et les liens avec le cancer ont été explorés dans les études animales depuis les années 40. Une hausse au des cancers induits par les toxines a été constatée chez les animaux obèses et une diminution chez les animaux hypocaloriques. Dans les années 1960, il a été reconnu que les femmes obèses avaient une incidence plus élevée de cancer de l'endomètre que leurs homologues maigres. Cette association a été attribuée à une augmentation de la synthèse des œstrogènes à partir du tissu adipeux chez les femmes en surpoids / obèses, et la perte de poids a été fournie par les auteurs comme la mesure préventive la plus pratique pour le cancer de l'endomètre [33].

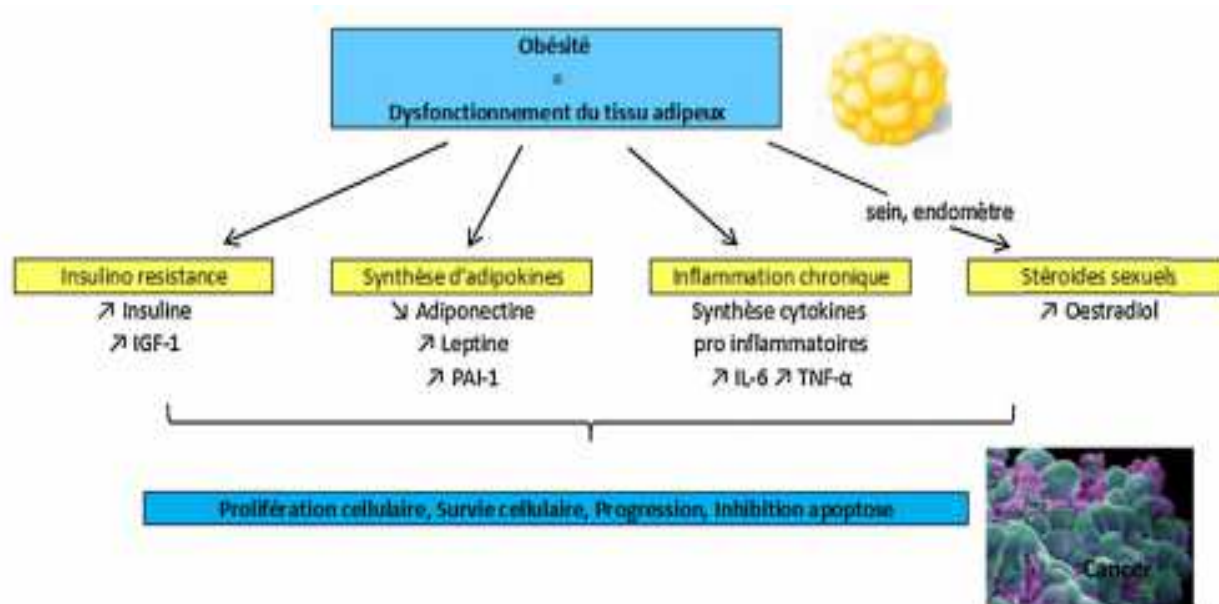


Figure 4 : Schéma du Dysfonctionnement adipeux [31]

L'obésité est associée à des altérations métaboliques qui peuvent constituer un lien biologique entre l'adiposité corporelle et le risque de cancer. L'élucidation du rôle des biomarqueurs liés à l'obésité dans le développement du cancer est essentielle pour développer des stratégies ciblées visant la prévention du cancer associée à l'obésité. Les études épidémiologiques moléculaires des dernières décennies ont montré que les principales voies hormonales connectant l'obésité et le risque de cancer comprennent l'axe insuline et facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), les hormones stéroïdes sexuelles, les adipokines et l'inflammation chronique de bas grade. Ces voies sont interdépendantes et leur importance varie selon le type de cancer lié à l'obésité. L'insuline / axe IGF-1 a été mis en cause joué un rôle important de médiateur dans l'association entre l'obésité et le risque du cancer de pancréas, du colon et de la prostate cancer. Les adipokines, l'adiponectine et la leptine ainsi que l'inflammation chronique de bas grade méditée par les adipocytes, représentées par la protéine C réactive en phase aiguë, peuvent expliquer une partie substantielle de l'association entre l'obésité et le risque de cancer colorectal [[35].

**Cancérogénicité** : Le tissu adipeux, initialement pensé comme un simple dépôt de masse grasse, est désormais largement reconnu comme un organe endocrinien actif. Elle sécrète différents types de molécules appelées adipokines, impliquées dans la pathogenèse de nombreux types de tumeurs malignes. Entre autres, l'adiponectine (APN) qui exerce des actions anti-inflammatoires et anti-prolifératives. Il a été démontré que l'APN diminue considérablement chez les personnes obèses et qu'il peut jouer un rôle crucial dans la croissance tumorale, a une action protectrice, évitant le développement et la progression du cancer. L'hypoadiponectinémie a en fait été systématiquement associée à la résistance à l'insuline liée à l'obésité et au diabète de type 2, ainsi qu'à un risque plus élevé de divers types de cancer, et donc cette molécule a généralement été considérée comme une adipokine bénéfique. Les cellules immunitaires infiltrant les microenvironnements tumoraux et les adipocytes sécrètent des adipocytokines pro-inflammatoires, fournissant une condition d'inflammation de bas grade qui favorise l'initiation et la progression du cancer. Plus précisément, l'infiltration des macrophages et son basculement phénotypique vers un phénotype M1, constituent des mécanismes critiques liés à l'augmentation de la croissance tumorale dans les contextes d'adiposité excessive. Des taux d'APN significativement plus

faibles ont été observés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux témoins sains. Une association entre les taux d'APN plasmatiques et l'agressivité tumorale accrue a également été mise en évidence: de faibles concentrations d'APN étaient associées à des tumeurs plus grosses, à un grade histologique plus élevé et à une augmentation du taux de métastases.

Plus précisément, il est connu que de faibles taux sériques d'APN sont associés à l'hyperinsulinémie, dont il a été démontré qu'elle favorise la prolifération des cellules tumorales agissant comme facteur de croissance par le biais de l'insuline et des récepteurs IGF-I [36].

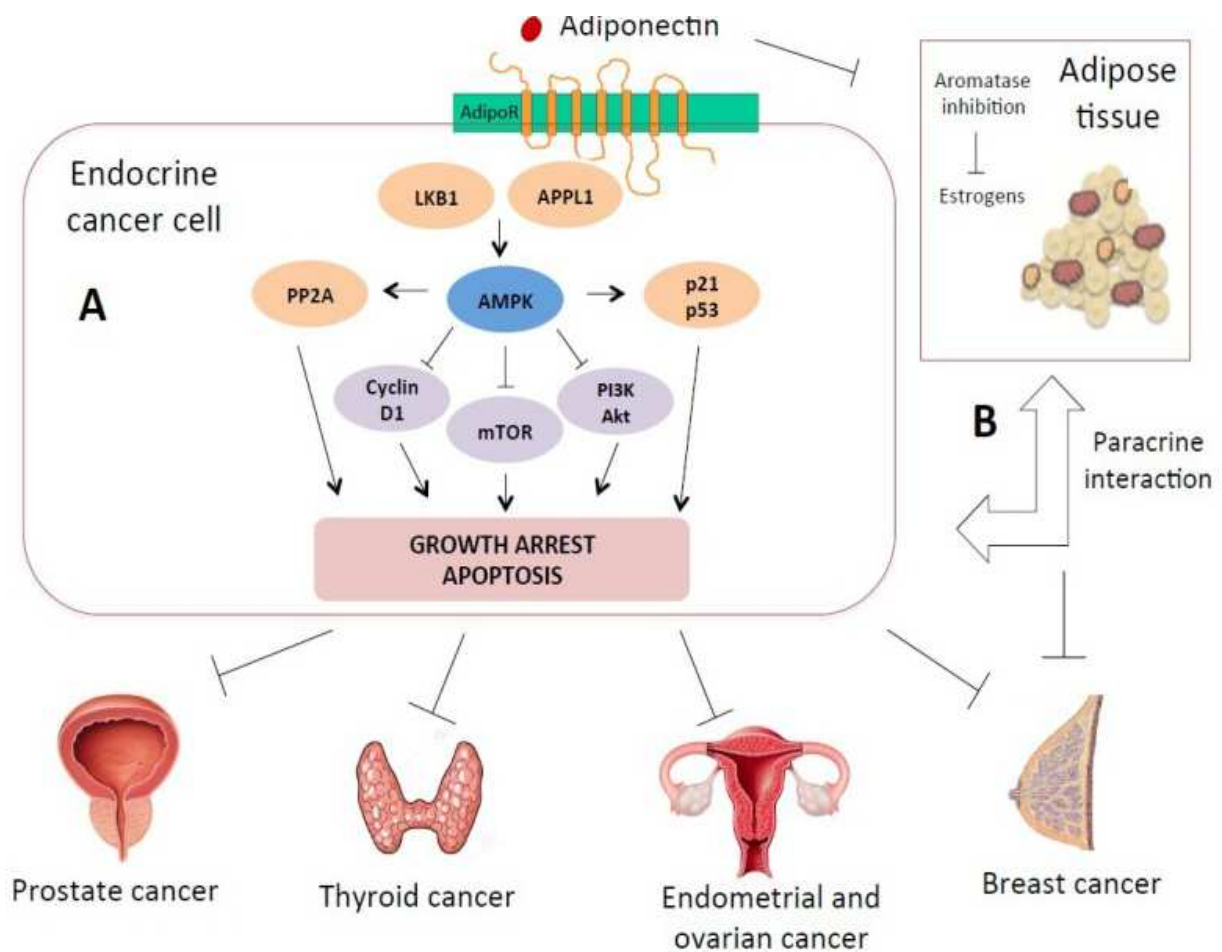


Figure 5 : Mécanisme cancérogène de l'obésité [35]

**Cancer de l'endomètre :** L'obésité représente l'un des facteurs de risque les plus importants d'apparition du cancer de l'endomètre.

Un excès de masse grasse entraîne une réduction des taux sériques de globuline de liaison aux hormones sexuelles (SHBG) et de progestérone, ce qui se traduit par une augmentation de la quantité de testostérone et d'œstrogène biodisponibles. Ces altérations hormonales constituent un stimulant pour la prolifération de l'endomètre et, par conséquent, pour le développement d'un cancer de l'endomètre. Il a été estimé que les patientes souffrant d'obésité au premier degré (IMC 30–35 kg / m<sup>2</sup>) ou d'obésité sévère (IMC > 35 Kg / m<sup>2</sup>) ont respectivement un risque 2,5 fois et 5 fois plus élevé de développer un cancer de l'endomètre que la moyenne. Cette corrélation semble être encore plus critique car il a été récemment rapporté que l'obésité pré pubère (7-13 ans) est associée à l'apparition de ce type de cancer à l'âge adulte. De plus, plusieurs études mettent en corrélation la perte de poids d'une patiente avec une réduction du risque de cancer de l'endomètre[36]

**Cancer de la prostate :** De nombreuses preuves ont montré que l'excès de tissu adipeux est profondément impliqué dans l'apparition et la progression du cancer de la prostate. Des études récentes ont mis en évidence le rôle central de l'APN et de ses récepteurs dans le cancer de la prostate, les analyses d'immunohistochimie ont montré une diminution de l'expression des isoformes des récepteurs AdipoR<sub>1</sub> et AdipoR<sub>2</sub> dans les tissus néoplasiques de la prostate par rapport aux tissus sains de la prostate ainsi des concentrations d'APN chez les patients atteints de cancer de la prostate étaient significativement plus faibles que chez les témoins aussi une suppression de l'APN entraîne une prolifération et une invasion tumorales accrues, diminuant les gènes suppresseurs de tumeurs . Des preuves croissantes indiquent que l'APN exerce une action anti-proliférative dans les cellules cancéreuses de la prostate, inhibant la prolifération cellulaire activée par la dihydrotestostérone [36].

#### **2.1.1.2.2- Tabac [11]**

Plus de 150 ans se sont écoulés depuis que le clinicien John Hill de Londres a reconnu le tabac comme cancérigène. De nombreuses années se sont écoulées avant que le tabac ne soit «redécouvert» comme la source la plus destructrice de cancérigènes chimiques connue de l'homme.

Les cigarettes, le tabac à pipe et les cigares sont fabriqués des feuilles de tabac séchées. La fumée de tabac est composée de milliers de produits chimiques, dont au moins 70 sont connus comme étant cancérigènes. Certains des produits chimiques trouvés dans la fumée de tabac comprennent : Nicotine (la drogue provoquant une dépendance qui produit l'effet recherché et l'un des produits chimiques les plus agressifs de la fumée de tabac), Cyanure d'hydrogène, Formaldéhyde, Arsenic, Ammoniac, Benzène, Monoxyde de carbone, Nitrosamines, Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Ces derniers sont trouvés, et dans l'environnement en général, présentent des niveaux élevés à Santiago du Chili et dans d'autres villes du monde, produisant des changements dramatiques dans le métabolisme des mono-oxygénases du système Cytochrome P450 (CYP). Ces composés sont éliminés de l'organisme grâce à des systèmes de détoxification efficaces, notamment par l'enzyme de phase I CYP1A1 mono-oxygénase, dont les réactions, en plus d'être impliquées dans le métabolisme des médicaments, la synthèse du cholestérol, des stéroïdes et autres lipides, sont impliquées dans la bio-activation d'un grand nombre de composés pré-cancérigènes, y compris les polluants environnementaux présents dans la fumée de cigarette.

Lorsqu'ils sont activés, les composés pro-cancérigènes deviennent des composés cancérigènes, qui s'intercalent dans l'ADN, produisant des altérations, si la machinerie de réparation de l'ADN n'est pas capable de les éliminer. L'enzyme CYP1A1 métabolise le benzo (a) pyrène en un époxyde, qui est hydrolysé par l'époxyde hydrolase en dihydrodiol, là encore l'enzyme CYP1A1 agit qui transforme ce dihydrodiol en une espèce hautement réactive: le diol-époxyde [benzo (a) pyrène- 7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde] qui se lie de manière covalente à l'ADN, produisant des adduits avec la guanine. Le métabolite diol-époxyde peut être détoxifié par conjugaison à la (GST) de la glutathion S-transférase.

Les systèmes de réparation de l'ADN déterminent, en partie, le degré de dommage causé par l'exposition à des agents environnementaux à potentiel non cancérigène. En effet, ces mécanismes de réparation constituent la «deuxième ligne» de défense contre d'éventuels effets toxiques, complétant ainsi les mécanismes du métabolisme. Par conséquent, la réponse individuelle aux dommages à l'ADN induits par les agents xénobiotiques est également conditionnée par l'efficacité des systèmes de réparation. Le système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair) est un groupe de protéines capables de réparer les dommages à

l'ADN produits par la formation d'adduits par des polluants environnementaux (par exemple: la fumée de cigarette). Les polymorphismes génétiques des enzymes impliquées dans ces processus de réparation détermineront leur capacité fonctionnelle, ce qui peut conduire à une capacité inférieure de réparation de l'ADN, ce qui peut être à la base d'un taux de mutation plus élevé, et en conséquence, causer un risque accru de développer des processus tumoraux. Les polymorphismes dans *ERCC1* et *ERCC2* ont été associés à un risque accru de développement de cancer de la peau, de cancer du sein et de cancer colorectal [37].

Des matières radioactives se trouvent dans les feuilles de tabac exploitées pour fabriquer des cigarettes et des cigares. Ces matières proviennent de l'engrais et du sol utilisés pour faire pousser les feuilles de tabac. Ces matières radioactives sont libérées dans la fumée lorsque le tabac est brûlé, que les fumeurs pénètrent dans leurs poumons lorsqu'ils inspirent. Cela peut être un autre facteur clé chez les fumeurs atteints d'un cancer du poumon.

Le tabagisme représente environ 30% de l'ensemble des décès par cancer aux États-Unis, y compris environ 80% de tous les décès par cancer du poumon. Le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes, et reste l'un des cancers les plus difficiles à traiter.

Il est responsable d'une grande partie des cancers du rein et de la vessie, en association avec l'alcool, de l'œsophage et de la cavité buccale. Le risque du cancer du col de l'utérus est majoré chez les fumeuses par le balaie de l'irritation chronique de la muqueuse en produisant des dysplasies qui par la suite dans 15 à 20 ans donnent une transformation maligne.

Le type de tabac brun ou blond, avec ou sans filtre, chargé ou non en goudrons diminue le risque mais ne le supprime pas. Le tabagisme augmente chez les femmes en parallèle avec l'augmentation de l'incidence récemment constatée en France. Aux USA et au Canada, où les femmes fument depuis longtemps le cancer du poumon est en train de devenir le premier cancer de la femme avant le cancer du sein [30].

#### *2.1.1.2.3- Alcool [11]*

Une association causale a été établie entre la consommation d'alcool et les cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du foie, du côlon, du rectum et, chez la femme, du sein; une association est suspectée pour les cancers du pancréas et du poumon. Les

preuves suggèrent que l'effet de l'alcool est modulé par les polymorphismes dans les gènes codant pour les enzymes du métabolisme de l'éthanol (par exemple, les alcools déshydrogénases, les aldéhydes déshydrogénases et le cytochrome P450 2E1), le métabolisme des folates et la réparation de l'ADN.

Les mécanismes par lesquels la consommation d'alcool exerce son effet cancérigène n'ont pas été entièrement définis, bien que les événements plausibles incluent:

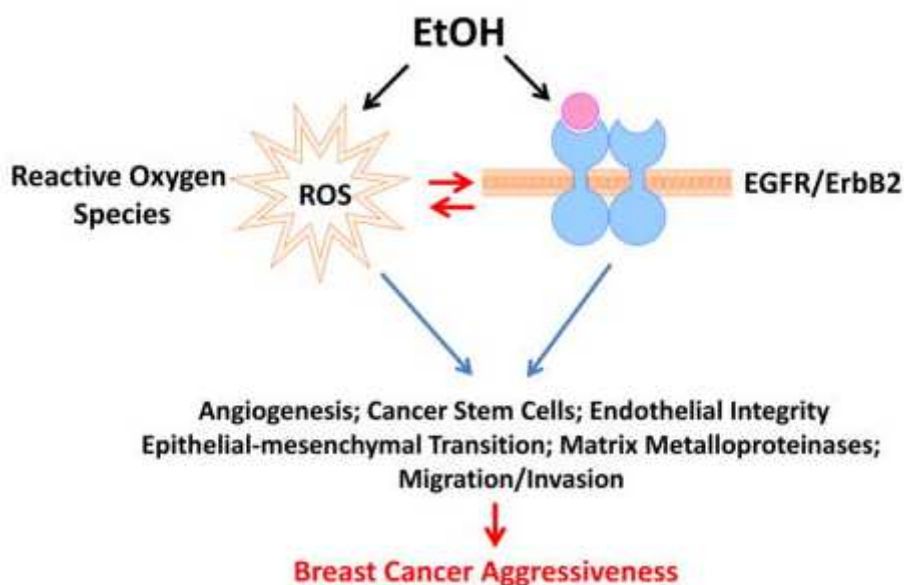
- Un effet génotoxique de l'acétaldéhyde, le principal métabolite de l'éthanol et le type d'alcool présent dans les boissons alcoolisées avec différents pourcentages, en général, une boisson de taille standard de tout type - 12 onces de bière, 5 onces de vin ou 1,5 once de liqueur à 80 degrés - contient environ la même quantité d'éthanol (environ la moitié d'une once), qui a été oxydé en par les enzymes alcool déshydrogénase (ADH), qui sont eux même codées par les gènes *AD-H1B* et *ADH1C*, via l'enzyme du cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et par les micro-organismes qui habitent le tube digestif. L'acétaldéhyde, le métabolite le plus toxique de l'éthanol, est considéré comme un agent cancérigène, car il favorise le développement du cancer par de multiples mécanismes, notamment l'interférence avec la réplication, l'induction de dommages et la formation d'adduits à l'ADN. Il a été démontré que l'acétaldéhyde provoque des altérations du matériel génétique, telles que des mutations ponctuelles, ainsi que des altérations chromosomiques macroscopiques. L'acétaldéhyde altère le processus de réparation de l'ADN, inhibant les enzymes impliquées. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'enzyme aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2). Des substances cancérigènes sont générées au cours des différentes voies du métabolisme de l'alcool. Il s'agit notamment de l'acétaldéhyde, des espèces réactives de l'oxygène (ROS) générées par CY-P2E1 et des adduits formés par les interactions de l'acétaldéhyde ou ROS avec l'ADN. Les espèces réactives de l'oxygène sont métabolisées par les GST et réduites par la conjugaison du GSH.

GSTT1 peut empêcher la prolifération des cellules tumorales en induisant l'apoptose et la sénescence médiées par la p38 / MAPKAP kinase 2 (MK2). Il a été observé qu'en présence de niveaux accrus de thiol et en l'absence de stress oxydatif, GSTT1 se trouve sous forme monomère, par rapport à la présence de stimuli pro-oxydants,

GSTT1 forme des dimères qui se lient à p38 et MK2 pour faciliter l'activation de ces kinases, qui à leur tour augmentent l'expression de GSTT1. En outre, GSTT1 interagit avec la protéine kinase 3 activée par un mitogène (MKK3), p38 phosphorylée et MK2, activant l'apoptose et la sénescence. En l'absence de GSTT1 (*GSTT1 nul*), il n'y a pas d'enzyme et, par conséquent, les processus d'apoptose et de sénescence ne peuvent pas être activés dans les cellules tumorales. La variante nulle de *GSTT1* fait augmenter les niveaux de xénobiotiques et de ROS, générant des produits toxiques et cancérigènes; principalement des radicaux libres qui proviennent des groupes hydroxyle et superoxyde. Ces produits sont associés à la formation d'adduits dans l'ADN, initiant ainsi un processus tumoral [37].

- Une augmentation de la concentration d'oestrogène, ce qui est important pour la cancérogenèse mammaire [38].
- Une augmentation de la mobilité des cellules cancéreuses en induisant une réorganisation du cytosquelette et en améliorant l'invasion des cellules cancéreuses en provoquant la dégradation et la reconstruction de la matrice extracellulaire (ECM).
- Une favorisation de la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT), une caractéristique de la malignité, et altérer l'intégrité endothéliale, augmentant ainsi la dissémination des cellules cancéreuses du sein et facilitant les métastases [39].
- Une augmentation de la population de cellules souches cancéreuses, qui affecte le comportement des cellules néoplasiques, l'agressivité et la réponse thérapeutique. L'alcool peut être métabolisé dans les tissus mammaires et les cellules cancéreuses du sein, ce qui produit des espèces réactives de l'oxygène (ROS), provoquant un stress oxydatif.

Des études récentes suggèrent que la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), en particulier ErbB2 est impliquée dans la promotion des tumeurs médiée par l'alcool. Les cellules cancéreuses du sein ou les cellules épithéliales mammaires sur exprimant ErbB2 sont plus sensibles aux effets favorisant la tumeur de l'alcool.



*Figure 6 : Mécanisme de l'agressivité du cancer de sein*

Dans le cadre de ses lignes directrices sur la nutrition et l'activité physique pour la prévention du cancer, l'American Cancer Society recommande de limiter la consommation à de 2 verres par jour pour les hommes et 1 verre par jour pour les femmes en raison de leur petite taille et aussi à cause de leur décomposition lente de l'alcool.

#### *2.1.1.2.4- Habitudes alimentaires*

Il existe un consensus sur le fait que l'alimentation est une composante importante du risque de cancer. Depuis les années 1970 des preuves d'une association entre la consommation de viande et le risque de cancer ont commencé à émerger.

La définition convenue de la «viande rouge» est la viande musculaire de mammifère, principalement le bœuf, le veau, le porc, l'agneau, le mouton, le cheval ou la chèvre, y compris les produits hachés et surgelés, généralement consommés cuits. La «viande transformée» est une catégorie très large comprenant tous les produits à base de viande rouge qui ont été salés, salés, séchés, fermentés ou fumés, pour rehausser la saveur et / ou empêcher la détérioration. La volaille, le poisson et les invertébrés marins sont exclus de ces définitions.[40]

Dans ce contexte de renforcement du consensus selon lequel la consommation de viande est une cause de CRC, un groupe de travail du CIRC s'est réuni fin 2015 pour examiner la cancérogénicité de la consommation de viande rouge et transformée chez l'homme, et il a classé la consommation de viande transformée comme «cancérogène pour l'homme» et la consommation de viande rouge comme «probablement cancérogène pour l'homme».

**Carcinogènes potentiels :** Comprennent le fer hémique, les nitrates, les nitrites et les composés mutagènes tels que les produits néoformés générés dans les viandes rouges et les viandes transformées (amines hétérocycliques, des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des composés N-nitrosés. Cependant, ces pro-cancérigènes peut également être impliqués dans des mécanismes plus systémiques, suggérant que la viande rouge et traitée peut avoir un risque de cancer pour les emplacements autres que le côlon-rectum.[41].

Il a été démontré que la viande est à la fois une source de mutagènes génotoxiques et un promoteur de la production de cancérogènes endogènes : Il est bien établi que la cuisson de la viande rouge à des températures élevées, en particulier en cas de flammes nues, conduit à la formation de substances mutagènes, notamment des amines hétérocycliques (HCA) et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). HCAs, sont membres d'une famille de produits de pyrolyse formés de créatine, créatinine, acides aminés et sucres, parmi lesquels les plus abondants sont le 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo (4,5-b) pyridine (PhIP) et 2-amino-3,8-diméthylimidazo (4,5-f) quinoxaline (MeIQx). Après *N*- oxydation par les enzymes du cytochrome P450 et *O*- acétylation par *N*- acétyltransférases 1 et 2 (*NAT1* et *NAT2*), Les HCA sont activés pour former des mutagènes puissants. Ils provoquent des tumeurs sur plusieurs sites, y compris le tube digestif, HCA sont certainement consommés par l'homme dans les produits de viande frits, grillés et grillés au barbecue. Le troisième groupe majeur de cancérogènes humains puissants présents dans les régimes riches en viande sont les composés *N*- nitroso (NOC) qui se forment dans les produits carnés transformés en raison des réactions entre les nitrites ou les nitrates et les amines ou les amides. Les nitrites et nitrates de potassium et de sodium sont utilisés comme conservateurs dans la production de jambon, bacon, saucisses et autres viandes salées, où ils contribuent à l'apparence et à la saveur du produit, et surtout ils empêchent la germination des spores et la croissance

végétative de l'organisme d'intoxication alimentaire *Clostridium botulinum*. Les nitrosamines sont de puissants cancérogènes dans les modèles animaux [40].

**Mécanisme de cancérogénicité :** Le durcissement des viandes avec du nitrite peut produire des composés N-nitrosés cancérigènes (CNO) et le fumage de la viande produit des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). La cuisson à haute température de la viande produit également des amines aromatiques hétérocycliques cancérigènes (AHA). L'ingestion d'hème de viande peut catalyser la formation de NOC et de produits de peroxydation lipidique (LPO) dans le tube digestif. Beaucoup de ces produits chimiques forment des adduits à l'ADN, dont certains peuvent induire des mutations et initier une carcinogenèse. Une autre hypothèse récente est que L'acide *N*- glycolyl neuraminique, un sucre d'acide sialique non humain présent dans la viande rouge, est incorporé dans la membrane cellulaire, déclenchant la réponse immunitaire avec une inflammation associée et des espèces réactives de l'oxygène, qui peuvent contribuer aux dommages à l'ADN, à la promotion des tumeurs et au cancer. L'identification des agents responsables impliqués dans le développement du CRC est importante car la modification des régimes alimentaires ou des changements dans les méthodes de préparation des viandes peuvent atténuer certaines expositions chimiques qui contribuent au fardeau du cancer [42].

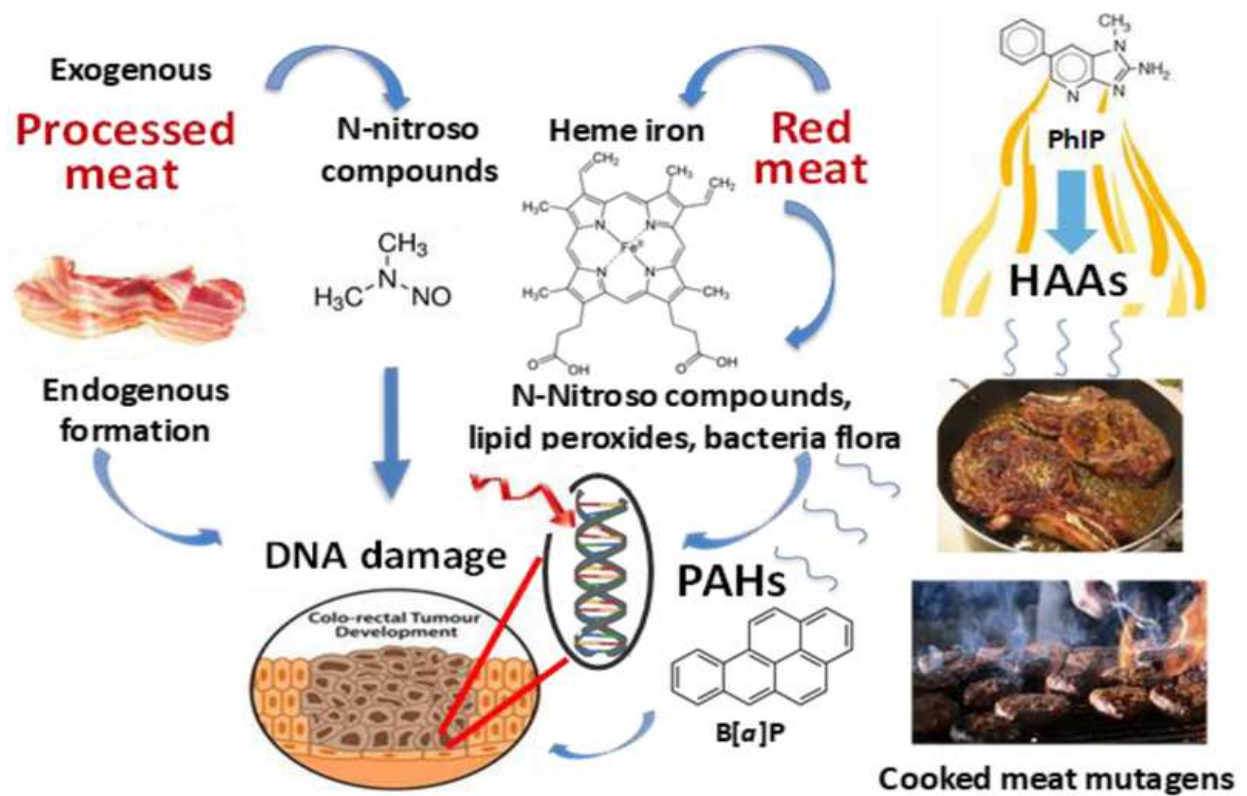


Figure 7 : Mécanismes des dommages à l'ADN dans le colorectum par les génotoxiques et les composants de la viande et effets modulateurs de la flore bactérienne [41]

**Recommandations :** En 2007, le World Cancer Research Fund (WCRF) a déclaré que le public devrait limiter sa consommation de viande rouge à moins de 500 g par semaine et éviter complètement la viande transformée. Une autre mise à jour du WCRF a souligné qu'aucun niveau sûr de viande transformée ne pouvait être attribué en toute confiance à un manque de risque. Le CIRC a déclaré qu'à chaque augmentation de 50 g de consommation de viande transformée par jour, le risque de CRC augmente de 18%, tandis qu'à chaque augmentation de 100 g de viande rouge consommée par jour, le risque de Le CRC augmente de 17%. Cependant, il est possible qu'une combinaison des composants énumérés puisse fusionner pour initier la pathogenèse du CRC. Les nitrites sont devenus un candidat de premier plan responsable de l'association des viandes transformées avec le CRC; cependant, il est possible qu'une combinaison des composants énumérés puisse fusionner pour initier la pathogenèse du CRC [43].

En effet, des études expérimentales ont montré que plusieurs composants de la viande rouge et / ou transformée agissent localement sur la muqueuse colorectale pour favoriser la cancérogenèse.

Pour diminuer les effets cancérogènes des HCA, le régime alimentaire doit être riche en sources de fibres alimentaires telles que le son de blé et les légumes. La formation de HCA peut être réduite en évitant l'exposition des surfaces de la viande aux flammes, l'utilisation de papier d'aluminium pour envelopper la viande avant le rôtissage au four et la cuisson au micro-ondes, ou en réduisant la température de la poêle et / ou en préchauffant les viandes au micro-ondes [44] [45].

### *2.1.2-Facteurs de risque non-évitables*

#### *2.1.2.1-Age*

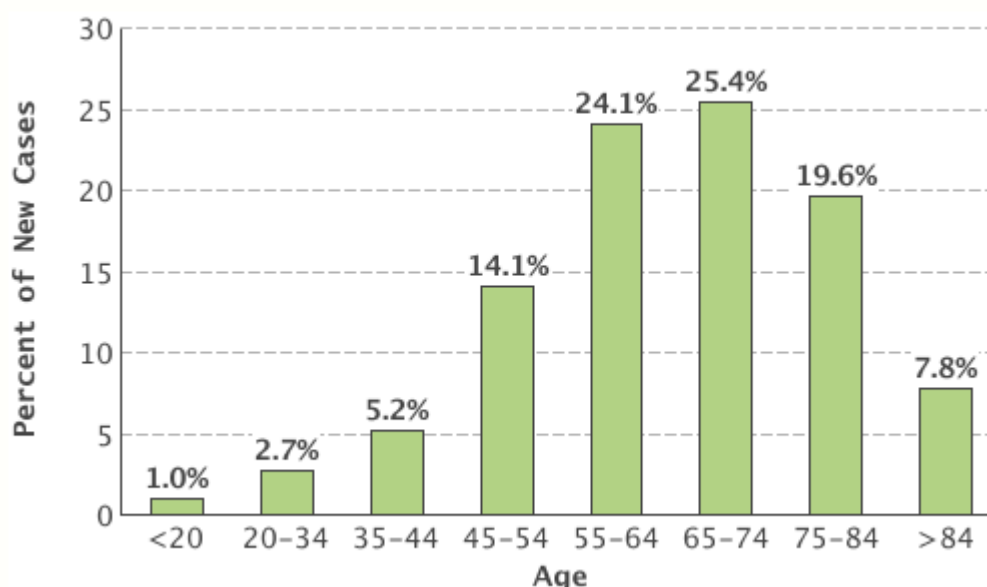
Le vieillissement est un processus d'une complexité insurmontable, résultant de l'accumulation de multiples formes de dommages et de pathologie dans différents tissus suite à l'échec des voies de maintenance cellulaire [46].

L'âge avancé est le facteur de risque le plus important pour le cancer en général et pour de nombreux types de cancer individuels. Selon les données statistiques les plus récentes du programme de surveillance, épidémiologie et résultats finaux du NCI, l'âge médian d'un

diagnostic de cancer est de 66 ans. Cela signifie que la moitié des cas de cancer surviennent chez des personnes de moins de cet âge et la moitié chez des personnes de plus de cet âge. Un quart des nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chez des personnes âgées de 65 à 74 ans.

Un schéma similaire est observé pour de nombreux types de cancer courants. Par exemple, l'âge médian au diagnostic est de 61 ans pour le cancer du sein, 68 ans pour le cancer colorectal, 70 ans pour le cancer du poumon et 66 ans pour le cancer de la prostate.

Mais la maladie peut survenir à tout âge. Par exemple, le cancer des os est le plus souvent diagnostiqué chez les personnes de moins de 20 ans, avec plus d'un quart des cas survenant dans ce groupe d'âge. Et 10 pour cent des leucémies sont diagnostiquées chez les enfants et les adolescents de moins de 20 ans, alors que seulement 1 pour cent du cancer dans l'ensemble est diagnostiqué dans ce groupe d'âge. Certains types de cancer, comme le neuroblastome, sont plus fréquents chez les enfants ou les adolescents que chez les adultes.



*Figure 8 : Pourcentage de nouveaux cancers par groupe d'âge: tous les sites de cancer [45]*

Le vieillissement est un facteur de risque majeur pour le développement du cancer et de nombreuses autres maladies chroniques. Combiné à une population vieillissante croissante, l'évolution des schémas de morbidité mondiaux devrait changer. Aux Etats - Unis seulement, la population âgée ( $\geq 65$  ans) devrait atteindre 72 millions d'ici 2030, et compte pour 61-70%

des cancers nouvellement diagnostiqués : la prévalence de divers types de cancer augmentera d'environ 67% chez les personnes âgées, y compris le myélome (57%) et l'estomac (67%), le foie (59%), la prostate (55%), le pancréas (55%) , cancer de la vessie (54), du poumon (52%) et colorectal (52%). Le cancer est de loin la principale cause de décès chez les personnes d'âge moyen et les personnes âgées, si des modifications substantielles de notre capacité à prévenir le cancer et à réduire la mortalité par cancer ne sont pas apportées, il est prévu que le cancer deviendra la principale cause de la réduction de l'espérance de vie de la population âgée. Ce risque disproportionnellement élevé de cancer chez les personnes âgées pourrait être induit par une inflammation et maintenu par le microbiote intestinal. Le vieillissement réduit la diversité et la densité des commensaux bénéfiques dans l'intestin, qui contrôlent les agents pathogènes et maintiennent l'intégrité de la barrière intestinale grâce à la production de mucus et de métabolites lipidiques, tels que les acides gras à chaîne courte [47].

**MECANISME :** Pour la plupart des espèces, le vieillissement favorise une multitude de pathologies dégénératives qui se caractérisent par des pertes débilitantes de tissu ou de fonction cellulaire. Cependant, surtout chez les vertébrés, le vieillissement favorise également les pathologies hyperplasiques, dont la plus mortelle est le cancer. Contrairement à la perte de fonction qui caractérise les cellules et tissus en dégénérescence, les cellules malignes doivent acquérir de nouvelles fonctions (quoique aberrantes) qui leur permettent de se développer en une tumeur mortelle.

Malgré des caractéristiques apparemment opposées, car les cellules cancéreuses sont capables d'une croissance et d'une division incontrôlée, tandis que les cellules vieillissantes ont une capacité de prolifération diminuée, les pathologies dégénératives et hyperplasiques du vieillissement sont au moins en partie liées par un phénomène biologique commun: une réponse au stress cellulaire connue sous le nom de sénescence cellulaire. La réponse de sénescence est largement reconnue comme un puissant mécanisme de suppression des tumeurs. Cependant, Des preuves récentes renforcent l'idée qu'il entraîne également des pathologies dégénératives et hyperplasiques, très probablement en favorisant l'inflammation chronique. Ainsi, la réponse de sénescence peut être le résultat d'une action génétique pléiotrope de manière antagoniste [48].

Le vieillissement est impliqué dans un certain nombre d'événements responsables de la carcinogenèse et du développement du cancer aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire. En effet, le vieillissement et le cancer partagent certaines caractéristiques communes telles que l'instabilité génomique, l'altération épigénétique, les télomères aberrants, l'inflammation et les lésions immunitaires, le métabolisme reprogrammé et la dégradation altérée des biomolécules et organites intracellulaires [49].

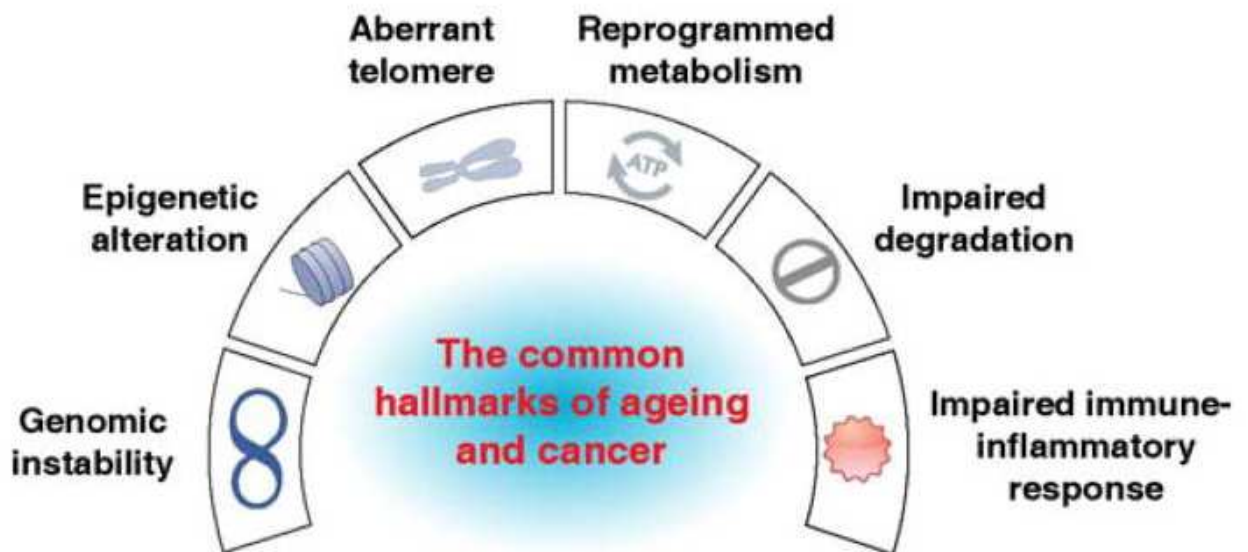


Figure 9 : Les six caractéristiques communes du vieillissement et du cancer [48]

- ✚ L'instabilité génomique fait référence à une gamme d'altérations génétiques allant du nucléotide, chromosomique, au niveau de l'architecture nucléaire lorsque la lésion génétique est augmentée et que les mécanismes de surveillance sont considérablement altérés
- ✚ Les télomères sont des structures nucléoprotéiques hautement spécialisées aux extrémités des chromosomes linéaires, ils sont essentiels pour maintenir l'intégrité du génome
- ✚ L'épigénétique est définie comme des changements dans l'activité et l'expression des gènes qui se produisent sans altération de la séquence d'ADN, à savoir le code génétique lui-même
- ✚ Un métabolisme reprogrammé bien établi observé dans les cellules cancéreuses est «l'effet Warburg», à savoir que les cellules tumorales peuvent générer stratégiquement de l'ATP par glycolyse aérobie (en plus de la phosphorylation oxydative), même lorsque l'oxygène est abondant, permettant une prolifération excessive des cellules tumorales.

#### *2.1.2.2-Susceptibilité génétique [50]*

Les cancers humains peuvent être divisés en deux types principaux sur la base de leur détermination de sensibilité: cancers familiaux et cancers sporadiques.

1. Les cancers familiaux forment un certain nombre de syndromes cancéreux héréditaires: rétinoblastome familial, adénomateux familial polypose colique, syndrome de Lynch (cancer du côlon héréditaire sans polypose), neurofibromatose familiale, familial cancers du sein et des ovaires associés à BRCA1 ou Mutations BRCA2, syndrome de Li-Fraumeni et un certain nombre de syndromes moins fréquents. Ces syndromes sont causés par un gène germlinal muté, généralement une tumeur du gène suppresseur, et pratiquement tous les porteurs de ce gène développeront une tumeur spécifique du syndrome, ou des tumeurs ensemble spécifique au syndrome, généralement à un âge plus précoce que celui typique d'une telle tumeur chez des individus normaux.

2. Tumeurs sporadiques: ces tumeurs forment une grande majorité (environ 95%) de tous les cas de cancer, et ils affectent des individus apparemment au hasard, sans modèle qui suggérerait un héritage direct. Cependant, les preuves s'accumulent que ces cancers sporadiques apparemment non héréditaires se produisent également plus fréquemment, voire de façon prédominante, chez les individus génétiquement prédisposés. Cette réalisation repose à la fois sur études de modèles de cancer chez des animaux de laboratoire et études de l'incidence du cancer dans les familles et les populations humaines.

Les données expérimentales d'animaux de laboratoire indiquent que la même ampleur des dommages à l'ADN ou les mêmes mutations dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs chez différents hôtes entraînent un développement du cancer très différent en raison de nombreux gènes polymorphes de sensibilité aux tumeurs. De même, des données épidémiologiques récentes indiquent que la sensibilité aux cancers communs «sporadiques» chez l'homme est considérablement influencée par de multiples gènes hôtes polymorphes avec des effets relativement faibles. Cela indique qu'en plus des syndromes de cancer familial héréditaire, le cancer sporadique est également sous contrôle génétique fort. La multiplicité des gènes impliqués, la variation de l'exposition aux cancérrogènes environnementaux et les petites tailles de cancer les familles empêchent les recherches efficaces des gènes responsables chez l'homme. Par conséquent, une stratégie alternative basée sur la définition des gènes de sensibilité chez les animaux de laboratoire et l'étude ultérieure de leurs homologues humains a été utilisée avec succès par plusieurs groupes. Cette stratégie a également permis de révéler plusieurs caractéristiques importantes de la susceptibilité au cancer, notamment les interactions mutuelles des gènes de susceptibilité au cancer, leur hétérogénéité fonctionnelle et l'existence d'un contrôle spécifique au stade du développement du cancer. Ce dernier phénomène est particulièrement important, car la sensibilité aux stades précoces du développement du cancer peut être très différente de celle des stades avancés du cancer. Cela doit être pris en compte lors de l'introduction de tests préventifs des biomarqueurs des lésions pré néoplasiques précoces ou des cancers précoces, car leur valeur prédictive est fortement influencée par la tendance individuelle génétiquement déterminée à progresser vers une forme plus avancée de néoplasie. Par conséquent, les tests

généétiques des personnes en danger d'être exposés à des facteurs cancérigènes devraient constituer une partie importante de la sélection du personnel.

## *2.2-Distribution géographique*

### *2.2.1 - Au niveau mondial*

La base de données GLOBOCAN 2018, fournit des estimations de l'incidence et de la mortalité dans 185 pays et pour 36 types de cancer et pour tous les sites de cancer combinés. Une analyse de ces résultats, publiée dans CA: A Cancer Journal for Clinicians, met en évidence la grande hétérogénéité géographique de l'incidence du cancer et les variations de l'ampleur et du profil de la maladie entre et à l'intérieur même des différentes régions du monde. On estime que le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions.

Les tendances mondiales montrent que pour les hommes et les femmes combinés, près de la moitié des nouveaux cas et plus de la moitié des décès par cancer dans le monde en 2018 surviennent en Asie –en partie du fait que la région concentre près de 60 % de la population mondiale.

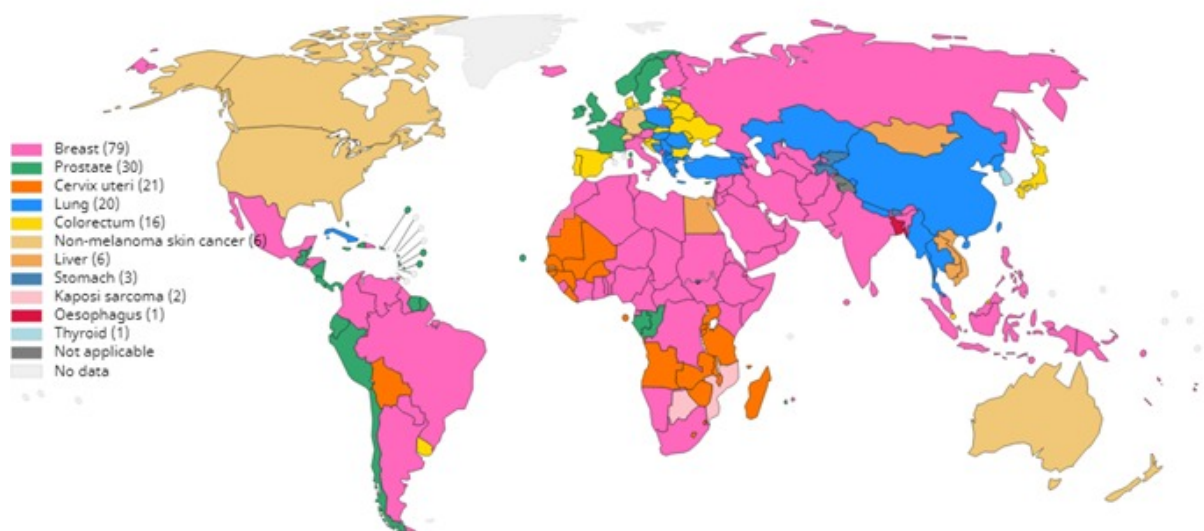


Figure 10 : Principaux cancers par pays, nombre estimé de nouveaux cas en 2018, les deux sexes, tous âges [50]

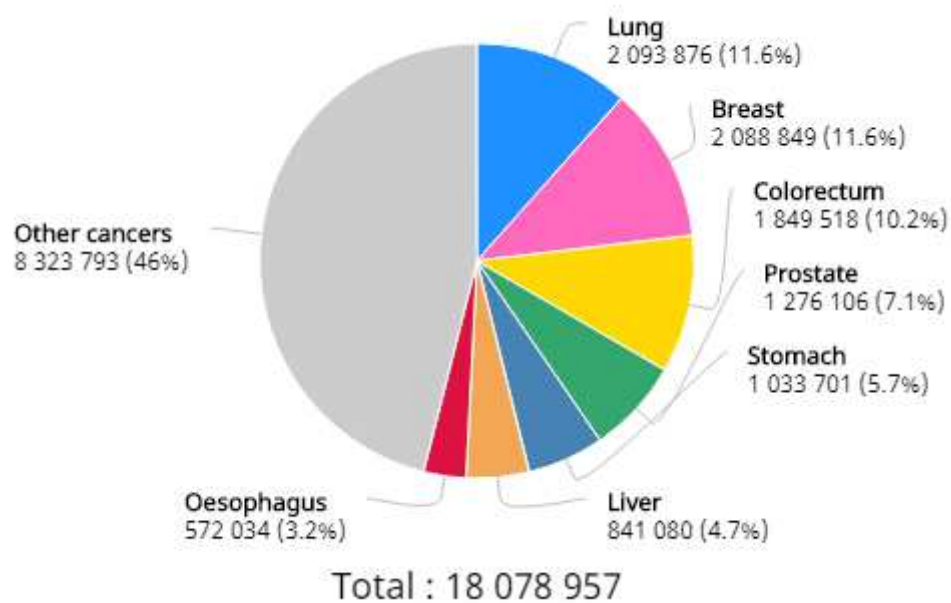


Figure 11 : Nombre estimés de nouveaux cas en 2018, dans le monde, les deux sexes, tous âges [50]

L'Europe concentre 23,4 % du total des cas de cancer dans le monde et 20,3 % des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9,0 % de la population mondiale. Les Amériques comptent 13,3 % de la population mondiale mais concentrent 21,0 % de l'incidence et 14,4 % de la mortalité dans le monde. Contrairement aux autres régions du monde, les proportions de décès par cancer en Asie et en Afrique (57,3 % et 7,3 %, respectivement) sont plus élevées que les proportions de cas d'incidence (48,4 % et 5,8 %, respectivement), car ces régions enregistrent d'une part une fréquence plus élevée de certains types de cancer associés à un pronostic plus défavorable et, d'autre part, des taux de mortalité eux aussi plus élevés, en plus d'un accès limité aux services diagnostiques et aux traitements opportuns dans de nombreux pays [51].

Selon l'Institut national du cancer France :

*Tableau I: Dernières données de Cancer en France [52]*

|                                | Les deux sexes                  | Femmes         | Hommes         |
|--------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|
| NOUVEAUX CAS                   | 382 000                         | 177 400        | 204 600        |
| TAUX D'INCIDENCE (Progression) | Baisse ou temps à se stabiliser | + 0,7 % par an | - 1,4 % par an |
| TAUX DE MORTALITE              | Baisse                          | -0,7 % par an  | -2,0 % par an  |
| DÉCÈS PAR CANCER               | 157400                          | 67 800 décès   | 89 600 décès   |
| PRÉVALENCE TOTALE DES CANCERS  | Augmente                        | 1 991 651      | 1 844 277      |

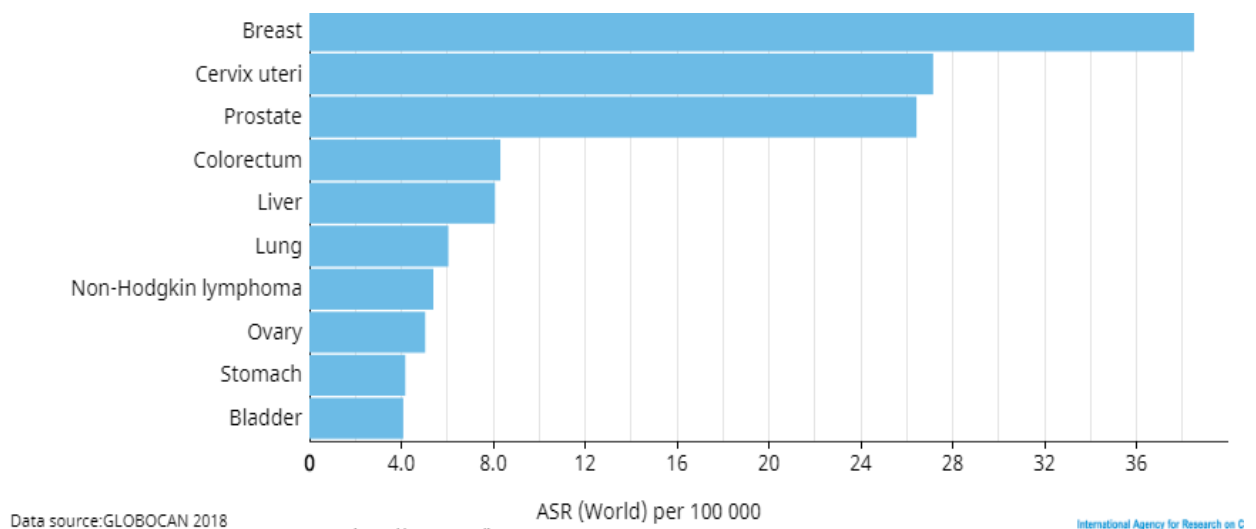
Le cancer du sein est retrouvé au premier rang des nouveaux cas détectés et il est aussi la première cause de décès, au premier rang aussi le cancer de la prostate est identifié laissant derrière eux les cancers colorectaux et du poumon, l'incidence chez les femmes a connu une progression qui est liée à l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon et la baisse de ce taux chez les hommes est due à la baisse de l'incidence du cancer de la prostate. Le cancer des poumons reste la première cause de décès pour les hommes et la prévalence des cancers a

connu une hausse consécutivement à l'augmentation du nombre de nouveaux cas et à l'amélioration de la survie.

Le cancer est devenu depuis 2004 la première cause de mortalité des Français devant les maladies cardiovasculaires, en raison d'une forte baisse de ces dernières. Les maladies cardiovasculaires étaient en cause de 29 % des décès, et ce chiffre a connu une chute de 50 % en 25 ans alors que celui du cancer reste stable et que la population est vieillissante. L'espérance de vie en France, une des plus élevée au monde, est actuellement de 84 ans pour les femmes et 77 pour les hommes

### 2.2-2- Au Maroc

Le nombre annuel de nouveaux diagnostic du cancer n'est pas disponible directement car le cancer n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Le système adopté actuellement pour la surveillance de nouveaux cas repose sur les registre qui ne couvrent qu'une partie du territoire et de la population [51].



*Figure 12: Estimation des taux d'incidence normalisés selon l'âge (Monde) en 2018 au Maroc, deux sexes, tous âges [50]*

Pour le Royaume du Maroc l'étude se fait sur la région du Grand Casablanca selon le découpage de 2003, qui se compose de : [53]

- La préfecture de Casablanca

- La préfecture de Mohammedia
- La Province de Médiouna
- La Province de Nouaceur

### *2.2.2.1-Données globales d'incidence*

Un total de 24 231 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués durant la période 2008 - 2012 soit un taux d'incidence brute de 120,4 pour 100 000 habitants et standardisée sur la population Mondiale de 137,3 pour 100 000 habitants. L'incidence standardisée sur la population Marocaine était de 115,4 pour 100 000 habitants. (**Tableau 2**)

*Tableau II: Incidences brutes, Standardisée et Cumulée par sexe toutes localisations confondues [53]*

|                                                       | <b>Deux sexes</b> | <b>Femmes</b> | <b>Hommes</b> |       |
|-------------------------------------------------------|-------------------|---------------|---------------|-------|
| <b>Nouveaux cas</b>                                   | 24231,0           | 13394,0       | 10838,0       |       |
| <b>Incidence brute</b>                                | 120,5             | 131,3         | 109,3         |       |
| <b>Incidence standardisée sur la population Maroc</b> | 115,4             | 124,4         | 104,4         |       |
| <b>Incidence standardisée sur la population Monde</b> |                   | 137,3         | 143,1         | 138,5 |
| <b>Incidence cumulée 0-64 ans</b>                     |                   | 9,7           | 10,8          | 8,5   |
| <b>Incidence cumulée 0-74 ans</b>                     |                   | 15,8          | 15,6          | 16,3  |

### 2.2.2.2- Les localisations les plus fréquentes

#### ○ CHEZ LES DEUX SEXES

La localisation la plus fréquente, en considérant les deux sexes, était le cancer du sein qui occupait le premier rang et représentait 20% des cas enregistrés entre 2008 et 2012. Le cancer du poumon occupait le deuxième rang avec une proportion de 11,4 % des cas, suivi du cancer colorectal avec une proportion de 6,7% des cas. **Figure 13**

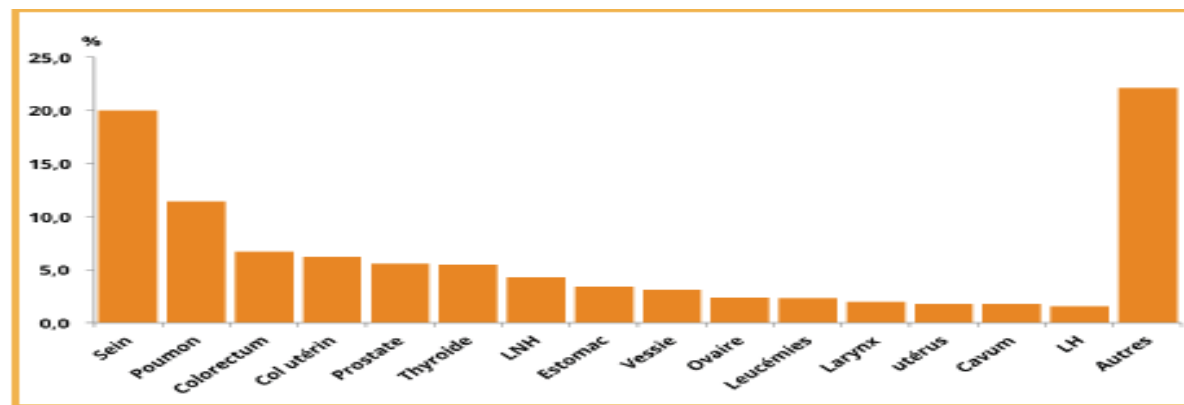


Figure 13: Les localisations les plus fréquentes (tout sexe confondus)[53]

#### ○ Chez l'homme

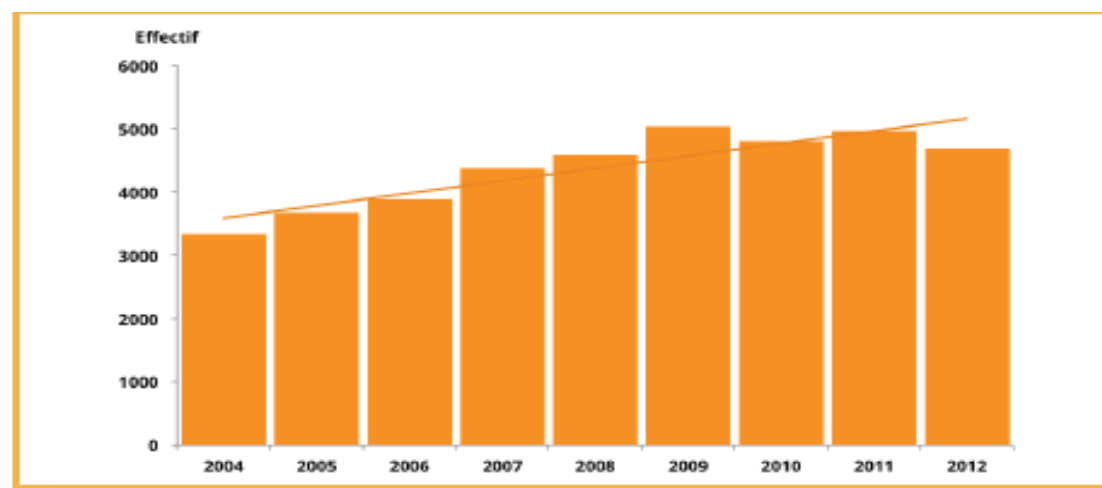
La localisation du cancer la plus fréquente chez le sexe masculin était le poumon. Il représentait 23% des cas enregistrés, suivi par celui de la prostate avec une proportion de 12,6% et du cancer colorectal au troisième rang avec 7,9% des cas.

#### ○ Chez la femme

La localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin était le cancer du sein avec une proportion de 35,8% des cas enregistrés durant la période étudiée. Le cancer du col de l'utérus occupait le deuxième rang avec une proportion de 11,2% des cas, suivi par celui de la thyroïde puis du colo-rectum avec respectivement des proportions de 8,6% et de 5,9%.

### 2.2.2.3- L'incidence globale

Le nombre de cas enregistrés par le Registre des Cancers du Grand Casablanca a connu une augmentation depuis sa mise en place jusqu'à 2012. Il est passé de 3 336 en 2004 à 4 688 en 2012. *Figure 17*



*Figure 14: Evolution du nombre de cas enregistrés entre 2004 et 2012[53]*

L'incidence globale du cancer chez les femmes est passée de 100,0 pour 100 000 en 2004 à 122,7 pour 100 000 en 2012. De même chez les hommes, le taux brut est passé de 84 pour 100 000 en 2004 à 102,1 pour 100 000 en 2012.

Le nombre total des cas de cancer du sein a connu une augmentation entre l'année 2004 et 2012. Il est passé de 662 en 2004 à 920 cas en 2012. En termes d'incidence brute, le taux du cancer du sein est passé de 35 pour 100 000 en 2004 à 43,5 pour 100 000 en 2012 passant par un pic en 2009 de 53 pour 100 000.

Le cancer du poumon a connu une stabilité entre 2004 et 2007 pour ensuite augmenter et passer de 389 nouveaux cas enregistrés en 2007 à 521 en 2012. En termes d'incidence, le taux est passé de 20,3 pour 100 000 en 2004 à 25,4 pour 100 000 en 2012.

### *3-Mécanisme du cancer*

La prolifération cellulaire et la mort cellulaire sont des destins cellulaires si diamétralement opposés que la façon dont les deux processus sont liés et interdépendants a été une grande surprise [54, 55]. Il y a peu de chevauchement mécanique entre les mécanismes entraînant la prolifération et l'apoptose. Au contraire, les deux processus sont couplés à différents niveaux par le biais des acteurs moléculaires individuels chargés d'orchestrer l'expansion cellulaire, on parle ici des proto-oncogènes et des anti-oncogènes découverts en 1970[11] : ce sont gènes «gardiens» [5, 8] qui stimulent la division cellulaire en produisant des protéines qui réparent, renouvellent les tissus et permettent de dépasser l'état embryonnaire. Il est important de noter que ces mêmes acteurs sont souvent la cible de mutations oncogènes et, dans de nombreux cas, les mutations qui stimulent la prolifération coopèrent avec celles qui découplent la prolifération de l'apoptose pendant la transformation et la tumorigénèse [12, 56, 57]

Bien que le phénomène d'apoptose induite par l'anti-oncogène connu aussi sous le nom gène suppresseur de tumeurs , une classe qui code les protéines appartenant aux voies de transduction du signal qui régulent les programmes cellulaires clés telles que la croissance, la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire cité auparavant [5, 8], soit maintenant généralement accepté comme un mécanisme suppresseur de tumeur inné et aussi comme l'agent de protection le plus important de la cellule, nous n'avons que récemment commencé à entrevoir la diversité et la complexité des mécanismes par lesquels les lésions oncogènes engagent le mécanisme du suicide cellulaire. Dans les cellules normales, il existe un équilibre finement contrôlé entre les signaux favorisant la croissance et les freins à la croissance, de sorte que la prolifération ne se produit que lorsque cela est nécessaire. L'équilibre s'incline lorsque l'augmentation du nombre de cellules est nécessaire, par exemple, pendant la cicatrisation des plaies et lors du retournement normal des tissus [58] et vice versa, si on prend l'exemple : des télomères qui se situent à l'extrémité des chromosomes, conservent l'information génétique mais se réduisent à chaque division cellulaire. Lorsque les télomères sont trop peu nombreux, la prolifération des cellules est stoppée grâce à la production de gènes spécifiques. Les cellules entrent alors dans un état de normalité: la sénescence [5, 8].

La prolifération et la différenciation des cellules au cours d'un processus normal se produisent de manière ordonnée et cessent lorsqu'elles ne sont plus nécessaires. Dans les cellules tumorales, ce processus est perturbé par des mutations dont l'origine peut être causée par des virus, des produits chimiques et des agents physiques (par ex. rayonnement), ainsi que par des erreurs d'ADN réplication, réparation, activation du promoteur ou ségrégation chromosomique. Tout ces éventuelles mécanismes vont favoriser l'activité d'un proto-oncogène, il peut ainsi devenir un oncogène, ou bien défavoriser l'activité d'un anti-oncogène par le biais d'une perte de l'hétérozygotie ou, dans le cas d'un homozygote, des deux allèles par des mutations génétiques [59], une prolifération cellulaire continue se produit et une perte de différenciation peut être constatée [5, 8]. En d'autres termes, une cellule normale devient maligne lorsque la prolifération cellulaire n'est plus sous contrôle de croissance normal. Il existe bien sûr d'autres caractéristiques que les cellules cancéreuses peuvent posséder, telles que l'angiogenèse, les métastases et la suppression de l'apoptose.

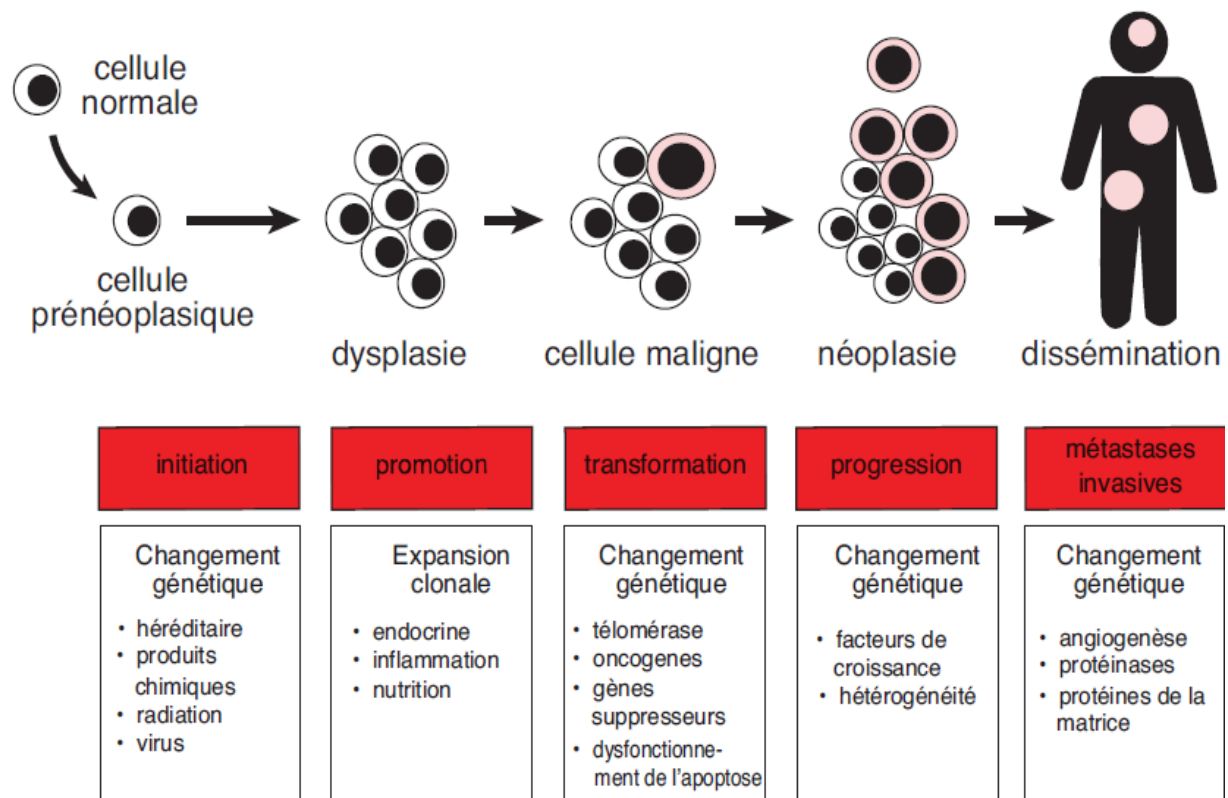
Au final la prolifération incontrôlée de la cellule est au cœur de la maladie. Par conséquent, pour comprendre le cancer, nous devons transpirer nos connaissances sur la prolifération cellulaire et son contrôle. Le processus de réplication de l'ADN et de division d'une cellule peut être décrit comme une série d'événements coordonnés qui composent un "cycle de division cellulaire". Le cycle cellulaire des mammifères a été divisé en une série de phases séquentielles. Le G1, S, G2 et M phases sont la transition séquentiellement en réponse au facteur de croissance ou une stimulation mitogène.

Les phases de synthèse de l'ADN (phase S) et mitotique (phase M) sont précédées de phases d'intervalle (G1, G2). La prolifération cellulaire est étroitement régulée par de multiples interactions entre les molécules dans les cellules normales. Un système moléculaire détecte les conditions favorisant la croissance et envoie un signal à un deuxième ensemble de molécules qui régule réellement la division cellulaire. De plus, les cellules sont équipées d'une voie de signalisation qui peut détecter des conditions défavorables de prolifération. Cette voie antagonise la voie de signalisation proliférative et peut directement bloquer la division cellulaire [60, 61]. La perte d'intégrité de ces voies de signalisation en raison de mutations peut entraîner un état hyperprolifératif des cellules, qui se manifeste par un cancer.

Les mécanismes d'activation des oncogènes sont variables, mais impliquent soit une mutation de ces derniers, une modification de gènes, ou de leur fonctionnement [10], d'amplification ou encore l'activation du promoteur. Par contre, les mécanismes d'inactivation se produisent soit par la perte de l'hétérozygotie ou, dans le cas d'un homozygote, des deux allèles par des mutations génétiques [59].

À l'initiative d'un processus cancéreux, une seule cellule va muter avec une altération de la structure de l'ADN, devenir insensible à l'apoptose et se diviser par mitose en milliards de copies. La cellule mère donne naissance à des cellules filles de type monoclonal qui, à leur tour, vont muter (carcinogénèse). Le cancer se traduit alors par une prolifération importante et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus sains.

**Figure 15**



*Figure 15 : Modèle de Carcinogénèse multi étapes[62]*

En effet, après un certain temps, les cellules cancéreuses ne reconnaissent plus leurs tissus d'origine, et elles produisent alors des signaux biochimiques qui détruisent leur tissu d'appartenance. Par ailleurs, à terme, elles peuvent être détruites si elles restent dans leur tissu d'origine. Pour survivre, elles doivent migrer et une néo vascularisation permet aux cellules cancéreuses de quitter la tumeur primitive et créer des métastases à l'aide du vascular endothelial growth factor (VEGF) [62] .

Pour satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments, les tumeurs ont besoin de nouveaux vaisseaux sanguins par un mécanisme de néo-angiogénèse en partie du au VEGF. Le VEGF est sécrété par la majorité des cellules tumorales, en partie dû à une hypoxie locale .De même, on a remarqué la présence de Rc au VEGF au niveau de certain nombre de cellules tumorales. L'inhibition de l'angiogénèse par la tumeur elle-même permet de stopper son développement. Ainsi, un nouveau traitement contre certains cancers est l'action de l'anti-VEGF [63, 64]



DEUXIEME PARTIE

CANCER ET INFECTIONS

## I- Deuxième partie : Infection et cancer

Les infections cancérogènes sont une cause importante de cancer, en particulier dans les pays moins développés. 11 agents infectieux ont été classés comme cancérogène (groupe 1) chez l'homme par le CIRC: *Helicobacter pylori*, virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), VIH de type 1 (VIH-1), virus du papillome humain (HPV; types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59 - connus collectivement sous le nom de types à haut risque, virus d'Epstein-Barr (EBV), herpès virus humain de type 8 (HHV-8) également connu sous le nom d'herpès virus du sarcome de Kaposi, virus lymphotrope à cellules T humaines de type 1 (HTLV-1), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* et *Schistosoma haematobium*. [65]

Parmi ces agents, le VIH est unique dans le calcul du risque attribuable car, au meilleur des connaissances actuelles, il a été démontré qu'il n'augmente le risque de cancer qu'en association avec d'autres agents infectieux cancérogènes, donc nous allons considérer les dix agents infectieux autres que le VIH et les types de cancer associé [65] et spécifiquement les quatre plus importants : *Helicobacter pylori*, le virus du papillome humain à haut risque (HPV), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC). Ensemble, ils représentent plus de 90% des cancers liés à l'infection dans le monde [66]

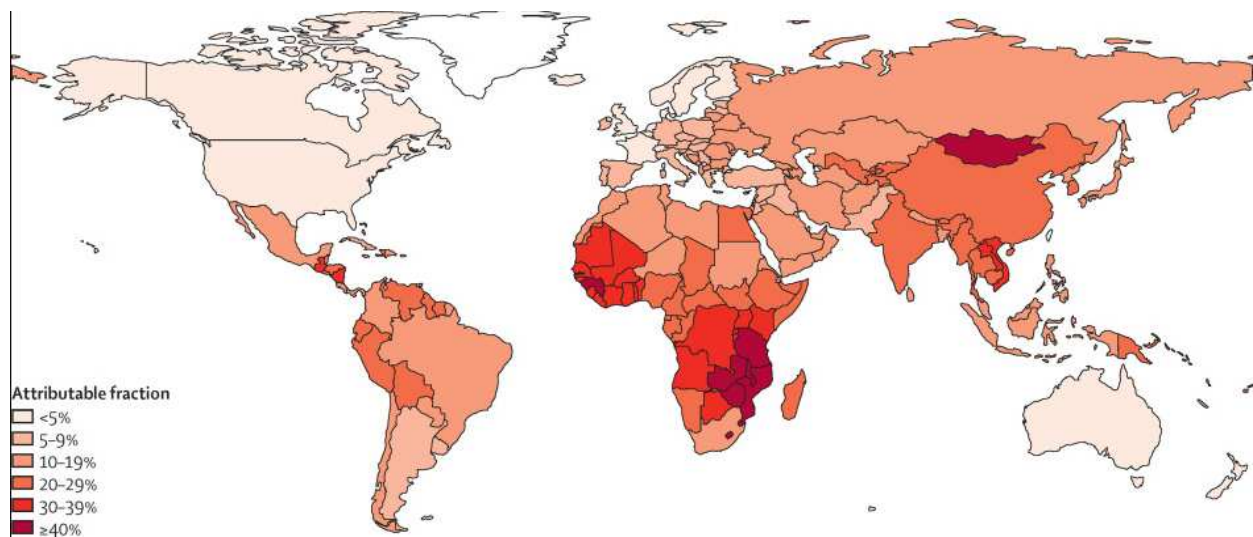


Figure 16: Carte mondiale de la fraction attribuable du cancer liée à une infection, 2012[65]

*Tableau III: Nombre estimatif de cas de cancer attribuables à une infection en 2018, par pathogène infectieux, sous-site de cancer et sexe [66]*

|                                                                      |                                                 | Nouveaux cas | Nouveaux cas attribuables à des agents pathogènes infectieux |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|
| <b><i>Helicobacter pylori</i></b>                                    |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Cancer gastrique non cardia                     | 850 000      | 760 000                                                      |
|                                                                      | Cancer gastrique Cardia                         | 180 000      | 36 000                                                       |
| <b><i>Papillomavirus humain</i></b>                                  |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Carcinome du col de l'utérus                    | 570 000      | 570 000                                                      |
|                                                                      | Carcinome oropharyngé                           | 140 000      | 42 000                                                       |
| <b><i>Virus de l'hépatite B</i></b>                                  |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Carcinome hépatocellulaire                      | 660 000      | 360 000                                                      |
| <b><i>Virus de l'hépatite C</i></b>                                  |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Carcinome hépatocellulaire                      | 660 000      | 140 000                                                      |
| <b><i>Virus d'Epstein-Barr</i></b>                                   |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Carcinome du nasopharynx                        | 130 000      | 110 000                                                      |
| <b><i>Herpèsvirus humain de type 8</i></b>                           |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Sarcome de Kaposi                               | 42 000       | 42 000                                                       |
| <b><i>Schistosoma haematobium</i></b>                                |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Carcinome de la vessie                          | 550 000      | 6000                                                         |
| <b><i>Virus lymphotrope à cellules T humaines</i></b>                |                                                 |              |                                                              |
|                                                                      | Leucémie et lymphome à cellules T chez l'adulte | 3600         | 3600                                                         |
| <b>Le nombre de cas a été arrondi à deux chiffres significatifs.</b> |                                                 |              |                                                              |

À l'échelle mondiale, près d'un sixième des cancers est attribuable à des infections avec de grandes variations géographiques observées. Il est possible de réduire le fardeau de ces cancer avec les interventions actuellement disponibles. Plus précisément, les interventions préventives primaires comprennent la vaccination contre le VHB et le VPH, ainsi que des prévention secondaire telles que des antiviraux à action directe contre l'infection chronique par le VHC et l'antibiothérapie, le traitement de l'infection à *H. pylori*. La latence prolongée associée au VHC et à *H. pylori* offre une occasion de les traiter avant le développement du cancer [67].

## ***1-Papillomavirus humain***

### ***1.1-Epidémiologie***

On estime qu'environ 291 millions de femmes sont infectées par des types génitaux de VPH dans le monde. Chaque année, près de 500 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués et plus de 270 000 femmes meurent de cette maladie dans le monde. Surtout, la plupart des cas (~86%) et des décès (88%) surviennent dans les pays en développement [68].

La transmission du VPH se produit principalement par contact peau à peau. Les études épidémiologiques indiquent clairement que le risque de contracter une infection génitale au VPH et un cancer du col de l'utérus est influencé par l'activité sexuelle. Le VPH est très résistant à la chaleur et à la dessiccation, et une transmission non sexuelle par des fomites peut également se produire, par exemple en cas d'exposition prolongée à des vêtements contaminés partagés. Un individu est plus à risque d'être infecté par le VPH s'il a eu plusieurs partenaires sexuels à tout moment ou s'il est le partenaire d'une personne qui a eu plusieurs partenaires sexuels. L'activité sexuelle à un âge précoce expose également un individu à un risque accru, tout comme les antécédents d'autres maladies sexuellement transmissibles, de verrues génitales, de frottis anormaux ou de cancer du col de l'utérus ou du pénis chez un individu ou un partenaire sexuel. L'utilisation du préservatif peut ne pas protéger adéquatement les

individus contre l'exposition au *VPH* puisque le *VPH* peut être transmis par contact avec des tissus labiaux, scrotaux ou anaux infectés qui ne sont pas protégés par un préservatif.

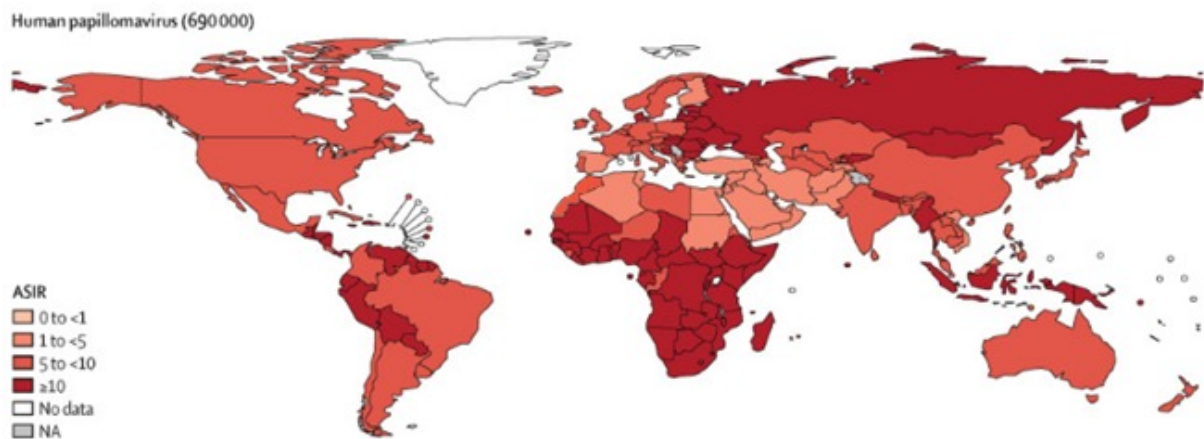
En plus de l'activité sexuelle, l'âge est un déterminant important du risque d'infection au *VPH*. La plupart des cancers du col de l'utérus surviennent à la jonction pavimento-cylindrique entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'ectocervix. Sur ce site, des changements métaplastiques continus ont lieu. Le plus grand risque d'infection par le *VPH* coïncide avec la plus grande activité métaplasique cette dernière survient à la puberté et à la première grossesse et diminue après la ménopause. L'infection au *VPH* est plus fréquente chez les jeunes femmes sexuellement actives, âgées de 18 à 30 ans. Il y a une forte diminution de la prévalence après 30 ans. Cependant, le cancer du col de l'utérus est plus fréquent chez les femmes de plus de 35 ans, ce qui suggère une infection à un plus jeune âge et une progression lente vers le cancer. La persistance de l'infection est plus courante avec les types de *VPH* oncogènes à haut risque et constitue un déterminant important du développement du cancer du col de l'utérus.

La détection du *VPH* à haut risque est nécessaire mais peut ne pas être suffisante pour le développement d'un cancer du col de l'utérus. La réponse immunitaire primaire à l'infection par le *VPH* est à médiation cellulaire; par conséquent, les conditions qui altèrent l'immunité à médiation cellulaire comme la transplantation rénale ou la maladie du virus de l'immunodéficience humaine augmentent le risque d'acquisition et de progression du *VPH*. La région régulatrice en amont du *VPH* contient des séquences similaires aux éléments sensibles aux glucocorticoïdes qui sont inductibles par des hormones stéroïdiens telles que la progestérone (le composant actif des contraceptifs oraux) et la dexaméthasone. L'utilisation à long terme de contraceptifs oraux est un facteur de risque important de maladie cervicale de haut grade selon certaines études mais pas dans d'autres.

Le risque de cancer du col de l'utérus semble également être indépendamment influencé par d'autres variables, notamment le tabagisme actuel et la parité. La suppression immunitaire locale induite par le tabagisme et l'activité mutagène des composants de la cigarette a été démontrée dans les cellules cervicales et peut contribuer à la persistance du *VPH* ou à une transformation maligne similaire à celle observée dans les poumons. Il semble que le tabagisme soit le facteur de risque le plus important indépendamment de l'infection par le

VPH pour les grades supérieurs de maladie cervicale. Les grossesses multiples étaient un facteur de risque indépendant significatif chez les femmes présentant des preuves histopathologiques d'infection par le VPH dans les échantillons de biopsie et chez les femmes atteintes d'une maladie cervicale de grade modéré à élevé. Chez les femmes atteintes d'une maladie cervicale légère, seule la présence d'une infection au VPH à haut risque était un facteur de risque significatif. D'autres facteurs tels que la consommation d'alcool et l'alimentation n'ont pas été bien établis.

Il a été postulé que la co-infection par le virus de l'herpès simplex de type 2 pourrait jouer un rôle dans le déclenchement du cancer du col de l'utérus. Le cytomégalovirus (CMV), l'herpès virus humain 6 (HHV-6) et le HHV-7 ont également été détectés dans le col de l'utérus. La co-infection offre la possibilité à ces virus d'interagir avec le VPH.[69]



*Figure 17: TINA spécifique au pays pour 100 000 années-personnes [66]*

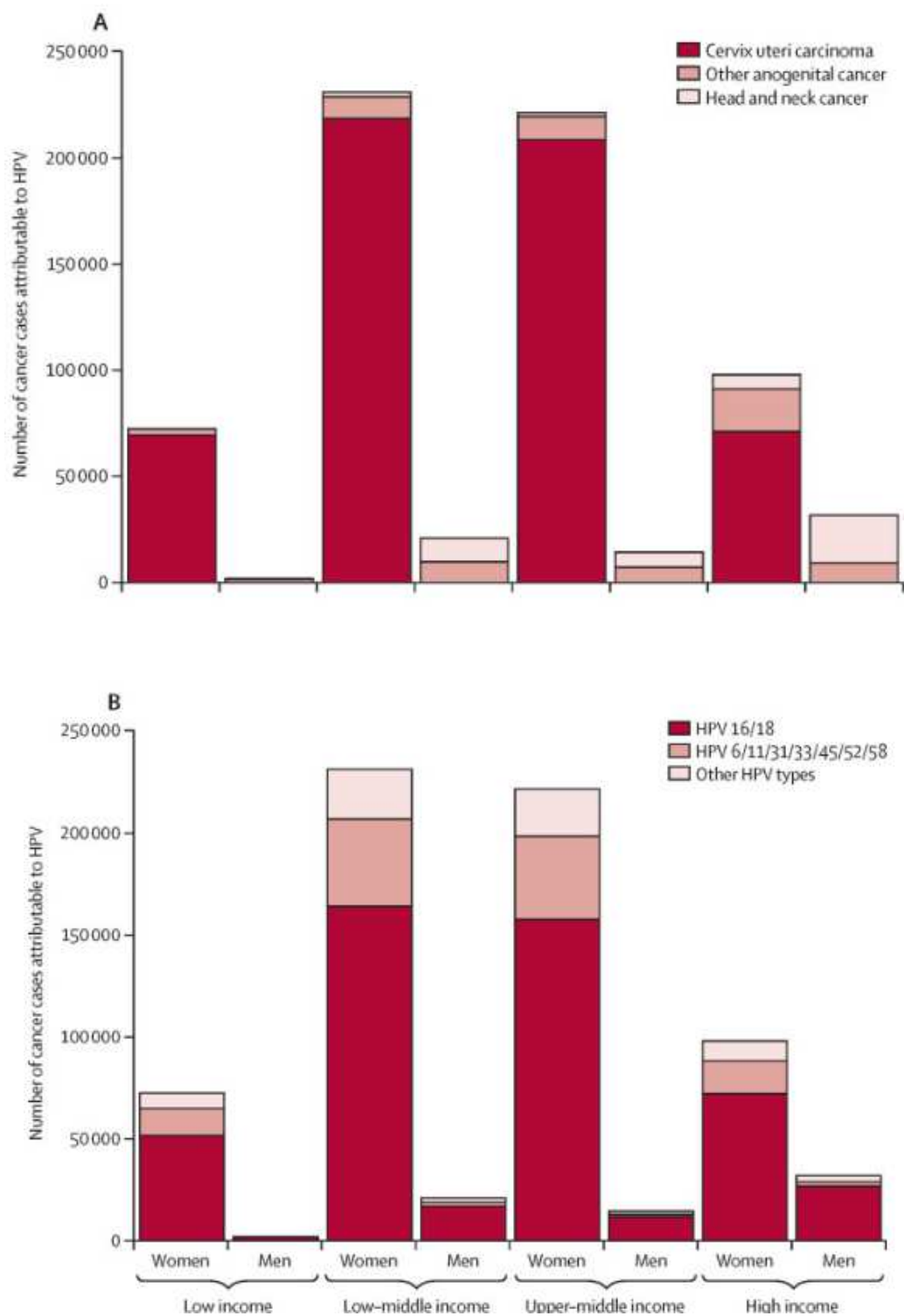


Figure 18 : Cancer attribuable au VPH par sexe et groupes de revenu de la banque mondiale, selon le site anatomique du cancer (A) ou le type de VPH (B) [66]

Uniquement pour les cancers attribuables au VPH, nous avons observé une association inverse claire entre le TINA et le niveau de revenu, passant de 6,9 cas pour 100000 personnes-années dans les pays à revenu élevé et intermédiaire de la tranche supérieure à 9,2 dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure et 16,1 dans les pays à faible revenu. Cette tendance est principalement motivée par l'accès au dépistage cervical pour la détection des lésions précancéreuses, qui a entraîné une diminution substantielle de l'incidence et de la mortalité dans les milieux à revenu élevé, mais qui est souvent indisponible voir associé à une prévalence élevée d'infections au VIH dans les pays à faible IDH (indice de développement humain) [66].

### 1.2-Classification

Les VPH appartiennent à une famille de virus distincte, des *Papillomaviridae* elle est divisée en 39 genres (dont cinq majoritairement connus) basés sur une identité de séquence L1 de 60% ou plus, chaque genre étant désigné par une lettre de l'alphabet grec ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  et v...). Les PV (*papillomavirus*) d'un genre qui partagent une identité de séquence L1 de 60 à 70% sont appelés une espèce. De plus, au sein d'une espèce, les PV avec une identité de séquence L1 de 71 à 89% sont considérés comme un type. 205 types différents de HPV ont été identifiés, qui ont été classés en cinq genres, dont les suivants: 65 *Alphapapillomavirus*, 51 *Bétapapillomavirus*, 84 *Gammapapillomavirus*, 4 *Mupapillomavirus* et un seul *Nupapillomavirus*. On peut soutenir que les HPV du genre alpha sont de la plus grande importance médicale étant donné qu'ils sont associés aux cancers de la bouche et des muqueuses, ainsi qu'aux cancers du tractus anogénital [70].

La contribution des types de HPV à la carcinogenèse cervicale est différente et la classification sensible liée au degré oncogène contient 13 types de HPV à haut risque (HR) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68), 14 types potentiellement à HR (HPV 5 et 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 et 97) et d'autres types à faible risque (HPV 6, 11, 42, 44,...). Parmi les types de VPH HR, le VPH<sub>16</sub> représentait plus de la moitié des cancers du col de l'utérus dans le monde, tandis que le VPH18 représentait 16,5% en tant que deuxième type le plus cancérigène[71].

*Tableau IV: Manifestation cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux [72]*

|             |                    | Types d'HPV les plus fréquents | Autres types d'HPV moins fréquents             | Expression clinique                                                                         |
|-------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| HPV cutanés |                    | 1, 2, 3, 4, 10                 | 26 à 29, 38, 41                                | Verrues plantaires                                                                          |
|             |                    | 5, 8                           | 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 à 25                 | Epidermodysplasie verruciforme                                                              |
|             |                    | 5, 8, 14, 17, 20               |                                                | Carcinomes épidermoïdes                                                                     |
| HPV muqueux | HPV<br>Bas risque  | 6, 11                          | 42 à 45                                        | - Condylomes acuminés.<br>- Papillomes laryngés, conjonctivaux, buccaux.                    |
|             | HPV<br>Haut risque | 16, 18                         | 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 | - Cancer du col utérin et lésions précurseurs.<br>- Carcinomes : pénis, vulve, vagin, anus. |

### *1.3-Structure et organisation du virion et du génome*

Le virus ressemble à une balle de golf lorsqu'il est observé par microscopie électronique.

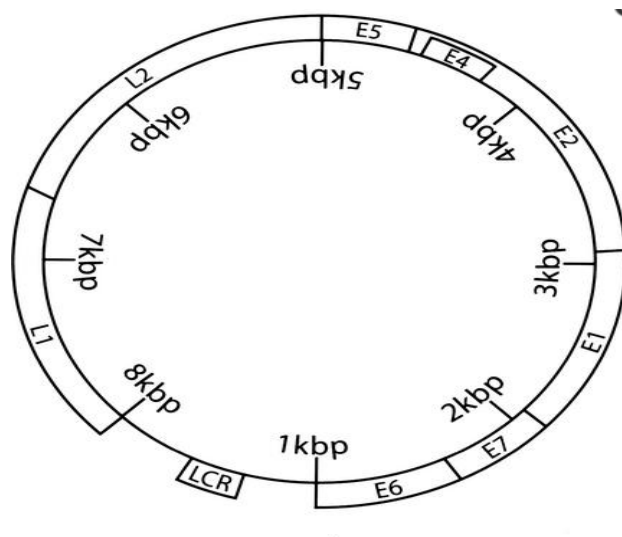
Les HPV sont de petits virus non enveloppés. Chaque particule virale est constituée d'une capsidie icosaédrique d'environ 60 nm de diamètre, contenant une seule molécule d'ADN circulaire double brin d'environ 8kpb. A ce jour, plus de 200 type différents ont été identifiés et leurs génomes complètement séquencés. Le génome du VPH peut être divisé en trois régions fonctionnelles dont environ dix cadres de lecture ouverts (ORF). La région de régulation en amont (URR), longue, ou la région non codante (NCR) c'est la région de contrôle (LCR) de 400 à 1 000 pb elle englobe près d'un huitième du génome viral et elle est impliquée dans la régulation de la réplication et de la transcription virales. Cette région contient le promoteur de noyau p97 avec des séquences d'activateur et de silencieux qui régulent la réplication de l'ADN en contrôlant la transcription des ORF. Cette région contient également le degré de variation le plus élevé du génome viral. De plus, il existe deux régions de codage :

1 : La région précoce (E) héberge les gènes précoces qui sont désignés par «E» suivi d'un chiffre, indiquant la longueur de l'ORF : E1, E2, E4, E5, E6 et E7, essentiels pour réguler

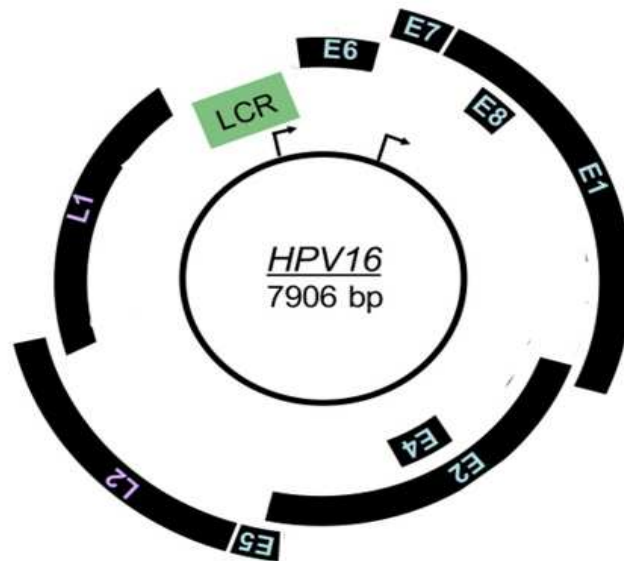
la réplication du génome viral, l'expression du gène viral, l'évasion immunitaire et la persistance du génome.

2 : La région tardive (L) code les protéines de la capside virale majeures et mineures des gènes L1 et L2, respectivement.

Ces virus présentent un tropisme marqué pour les tissus épithéliaux stratifiés et sont transmis par contact direct avec la peau et les muqueuses infectées. En tant que telles, les infections au VPH sont associées à une variété de conditions hyperprolifératives bénignes. Environ 40 types de VPH infectent la muqueuse et la peau du tractus anogénital. Ces types de VPH sont en outre sous-classés comme à risque faible ou élevé en fonction de leur association avec le développement du carcinome cervical [68].



*Figure 19: Organisation du génome du HPV16 [70]*



*Figure 20: Représentation schématique du génome circulaire de l'ADN du VPH [69]*

Seul le brin codant est inclus et la transcription se produit dans le sens des aiguilles d'une montre. Le promoteur précoce ( $P_{97}$ ) est indiqué par une flèche à la position approximative du site d'initiation de l'ARN dans la longue région de contrôle LCR. Le promoteur ( $P_{670}$ ) est également indiqué par une flèche à son site d'initiation dans l'ORF E7. La région précoce est représentée en bleu et contient des protéines nécessaires à la réplication virale, notamment E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7. La région tardive est représentée en violet et contient les protéines de capsid virales L1 et L2. La LCR (long control région) est représentée en vert et contient des séquences contrôlant la réplication et la transcription virales.

*Tableau V: Rôle des protéines des HPV à haut risque [73]*

| Protéine | Fonction                                                                                          |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1       | Réplication de L'ADN viral                                                                        |
| E2       | Réplication, régulation de la transcription                                                       |
| E3       | Pas de fonction connue                                                                            |
| E4       | Maturation des virions                                                                            |
| E5       | Stimulation de la prolifération cellulaire                                                        |
| E6       | Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53                                     |
| E7       | Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb |
| E8       | Pas de fonction connue                                                                            |
| L1       | Protéine majeure de capside                                                                       |
| L2       | Protéine mineure de capside                                                                       |

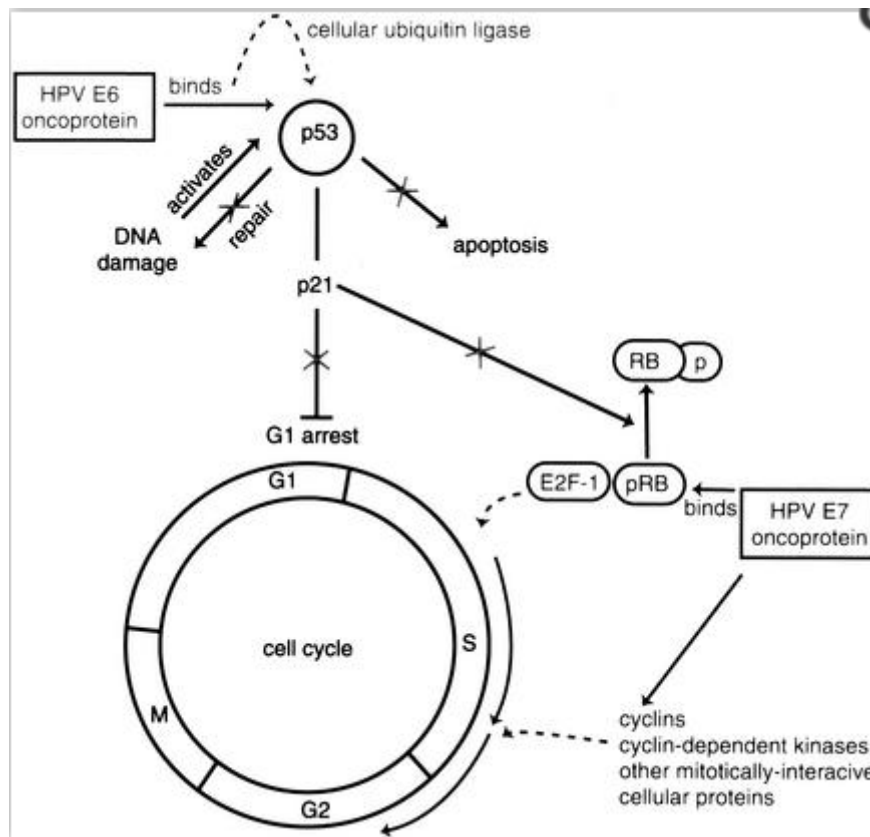
#### *1.4-Mécanisme oncogène*

Bien que l'infection au VPH ne soit pas une maladie à déclaration obligatoire [69], elle est reconnue comme un facteur causal majeur dans le développement du cancer du col de l'utérus : elle est à l'origine de plus de la moitié de tous les cancers attribuables à une infection chez les femmes dans le monde [65]. Elle est la cause de 64 à 91% des cancers vaginaux, 40 à 50% des cancers de la vulve, 88 à 94% des cancers de l'anus et 40 à 50% des cancers du pénis [72].

La recherche épidémiologique montre que chez les femmes sexuellement actives, le taux d'infection virale peut atteindre 80%. Alors que la plupart des infections virales sont éliminées spontanément par l'immunité de l'hôte, très peu persistent et finissent par provoquer le cancer [71].

L'intégration du génome du VPH dans le chromosome de l'hôte est une étape génétique clé de la carcinogenèse cervicale. De nombreuses études ont montré que l'intégration du VPH implique normalement de rompre les cadres de lecture ouverts des régions virales E1 et E2, entraînant une régulation positive des oncogènes E6 et E7. E6 et E7 ont chacun plusieurs

cibles cellulaires qui favorisent la transformation maligne. Par exemple, E6 se lie et dégrade le suppresseur de tumeur p53 et la protéine pro-apoptotique BAK, augmentant ainsi la résistance des cellules hôtes à l'apoptose et permettant la réplication de l'ADN viral. D'autre part, E7 inhibe le rétinoblastome suppresseur de tumeur 1 (RB1) pour libérer des facteurs de transcription E2F et stimule la kinase 2 dépendant de la cycline (CDK2) / cycline A ainsi que le complexe CDK2 / cycline E, abrogeant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et stimulant la prolifération[71].



*Figure 21: Pathogenèse du VPH oncogène[71]*

Les seules cellules capables de subir une division cellulaire dans l'épithélium squameux sont les cellules basales. Par conséquent, les PV doivent infecter spécifiquement ces cellules pour permettre l'établissement d'une infection persistante qui va conduire par la suite au cancer. Les cellules de la couche épithéliale basale sont constituées de cellules souches et de cellules amplificatrices de transit. Cependant, étant donné que les cellules épithéliales basales

sont protégées par plusieurs couches de cellules différenciées, elles ne sont pas facilement accessibles et le virus doit infecter ces cellules protégées par des micro-plaies qui exposent les couches épithéliales inférieures. De plus, les cellules situées dans la zone de transformation du col de l'utérus et de l'anus se sont révélées particulièrement accessibles et vulnérables à l'infection par le VPH.

Les virions se lient initialement aux protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG), qui servent de récepteurs d'attache primaires sur les cellules basales ou sur la membrane basale exposée résultant d'un traumatisme épithélial ou d'une perméabilisation. L'attachement initial de L1 aux HSPG induit des changements conformationnels dans la capside virale aboutissant finalement à une perte d'affinité pour le récepteur primaire et au transfert du virus vers un récepteur d'entrée encore mal caractérisé [70].

### *1.5-Manifestations cliniques des infections sexuellement transmissibles*

L'infection par le *VPH* sexuellement transmissible conduit à l'un des trois résultats possibles, dépendant largement du type de VPH impliqué.

- 1) Le premier est les verrues anogénitales (condylomes acuminés) sur ou autour des organes génitaux et de l'anus chez les hommes et les femmes. Les verrues anogénitales sont généralement associées au *VPH*<sub>6</sub> et au *VPH*<sub>11</sub> et ne conduisent pas au cancer. La plupart sont asymptomatiques et peuvent disparaître spontanément en 3 à 4 mois, rester les mêmes ou augmenter en taille et en nombre.
- 2) Le deuxième résultat est une infection latente ou inactive, dans laquelle peu de personnes savent qu'elles sont infectées car des symptômes visibles sont rarement produits et la zone infectée reste cytologiquement normale. L'ADN du VPH est présent chez environ 10% des femmes dont l'épithélium cervical est cytologiquement normal. L'ADN du *VPH* détecté était principalement celui des *HPV*-6, -11 et autres à faible risque.
- 3) Le troisième résultat est une infection active, qui est associée à des types de *VPH* à haut risque dans lesquels le virus provoque des changements dans les cellules infectées pouvant entraîner une néoplasie intraépithéliale du pénis, de l'urètre, de la vessie, du vagin, de la vulve ou du col de l'utérus. Types de *VPH* à haut risque comprennent les types associés aux lésions de haut grade et aux cancers du col de

l'utérus et les types identifiés comme à risque intermédiaire qui sont moins fréquemment représentés dans les cancers mais fréquemment observés dans le SIL (low-grade squamous intraepithelial lesions). Ces infections peuvent entraîner un cancer du col de l'utérus. Des études prospectives ont montré que 15 à 28% des femmes chez qui l'ADN du *VPH* a été détecté ont développé du SIL en 2 ans, contre seulement 1 à 3% des femmes chez qui l'ADN du *VPH* n'a pas été détecté. En particulier, le risque de progression pour les HPV-16 et -18 était plus élevé (environ 40%) que pour les autres types de *HPV* [69].

### *1.6-Facteurs clés contribuant à la persistance du VPH et à la carcinogenèse du col de l'utérus*

Des preuves évidentes de facteurs génétiques contribuant à la carcinogenèse cervicale peuvent être prouvées par les verrues, l'hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience et le syndrome de myélokathexie (WHIM) et le syndrome de cancer colorectal héréditaire sans polypose (Lynch), deux troubles génétiques autosomiques dominants caractérisés par une infection étendue au VPH et un risque élevé de cancer du col de l'utérus cancer.

Des recherches antérieures sur la sensibilité de l'hôte au cancer du col de l'utérus se sont concentrées sur les gènes impliqués dans l'antigène leucocytaire humain (HLA), également connu sous le nom de système du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le système code des antigènes particuliers pour stimuler la multiplication des cellules T auxiliaires et active une série de réactions immunitaires pour éliminer cet antigène spécifique.

La première étude qui a découvert ces variantes communes dans le système CMH a été menée dans les années 1990, lorsqu'une augmentation du risque relatif de cancer du col de l'utérus a été observée pour DQB1 \* 0303 et DQB1 \* 0604, et une diminution du risque relatif a été observée pour DQB1 \* 0201 et l'hétérozygote DQB1 \* 0301 / \* 0501 chez les femmes afro-américaine. Fait intéressant, seulement quelques mois plus tard, une autre étude menée auprès de patients norvégiens rapporte également des loci sensibles similaires DQA1 et DQB1 dans la région du CMH, avec un chevauchement partiel mais pas complet. Dès lors, de nombreuses autres variantes de gènes du CMH ont été découvertes et confirmées comme étant corrélées au cancer du col de l'utérus dans diverses populations. Wu et coll. a confirmé que l'allèle HLA-II DQB1 \* 0602 était significativement augmenté chez les patients infectés par le

HPV16 et atteints d'un cancer du col de l'utérus. Jia et coll. ont trouvé que trois SNP (single-nucleotide polymorphism) HLA-DP (rs4282438, rs3117027 et rs3077) étaient significativement associés au risque de cancer du col de l'utérus. Le gène MICA, situé dans la région MHC I sur le chromosome 6 p21.33, est un autre point chaud de recherche pour la susceptibilité au cancer du col de l'utérus. Chen et coll. mené une étude d'association à l'échelle du génome (GWAS) du cancer du col de l'utérus dans la population suédoise et a identifié trois loci à action indépendante dans la région du CMH: rs2516448 (région de classe I à proximité de MICA), rs9272143 (région de classe II entre HLA-DRB1 et HLA-DQA1) et rs3117027 (région de classe II à HLA-DPB<sub>2</sub>).

À ce jour, la plus grande enquête sur la sensibilité de l'hôte au cancer du col de l'utérus a été menée dans la population chinoise. L'enquête a initialement inclus 1364 personnes atteintes de cancer du col de l'utérus (cas) et 3028 femmes témoins, et a été suivie par deux cohortes de validation indépendantes (1824 cas et 3808 témoins pour la validation 1 et 2343 cas et 3388 témoins pour la validation 2). Neuf SNP significatifs ont été identifiés dans une région de 180 kb qui comprend HLA-DPB1 / 2 et HLA-DPA1. Ensemble, ces analyses d'association suggèrent fortement l'implication importante des allèles HLA ou du système immunitaire inné de l'hôte dans la tumorigenèse du cancer du col de l'utérus.

Des études supplémentaires ont également rapporté les rôles potentiels des variantes génétiques communes impliquées dans le cycle cellulaire et l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaires, la réparation de l'ADN et les réponses immunitaires. Néanmoins, comme dans de nombreuses autres analyses d'association, les preuves de la façon dont la susceptibilité génétique est liée mécaniquement à la progression du cancer du col de l'utérus font encore défaut. [71]

### *1.7-Nouveaux concepts et technologies pour la prévention et le traitement précoces du cancer du col de l'utérus*

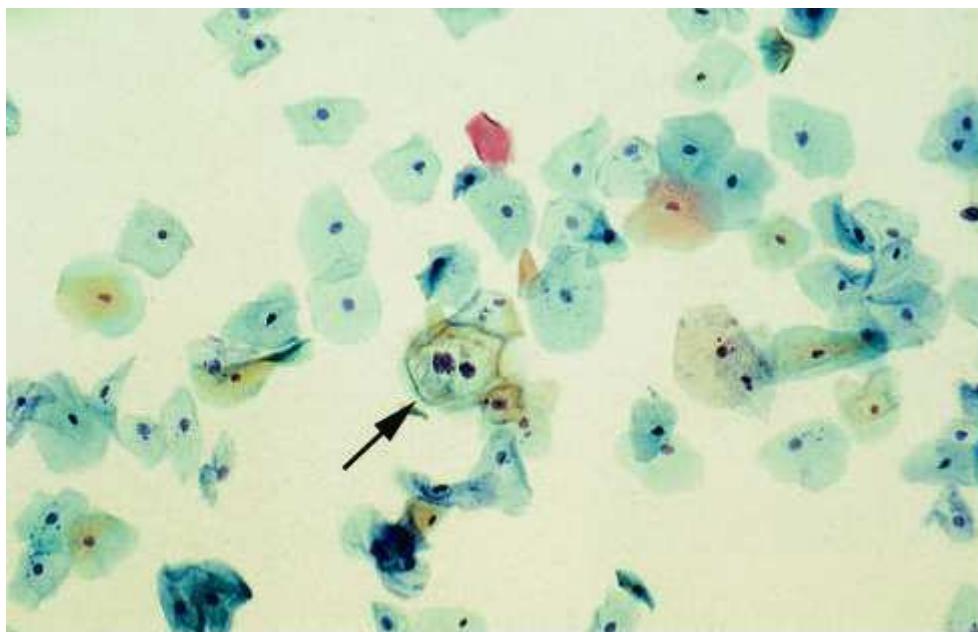
Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace contre la persistance du VPH. La prévention du cancer du col de l'utérus lié au VPH repose sur des vaccins coûteux contre le VPH et des dépistages répétés du col utérin. Bien que les vaccins aient donné des résultats prometteurs ces dernières années, la mise en œuvre de stratégies de vaccination universelle contre le VPH est coûteuse pour les pays en développement, en particulier pour les pays

peuplés comme la Chine et l'Inde, et les vaccins multivalents ne peuvent pas couvrir complètement tous les principaux types d'infections au VPH dans ces pays.

De plus, tous les vaccins disponibles dans le commerce sont prophylactiques et n'ont aucun effet thérapeutique sur les infections existantes. Pour les patients infectés par le VPH non vaccinés qui sont toujours à risque de cancer du col de l'utérus, des dépistages répétés et des biopsies dirigées par colposcopie sont effectués. Par conséquent, ces interventions ont donné lieu à un traitement excessif potentiel, à des coûts supplémentaires, à l'anxiété du patient et à des effets indésirables (par exemple, saignements vaginaux et altération de la fonction sexuelle). En raison de l'énorme fardeau économique que représentent les programmes de dépistage et de vaccination du col de l'utérus, de nombreuses femmes dans les pays développés et en développement ne sont toujours pas protégées contre les infections au VPH et les cancers du col de l'utérus qui y sont associés.[71]

### *1.8-Prévention primaire et secondaire actuelle du cancer du col de l'utérus*

La cytologie Pap qui a été nommée pour le pathologiste George Papanicolaou, qui a introduit la méthode en 1949 avant que la cause du cancer du col de l'utérus ne soit connue [69] est devenue le dépistage standard du cancer du col de l'utérus secondaire pendant plus d'un demi-siècle, associée à une couverture nationale, cette mesure reste sans aucun doute la raison pour laquelle la mortalité du cancer du col utérin a été considérablement réduite (80%) dans les pays développés. Entre-temps, alors que le rôle du VPH à haut risque dans la carcinogenèse cervicale était pleinement compris et que l'existence était détectée dans un échantillon de cellules cervicales exploitées dans les années 1990, le test moléculaire de l'ADN du VPH était progressivement reconnu comme un outil de sensibilité plus important que le test Pap seul. Dans un premier temps, le test HPV était recommandé pour le triage alternatif des patients présentant des résultats cytologiques anormaux. Parallèlement à l'attachement croissant de l'infection au VPH, en particulier aux types de *VPH* à haut risque et à la maturité de la méthode de détection, un co-test alternatif du *VPH* et du frottis Pap a été introduit comme le génotypage *HPV*. Le *bulletin de pratique sur le dépistage et la prévention* du cancer du col de l'utérus a publié dans les recommandations que le test de génotypage *HPV* seul a été reconnu comme méthode officielle de dépistage primaire combiné au triage cytologique, qui a été mis en œuvre dans certains pays développés [71].



*Figure 22: Frottis Pap ThinPrep montrant des cellules squameuses anormales avec effet cytopathique du VPH (flèche), en accord avec le LSIL [69]*

Cependant, étant donné que le test HPV est accompagné de faux positifs élevés, les conséquences croissantes inévitables de la référence à la colposcopie entraîneraient un effet secondaire psychologique et un surdiagnostic et un traitement excessif en aval. En outre, dans les pays en développement où une incidence du cancer du col utérin > 80% a été observée, la stratégie de dépistage n'a pas eu le meilleur effet pour des raisons complexes telles que la disparité socio-économique, la faible couverture du dépistage et le financement limité du gouvernement, le coût personnel élevé et le manque de connaissances en matière de santé et surtout, faible qualité des services de dépistage et mauvaise gestion du suivi.

D'un autre côté, dans les pays développés, le programme de dépistage répété a posé d'énormes charges économiques sur le budget du gouvernement et une pression psychosomatique sur les femmes en bonne santé participant au programme. Tout ce qui précède suggère que, si efficace que soit la stratégie de dépistage actuelle, des améliorations doivent encore être apportées au programme de dépistage stratifié en fonction du risque. Les nouvelles stratégies de dépistage du cancer du col utérin en développement se concentrent sur l'utilité des biomarqueurs et d'autres tests moléculaires en raison de l'objectivité et de la

fiabilité, y compris les ARNm p16 / ki67, E6 / E7, les microARN et la méthylation du HPV et du génome de l'hôte [71].

### *1.9- Traitement du cancer du col de l'utérus*

Suite au diagnostic de cancer du col de l'utérus, de nombreuses options de traitement sont disponibles, toutes dépendant du stade du cancer et de la santé du patient.

Les cancers pré-invasifs micro-invasifs (stade 0) de taille inférieure à 3 mm sont gérés de manière conservatrice par biopsie excisionnelle du cône [69] les stades précoces invasifs (IA à IIA1) sont pris en charge par hystérectomie radicale ou radiothérapie à haute énergie (jusqu'à 18 MV) à faisceau externe et implants chargés avec Ir<sup>192</sup>. Le but de cette thérapie est de détruire les cellules malignes du col de l'utérus, des tissus paracervicaux et des ganglions lymphatiques régionaux et réduire le risque de rechute. Les patients sélectionnés bénéficient également d'une chimiothérapie concomitante, ces stades sont aussi traités par chirurgie telle que la procédure d'exérèse électrochirurgicale en boucle (LEEP), l'excision à grande boucle de la zone de transformation (LLETZ) ou l'excision en forme de cône, qui implique l'ablation d'une petite quantité de stroma cervical, ou une hystérectomie (ablation de tout l'utérus, y compris une partie du vagin) et ablation des ganglions lymphatique.

Les cancers de stade précoce plus importants (IB2 et IIA2) sont traités par radiothérapie ou chimiothérapie ou par une hystérectomie suivie d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie suivie d'une hystérectomie. Les cancers de stade avancé (IIB à IVB) sont traités par radiothérapie et chimiothérapie. La cisplatine est considérée comme l'agent le plus actif contre le cancer du col de l'utérus. Les options de chimiothérapie sont la cisplatine une fois par semaine pendant la radiothérapie ou la cisplatine avec le 5-fluorouracile une fois toutes les 4 semaines pendant la radiothérapie [73].

En plus des procédures chirurgicales et cytotoxiques, plusieurs agents antiviraux et immunomodulateurs ont été évalués comme traitement des lésions cervicales associées au VPH. Le cidofovir est un dérivé de nucléoside phosphonate acyclique qui a une activité à large spectre contre les virus à ADN et est utilisé en clinique pour le traitement des infections à CMV. L'exposition de lignées cellulaires de carcinome humain contenant du HPV-16 ou du HPV-18 et des kératinocytes cervicaux humains immortalisés par le HPV-33 au cidofovir a entraîné une inhibition de la prolifération cellulaire. L'activité antiproliférative in vitro s'est

avérée sélective pour les cellules infectées par le HPV à prolifération rapide lorsque les kératinocytes cervicaux humains primaires normaux étaient traités de manière similaire. Un gel de cidofovir à 1% a été utilisé par voie topique sans effets secondaires tous les deux jours pendant 1 mois pour traiter 15 femmes atteintes de CIN (néoplasie intra-épithéliale cervicale) sévère. Une réponse complète ou partielle a été observée chez 80% des patients, évaluée par histologie et détection de l'ADN du HPV par PCR.

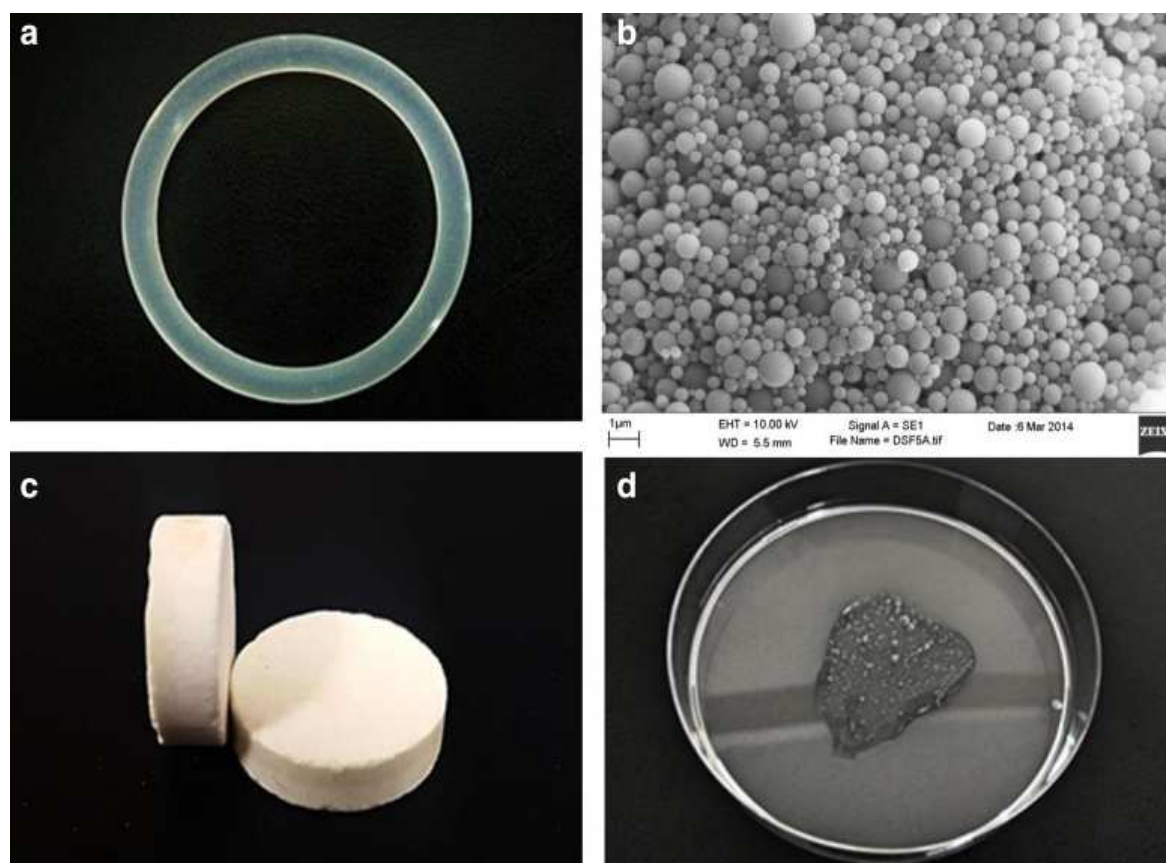
La podophylline, un agent cytotoxique qui arrête la mitose en métaphase (également utilisée pour traiter les verrues génitales), en association avec la vidarabine, un inhibiteur de l'ADN polymérase, a supprimé l'expression du gène du VPH et la croissance cellulaire dans les lignées cellulaires du cancer du col utérin. L'expression des produits des gènes HPV-16 E6 et E7 dans des kératinocytes cervicaux normaux in vitro en présence de podophylline ou de vidarabine a sensibilisé ces cellules à l'apoptose. Un traitement topique combiné avec des pommades à base de podophylline et de vidarabine chez 28 patients atteints de CIN légère à modérée a entraîné une régression des lésions et une éradication réussie de l'ADN du HPV-16 ou du HPV-18 chez 81% des patients [69].

L'administration localisée de médicaments chimiothérapeutiques offre un certain nombre d'avantages par rapport à l'administration systémique:

- i. administration directe au site d'action, une dose plus faible étant nécessaire,
- ii. une réduction des effets secondaires systémiques
- iii. une stabilité accrue du médicament comme il reste dans le dispositif d'administration jusqu'à ce qu'il soit libéré.

L'emplacement du col de l'utérus le rend facilement accessible à travers le vagin et permet l'implantation non invasive d'un dispositif d'administration de médicament localisé ou d'une formulation adjacente au tissu cancéreux soit avant la résection, pour réduire la taille de la tumeur, soit après la résection pour réduire le risque de récurrence. De plus, le cancer du col de l'utérus est un excellent choix pour l'administration localisée de médicaments car, grâce au dépistage régulier, environ 50% des cas sont diagnostiqués lorsque le cancer est confiné au col de l'utérus (localisé; stade I), tandis qu'environ 35% des cas sont diagnostiqués après que le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques (régional; stade II / III). Par conséquent, seulement environ 10% des cas sont diagnostiqués lorsque le cancer s'est déjà propagé à des

régions éloignées (métastasé; stade IV). L'administration localisée de médicaments n'est une option que pour le stade 0 (précancéreux), le stade I, qui sont encore confinés au col de l'utérus et aux cancers de stade II précoce, qui se sont propagés au-delà du col de l'utérus, mais pas aussi loin que la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin. Du stade II avancé au stade IV, l'administration systémique de médicaments chimiothérapeutiques contre le cancer du col de l'utérus serait nécessaire pour garantir que le médicament atteigne les cellules cancéreuses qui se sont propagées à d'autres parties du corps telles que la vessie, les poumons ou les ganglions lymphatiques [73] (Fig 23)



*Figure 23: Formes posologiques vaginales typiques pour l'administration de médicaments chimiothérapeutiques [75]*

**a** : anneau vaginal en copolymère d'éthylène acétate de vinyle avec un diamètre extérieur de 54 mm et un diamètre en coupe transversale de 4 mm.

**b** : Particules de disulfirame nano-encapsulées (échelle de 1 µm).

**c** : Comprimés vaginaux bicouches (13 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur) contenant une couche soutenue chargée de disulfirame et une couche à libération immédiate de sulfate de cuivre (II).

**d** : Gel vaginal à base d'hydroxyéthylcellulose, application typique de 2 g sur boîte de Pétri

### 1.10- Vaccination contre HPV

La vaccination contre les HPV est en vigueur depuis 2006 et les trois vaccins prophylactiques actuellement disponibles sont composés de protéines de capside HPV L1 recombinantes qui s'auto-assemblent en VLP et induisent la production d'anticorps spécifiques de type neutralisants de haut niveau en provoquant une forte immunité à médiation cellulaire réponse. Les trois vaccins sont administrés sous forme de trois injections sur une période de six mois et la réponse immunitaire à la vaccination est supérieure à la réponse à une infection naturelle, assurant ainsi une immunité à long terme.

Gardasil<sup>®</sup> a été le premier vaccin contre le VPH approuvé et comprend les VLP (pseudoparticules virales génotype-spécifiques) des VPH LR (HPV6, HPV11) et HR (HPV16, HPV18) les plus répandus. Un autre vaccin contre le VPH, Cervarix<sup>®</sup>, a été développé par GlaxoSmithKline (GSK) et est un vaccin bivalent ciblant le VPH<sub>16</sub> et le VPH<sub>18</sub>.

En 2014, la FDA a approuvé le plus récent vaccin contre le VPH, Gardasil 9<sup>®</sup>, qui protège contre 9 VPH, dont les VPH<sub>16</sub>, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 et 58. Les cinq génotypes supplémentaires du VPH Gardasil 9<sup>®</sup> protège représentent 15 à 20% des cas de cancer du col de l'utérus. En conséquence, la vaccination a le potentiel de prévenir ~ 90% des cas de cancer du col de l'utérus.

Le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) recommande actuellement l'un des trois vaccins contre le VPH pour la vaccination de routine à 11-12 ans. L'ACIP recommande également la vaccination des femmes âgées de 13 à 26 ans, des hommes de 13 à 21 ans et des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à 26 ans, ainsi que des personnes immunodéprimées non vaccinées auparavant.

Cervarix<sup>®</sup> et Gardasil<sup>®</sup> ont tous deux d'excellents profils de sécurité et se sont révélés très efficaces contre les infections avec leurs types respectifs de HPV. Les deux vaccins présentent également une protection croisée limitée contre les types de HPV non ciblés par les vaccins. Dans les programmes de vaccination avec des taux de couverture élevés, il a été démontré que ces vaccins induisent une immunité collective [70].



Figure 24 : Les deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché

Pour parvenir à l'élimination du cancer du col utérin au cours du siècle actuel l'OMS s'engage d'ici 2030 à :

- ✓ Vacciner entièrement 90% des filles contre le VPH à 15 ans.
- ✓ Dépister avec un test HPV de haute précision 70% des femmes à 35 ans et 45 ans.
- ✓ Traiter 90% des femmes identifiées [66].

## 2- *Helicobacter Pylori*

### 2.1-Epidémiologie

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est l'un des agents infectieux humains les plus courants dans le monde. Depuis sa découverte en 1982, elle a été étroitement liée à un large éventail de maladies gastro-intestinales. À l'heure actuelle, elle est considérée comme le principal agent pathogène responsable des cancers infectieux, qui représentent 5,5% du fardeau mondial du cancer. La vaste majorité des infections à *H. pylori* surviennent dans les pays en développement où jusqu'à 80% des adultes peuvent être infectés. En revanche, la prévalence moyenne mondiale de l'infection à *H. pylori* a été rapportée à 58% [74].

Plusieurs études ont confirmés que les personnes testées positives pour *H. pylori* étaient entre trois à six fois plus susceptibles de développer un cancer gastrique comparé aux témoins non infectés. Ces données ont conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer à conclure que *H. pylori* est un cancérigène humain de classe I [75].

Aujourd'hui, on pense que la transmission de cette bactérie se produit par plusieurs voies : fécale-orale, orale-orale. La transmission environnementale à travers un

approvisionnement en eau est une hypothèse plus valable dans les pays les moins développés. Des rapports font également état d'une prévalence plus élevée de *H. pylori* dans les pays asiatiques industrialisés par rapport à leurs homologues occidentaux.

Bien que la majorité des individus infectés par *H.pylori* restent asymptomatiques tout au long de leur vie, pratiquement tous développent une inflammation chronique de l'appareil digestif. Parmi les personnes infectées, environ 10% développent une ulcère gastroduodéal, 1 à 3% évoluent vers un cancer d'estomac et 0,1% développent un lymphome de type MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)[74].

L'infection à *H. pylori* est de loin le facteur de risque le plus important dans l'apparition des tumeurs malignes gastriques, parmi lesquelles les adénocarcinomes gastriques présentent le type le plus courant (90%). Dans une étude récente sur 114 cas de cancers gastriques dans l'est de la Libye, le taux d'infection global de *H. pylori* était de 63,2% et l'infection était particulièrement plus fréquente dans les adénocarcinomes gastriques de type intestinal (71,7%) et dans les lymphomes malins (66,6%) que dans les autres adénocarcinomes diffus (55,3%). L'impact de l'infection à *H. pylori* sur les tumeurs malignes gastriques peut dépendre de la localisation anatomique. Les cancers de l'estomac proximal (Cardia et jonction gastro-œsophagienne) ont des caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques différentes et ne sont pas retrouvés même dans les zones les plus endémiques à *H. pylori* [74].

Le lymphome gastrique du mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien qui affecte les lymphocytes B et se développe au détriment du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, mais aussi de manière plus rare au niveau d'un ganglion. Il est maintenant bien entendu que l'infection à *H. pylori* est étroitement liée au développement de ce type de lymphome. D'après une revue systématique de 38 études différentes portées sur un total de 1844 patients, la prévalence moyenne de l'infection à *H. pylori* était de 79% chez les patients souffrant de lymphome du MALT haut grade et 60% chez les patients de bas grade. L'éradication de *H. pylori* conduit à une rémission complète chez 60 à 80% des patients atteints d'un lymphome MALT et à une rémission prolongée de 10 ans chez jusqu'à 64% des cas. En tant que tel, l'éradication de *H. pylori* est devenue une norme de soins pour les patients atteints de lymphome MALT gastrique [74].

Une étude de la séroprévalence de *H.pylori* a été conduite aux Emirats Arabes Unis sur 350 enfants et adultes asymptomatiques. Parmi eux, 46,6% étaient arabes, 47,1% d'origine asiatique et 6,3% d'origine africaine et il s'est avéré que 41% de cette population avaient contracté la bactérie. D'autres études ont été menées dans des pays voisins moins développés, à savoir la Jordanie, Irak, Koweït et Égypte, où les taux d'infections étaient beaucoup plus importants (77,5% à 86%). Il a aussi été constaté que les personnes d'origine africaine présentaient un taux de prévalence (> 80%) plus important que celui des autres origines ethniques (asiatique 41,5%, arabe 30,7%) [76].

## 2.2-Mécanisme oncogène

La muqueuse gastrique chez l'être humain est bien protégée contre les infections bactériennes. *H. pylori*, étant hautement adapté à cette niche écologique grâce à son éventail unique de caractéristiques qui permettent son entrée dans le mucus jusqu'à son attachement aux cellules épithéliales gastriques évoquant une réponse immunitaire et, par conséquent une colonisation et transmission persistantes [77].

Semblable au virus de l'hépatite C ou à l'hépto-carcinogénèse induite par le virus de l'hépatite B, il existe deux voies principales pour le développement du cancer gastrique par infection à *H. pylori* ; une action indirecte de *H.pylori* sur les cellules épithéliales gastriques en provoquant une inflammation chronique (gastrite chronique) et une action directe des bactéries sur les cellules épithéliales (Fig. 31).

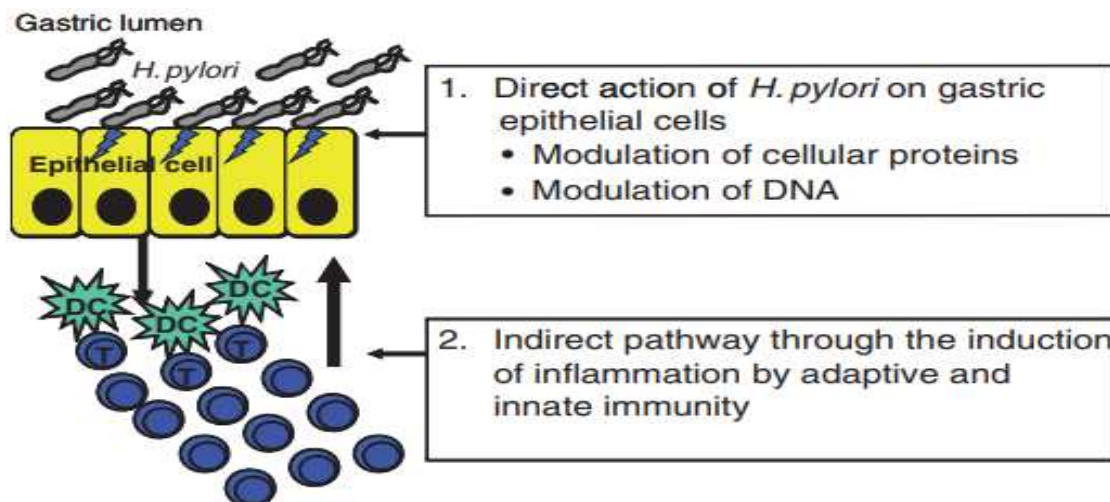


Figure 255: Actions directes et indirectes d'*H. pylori* sur les cellules épithéliales gastriques dans la carcinogénèse gastrique

Les études ont montré l'importance de la gastrite dans le développement de cancer de l'estomac. Cependant, il est également établi que *H. pylori* module directement la fonction des cellules épithéliales par des agents bactériens. Bien que la relation entre les deux voies reste floue, les deux voies semblent travailler ensemble pour promouvoir le développement du cancer gastrique.

La plupart des études menées sur les mécanismes cancérigènes sont effectuées sur des lignées cellulaires prélevées à partir de patients ou de rongeurs infectés ou déjà atteints de cancer gastrique et cultivées dans des modèles artificiels qu'on appelle des organoïdes (structure multicellulaire tridimensionnelle qui reproduit in vitro la micro-anatomie d'un organe ; c'est donc un modèle de l'organe) qui relie efficacement les modèles in vitro et in vivo en fournissant un système de culture renouvelable qui peut être facilement généré à partir de l'épithélium gastrique. Ces organoïdes peuvent survivre jusqu'à 9 mois. Bien que les gastroïdes puissent être utilisés pour étudier les interactions directes entre *H.pylori* et l'épithélium gastrique, les signaux inflammatoires des cellules immunitaires et les signaux paracrines du stroma ainsi que la présence de cellules mésenchymateuses qui influencent également la cancérogénèse ne sont pas représentés dans les systèmes actuels. (Fig.25) [78].

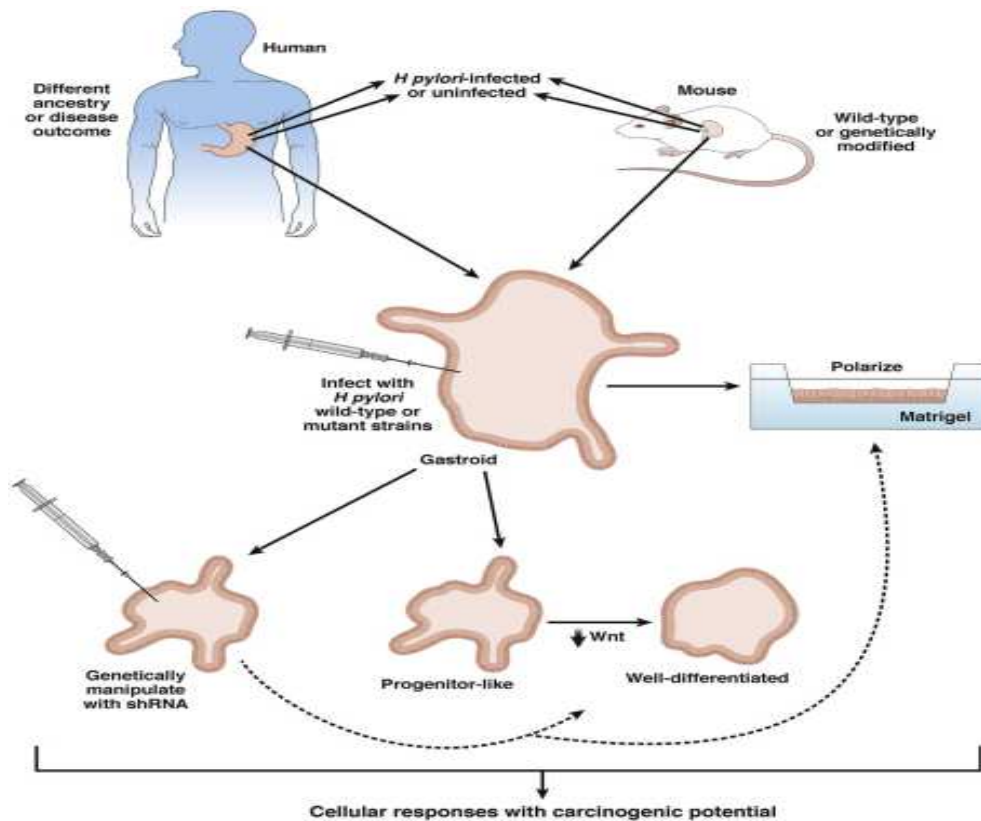


Figure 26 Application de l'utilisation de gastrôïdes pour étudier la carcinogénèse gastrique induite par *H. pylori*[106]

Plusieurs modèles ont été développés pour étudier comment l'infection à *H. pylori* contribue à la croissance dérégulée de cellules met éventuellement de cancer. Vu que *H. pylori* habite la couche superficielle du mucus recouvrant l'estomac et adhèrent aux cellules de la fosse du mucus, il a été constaté que ces cellules sont les cibles de transformation oncogénique. Cela impliquerait une dédifférenciation de ces derniers en cellules de réplication et par la suite l'acquisition de mutations oncogènes et de traits de cellules souches cancéreuses [78].

### 2.2.1-Actions directes d'*Helicobacter pylori* dans la carcinogénèse

Après avoir été ingérées, les bactéries échappent à l'activité bactéricide du contenu gastrique et pénètrent dans les cellules épithéliales gastriques. La production d'uréase, la motilité bactérienne et les protéines d'adhésion sont les facteurs essentiels pour cette

première étape de l'infection. *H.pylori* dispose d'une enzyme « Uréase » qui lui permet d'hydrolyser l'urée se trouvant dans le milieu où la bactérie se trouve en dioxyde de carbone et en ammoniac, lui permettant ainsi de survivre dans le milieu gastrique. L'activité enzymatique et l'afflux d'urée à l'intérieur de la bactérie est régulée par des pompes « UreI » se trouvant sur la membrane de la bactérie, des pompes qui sont ouvertes à pH bas et fermées dans des conditions neutres. La motilité de la bactérie est assurée par des flagelles qui sont adaptés au milieu gastrique et qui permettent à la bactérie de nager dans ce milieu hostile et de se diriger envers les cellules épithéliales gastriques. En ce qui concerne le rôle très important des protéines de surface permettant l'adhésion de la bactérie à la surface de la cellule hôte, on prend l'exemple de l'adhésine BabA qui assure la liaison à l'antigène du groupe sanguin (ABO). Il a été récemment rapporté que la liaison médiée par *H. pylori* par le biais de l'adhésine BabA est sensible et réversible face à l'augmentation du pH. [77, 79]

Un autre aspect a été largement discuté par la communauté scientifique, c'est le cas de l'exotoxine VacA. Il s'agit d'une cytotoxine qui s'insère dans la membrane des cellules épithéliales gastriques et forme un canal hexamérique sélectif pour les anions à travers lequel le bicarbonate et des anions organiques peuvent être libérés, fournissant éventuellement la bactérie avec des nutriments. VacA vise également la membrane mitochondriale, où elle provoque la libération du cytochrome c et induit l'apoptose de la cellule. Il a été démontré chez des modèles animaux que même les souches VacA - (mutantes) peuvent coloniser la muqueuse gastrique chez les modèles étudiés. Des souches avec des gènes vacA inactifs ont également été isolées de patients, indiquant que VacA n'est pas essentiel pour la colonisation. Cependant, les mutants VacA négatifs ont été vite battus par des bactéries de type sauvage dans un modèle de souris, indiquant que VacA augmente la pathogénicité de la bactérie [77].

La plupart des souches de *H.pylori* possèdent l'îlot de pathogénicité cag (cag-PAI), un fragment génomique de 37 kb contenant 29 gènes (Fig.3). Plusieurs de ceux-ci codent pour des composants d'un appareil de sécrétion de type IV qui transporte la protéine CagA de 120 kDa dans la cellule hôte. Après avoir pénétré dans la cellule épithéliale gastrique, CagA est phosphorylé et se lie à la tyrosine phosphatase SHP-2, conduisant ainsi un facteur de croissance cellulaire et une production de cytokines par la cellule hôte[77].

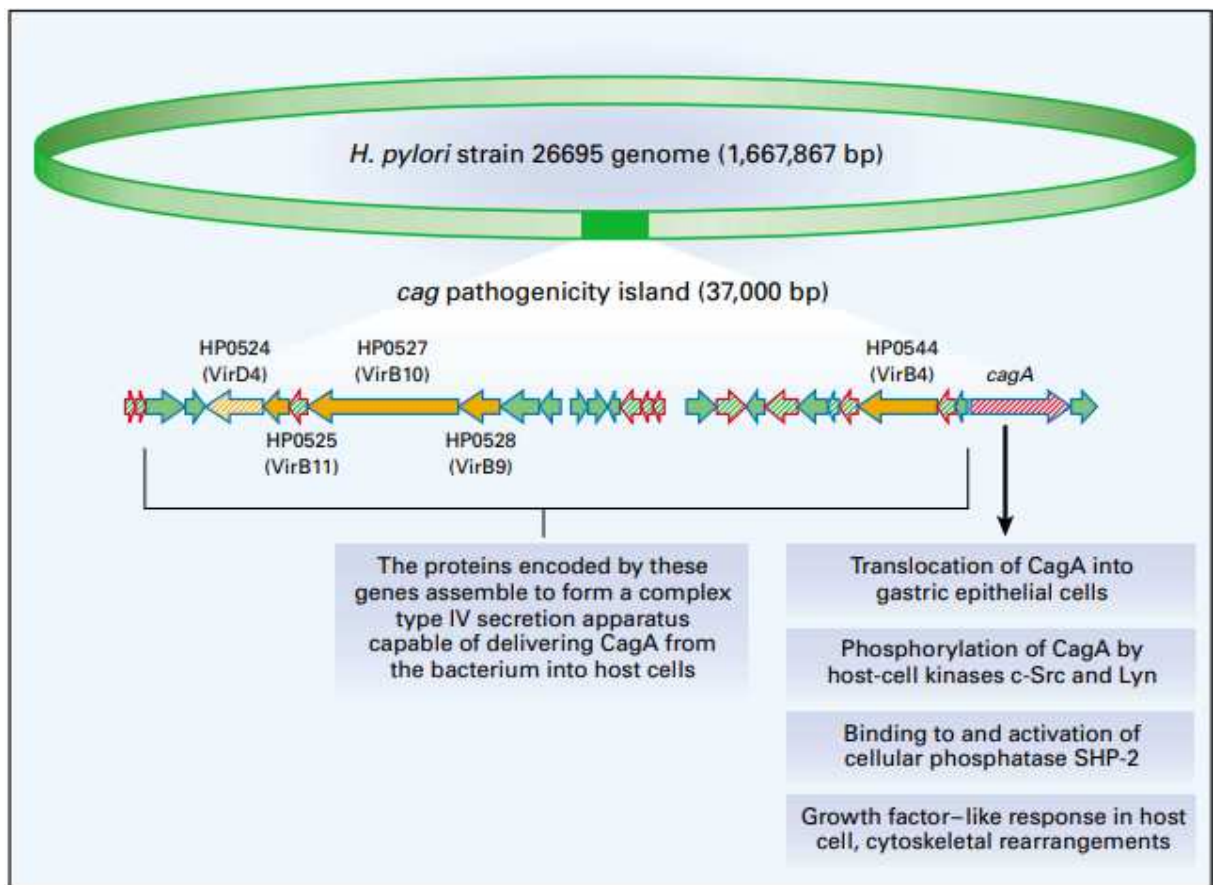


Figure 27 L'îlot de pathogénicité *cag* (*cag*-PAI) [105]

CagA, une fois dans les cellules épithéliales gastriques via l'appareil de sécrétion bactérienne de type IV, il subit la phosphorylation de la tyrosine de sa partie C-terminale par les kinases de la famille SRC ou la kinase ABL. Par la suite, il se lie à et active la protéine tyrosine phosphatase (SHP2). La SHP2 dérégulé par CagA exerce, à son tour, diverses fonctions telles que l'activation de la cascade de la kinase régulée extracellulaire et de la MAP kinase (nécessaire à la mitose). Il a également été récemment montré que CagA dérégule Grb2 et c-Met. Plus récemment, il a été démontré que CagA altère l'adhésion cellule-cellule indépendamment de la phosphorylation de la tyrosine CagA en perturbant les jonctions serrées et provoquant une perte de polarité cellulaire en inhibant la kinase PAR1 / MARK régulant la polarité [80].

Beaucoup d'études ont montré que CagA a un potentiel de reprogrammation qui pourrait convertir les cellules épithéliales somatiques en des cellules pluripotentes, semblables à des cellules souches (cellule indifférenciée, capable de s'auto-renouveler, de se différencier en d'autres types de cellules et de proliférer en culture, ex. Embryon), et ainsi faciliter l'acquisition de mutations. Il a été prouvé que les cellules exprimant CagA ou infectés par des bactéries CagA-positives perdent les principales caractéristiques de différenciation épithéliale et subissent des changements phénotypiques et moléculaires les rendant semblables à des cellules souches. De plus, CagA peut activer de manière aberrante la signalisation WNT/ $\beta$ -caténine induisant ainsi la transcription de plusieurs gènes cibles de cette voie (WNT/ $\beta$ -caténine) tel que le gène CDX1 qui, à son tour, induit l'expression de plusieurs facteurs tels que SALL4 et KLF5 qui sont responsables de rendre potentiellement les cellules plus pluripotentes (Ex. Cellule souche). Cependant, les cellules épithéliales de surface ont une courte durée de vie (1 à 2 jours). Par conséquent, leurs interactions avec *H. pylori* ou des facteurs inflammatoires sont limitées [78].

Le développement du cancer est caractérisé par l'accumulation de plusieurs modifications des gènes, y compris les mutations. Diverses mutations génétiques, telles que ceux du gène TP53, sont présents dans les cancers gastriques. Une mutation du gène TP53 est présente dans près de 50% des cancers gastriques. Des études cliniques ont montré que les mutations du gène TP53 sont déjà présentes dans la muqueuse gastrique avant l'apparition du cancer. Récemment, nous avons démontré que *H. pylori* induit directement des mutations génétiques en augmentant l'expression de la cytidine désaminase (AID). AID, un membre de la famille des cytidine désaminases qui agit en tant qu'éditeur de L'ADN et l'ARN et qui est essentiel pour l'hypermutation somatique et la recombinaison par commutation des gènes des immunoglobulines présentes dans les lymphocytes B. L'AID est exprimé exclusivement dans les cellules B sous des conditions physiologiques bien précises, l'augmentation de son activité va générer des fréquences de mutation élevées. L'expression de l'AID dans les cellules B est stimulée par les lymphocytes T via un mécanisme dépendant de NF- $\kappa$ B. Par conséquent, nous avons également examiné la dépendance du NF- $\kappa$ B pour l'expression de l'AID induite par *H. pylori* et avons constaté que l'AID induit par *H. pylori* est également médié par l'activation du NF- $\kappa$ B. Ainsi, on a pu conclure que l'expression de l'AID dans les cellules épithéliales

gastriques n'est déclenchée que par *H. pylori* Cag-PAI positive qui peut, à son tour, activer le NF- $\kappa$ B dans les cellules épithéliales. En plus de l'induction de mutations génétiques, des études récentes suggèrent que l'infection à *H. pylori* augmente la méthylation de l'ADN dans la muqueuse gastrique et qu'une telle méthylation peut participer à la carcinogenèse en réduisant l'expression des gènes suppresseurs de tumeur [80].

Toutes ces actions directes de CagA peuvent contribuer au développement du cancer gastrique en fournissant aux cellules épithéliales un environnement approprié pour la transformation néoplasique.

Il est bien établi que la métaplasie du tissu gastrique est précédée d'une gastrite atrophique causé par la perte de cellules pariétales et d'autres cellules différenciées. Cela a été affirmé par une étude reproduite dans un modèle murin dans lequel les cellules pariétales ont été supprimées. Lorsque *H. pylori* a été introduit dans ce modèle murin de gastrite atrophique, une interaction directe entre la bactérie et les cellules progénitrices gastriques a été observée et certaines bactéries ont été internalisées par ces dernières. Cette étude a été parmi les premières à montrer que les cellules souches gastriques pourraient servir de niche où une sous-population de *H. pylori* pourrait résider et résister son éradication. De plus, les réponses inflammatoires localisées dans des niches sensibles pourraient également être associées à la progression de la maladie. Par exemple, l'infiltration des neutrophiles spécifiquement localisé dans la zone proliférative a été décrite comme une découverte pathologique caractéristique de la gastrite induite au cours d'une infection à *H.pylori*. Il est donc plausible que les interactions directes entre *H.pylori* et des cellules progénitrices prolifératives ou des cellules souches se produisent tout au long de la vie de l'individu atteint; ces interactions peuvent entraîner indirectement la transformation maligne du tissu digestif [78].

Enfin, l'infection à *H.pylori* induit une vigoureuse réponse du corps par une production d'anticorps. Néanmoins, cette réponse ne conduit pas systématiquement à l'éradication de la bactérie, au contraire elle contribue à des lésions tissulaires. Chez certains patients infectés, on a constaté que la réponse antigénique provoque une désactivation des pompes H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> – ATPase des cellules épithéliales corrélée à une atrophie accrue du corps [77].

### 2.2.2-Actions indirectes d'*Helicobacter pylori* dans la carcinogénèse

L'infection à *H.pylori* provoque des réponses inflammatoires très importantes dans les profondeurs des glandes ainsi qu'une hyperplasie pendant les périodes de gastrite chronique active, accompagnée d'une augmentation de la division cellulaire et de l'apoptose des glandes normales. Cela permet la bactérie de se proliférer dans les couches supérieures des glandes et potentiellement dans des cellules immatures [78].

*H. pylori* provoque une inflammation gastrique continue chez pratiquement toutes les personnes infectées. La réponse de l'organisme consiste initialement en le recrutement de neutrophiles, suivi des lymphocytes T et B, du plasma et des macrophages, ainsi que des lésions des cellules épithéliales gastriques. Puisque *H.pylori* envahit rarement, voire jamais, la muqueuse, la réponse de l'hôte est déclenchée principalement par l'attachement des bactéries aux cellules épithéliales gastriques. L'agent pathogène peut se lier aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II à la surface des cellules épithéliales, induisant leur apoptose. En outre, les changements dans les cellules épithéliales dépendent des protéines codées dans le cag-PAI et de la translocation de CagA dans les cellules épithéliales.

L'Uréase de *H.pylori* et les porines peuvent également contribuer à l'extravasation à la chimiotaxie des neutrophiles (fig 34)[77]

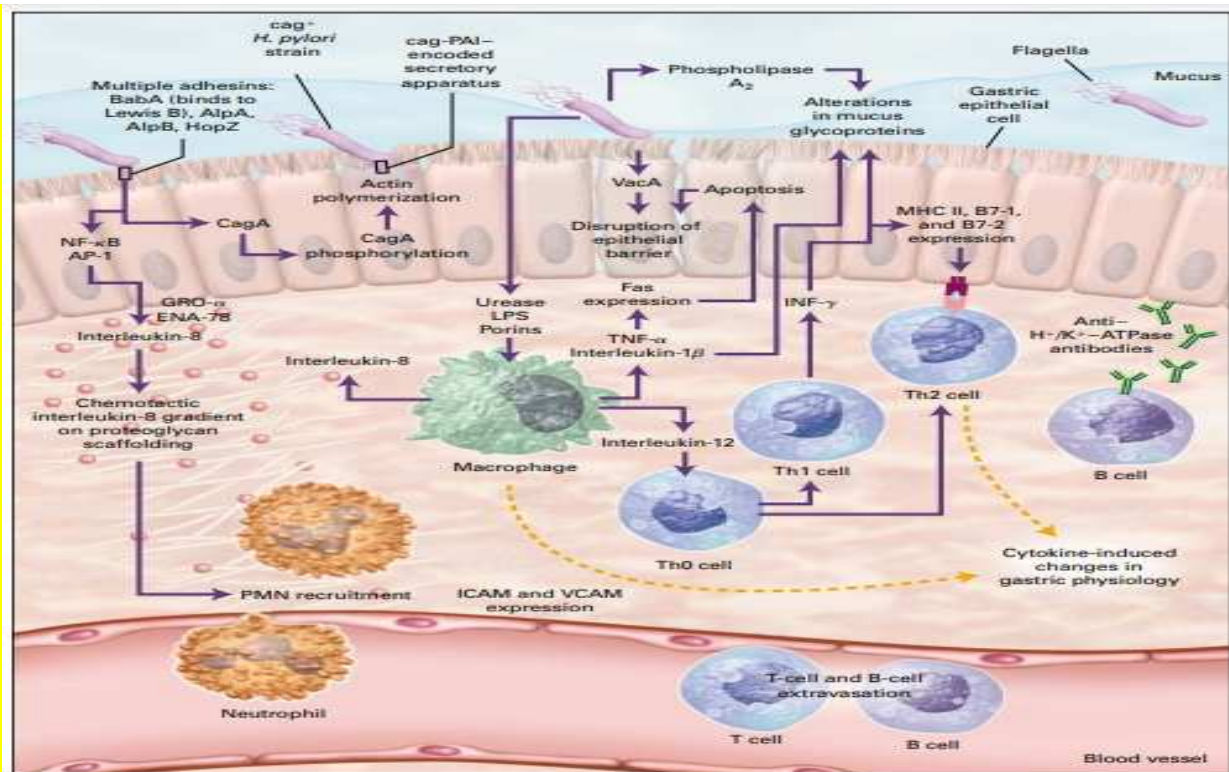


Figure 28 Mécanisme d'infection des cellules épithéliales gastriques par *H.pylori* [105]

Au cours de la réponse immunitaire, différents sous-groupes de cellules T émergent. Des cellules qui sont censées normalement participer à la protection de la muqueuse et aider à distinguer les bactéries pathogènes des commensales. Parmi ces cellules T et puisqu'il s'agit d'un agent pathogène extracellulaire non-invasif, on devrait normalement constater un appel aux lymphocytes Th2 qui stimulent-elles même les cellules B en réponse à des effets extracellulaires pathogènes et qui peuvent être protectrices contre l'inflammation gastrique. Paradoxalement, les principaux lymphocytes qu'on retrouve lors d'une infection à *H.pylori* sont les cellules Th1 qui ne sont normalement induites qu'en cas de réponse à des agents pathogènes intracellulaires favorisant ainsi une inflammation chronique, un renouvellement des cellules épithéliales et l'apoptose des cellules épithéliales. En addition aux dommages associés au complexe cag-PAI médiée de protéines, l'infection à *H. pylori* peut entraîner des lésions épithéliales par plusieurs autres mécanismes qu'on ne détaillera pas [77].

L'épithélium gastrique des personnes infectées par *H.pylori* présente des niveaux accrus d'interleukine-1b (IL-1b), d'IL-2, d'IL-6, d'IL-7, d'IL-8 et d'IL-11 ainsi que du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ). Parmi ceux-ci, l'interleukine-8, une puissante chimiokine (cytokine) activatrice des neutrophiles exprimée par les cellules épithéliales gastriques a apparemment un rôle central dans l'acheminement des polynucléaires neutrophiles à la zone infectée. Les souches porteuses du cag-PAI induisent une réponse interleukine-8 beaucoup plus forte que les souches cag-PAI négatives. D'autres études ont conclu que l'expression de l'IL-1b et du TNF-  $\alpha$  ne sont pas seulement un médiateur inflammatoire mais jouent aussi un rôle important dans l'activation du facteur nucléaire kB (NF-kB : rôle anti-apoptotique) dans les cellules épithéliales et peuvent être de puissants inducteurs de la croissance des hépatocytes (foie). Ainsi, l'IL-1b est maintenant considérée comme un facteur important et significativement impliqué dans le développement du cancer gastrique par *H. pylori*. NF-kB est un facteur clé pour le développement du cancer gastrique. À l'heure actuelle, plusieurs rôles possibles de NF-kB sont envisagés dans le développement de ce type de cancer. Le NF-kB dans les cellules épithéliales peut exercer une action anti-apoptotique. L'activation du NF-kB dans les cellules immunitaires peut accélérer l'inflammation gastrique en augmentant la production de diverses cytokines. De plus, l'activation du NF-kB dans les cellules épithéliales, inflammatoires et mésenchymateuses peut améliorer la production de cyclooxygénase-2, augmentant ainsi le risque du développement d'un cancer gastrique dans la muqueuse gastrique. Enfin, des découvertes récentes suggèrent l'implication du NF-kB dans la mutagenèse induite par *H. pylori* [77].

La production de l'IL-6 augmente pendant les périodes de gastrite active induite par l'infection à *H.pylori*. Récemment, il a été démontré que ces interleukines ont un rôle dans l'activation constitutive du facteur de transcription STAT3, un facteur qui accélère la localisation nucléaire de la  $\beta$ -caténine qui, à son tour, rend les cellules épithéliales plus pluripotentes et par conséquent plus susceptibles aux transformations malignes. Aussi, il a été démontré que l'activation du STAT3 dans les cellules épithéliales augmente l'expression d'un facteur de croissance RegI- $\alpha$ . Ainsi, IL-6 semble accélérer la croissance cellulaire des cellules épithéliales infectées non seulement directement, mais aussi indirectement en stimulant la production du RegI- $\alpha$  par activation du STAT3 dans les cellules épithéliales [80].

Pour résumer, on peut dire qu'à un stade précoce de la gastrite, lorsqu'un grand nombre de *H.pylori* est présent, *H. pylori* a des effets directs et indirects sur les cellules épithéliales. *H. pylori* accélère la gastrite non seulement en présentant des antigènes bactériens au niveau des plaques de Peyer de l'intestin, mais aussi en stimulant l'immunité innée dans l'estomac. Dans le même temps, *H. pylori* agit directement sur les cellules épithéliales gastriques pour induire des mutations géniques par activation de NF-kB et améliorer la croissance cellulaire, inhiber ou favoriser l'apoptose et moduler l'adhésion et la migration des cellules en influençant diverses cascades de signalisation intracellulaire par des agents bactériens. Il convient de souligner que les actions directes sont toujours ciblées sur les cellules souches ou les cellules progénitrices de la glande gastrique car il semble difficile que les cellules différenciées se transforment en cellules cancéreuses. Ainsi un grand nombre de *H. pylori* peuvent être nécessaires pour exercer des effets directs sur les cellules indifférenciées. À un stade tardif de la gastrite, le nombre d'*H. pylori* diminue, voire disparaît. À ce stade, l'activité est diminuée mais l'approvisionnement continu en cellules T contribuant à la poursuite d'une gastrite chronique. En revanche, avec la diminution du nombre de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique, l'influence directe de *H. pylori* sur les cellules épithéliales est significativement réduite. Cependant, une fois les cellules, en particulier les cellules souches et les cellules progénitrices, acquièrent des mutations génétiques par AID à un stade actif de la gastrite, les cellules mutées persistent et peuvent éventuellement devenir malignes (Fig. 34) [80].

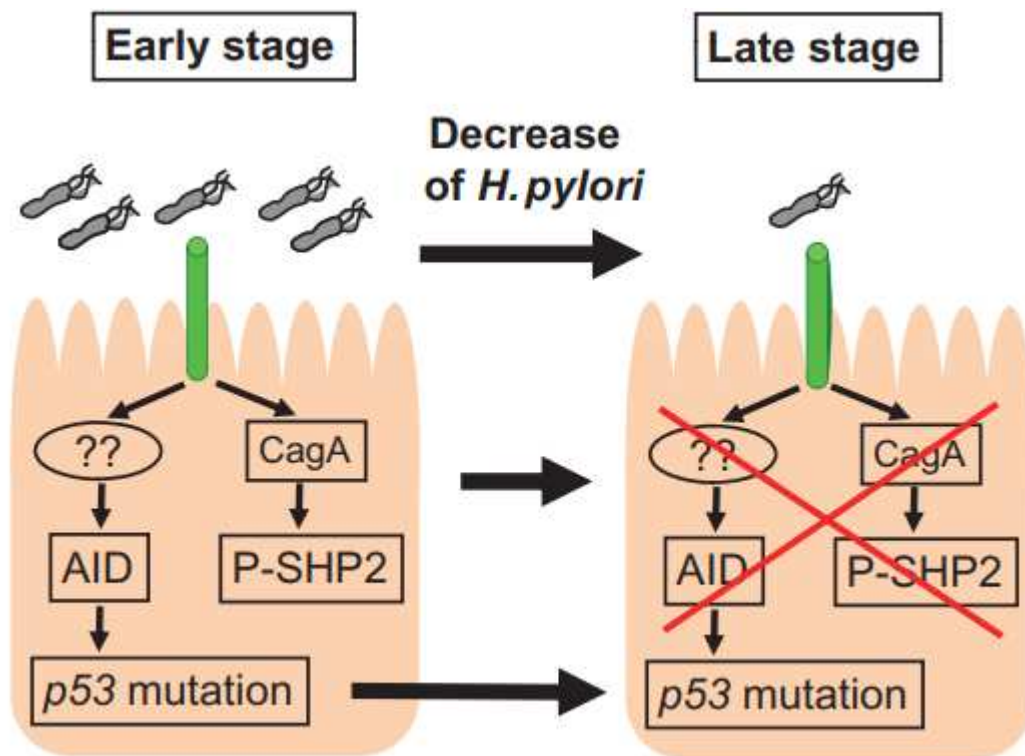


Figure 29 Modifications des événements intracellulaires des cellules épithéliales gastriques à un stade précoce et tardif de l'infection à *H.pylori*[105]

## 2.3 -Diagnostic d'une infection à *H.pylori*

### 2.3.1- Méthodes invasives de la détection d'une infection à *H.pylori*

L'endoscopie digestive reste la méthode la plus efficace dans la recherche des traces d'une infection à *H.pylori*. Un examen endoscopique conventionnel est généralement effectué pour diagnostiquer les maladies associées à une infection à *H.pylori*, telles que l'ulcère gastroduodénal, la gastrite atrophique, le lymphome de MALT et le cancer gastrique. L'endoscope digestif est un instrument couramment utilisé pour obtenir des échantillons (biopsies) prélevés au niveau de la muqueuse gastrique. L'antrum de l'estomac est un site de biopsie préférentiel pour la détection de l'infection à *H.pylori* dans la plupart des cas, mais la biopsie du corpus est suggérée pour les patients atteints d'une atrophie antrale ou de métaplasie intestinale pour éviter les faux négatifs [81].

Les biopsies prélevées au cours d'une endoscopie digestive haute sont ensuite analysées. Plusieurs facteurs peuvent influencer le diagnostic tel que le site, la taille et le nombre des prélèvements. Il est également recommandé d'arrêter la prise des IPP 2 semaines avant l'examen endoscopique pour faciliter la détection de la bactérie. La méthode de coloration peut aussi influencer les résultats des analyses, il s'agit de la partie critique de l'examen histologique. Parmi les colorations les plus utilisées pour la détection de *H.pylori*, on trouve la coloration HE, Giemsa, Warthin-Starry, la coloration à l'argent Hp, le bleu de toluidine, l'acridine orange, Mc Mullen, Genta, Dieterle et la coloration immunohistochimique (détection d'antigènes au moyen d'anticorps)[81].

Pour la pratique clinique de routine, test rapide d'uréase est le test le plus utile pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* car il est peu coûteux, rapide, performant, très spécifique et largement disponible. Basé sur l'activité de l'uréase dont *H. pylori* dispose, la présence de *H.pylori* dans l'échantillon de biopsie convertit le réactif du test à l'ammoniac, entraînant une augmentation dans le pH.

Plusieurs tests d'uréase commerciaux sont maintenant disponibles, ils ont des temps de réaction différents qu'il faut respecter pour éviter des résultats faux négatifs. CLO test prend généralement 24 h pour obtenir un résultat précis, alors que PyloriTek prend 1 h et UFT 300 prennent 5 min pour fournir des résultats. En plus, la densité des colonies bactériennes présentes dans l'échantillon de biopsie affecte également le temps de réaction et du résultat. Un minimum de 10000 bactéries est requis pour un résultat précis. La consommation d'antagonistes des récepteurs H2, des IPP et des antibiotiques 2 à 4 semaines avant l'examen peut augmenter la possibilité de faux résultats négatifs [81].

En général, les tests commerciaux rapides d'uréase ont une spécificité supérieure à 95% et une sensibilité au-dessus de 85%. Les saignements gastriques diminuent considérablement la sensibilité et la spécificité de ce test et en font un test moins fiable que d'autres tests dans cette condition clinique.

La Culture de *H.pylori* à partir d'un échantillon de biopsie gastrique est une méthode très spécifique mais moins sensible. En général, la culture a presque 100% de spécificité, mais la sensibilité de la culture présente des variations importantes (85% -95%). En raison de la délicatesse et la nature très spécifique de *H. pylori*, le transport des biopsies jusqu'au

laboratoire d'analyses doit être assuré dans des conditions de température spécifiques (< 4°C) et doivent être analysées au plus tard 24 heures après leur prélèvement. Des milieux de culture spécifique sont également nécessaires. Les cultures doivent être incubées dans une température entre 35 et 37 °C pendant au moins 5 à 7 jours car *H.pylori*. La distinction de la présence de *H.pylori* dans les échantillons analysés repose sur la morphologie des colonies et sur les résultats des tests uréase, catalase et oxydase.

La Polymerase Chain Reaction (PCR) est une technique qui permet de détecter l'infection à *H. pylori*, elle a été utilisée largement pour le diagnostic de *H.pylori* sur des échantillons de biopsie, salives, selles et de sucs gastriques. La PCR offre une excellente sensibilité et spécificité, supérieure à 95%, par rapport à d'autres tests conventionnels. Plusieurs gènes cibles dont *UreA*, *glmM*, *UreC*, l'ARNr 16S, l'ARNr 23S, les gènes HSP60 et *VacA* sont utilisées pour la détection de *H. pylori*. L'utilisation de deux gènes cibles peut augmenter la spécificité du test et baisser le taux des faux résultats. Les avantages de cette technique sont nombreux dont on cite la sensibilité élevée du test qui ne nécessite pas une charge bactérienne élevée, la rapidité des résultats permettent les cliniciens de prendre des décisions plus rapides et plus précises. De plus, la PCR permet également la détection simultanée de mutations spécifiques responsables des résistances aux antibiotiques [81].

### *2.3.2-Méthodes non-invasives de la détection d'une infection à H.pylori*

L'utilisation de méthodes ci-dessous est prescrite généralement aux patients atteints de comorbidités ou qui ont des contre-indications.

#### *2.3.2.1 - Test Uréase : Urea breath test (UBT)*

Le test respiratoire à l'urée (UBT) a été utilisé pendant presque 30 ans et est toujours le plus populaire et le plus précis test non invasif pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. Le principe du test UBT est assez simple, il est basé sur la capacité de *H. pylori* à hydrolyser l'urée (activité uréase). De l'urée dont le <sup>13</sup>C ou le <sup>14</sup>C est marqué est ingérée par le patient et hydrolysée en CO<sub>2</sub> dans l'estomac si présence de *H.pylori*, puis le CO<sub>2</sub> étiqueté (<sup>13</sup>C ou <sup>14</sup>C marqué) est absorbé dans le sang et expiré en respirant. Bien que plusieurs facteurs, y compris le patient et le test lui-même influencent les résultats de l'UBT, l'UBT reste un outil hautement précis et reproductible avec près de 95% de sensibilité et de spécificité. Une méta-analyse

publiée récemment pour évaluer la précision diagnostique de l'UBT dans les patients adultes présentant des symptômes dyspeptiques ont montré une sensibilité combinée était de 96% (IC à 95%: 0,95-0,97) et une spécificité combinée était de 93% (IC à 95%: 0,91-0,94). L'UBT est également utile pour suivre l'efficacité du traitement d'éradication. Afin d'éviter des résultats faux positifs, il est recommandé que le patient arrête la prise des IPP 2 semaines avant le test et des antibiotiques 4 semaines avant le test. Le saignement influe également sur la précision du diagnostic UBT Parfois, bien que rare, la présence d'autres agents pathogènes producteurs d'uréase dans l'estomac provoquent également des faux positifs [81].

#### 2.3.2.2 - Test antigénique des selles : Stool Antigen Test (SAT)

Le test antigénique des selles (SAT) est un test non-invasif avec une bonne sensibilité et spécificité. Cette méthode détecte la présence de l'antigène *H.pylori* dans les excréments.

Il existe deux types de SAT utilisés pour la détection de *H.pylori* ; une méthode basée sur le dosage immunoenzymatique (EIA) et une deuxième méthode basée sur l'immunochromatographie (ICA). La précision de chacune de ces deux méthodes est démontrée à partir de différentes études avec différents tests SAT et différents plans d'étude. En général, les tests utilisant des anticorps monoclonaux sont plus précis que les tests utilisant des anticorps polyclonaux. Le dosage immunoenzymatique EIA fournit des résultats plus fiables que ceux révélés par immunochromatographie ICA. Dans une étude récente, le SAT Tesmate pylori (TPAg) basé sur l'EIA utilisant un anticorps monoclonal a montré une sensibilité de 92,4% et 100% de spécificité chez l'adulte. Le test Platinum HpSA Plus, l'autre test basé sur l'EIA monoclonale, a également montré des résultats de diagnostic fiables avec 92,2% de sensibilité, 94,4% de spécificité et 93,4% précision du diagnostic de l'infection à *H.pylori*. D'autre part, les tests basés sur l'ICA monoclonale ou polyclonale ont généralement une précision inférieure à 90%. Cependant, les tests basés sur ICA sont faciles à réaliser et ne nécessitent pas d'équipement, qui les rend plus appropriés pour les tests en cabinet et dans les pays en voie de développement. Le SAT comme l'UBT est également un test fiable recommandé pour évaluer l'efficacité du traitement d'éradication de *H. pylori*. En plus de l'évaluation du traitement d'éradication, ce test est une solution pratique, non invasive et utile pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* en pédiatrie. Une étude chez les enfants âgés entre

6 et 30 mois ont montré des résultats fiables pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori* chez les très jeunes enfants.

Une méta-analyse récente, comprenant 45 études et 5931 patients, pour évaluer les performances du SATS chez les enfants ont montré une sensibilité de 92,1% et une spécificité de 94,1%.

### 2.3.2.3 - Test sérologique

Les tests sérologiques sont aussi largement disponibles pour le diagnostic de *H. pylori*. Les tests immunoenzymatiques EIA sont les plus courants et les plus précis parmi eux.

Ces tests sont également fréquemment utilisés dans les études épidémiologiques en raison de leur faible coût, leur rapidité et leur acceptable par les patients. De plus, ils sont utiles pour la détection de *H. pylori* chez les enfants. Une étude récente utilisant E-Plate, un kit commercial d'anticorps sériques, pour comparer ce type de tests avec les tests SAT chez 73 enfants a montré que la sensibilité, la spécificité et le rapport de vraisemblance étaient de 91,2%, 97,4%, et 35,6% respectivement.

La précision des tests sérologiques dépend de l'antigène utilisé dans le kit commercial et de la prévalence des souches spécifiques de *H. pylori* utilisées comme source d'antigène. Nombreuses protéines immunogènes, comme CagA, VacA, UreA, Omp et GroEL, ont été utilisés comme des marqueurs permettant la détection de la bactérie. La protéine *H.pylori* FliD, un élément essentiel dans l'assemblage des flagelles fonctionnels est également reconnu comme un nouveau marqueur de sérologie dans le diagnostic de l'infection à *H.pylori* avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 97% [81].

Parmi les avantages du test sérologique, son exactitude qui n'est affectée ni par les saignements gastriques, ni par l'atrophie gastrique. L'utilisation des IPP ou des antibiotiques qui provoquent des résultats faux négatifs dans d'autres tests invasifs ou non invasifs n'affectent pas non plus le résultat du test sérologique. Cependant, ce test n'est pas fiable pour évaluer l'éradication car les niveaux d'anticorps peuvent persister dans le sang pendant de longues périodes même après l'éradication de la bactérie. Ce test nécessite généralement une confirmation supplémentaire par d'autres tests avant de débiter le traitement d'éradication.

Comme les tests SAT, les tests sérologiques basés sur l'EIA ont de meilleures précisions que les tests basés sur l'ICA. Une étude récente a montré que l'exactitude de 9 sur 17 tests basés sur l'EIA était supérieure à 90% alors qu'un sur 12 tests basés sur l'ICA avait une précision supérieure à 90%. Des performances hétérogènes ont été également observées entre différents tests sérologiques, révélant une sensibilité de 57,8% à 100% et une spécificité de 58,7% à 96,8% pour les tests EIA, une sensibilité de 55,6% à 97,8% et une spécificité de 60,3% à 96,8% pour les des tests ICA.

Les tests sérologiques doivent être choisis correctement en fonction de leurs paramètres de performance spécifiques (dépistage, le diagnostic initial ou confirmation d'un autre test) afin d'atteindre l'objectif attendu.

#### *2.4-Traitement d'une infection à H.pylori*

Le traitement de l'infection à H.pylori repose sur une combinaison d'agents antimicrobiens et d'agents antisécrétoires, l'élévation du pH gastrique par des agents antisécrétoires étant nécessaire pour l'effet bactéricide des agents antimicrobiens. Alternativement, bien que le mécanisme d'action ne soit pas encore clairs, les phytomédicaments et les probiotiques ont été utilisés pour améliorer l'éradication de H. pylori. L'effet des agents antimicrobiens et antisécrétoires dépend non seulement de leurs activités pharmacologiques, mais également de leurs propriétés pharmacocinétiques. Beaucoup d'agents antimicrobiens, y compris amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, métronidazole, tétracycline, rifabutine et des composés contenant du bismuth ont été utilisés pour l'éradication de H. pylori, alors que les principaux agents antisécrétoires utilisés sont des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

##### *2.4.1-Les agents antimicrobiens utilisés pour l'éradication de H.pylori*

L'effet de la plupart des agents antimicrobiens utilisés pour le traitement d'une infection à H.pylori y compris la clarithromycine, la lévofloxacine et métronidazole, dépend de la concentration, c'est-à-dire que leur efficacité est proportionnelle à leur concentration plasmatique. Dans le cas de la clarithromycine, le point de rupture proposé pour les souches sensibles est de 0,25 µg / mL et celle pour les souches résistantes doit être supérieure à 0,5 µg / mL, tandis que pour la lévofloxacine et métronidazole, les seuils proposés pour les souches

résistantes sont doivent être, respectivement, supérieure à 1 µg / mL et 8 µg / mL comme déterminé par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens. Un effet post-antibiotique contre *H.pylori* a été démontré pour la clarithromycine et la lévofloxacine. Contrairement aux effets des antibiotiques dont leur efficacité dépend la concentration utilisée, l'efficacité de l'amoxicilline dépend du temps pendant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la CMI (Concentration Minimale d'Inhibition). Ceci dit, le point de rupture proposé pour les souches résistantes est généralement supérieure à 0,5 µg / mL, bien qu'un point de rupture plus strict (> 0,12 µg / mL) a été déterminée par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens pour la résistance de *H. pylori* à l'amoxicilline. Concernant l'utilisation des sels de bismuth dont nombreux sont peu solubles dans l'eau et donc très faiblement absorbés, ils exercent ainsi leur activité par action locale dans le tractus gastro-intestinal. Le CMI pour empêcher la croissance de 90% des *H. pylori* a été fixé de 4 à 32 ng/L [82].

En termes de résistance de la bactérie aux bactéricides, une modification des propriétés de la protéine de liaison à la pénicilline ou une mutation du gène *pbp1A* sont les principaux mécanismes conduisant à la résistance de la bactérie à l'amoxicilline. D'autres mécanismes de résistance à l'amoxicilline peuvent inclure une perméabilité réduite de la membrane, conduisant à une faible accumulation d'amoxicilline. Pour la clarithromycine, le principal mécanisme de résistance est la mutation ponctuelle du gène de l'ARNr 23S. Une mutation ponctuelle du gène *gyrA*, codant pour L'ADN gyrase a été observée chez des patients résistants à la lévofloxacine.

#### *2.4.2- Les agents antisécrétoires utilisés pour l'éradication de H.pylori*

Bien que les antagonistes des récepteurs  $H_2$  puissent être utilisés comme agents antisécrétoires, les IPP restent plus efficaces pour augmenter le pH gastrique. Les IPP inhibent la pompe à acide gastrique ( $H^+/K^+$  ATPase), responsable de la sécrétion d'acide chlorhydrique et située dans la membrane des cellules pariétales gastriques. À faible pH, les IPP sont protonés, puis subissent une cyclisation pour former un sulfonamide tétracyclique, qui se lie de manière irréversible aux cystéines dans la sous-unité  $\alpha$  de la pompe  $H^+/K^+$  ATPase et l'inhibe.

Ainsi, l'accumulation et le début de l'action des IPP dépendent de leur constante d'ionisation acide (pKa). Plus leur pKa est élevé, plus ils permettent une plus grande conversion en sulfonamide actif. Parmi les IPP utilisés, le rabéprazole a le pKa le plus élevé (pKa = 4,9), suivi de l'oméprazole (pKa = 4,13), du lansoprazole (pKa = 4,01) et du pantoprazole (pKa = 3,96). La plupart des IPP sont principalement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 CYP2C19 et CYP3A4. Ainsi, leurs effets pharmacologiques sont influencés par un facteur endogène (p. ex. polymorphisme pharmacogénétique) et d'autres facteurs exogènes (par exemple, interaction médicamenteuse). Le génotype CYP2C19 est connu pour influencer les propriétés pharmacocinétiques des IPP. Les rapports de la valeur de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) des métaboliseurs lents du CYP2C19 à celle des métaboliseurs rapides (ME) est, respectivement, de 2,2, 2,1, 1,9 et 1,4 pour l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole ou le rabéprazole, et les ratios correspondants des valeurs de l'aire sous la courbe (AUC) sont, respectivement, de 7,4 à 6,3, 10,7 à 2,5, 4,3 à 1,9 et 1,8 à 1,2. Alors que la plupart des IPP sont utilisés sous forme de mélanges racémiques de deux isomères optiques. L'ésoméprazole, l'isomère S de l'oméprazole est disponible sur le marché, et une étude in vitro a montré que, par rapport à l'oméprazole, il est davantage métabolisé par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C19 et que l'ésoméprazole est métabolisé principalement par le CYP3A4. Cependant, chez les patients recevant de l'ésoméprazole, le génotype CYP2C19 joue toujours un rôle important dans l'effet inhibiteur d'acide et l'éradication de *H. pylori* et cela s'applique également aux patients prenant du dexlansoprazole, l'isomère R du lansoprazole[82].

Les IPP ont également une activité antimicrobienne directe contre *H.pylori*. Nakao et Malfertheiner ont comparé l'activité inhibitrice de la croissance de *H.pylori* de l'oméprazole, du lansoprazole et du pantoprazole contre 58 isolats de *H. pylori* et ont constaté que la CMI<sub>90</sub> du lansoprazole était de 6,25 µg / mL, inférieure à celle de l'oméprazole (25 µg / mL) ou du pantoprazole (100 µg / mL). Kawakami et al ont comparé l'activité inhibitrice de *H.pylori* du rabéprazole, du thioéther de rabéprazole, du lansoprazole, de l'oméprazole et de trois antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole) et ont trouvé des valeurs MIC<sub>90</sub> de 0,5 µg / mL pour le rabéprazole, 0,25 µg / mL pour thioéther de rabéprazole, 1 µg /

mL pour le lansoprazole, 16 µg / mL pour l'oméprazole, 0,031 µg / mL pour l'amoxicilline, 1 µg / mL pour la clarithromycine et 16 µg / mL pour le métronidazole [82]

### *3-Virus de l'immunodéficience Humaine*

#### *3.1-Epidémiologie*

Malgré les progrès remarquables des trois dernières décennies, le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (*VIH-1*) reste une menace pour la santé mondiale avec près de deux millions de nouvelles infections et un million de décès liés au sida en 2016, tandis qu'en 2017 et selon le rapport du Programme commun des Nations Unies sur le sida (ONUSIDA), il y avait près de 36900000 personnes vivant avec le *VIH*, 940000 décès liés au sida et 1800000 nouvelles infections à *VIH* dans le monde. En tant que l'une des maladies chroniques, le sida affecte gravement la santé publique dans le monde. Et la mortalité causée par le sida est nettement plus élevée que celle des autres maladies sexuellement transmissibles (MST) [83, 84].

L'épidémie n'est pas homogène, le tableau mondial est diversifié ainsi les infections sont concentrées dans des zones géographiques particulières et parmi des groupes de population spécifiques. Il s'agit souvent de populations socialement et politiquement marginalisées, notamment les consommateurs de drogues injectables, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les professionnels du sexe.

Des épidémies généralisées se retrouvent en Afrique orientale, centrale et australe, où entre 5% et 30% des adultes sont infectés. Cependant, même ici, des groupes spécifiques, tels que les femmes, restent à risque de manière disproportionnée. Le développement des «environnements à risque» du *VIH* a été façonné par des facteurs socio-structurels, économiques et politiques spécifiques à chaque contexte, et indiqué par des taux de prévalence différents [85].

Tableau VI: Données mondiales sur le VIH [88]

|                                                                                 | 2000                                                      | 2005                                                      | 2010                                                      | 2015                                                      | 2016                                                      | 2017                                                      | 2018                                                      | 2019/<br>2020****                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes vivant avec le VIH</b>                                             | <b>24.0 millions</b><br>[20.0 millions–<br>28.2 millions] | <b>27.3 millions</b><br>[22.8 millions–<br>32.1 millions] | <b>30.7 millions</b><br>[25.6 millions–<br>36.1 millions] | <b>34.9 millions</b><br>[29.1 millions–<br>40.9 millions] | <b>35.7 millions</b><br>[29.8 millions–<br>41.9 millions] | <b>36.5 millions</b><br>[30.4 millions–<br>42.8 millions] | <b>37.3 millions</b><br>[31.0 millions–<br>43.6 millions] | <b>38.0 millions</b><br>[31.6 millions–<br>44.5 millions]                                      |
| <b>Nouvelles infections à VIH (total)</b>                                       | <b>2.7 millions</b><br>[2.0 millions–<br>3.7 millions]    | <b>2.4 millions</b><br>[1.8 millions–<br>3.2 millions]    | <b>2.1 millions</b><br>[1.6 millions–<br>2.9 millions]    | <b>1.9 millions</b><br>[1.4 millions–<br>2.5 millions]    | <b>1.8 millions</b><br>[1.3 millions–<br>2.4 millions]    | <b>1.8 millions</b><br>[1.3 millions–<br>2.4 millions]    | <b>1.7 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.3 millions]    | <b>1.7 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.2 millions]                                         |
| <b>Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)</b>                              | <b>2.2 millions</b><br>[1.7 millions–<br>3.0 millions]    | <b>1.9 millions</b><br>[1.4 millions–<br>2.6 millions]    | <b>1.8 millions</b><br>[1.4 millions–<br>2.5 millions]    | <b>1.7 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.3 millions]    | <b>1.6 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.2 millions]    | <b>1.6 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.1 millions]    | <b>1.5 millions</b><br>[1.1 millions–<br>2.1 millions]    | <b>1.5 millions</b><br>[1.1 millions–<br>2.0 millions]                                         |
| <b>Nouvelles infections à VIH (0 - 14 ans)</b>                                  | <b>480 000</b><br>[300 000–<br>750 000]                   | <b>440 000</b><br>[280 000–<br>700 000]                   | <b>310 000</b><br>[200 000–<br>500 000]                   | <b>190 000</b><br>[120 000–<br>290 000]                   | <b>180 000</b><br>[110 000–<br>280 000]                   | <b>170 000</b><br>[110 000–<br>270 000]                   | <b>160 000</b><br>[99 000–<br>250 000]                    | <b>150 000</b><br>[94 000–<br>240 000]                                                         |
| <b>Décès liés au sida</b>                                                       | <b>1.4 millions</b><br>[1.0 million–<br>2.0 millions]     | <b>1.7 millions</b><br>[1.2 millions–<br>2.4 millions]    | <b>1.1 millions</b><br>[830 000–<br>1.6 millions]         | <b>830 000</b><br>[610 000–<br>1.2 millions]              | <b>800 000</b><br>[580 000–<br>1.1 millions]              | <b>760 000</b><br>[550 000–<br>1.1 millions]              | <b>730 000</b><br>[530 000–<br>1.0 million]               | <b>690 000</b><br>[500 000–<br>970 000]                                                        |
| <b>Personnes ayant accès au traitement antirétroviral</b>                       | <b>590 000</b><br>[590 000–<br>590 000]                   | <b>2.0 millions</b><br>[2.0 millions–<br>2.0 millions]    | <b>7.8 millions</b><br>[6.9 millions–<br>7.9 millions]    | <b>17.2 millions</b><br>[14.7 millions–<br>17.4 millions] | <b>19.3 millions</b><br>[16.6 millions–<br>19.5 millions] | <b>21.5 millions</b><br>[19.5 millions–<br>21.7 millions] | <b>23.1 millions</b><br>[21.8 millions–<br>23.4 millions] | <b>25.4 millions</b><br>[24.5 millions–<br>25.6 millions]<br><b>26 millions (mi-2020) ****</b> |
| <b>*Ressources disponibles pour le VIH (pays à revenu faible/intermédiaire)</b> | <b>4.8 milliards \$ US**</b>                              | <b>9.4 milliards \$ US**</b>                              | <b>15.0 milliards \$ US**</b>                             | <b>18.0 milliards \$ US**</b>                             | <b>18.4 milliards \$ US***</b>                            | <b>19.9 milliards \$ US***</b>                            | <b>19.0 milliards \$ US ***</b>                           | <b>18.6 milliards \$ US ***</b>                                                                |

La transmission hétérosexuelle reste le mode dominant de transmission et représente environ 85% de toutes les infections à *VIH-1*. L'Afrique australe reste l'épicentre de la pandémie et continue d'avoir des taux élevés de nouvelles infections à *VIH-1*. Bien que la prévalence globale du *VIH-1* reste faible dans les épidémies émergentes en Chine et en Inde, les chiffres absolus, qui approchent à grands pas de ceux observés en Afrique australe, sont préoccupantes. En dehors de l'Afrique subsaharienne, un tiers de toutes les infections à *VIH-1* sont contractées par la consommation de drogues injectables, dont la plupart (environ 8,8 millions) se trouvent en Europe de l'Est et en Asie centrale et du sud-est. La propagation rapide du *VIH-1* dans ces régions par l'injection de drogues est importante, car elle constitue un pont vers l'établissement rapide d'épidémies plus généralisées [86].

Une caractéristique de la pandémie dans la décennie actuelle est la charge croissante des infections à *VIH-1* chez les femmes, qui a des implications supplémentaires pour la transmission de la mère à l'enfant. Les femmes représentent désormais environ 42% des personnes infectées dans le monde; plus de 70% d'entre eux vivent en Afrique subsaharienne. Dans l'ensemble, un quart de toutes les nouvelles infections par le *VIH-1* chez les adultes sont âgés de moins de 25 ans. Les taux d'infection par le *VIH-1* sont trois à six fois plus élevés chez les adolescentes que chez leurs homologues masculins, et cette différence est attribuée aux modèles de couplage sexuel des jeunes femmes avec des hommes plus âgés. Prévalence de l'infection à *VIH-1* dans la population, relations sexuelles concomitantes, changement de partenaire, pratiques sexuelles, présence d'autres maladies sexuellement transmissibles, et modèles de mobilité de la population pour des raisons économiques et autres (par exemple, catastrophes naturelles et guerres) augmenter la probabilité d'acquisition du *VIH-1*. Les nouvelles données concordent avec des liens étroits entre le risque d'acquisition sexuelle du *VIH-1* et l'usage épisodique de drogues récréatives ou d'alcool [86].

### 3. 2-Histoire et origine

Le 5 juin 1981, le rapport hebdomadaire sur la morbidité et la mortalité (MMWR), publié par les Centers for Disease Control and Prévention (CDC), a décrit la *pneumonie à Pneumocystis carinii* (maintenant *P. jiroveci*) chez 5 hommes auparavant en bonne santé, homosexuels à Los Angeles, Californie, États-Unis. Lorsque des jeunes hommes, principalement homosexuels, ont commencé à mourir, la cause inconnue et le nombre croissant de décès combinés à l'homophobie ont engendré une réaction de blâme et de peur. Les partisans de l'extrême droite religieuse ont parlé de punition divine pour les modes de vie «pêcheurs». La maladie a été initialement appelée la maladie d'immunodéficience liée aux homosexuels (GRID), ou «la peste gay» qui est devenu connu sous le nom de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les hommes homosexuels étaient ouvertement victimes de discrimination lorsqu'ils tentaient d'accéder aux services de santé. L'éditorial d'accompagnement suggérait que la maladie pourrait être liée au comportement sexuel des hommes. Un mois plus tard, le MMWR a signalé des diagnostics supplémentaires de *P. carinii*, autres infections opportunistes (IO) et sarcome de Kaposi (SK) chez les hommes homosexuels de New York et de Californie. Ces articles étaient les sentinelles de ce qui est

devenu l'une des pires pandémies de l'histoire, avec plus de 60 millions d'infections, 30 millions de décès et aucune fin en vue [85, 87].

En 1983, le *VIH* a été identifié comme la cause du SIDA. La prise de conscience que le VIH pouvait se propager au grand public, et qu'il était lié aux actes de relations sexuelles donnant la vie et plaisant, a entraîné une augmentation de l'hystérie. Les gouvernements, les médias et les scientifiques ont demandé une réponse rapide: "Un sentiment d'urgence définissait le problème, et les matériels d'information du public élaborés à cette époque mettaient souvent l'accent sur le danger au détriment d'une information claire sur les mesures de prévention". Même à mesure que les informations sur les modes de transmission (rapports sexuels non protégés, consommation de drogues injectables et de la mère à l'enfant) devenaient plus précises, la peur et la stigmatisation d'origine prévalaient. Le mouvement des droits des homosexuels, s'appuyant sur l'élan qu'il avait acquis au cours des décennies précédentes, a commencé à faire campagne pour que le *VIH* / sida soit considéré comme une question de droits de l'homme. Les défenseurs ont fait valoir que l'infection n'était pas le seul risque; s'ils sont jugés positifs, les individus sont également confrontés à une discrimination préjudiciable. En cela, ils ont été soutenus par des responsables de la santé publique, qui craignaient que la stigmatisation empêche les personnes à risque de se faire dépister et les personnes infectées d'accéder aux services de santé. Lorsque le traitement antirétroviral (TAR) a été dévoilé à la Conférence internationale sur le sida de 1996 à Vancouver, au Canada, le sida s'est transformé en une maladie traitable. L'avènement du traitement a modifié les priorités occidentales en matière de riposte: « La disponibilité de thérapies antirétrovirales plus avancées a permis de traiter efficacement les personnes infectées par le *VIH*, augmentant ainsi l'importance du dépistage et du suivi précoces. Ces faits nouveaux plaident en faveur d'un dépassement du *VIH* l'exceptionnalisme et le traitement des tests d'anticorps anti-*VIH* comme les autres tests sanguins [85].

### **3.3-Classification**

Le *VIH* et le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) sont des membres génétiquement apparentés du genre *Lentivirus* de la famille des Retroviridae. Les lentivirus comprennent des virus exogènes complexes responsables d'une variété de maladies neurologiques et immunologiques, mais qui ne sont directement impliqués dans aucune

tumeur maligne. Les génomes de ces virus sont caractérisés par des gènes structuraux *gag*, *pol*, *env*, et une combinaison complexe d'autres gènes supplémentaires. Le génome du rétrovirus est unique parmi les virus sous plusieurs aspects, y compris son organisation physique, son mode de synthèse et ses fonctions de réplication. Le génome du virus diploïde est composé de deux copies identiques d'acide ribonucléique simple brin (ARN) et est synthétisé et traité par la machinerie de manipulation de l'ARN messager de la cellule hôte (ARNm).

Des lentivirus distincts ont été isolés de plusieurs espèces de primates non humains, notamment des singes verts africains (SIV<sub>AGM</sub>), des mangabeys fuligineux (SIV<sub>SMM</sub>), des mandrills (SIV<sub>MND</sub>), des sykes (SIV<sub>SYK</sub>) et des chimpanzés (SIV<sub>CPZ</sub>). Plusieurs SIV ont également été isolés d'espèces de macaques asiatiques, y compris le SIV de macaques rhésus (SIV<sub>MAC</sub>), de macaques némestrine (SIV<sub>MNE</sub>) et de macaques à queue tronquée (SIV<sub>STM</sub>). Chez ces primates, les SIV provoquent une maladie endémique de type SIDA. Malgré une diversité génomique étendue, une caractéristique unificatrice des lentivirus primates humains et non humains est que le récepteur cellulaire est l'antigène CD4, un marqueur de différenciation à la surface des lymphocytes T auxiliaires.

À l'heure actuelle, les origines des infections à VIH-1 et à VIH-2 restent une énigme, bien que certaines études aient indiqué que les deux virus sont issus de transmissions zoonotiques entre des primates non humains et des humains. L'analyse du séquençage génétique a révélé que les génomes du SIV<sub>SMM</sub> et du VIH-2 présentent un degré élevé d'homologie bien que le SIV<sub>CPZ</sub> soit le plus étroitement lié à la souche du VIH-1. Le VIH-2 a une structure génétique très similaire au VIH-1 mais une homologie nucléotidique de seulement 60% [88].

Le VIH-1 est caractérisé par une variabilité génétique élevée et comprend trois groupes, le principal groupe responsable de la pandémie de VIH (groupe M) étant divisé en plusieurs sous-types (A – K) et un certain nombre de souches mosaïques appelées formes recombinantes circulantes (CRF). À l'exception de l'Afrique subsaharienne, où la plus grande diversité de sous-types et de CRF a été observée, les sous-types de VIH-1 montrent une répartition géographique spécifique sur la carte mondiale. Le sous-type A est la variante prédominante en Afrique centrale et orientale et dans les pays de l'ex-Union soviétique. Le

sous-type B est prédominant en Europe occidentale et centrale, aux Amériques, en Australie, et se trouve couramment dans plusieurs pays d'Asie du Sud-Est. Le sous-type C est la principale forme génétique en Afrique australe et en Inde, les deux pays où surviennent plus de 80% des cas de *VIH* dans le monde. Enfin, les CRF sont les formes les plus prédominantes en Asie du Sud-Est (CRF01\_AE) et en Afrique occidentale et centrale (CRF02\_AG) [89].

### 3.4- Organisation du génome

Le génome du *VIH-1* est principalement un ARN codant est situé dans la capside virale sous forme de deux ARN brins positifs liés non covalents, d'une longueur d'environ 10 kb le provirus intégré est flanqué à de longues répétitions terminales (LTR), avec une région aval 3' absente à l'extrémité 5' du transcrit ARN, et une région amont 5' absente à l'extrémité 3' du transcrit ARN.

Le génome ARN du *VIH-1* contient neuf cadres de lecture ouverts qui produisent 15 protéines :

- structurel ( *gag*, *pol*, *env* )
- accessoire ( *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu* )
- régulateur ( *tat*, *rev* )

Le précurseur de polyprotéine Gag est traité protéolytiquement pour générer les protéines de matrice (MA), capside (CA), nucléocapside (NC) et p6. La polyprotéine Gag-Pol ajoute la protéase (PR), la transcriptase inverse (RT) et l'intégrase (IN). Le gène *env* code pour un peptide signal (SP) de 30 acides aminés, gp120 et gp41. Des séquences supplémentaires codent pour des protéines auxiliaires. À l'intérieur des virions, l'ARN génomique du VIH se trouve sous la forme d'un dimère non covalent, est coiffé en 5' et polyadénylé en 3', et est annelé à une molécule ARNt Lys3 hôte [90, 91].

A

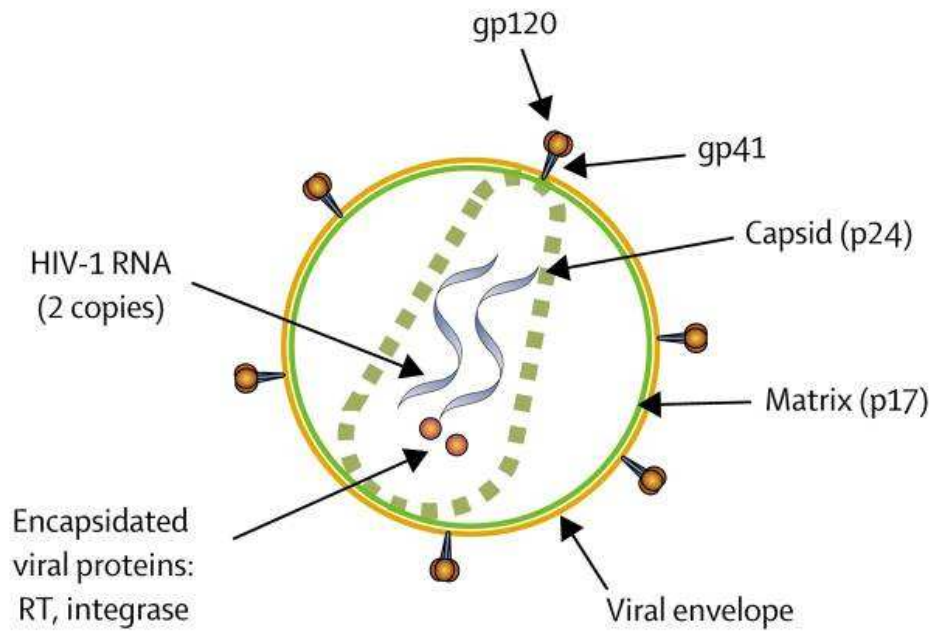


Figure 30 .Organisation génomique du VIH-1[89]

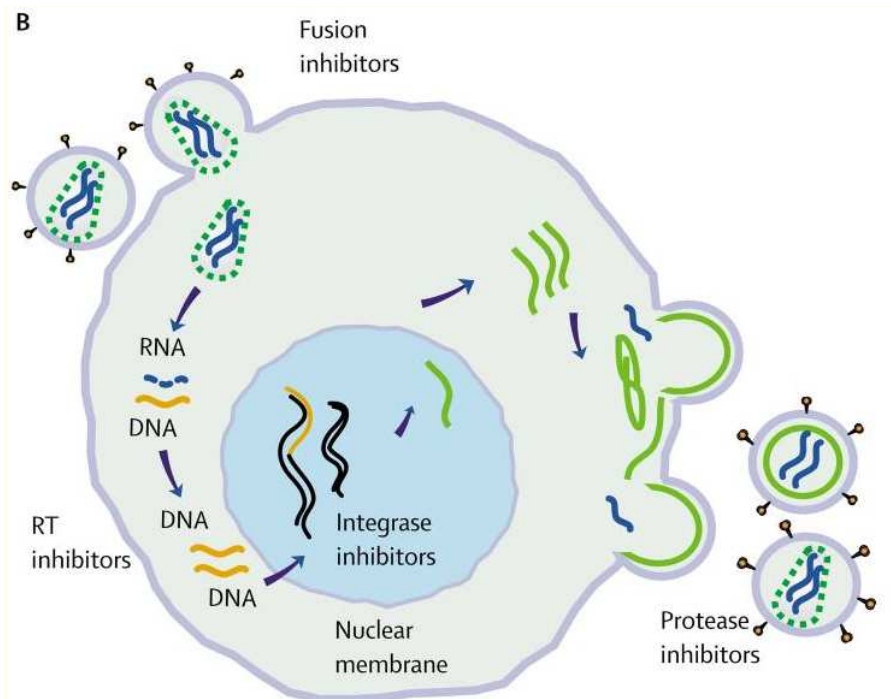


Figure 31 Étapes directrices du cycle de vie viral au niveau cellulaire et cibles potentielles des interventions thérapeutiques [89]

Puisque les molécules cytoplasmiques de la cellule productrice et les composants de sa bicouche lipidique de surface cellulaire sont incorporés dans la nouvelle particule virale, les virions portent les caractéristiques des cellules dans lesquelles ils ont été produits. Les molécules hôtes incorporées peuvent déterminer le phénotype du virus de diverses manières (par exemple, façonner les caractéristiques répliquatives dans le prochain cycle d'infection ou médier l'activation immunitaire des cellules voisines).

Les études sur les événements précoces qui se produisent après que le *VIH-1* ait franchi la barrière muqueuse suggèrent l'existence d'une période fenêtre au cours de laquelle la propagation virale n'est pas encore établie et les défenses de l'hôte pourraient potentiellement contrôler l'expansion virale. Les corécepteurs importants de l'infection par le *VIH-1* sont deux récepteurs de chimiokine - CCR5 (récepteur de chimiokine 5) et CXCR4. Indépendamment de la voie de transmission, la plupart des nouvelles infections sont établies par des variantes virales qui reposent sur l'utilisation du CCR5. Les virus tropiques CXCR4 apparaissent généralement à des stades avancés de l'infection et ont été associés à une pathogénicité accrue et à une progression de la maladie.

Des preuves convaincantes provenant de modèles de primates non humains (p. Ex., Infection par le virus de l'immunodéficience simienne [*SIV*] des macaques rhésus) suggèrent que la transmission vaginale entraîne une infection d'un petit nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, de macrophages et de cellules dendritiques situés dans la lamina propria. Les voies potentielles de transmission du virus impliquent l'endocytose, la transcytose et l'attachement du virus aux récepteurs de lectine de type C du mannose (par exemple, DC-SIGN) situés sur les cellules dendritiques et les macrophages. La réplication initiale a lieu dans les organes lymphatiques régionaux (par exemple, drainage des ganglions lymphatiques) et est composée de quelques variantes virales, et conduit à une amplification primaire modeste. Avec la migration des lymphocytes T ou des virions infectés dans la circulation sanguine, une amplification secondaire dans le tractus gastro-intestinal, la rate et la moelle osseuse entraîne une infection massive des cellules sensibles. En étroite relation temporelle avec le pic de virémie qui en résulte (p. Ex.,  $10^6$  à  $10^7$  copies par mL de plasma), les symptômes cliniques peuvent se manifester au cours de l'infection primaire par le *VIH-1* (figure 4). Le niveau de virémie caractéristique de la phase chronique de l'infection chez un individu (point de

consigne viral) diffère du pic de virémie d'un ou deux ordres de grandeur. Cette réduction est largement attribuée aux réponses CD8 + spécifiques du VIH-1, mais la limitation des cellules cibles pourrait également jouer un rôle. La population virale est la plus homogène tôt après la transmission, mais à mesure que les quasi-espèces virales se diversifient dans des compartiments biologiques distincts, des virus mutants résistants à la neutralisation des anticorps, des cellules T cytotoxiques ou des médicaments antirétroviraux sont générés et archivés dans des cellules à longue durée de vie (c.-à-d. réservoirs viraux).

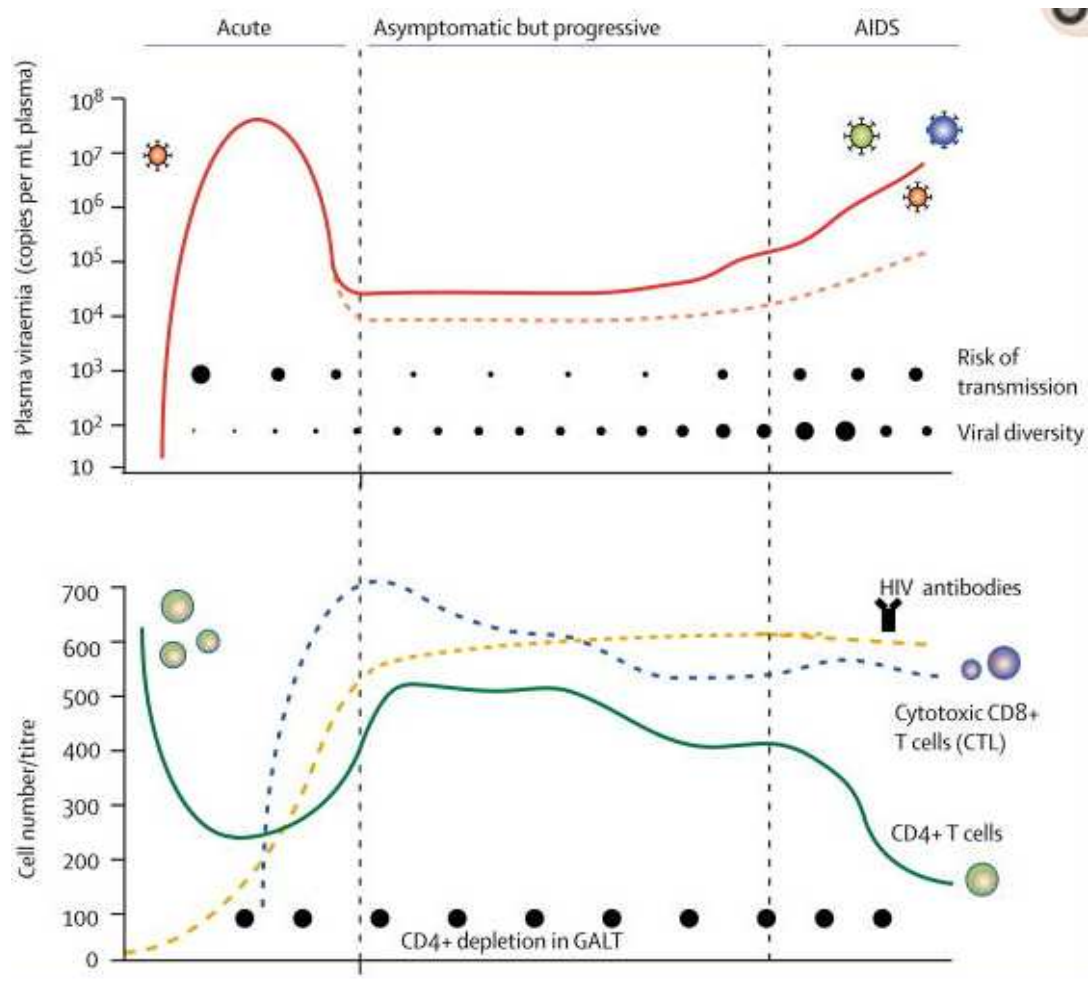


Figure 32 Evolution de l'infection par le VIH-1 définie par le niveau de répllication virale [89]

Une déplétion prononcée des cellules T CD4 + activées et mémoires situées dans les tissus lymphoïdes intestinaux a été observée chez des individus identifiés tôt après

l'infection. L'épuisement préférentiel des cellules CD4 + dans les tissus lymphoïdes muqueux demeure malgré des années de traitement antirétroviral, un constat frappant qui contraste avec le fait que le nombre de lymphocytes T CD4 + dans le sang périphérique peut revenir à la normale sous traitement antirétroviral.

Une destruction progressive des populations naïves et mémoires de lymphocytes T CD4 + est la marque de l'infection par le *VIH-1*, le SIDA étant le dernier stade de la maladie (figure 29). Malgré l'absence fréquente de symptômes pendant la phase précoce et chronique, la réplication du *VIH-1* est dynamique tout au long de la maladie. La demi-vie d'un seul virion est si courte que la moitié de l'ensemble de la population de virus plasmatiques est remplacée en moins de 30 minutes, et le nombre total de virions produits chez une personne infectée de manière chronique peut atteindre plus de 10<sup>10</sup> particules par jour. Les taux de renouvellement des populations de lymphocytes sont régulés à la hausse plusieurs fois pendant l'infection par le *VIH-1*, tandis que la prolifération cellulaire diminue une fois que la réplication virale est réduite par le traitement antirétroviral. Différents mécanismes de déplétion ont été proposés, avec un consensus émergent en faveur de l'activation immunitaire généralisée comme cause d'un épuisement constant du réservoir de cellules CD4 +.

L'activation immunitaire prédit la progression de la maladie et, par conséquent, semble être une caractéristique centrale des infections à *VIH-1* pathogènes. Récemment, les protéines Nef de lignées *SIV* qui ne sont pas pathogènes chez leurs hôtes naturels (par exemple, les singes verts africains) se sont avérées réguler à la baisse les récepteurs des cellules CD3-T, entraînant une réduction de l'activation et de l'apoptose des cellules. *VIH-1* Nef ne parvient pas à éteindre l'activation des lymphocytes T, ce qui peut conduire au haut degré d'activation immunitaire observé chez les personnes infectées [86].

### 3.5- Cycle viral

Le cycle de vie du *VIH-1* est complexe sa durée et son résultat dépendent du type de cellule cible et de l'activation cellulaire.

Dans les premières étapes, le *VIH-1* accède aux cellules sans causer de dommages mortels immédiats, mais le processus d'entrée peut stimuler les cascades de signaux intracellulaires, ce qui à son tour pourrait faciliter la réplication virale. Les deux molécules de

l'enveloppe du *VIH-1*, la glycoprotéine externe (gp<sub>120</sub>) et la protéine transmembranaire (gp<sub>41</sub>), forment les pointes à la surface du virion.

Pendant le processus d'entrée, la gp<sub>120</sub> se fixe à la membrane cellulaire en se liant d'abord au récepteur CD4 +. Les interactions ultérieures entre le virus et les co-récepteurs de chimiokine (par exemple, CCR5, CXCR4) déclenchent des changements conformationnels irréversibles. L'événement de fusion proprement dit a lieu en quelques minutes par formation de pores, et libère le noyau viral dans le cytoplasme cellulaire.

Une fois le noyau désassemblé, le génome viral est transcrit en ADN par la propre enzyme transcriptase inverse du virus. Des variantes virales liées mais distinctes peuvent être générées au cours de ce processus car la transcriptase inverse est sujette aux erreurs et n'a aucune activité de relecture.

Au milieu de l'infection, l'intégrase de protéine virale associée aux enzymes de réparation de l'ADN de l'hôte insère le génome viral dans des domaines riches en gènes et actifs sur le plan transcriptionnel de l'ADN chromosomique de l'hôte. Un facteur hôte de liaison à l'intégrase, LEDGF / p75 (facteur de croissance dérivé de l'épithélium du cristallin), facilite l'intégration, qui marque le tournant en transformant de manière irréversible la cellule en un producteur potentiel de virus.

Dans les dernières étapes, la production de particules virales nécessite une transcription pilotée par l'hôte et par le virus. Les protéines virales sont transportées et s'assemblent à proximité de la membrane cellulaire. La sortie du virus de la cellule n'est pas lytique et tire parti de la voie de tri vésiculaire (ESCRT-I, II, III), qui médie normalement le bourgeonnement des endosomes en corps multivesiculaires. Le *VIH-1* accède à cette voie de tri des protéines en liant TSG101 via son domaine tardif, un motif de séquence courte dans p6 de Gag. Le clivage de la poly-protéine Gag-Pol par la protéase virale produit des virions infectieux matures [86].

Afin de générer une particule infectieuse, le *VIH-1* doit emballer sélectivement deux copies de son sens positif non épissé et de son ARNg simple brin. L'encapsidation du génome est hautement spécifique, permettant à l'ARNg d'être sélectionné efficacement à partir d'un pool beaucoup plus grand d'espèces d'ARN viral cellulaires et sous-génomiques. Cette spécificité est obtenue grâce à la reconnaissance des signaux d'encapsidation agissant

en *cis* par la protéine précurseur Gag qui sont également censés être régulés par des commutateurs conformationnels ARN. Le signal d'encapsidation majeur comprend la région non traduite (UTR) 5', le début de la séquence codant Gag, et peut inclure d'autres régions dans l'ARNg. L'ARNg est initialement sélectionné dans le cytoplasme par un nombre limité de molécules Gag. Le complexe Gag – ARN nucléée ensuite l'assemblage viral au niveau de la membrane plasmique. Cependant, les paramètres spatio-temporels de la reconnaissance des ARNg et de l'assemblage viral restent incomplets [92].

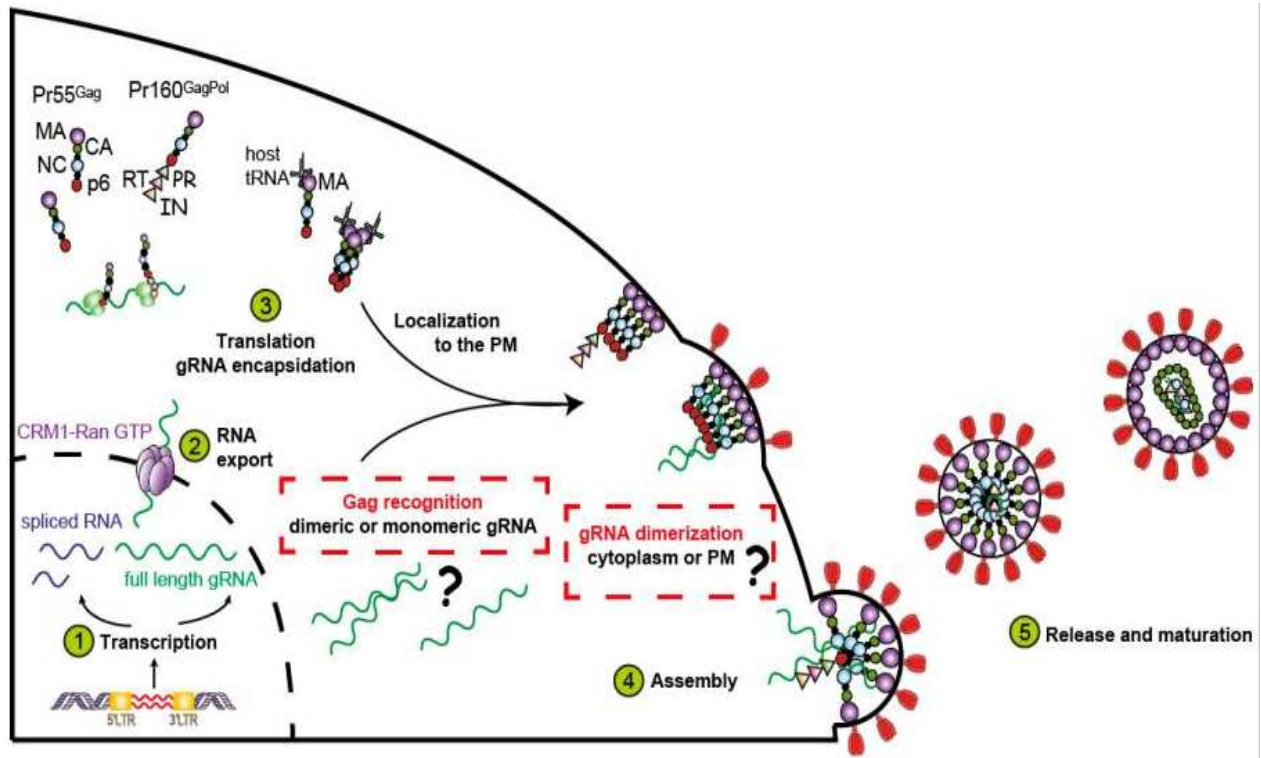


Figure 33 Phase tardive du cycle rétroviral mettant en évidence l'événement de dimérisation et la formation du complexe Gag – ARN [95]

L'ARN génomique complet (ARNg) ainsi que les ARN viraux simples et multi-épissés sont produits par la machinerie de la cellule hôte et exportés dans le cytoplasme. Deux copies d'ARN génomique (ARNg) sont encapsidées à l'intérieur de la particule virale nouvellement synthétisée sous forme de dimère.

L'interaction de Gag avec l'ARNg dans le cytoplasme assure son encapsidation spécifique. Le ciblage du complexe Gag – ARN vers la membrane plasmique (PM) est

favorisé par la liaison de l'ARN de transfert de l'hôte (ARN<sub>t</sub>) au domaine de la matrice Gag (MA). Étant donné que les paramètres spatio-temporels de ces événements associés restent flous, cette figure illustre les différentes possibilités [92].

### *3.6- Mécanisme oncogène*

Le cancer et l'infection à VIH sont inextricablement liés depuis le début de la pandémie de sida. Trois types de cancer, à savoir le sarcome de Kaposi (SK), le lymphome non hodgkinien (LNH) et le cancer invasif du col de l'utérus (CCI), se sont rapidement avérés avoir une incidence particulièrement plus élevée chez les personnes infectées par le VIH et, à des fins de surveillance épidémiologique, ils ont été classiquement désigné sous le nom de tumeurs malignes définissant le SIDA (ADM).

L'inclusion de l'ICC dans la liste des ADM a également permis de souligner l'importance de l'intégration des soins gynécologiques dans les services médicaux pour les femmes infectées par le VIH. Les facteurs menant à un risque accru de cancer chez les personnes infectées par le VIH restent mal compris. L'immunodéficience et la prévalence élevée des facteurs de risque de cancer traditionnels (par exemple, le tabagisme, l'infection par un virus oncogène) semblent être essentielles, alors que des preuves émergent que des effets pro-oncogènes directs du VIH, des voies inflammatoires et de la coagulation activées, et le cART la toxicité peut également contribuer. Il reste cependant difficile de savoir si ces facteurs agissent indépendamment ou en synergie [93].

#### *3.6.1-L'immunodéficience*

La relation étroite entre un nombre plus faible de CD4 + et un risque accru d'ADM est bien établie. De plus, il existe de plus en plus de preuves d'une relation inverse entre le nombre de CD4 + et le risque de NADM. Bien que des études antérieures qui utilisaient des mesures de CD4 + statiques n'étaient pas cohérentes en ce qui concerne cette relation, des études plus récentes qui utilisaient des mesures mises à jour dans le temps de la numération de CD4 + ont observé des associations entre une numération plus récente de CD4 + et un risque accru de d'une gamme de types de cancer spécifiques. Les personnes infectées par le VIH présentent un risque particulièrement élevé de NADM lié à une infection. De plus, les NADM liées à l'infection peut être diagnostiquée à des stades ultérieurs et peut être associée à une

morbidité et une mortalité élevées chez les personnes infectées par le VIH. D'autre part, le risque accru de NADM non lié à une infection observé chez les personnes ayant un nombre de cellules CD4 + plus faible est compatible avec une surveillance éventuellement altérée des cellules pré-malignes et malignes (ou avec une composante virale inconnue pour les types de cancer qui sont actuellement considérés comme non liés à l'infection).

Ainsi, l'immunodéficience associée au VIH semble exercer ses effets de prédisposition au cancer par le biais de deux mécanismes principaux:

- une réduction de la clairance et du contrôle de l'infection virale oncogène.
- une réduction de la surveillance immunitaire des cellules malignes [93].

### *3.6.2- Charge virale VIH et effets oncogènes directs du VIH*

Certaines études ont rapporté une association entre la réplication virale en cours et le risque de cancer. Dans un rapport, les niveaux cumulatifs et actuels d'ARN du VIH > 500 copies / mL étaient indépendamment associés à un risque accru d'ADM. Dans une autre étude, une relation directe a été trouvée entre le niveau actuel d'ARN du VIH et le risque de SK et de LNH, et entre la durée de l'ARN du VIH > 100 000 copies / mL et le risque de cancer anal. Des preuves se sont accumulées indiquant que le VIH lui-même, via les protéines tat et Vpr, peut avoir des effets pro-oncogènes directs. Les mécanismes potentiels sont multiples et complexes impliquant :

- une synergie avec d'autres virus pro-oncogènes
- une perturbation de la régulation du cycle cellulaire
- un blocage de la fonction du gène suppresseur de tumeur
- une promotion de l'instabilité chromosomique par l'inhibition de l'activité télomérase
- une altération de la fonction de réparation de l'ADN
- induction de l'angiogenèse tumorale
- un renforcement des effets des carcinogènes exogènes.[93]

### *3.7- Diagnostic et dépistage*

Le diagnostic de l'infection par le VIH-1 est basé sur la détection d'anticorps spécifiques, d'antigènes ou des deux, de nombreux kits commerciaux sont disponibles. Les tests sérologiques sont généralement utilisés pour le dépistage. Les tests rapides d'anticorps

anti-*VIH-1* sont disponibles, faciles à faire et fournissent des résultats en aussi peu que 20 minutes, permettant le prélèvement d'échantillons et un diagnostic correct lors de la même visite. Ces tests sont des outils importants pour la surveillance, et peuvent être effectués de manière fiable préférentiellement sur le plasma ou le sérum par des prestataires de soins de santé.

La préférence doit aussi être donnée à l'utilisation des tests de dépistage rapide du *VIH* au point de service (POCT), en particulier dans les contextes à ressources limitées, et aussi de plus en plus pour l'auto-dépistage. Ces tests reposent sur la détection d'anticorps spécifiques du *VIH*, ils sont sensibles aux IgM / IgG et approuvés au niveau national. On peut être sûr de poser un diagnostic de *VIH* à partir de résultats concordants dans un algorithme de test POC en série si la prévalence de l'infection dans la population testée est élevée ( $\geq 5\%$ ). Dans les populations à faible prévalence, le taux de faux positifs sera toujours plus élevé avec un test très sensible [94].

Les POCT ne permettent pas de diagnostiquer l'infection aiguë par le *VIH* (IAH) qui est définie comme la période précédant le développement d'anticorps détectables. L'IAH joue un rôle disproportionné dans les événements de transmission du *VIH*, et les études de modélisation épidémiologique, phylogénétique et mathématique suggèrent que l'IAH pourrait être responsable de 10% à 50% de toutes les transmissions du *VIH* variant selon le risque groupe et stade de l'épidémie. Idéalement, les personnes à haut risque ou présentant des symptômes évocateurs d'IAH devraient subir des tests de diagnostic supplémentaires en plus des tests d'anticorps anti-*VIH*, tels que les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et / ou *VIH* p24 *gag* protéine de noyau virale [95].

Les deux limites des tests sérologiques sont la détection de l'infection lors de la primo-infection en l'absence d'anticorps et chez les nourrissons de moins de 18 mois susceptibles de porter des anticorps maternels contre le *VIH-1*. Dans ces cas, la détection directe du virus est la seule option (par exemple, quantification de l'ARN viral ou de l'antigène p24 dans le sérum dénaturé par la chaleur).

À des fins de stadification, la mesure des cellules CD4 + et de la virémie est nécessaire. La charge virale plasmatique est largement utilisée pour surveiller le succès thérapeutique d'un traitement antirétroviral. Plusieurs tests disponibles dans le commerce

fournissent une quantification sensible des copies d'ARN du *VIH-1* plasmatique. Les nouvelles versions des tests Amplicor et Quantiplex (Roche, Indianapolis, IN, USA, et Bayer Diagnostics, Walpole, MA, USA, respectivement) ont surmonté les performances sous-optimales initiales pour les sous-types non-B. Alors que la charge virale détermine le taux de destruction du système immunitaire, le nombre de cellules CD4 + révèle le degré d'immunodéficience et est donc utilisé pour évaluer le stade de l'infection. La numération des cellules CD4 + ainsi que les manifestations cliniques (p. Ex., Survenue d'infections opportunistes) sont des critères clés pour la classification de la maladie *VIH-1*. L'analyse par cytométrie en flux est la méthode standard pour la quantification des cellules CD4 +.

Les méthodes standard de quantification de la charge virale et du nombre de cellules CD4 + nécessitent des infrastructures de laboratoire avancées, et les tests nécessitent qu'un échantillon soit testé dans un court laps de temps après le prélèvement. Ces exigences posent des défis pour les environnements aux ressources limitées. L'utilisation d'échantillons de sang séché a résolu certaines des difficultés associées au transport des échantillons nécessaires aux évaluations virologiques. Mesure de l'activité de la transcriptase inverse dans les échantillons de plasma, la simplification des méthodes d'amplification génique (par exemple, la technologie Taqman) et la quantification sur bandelettes de papier (dosages par bandelette) pourraient fournir des alternatives rentables pour l'avenir. De même, les systèmes basés sur le flux microcapillaire, les puces CD4 + ou le nombre total de blancs (déclenchement panleucocytaire) offrent des alternatives pour l'établissement du niveau d'immunodéficience dans les milieux à ressources limitées.

L'accès à des tests de dépistage du *VIH* précis reste essentiel pour orienter les PVVIH vers les programmes de traitement et les personnes séronégatives vers des stratégies de prévention appropriées.

### **3.8- Traitement**

Depuis le début des années 80, des progrès majeurs ont été réalisés dans le traitement des personnes vivant avec le *VIH*.

Le traitement antirétroviral avec des inhibiteurs nucléosidiques de la RT induit une pression de sélection dans les parties de la RT qui sont proches de la poche enzymatique dans une direction telle que l'enzyme de type sauvage est inhibée par les médicaments, et ainsi les

VIH porteurs de RT de type sauvage ne sont plus produit. Les souches de *VIH* avec une enzyme mutée résistante au médicament continueront de se répliquer et de s'adapter, et la plupart se répliqueront aussi rapidement que le virus de type sauvage. La thérapie antirétrovirale reste la meilleure option pour la suppression virale de longue durée et, par la suite, pour la réduction de la morbidité et de la mortalité. Cependant, les médicaments actuels n'éliminent pas l'infection par le *VIH-1* et un traitement à vie pourrait être nécessaire.

20 des 21 médicaments antirétroviraux actuellement approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis ciblent la transcriptase inverse virale ou la protéase. Huit analogues nucléosidiques / nucléotidiques et trois inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse inhibent la réplication virale après l'entrée dans la cellule mais avant l'intégration. Les comprimés combinés à dose fixe simplifient les schémas thérapeutiques en réduisant le fardeau quotidien des comprimés, et les médicaments à longue demi-vie permettent une administration une ou deux fois par jour. Huit inhibiteurs de protéase empêchent la maturation des virions entraînant la production de particules non infectieuses.

Le darunavir récemment approuvé est le premier de sa classe à conserver son activité contre les virus avec une sensibilité réduite aux inhibiteurs de protéase. L'enfuvirtide cible une région gp41 de l'enveloppe virale et arrête le processus de fusion avant que la cellule ne soit infectée. Le développement de nouveaux antirétroviraux se concentre sur les molécules qui ciblent l'entrée, la transcription inverse, l'intégration ou la maturation. Des composés qui ont été conçus pour inhiber les virus résistants sont nécessaires de toute urgence car de nombreux patients traités au cours des dernières décennies abritent des souches virales avec une sensibilité réduite à de nombreux sinon à tous les médicaments disponibles.

*Tableau VII: Médicaments antirétroviraux actuellement approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis[89]*

|                                | Entrée      | Transcriptase inverse                           |            |                | Protéase              |
|--------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|------------|----------------|-----------------------|
|                                |             | Nucléoside                                      | Nucléotide | Non nucléoside |                       |
| Comprimés simples              | Enfuvirtide | Abacavir                                        | Ténofovir  | Délaviridine   | (Fos) -Amprénavir     |
|                                |             | Didanosine                                      |            | Efavirenz      | Atazanavir            |
|                                |             | Emtricitabine                                   |            | Névirapine     | Darunavir             |
|                                |             | Lamivudine                                      |            |                | Indinavir             |
|                                |             | Stavudine                                       |            |                | Nelfinavir            |
|                                |             | Zalcitabine                                     |            |                | Ritonavir             |
|                                |             | Zidovudine                                      |            |                | Saquinavir            |
|                                |             |                                                 |            |                | Tripanavir            |
| Comprimés combinés à dose fixe |             | Abacavir / lamivudine (Epzicom)                 |            |                | Lopinavir / ritonavir |
|                                |             | Zidovudine / lamivudine (Combivir)              |            |                |                       |
|                                |             | Ténofovir / emtricitabine (Truvada)             |            |                |                       |
|                                |             | Abacavir / lamivudine / zidovudine (Trizavir)   |            |                |                       |
|                                |             | Ténofovir / emtricitabine / éfavirenz (Atripla) |            |                |                       |

Le but du traitement antirétroviral est de réduire la morbidité et la mortalité généralement associées à l'infection par le *VIH-1*. Une combinaison de trois médicaments actifs ou plus est nécessaire pour atteindre cet objectif chez la plupart des patients. Un traitement efficace ramène à des taux de renouvellement presque normaux des populations de lymphocytes T CD4 + et CD8 +. Des médicaments puissants mais bien tolérés avec des demi-vies longues et des schémas simplifiés améliorent les options pour les interventions chimiothérapeutiques de première et de deuxième intention.

Un taux élevé de réplication virale, une faible fidélité de la transcription inverse et la capacité de recombinaison sont les caractéristiques virales qui conduisent à la diversité des espèces du *VIH-1* (quasi-espèces) chez les individus infectés de manière chronique. Cette forte variabilité génétique a justifié les traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART). En combinant plusieurs agents antirétroviraux puissants, la réplication virale est supprimée à des niveaux si bas que l'émergence de variants du *VIH-1* résistants aux

médicaments a été, sinon empêchée, du moins retardée. Ce faisant, le nombre de lymphocytes T CD4 + augmente, conduisant à un degré de reconstitution immunitaire qui est suffisant pour inverser l'immunodéficience cliniquement apparente. L'introduction généralisée du HAART dans les pays industrialisés a entraîné une diminution frappante de la morbidité et de la mortalité.

Un ensemble de critères composés de la concentration de virémie plasmatique, du nombre absolu ou relatif de cellules CD4 + et des manifestations cliniques est utilisé pour recommander l'instauration du HAART. Les avantages du traitement l'emportent clairement sur les effets secondaires potentiels chez les patients présentant des signes cliniques d'immunodéficience (par exemple, des maladies définissant le SIDA) ou avec des nombres de CD4 + inférieurs à 200 par  $\mu\text{L}$  (recommandation du US Department of Health and Human Services, octobre 2005). Cependant, le meilleur moment pour commencer le traitement reste controversé chez les patients asymptomatiques avec une déplétion modeste des lymphocytes T CD4 + (par exemple, plus de 350 par  $\mu\text{L}$ ) et des niveaux modestes de virémie (par exemple, moins de 100 000 copies par ml).

Pour les personnes vivant avec le VIH qui ont accès à ces médicaments, ces schémas ont prolongé leur espérance de vie. En 1981 et 1982, lorsque les premiers patients atteints du sida ont été vus aux États-Unis, la durée médiane de survie d'une personne atteinte du sida était de 1 à 2 ans. En revanche, pour une personne de 20 à quelques ans infectée par le VIH et traitée aujourd'hui par une association de thérapie antirétrovirale (TAR), l'espérance de vie projetée est de  $\approx 53$  ans. Cette réalisation majeure résulte de partenariats public-privé entre les universités, l'industrie, le gouvernement américain, les collaborateurs internationaux et la communauté touchée. Selon de récents rapports du Programme commun des Nations Unies sur le VIH / sida (ONUSIDA) et en grande partie grâce aux efforts du Plan d'urgence du président Américain pour la lutte contre le sida et du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, 19,5 millions de personnes sont recevant désormais des TARV vitaux (représentant 53% de toutes les personnes vivant avec le VIH dans le monde), et les décès liés au sida ont été réduits de moitié depuis 2005. L'augmentation du nombre de personnes vivant avec le VIH qui reçoivent un traitement antirétroviral nécessitera une optimisation continue des schémas thérapeutiques et la mise en œuvre de stratégies pour

assurer un diagnostic rapide, l'accès au traitement antirétroviral, l'observance des traitements médicamenteux et la rétention dans les soins.

### ***3.9-Résistance aux médicaments***

Au cours des 4 dernières décennies, la mise en œuvre des modalités de traitement a fait face à plusieurs défis. Les défis ont été associés à des toxicités médicamenteuses, à une adhésion irrégulière à des schémas thérapeutiques complexes, à la résistance aux médicaments, à la décision de commencer le traitement, à la fatigue de la pilule et à un accès limité au traitement par des populations particulières.

Malgré ces progrès précieux dans la prévention de l'infection à *VIH*, plusieurs défis ont été rencontrés dans la mise en œuvre optimale de ces modalités. Ces défis comprennent les barrières structurelles, juridiques et sociales qui se traduisent par des inégalités d'accès et de recours au dépistage et au traitement du VIH; manque de rétention dans les soins; réseaux sociaux; stigmatisation et discrimination; mauvaise adhérence à la PrEP; accès limité aux populations spéciales [96].

L'émergence d'une résistance aux médicaments reste la raison la plus courante d'échec du traitement. Des effets secondaires médicamenteux ou des interactions médicamenteuses peuvent conduire à des concentrations médicamenteuses sous-optimales, entraînant un rebond viral. La résistance virale a été décrite à tous les médicaments antirétroviraux et pose donc un grave problème clinique et de santé publique. Les sous-types de VIH-1 diffèrent dans la séquence des mutations menant à la résistance aux médicaments, et certains polymorphismes naturels pourraient en fait moduler la résistance. Le *VIH-1* pharmacorésistant est transmissible et peut être détecté chez jusqu'à 20% des personnes nouvellement infectées dans les pays disposant d'un large accès aux antirétroviraux. La prévalence de la résistance aux médicaments dans la population non traitée reste faible dans les régions où l'accès au traitement est limité.

Les interventions à court terme basées sur les antirétroviraux sont efficaces dans la prévention de la transmission mère-enfant. Cependant, ces interventions pourraient entraîner des variantes virales résistantes aux médicaments chez la mère, le bébé ou les deux. Environ la moitié des femmes qui ont reçu une dose de névirapine pour prévenir la transmission mère-enfant portent des virus résistants aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

inverse (INNTI). Ces virus résistants se répliquent efficacement et peuvent être transmis par le lait maternel, et les populations résistantes mineures présentes longtemps après l'intervention peuvent éventuellement diminuer l'efficacité des schémas thérapeutiques ultérieurs basés sur les INNTI. L'association de zidovudine de courte durée, de lamivudine et de névirapine prévient la transmission péripartum tout en réduisant le risque de virus résistants à la névirapine.

### *3.10- Prévention*

#### *3.10.1 Transmission mère-enfant*

La prévention de la transmission mère-enfant a connu des progrès dans les contextes industrialisés et à ressources limitées. La transmission intrapartum a été réduite en augmentant l'accès à des interventions telles qu'une dose de névirapine à la mère et au nouveau-né. Les préoccupations concernant les souches virales résistantes aux médicaments ont conduit à plusieurs essais avec des traitements combinés pour réduire la transmission pendant la période intrapartum. Dans certains contextes, l'accouchement électif par césarienne peut réduire davantage la transmission du VIH-1 pendant la période intrapartum, mais les avantages de l'intervention pourraient être compensés par une septicémie post-partum et une augmentation de la mortalité maternelle.

Comme le *VIH-1* peut être transmis par l'allaitement, une alimentation de remplacement est recommandée dans de nombreux contextes. L'utilisation de préparations pour nourrissons dans ces circonstances, et l'allaitement exclusif avec sevrage abrupt est une option pour réduire la transmission. Une nouvelle intervention potentielle encore en cours de test est l'utilisation quotidienne d'antirétroviraux pendant l'allaitement. Une plus grande attention commence à se concentrer sur la mère enceinte, en particulier l'instauration d'un traitement antirétroviral chez les mères ayant un faible taux de CD4 + pendant la grossesse et par la suite. Seules des données limitées sont disponibles concernant la santé des enfants non infectés nés de mères séropositives.

#### *3.10.2 Transmission sexuelle*

La réduction de la transmission hétérosexuelle est cruciale pour le contrôle de l'épidémie dans de nombreuses régions du monde. La prévention passe par la réduction du

nombre d'actes sexuels discordants ou la réduction de la probabilité de transmission du VIH-1 dans les actes sexuels discordants. Le premier peut être atteint par l'abstinence et les relations sexuelles entre individus séronégatifs concordants. L'abstinence et les relations monogames à vie peuvent ne pas être des solutions adéquates pour de nombreuses personnes et, par conséquent, plusieurs interventions visant à réduire le risque de transmission par acte sexuel discordant sont en cours de tests cliniques. Les préservatifs masculins et féminins constituent une option de prévention éprouvée et abordable. En combinaison, ces options sont aussi plus communément appelées l'approche ABC (abstinence, être fidèle, utilisation du préservatif).

D'autres interventions de prévention biomédicale comprennent la circoncision masculine, les antirétroviraux pour la prévention (p. Ex., Pré-exposition ou post-exposition), le traitement chimioprophylactique du virus de l'herpès simplex-2 (*HSV-2*).

### *3.10.3 Circoncision masculine*

Les résultats de l'un des trois essais indépendants de phase III de circoncision masculine en cours en Afrique du Sud, au Kenya et en Ouganda ont contribué à dissiper une partie de l'ambivalence autour de l'effet protecteur de la circoncision masculine. Les résultats de l'essai sud-africain montrent un effet protecteur de 60% de la circoncision masculine. Le mécanisme possible tient au fait que le prépuce possède des glandes apocrines qui sécrètent des lysozymes mais aussi des cellules de Langerhans exprimant le CD4 et d'autres récepteurs. Ces cellules dendritiques spécifiques de la peau peuvent absorber le virus et on pense qu'elles jouent un rôle dans le transport du virus vers les cellules T sensibles. Les études d'immunofluorescence de la muqueuse du prépuce suggèrent que ces tissus pourraient être plus sensibles à l'infection par le VIH-1 que la muqueuse cervicale. Les résultats de cet essai de validation de principe doivent être comparés aux preuves des deux essais encore en cours au Kenya et en Ouganda, et aux données d'acceptabilité, au changement de comportement après la circoncision, aux taux de complications chirurgicales et à la logistique de la mise en œuvre des procédures avant la formulation de la politique et un accès à grande échelle comme stratégie de prévention.

#### *3.10.4-Prophylaxie pré-exposition (PrEP)*

C'est une autre stratégie précieuse de prévention du VIH. Les résultats de plusieurs essais cliniques clés, ont démontré que l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil pris en une seule pilule par jour est ≈95% efficace pour prévenir l'acquisition du VIH. Bien que la PrEP soit très efficace en tant qu'intervention de prévention, elle est actuellement sous-utilisée aux États-Unis et dans le monde; ainsi, les responsables de la santé publique du monde entier doivent continuer à développer, optimiser et mettre en œuvre des stratégies de prévention du VIH pour les personnes à risque de contracter le VIH. Des essais cliniques dans plusieurs pays évaluent des approches alternatives pour atténuer les problèmes d'observance des schémas de prévention quotidiens par voie orale; ces approches comprennent des médicaments antirétroviraux injectables à action prolongée tels que le cabotégavir et d'autres agents à action prolongée ainsi que le transfert passif d'anticorps [97].

En plus des preuves récentes selon lesquelles le microbiote vaginal associé à la vaginose bactérienne (BV) peut métaboliser le ténofovir et réduire son efficacité, d'autres études mettent également en évidence la relation entre une flore vaginale anormale et un risque accru du VIH. La forte prévalence des infections vaginales telles que la vaginose bactérienne (30–50%), la candidose vulvo-vaginale (10–13%) et le trichomonas vaginalis (7–23%) chez les femmes africaines est associée à un risque substantiel de contracter le VIH-1. D'où la nécessité de maintenir des niveaux élevés d'observance, en particulier en présence de BV [98].

#### *3.10.5-Traitement en tant que prévention : TasP*

Des progrès substantiels ont également été accomplis dans l'élaboration de stratégies de prévention de la transmission / acquisition du VIH, au-delà des interventions disponibles depuis le début de l'épidémie de sida. L'essai clinique du HIV Prevention Trials network 052, qui a impliqué 1 763 couples sérodiscordants pour le VIH dans 9 pays, a clairement validé le concept de traitement en tant que prévention en tant que stratégie efficace de prévention du VIH. Les premiers résultats de cette étude clinique marquante ont montré une réduction de 96% de la transmission du VIH (de 350–550 à <250 cellules T CD4 + /  $\mu$ L) lorsque le partenaire infecté par le VIH a commencé le TAR précocement. Ces résultats ont été

confirmés dans 4 ans plus tard et ont en outre démontré les avantages du TAR suppressif dans la prévention de la transmission du *VIH* pendant l'activité sexuelle. Des études ont démontrés qu'après ≈58 000 actes sexuels sans condom parmi les couples sérodiscordants pour le *VIH*, aucune transmission liée au *VIH* n'a eu lieu pendant que le partenaire infecté par le *VIH* recevait un TAR suppressif. En outre, les résultats de l'étude Opposites Attract (358 couples sérodiscordants pour le *VIH* en Australie, en Thaïlande et au Brésil) n'ont récemment indiqué aucune transmission du *VIH* parmi 591 années-couple de suivi lorsque le partenaire infecté par le *VIH* avait une charge virale indétectable (résultats basés sur 16889 actes de relations sexuelles anales sans préservatif).

Ensemble, ces études démontrent que lorsque le TAR supprime efficacement la charge virale d'une personne à des niveaux indétectables, le risque de transmission sexuelle du *VIH* à un partenaire sexuel non infecté est essentiellement nul. Ces essais cliniques ont fourni les preuves scientifiques cruciales de la récente déclaration de consensus selon laquelle indétectable = intransmissible est réalisable si la charge virale d'une personne vivant avec le *VIH* et recevant un TAR est indétectable. Les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis ont récemment déclaré: «Lorsque le TAR entraîne une suppression virale, définie comme étant inférieure à 200 copies / ml ou à des niveaux indétectables, il empêche la transmission sexuelle du *VIH*». Pour mener à bien la stratégie indétectable = intransmissible dans le monde entier, il faudra que toute personne infectée par le *VIH* reçoive un traitement antirétroviral et que sa charge virale soit réduite à un niveau indétectable.

#### *3.10.6- Prophylaxie post-exposition (PPE)*

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un mois de triple TAR comme prophylaxie post-exposition (PPE) [95].

La PPE est une intervention d'urgence pour interrompre l'acquisition du *VIH* résultant d'une exposition à du sang infecté par le *VIH* ou à des liquides organiques potentiellement infectieux. Il s'agit d'une gestion globale qui comprend les premiers soins, le conseil, l'évaluation des risques, les analyses de laboratoire pertinentes basées sur le consentement éclairé de la source et de la personne exposée; en fonction de l'évaluation des risques, de la fourniture de TAR à court terme, du suivi et du soutien.

Une forme importante de PPE est la PPE suite à une exposition sexuelle potentielle (PEPSE) qui pourrait être due à une exposition sexuelle non protégée, une exposition sexuelle impliquant un préservatif brisé ou glissé, une agression sexuelle, etc. Il n'est pas possible, pour des raisons éthiques, de mener des essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo pour PEPSE. Cependant, des données pertinentes pour les lignes directrices PEPSE sont disponibles à partir de modèles de transmission animale, d'essais cliniques périnataux, d'études observationnelles de travailleurs de la santé recevant une prophylaxie après des expositions professionnelles, et d'études d'observation et de cas d'utilisation de PEPSE.

Selon lignes directrices NACO 2014 pour la prophylaxie post-exposition, la PEP devrait idéalement être commencée dans les 2 h mais certainement dans les 72 h et poursuivie pendant 28 jours. Le schéma ARV est composé principalement de 2 INTI et d'un troisième agent (inhibiteur de protéase ou inhibiteur d'intégrase) : Ténofovir (300 mg) + 3TC (300 mg) + éfavirenz (600 mg) une fois par jour pendant 28 jours [98].

### 3.11-Vaccins

Un vaccin sûr, protecteur et peu coûteux serait le moyen le plus efficace et peut-être le seul pour enrayer la pandémie de *VIH*.

Malgré des recherches intensives, le développement d'un tel candidat vaccin reste difficile à atteindre. Les problèmes de sécurité interdisent l'utilisation de virus vivants atténués comme immunogène. De nombreuses approches différentes avec des technologies recombinantes ont été suivies au cours des deux dernières décennies.

Initialement, les efforts se sont concentrés sur la génération d'anticorps neutralisants avec une enveloppe monomère recombinante gp<sub>120</sub> (AIDSVAX) comme immunogène. Ce vaccin n'a pas induit d'anticorps neutralisants et, sans surprise, les essais de phase III n'ont pas montré de protection. La neutralisation du *VIH-1* à médiation par anticorps est compliquée par la diversité génétique élevée des régions Env variables, des épitopes masqués par un bouclier glucidique (glycosylation) et des contraintes conformationnelles ou énergétiques. Puisque les réponses des lymphocytes T CD8 contrôlent dans une certaine mesure la réplication virale in vivo, le développement récent de vaccins s'est concentré sur le déclenchement de réponses immunitaires cellulaires. Surmonter l'immunité préexistante contre les vecteurs immunogènes incompétents de réplication (par exemple, adénovirus recombinant de type 5) est l'un des

défis. Les études d'innocuité et d'immunogénicité utilisant des vecteurs vaccinaux défectueux pour la réplication se poursuivent après que des études préliminaires chez des primates non humains aient montré une certaine protection. Le système immunitaire ne parvient généralement pas à éliminer spontanément le *VIH-1* et les vrais corrélats de la protection restent mal définis. Cependant, la croyance générale est que les approches visant à susciter une immunité à la fois humorale et à médiation cellulaire sont les plus prometteuses pour prévenir ou au moins contrôler l'infection rétrovirale [86].

### ***3.12- Fin à la pandémie de VIH***

Contrairement à la satisfaction des besoins de la personne vivant avec le *VIH* ou à risque d'infection par le *VIH*, parvenir à mettre fin à la pandémie du *VIH* / sida en tant que phénomène épidémiologique nécessite une approche quelque peu différente. Selon les dernières statistiques de l'ONUSIDA, en 2016, il y a eu 1,8 million de nouvelles infections à *VIH*, 1,0 million de décès dus au sida et 36,7 millions de personnes vivant avec le *VIH*. En 2014, dans le but de mettre fin à la pandémie, l'ONUSIDA a publié les objectifs 90-90-90 pour l'intensification du traitement anti-*VIH* d'ici 2020. Ces objectifs signifient que 90% des personnes vivant avec le *VIH* ont eu leur infection diagnostiquée, 90% de ceux qui ont reçu un diagnostic reçoivent un TAR et 90% de ceux qui reçoivent un TAR ont réussi à supprimer le virus. En chiffres réels, ces objectifs se traduisent par 33,0 millions de personnes séropositives recevant un diagnostic, 29,7 millions de personnes sous TAR et 26,8 millions de personnes sous TAR avec suppression du virus.

Les exercices de modélisation parrainés par l'ONUSIDA prévoient la fin de la pandémie de *VIH* / sida d'ici 2030 si les cibles 90-90-90 sont atteintes d'ici 2020 et les cibles 95-95-95 sont atteintes avec une diminution à 200000 nouvelles infections chez les adultes par an. Bien que des progrès substantiels aient été accomplis, certains pays atteignant les objectifs 90-90-90 et 53% de toutes les personnes vivant avec le *VIH* ayant accès au traitement antirétroviral en 2016, une lacune mondiale critique en matière de traitement du *VIH* demeure: sur les 36,7 millions de personnes infectées par le *VIH*, environ 17,2 millions ne reçoivent pas de traitement antirétroviral. Parmi ceux qui reçoivent un traitement antirétroviral, le virus est supprimé dans seulement 44%. En outre, l'objectif accéléré, convenu par l'Assemblée générale des Nations Unies de réduire le nombre de nouvelles infections à *VIH* à moins de 500 000 par

an d'ici 2020 et 200 000 par an d'ici 2030, n'est pas atteint et est largement hors de l'objectif. Toutes les sous-populations doivent être incluses dans ce ciblage. Plus précisément, l'ONUSIDA note que de 2010 à 2016, la baisse annuelle moyenne de l'incidence du *VIH* dans le monde n'était que de 2,3%. L'ONUSIDA a récemment publié sa feuille de route pour la prévention du *VIH* 2020, qui décrit un plan d'action en 10 points axé sur la nécessité de prendre des mesures au niveau des pays pour parvenir à une réduction de 75% des nouvelles infections à *VIH* et la réalisation au niveau national de cet objectif spécifique des 90 -90-90 cibles.

D'un point de vue théorique, l'objectif de mettre fin à la pandémie de *VIH* / SIDA est réalisable; cependant, il faudra des ressources supplémentaires et durables pour mettre à disposition les progrès scientifiques déjà existants aux niveaux local, régional, national et mondial. D'un point de vue pratique, la réalisation de cet objectif sera un défi de taille. À cet égard, les éléments essentiels de l'effort visant à atteindre cet objectif des plus ambitieux seraient probablement le développement d'un vaccin contre le *VIH* moyennement efficace ainsi que la mise en œuvre optimale des modalités de traitement et de prévention existantes. Alors que les personnes vivant avec le *VIH* ou à risque de contracter le *VIH* qui ont accès au traitement et à la prévention continuent de bénéficier des fruits des progrès scientifiques, nous ne devons pas détourner notre regard ou renoncer à notre poursuite de l'objectif ultime de mettre fin à l'épidémie en tant que catastrophe sanitaire mondiale [97].

#### **4-SARS-CoV-2**

Les *CoV* ont été reconnus comme des «nouveaux virus des voies respiratoires» il y a plus d'un demi-siècle. Le titre a été conféré en 1962, à la suite de l'examen d'échantillons prélevés sur des individus qui avaient manifesté des symptômes d'infection des voies respiratoires. Au départ, ils n'étaient pas considérés comme hautement pathogènes pour l'homme. C'est cependant jusqu'en 2002 que les *CoV* sont apparus sous la forme de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) dans l'État du Guangdong en Chine. Près d'une décennie plus tard, un autre *CoV* hautement pathogène est apparu dans les pays du Moyen-Orient, ce qui a également conduit à des symptômes respiratoires sévères d'apparition aiguë. L'espèce alors

nouvelle a été nommée Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (*MERS-CoV*) [99].

Le *SRAS-CoV-2* appartient à la famille des Coronaviridae des virus à ARN non rétroviraux, qui présentent un génome à ARN simple brin de sens positif. Cette grande famille de virus présente une diversité génétique et clinique interspécifique importante. En effet, de nombreux Coronaviridae se présentent sous forme de coryza léger, tandis que d'autres, comme le *SRAS-CoV-1* et le *SRAS-CoV-2*, peuvent se présenter sous forme de pneumopathie mortelle.

Les virus à ARN non rétroviraux se présentent généralement sous forme d'infection aiguë, caractérisée par une réplication et une excrétion virales rapides, suivies d'une phase de récupération où l'individu élimine le virus et développe une immunité contre la réinfection pendant des périodes de temps variables. Afin d'être maintenus dans une population, la plupart de ces virus à ARN ont développé des stratégies pour empêcher l'éradication:

- i) l'infection par les muqueuses, où une immunité durable est plus difficile à obtenir;
- ii) des taux de mutation élevés qui conduisent à une variabilité antigénique, permettant ainsi à certaines particules virales d'échapper à l'immunité acquise;
- iii) la capacité d'infecter plusieurs espèces, permettant ainsi l'existence de réservoirs à partir desquels l'infection peut se perpétuer;
- iv) développement de mécanismes spécifiques permettant une infection persistante chez certains individus (par exemple, hépatite C ou maladie de Borna [100]).

L'infection à la source des cas originaux était liée au marché de gros des fruits de mer. Puisqu'il existe une similitude entre le *SARS-CoV-2* et le *Bat-CoV RaTG13* (un gène détecté à partir d'une chauve-souris), les chercheurs ont supposé que la chauve-souris est un hôte initial. Les études suivantes ont suggéré le porc ou le pangolin comme hôte intermédiaire possible. Le référentiel animal de *COVID-19* est probablement un serpent. Il semble que l'infection ait d'abord été transmise par des agents zoonotiques (de l'animal à l'homme). Malgré la fermeture du marché des fruits de mer, les taux de patients infectés ont augmenté, ce qui indique une transmission interhumaine.

#### 4.1-Epidémiologie

En regardant les grandes pandémies de virus respiratoires, nous sommes principalement exposés au virus de la grippe, aux pandémies survenues en 1918, 1957, 1968 et 2009, et diverses théories prédisent que la prochaine pandémie de cette catégorie d'infections respiratoires se produira entre 2020 et 2050 et être capable de provoquer une épidémie humaine [101], cela s'est vraiment produit en fin décembre 2019 à Wuhan, en Chine où plusieurs patients ont reçu un diagnostic de pneumonie virale, désormais connue sous le nom de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). Par la suite, un grand nombre de cas de la maladie résidaient à Wuhan ou se rendaient en ville.

Les chercheurs ont pu obtenir la séquence génomique du 2019 □ nCoV en effectuant un lavage bronchoalvéolaire et une culture des poumons des patients et en effectuant des analyses phylogénétiques du génome et en étudiant la relation évolutive entre le 2019 □ nCoV et d'autres coronavirus, ils ont trouvé l'origine de 2019□ nCoV et son histoire évolutive. La séquence génomique 2019 □ nCoV obtenue auprès des patients a montré que 98,99% de leurs séquences génétiques correspondaient. Le génome présente également une similitude de 88% avec le génome du coronavirus chauve-souris-SL-CoVZC45 qui est apparu à Zhoushan, en Chine, mais avec le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), 79% et 50% étaient similaires, respectivement. Également par modélisation d'homologie, un modèle pour le récepteur du virus a été obtenu, qui, en comparant les modèles d'homologie, a conclu que malgré les différences dans certains acides aminés, la structure des domaines attachés au récepteur à 2019-nCoV et *SARS-CoV* était similaire. La protéine de pointe (S) du SRAS-CoV est essentielle pour entrer dans la cellule hôte. La sous-unité Spike S1 contient le domaine de liaison au récepteur (RBD). Le virus *SRAS-CoV* utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour se lier à la cellule hôte, qui contient une diversité de cellules épithéliales respiratoires, de macrophages alvéolaires et de monocytes [101].

Au 18 avril 2020, le roman *SRAS-CoV-2* est apparu dans les sept continents et a affecté 213 pays et territoires avec 2.121.675 cas confirmés et un taux de mortalité de 6,7%. Le

continent africain est le dernier et le moins touché à ce jour par la pandémie du *COVID-19* [102].

|    | Pays                                                                                               | Morts   | Rétablis  | Cas confirmés |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|---------------|
| 1  |  États-Unis       | 248 672 | 4 293 640 | 11 357 322    |
| 2  |  Inde             | 130 993 | 8 335 109 | 8 912 907     |
| 3  |  Brésil           | 166 699 | 5 358 299 | 5 911 758     |
| 4  |  France           | 46 346  | 148 669   | 2 087 183     |
| 5  |  Russie           | 33 619  | 1 465 051 | 1 954 912     |
| 6  |  Espagne          | 41 688  | 150 376   | 1 510 023     |
| 7  |  Royaume-Uni      | 52 839  | 3 148     | 1 414 359     |
| 8  |  Argentine        | 36 106  | 1 148 833 | 1 329 005     |
| 9  |  Italie           | 46 464  | 457 798   | 1 238 072     |
| 10 |  Colombie         | 34 381  | 1 118 902 | 1 211 128     |
| 11 |  Mexique         | 99 026  | 757 951   | 1 011 153     |
| 12 |  Pérou          | 35 271  | 867 306   | 938 268       |
| 13 |  Allemagne      | 13 138  | 537 347   | 843 757       |
| 14 |  Iran           | 42 461  | 570 774   | 788 473       |
| 15 |  Afrique du Sud | 20 432  | 696 820   | 754 256       |

*Figure 34 Les quinze pays les plus durement touchés par l'épidémie [80]*

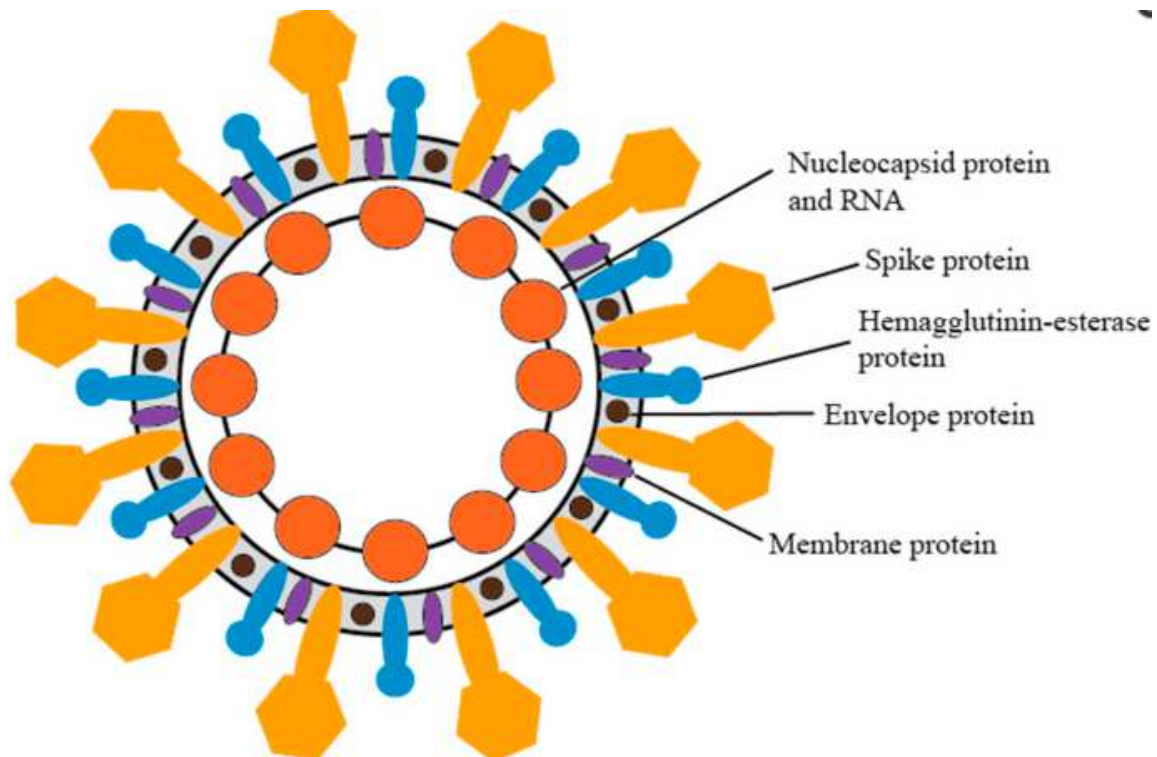
#### 4.2- Classification

Le CoV se trouve dans le monde entier chez l'homme et de nombreuses espèces animales différentes. Ils sont classés dans la sous-famille des Orthocoronaviridae (ordre: Nidovirales, subordination: Cornidovirineae, famille: Coronaviridae), et peuvent être groupé en 4 genres, y compris les  $\alpha$ - /  $\beta$ - /  $\gamma$ - /  $\delta$ -CoV et les  $\alpha$ - et  $\beta$ -CoV peuvent infecter les mammifères, tandis que les  $\gamma$ - et  $\delta$ -CoV infectent principalement les oiseaux.

Les *CoV* sont des virus enveloppés avec une membrane lipidique dérivée de la cellule hôte, dans laquelle les protéines de surface virales sont incorporées. Les protéines qui dépassent de la membrane virale (en particulier la protéine spike [S]) confèrent à ces pathogènes leur aspect caractéristique de halo au microscope électronique, ce qui a conduit au nom corona (latin: guirlande, couronne).

Tous les *CoV* ont en commun que leur génome est sous la forme d'un acide ribonucléique simple brin (ARN) à polarité positive, ce qui signifie que la séquence de base de l'ARN est dans l'orientation 5' → 3' et correspond à l'ARN messager postérieur (ARNm). Avec une longueur de 26,4 à 31,7 kilobases, le génome du *CoV* est le plus grand génome à ARN de tous les virus à ARN connus.[103]

Le *SRAS-CoV-2* est composé de cinq protéines :



*Figure 35 Structure du virus SRAS-CoV-2[82/*

*Tableau VIII: Les cinq protéines composant le SRAS-CoV-2[82]*

| Nom de la protéine                                  | Contraignant                                                            | Rôle                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Protéine Spike (S)</b>                           | Utilise une séquence de signaux N-terminaux pour accéder à l'ER         | Médie l'attachement aux récepteurs de l'hôte                                                                          |
| <b>Protéine de nucléocapside (N)</b>                | Lie le génome viral dans une conformation de type perles-sur-une-chaîne | Relie le génome viral au complexe réplicase-transcriptase; conditionne le génome encapsulé en particules virales      |
| <b>Protéine d'enveloppe (E)</b>                     | Une protéine transmembranaire avec une activité de canal ionique        | Facilite l'assemblage et la libération du virus; impliqué dans l'activité des canaux ioniques                         |
| <b>Protéine membranaire (M)</b>                     | Se lie à la nucléocapside                                               | Favorise la courbure de la membrane                                                                                   |
| <b>Protéine dimère hémagglutinine-estérase (HE)</b> | Lie les acides sialiques aux glycoprotéines de surface                  | Pensé pour améliorer l'entrée des cellules médiées par la protéine S et la propagation du virus à travers la muqueuse |

#### **4.3-Transmission**

La transmission du virus d'homme à homme se produit principalement par contact étroit. La courte distance entre les individus dans des contacts sociaux étroits permet aux gouttelettes respiratoires de la personne infectée, libérées par la toux et les éternuements, d'atteindre d'autres personnes à proximité. Ceci est similaire à la transmission de la grippe et d'autres infections respiratoires. [99]

L'ARN du *SRAS-COV-2* a été récupéré dans des échantillons d'air prélevés dans les services des hôpitaux et à l'extérieur des bâtiments hospitaliers, en plus faibles quantités dans les échantillons extérieurs, par rapport à l'intérieur.

Sur la base des résultats disponibles, l'air devrait être considéré comme une voie de transmission majeure, en particulier compte tenu de certaines procédures générant des aérosols effectuées dans les établissements de santé.

La persistance du *SRAS-CoV-2* dans l'air a été mise en évidence dans les services de l'hôpital de Wuhan le long de l'épidémie de *COVID-19* (de 1 à 113 copies / m<sup>3</sup>), bien que le virus n'ait pas été détecté suite à la réduction du nombre de patients affectés et à l'application de procédures de désinfection plus rigoureuses [104].

Les gouttelettes respiratoires (liées aux activités respiratoires humaines telles que parler, tousser et éternuer) et le contact direct sont les voies de transmission les plus probables, mais certains cas montrent d'autres modes de transmission comme; transmission fécale-orale, transmission fomite (transfert d'un virus via un objet), transmission périnatale (intra-utérine) [105].

#### 4.4-Pathogénèse

Au départ, le virus interagit avec des cellules humaines sensibles qui présentent des récepteurs distincts pour la protéine virale Spike. Après avoir réussi son entrée, le génome à base d'ARN commence à se répliquer et à exprimer des séquences spécifiques qui aboutissent à la production de protéines accessoires utiles; faciliter l'adaptation du *CoV* à son hôte humain. Des modifications de la constitution génétique résultant de la recombinaison, de l'échange, de l'insertion ou de la suppression de gènes sont fréquemment signalées parmi les *CoV* [99].

Des mécanismes variables pourraient être impliqués dans le processus de pathogénèse. Par exemple, le *SRAS-CoV* se lie à l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine I (ACE2). En revanche, le *MERS-CoV* est plus enclin à fixer le récepteur cellulaire de la dipeptidyl peptidase 4. Suite à une cascade de signaux après la liaison, le génome viral est injecté avec succès dans la cellule cible. L'ARN génomique qui régule l'expression des polyprotéines structurales et non structurales, est polyadénylé et encapsulé. Ces protéines sont ensuite clivées par certaines protéases qui présentent une activité de type chymotrypsine. Grâce à la réplication et à la transcription, le complexe protéique résultant stimule la production d'ARN de sens négatif ou d'ARN (-). Les ARN de pleine longueur (-) produits par réplication sont finalement utilisés comme modèles pour la génération d'ARN de sens positif ou d'ARN (+). Toutes les protéines structurales sont ensuite traduites à partir d'un sous-ensemble de 7 à 9 ARN sous-génomiques, qui sont des produits de transcription discontinus. Le complexe protéique résultant est assemblé pour envelopper le génome viral, créant ainsi une nucléocapside dans le processus, qui bourgeonnera dans la lumière du réticulum endoplasmique pour finalement terminer le cycle intracellulaire. Les virions nouvellement formés sont ensuite expulsés de la cellule infectée par exocytose.

Les *CoV* libérés par la suite sont désormais capables d'infecter un large spectre de cellules humaines, y compris les cellules pulmonaires, rénales, hépatiques, intestinales et des voies respiratoires inférieures, ainsi que les lymphocytes T, la Figure 25 présente un schéma de la structure virale et du mécanisme d'entrée du *SRAS-CoV-2*[99].

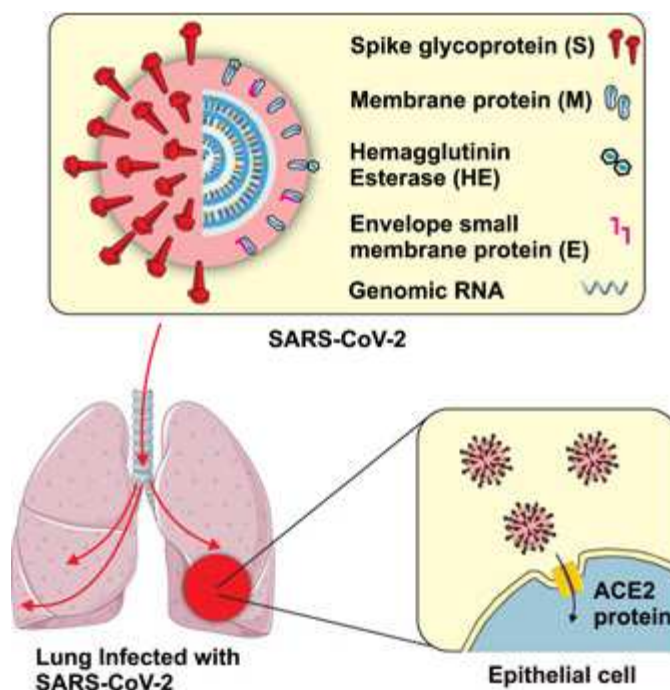


Figure 36 Schéma de la structure virale et du mécanisme d'entrée du *SRAS-CoV-2*[76]

#### 4.5-Mécanisme oncogène

Il a été démontré que certains Coronaviridae présentent une infection persistante de l'hôte. Bien qu'une telle capacité pour le *SRAS-CoV-2* n'ait pas encore été prouvée, il faut envisager l'excrétion de matériel génétique viral qui persiste longtemps après la résolution de la maladie aiguë (et une RT-PCR négative) comme preuve d'une réinfection ou d'une réactivation de infection latente. Le *SRAS-CoV-2* semble avoir un tropisme vis-à-vis de l'endothélium, ce qui peut faciliter la persistance dans les tissus qui ne figurent pas principalement dans la symptomatologie typique du *COVID-19*. Il faut également noter que des cas d'atteinte du système nerveux central avec RT-PCR positive dans le liquide céphalo-rachidien ont été décrits, augmentant la possibilité d'une infection persistante dans les territoires immunitaires privilégiés où l'évasion immunitaire est plus facile.

Les mécanismes oncogènes possibles du *SRAS-CoV-2* sont :

Un mécanisme primaire peut concerner la perturbation quantitative et qualitative des protéines suppressives de tumeur telles que pRb. Il a été montré que l'endoribonucléase Nsp15 du *SRAS-CoV-1* à la fois régule à la baisse et altère la fonction pRb, et favorise sa dégradation par la voie ubiquitine-protéasome. Une étude a démontré que ces changements favorisaient la prolifération cellulaire en raison de la perte d'inhibition du contact cellule-cellule. Bien que ces données ne soient pas encore répliquées pour le *SARS-CoV-2*, la structure de l'endonucléase NSP15 est hautement conservée car elle partage 88% d'homologie et une structure quaternaire identique à celle du *SARS-CoV-1*. Ainsi, des effets similaires de l'endonucléase *SARS-CoV-2* NSP15 sur pRb sont attendus. En même temps, la destruction de la protéine suppresseur de tumeur p53 semble être favorisée par le *SRAS-CoV-1*. Bien que cela n'ait pas encore été démontré dans le *SRAS-CoV-2*, cela pourrait s'avérer être une contribution supplémentaire au risque cancérogène.

Un mécanisme secondaire peut conduire à la cancérogenèse est le stress oxydatif. L'une des caractéristiques de l'infection par le *SRAS-CoV-2* semble être l'internalisation virale par liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Cette carboxypeptidase est un régulateur clé de la voie rénine-angiotensine-aldostérone, favorisant la conversion de l'angiotensine II en angiotensine-1,7. Cela confère à ACE2 un rôle anti-hypertenseur, anti-inflammatoire, anti-fibrotique et anti-oxydant. Lorsqu'il est lié à la protéine de pointe du *SRAS-CoV-2*, ACE2 est internalisé mais pas activé. Ainsi, la liaison du *SRAS-CoV-2* peut épuiser l'ACE2 à la surface cellulaire, contribuant à un déséquilibre qui favorise l'action pro-inflammatoire et oxydante de l'angiotensine II. On pense également que le macrophage pourrait être un acteur important dans le *COVID-19* aigu, grâce à une production importante de cytokines et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En effet, la réponse inflammatoire, la tempête de cytokines et le stress oxydatif peuvent être la cause du syndrome de détresse respiratoire aiguë, plutôt que des dommages cytopathiques viraux directs. Une troisième source de ROS peut provenir du traitement, car les volumes courants élevés et la FiO<sub>2</sub> pendant la ventilation mécanique sont associés à une augmentation des dommages oxydatifs dans les tissus pulmonaires.

Le stress oxydatif est reconnu à la fois comme un initiateur et un promoteur de la carcinogenèse, par l'action mutagène directe des ROS, la promotion des cassures d'ADN simple et double brin, la réticulation de l'ADN et l'inhibition des mécanismes de réparation des mésappariements d'ADN. De plus, grâce à des interactions avec les voies de signalisation intracellulaires, les ROS peuvent favoriser la prolifération, l'invasion tissulaire, l'angiogenèse, la survie des cellules cancéreuses et même la chimiorésistance[100].

Les effets à long terme des pandémies mondiales sur la morbidité et la mortalité ne peuvent être négligés. Bien que l'on ignore encore beaucoup de choses concernant l'infection par le *SRAS-CoV-2*, les indications empiriques de réinfection / réactivation et les preuves d'une infection persistante due à des virus étroitement apparentés soulèvent l'hypothèse des conséquences possibles à long terme de l'infection par le *SRAS-CoV-2*. L'un des plus pertinents, basé sur les connaissances physiopathologiques, est le risque de néoplasmes malins qui pourraient devenir un problème de santé publique dans les décennies à venir. Une enquête plus approfondie est nécessaire dans les années à venir pour clarifier ce risque. Il sera également important de surveiller les patients «guéris» pour une éventuelle réactivation virale. La RT-PCR en série pourrait être proposée à une cohorte de patients au fil du temps pour déterminer clairement si le *SRAS-CoV-2* persistant est effectivement possible et la fréquence de ce phénomène. De plus, in vitro et des études animales sur le potentiel mutagène direct du *SRAS-CoV-2* doivent être effectuées, mais l'interprétation doit être prudente, car une grande partie des dommages à l'ADN provient d'une réponse immunitaire soutenue. L'examen des hôtes naturels des Coronaviridae zoonotiques étroitement apparentés peut également éclairer cette question. Bien que des réponses définitives ne soient pas disponibles, les patients affectés par le *COVID-19* doivent maintenir un suivi à long terme car la possibilité de complications tardives ne peut pas encore être exclue [100].

Une étude menée à Wuhan, en Chine, a suggéré que les patients cancéreux présentaient une augmentation du taux de mortalité due à l'infection *COVID-19* ainsi qu'un développement de complications à la suite d'infections sévères qui ont conduit à des hospitalisations et dans certains cas à une ventilation. De même, une autre étude a montré que la pneumonie à coronavirus entraînait une mortalité de

24% chez les personnes atteintes de cancer tandis qu'une mortalité de 3% était observée chez les patients non cancéreux. Au fil des ans, des rapports ont montré que le système immunitaire des patients cancéreux subit d'énormes altérations en raison des divers schémas thérapeutiques qu'ils reçoivent. Par exemple, l'utilisation de corticostéroïdes et d'autres agents immunosuppresseurs réduit la capacité du système immunitaire à combattre les infections et, en tant que tel, le patient est plus sujet aux infections. La plupart des agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie ont la capacité de provoquer une suppression de la moelle osseuse qui pourrait finalement entraîner une thrombocytopénie et une neutropénie, ce qui rend les patients cancéreux plus sensibles aux infections. Il a également été rapporté que la radiothérapie endommageait les lymphocytes, entraînant une lymphopénie [106].

#### **4.6- Manifestations cliniques**

Il est essentiel d'être conscient des manifestations cliniques du *COVID-19*, même si les symptômes ne sont pas spécifiques.

Les symptômes courants sont la fièvre, la toux non productive et la myalgie ou la fatigue, la numération leucocytaire normale ou diminuée et les signes radiographiques de pneumonie. Au début, les gens peuvent se plaindre de diarrhée et de nausées. Les maux de tête, les étourdissements, les douleurs abdominales, sont quelques-uns des symptômes les moins courants. Les soins intensifs sont nécessaires pour les patients âgés ou les patients susceptibles de présenter des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les troubles cérébro-vasculaires.

Les problèmes subséquents pendant l'hospitalisation sont principalement le syndrome respiratoire aigu (SDRA), l'arythmie et le choc. Selon les observations scientifiques. Un autre symptôme courant chez les patients est la lymphopénie qui peut être un problème grave pendant l'hospitalisation, il peut donc y avoir une corrélation entre la lymphopénie et la gravité ou la mortalité de la maladie[105].

Un petit nombre de patients ont même développé une hémoptysie. Et d'autres sont restés asymptomatiques, bien qu'ils aient été testés positifs pour la maladie. Selon plusieurs études, l'infection par le *SRAS-CoV-2* chez les personnes âgées, en particulier la communauté

masculine, est plus susceptible d'entraîner des lésions alvéolaires graves et une insuffisance respiratoire. Parfois, la maladie peut être mise en évidence par une histoire naturelle fulminante, évoluant rapidement vers un dysfonctionnement des organes, voire la mort dans les cas critiques. Le dysfonctionnement d'organe comprend des conditions telles que le choc, le SDRA, les lésions cardiaques aiguës et les lésions rénales aiguës. D'un point de vue de laboratoire, la lymphopénie, la thrombocytopénie, le temps de prothrombine (TP) altéré et les taux sériques élevés de CRP figurent parmi les résultats qui peuvent être rapportés chez les patients atteints de COVID-19 [99].

#### *4.7- Diagnostic*

Un diagnostic correct de *COVID-19* est posé sur la base des critères suivants, qui ont été récemment suggérés sur la base des investigations initiales:

- Signes et symptômes cliniques
- Antécédents de voyage ou de contact étroit avec des personnes suspectées d'être infectées
- Résultat de test positif pour le pathogène
- Résultats pathologiques sur les images CT.

Le dépistage rapide des patients présentant des symptômes respiratoires aigus, le lancement d'un programme de quarantaine approprié et le développement de mesures thérapeutiques ont été suggérés comme stratégie prioritaire pour contrôler la propagation du COVID-19 [99].

Le CDC a exigé que le dépistage du *SRAS-CoV-2* soit effectué uniquement en consultation avec un fournisseur de soins de santé agréé, sur les personnes présentant des symptômes du *COVID-19*. Il a recommandé le test d'acide nucléique sur les échantillons des voies respiratoires supérieures prélevés par écouvillons. Les échantillons nasopharyngés (NP) sont le choix préféré pour les tests *SARS-CoV-2* sur écouvillon, suivis des échantillons oropharyngés (OP).

La flambée actuelle du nombre de patients présentant des symptômes de *COVID-19* réduit la disponibilité des agents de santé et de l'équipement de protection individuelle approprié nécessaire pour effectuer des prélèvements NP ou OP. Compte tenu de ces pénuries, et depuis juin 2020 le CDC a approuvé la collecte sur site d'auto-écouvillons des patients pour

les écouvillons nasaux à mi-cornet et les écouvillons des narines antérieures (nasales). Les écouvillons nasaux auto-collectés sont moins invasifs et plus confortables que les écouvillons NP prélevés par un professionnel de la santé. À mesure que la pandémie s'aggrave, de nombreux échantillons prélevés seront des prélèvements nasaux à mi-cornet ou nasaux. Les lavages / aspirations nasopharyngées et nasaux sont collectés à l'aide de seringues remplies de solution saline ou d'une aspiration mécanique pour collecter les échantillons [105].

Le *SRAS-CoV-2* et ses biomarqueurs pertinents peuvent être trouvés dans plusieurs types d'échantillons en plus des prélèvements NP, OP et nasaux, tels que les échantillons respiratoires inférieurs et sanguins. Des tests sur d'autres types d'échantillons peuvent être nécessaires en fonction de l'objectif du test, de la variabilité de l'état du patient (c.-à-d. L'intubation) ou de la nécessité d'un nouveau test après un résultat négatif [105].

La Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) est une méthode moléculaire couramment utilisée pour le diagnostic. Les autres méthodes présentent quelques défauts: la détection des anticorps est la moins sensible et la culture virale prend plus de temps.

La Commission nationale de la santé et de la santé de Chine recommande la tomodensitométrie (tomodensitométrie) comme principal moyen de diagnostic car la RT-PCR peut comporter des erreurs dans les échantillons. Les tests radiologiques sont importants pour la détection précoce de la maladie. Les tomodensitogrammes thoraciques imagés chez des patients atteints de *COVID-19* sont à large spectre, mais les résultats réguliers de la tomodensitométrie thoracique sont la distribution bilatérale des ombres inégales et de l'opacité du verre dépoli.

Les types d'échantillons cliniques pour les tests de diagnostic sont :

**1. Échantillons des voies respiratoires supérieures** : L'objectif principal de la collecte d'échantillons des voies respiratoires supérieures est de collecter directement le virus *SRAS-CoV-2* et les cellules infectées. La plupart des techniques de prélèvement sur écouvillon des voies respiratoires supérieures impliquent l'insertion d'un écouvillon dans une narine ou dans la bouche à l'endroit souhaité.

Selon la technique et l'emplacement de l'écouvillon, l'écouvillon peut être maintenu en place, tourné ou frotté contre le tissu environnant jusqu'à ce qu'un échantillon suffisant ait été

absorbé. Pour la plupart des écouvillons des voies respiratoires supérieures, le CDC recommande que les échantillons soient prélevés avec des écouvillons floqués stériles et conservés dans des tubes stériles contenant des milieux de transport viral (VTM ou UTM).

**2.Échantillons des voies respiratoires inférieures :** Lorsque cela est possible, le CDC recommande aux prestataires de soins de santé de prélever également des échantillons des voies respiratoires inférieures, qui peuvent être des échantillons précieux pour diagnostiquer la *COVID-19* dans les cas graves.

Il existe trois types d'échantillons des voies respiratoires inférieures:

1. les expectorations.
2. l'aspiration trachéale.
3. le liquide de lavage bronchoalvéolaire (BAL).

Les échantillons d'expectorations doivent être prélevés sur des patients présentant une toux profondément productive, mais ils ne doivent jamais être induits. Une étude récente a montré que lorsqu'ils sont produits naturellement, les expectorations sont un spécimen plus robuste pour le diagnostic que les prélèvements de gorge. Les techniques d'aspiration trachéale et de prélèvement d'échantillons de fluide BAL impliquent de rincer la trachée ou une petite section pulmonaire avec une solution saline et de l'aspirer pour analyse. Ces méthodes sont assez invasives et ne doivent être utilisées que si cela est cliniquement indiqué.

**3.Sang total, sérum et plasma :** Des échantillons de sang total sont prélevés par un professionnel de la santé en insérant une aiguille dans une veine et en collectant directement le sang total dans un tube stérile. Ces échantillons peuvent être conservés sous forme de sang total, de sérum ou de plasma. En général, il est recommandé que le sang total soit transformé en sérum ou plasma pour le stockage dans le cas d'une analyse ultérieure [105].

#### **4.8-Traitement**

Après avoir mené de nombreux tests pour déterminer l'efficacité du sulfate de chloroquine (CQ) et du sulfate d'hydroxychloroquine (HCQ), ils sont actuellement utilisés comme médicaments de traitement de première intention dans la plupart des pays. La chloroquine est un ancien médicament utilisé contre le paludisme, peu coûteux et sans danger pour les patients âgés. Selon des études, par rapport à la CQ, la HCQ a moins d'effets

secondaires lors d'une utilisation à long terme, moins d'interactions médicamenteuses et peut être utilisée à des doses plus élevées. Il est possible qu'une association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine puisse avoir un effet positif, en particulier dans les cas graves.

Malgré l'efficacité de ces deux médicaments dans le processus de récupération, il peut y avoir des effets secondaires, notamment des réponses gastro-intestinales, un risque d'arythmies cardiaques et un risque de lésions rétinienne; surtout avec une utilisation à long terme.

Un certain nombre d'autres médicaments ont été déclarés sûrs et efficaces par des essais contrôlés randomisés. En voici un aperçu :

*Tableau IX: Médicaments antiviraux potentiels pour le traitement expérimental du COVID-19[78]*

| <b>Médicament</b>               | <b>Activité</b>                                                                                      | <b>Efficacité</b>                                                                                  | <b>Le mécanisme d'action du médicament dans COVID-19</b>                                                                                                                    |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kaletra (lopinavir / ritonavir) | Utilisé pour traiter l'infection à VIH                                                               | 400 mg / 100 mg deux fois par jour                                                                 | 400 mg / 100 mg deux fois par jour                                                                                                                                          |
| Chloroquine                     | Inhiber la quinone réductase 2 utilisée pour traiter l'infection palustre                            | 200 mg, trois fois par jour pendant 10 jours                                                       | Bloquer l'infection virale en augmentant le pH endosomique nécessaire à la fusion virus / cellule, interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SRAS-CoV |
| Remdesivir (GS-5734)            | Un inhibiteur de l'adénosine nucléotidique analogue de RdRp                                          | 10 mg / kg pendant 12 jours                                                                        | Un nouvel analogue nucléotidique contre les virus à ARN simple brin tels que les coronavirus                                                                                |
| IFN-alpha                       | Utilisé pour traiter l'infection par le VHB                                                          | 5 millions d'U ou dose équivalente à chaque fois, deux fois / jour                                 | Un médicament antiviral à large spectre                                                                                                                                     |
| Umifénovir (Arbidol)            | Utilisé pour traiter l'infection par le virus de la grippe                                           | 200 mg à chaque fois, trois fois / jour                                                            | Inhiber l'entrée virale dans les cellules cibles et stimuler la réponse immunitaire                                                                                         |
| Oseltamivir (Tamiflu)           | Utilisé pour traiter l'infection par le virus de la grippe                                           | 75 mg toutes les 12 heures                                                                         | Inhibiteurs de la neuraminidase                                                                                                                                             |
| Ribavirine                      | Utilisé pour traiter l'infection par le RSV, l'hépatite C et certaines fièvres hémorragiques virales | 500 mg à chaque fois, 2 à 3 fois / jour en association avec IFN- $\alpha$ ou lopinavir / ritonavir | Un nucléoside guanosine synthétique qui interfère avec la synthèse de l'ARNm viral                                                                                          |
| Teicoplanine                    | Un antibiotique glycopeptidique utilisé pour traiter une infection bactérienne à Gram positif        | Pour inhiber 50% des virus (IC50) in vitro était de 1,66 $\mu$ M                                   | Inhibition du clivage à pH bas de la protéine de pointe virale et de la poursuite du cycle de réplication du virus                                                          |
| Favipiravir (FPV)               | Utilisé pour traiter de nombreuses infections virales à ARN                                          | 600 mg deux fois par jour                                                                          | Inhibition de la RdRp virale                                                                                                                                                |

Le remdesivir est un nouvel agent antiviral en cours d'examen qui inhibe la réplication virale par arrêt prématuré de la transcription de l'ARN et est capable d'affecter un large éventail de virus à ARN. Plusieurs essais cliniques ont indiqué l'efficacité du Remdesivir dans la procédure de traitement.

Les corticostéroïdes inhibent les réponses immunitaires et la clairance des agents pathogènes malgré la suppression de l'inflammation pulmonaire. Il n'y a aucune raison fondée sur des preuves de considérer les corticostéroïdes comme utiles dans le processus de traitement, mais plutôt, ils sont plus susceptibles d'être nocifs. Les recommandations provisoires de l'OMS sur la prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère (publiées le 13 mars 2020) suggèrent de ne pas utiliser de corticostéroïdes en cas de suspicion d'infection par le *SRAS-CoV-2*, sauf dans des circonstances exceptionnelles, en particulier les cas graves, qui doivent être prescrits avec soins.

Certains médicaments sont toujours à l'étude comme les médicaments anti-grippaux, l'umifénovir, l'oseltamivir et les traitements utiles pour le *SRAS* et le *MERS* [105].

#### 4.9-Développement des vaccins

Au cours des six derniers mois, diverses agences gouvernementales, des sociétés pharmaceutiques ainsi que des universitaires ont continué à travailler sans relâche pour garantir la mise au point d'un vaccin efficace et sûr. Les diverses stratégies de conception et de développement de vaccins contre le *SRAS-CoV2* ont été basées sur des plates-formes vaccinales préexistantes, explorant les avantages offerts par ces différentes plates-formes. L'OMS au 24 juillet 2020 a signalé 25 vaccins candidats dans les essais cliniques et 140 candidats supplémentaires au stade préclinique. En raison du rôle vital que joue la protéine S dans le *SRAS-CoV2* dans le processus d'infection, la plupart des stratégies de développement de vaccins ont exploré l'induction d'anticorps neutralisants contre la protéine S virale, empêchant ainsi l'absorption de l'ACE dans l'hôte. Certaines études se sont également concentrées sur l'utilisation d'adjuvants vaccinaux pour améliorer l'immunogénicité des vaccins et également augmenter l'indice thérapeutique. Ceci est particulièrement important chez les personnes immunodéprimées ainsi que chez les personnes âgées. La possibilité de survenue d'une immunopathologie cellulaire et d'un rehaussement dépendant des anticorps a constitué le principal problème de sécurité dans le développement de vaccins contre le *SRAS-*

CoV-2. Cela ne fait que caractériser les immenses efforts déployés dans le domaine du développement de vaccins pour lutter contre la pandémie émergente.

#### *4.9.1. Vaccins recombinants*

Ceux-ci sont fabriqués à partir de virus génétiquement modifiés tels que l'adénovirus, le poxvirus, le virus de la rougeole [109] , [110] . Les virus sont utilisés pour délivrer des gènes codant pour un antigène spécifique du pathogène. La possibilité de développement d'une immunité contre le vecteur qui à son tour pourrait empêcher la réponse spécifique de l'antigène lorsqu'une dose de rappel ultérieure est administrée a conduit à la conception de ces vaccins sous forme de vaccins à dose unique [111] , [112] .

L'Université d'Oxford avec AstraZeneca a actuellement développé un vaccin vecteur adénovirus, le ChAdOx1nCoV-19. Ce candidat est fondamentalement un vecteur viral non réplicatif codant pour la protéine S du SARS-CoV2 et il est administré en deux doses avec la dose de rappel administrée 28 jours après la première. Le ChAdOx1nCoV-19 est administré par voie intramusculaire. Le résultat de l'essai clinique de phase 1/2 mené entre le 23 avril 2020 et le 21 mai 2020 a indiqué que le ChAdOx1nCoV-19 présentait un profil de sécurité acceptable et conduisait à l'induction de réponses humorales et cellulaires. Ces résultats très prometteurs ont conduit aux essais de phase 3 en cours du candidat [113] .

#### *4.9.2. Vaccins d'acide nucléique*

Ce type de vaccin utilise des protéines spécifiques avec des propriétés immunogènes significatives de l'organisme pathogène. Ces protéines sont délivrées à l'aide de séquences d'ADN plasmidique ou d'ARN ou de réplicons viraux [101] , [102] . Lors de l'administration de ces vaccins, l'acide nucléique est absorbé par une cellule et initiera la synthèse de la protéine pathogène. Le système immunitaire de l'hôte reconnaît cette protéine comme étrangère et génère une réponse immunitaire comme il le ferait pour l'infection vivante du pathogène. L'avantage majeur de ce type de vaccin est qu'il permet une manipulation aisée de l'antigène [103]. Le processus de production de ce type de vaccin pourrait être synthétique, supprimant ainsi le risque de manipulation d'organismes pathogènes nocifs. Cependant, en raison du fait que l'acide nucléique est très fragile, ce type de vaccin nécessite généralement un processus de chaîne du froid pour le stockage ainsi que la distribution [103] .

Le BNT162 est un programme de vaccination développé par BioNTech, une société allemande en collaboration avec Pfizer. Ce programme a conçu quatre vaccins candidats qui représentent différents formats d'ARNm ainsi que des antigènes cibles. Le BNT126b1, l'un de ces candidats, est une vaccination à l'ARNm modifié par un nucléoside formulé par des nanoparticules lipidiques qui code un domaine de liaison au récepteur de la protéine S SARS-CoV2 trimérisé. Semblable à de nombreux autres candidats vaccins à base d'acide nucléique, le BNT126b1 est administré par voie intramusculaire et est administré en deux doses, la deuxième dose étant administrée après 21 jours de la première. Le rapport de l'étude de phase 1/2 visant à déterminer la sécurité ainsi que l'immunogénicité de BNT162b1 a montré que ce candidat présentait une immunogénicité robuste et un profil de sécurité acceptable [106].

#### **4.10-Patients récupérés du covid 19**

Les critères suivants doivent être remplis pour qu'un patient puisse quitter l'hôpital ou sortir de la quarantaine:

- ❖ Avoir été apébrile pendant au moins 3 jours consécutifs.
- ❖ Rémission de la détresse respiratoire.
- ❖ Régression des infiltrations / consolidations sur les images tomodensitométriques thoraciques.
- ❖ Deux rapports négatifs consécutifs de test RT-PCR effectués à au moins 1 jour d'intervalle.

Malgré ces critères soigneusement formulés, une étude a rapporté des résultats positifs au test RT-PCR 5 à 13 jours après la sortie de l'hôpital pour des patients atteints de *COVID-19*, qui répondaient à tous les critères ci-dessus avant de quitter l'hôpital. Ces découvertes sont importantes en ce qu'elles impliquent la légère possibilité que même un patient complètement rétabli puisse encore être un porteur silencieux du virus. Compte tenu de cet incident, les critères actuels de sortie de l'hôpital devront peut-être être reconsidérés [99].



L'augmentation du fardeau du cancer est due à plusieurs facteurs, notamment la croissance démographique et le vieillissement, ainsi qu'à l'évolution de la prévalence de certaines causes de cancer associées au développement social et économique. Cela est particulièrement vrai dans les économies à croissance rapide, où l'on observe une évolution des cancers liés à la pauvreté et aux infections vers des cancers associés aux modes de vie plus typiques des pays industrialisés [51].

Les fractions attribuables à la population fournissent une évaluation quantitative précieuse de l'impact de différents facteurs dans la causalité du cancer et sont donc utiles pour hiérarchiser les stratégies de lutte contre le cancer et ainsi l'intervention humaine peut être plus efficace que sur les agents infectieux eux même. Cependant, ils ne devraient pas être utilisés pour indiquer le pourcentage de cancers qui peuvent actuellement être évités par des moyens pratiques sans référence aux sections individuelles qui traitent de certaines des incertitudes impliquées. En outre, la quantification de l'impact probable des interventions préventives nécessite une modélisation de scénario assez complexe, y compris la spécification de distributions réalistes de la population des facteurs de risque, et la durée du changement, ainsi que les périodes latentes entre l'exposition et le résultat, et le taux de changement après modification du niveau d'exposition [50].

La croissance de notre connaissance de la biologie du cancer a conduit à des progrès remarquables dans la prévention, la détection précoce et le traitement du cancer. Les scientifiques ont appris plus sur le cancer au cours des deux dernières décennies que ce qui avait été appris au cours des siècles précédents. Cela ne change pas le fait, cependant, que toutes les connaissances scientifiques sont basées sur les connaissances déjà acquises par le travail acharné et la découverte de nos prédécesseurs - et nous savons qu'il reste encore beaucoup à apprendre [11].



## RESUME

**Titre : Infections à virus et bactéries et risque de cancers**

**Auteur : Tazi Chaimae**

**Rapporteur : Dr Sekhsokh Yassine**

**Mots clés :** virus, cancer, infection, bactérie, prévention, vaccin

L'origine du cancer remonte à l'époque de la Grèce Antique lorsque Hippocrate (460-377 avant J-C) a été le premier à comparer l'aspect du cancer à celui du crabe, les siècles se sont succédés et une croissance de notre connaissance de la biologie a permis de donner une définition plus précise au cancer comme étant le résultat de la division incontrôlée de cellules anormales.

L'apparition du cancer est due à l'interaction de plusieurs facteurs cancérogènes chimiques, physiques, génétiques et biologiques ainsi que des facteurs liés au mode de vie. Le CIRC estime qu'un cas de cancer sur cinq dans le monde est causé par une infection, la plupart étant causée par des virus. Ces cancers sont des problèmes de santé publique particuliers pour les pays en développement, ainsi que pour les populations mal desservies et immunodéprimées des pays développés. Les agents infectieux étudiés sont : *virus de l'immunodéficience humaine, papillomavirus humain, SARS COV 2, Helicobacter pylori*.

Les cancers liés aux infections continuent à impacter l'incidence du cancer et l'accroissement de l'hésitation vis-à-vis de la vaccination pourrait en quelque sorte freiner le progrès accompli pour réduire le fardeau du cancer associé au *VPH*, tandis que pour les autres cancers liés aux infections ils restent fortement évitables par des mesures de préventions appropriées.

## ABSTRACT

**Title : Viral and bacterial infections and cancer risk**

**Author: Tazi Chaimae**

**Reporter : Dr SEKHSOKH Yassine**

**Keywords : virus, cancer, infection, bacterium, prevention, vaccine**

The origin of cancer dates back to the time of ancient Greece when Hippocrates (460-377 B.C.) was the first to compare the appearance of cancer to that of crab, centuries followed one another and a growth in our knowledge of the biology of cancer was enough to give a clear definition to cancer. It is nowadays well known that cancer is the result of the uncontrolled division of abnormal cells.

Cancer is due to interactions between chemical, physical, genetic, biological factors as well as lifestyle. IARC estimates that one in five cases of cancer worldwide is caused by infection, most of which is caused by viruses. These cancers are particular public health problems for developing countries, as well as for underserved and immunocompromised populations in developed countries. The infectious agents being studied are: *human immunodeficiency virus*, *human papillomavirus*, *VOC SARS 2*, *Helicobacter pylori*.

Infection-related cancers continue to have an impact on cancer incidence and the increasing reluctance to vaccinate could in some way slow the progress that is being made to reduce the burden of *HPV*-related cancer, while for other infection-related cancers they remain highly preventable through appropriate preventive measures.

## الملخص

**العنوان :** الالتهابات الفيروسية والبكتيرية وخطر الإصابة بالسرطان

**الكاتب :** التازي شيماء

**المقرر:** الدكتور سخسوخ ياسين

**الكلمات الرئيسية:** الفيروس الوقاية، التسرطن، التعفن ، البكتيريا

يعود مرض السرطان إلى عصر الحضارة اليونانية حيث كان العالم والفيلسوف (أبقراط) 733-064 قبل الميلاد أول من قارن ظهور مرض السرطان في الجسد البشري بشكل سرطان البحر وبعد مرور عدة قرون نمت معرفتنا ببيولوجيا السرطان واستطاع الانسان إيجاد تعريف دقيق للسرطان على أنه نتيجة للانقسام غير المنضبط للخلايا غير الطبيعية. يرجع ظهور السرطان إلى تفاعل العديد من العوامل الكيميائية والفيزيائية والجينية والبيولوجية المسببة للسرطان بالإضافة إلى عوامل أخرى مرتبطة بنمط حياة الأفراد. تقدر الوكالة الدولية لبحوث السرطان أن السبب الرئيسي لخمس حالات مرضى السرطان في جميع أنحاء العالم هو الالتهابات الفيروسية والبكتيرية. تعد البلدان النامية الأكثر تخوفا من هذا النوع من السرطانات نظرا لتفشي العديد من الفيروسات والبكتيريا المسؤولة عن ظهور السرطان أما بالنسبة للبلدان المتقدمة فيعد السكان الذين يعانون من نقص في الخدمات ونقص المناعة الأكثر تعرضا لهذا النوع الخاص من السرطان.

الفيروسات التي تم الاستناد عليها في هذه الدراسة هي فيروس نقص المناعة البشرية، فيروس الورم الحليمي البشري، هيليكوباكتر بيلوري، السارس كوف 2.

تتفك هذه الفيروسات والبكتيريا من رفع مستويات حالات السرطان في العالم وقد يؤدي التجنب المتزايد للتلقيح ضد فيروس الورم الحليمي البشري بطريقة ما إلى إبطاء التقدم المحرز في تقليل عبء السرطان على أنظمة الصحة في العالم بأسره بينما بالنسبة لأنواع السرطان الأخرى المرتبطة بالعدوى فيمكن الوقاية منها بدرجة كبيرة من خلال التدابير الوقائية المناسبة.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Health, I.n.d.c.a.N.I.o. *What is cancer ?* . Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>.
2. Tashiro, H. and M.K. Brenner, *Immunotherapy against cancer-related viruses*. Cell Res, 2017. **27**(1): p. 59-73.
3. White, M.K., J.S. Pagano, and K. Khalili, *Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms*. Clin Microbiol Rev, 2014. **27**(3): p. 463-81.
4. Vineis, P., *Definition and classification of cancer: monothetic or polythetic?* Theor Med, 1993. **14**(3): p. 249-56.
5. Jayr, C. and J. Muret, *Mécanismes de l'oncogénèse et principe des traitements anticancéreux : implication pour l'anesthésiste*. Le Praticien en Anesthésie Réanimation, 2010. **14**(6): p. 347-366.
6. Arnold-Forster, A., *A pathology of progress? Locating the historiography of cancer*. Br J Hist Sci, 2016. **49**(4): p. 627-634.
7. Ribatti, D., G. Mangialardi, and A. Vacca, *Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination*. Clin Exp Med, 2006. **6**(4): p. 145-9.
8. Courtneidge, S.A. and B.G. Neel, *Genetic and cellular mechanisms of oncogenesis*. Current Opinion in Genetics & Development, 2007. **17**(1): p. 1-2.
9. O.M.S, O.M.d.l.S.; Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>.
10. Léon Perlemuter, J.Q., Gabriel Perlemuter, Béatrice Amor, Lucien Aubert, Laurence Pitard, *Cancérologie et hémopathie soins infirmiers*. 2001.
11. Society, L.é.d.c.m.e.é.d.l.A.C. *Signes et symptômes du cancer*. 11 août 2014 Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/signs-and-symptoms-of-cancer.html>.
12. Sa, G. and T. Das, *Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death*. Cell Div, 2008. **3**: p. 14.
13. R. Mertelsmann, M.E., D. P. Berger, *Précis d'hématologie et d'oncologie*. Vol. 1011 pages. 31 janvier 2011.
14. Anne Stoeber-Delbarre, M.S., Carla Estaquio, *BAROMÈTRE CANCER : REPRÉSENTATIONS DES SOINS ET INFORMATION SUR LE CANCER ET SES FACTEURS DE RISQUE*. 2015, Institut National Du Cancer.
15. Parkin, D.M., L. Boyd, and L.C. Walker, *16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010*. Br J Cancer, 2011. **105 Suppl 2**: p. S77-81.

16. McGuinn, L.A., et al., *Cancer and environment: definitions and misconceptions*. Environ Res, 2012. **112**: p. 230-4.
17. Peters, C.E., et al., *Occupational Exposure to Diesel and Gasoline Engine Exhausts and the Risk of Kidney Cancer in Canadian Men*. Ann Work Expo Health, 2018. **62**(8): p. 978-989.
18. Taxell, P. and T. Santonen, *Diesel Engine Exhaust: Basis for Occupational Exposure Limit Value*. Toxicol Sci, 2017. **158**(2): p. 243-251.
19. Yue, S., et al., *Relationships between lung cancer incidences and air pollutants*. Technol Health Care, 2017. **25**(S1): p. 411-422.
20. Xing, D.F., et al., *Spatial association between outdoor air pollution and lung cancer incidence in China*. BMC Public Health, 2019. **19**(1): p. 1377.
21. Gharibvand, L., et al., *The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study*. Environ Health Perspect, 2017. **125**(3): p. 378-384.
22. Santé, O.m.d.l., *Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air : particules, ozone, dioxyde d'azote et dioxyde de soufre*. 2005.
23. Del Pup, L., et al., *Endocrine disruptors and female cancer: Informing the patients (Review)*. Oncol Rep, 2015. **34**(1): p. 3-11.
24. Mallozzi, M., et al., *Endocrine Disrupting Chemicals and Endometrial Cancer: An Overview of Recent Laboratory Evidence and Epidemiological Studies*. Int J Environ Res Public Health, 2017. **14**(3).
25. Shafei, A., et al., *The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer*. Gene, 2018. **647**: p. 235-243.
26. Hafezi, S.A. and W.M. Abdel-Rahman, *The Endocrine Disruptor Bisphenol A (BPA) Exerts a Wide Range of Effects in Carcinogenesis and Response to Therapy*. Curr Mol Pharmacol, 2019. **12**(3): p. 230-238.
27. Prins, G.S., *Endocrine disruptors and prostate cancer risk*. Endocr Relat Cancer, 2008. **15**(3): p. 649-56.
28. Peremiquel-Trillas, P., et al., *Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study*. Environ Int, 2019. **122**: p. 389-399.
29. Moore, P.S. and Y. Chang, *Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology*. Nat Rev Cancer, 2010. **10**(12): p. 878-89.
30. E.Cabarrot. JL Lagrange, J.Z., *CANCEROLOGIE GENERALE*. Vol. 332. 2007.

31. Yohann Lorient, P.M., *Cancérologie*. Vol. 551pages. 2011: Elsevier Masson.
32. Salaun, H., et al., *[Obesity and cancer]*. Bull Cancer, 2017. **104**(1): p. 30-41.
33. Gallagher, E.J. and D. LeRoith, *Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality*. Physiol Rev, 2015. **95**(3): p. 727-48.
34. Avgerinos, K.I., et al., *Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives*. Metabolism, 2019. **92**: p. 121-135.
35. Nimptsch, K. and T. Pischon, *Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective*. Recent Results Cancer Res, 2016. **208**: p. 199-217.
36. Tumminia, A., et al., *Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk*. 2019. **20**(12).
37. Roco, Á., et al., *[Pharmacogenetics, tobacco, alcohol and its effect on the risk development cancer]*. Rev Chil Pediatr, 2018. **89**(4): p. 432-440.
38. Boffetta, P. and M. Hashibe, *Alcohol and cancer*. Lancet Oncol, 2006. **7**(2): p. 149-56.
39. Wang, Y., et al., *Cellular and molecular mechanisms underlying alcohol-induced aggressiveness of breast cancer*. Pharmacol Res, 2017. **115**: p. 299-308.
40. Johnson, I.T., *The cancer risk related to meat and meat products*. Br Med Bull, 2017. **121**(1): p. 73-81.
41. Diallo, A., et al., *Red and processed meat intake and cancer risk: Results from the prospective NutriNet-Sante cohort study*. Int J Cancer, 2018. **142**(2): p. 230-237.
42. Turesky, R.J., *Mechanistic Evidence for Red Meat and Processed Meat Intake and Cancer Risk: A Follow-up on the International Agency for Research on Cancer Evaluation of 2015*. Chimia (Aarau), 2018. **72**(10): p. 718-724.
43. Crowe, W., C.T. Elliott, and B.D. Green, *A Review of the In Vivo Evidence Investigating the Role of Nitrite Exposure from Processed Meat Consumption in the Development of Colorectal Cancer*. 2019. **11**(11).
44. Aykan, N.F., *Red Meat and Colorectal Cancer*. Oncol Rev, 2015. **9**(1): p. 288.
45. Joshi, A.D., et al., *Meat intake, cooking methods, dietary carcinogens, and colorectal cancer risk: findings from the Colorectal Cancer Family Registry*. Cancer Med, 2015. **4**(6): p. 936-52.
46. Institute, N.C. *Risk factors of cancer*. 29 avril 2015; Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/immunosuppression>.

47. Biragyn, A. and L. Ferrucci, *Gut dysbiosis: a potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging*. Lancet Oncol, 2018. **19**(6): p. e295-e304.
48. Campisi, J., *Aging, cellular senescence, and cancer*. Annu Rev Physiol, 2013. **75**: p. 685-705.
49. Huang, J., et al., *DAMPs, ageing, and cancer: The 'DAMP Hypothesis'*. Ageing Res Rev, 2015. **24**(Pt A): p. 3-16.
50. Demant, P., *The genetic factors in cancer development and their implications for cancer prevention and detection*. Radiat Res, 2005. **164**(4 Pt 2): p. 462-6.
51. *COMMUNIQUE DE PRESSE N° 263 : Dernières données mondiales sur le cancer*. 12 septembre 2018; Available from: [https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263\\_F.pdf](https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf).
52. cancer, I.n.d., *LES CANCERS EN FRANCE L'ESSENTIEL DES FAITS ET CHIFFRES*. 2019.
53. CANCER, F.L.S.P.E.T.D., *REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012*. 2016.
54. Lowe, S.W., E. Cepero, and G. Evan, *Intrinsic tumour suppression*. Nature, 2004. **432**(7015): p. 307-15.
55. Evan, G.I. and K.H. Vousden, *Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 342-8.
56. Sherr, C.J., *Cancer cell cycles*. Science, 1996. **274**(5293): p. 1672-7.
57. Danial, N.N. and S.J. Korsmeyer, *Cell death: critical control points*. Cell, 2004. **116**(2): p. 205-19.
58. Hahn, W.C. and R.A. Weinberg, *Rules for making human tumor cells*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1593-603.
59. Weiss, L., *Metastatic inefficiency*. Adv Cancer Res, 1990. **54**: p. 159-211.
60. Norbury, C. and P. Nurse, *Animal cell cycles and their control*. Annu Rev Biochem, 1992. **61**: p. 441-70.
61. Hartwell, L.H. and M.B. Kastan, *Cell cycle control and cancer*. Science, 1994. **266**(5192): p. 1821-1828.
62. Soltau, J. and J. Dreves, *Mode of action and clinical impact of VEGF signaling inhibitors*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2009. **9**(5): p. 649-662.

63. Grünwald, V., et al., *Molecular targeted therapies for solid tumors: management of side effects*. Oncology Research and Treatment, 2009. **32**(3): p. 129-138.
64. Libert, N., et al., *Inhibitors of Angiogenesis New Hopes for Oncologists, New Challenges for Anesthesiologists*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2010. **113**(3): p. 704-712.
65. Plummer, M., et al., *Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis*. Lancet Glob Health, 2016. **4**(9): p. e609-16.
66. de Martel, C., et al., *Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis*. Lancet Glob Health, 2020. **8**(2): p. e180-e190.
67. Volesky, K.D., et al., *Cancers attributable to infections in Canada*. Prev Med, 2019. **122**: p. 109-117.
68. Prati, B., B. Marangoni, and E. Boccardo, *Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer*. Clinics (Sao Paulo), 2018. **73**(suppl 1): p. e539s.
69. Burd, E.M., *Human papillomavirus and cervical cancer*. Clin Microbiol Rev, 2003. **16**(1): p. 1-17.
70. Harden, M.E. and K. Munger, *Human papillomavirus molecular biology*. Mutat Res Rev Mutat Res, 2017. **772**: p. 3-12.
71. Hu, Z. and D. Ma, *The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications*. Cancer Med, 2018. **7**(10): p. 5217-5236.
72. Smola, S., *Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy*. Viruses, 2017. **9**(9).
73. Major, I. and C. McConville, *Vaginal drug delivery for the localised treatment of cervical cancer*. Drug Deliv Transl Res, 2017. **7**(6): p. 817-828.
74. Wang, F., et al., *Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer*. Cancer Lett, 2014. **345**(2): p. 196-202.
75. Ford, A.C., et al., *Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2014. **348**: p. g3174.
76. Leja, M., et al., *Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2019. **24 Suppl 1**: p. e12635.

77. Suerbaum, S. and P. Michetti, *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med, 2002. **347**(15): p. 1175-86.
78. Amieva, M. and R.M. Peek, Jr., *Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer*. Gastroenterology, 2016. **150**(1): p. 64-78.
79. Camilo, V., T. Sugiyama, and E. Touati, *Pathogenesis of Helicobacter pylori* infection. Helicobacter, 2017. **22** Suppl 1.
80. Chiba, T., et al., *Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori* infection. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(8pt1): p. 1175-1181.
81. Wang, Y.K., et al., *Diagnosis of Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. World J Gastroenterol, 2015. **21**(40): p. 11221-35.
82. Yang, J.C., C.W. Lu, and C.J. Lin, *Treatment of Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. World J Gastroenterol, 2014. **20**(18): p. 5283-93.
83. Theys, K., et al., *The impact of HIV-1* within-host evolution on transmission dynamics. Curr Opin Virol, 2018. **28**: p. 92-101.
84. Qiao, Y.C., et al., *Epidemiological analyses of regional and age differences of HIV/AIDS prevalence in China, 2004-2016*. Int J Infect Dis, 2019. **81**: p. 215-220.
85. Smith, J.H. and A. Whiteside, *The history of AIDS exceptionalism*. J Int AIDS Soc, 2010. **13**: p. 47.
86. Simon, V., D.D. Ho, and Q. Abdool Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
87. De Cock, K.M., H.W. Jaffe, and J.W. Curran, *Reflections on 30 years of AIDS*. Emerg Infect Dis, 2011. **17**(6): p. 1044-8.
88. Requejo, H.I., *Worldwide molecular epidemiology of HIV*. Rev Saude Publica, 2006. **40**(2): p. 331-45.
89. Ganser-Pornillos, B.K., A. Cheng, and M. Yeager, *Structure of full-length HIV-1 CA: a model for the mature capsid lattice*. Cell, 2007. **131**(1): p. 70-9.
90. Watts, J.M., et al., *Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome*. Nature, 2009. **460**(7256): p. 711-6.
91. Sükösd, Z., et al., *Full-length RNA structure prediction of the HIV-1 genome reveals a conserved core domain*. Nucleic Acids Res, 2015. **43**(21): p. 10168-79.
92. Mailler, E., et al., *The Life-Cycle of the HIV-1 Gag-RNA Complex*. Viruses, 2016. **8**(9).

93. Borges, A.H., R. Dubrow, and M.J. Silverberg, *Factors contributing to risk for cancer among HIV-infected individuals, and evidence that earlier combination antiretroviral therapy will alter this risk*. Curr Opin HIV AIDS, 2014. **9**(1): p. 34-40.
94. Hurt, C.B., et al., *Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers*. Sex Transm Dis, 2017. **44**(12): p. 739-746.
95. Elliott, T., et al., *Challenges of HIV diagnosis and management in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP), post-exposure prophylaxis (PEP), test and start and acute HIV infection: a scoping review*. 2019. **22**(12): p. e25419.
96. Gleeson, H.S., et al., *Ending AIDS by 2030: the importance of an interlinked approach and meaningful youth leadership*. J Int AIDS Soc, 2018. **21 Suppl 1**(Suppl Suppl 1).
97. Eisinger, R.W. and A.S. Fauci, *Ending the HIV/AIDS Pandemic(1)*. Emerg Infect Dis, 2018. **24**(3): p. 413-416.
98. Marfatia, Y.S., et al., *Pre- and post-sexual exposure prophylaxis of HIV: An update*. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2017. **38**(1): p. 1-9.
99. Sheervalilou, R. and M. Shirvaliloo, *COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease*. 2020. **235**(12): p. 8873-8924.
100. Alpalhão, M., J.A. Ferreira, and P. Filipe, *Persistent SARS-CoV-2 infection and the risk for cancer*. Medical Hypotheses, 2020. **143**: p. 109882.
101. Yousefi, B., et al., *A global treatments for coronaviruses including COVID-19*. 2020. **235**(12): p. 9133-9142.
102. Lone, S.A. and A. Ahmad, *COVID-19 pandemic - an African perspective*. 2020. **9**(1): p. 1300-1308.
103. Ludwig, S. and A. Zarbock, *Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview*. Anesth Analg, 2020. **131**(1): p. 93-96.
104. Carraturo, F., et al., *Persistence of SARS-CoV-2 in the environment and COVID-19 transmission risk from environmental matrices and surfaces*. Environ Pollut, 2020. **265**(Pt B): p. 115010.
105. Naserghandi, A., S.F. Allameh, and R. Saffarpour, *All about COVID-19 in brief*. New Microbes New Infect, 2020. **35**: p. 100678.
106. Han, H.J., et al., *COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology*. Int Immunopharmacol, 2021. **90**: p. 107247.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté ,

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله علمي ما أجول حميد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 43

سنة: 2021

## الالتهابات الفيروسية والبكتيرية وخطر الإصابة بالسرطان

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم : .....

من طرف  
السيدة: التازي شيماء  
المزادة في 16/06/1995

لنيل شهادة  
دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البكتيريا ، التعفن التسرطن، الوقاية، الفيروس

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضوة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

عضو

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال