

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 55

LES CAUSES INFECTIEUSES DU CANCER :
PHYSIOPATHOLOGIE ET MOYENS DE PREVENTION

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Intissar AJHOUN
Née le 16 Janvier 1991 à Ksar El Kebir
Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer – Infections – Oncogenèse directe – Oncogenèse indirecte –
Prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie		PRESIDENT
Mme. M. CHADLI Professeur de Microbiologie		RAPPORTEUR
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	}	JUGES
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie		

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

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 ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique



Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badreddine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrie
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie

Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 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. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



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
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
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. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
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. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*

Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie



Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
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. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

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

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENZAOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
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**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



*Après avoir rendu grâce à ALLAH le tout Puissant,
le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas
et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

Je dédie cette thèse....



*A ces milliers de patients qui, pour une question de distance
ou de retard de soins adéquats ou une question de moyens financiers,
n'ont pu accéder aux soins appropriés et partant, ont payé de leur vie ;*

*A toutes celles et à tous ceux, arrachés à l'affection de leurs parents,
proches, amis et collaborateurs du fait de cancer ;*

Aux orphelins, veuves, veufs et parents des victimes de cancer.



A mes Parents

Tout au long de ma vie vous m'avez épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je vous serai éternellement reconnaissante. Vous m'avez appris à affronter les difficultés et non à les fuir. Vous avez toujours été pour moi des parents exemplaires, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je vous remercie ainsi que pour les sacrifices que vous avez consentis pour moi.

A ma Mère

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Maman chérie, merci pour tous les sourires et l'amour que tu m'as toujours donné, merci d'être toujours là pour moi dans les moments difficiles et de m'aider à me relever quand je tombe. Merci pour les encouragements perpétuels, tes bénédictions et tes prières quotidiennes. Avec fierté je te dédie ce travail

A mon Père

Qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien-être. tu est un père exemplaire et je ne peux imaginer la vie sans toi, tu as été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, je te serai cher père reconnaissante, toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

*Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.
Qu'Il vous garde longtemps près de nous.*



A Mon mari.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour t'exprimer mon amour et mon affection. Sans toi
ma vie n'aurait pas eu le même goût. Tu es mon âme sœur,
ma source de bonheur et de fierté, et mon déclencheur de fou rire, tes
sacrifices, ton soutien moral, tes conseils et tes encouragements
m'ont beaucoup servi.*

*Je te remercie pour tout ce que tu es, t'avoir à mes côtés est le baume de mon
existence Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
que je porte pour toi. Que dieu te protège et consolide les liens sacrés qui
nous unissent. « Une fleur et un cœur »*



A ma sœur jumelle Youssra

*A travers ce travail, je t'exprime tout mon amour et mon affection.
Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je te remercie pour tout ce que
tu es, et je te souhaite beaucoup de réussite dans tes études mais aussi dans
tout le reste. T'avoir à mes côtés est le baume de mon existence. Je te dédie
ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule
inconditionnelle que tu représentes pour moi. Je ne saurais exprimer mes
sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour toi.*

*A ma sœur Hajar, mes frères Anas et Ayoub,
ma nièce Nour et mon beau-frère Ismail*

*Vous avez toujours été tendres, généreux, tolérants, formidables
J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression
de ma grande estime et ma profonde affection.
Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.*



A mes beaux-parents et ma belle-sœur Hajar

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. Depuis, vous étiez toujours à mes côtés dans les moments difficiles, je n'oublierais jamais votre soutien moral et vos paroles encourageantes, et ne je vous remercierais jamais assez, que dieu vous garde pour nous, En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, et de santé.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines,

*Votre présence dans la famille est le secret de notre bonheur...
Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes
que nous avons partagé, que dieu vous procure santé et joie.*

*A tous mes maîtres d'enseignement primaire, secondaire et supérieur,
En témoignage de mon affection et respect*



A MES AMIES:

El Moussati Fatima Zohra, El Mesbahi Kaoutar, Mrimar Nadia, El Alji Meryem, Oulja Mouna, El Bejnouni Manal, Luiza Ravanini, nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours. Vous étiez plus que des frères et sœurs, toujours présents pour me soutenir, m'écouter et me gâter, vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serai toujours reconnaissante, je vous dédie ce modeste travail.

A L'AMIR,

*Aux internes de la promotion 2013, aux anciens,
aux jeunes et futurs internes*

Aux Services de,

*Chirurgie K, de réanimation des urgences chirurgicales,
de réanimation pédiatrique B d'Avicenne,
au service de microbiologie et de virologie de l'HMIMV
en témoignage de mon respect.*





Remerciements



À notre Maître et Président de Thèse

Mr ZOUHDI MIMOUN

Professeur de microbiologie

*Très cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*



A notre Maître et Directeur de Thèse

Madame CHADLI MARIAMA

Professeur de microbiologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée, encouragée et soutenue tout au long de ma recherche mais également durant mon stage d'internat et de résidanat dans le service de bactériologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

Vos qualités pédagogiques et professionnelles sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez les connaissances et vos qualités humaines font de vous le maître auquel veulent ressembler vos élèves que nous sommes.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.



A notre Maître et Juge de thèse

Mr SEKHSOKH YESSINE

Professeur de microbiologie

*Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.*



A notre Maître et Juge de Thèse

Mme TELLAL SAIDA

Professeur de biochimie

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ag HB	: Antigène de surface de l'hépatite B
AID	: Activation-Induced Cytidine Deaminase
anti-EA	: Anti-early antigen
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: ARN messenger
ATL	: Leucémie/lymphome T de l'adulte
ATLL	: Adult T-cell leukaemia/lymphoma
CB	: Carcinomes basocellulaires
CBP	: Carcinome broncho-pulmonaire
CDC	: Centres pour le contrôle et la prévention des maladies
CEC	: Carcinomes épidermoïdes cutanés
CECA	: Le carcinome épidermoïde du canal anal
CHC	: Carcinome hépatocellulaire
CIN	: Néoplasie intraépithéliale du col
CIRC	: Centre International de Recherche sur le cancer
CNP	: Carcinome naso-pharyngé
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
EBER1 et 2	: EBV-encoded RNA transcrits 1 et 2
EBNA	: Epstein-Barr nuclear antigen
EBV	: Le virus d'Epstein-Barr
HAART	: Traitements antirétroviraux hautement actif

HHV-4	: Human herpes virus 4
HHV-8	: Human Herpes Virus
HHV-8	: L'herpès virus associé au sarcome de Kaposi
HP	: L' <i>Helicobacter pylori</i>
HPV	: Le papillomavirus humain
HPV – BR	: Human Papilloma Virus bas risque oncogène
HPV – HR	: HPV à haut risque oncogène
hTERT	: Human telomerase reverse transcriptase
HTLV-1	: Le virus lymphotrope T humain de type 1
IARC	: International agency for research on cancer
IG	: Immunoglobuline
IL-6	: Interleukine6
IL-8	: Interleukine8
Kb	: Kilobase
Kbp	: Kilobase pairs
KSHV	: <i>Kaposi</i> Sarcoma-associated Herpesvirus
LB	: Lymphocyte B
LMP	: Latent membrane protein
LNH	: Lymphome non-Hodgkinien
LTR	: Long terminal repeat sequence
MALT	: Mucosal-associated lymphoid tissue
MCM	: Maladie de Castleman
MCV	: Merkel Cell Virus
ME	: Microscope électronique

MH	: Maladie de Hodgkin
MNI	: Mononucléose infectieuse
NF-kB	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NPC	: Naso pharyngeal carcinoma
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: Open reading frame
PEL	: Primary effusion lymphoma
PMD	: Pays moins développés
PPD	: Pays plus développés
pRb	: Retinoblastoma protein
PVVIH	: Patient vivant avec le VIH
ROS	: Reactive oxygen species
RR	: Risque relatif
RT	: rétro transcriptase
S.	: <i>Schistosomia</i>
SK	: Sarcome de Kaposi
SST4	: Système de Sécrétion de Type 4
TAMs	: Macrophages associés aux tumeurs
TSP/HAM	: Tropical spastic paraparesis / HTLV-I-Associated-Myelopathy
VADS	: Voies aérodigestives supérieures
VaIN	: Néoplasies intra-épithéliales vaginales
VHB	: Le virus de l'hépatite B
VHC	: Le virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VIN	: Néoplasie intraépithéliale de la vulve
VLP	: Virus Like Particule
XLP	: Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
ZEBRA	: Z Epstein-Barr replication activator

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Expérience de transmission de cancer réalisée par P.ROUS en 1911.

Figure 2 : Frise chronologique : quelques grandes découvertes et événements au cours du premier siècle de la virologie tumorale.

Figure 3: La fraction des nouveaux cas de cancer attribuable aux infections en 2008, en fonction des régions géographiques et des pays.

Figure 4 : Pourcentage relatif de nouveaux cas de cancer associés aux infections en 2008, selon le sexe, le groupe d'âge et l'état du développement des régions.

Figure 5: Estimation de la contribution annuelle de l'EBV, du HPV, du VHB+VHC et de l'HP à l'incidence globale du cancer chez la femme et l'homme.

Figure 6 : Estimation de la contribution annuelle de l'EBV, l'HPV, l'VHB et VHC et de l'HP à l'incidence globale du cancer.

Figure 7 : Le nombre de nouveaux cas de cancer associés aux infections en 2008 en fonction de l'agent pathogène et du statut de développement.

Figure 8.A : L'activation des caractéristiques des tissus cancéreux par les virus oncogènes : les risques oncogènes secondaires aux stratégies de réplication et de persistance virale.

Figure 8.B : L'activation des caractéristiques des tissus cancéreux par les virus oncogènes : l'activation des voies oncogènes par ces virus aboutit à l'acquisition de caractéristiques tumorales par la cellule hôte.

Figure 9: l'interférence potentielle entre les médiateurs de l'inflammation au cours de l'initiation et de la progression du cancer.

Figure 10. Structure du virus Epstein-Barr. **A.** Schéma **B.** Microscopie électronique : coupe d'un virion dans le cytoplasme.

Figure 11: Primo-infection par l'EBV, établissement de la persistance et réactivation.

Figure 12 : les Voies de signalisation induites par les protéines LMP-1 et LMP-2.

Figure 13 : Translocation réciproque du c-myc et des gènes d'immunoglobulines dans le lymphome de Burkitt.

Figure 14: Lymphome de Burkitt.

Figure 15 : La cellule de Reed-Sternberg.

Figure 16 : Expression de l'ARN-EBER dans une biopsie de carcinome nasopharyngé.

Figure 17 : Structure de l'HHV-8:

Figure 18 : Génome de l'HHV-8.

Figure 19: Sarcome de Kaposi.

Figure 20 : Liquide pleural dans un lymphome primitif des séreuses cavitaires.

Figure 21 : Maladie de Castleman : aspect anatomopathologique d'un ganglion lymphatique.

Figure 22 : Virus de l'hépatite B.

Figure 23 : Étude Reveal indiquant le lien étroit entre le niveau de réplication virale B et le risque de carcinome hépatocellulaire.

Figure 24 : Efficacité de la lamivudine sur l'infection virale B et le CHC qui lui est associé.

Figure 25: L'hépatocarcinogénèse induite par le VHB.

Figure 26 : Les voies de signalisation altérées dans l'hépatocarcinogénèse.

Figure 27 : Rôle de la protéine virale HBx.

Figure 28: Les interactions entre le virus, la prédisposition génétique de l'hôte et les facteurs environnementaux dans le développement et la progression du CHC associé au VHB.

Figure 29: Structure schématique du VHC.

Figure 30 : Organisation génomique du VHC.

Figure 31: Cycle de réplication du VHC.

Figure 32 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC.

Figure 33 : Virus de l'hépatite C et hépatocarcinogénèse.

Figure 34: HPV: structure du virus et organisation du génome.

Figure 35: Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin.

Figure 36 : Le virus humain T-lymphotrope de type 1 : organisation moléculaire de la particule virale.

Figure 37 : Organisation génétique d'HTLV-1 et des ARN messagers (ARNm) transcrits à partir du provirus.

Figure 38 : Répartition géographique du virus humain T-lymphotrope de type 1 à travers le monde.

Figure 39 : cycle répliatif de l'HTLV.

Figure 40 : Aspects cellulaires et moléculaires de l'ATLL.

Figure 41: frottis de sang périphérique d'un patient leucémique ayant un ATLL: cellules en trèfles.

Figure 42 : Atteinte cutanée chez une patiente de 53ans, souffrante d'une leucémie /lymphome T de l'adulte.

Figure 43 : Structure du VIH.

Figure 44 : Cycle répliatif du virus de l'immunodéficience humaine.

Figure 45: Apparition des infections mineures, des infections opportunistes et des affections néoplasiques en fonction du taux de lymphocytes CD4.

Figure 46: Estimation des taux et des taux d'incidence des cancers chez les personnes vivant avec le SIDA aux États-Unis.

Figure 47: Morphologie de HP en ME.

Figure 48 : Pathologies gastro-intestinales induites par l'infection à H. pylori.

Figure 49: Progression histologique de l'adénocarcinome gastrique de type intestinal dû à HP dans un modèle murin.

Figure 50: Schéma représentant l'évolution du processus métaplasique induit par l'infection à HP vers le développement de l'adénocarcinome gastrique.

Figure 51 : Représentation schématique simplifiée des conséquences de la signalisation induite par le SST4 et la protéine CagA de HP dans les cellules épithéliales gastriques.

Figure 52: Accouplement de *Schistosoma mansoni*.

Figure 53 : Œuf de *Schistosoma haematobium*.

Figure 54 : Distribution géographique de la schistosomiase à travers le monde en 2012.

Figure 55: Répartition des différentes espèces de schistosomiasis dans le monde.

Figure 56 : Cycle de *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni*.

Figure 57: Urticaire aigue Durant l'invasion schistosomiale aigue.

Figure 58 : Oeufs de *Schistosoma haematobium* dans une vessie.

Figure 59 : *Clonorchis sinensis* adulte : aspect microscopique et schématique.

Figure 60 : Œuf de *Clonorchis sinensis*.

Figure 61: Distribution géographique de l'infection par la douve du foie en Asie.

Figure 62 : Premier hôte intermédiaire : *Parafossarulus manchouricus*.

Figure 63 : Cycle parasitaire de *Clonorchis sinensis*.

Figure 64: Cholangiographie rétrograde endoscopique chez un homme de 54 ans souffrant de clonorchiasis.

Figure 65 : Résultats histopathologiques de clonorchiasis.

Figure 66 : *Opisthorchis viverrini* aspect microscopique.

Figure 67 : Distribution géographique de l'infection par *O. viverrini*.

Figure 68 : Les différents niveaux de prévention du cancer par rapport à la croissance de la masse tumorale et aux étapes du processus d'oncogénèse.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Les différents groupes définis par le CIRC selon des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain.

Tableau 2 : Agents infectieux classés cancérogènes du groupe I.

Tableau 3 : Critères de causalité de Hill (1965)

Tableau 4 : Nombre des nouveaux cancers en 2008 liés à une infection.

Tableau 5 : Rôle des différents gènes de latence de l'EBV.

Tableau 6 : Les maladies associées à l'infection par l'EBV.

Tableau 7 : Classification histologique de Rye du lymphome de Hodgkin(LH) et % d'association à l'EBV.

Tableau 8: Les principaux gènes latents et lytiques de l'HHV-8 impliqués dans la tumorigenèse.

Tableau 9 : Les gènes du VHB et les protéines virales codées.

Tableau 10: Les fonctions des différentes protéines du VHC.

Tableau 11 : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus à haut risque.

Tableau 12 : Les rôles de la protéine Tax.

Tableau 13 : Les cancers classant sida.

Tableau 14 : Les tumeurs non classant SIDA associées au VIH, risque relatif et agent associé.

Tableau 15: Liste des effecteurs de HP associés au cancer gastrique.

Tableau 16: Association entre schistosomiase et néoplasie.

Tableau 17: Les principaux sites cancéreux liés aux agents infectieux classés cancérogènes pour l'homme.

Tableau 18: Les principaux moyens de prévention des infections associées au cancer.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL HISTORIQUE	4
I. RAPPEL HISTORIQUE.....	5
I.1. Les Origines Du Concept « Infection Oncogène » :	5
I.2. Les Développements Ultérieurs :	7
I.3. Les Temps Modernes :	8
Généralités Et Epidémiologie.....	13
II. GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE :	14
II.1. Les Critères De Causalité :	14
II.2. Epidémiologie Des Cancers Associés Aux Infections :	19
a. La Répartition Géographique :.....	19
b. La Répartition Par Age :	21
c. La Répartition Par Sexe :	21
III. PHYSIOPATHOLOGIE :	26
III.1. Les Agents Infectieux Comme Cancérogènes Direct:.....	27
II.2. Les Agents Infectieux Comme Cancérogènes Indirect :	32
III.3. L'immunodéficience Et Conséquence :	34
IV. LES AGENTS INFECTIEUX :	36
IV.1. Les Virus :	36
IV.1.1. Virus d'Epstein-Barr (EBV) :	36
a. Généralités :	36
b. Epidémiologie:	37
c. Histoire Naturelle De L'infection:	38
d. Pouvoir Oncogène Et Cancers Associés :	42
d.1. Syndromes Lymphoprolifératifs Post-Transplantations (SLPT) :	47
d.2. Syndrome De Purtilo :	48
d.3. Lymphome De Burkitt :	48

d.4. Maladie De Hodgkin :	51
d.5. Carcinome Indifférencié Du Cavum :	53
d.6. Carcinome Gastrique :	55
d.7. Lymphomes Non Hodgkiniens Chez Les Sujets Immunocompétents :	55
d .8 Autres Cancers Potentiellement Associés A L'ebv :	56
IV.1.2. Herpès Virus Type 8 (HHV-8) :	57
a. Généralités:	57
b. Épidémiologie :	58
c.. Histoire Naturelle De L'infection:	59
d. Pouvoir Oncogène Et Cancers Associés :	60
d.1. Sarcome De Kaposi :	62
d.2. Lymphome Des Cavités :	65
d.3. Maladie De Castleman Multicentrique :	66
IV.1.3. Virus De L'hépatite B (VHB) :	68
a. Généralités :	68
b. Epidémiologie:	71
c. Histoire Naturelle De L'infection :	72
d. Pouvoir Oncogène Et Hépatocarcinogène :	74
d.1 Mécanismes Indirects :	76
d.2 Mecanismes directs	77
e. Autres Cancers Potentiellement Associés Au VHB :	82
IV.1.4. Virus De L'hépatite C:	84
a. Généralités :	84
b. epidemiologie:	87
c. Histoire Naturelle De L'infection :	88
d. Pouvoir Oncogène Du VHC Et Carcinome Hépatocellulaire :	90
e. Autres Cancers Potentiellement Associés Au VHC :	94

IV.1.5. Papilloma virus humain :	95
a. Généralités :	95
b. Epidémiologie :	97
c. Histoire Naturelle De L'infection A HPV :	98
d. Pouvoir Oncogène De L'HPV Et Cancers Associés :	101
d.1. Pouvoir Oncogène :	101
d.2. HPV Et Cancers Gynécologiques :	103
d.3. HPV Et Cancer Des Voies Aérodigestives Supérieures (VADS) :	104
d.4. HPV Et Cancer De L'appareil Digestif :	105
d.5. HPV Et Cancer De L'appareil Urinaire:	106
d.6. HPV Et Cancer Cutané :	106
IV.1.6. Virus Lymphotrope T De Type 1:	107
a. Généralités :	107
b. Epidémiologie :	110
c. Histoire Naturelle De L'infection:	112
d. Pouvoir Oncogène Et Cancers Associés :	114
d.1. Leucémie/Lymphome T De L'adulte :	117
VI.1.7. Virus De L'immunodéficience Humaine :	119
a. Généralités :	119
b. Epidémiologie :	121
c. Histoire Naturelle De L'infection:	122
d. Pouvoir Oncogène Du VIH Et Cancers Associés :	125
d.1. Les Cancers Classant Sida :	128
d.1.1. Sarcome De Kaposi:	128
d.1.2. Lymphomes Malins Non Hodgkiniens:	129
d.1.3. Cancer Du Col Utérin:	130
d.2. Les Cancers Non Classant Sida :	131
d.2.1. Maladie De Hodgkin :	132
d.2.2. Cancers Du Poumon :	132

d.2.4. Les Cancers Anaux :	133
d.2.5. Les Cancers Cutanés :	134
d.2.6. Autres Cancers :	135
IV.2.1 .Helicobacter Pylori :	136
a. Caractères Bactériologiques :	136
b. Epidémiologie :	137
c. Pathologies Induites Par Helicobacetr Pylori :	138
c.1. Pathologies Bénignes :	139
c.2. Cancers Associés:	140
c.2.1. Adénocarcinome Gastrique :	140
c.2.2.Lymphome Gastrique Du MALT:	145
d. Pouvoir Oncogène De L'hp :	145
d.1. Les Adhésines:	146
d.2. La Cytotoxine Vaca:	146
d.3. L'ilot De Pathogénicité Cag Et L'oncoprotéine Caga:	147
IV.3. Les Parasites :	150
IV.3.1. Les Schistosomiasés :	150
a. Généralités :	150
b. Epidémiologie :	152
b.1. Répartition Géographique :	152
b.2. Réservoir Du Parasite :	153
b.3. Cycle Du Parasite :	154
c Les Manifestations Cliniques :	156
d. Schistosomiase Et Cancer :	159
d.1. Schistosomiase Et Cancer De La Vessie :	160
d.2. Schistosomiase Et Cancer Colorectal :	162
IV.3.2. Clonorchis Sinensis :	163
a. Généralités :	163
b. Epidémiologie :	165

b.1. Répartition Géographique :	165
b.2. Réservoir Du Parasite :	166
b.3. Cycle Evolutif :	167
c. Manifestations Cliniques:	168
d. Clonorchis Sinensis Et Cancer :	169
d.1. Le Cholangiocarcinome :	169
d.2. Le Carcinome Hépatocellulaire :	172
VI.3.3. Opistorchis Viverrini :	173
a. Généralité :	173
b. Epidémiologie :	174
b.1. Répartition Géographique :	174
b.2. Réservoir Du Parasite :	175
b.3. Le Cycle Evolutif :	175
c. Les Manifestations Cliniques :	175
d. L'Opistorchis Viverrini Et Cancer :	176
V. LES MOYENS DE PREVENTION :	178
V.1. Les Niveaux De Prévention :	179
V.2. La Prévention Primaire :	181
a. Contrôle De La Transmission :	181
b. La Vaccination :	182
b.1. La Vaccination Contre Le VHB :	183
b.2. La Vaccination Contre L'hpv:	184
b.3. Les Vaccins Du Futur :	186
VI.3. La Prévention Secondaire :	187
V.4. La Prévention Tertiaire :	189
CONCLUSION	191
RESUMES	193
BIBLIOGRAPHIE	197



Introduction

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde; en 2012, le fardeau mondial du cancer s'élève à 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès liés à la maladie. (1)

Le terme général de «cancer» s'applique à un grand groupe de pathologies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Il se caractérise par la multiplication incontrôlée de cellules somatiques devenues anormales, cette transformation en cellules cancéreuses est un processus passant par plusieurs étapes, déclenché par des interactions entre les facteurs génétiques propres au sujet, et des agents extérieurs pouvant être classés en trois grandes catégories : les cancérogènes physiques, les cancérogènes chimiques et les cancérogènes biologiques notamment les infections chroniques. (1)

En 2008, sur les 12,7 millions de nouveaux cas, on estime que 2 millions (soit 16,1 % des cas) sont attribuables à des infections, dont 12,1% virales, 5,6% bactériennes et 0,1% parasitaires.(2)

Ces connaissances actuelles reliant l'infection par certains agents biologique et l'oncogenèse chez l'homme, sont le résultat d'une longue et laborieuse mais passionnante succession de découvertes scientifiques, qui ont débuté il y a plus d'un siècle.

Actuellement, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a reconnu sept virus, trois parasites et une bactérie comme carcinogènes ou potentiellement carcinogènes pour l'homme sur des critères de causalité bien établie.

Ces cancers se caractérisent par une répartition géographique inégale, avec des pourcentages différents entre les pays moins développés (PMD) par rapport aux pays plus développés (PPD). La répartition par âge et par sexe est également particulière.

Trois principaux mécanismes de carcinogenèse ont été reconnus chez ces agents biologiques, qui pourraient être classés comme carcinogène direct, ou indirect par le biais de l'inflammation chronique ou par l'immunosuppression secondaire.

Malgré cette définition, ces mécanismes restent complexes à disséquer, chaque agent pathogène ayant des caractéristiques structuraux, épidémiologiques et immunologiques propre, et peut induire l'oncogenèse par un ou plusieurs mécanismes intriqués, en association à d'autres facteurs favorisants.

La compréhension de l'ensemble de ces éléments envisage la possibilité de contrôler ces cancers, en instaurant des mesures préventives ou curative accessibles et efficaces, spécifiques de l'agent en cause.



Rappel historique

I. RAPPEL HISTORIQUE

Les croyances populaires évoquent depuis longtemps la nature contagieuse de certains cancers en se basant sur des anecdotes de maisons cancéreuses supposées, de cancers à deux touchant les personnes mariées ou sur des transmissions des parents aux enfants. A la fin du XIXème siècle, les travaux de Pasteur et Koch, révélant l'étiologie microbienne de plusieurs pathologies, ont donné à cette hypothèse une certaine plausibilité. (3)

Les premières démonstrations scientifiques de la nature contagieuse possible des causes des cancers ont été réalisées par Ellerman et Bang (1908) puis par Rous (1910), en montrant que l'inoculation de filtrats d'extraits de tumeurs permettait un développement cancéreux chez le poulet. Du fait d'un manque de techniques permettant de démontrer le lien entre microorganismes et cancers, le rôle des agents infectieux dans l'initiation tumorale, au même titre que la susceptibilité génétique de l'hôte ou les facteurs environnementaux, n'a été accepté que plusieurs décennies plus tard. (2)

I.1. Les origines du concept « infection oncogène » :

Les virus ont été les premiers agents pathogènes suspectés d'être associés au cancer. Le pouvoir oncogène d'un virus est défini comme sa capacité à induire la formation de tumeurs chez l'homme ou chez l'animal. Cette propriété fut observée pour la première fois en 1908 par deux virologistes danois, V. Ellerman et O. Bang. Ils démontrèrent en effet qu'il est possible de transmettre une forme de leucémie aviaire en injectant à un poulet sain un ultrafiltrat de cellules leucémiques provenant d'un poulet malade. Cette observation, en accord avec les postulats de Koch, associait pour la première fois virus (virus des leucémies aviaires ALV) et cancer. Toutefois les leucémies n'étant pas à cette époque identifiées comme une forme de cancer, les observations rapportées par les deux auteurs ne retinrent pas l'attention de la communauté scientifique. (4)

En 1911, Peyton Rous allait établir l'origine virale d'une autre forme de cancer. Chercheur au Rockefeller Institute, il reçoit la visite d'un fermier de la région de New-York soucieux de l'émergence chez ses animaux d'une pathologie d'aspect infectieux. Rous met d'abord en évidence la nature tumorale de cette pathologie : les poulets sont atteints d'une prolifération maligne du tissu conjonctif (fibrosarcome). Puis, il a montré que l'injection d'un extrait filtré de cellules tumorales provoque dans 100% des cas l'apparition d'une tumeur identique à la tumeur d'origine (figure 1). (4)

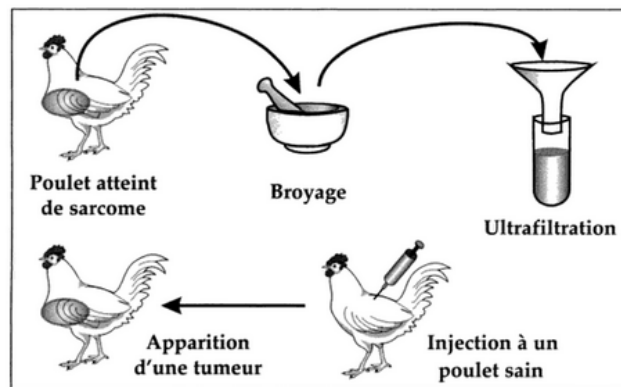


Figure 1: Expérience de transmission de cancer réalisée par P.ROUS en 1911. (4)

Rous a continué d'étudier ce phénomène, mais la non compréhension des mécanismes de cette tumorigenèse détourna l'attention des scientifiques qui ont considéré les résultats de Rous comme de simples curiosités sans intérêt pour la recherche médicale. Découragé, il se tourna vers d'autres sujets d'étude (1915-1934) avant de revenir avec son collègue R. Shope à son sujet de prédilection, l'induction du cancer. Cependant, ce n'est qu'au cours des années 1960, avec l'essor de la biologie moléculaire et la découverte des mécanismes de transfert de gènes, que le virus de Rous sera clairement identifié comme virus oncogène. En 1966, alors qu'il avait 87 ans, Rous a reçu le prix Nobel de médecine. Après 55 ans, la plus longue "période d'incubation" dans l'histoire des prix Nobel, la découverte de ce virus oncogène a finalement été reconnue et honorée.(5)

Dans la même époque vers l'an 1900, Askanazy avait rapporté un lien entre l'infection par une douve du foie et le carcinome hépatocellulaire dans l'ancienne Prusse orientale, cinq ans plus tard, un autre rapport décrivait un cas d'infection chronique par la schistosomiase et le cancer de la vessie.(6)(7)

I.2. Les développements ultérieurs :

Depuis les années 1930 jusqu'à 1970, de nombreux virus oncogènes chez l'animal mais également chez l'homme ont été décrit, entre autres : (8)

- Le MMTV (mousse mammary tumor virus) décrit en 1936 par Bittner, qui montra que des tumeurs spontanées de souris étaient liées à la présence d'un virus transmis à la descendance par le lait de mères atteintes.
- Le virus de la leucémie murine AKR : Gross montra la transmission de leucémie murine par inoculation de souris - nouveaux nés -avec des extraits acellulaires d'organes leucémiques.
- Découverte de virus à ADN oncogènes chez des rongeurs nouveaux nés (polyomavirus de souris, SV40 de singes, adénovirus humain 12-18).
- Vers les années 1950, Denis Burkitt décrivit un lymphome survenant chez l'enfant entre 2 et 14 ans en Afrique dans des zones géographiques très précises, les zones à endémie palustre. Epstein, Achong et Barr en Angleterre et Pulvertaft aux Etats-Unis réussirent à mettre en culture les tissus provenant de ces tumeurs de Burkitt et en dérivèrent des lignées permanentes de lymphocytes B se multipliant indéfiniment in vitro. Observant ces lignées en microscopie électronique, Epstein et Barr y découvrirent un nouveau virus ayant la morphologie des *herpèsvirus*, il s'agit du virus Epstein-Barr : EBV le premier virus oncogène chez l'homme. (9)

- La découverte en 1964 par Blumberg d'un nouvel antigène dans le sérum d'un aborigène d'Australie marque le début d'une ère nouvelle dans l'histoire des hépatites. Blumberg, ethnologue, montra que cet « antigène Australia » était un marqueur de l'hépatite B : c'est l'Ag HBs. Par la suite, vers les années 1970, des enquêtes épidémiologiques démontrèrent la relation entre hépatite B et hépatocarcinome.(10)(11)

I.3. Les temps modernes :

- Dans les années 1970, Harald zur Hausen, médecin virologue allemand, publia ses premiers travaux sur la détection de particules de papillomavirus (HPV) dans des cellules de cancers du col de l'utérus. Plusieurs années plus tard, Ses recherches ont aboutit à conclure que les patients infectés par les types d'HPV 16 et 18 étaient à un risque accru de développer un cancer. En 2008, il reçoit le prix Nobel pour son travail révolutionnaire sur ce virus.(12)
- Isolé en 1980 par l'équipe de Robert Gallo aux Etats-Unis, le virus HTLV-I est le premier rétrovirus humain à avoir été découvert, il est associé à un cancer type leucémie, L'ATLL (Adult T-cell leukemia/lymphoma).(13)
- En 1982 deux chercheurs australiens John Robin Warren et Barry Marshall identifient puis cultivent pour la première fois une bactérie inconnue nichée dans la paroi de l'estomac de plusieurs patients atteints d'ulcères, il s'agit de *l'Helicobacter pylori*. Ils ont émis l'hypothèse que cette bactérie pouvait être responsable de troubles au niveau de l'estomac tels que l'ulcère. Pour cette découverte, les deux chercheurs ont reçu en 2005 le prix Nobel de médecine. par la suite cette bactérie a été incriminé dans le développement de cancer gastrique.(14)

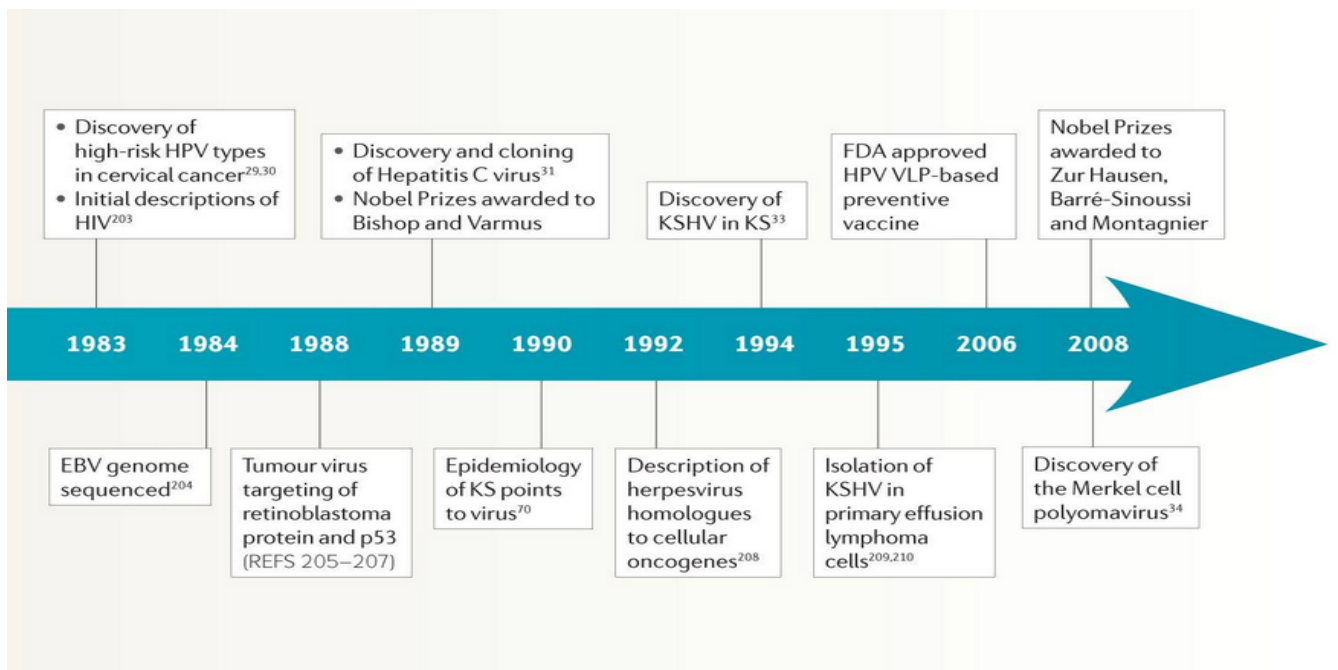
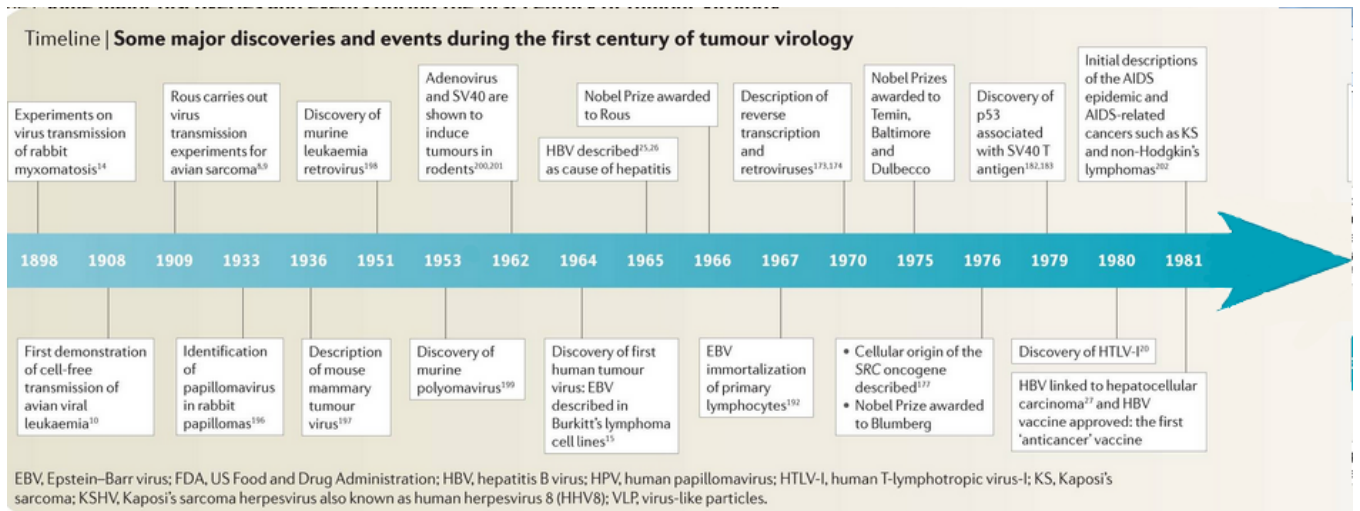


Figure 2: Frise chronologique : Quelques grandes découvertes et événements au cours du premier siècle de la virologie tumorale.(15)

- En 1994, Chang et al. ont isolé, par une technique originale de PCR, à partir de lésions de sarcome de Kaposi, des séquences d'ADN correspondant au génome d'un nouvel herpèsvirus appelé KSHV (Kaposi sarcoma-associated Herpes virus) ou HHV8 (human Herpes virus type 8).(16)
- Récemment en 2008 l'équipe de Feng et al. a mis en évidence des séquences d'ADN d'un nouveau virus appelé Merkel cell-polyomavirus (MCV ou MCPyV) présent dans huit tumeurs de Merkel sur dix. Les auteurs ont montré que l'ADN viral était intégré au génome tumoral et que cette intégration précédait l'expansion tumorale suggérant que le virus pourrait être l'inducteur de la carcinogenèse. (17)

L'ensemble de ces découvertes est résumé au niveau de la frise chronologique ci-dessus (figure 2).

- Enfin, en février 2009, un groupe d'experts du CIRC (ou IARC pour International Agency for Research on Cancer), qui est une agence de l'organisation mondiale de la santé (l'OMS) spécialisé dans le cancer, a proposé une mise à jour des agents chimiques, physiques, professionnels ou biologiques considérés comme cancérigènes pour l'homme. Ces agents sont classés en cinq groupes en fonction de leurs pouvoirs oncogènes présentés dans le tableau 1. (18)(19)

Tableau 1 : les différents groupes définis par le CIRC selon des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain.(20)

Groupe	Pouvoir oncogène
Groupe 1	<i>L'agent est cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 2A	<i>L'agent est probablement cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 2B	<i>L'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 3	<i>L'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme</i>
Groupe 4	<i>L'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'Homme</i>

Parmi les agents biologiques étudiés, onze agents infectieux sont des cancérogènes avérés chez l'Homme. Ces agents du groupe I (tableau 2) sont responsables d'une ou de plusieurs affections néoplasiques bien déterminées.

Tableau 2 :Agents infectieux classés cancérigènes du groupe I .(21)

Agent infectieux du groupe I	Localisations cancéreuses avec preuves suffisantes	Localisations cancéreuses avec preuves limitées
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Carcinome du nasopharynx, Lymphome de Burkitt, Lymphome non hodgkinien relié à une immunosuppression, Lymphome T/NK de type nasal – lymphome de Hodgkin	Cancer de l'estomac, Carcinome lympho-épithélial
Virus de l'hépatite B (VHB)	Carcinome hépatocellulaire	Cholangiocarcinome, lymphome non hodgkinien
Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome hépatocellulaire, Lymphome non hodgkinien.	Cholangiocarcinome
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	Maladie de Kaposi, Lymphome non hodgkinien, lymphome de Hodgkin, Cancer du col, anus, conjonctive	Cancer de la vulve, vagin, pénis, cancer de la peau (non mélanome), carcinome hépatocellulaire.
Papillomavirus humain	Cancer du col, vulve, vagin, pénis, anus, cavité orale, oropharynx.	Cancer du larynx
Herpès virus associé au sarcome de Kaposi (HHV-8)	maladie de Kaposi, Lymphome primitif des séreuses	Maladie de Castleman multicentrique
Virus lymphotrope T de type 1 (HTLV1)	Leucémie/lymphome T (ATL)	
<i>Helicobacter pylori</i>	Cancer de l'estomac non cardial, Lymphome gastrique de type MALT	
<i>Clonorchis sinensis</i>	Cholangiocarcinome	
<i>Opistorchis viverrini</i>	Cholangiocarcinome	
<i>Schistosoma haematobium</i>	Cancer de la vessie	



*Généralités
et Epidémiologie*

II. GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE :

II.1. Les critères de causalité :

L'identification des agents infectieux associés aux cancers n'a jamais été une tâche facile, en raison de plusieurs éléments, dont: (22)

1. La longue période de latence entre la primo infection et la survenue du cancer se situant fréquemment aux alentours de 15 à 40 ans. Sauf cas particulier des lymphoproliférations aiguës survenant lors de la primo-infection à EBV chez les patients atteints de syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP). (Cf. voir chapitre EBV et cancer)
2. Sauf quelques rares exceptions, aucune production de l'agent infectieux n'est retrouvée dans les cellules cancéreuses.
3. Si la plupart des infections associées au cancer sont communes à l'ensemble de la population, seulement une minorité développera la maladie.
4. Des mutations au niveau du génome de la cellule hôte ou du génome viral sont obligatoires pour la conversion maligne.
5. Les carcinogènes physiques(ex: rayons ultraviolets dans l'épidermodysplasie verruciforme) et chimiques (l'aflatoxine dans les hépatocarcinomes) provoquent et facilitent la survenue et la sélection de mutations spécifiques, et agissent fréquemment en synergie avec les autres facteurs cancérigènes dont les agents infectieux.
6. Certains agents infectieux interviennent de façon indirecte : ne nécessitant pas la persistance de leurs génomes au niveau des cellules cancéreuses.
7. Les modèles animaux expérimentaux sont rarement probants pour démontrer un lien de causalité virus-cancer, et la plupart des agents viraux potentiellement oncogènes chez l'homme sont difficiles à cultiver in vitro et/ou ne provoquent pas de tumeurs chez l'animal de laboratoire.

Face à ces constatations, il s'avère nécessaire d'établir un certain nombre d'arguments pour pouvoir retenir ou écarter une relation causale entre un agent pathogène et la survenue de cancer. Pour établir cette relation, le CIRC avait examiné plusieurs critères de causalité dont ceux proposés par Hill en 1965, au nombre de neuf permettant d'associer un agent donné à une maladie donnée (23)(6)(Tableau 3)

Tableau 3 : Critères de causalité de Hill (1965)(23)

Les neuf critères de causalité de Hill (1965)
Association forte
Relation dose-effet
La cause précède l'effet
Spécificité de l'association
Reproductibilité des résultats
Plausibilité biologique
Cohérence biologique
Présence de données expérimentales
Analogie

1. La force de l'association : quantifiée par les mesures d'association que constituent le risque relatif et l'odds ratio par exemple. Elle est d'autant plus élevée que ces mesures prennent des valeurs estimées importantes dans les études épidémiologiques.
2. Relation dose-effet : ce critère, alternativement dénommé « gradient biologique », consiste en la présence d'une relation monotone entre le niveau d'exposition au facteur considéré (ou « dose ») et le risque de développer la maladie étudiée (ou « effet »).
3. Temporalité de l'association : c'est le fait que la cause, c'est-à-dire l'exposition, doit précéder l'effet, c'est-à-dire l'apparition de la maladie.

4. Spécificité de l'association signifiant qu'une cause doit conduire à un seul effet, c'est-à-dire qu'à une exposition de nature causale ne doit être associée qu'une seule maladie causée par l'exposition. La justification de son inclusion comme critère de causalité serait qu'il suggère l'existence d'un mécanisme propre à la maladie étudiée.
5. Reproductibilité des résultats de l'association: ce critère se réfère à la réplication dans plusieurs études de l'observation de l'association considérée entre facteur d'exposition et maladie.
6. Plausibilité biologique de l'association: cet élément détermine si l'association considérée est cohérente par rapport aux connaissances biologiques générales
7. Cohérence biologique : ce critère est vérifié quand l'interprétation causale de l'association considérée ne se retrouve pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant spécifiquement l'histoire naturelle et la biologie de la maladie.
8. Présence de données expérimentales: ce critère apparaît mal défini, il peut recouvrir l'existence de données expérimentales biologiques ou animales mais aussi de données concernant les effets de l'élimination d'une exposition délétère dans une population.
9. Analogie : Il s'agit de l'analogie par rapport à d'autres relations causales et à leurs mécanismes.

Le critère 8 et 9 ne sont ni nécessaire ni suffisant pour retenir une relation causale.(24)

Dans notre contexte les principaux arguments de causalité retenus sont des arguments épidémiologiques, moléculaires et expérimentaux, notamment : (25)

- La présence d'évidence épidémiologique sur le fait que l'infection représente un facteur de risque de développement d'une tumeur spécifique.
- La présence régulière et la persistance des acides nucléiques des virus en cause dans les cellules tumorales.
- La stimulation de la prolifération liée à la transfection du génome viral donné (ou d'une partie de celui-ci) dans les cellules appropriées en culture.
- La démonstration que l'induction de la prolifération et du phénotype malin des cellules tumorales spécifiques dépend des effets ou fonctions produits par l'ADN persistant de l'agent infectieux, cas des virus.

Selon le dernier rapport mondial de l'OMS sur le cancer apparu en 2014, 11 agents infectieux ont répondu à ces critères.(25) Il s'agit des même agents classés en 2009 et cités dans le chapitre précédent: *l'Helicobacter pylori* (HP), le papillomavirus humain (HPV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), l'herpès virus associé au sarcome de Kaposi (HHV-8), le virus lymphotrope T humain de type 1 (HTLV-1), le *Clonorchis sinensis*, *l'Opistorchis viverrini* et le *Schistosoma haematobium*. Il faut y rajouter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dont l'association à certains cancers est souvent en lien avec une autre infection.

Enfin, rappelons qu'à côté de ces différentes infections oncogènes, il existe d'autres agents pathogènes, en particulier des virus présents chez l'homme qui, d'une part, peuvent transformer des cellules animales *in vitro*, et d'autre part, dans certaines conditions expérimentales chez l'animal peuvent induire des tumeurs malignes après une période de latence de plusieurs mois. Il s'agit par exemple de certains types d'adénovirus, responsables chez l'homme de pathologies respiratoires modérées, ou de petits virus à ADN, (BK ou JC), largement répandus dans l'espèce humaine mais surtout réactivés dans le cadre d'immunosuppressions. Pour le moment aucun de ces virus n'a été associé à des cancers chez l'homme, toutefois il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'agents potentiellement carcinogènes (26).

Récemment un nouveau virus oncogène chez l'homme a été décrit, il s'agit du polyomavirus à cellules de Merkel (MCPyV), découvert en 2008 au sein d'un carcinome de Merkel, qui est un cancer cutané rare et agressif survenant préférentiellement chez le sujet âgé et l'immunodéprimé. Il a été dénommé polyomavirus de Merkel parce qu'il semblait lié à la survenue du cancer du même nom. Il constitue le premier *Polyomavirus* impliqué de manière consistante dans un cancer humain. Cinq années après sa découverte, des informations concernant à la fois la structure, l'organisation génomique, les fonctions des protéines et le cycle de réplication du virus sont devenus disponibles, malgré le manque de modèles d'étude *in vitro* et *in vivo*. Bien que ce dernier infecte de manière asymptomatique une large proportion de la population générale, l'infection virale associée au carcinome de Merkel présente des caractéristiques spécifiques permettant d'affirmer avec une quasi-certitude que le virus joue un rôle étiologique dans le développement de ce cancer.(27)(28)(8)(29) Toutefois le CIRC classe ce virus au niveau du groupe 2A, c'est-à-dire qu'il est probablement carcinogène pour l'homme (30) et ne sera donc pas discuté dans ce travail, où seul les agents pathogènes classés groupe 1 seront détaillées.

II.2. Epidémiologie des cancers associés aux infections :

a. La répartition géographique :

En 2008, le nombre de nouveaux cas de cancer à l'échelle mondiale est estimé à 12,7 millions de cas, et la fraction attribuable aux infections à 16,1 %, soit deux millions de cas. (Tableau 4) cette estimation était un peu plus élevée en 2002 avec une fraction aux alentours de 17,8 %. (31) Actuellement environ un cancer sur six chez l'homme a pour origine une infection virale, bactérienne ou parasitaire.(31)(25)(32)

Tableau 4 : Nombre de nouveaux cancers en 2008 liés à une infection (31)

Agents infectieux	Régions moins développées	Régions plus développées	Monde
Virus de l'hépatite B et C	520 000 (32%)	80 000 (19,4%)	600 000 (29,5%)
Papillomavirus humain	490 000 (30,2%)	120 000 (29,2%)	610 000 (30%)
<i>Helicobacter pylori</i>	470 000 (28,9%)	190 000 (46,2%)	660 000 (32,5%)
EBV	96 000 (5,9%)	16 000 (3,9%)	110 000 (5,4%)
HHV-8	39 000 (2,4%)	4 100 (1%)	43 000 (2,1%)
HTLV-1	660 (0%)	1 500 (0,4%)	2 100 (0,1%)
<i>Opistorchis viverrini</i> et <i>Clonorchis sinensis</i>	2 000 (0,1%)	0	2 000 (0,1%)
<i>Schistosoma haematobium</i>	6 000 (0,4%)	0	6 000 (0,3%)
Total	1 600 000 (100%)	410 000 (100%)	2 000 000

Cette fraction peut varier jusqu'à 10 fois en fonction des régions (figure 3) ; elle est la plus faible en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande ($\leq 4\%$) et la plus élevée en Afrique subsaharienne (33%)(25).

En Europe, on estime la part des cancers attribuables à une infection à environ 7% tandis que dans les pays en voie de développement cette part est de 23%.(figure 3) 90% des nouveaux cas soit 1,6 millions seraient alors observés dans ces pays moins développés (PMD).(21)

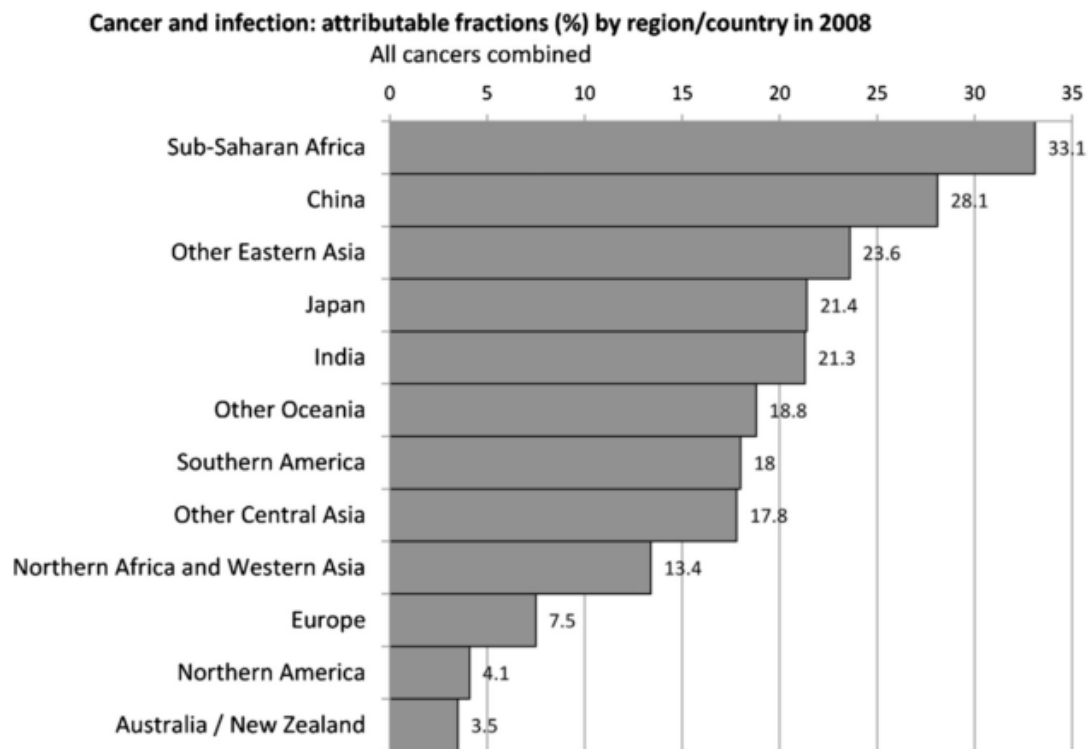


Figure 3: la fraction des nouveaux cas de cancer attribuable aux infections en 2008, en fonction des régions géographiques et des pays.(33)

Cette répartition inégale peut être expliquée principalement par la défaillance des systèmes de santé dans les PMD, où l'accès aux soins est difficile, et les différentes mesures de prévention ne sont pas toujours appliquées (voir chapitre : mesures de prévention).

Il faudra noter également que les cancers associés à une infection ont une mortalité plus élevée : sur les 7,5 millions décédés d'un cancer en 2008, 1,5 millions seraient en lien avec un agent infectieux.(21)

b. La répartition par âge :

Ces cancers surviennent principalement chez l'adulte, dont 30% concernent des personnes de moins de 50 ans. Ils peuvent survenir également chez l'enfant notamment dans le cas du lymphome de Burkitt associé à l'infection à EBV.(34) (figure.4)

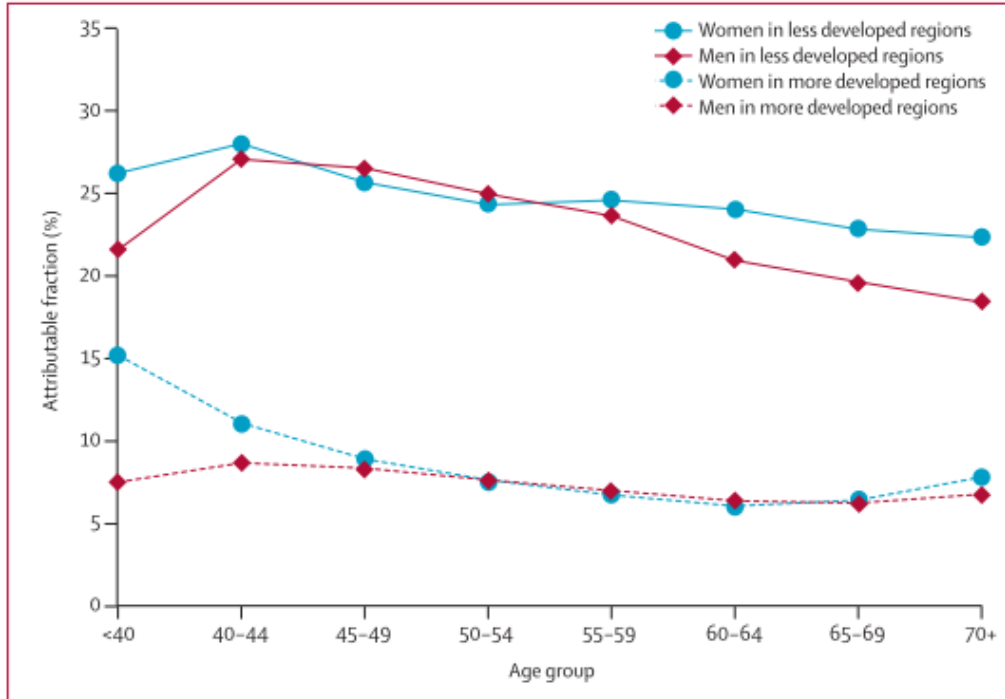


Figure 4 : Pourcentage relatif de nouveaux cas de cancer associés aux infections en 2008, selon le sexe, le groupe d'âge et l'état du développement des régions.(34)

c. La répartition par sexe :

Chez l'homme, le cancer du foie associé au VHB et VHC ainsi que le cancer de l'estomac secondaire à HP constituent 80% des cancers attribuables aux infections. Tandis que la moitié des cancers rattachés à une infection chez la femme est due au cancer du col de l'utérus (HPV) (figure 5).(31) (25)

En conclusion ces quatre infections (HP, VHB, VHC et HPV) sont responsables approximativement de 1,9 millions de cas soit 95% (figure 6 et 7). (31)(25)

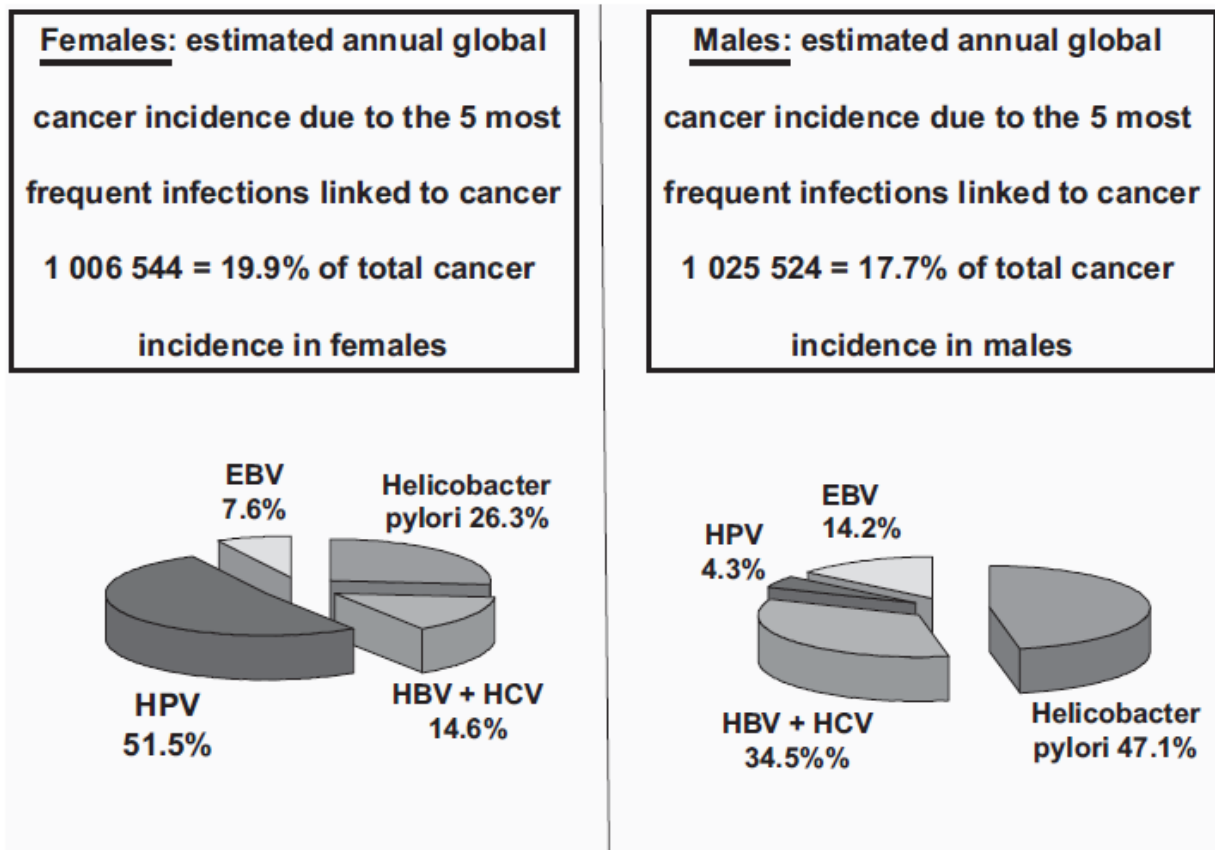
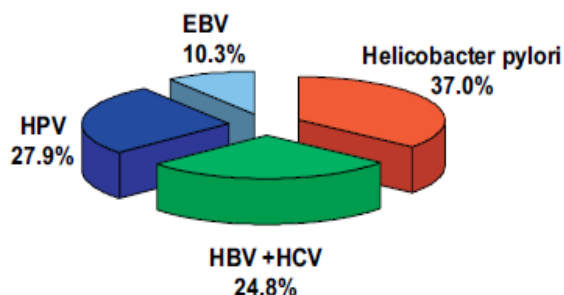


Figure 5: Estimation de la contribution annuelle de l'EBV, du HPV, du VHB+VHC et de l'HP à l'incidence globale du cancer chez la femme et l'homme. (7)

2 016 920 = 18.6% of total cancer incidence



**25% of cancers of the oral cavity
68 572 (HPV)**

**Cancer of the cervix
493 243 (HPV)**

**Hepatocellular carcinoma 80%
500 930 (HBV, HCV)**

**Gastric cancer 80%
747 150 (Helicobacter pylori)**

**Gastric cancer 10%
93 3937 (EBV)**
**Nasopharyngeal carcinoma
80 043 (EBV)**
**Non-Hodgkin's lymphoma 10%
30 057 (EBV)**
**Hodgkin's lymphoma 30%
18 694 (EBV)**

This graph ignores

- anal and perianal cancers (HPV)
- vulvar, vaginal and penile cancers (HPV)
- adult T cell leukemia
- Kaposi's sarcomas and prim. effusion lymphomas
- cancers linked to parasitic infections

Figure 6 : Estimation de la contribution annuelle de l'EBV, l'HPV, l'VHB et VHC et de l'HP à l'incidence globale du cancer. (7)

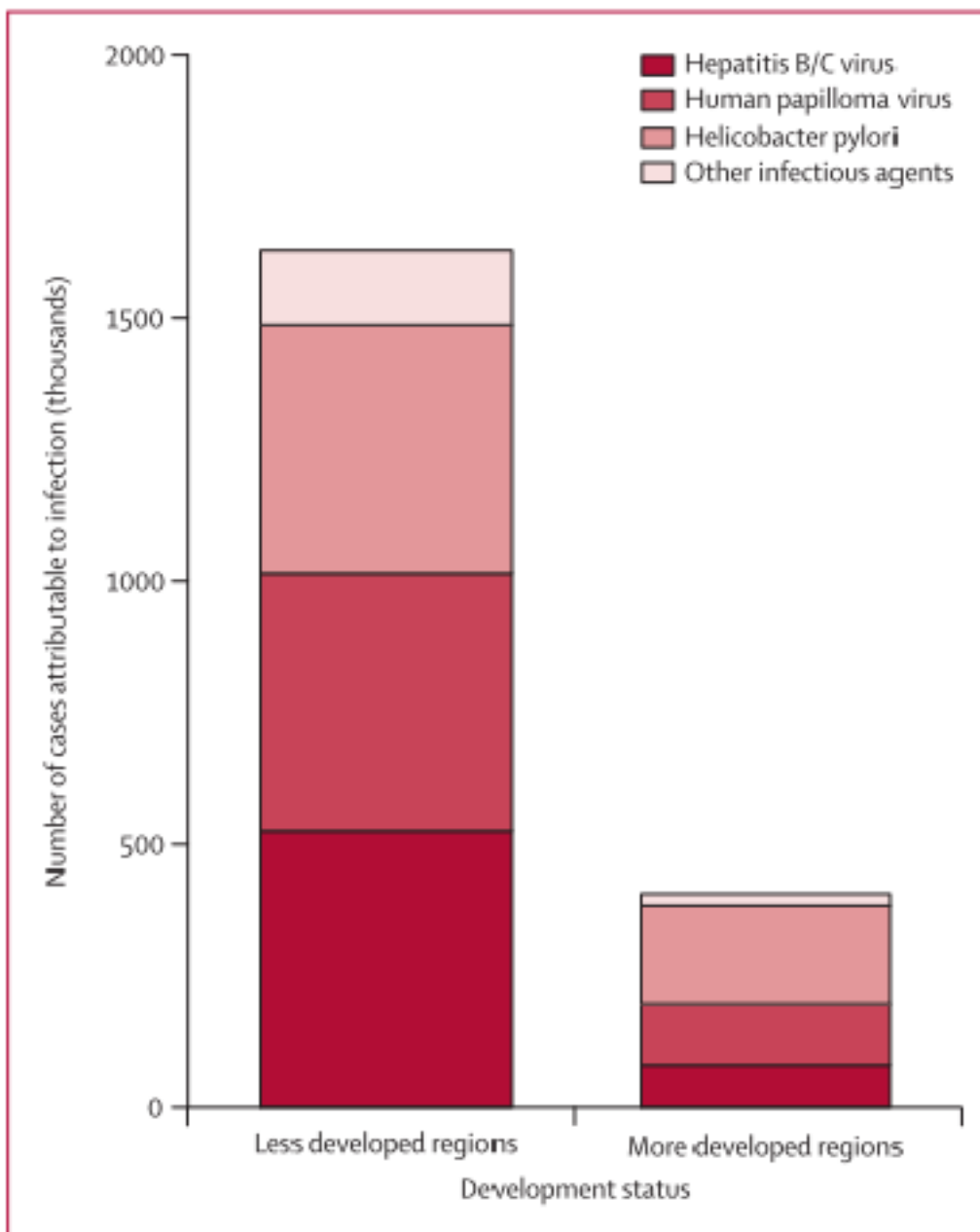


Figure 7 : le nombre de nouveaux cas de cancer associés aux infections en 2008 en fonction de l'agent pathogène et du statut de développement.(34)



Physiopathologie

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'agent infectieux seul n'est, le plus souvent, pas suffisant pour provoquer une néoplasie chez l'homme, faisant évoquer la participation d'autres acteurs, notamment la prédisposition génétique et des facteurs environnementaux.(35)(22)

Ainsi, seule une faible proportion des personnes infectées développera une affection maligne. Il est, par ailleurs, fréquent que s'écoulent des années entre l'infection initiale et l'émergence du cancer.

La carcinogenèse infectieuse, comme la carcinogenèse humaine en général, se conçoit comme la survenue d'altérations additionnelles dans le cadre d'un processus à plusieurs étapes, avec des anomalies génétiques ou épigénétiques successives aboutissant à la transformation maligne. L'infection constitue alors un événement initiateur, promoteur ou associe les deux.(21)(3)

Ces événements peuvent être directement liés à l'agent infectieux, réalisant une oncogenèse directe, ou s'y rattacher de façon indirecte, le plus souvent par le biais d'une inflammation chronique, ou encore survenir dans le cadre d'une immunodépression prolongée induite par l'agent pathogène.

Ces trois mécanismes ne sont naturellement pas exclusifs. Même si de grands progrès ont été accomplis dans la compréhension de cette oncogenèse, de nombreuses questions demeurent non résolues.(21)

Dans les paragraphes suivants nous allons voir les mécanismes oncogènes de façon générale, ils seront détaillés pour chaque agent pathogène en cause dans le chapitre correspondant.

III.1. Les agents infectieux comme cancérogènes direct:

Mécanisme utilisé essentiellement par les virus. En l'an 2000 Hanahan et Weinberg proposent de définir la cellule cancéreuse non plus par l'acquisition d'altérations génomiques clés, mais par l'acquisition de caractéristiques comportementales clés secondaires aux modifications génomiques.(36) Six caractéristiques clés, pouvant s'exprimer indépendamment les unes des autres, définissent la cellule cancéreuse, il s'agit de :a) l'échappement à l'apoptose ; b) l'autosuffisance pour les signaux de croissance ;c) l'insensibilité aux signaux antiprolifératifs ; d) la stimulation de l'angiogenèse ; e) le potentiel illimité de réplication et f) la capacité d'évasion tissulaire et de métastases.

à ces six caractéristiques ces auteurs ajoutent en 2011 deux autres: g) la capacité à reprogrammer son métabolisme énergétique et h) la capacité à échapper à la surveillance immunitaire.(37)

Afin de mieux comprendre l'oncogenèse virale directe, E. Mesri et al ont utilisé ce modèle définissant les caractéristiques du tissu cancéreux « the Hallmarks of Cancer », pour disséquer les cofacteurs viraux, les cofacteurs liés à l'hôte et les cofacteurs liés à l'environnement ainsi que leurs contributions dans l'oncogenèse multi-étapes, médiée par les principaux oncovirus humains (figure 8 A,B).(38)

la réplication des oncovirus humains et stratégie de persistance :

Trouver/Créer les conditions pour la réplication virale :

L'induction du cycle cellulaire

La reprogrammation métabolique

L'induction de l'angiogenèse

Assurer une réplication correcte

Recrutement ou inhibition de la réponse aux dommages à l'ADN

Maximiser la production virale :

Prévenir l'apoptose jusqu'à maturation des virus

Echappement immunitaire

Multiplication des épisomes ou des provirus au cours des latences

Survie de la cellule infectée

Immortalisation de la cellule infectée

Prolifération de la cellule infectée

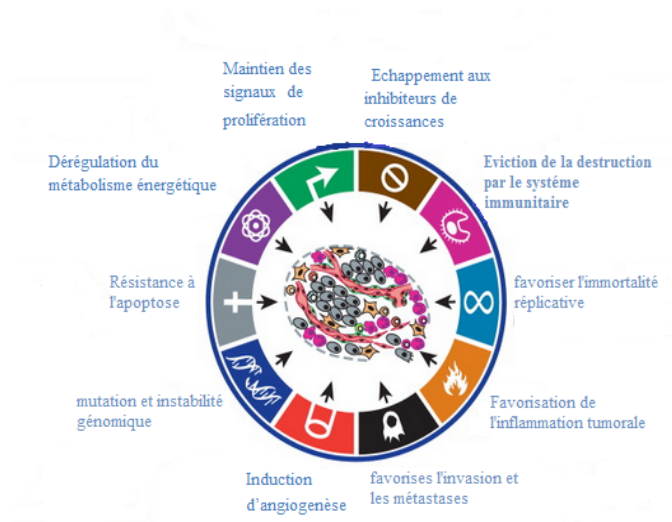


Figure 8: L'activation des caractéristiques des tissus cancéreux par les virus oncogènes :(A)les risques oncogènes secondaires aux stratégies de réplication et de persistance virale :Les mécanismes moléculaires déployés par les oncovirus pour se répliquer et persister induisent un détournement des voies de signalisation de la cellule hôte ce qui se traduit par l'acquisition de cette dernière de caractéristiques tumorales. Ces principales stratégies virales sont résumées dans la liste en haut, au dessous de chaque mécanisme viral est décrit la réponse cellulaire induite, laquelle à un code couleur (roue en bas) par exemple : l'induction du cycle cellulaire à un code vert. (38)

Pour mieux comprendre cette oncogenèse, un rappel sur les voies de signalisations les plus ciblées par les virus oncogènes s'avère nécessaire, il s'agit principalement de la voie p53, pRb, hTERT et NF- κ B:

-La **p53** ou « protéine gardien du génome » induit l'arrêt du cycle cellulaire en G1, parfois en G2 et conduit les cellules à l'apoptose. En fait, lorsqu'en début du cycle l'ADN est lésé (altérations spontanées ou induites), la p53 va tenter de prévenir sa réplication en agissant comme facteur de transcription et en se liant à certains gènes spécifiques pour réguler leur expression. Parmi ces gènes, la **p21** intervient dans le contrôle de la transition G1/S en inhibant les complexes **cdk/cycline**. La cellule est alors stoppée en G1 pour permettre la réparation de l'ADN. Une autre protéine, la **GADD45** (Growth arrest on DNA damage), est aussi activée par la p53, elle reconnaît la chromatine altérée et module l'accessibilité des protéines à l'ADN. Capable de reconnaître préférentiellement l'ADN lésé et de l'éliminer. Si l'ADN est trop endommagé, la p53 engage la cellule dans un programme de mort. Cette apoptose, est liée à l'activation de **bax** (protéine apoptotique) et à l'inactivation de **bcl2** (protéine anti-apoptotique).(40)

-Les protéines **pRb**: famille pRb : pRb ou p105 Rb (protéine rétinoblastome de 105 kDa), p130 et p107, en se fixant aux protéines **E2F**, bloquent d'une façon générale leur activité transcriptionnelle dans les cellules quiescentes ou en début de phase G1. Cette inhibition s'exerce si pRb est hypophosphorylé ,à l'inverse la phosphorylation pRb entraîne un blocage de l'interaction pRb-E2F et permet à E2F d'activer l'expression des gènes codant pour les protéines essentielles à l'entrée en phase S et à la réplication de l'ADN mais également active les gènes codant pour des enzymes nécessaires à la synthèse (ADN polymérase α , thymidylate kinase...) et la réparation de l'ADN (UDG, Rad51, DNA-PK, BRCA1...)et active également différents effecteurs des points de surveillance (**p53**, **Chk1**) et l'oncogène **Myc**.(41)

hTERT : la télomérase est une enzyme qui permet l'élongation et la conservation de la taille des télomères. C'est un complexe ribonucléoprotéique qui comprend une transcriptase inverse spécialisée renfermant une sous-unité catalytique (TERT : telomerase reverse transcriptase) et une molécule d'ARN. Cet ARN (hTR chez l'humain : human telomerase RNA) contient la séquence complémentaire de la répétition d'ADN télomérique TTAGGG et agit ainsi comme molécule matrice lors de la réplication des télomères. La télomérase en catalysant l'élongation des télomères contrecarre leur érosion physiologique et prévient donc la sénescence cellulaire. La plupart des cellules somatiques ont une activité télomérase très faible ou indétectable. À l'opposé, les cellules à fort potentiel prolifératif sont caractérisées par une importante activité enzymatique tel les lymphocytes T activés, les cellules souches et les cellules tumorales.(42)

NF- κ B : nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, est une protéine qui agit comme facteur de transcription, retrouvé dans tous les types cellulaires et elle est produite par en réponse à des stress tels que des stimulations par des cytokines, des radicaux libres, une irradiation aux ultraviolets, ou encore, suite à une infection virale ou bactérienne. Elle joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire et intervient également dans la régulation de la transcription au-delà des limites de la réponse immunitaire, en influençant l'expression des gènes qui ont un impact sur la survie cellulaire, la différenciation et la prolifération. Son dérèglement est à mettre en lien avec le processus tumoral, l'inflammation, ou encore les maladies auto-immunes. Et la libération de sa protéine inhibitrice (IKB) déclenche la transcription de gènes anti-apoptotiques. (43)

Pour conclure ,la transformation cellulaire paraît davantage liée à l'action de certaines protéines virales directement oncogéniques, de mieux en mieux connues : les protéines E6 et E7 pour l'HPV, protéines de latence EBNA2, 3A, 3B et LMP1 pour

l'EBV, protéine tax pour le HTLV-1, LANA, vFLIP pour le HHV-8, HBx pour le VHB, et NS3, N4B, NS5A pour le VHC(44)(9)(7). Ces oncogènes peuvent directement provoquer une activation cellulaire ou induire une inactivation d'anti-oncogènes en agissant sur les protéines de signalisation (comme p53 ou pRb...). De plus en plus le rôle de micro-ARN produits par l'agent infectieux est souligné.(45)

II.2. Les agents infectieux comme cancérogènes indirect : (46)

Mécanisme observé principalement dans les infections bactériennes et parasitaires mais également avec certains virus. L'infection chronique (gastrite, hépatite, etc.) entraîne une stimulation antigénique prolongée, susceptible, via une cascade cytokinique, de produire des dommages cellulaires et un risque mutationnel. Le stress oxydatif participe également à ce risque. (Figure 9)

Les principaux acteurs de cette inflammation chroniques secondaire aux infections sont : les cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, IL-23, TNF α ...), les chimiokines (CCL1, CCL2, CXCL12...), les facteurs de croissance (EGF, HGF, VEGF...), les dérivés oxygénés et nitrés (ROS-RNI) et enfin les prostaglandines (PGE2...).

Ces médiateurs de l'inflammation vont permettre d'une part l'initiation de la carcinogénèse en induisant des lésions de l'ADN, des instabilités génomiques, des modifications épigénétiques (méthylation) et des microARN, ainsi qu'une activation de l'enzyme AID (Activation induced cytidine deaminase) responsable d'endommagement de l'ADN. Et d'autre part la survie de ces cellules transformées en favorisant Leur croissance grâce à certains facteurs tel le NF- κ B et à la néoangiogénèse.

Enfin l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la dégradation de la matrice extra-cellulaire par les métalloprotéinases matricielles MMP favorise la survenue de métastases.

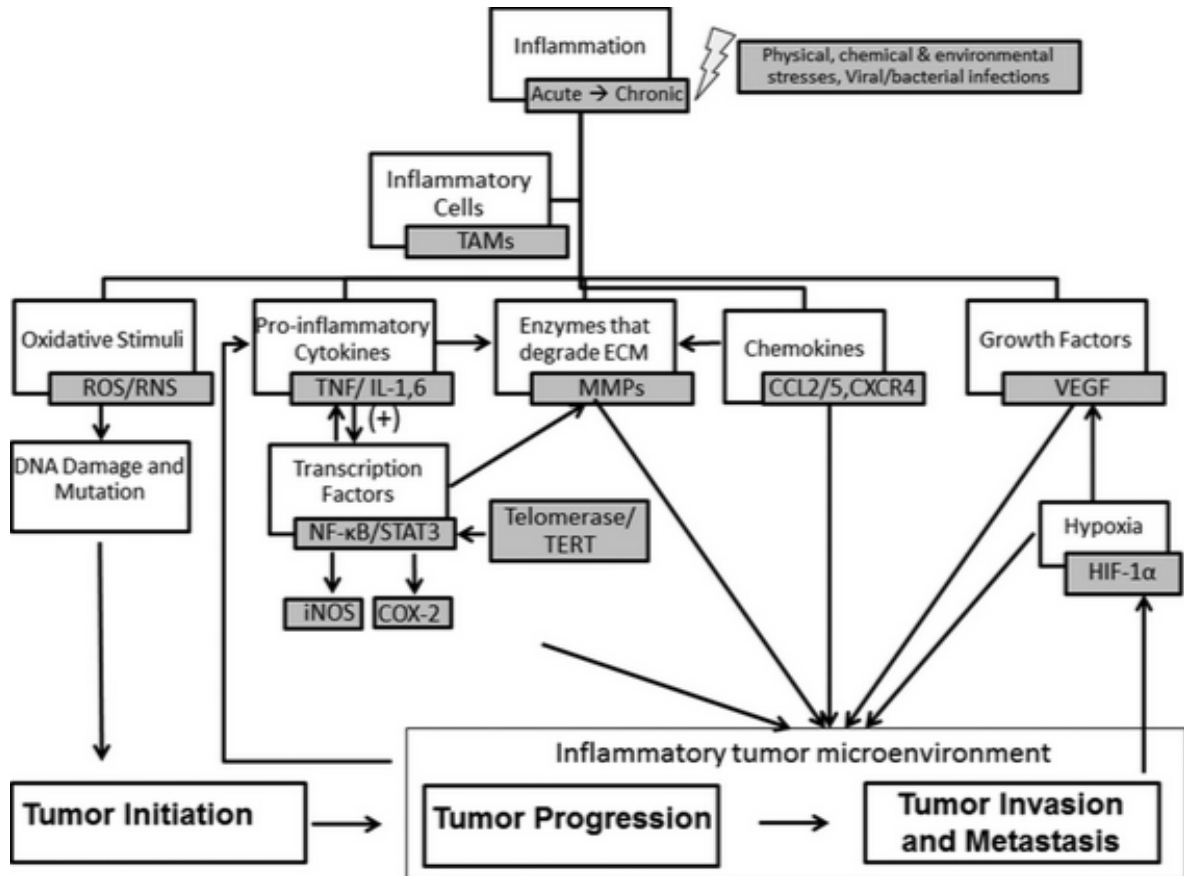


Figure 9: l'interférence potentielle entre les médiateurs de l'inflammation au cours de l'initiation et de la progression du cancer. ECM, matrice extracellulaire; iNOS, oxyde nitrique synthase inducible. ROS Les espèces réactives oxygénées , RNS les espèces réactives azotées, (46)

Il faut rappeler également que l'inflammation chronique permet le maintien de l'état inflammatoire des macrophages associés aux tumeurs TAMs, qui jouent également un rôle crucial dans la création d'un microenvironnement immunosuppresseur protégeant alors la tumeur contre la reconnaissance du système immunitaire et contribuant à l'échappement tumoral « tumor escape ».

Cependant, l'oncogenèse est souvent plus complexe. Pour l'HP par exemple, au rôle primordial de l'inflammation, s'ajoutent des facteurs génétiques modulant la réponse inflammatoire, des facteurs environnementaux (alcool, tabac, sel) et des facteurs de virulence de l'HP avec notamment un îlot de pathogénicité CagA retrouvé en cas d'évolution tumorale, pouvant altérer les voies de signalisation.(22)

III.3. L'immunodéficience et conséquence :

L'immunodépression, qu'elle soit innée ou acquise, notamment en cas d'infection par le VIH, est associée à une augmentation de l'incidence de nombreux cancers, responsable d'une importante morbidité et mortalité dans ces populations.(47)

L'épidémiologie et la présentation clinique de ces cancers sont différentes de celles de la population générale, avec un rôle important des agents infectieux dans l'oncogenèse- favorisée par ces situations d'immunodépression-, un diagnostic parfois plus tardif, une pathologie plus agressive et un pronostic souvent plus péjoratif. (18)

Le VIH qui est un rétrovirus à ARN, cible spécifiquement les cellules exprimant le CD4 et un corécepteur, à savoir les lymphocytes CD4+, les monocytes, les macrophages, certaines cellules dendritiques et les cellules microgliales du cerveau.

L'infection par ce virus va induire alors, une déplétion lymphocytaire T CD4 responsable d'une immunodépression cellulaire et humorale, du fait du rôle central de cette population lymphocytaire dans le dialogue avec les autres cellules de l'immunité. Cette immunodépression favorise la survenue de cancer par la baisse de l'immunosurveillance d'une part et la prolifération de virus oncogènes d'autre part.ces deux mécanismes ne sont bien évidemment pas exclusifs dans le développement de cancer chez les personnes vivantes avec le VIH, d'autre facteurs interviennent. (48) et sont détaillés dans le chapitre correspondant.



Les agents infectieux

IV. LES AGENTS INFECTIEUX :

IV.1. Les virus :

IV.1.1. Virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Le virus Epstein-Barr est le premier virus humain décrit, qui soit directement impliqué dans la carcinogenèse (49), il a un tropisme pour les lymphocytes B ou il va persister à vie en établissant différents programmes de latence .

Au laboratoire c'est un virus capable d'immortaliser des lymphocytes B, d'induire une transformation maligne de certaines cellules épithéliales et de provoquer des cancers chez l'animal. Chez l'homme la primo-infection ainsi que la persistance du virus sont souvent asymptomatique ; dans certains cas le premier contact avec le virus va induire la mononucléose infectieuse et sa persistance pourra déclencher des cancers aussi bien chez les sujets immunodéprimés que les sujets immunocompétents.(50)

a. Généralités :

L'EBV (HHV-4 human herpes virus type 4) appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous famille *Gammaherpesvirinae*, genre *lymphocryptovirus*. Mesurant 200nm, c'est un virus enveloppé ayant une capsidie icosaédrique constitué de 162 capsomères, son génome est sous forme d'ADN bicaténaire linéaire de 186 Kbp comprenant des séquences terminales répétées de petite taille, ainsi que des séquences répétées internes (figure 10).(50)

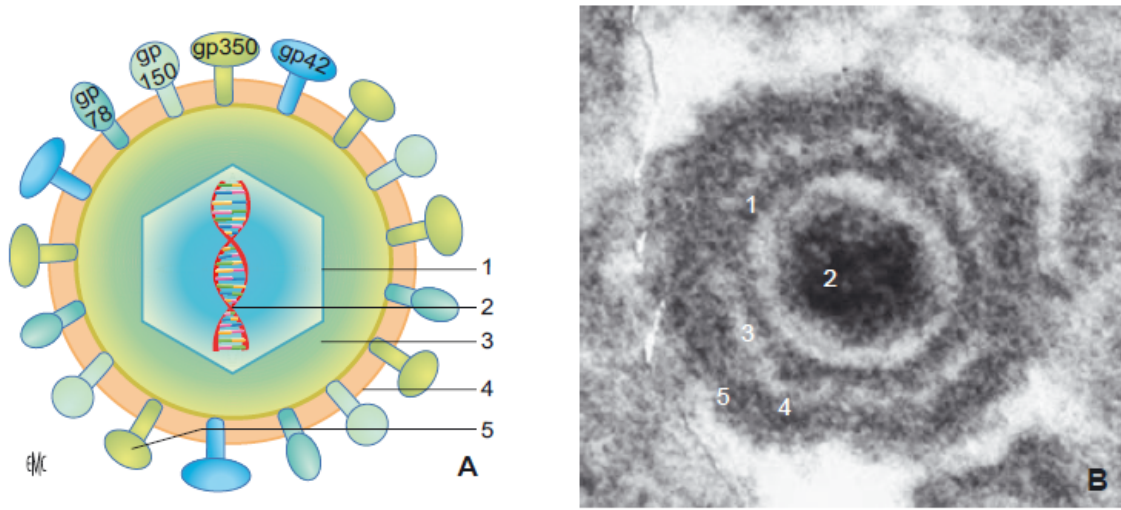


Figure 10. Structure du virus Epstein-Barr. **A.** Schéma **B.** Microscopie électronique : coupe d'un virion dans le cytoplasme 1. Capside ; 2. ADN ; 3. Tégument ; 4. Enveloppe ; 5. Glycoprotéines. (50)

b. Epidémiologie:

L'EBV est un virus ubiquitaire, les études de séroprévalence ont montré qu'au moins 95% de la population mondiale expriment les anticorps antiviral capsid antigen (VCA). (50)

L'homme est l'hôte naturel du virus qui se transmet essentiellement par voie salivaire (maladie du baiser), plus rarement par le biais de la transfusion sanguine ou de greffes d'organes et tissus infectés chez un sujet séronégatif, à noter que la transmission sexuelle est possible et la transmission verticale materno-foetale n'est pas décrite(51).

L'âge moyen de la primo-infection varie selon le niveau socioéconomique, ainsi dans les PMD, la majorité des enfants ont rencontré le virus entre l'âge de 1 an et 4 ans. Alors que dans les PPD moins de la moitié des enfants entre 5 et 10 ans ont des

anticorps : l'infection primaire ne survient souvent qu'au moment de l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Plus l'âge de la primo-infection est précoce, plus elle sera asymptomatique, tandis que plus l'âge est avancé et plus il y a le risque de développer la mononucléose infectieuse (MNI).(52)

Le génome de l'EBV est globalement stable, toutefois il montre une certaine hétérogénéité, particulièrement au niveau des gènes de latence, ce qui permet de distinguer des sous-types (EBV-1 et EBV-2) et des variants (53), in vitro l'EBV-2 a un pouvoir transformant et immortalisant moindre par rapport à l'EBV-1. Leur répartition géographique est également variable : EBV-1 est largement prédominant dans le monde en particulier en Europe et en Amérique du nord par rapport à l'EBV-2 qui n'est retrouvé que dans 5 à 8% des cas au pays occidentaux (50), alors que la prévalence est égale en Nouvelle Guinée et en Afrique équatoriale, 50% des lymphomes de Burkitt africain contiennent EBV-2 et 85% des carcinomes nasopharyngés en Taiwan contiennent l'EBV-1. (54) Chez les patients immunodéprimés et notamment infectés par le VIH, on assiste à une augmentation de la prévalence de l'EBV-2 et la fréquence des co-infections EBV-1/EBV-2. (54)

c. Histoire naturelle de l'infection:(50)(52)

Au cours de la primo-infection, après contamination salivaire, le virus va infecter les cellules épithéliales de l'oropharynx ainsi que les lymphocytes B naïf du tissu lymphoïde local. Sa pénétration se fait grâce à la liaison entre la glycoprotéine majeure de l'enveloppe virale (gp350/220) et le récepteur CD21 (retrouvé sur les cellules B, les cellules folliculaires dendritiques, mais aussi les cellules T activées). La fusion des membranes fait intervenir d'autres glycoprotéines virales gHgL et gp42 qui interagissent avec les molécules HLA à la surface de la cellule cible.

Une fois infectés, les lymphocytes B (LB) naïfs subissent une activation avec prolifération polyclonale (prolifération lymphoblastoïde) et expression de marqueurs d'activation comme CD23, CD30, CD39 et CD70, sans oublier la possibilité d'immortalisation ou de transformation de ces dernières. (Figure 11)

A ce stade on observe dans les cellules immortalisées une latence « latence III » ou « prolifération cellulaire » (growth program), définie par l'expression de toutes les protéines du cycle de latence qui sont :

- Les 6 EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen): EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C et EBNA-LP.
- Les 3 LMP (latent membrane protein): LMP-1, LMP-2A et LMP-2B,
- Deux ARN non codants non polyadénylés abondants, les EBER1 et 2 (EBV-encoded RNA transcrits) et des transcrits de la région BamH1A du génome, les BARTs et les BARF-1.

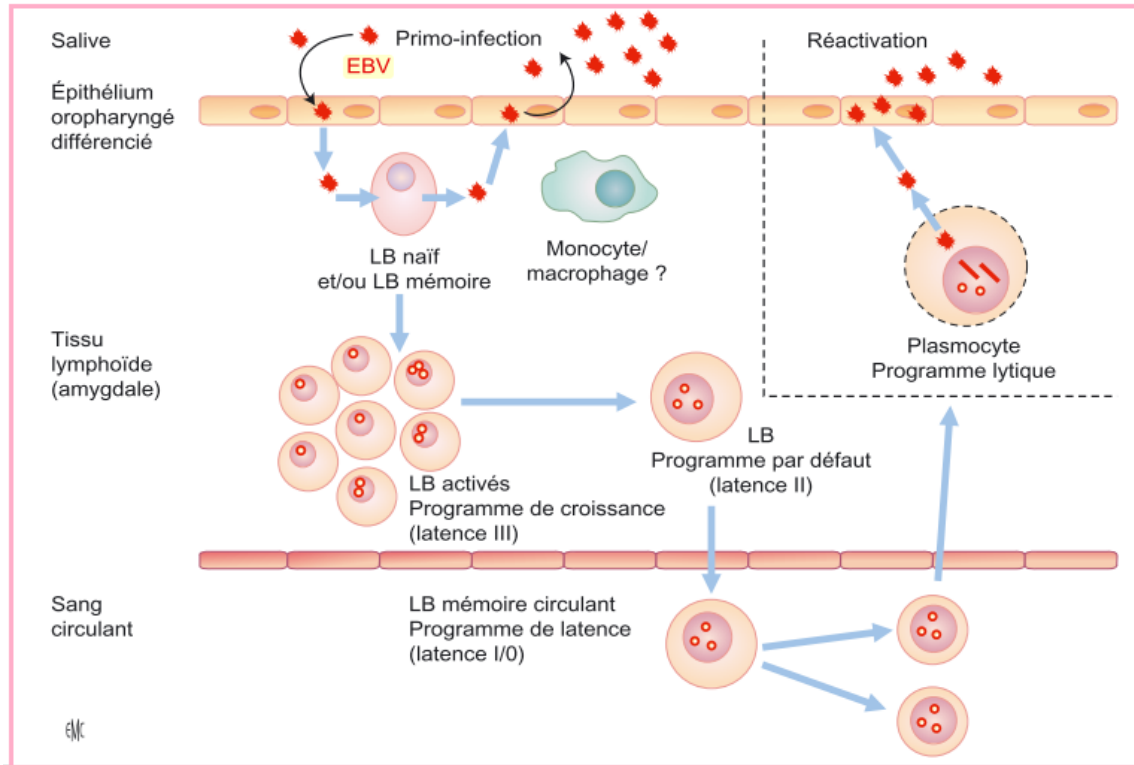


Figure 11: Primo-infection par l'EBV, établissement de la persistance et réactivation. LB : lymphocyte B.(50)

Un petit nombre de ces LB infectés vont produire d'autres virus selon un cycle lytique en passant par 3 phases : très précoce, précoce et tardive, correspondant à l'expression de 3 catégories de gènes distincts.

Pendant la phase très précoce : les gènes très précoces sont transcrits, sans synthèse préalable de protéines virales, parmi ces protéines très précoces on a la protéine ZEBRA (BamH I Z Epstein-Barr replication activator) et la protéine R, ce sont des activateurs essentiels de transcription pour la majorité des gènes du cycle lytique.

Durant la phase précoce : sont transcrits les gènes précoces à condition que les ARN messagers très précoce aient été traduits.

Durant la phase tardive sont transcrits les gènes tardifs, à condition que la réplication de l'ADN viral ait eu lieu.

Puis, les LB se différencient en cellule B mémoires avec hypermutation somatique des gènes d'immunoglobuline (Ig) et forment un centre germinatif; le virus entre alors en latence II (programme de différenciation cellulaire). Les lymphocytes B deviennent des cellules mémoires CD27+ à longue durée de vie et au repos. Le virus est alors entré en latence I; aucun gène n'est exprimé sauf un peu d'EBNA1.

Lorsque le lymphocyte B se divisera, le virus EBV qui est sous forme épisomale se répliquera également.

Au tout début de l'infection va s'installer une réponse immunitaire pour contrôler l'infection primaire ainsi que les états de latence. Il s'agit de :

La réponse humorale: qui se caractérise tout d'abord par l'apparition d'anticorps dirigés contre les antigènes du cycle lytique, puis lorsque le virus entre dans une phase de latence associée à l'expression des protéines EBNA et LMP, des anticorps dirigés contre ces derniers vont apparaître. Toutefois elle ne semble jouer qu'un rôle secondaire dans le contrôle de l'infection.

L'immunité de type cellulaire apparaît pour contrer l'infection, faisant intervenir deux types de cellules : Les cellules natural killer (NK) et Les lymphocytes T qui détruisent alors les LB infectés.

Cependant, le virus a développé des stratégies pour échapper à ces destructions. Il contrecarre les nombreuses cellules T cytotoxiques anti-EBV en détournant à son profit certaines voies cellulaires nécessaires à la prolifération et en « piratant » des gènes cellulaires qu'il insère dans son génome afin de moduler le système immunitaire. Par exemple, une tactique du virus consiste à posséder un gène homologue de l'interleukine 10 (IL10) cellulaire qui inhibe l'interféron gamma.

Aussi quand le virus entre dans la latence de type 1, dans laquelle seule la protéine EBNA1 est exprimée, sa séquence peptidique n'étant pas reconnue par les défenses immunitaires, les LB infectés ne peuvent donc pas être détruits par les cellules T cytotoxiques.

Ces éléments permettent alors l'établissement d'un équilibre remarquable entre la réplication virale et l'élimination des cellules infectées. Ce qui fait que chez les sujets infectés immunocompétents, l'EBV est réactivé périodiquement au niveau de l'oropharynx, et de petites quantités de virus infectieux sont produites régulièrement par des cellules épithéliales ou des lymphocytes B sans que cette réplication n'entraîne d'altérations tissulaires suffisantes pour provoquer des signes cliniques.

d. Pouvoir oncogène et cancers associés :

L'EBV code pour une série de protéines qui peuvent interagir ou montrer des homologies avec une grande variété de molécules anti-apoptotiques cellulaires, de cytokines et de transducteurs de signaux, et par conséquent assurent au virus sa persistance et son effet transformant et immortalisant.(55)

Les rôles des principaux gènes exprimés par l'EBV sont présentés dans le tableau 5, il est établi qu'il existe quelques différences selon les auteurs, nous avons retenu ce qui a été le plus souvent cité dans les différentes sources. (56) (7)

Tableau 5 : Rôle des différents gènes de latence de l'EBV. CSF-1 : facteur stimulant la formation de colonies, RAS: famille de protéines oncogènes. (56) (7)

Gène	Rôle de la protéine ou ARN transcrite	Pouvoir oncogène
EBNA-1	-Régulation de la transcription des autres gènes EBNA. -Responsable de la réplication de l'épisome virale, de sa ségrégation et de sa persistance.	-Impliquée dans la dégradation de la p53 et dans l'oncogenèse.
EBNA-2	-Activation de LMP-1, LMP-2A et du gène cellulaire CD23 et cMyc.	-Elément essentiel pour la transformation et l'immortalisation des lymphocytes B.
EBNA-3A	-Co-activateur et régulateur le l'EBNA-2, -Perturbation des systèmes de point de vérifications (check point) du cycle cellulaire.	-Elément essentiel pour l'immortalisation des lymphocytes B. -Sous régulation de la transcription du gène cMyc.
EBNA-3B	-Co-activateur et régulateur le l'EBNA-2, -Interruption des systèmes de point de vérifications du cycle cellulaire.	-Non-essentiel pour la transformation des lymphocytes B. -Interaction avec RB2 /p130 et p53.
EBNA-3C	-Echappement à la réponse cellulaire vis-à-vis des dommages de l'ADN induits par l'EBV. -Stimulation de la prolifération cellulaire.	-Coopération avec la protéine RAS -Elément essentiel pour la transformation des lymphocytes B.
EBNA-LP	-Interaction avec EBNA-2.	-Favorise la transformation des lymphocytes B
LMP-1	-Activation de plusieurs voies cellulaires, de protéines anti-apoptotiques et de cytokines -Imitation de la forme constitutivement active de CD40.	-Protéine transformante majeure de l'EBV : un oncogène « classique »
LMP-2A	-Assure la prolifération et la survie du BCR (récepteur les lymphocytes B) et bloque la voie de signalisation de l'antigène BCR-dépendante.	Maintien à l'état latent le virus in vivo
LMP-2B	-Fonction similaire à LMP-2A ?	
EBER-1 EBER-2	-Inhibition de l'apoptose. -Activation de la protéine kinase(PKR) et induction de l'interleukin-10.	-Augmentation de la tumorigénicité des lignées de lymphocytes B
BART	-C'est une ARN qui joue un rôle dans le maintien de l'infection latente.	-Interférence avec l'apoptose.
BARF-1	-Présente une homologie avec CSF-1 humain.	-Interférence avec l'apoptose. -Exprimé dans le carcinome gastrique et nasopharyngé.

Parmi ces nombreuses protéines, la protéine LMP1 est la molécule clé de la transformation cellulaire. Elle est exprimée de façon récurrente dans de nombreuses pathologies tumorales associées au virus, comme le carcinome du rhinopharynx, la maladie de Hodgkin et certains lymphomes T. La protéine LMP-2 présente également des propriétés oncogéniques capables d'activer plusieurs voies de signalisation impliquées dans la régulation de grandes fonctions cellulaires comme la prolifération ou la survie.

- La protéine LMP-1 mime le récepteur CD40. Contrairement aux récepteurs cellulaires dont l'activation dépend d'un ligand, LMP-1 est constitutivement active. Son expression induit un détournement et une dérégulation des voies de signalisations impliquées notamment dans des processus prolifératifs ou de résistance à l'apoptose.(57)La première voie qui a été décrite comme étant régulée par LMP-1 a été la voie NF- κ B. Son activation se fait principalement par l'intermédiaire du domaine CTAR1 de LMP-1, induisant ainsi la phosphorylation et la dégradation d'I κ B α , l'inhibiteur de NF- κ B. (57)

D'autres voies de signalisation majeures ont été associées à LMP-1, comme la voie des MAP-kinases (Mitogen-Activated Protein kinases) qui joue un rôle central dans la régulation de la croissance et de la survie cellulaires. Différents travaux ont également montré que certains processus cellulaires contrôlés par LMP-1 nécessitent l'induction de la voie PI3K(phosphatidylinositide3 kinases). Parmi ces processus, certains sont impliqués dans la survie cellulaire, le remodelage du cytosquelette, la migration des cellules épithéliales et la production d'IL-10 (figure 12). (58)

-Pour la protéine LMP-2 : on distingue 2 entités LMP-2A et LMP-2B le rôle exact de cette dernière n'est pas connu. Contrairement à LMP-2A qui possède de multiples fonctions. Elle est notamment impliquée dans le maintien à l'état latent du virus in vivo en inhibant la signalisation du récepteur des LB (BCR) et empêche ainsi le passage de la phase de latence au cycle lytique, normalement induit par la signalisation du BCR. De plus, cette protéine confère un signal de survie aux LB, leur

permettant d'échapper à l'apoptose en l'absence de sélection dans les centres germinatifs. Ce pouvoir de résistance à l'apoptose serait lié à la capacité de LMP-2A à induire la voie PI3K (figure 12). LMP-2A peut également activer l'oncogène RAS de façon constitutive, favorisant ainsi la prolifération et la survie des LB.(59)

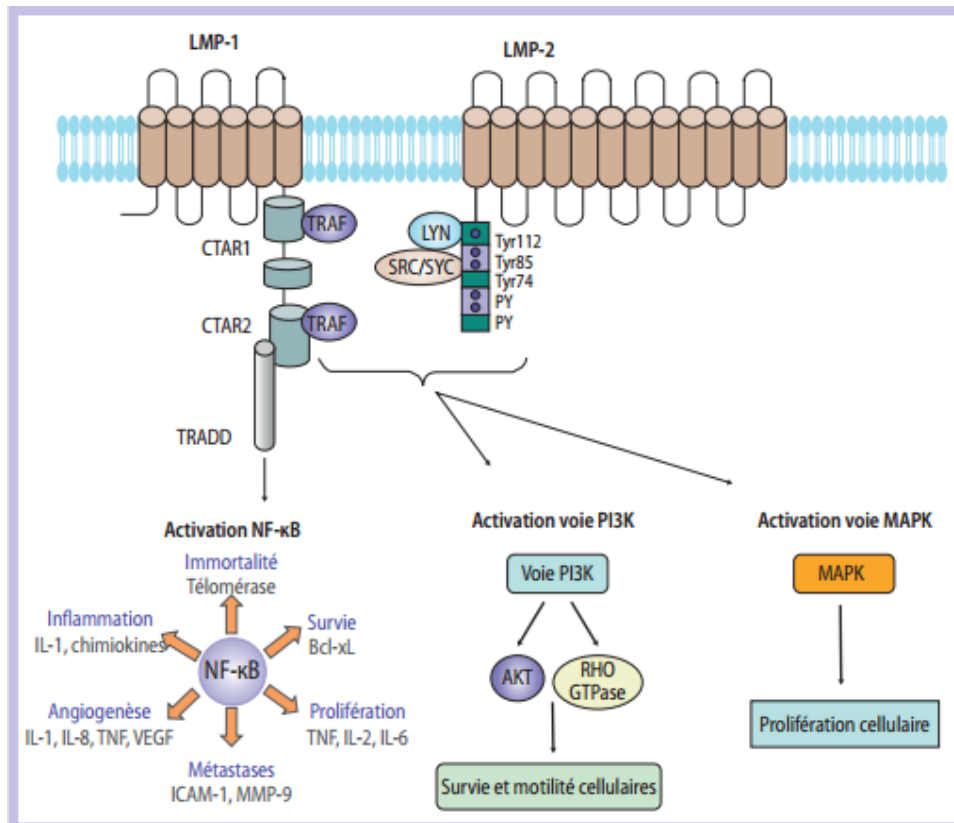


Figure 12 : Les voies de signalisation induites par les protéines LMP-1 et LMP-2. La LMP-1 est une protéine transmembranaire constituée de 3 domaines: N-terminal cytoplasmique, transmembranaire, et C-terminal responsable de l'induction des différentes voies de signalisation. Ce domaine contient 2 régions fonctionnelles distinctes CTAR1 et 2, grâce auxquelles la LMP-1 recrute les protéines TRAF et induit de nombreuses voies de signalisation comme la voie NF-κB, la voie des MAP kinases et la voie PI3K. La LMP-2A est une protéine transmembranaire constituée de 3 domaines. La phosphorylation des tyrosines Tyr74 et Tyr85, induit le recrutement des protéines tyrosines kinases SYC et SRC. La LMP-2A interagit également avec LYN au niveau de sa tyrosine 112. Elle induit ainsi l'activation de la voie des MAPK et de la voie PI3K.(57)

De nombreuses pathologies sont associées à l'EBV, il s'agit soit de pathologies tumorales qui sont de nature variable ou bien de pathologies non tumorales ; l'ensemble est présenté dans le tableau 6. Les pathologies non tumorales ne seront pas détaillées dans ce travail.

Tableau 6 : Les maladies associées à l'infection par l'EBV.(50)

Maladie	Tropisme cellulaire principal		Association à l'EBV	Rôle du virus
	Lymphoïde	Épithélial		
Maladies fortement associées et/ou fréquentes				
Mononucléose infectieuse	+	+	Constante	Causal
Lymphoprolifération/lymphome B chez l'immunodéprimé (transplanté, VIH)	+	-	Forte	Causal
Carcinome indifférencié du cavum (<i>nasopharyngeal carcinoma</i>)	-	+	Constante	Probable (+ cofacteurs génétiques et environnementaux)
Lymphome de Hodgkin	+	-	~ 50 %	Indéterminé
Lymphome de Burkitt	+	-	20 % à 96 % selon les régions	Probable (+ cofacteurs environnementaux, ex. paludisme)
Maladies ou syndromes plus rares				
Lymphoproliférations liées à l'X (syndrome de Purtilo)	+	+	Forte	Causal
Leucoplasie orale chevelue (sida, immunodépression)	-	+	Constante	Causal
Carcinome indifférencié de l'estomac	-	+	~ 50 %	Indéterminé
Lymphome T ou NK	+	-	~ 50 %	Indéterminé
Léiomyosarcome du sujet immunodéprimé	-	-	Forte (cellules musculaires lisses)	Indéterminé
Syndrome hémophagocytaire	+	-	~ 50 %	Causal ?
Maladie chronique active à EBV	+	+	Constante	Causal
Association à l'EBV et/ou rôle très discuté				
Carcinome du sein	-	+	Faible	???
Sclérose en plaques	?	?	?	Auto-immunité ?

d.1. Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantations (SLPT) :

Appelé également PTLN pour post transplant lymphoproliferative disease, ils ont été décrits pour la première fois en 1969 (50), liées à l'EBV dans 60 à 95 % des cas (52), Ce sont des lymphoproliférations B liées à un déficit immunitaire T (déficit des CTL) survenant après greffe de moelle ou d'organe, principalement dans les 12 mois qui suivent la greffe. Dans 80% à 90% des cas, il s'agit des lymphoproliférations polyclonales ou monoclonales de LB infectés par l'EBV, et constituent un groupe hétérogène, allant de l'hyperplasie polyclonale au lymphome malin non hodgkinien (LMNH) agressif.

L'immunosuppression iatrogène nécessaire dans le cadre des greffes entraîne une diminution de la surveillance T cytotoxique contre les LB infectés, il s'ensuit une augmentation du nombre de ces lymphocytes dans l'organisme et une augmentation du nombre de particules virales dans l'oropharynx. Dans un certain nombre de cas, ce mauvais contrôle de l'infection permet l'expression non régulée des antigènes de latence III qui aboutissent à la prolifération des LB. Ce qui favorise l'apparition d'altérations génétiques secondaires qui aboutissent au développement d'un SLPT. L'infection à EBV mal contrôlée est donc bien la gâchette qui déclenche le phénomène pathologique. Mais cet événement, très fréquent chez les transplantés, n'est pas suffisant pour l'émergence d'un SLPT qui nécessite d'autres étapes encore mal élucidées. Les principaux facteurs favorisant sont : la nature de l'organe transplanté, le type d'immunosuppresseurs utilisés, Le terrain génétique, le rôle de l'inflammation chronique liée aux transplantations et surtout du statut du donneur et du receveur (risque accru quand le donneur est EBV+ et le receveur EBV-). Ainsi les PTLN surviennent volontiers chez l'enfant qui fait une primo-infection EBV par le greffon.(50)

L'EBV peut être associé à d'autres lymphoproliférations malignes dans le cadre d'immunodépressions associées au VIH ou à d'autres traitements immunodépresseurs ou encore dans le cas d'immunodépressions primaires.

d.2. Syndrome de Purtilo :

Appelé également syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP), c'est une maladie rare caractérisée par un déficit immunitaire héréditaire qui se voit chez les garçons par mutation du gène (SAP ou XIAP) localisé au niveau du bras long du chromosome X, et qui joue un rôle dans l'homéostasie des lymphocytes T et B après les infections virales.(60) dans le cas de la primo-infection à EBV on va assister à une réponse inappropriée de l'organisme avec la survenue d'une forme grave de MNI évoluant généralement vers le décès, d'une prolifération lymphocytaire B massive infiltrant le foie et les autres organes lymphoïdes, d'un syndrome d'activation macrophagique fatal dans 60% des cas, d'une cytopénie profonde, de lymphome B non hodgkinien, et d'hypogammaglobulinémie progressive.(61) C'est une maladie grave et 70% des patients décèdent avant l'âge de 10ans. (7)

d.3. Lymphome de Burkitt :

Décrit pour la première fois en 1958 par Denis Burkitt, il a été à l'origine de la mise en évidence de l'EBV. C'est une prolifération monomorphe lymphoblastique B CD19+, CD20+, CD21+, Igs+, CD10+, CD77+ et BCL6+ à haut grade de malignité, avec le temps de dédoublement le plus court et dont l'origine est le centre germinatif. Il existe trois formes cliniques : lymphome de Burkitt endémique, sporadique, et lié à l'infection VIH (62), ils ont tous en commun une translocation du proto-oncogène c-myc du chromosome 8 vers le locus des chaînes lourdes ou légères des immunoglobulines : 3 types de translocations sont décrites : 8:14 (80 %) ; 8:2 ; 8:22.(63) (Figure 13)

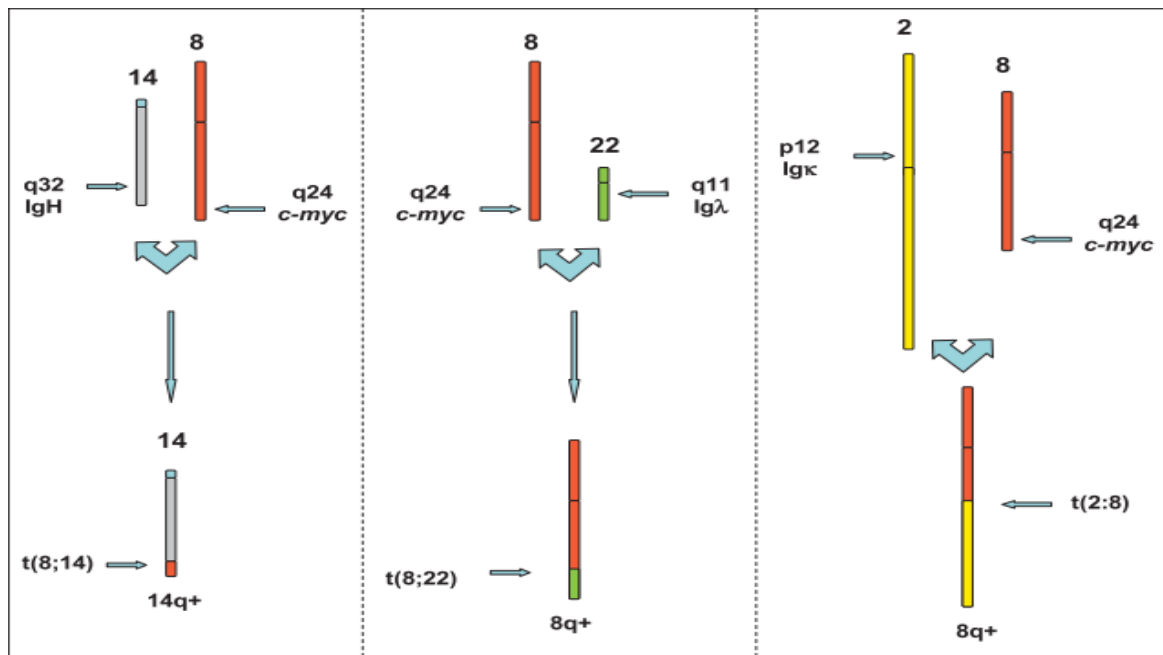


Figure 13 : translocation réciproque du c-myc et des gènes d'immunoglobulines dans le lymphome de Burkitt.(7)

Cette translocation serait le résultat accidentel d'une multiplication prolongée et intense des lymphocytes B sous l'influence de l'EBV et du paludisme endémique, une hypothèse émise par Burkitt lui-même(62)(64) et la dérégulation et l'expression constitutive de c-myc seraient responsables de la prolifération incontrôlée des LB. Une autre hypothèse est que l'exposition répétée des LB à certains antigènes paludéens (comme la fraction de la protéine de membrane P1, CIDR1 alpha) joueraient un rôle d'activateur B polyclonal et B mémoire et permettraient aussi de prolonger la survie de ces cellules, d'induire la prolifération virale EBV, ce qui favoriserait la transformation de ces cellules (64). Quand l'EBV est présent dans ce lymphome, il est en latence I exprimant uniquement EBNA1 en plus des EBERs.

-Le Burkitt endémique ou « africain » se localise préférentiellement au niveau des os de la face (mâchoire) (figure 14) et touche les enfants de 4 à 7 ans ; dans une étude menée en Ouganda, 70 % des enfants de moins de 5 ans avaient une localisation mandibulaire alors que celle-ci n'était présente que dans 25 % des cas après 14 ans (65), il est associé à l'EBV dans 90-95 % des cas. On le retrouve essentiellement dans les zones à forte endémie palustre : l'Afrique équatoriale et Papouasie-Nouvelle-Guinée.(66)

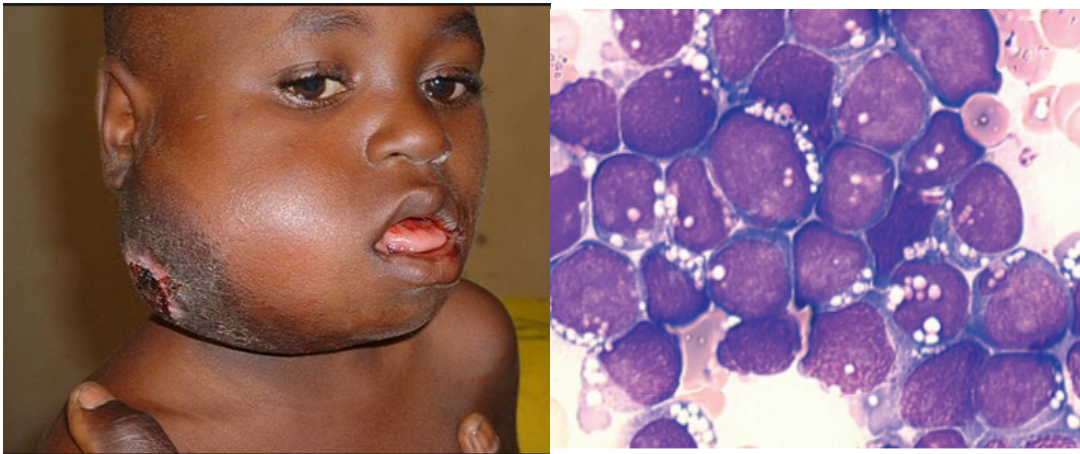


Figure 14: Lymphome de Burkitt : à gauche: garçon nigérian de sept ans avec une tumeur de la mâchoire traitée par antibiotiques, à droite : aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales.(67)

-Le Burkitt sporadique se voit chez des patients résidents aux pays occidentaux, ces lymphomes sont beaucoup plus rares (3 à 5 % des lymphomes de l'adulte) et l'EBV n'est retrouvé dans les cellules tumorales que dans 10 à 15 % des cas, il se différencie également par sa localisation principalement digestive (jonction iléocæcale essentiellement, avec une tumeur cliniquement palpable dans la fosse iliaque droite), médullaire, respiratoire et du système nerveux central.(65) Le Burkitt associé au VIH sera détaillé dans le chapitre VIH.

d.4. Maladie de Hodgkin :

Le lymphome de Hodgkin (LH) se définit par la présence, au sein des ganglions, d'une cellule anormale dite « cellule de Reed-Sternberg » (RS) (figure15), cellule lymphoïde d'origine B avec réarrangement fonctionnel des gènes des Igs mais défaut de leur transcription. Cette cellule tumorale est faiblement représentée au sein de la tumeur (1 % des cellules) parmi un tissu réactionnel important de lymphocytes non tumoraux, selon l'organisation de ce tissu réactionnel, on décrit le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire et le LH classique, le plus fréquent (95 % des cas). Ce dernier est subdivisé en quatre sous-types histologiques : scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes, et lymphodéplété. (50)

L'association EBV et MH a été longtemps suspectée devant : l'élévation du taux d'anticorps anti-VCA, l'augmentation du risque de développer une MH chez un patient ayant fait une MNI (risque multiplié par 2 à 5), l'augmentation de l'incidence des Hodgkin dans les 5 ans qui suivent la MNI et l'identification d'ADN-EBV dans les cellules de Reed Sternberg (HRS) qui vient confirmer cette hypothèse.(68)(55)



Figure 15 : la cellule de Reed-Sternberg(69)

Toutefois, le rôle joué par le virus n'est pas clairement élucidé, la latence associée est une latence de type II avec expression des protéines EBNA1, LMP1 et LMP2 et les EBERs, en plus de leurs pouvoirs oncogènes (voir tableau 5), on retrouve toujours une activation de NF- κ B grâce à la protéine LMP1 dans les cellules de Reed Sternberg ou une inactivation de ces inhibiteurs lorsque les cellules RS sont EBV-négatives (52).

Le LH est associé à l'EBV dans 40 à 65 % des cas et dépend du type histologique du Hodgkin (tableau 7), du pays (par exemple dans les PPD, 30% à 40% des LH classiques contiennent le génome de l'EBV à l'état clonal dans les cellules RS) et de l'âge. Le génome est presque toujours présent dans les LH de l'enfant et du sujet âgé alors qu'il l'est beaucoup moins souvent chez les patients entre 15 et 35 ans (LH scléronodulaire est la forme prédominante dans cette tranche d'âge).(7)

Classification histologique	[%] de présence de l'EBV
LH scléronodulaire	10-30
LH à cellularité mixte	80-90
LH riche en lymphocytes	Rare
LH lymphodéplété	80-90

Tableau 7 : classification histologique de Rye du lymphome de Hodgkin(LH) et % d'association à l'EBV. (7)

d.5. Carcinome indifférencié du cavum :

Le carcinome indifférencié du nasopharynx (nasopharyngeal carcinoma NPC) est une tumeur qui se développe aux dépens de l'épithélium de la cavité rétronasale (cavum), d'où les signes cliniques d'appel insidieux et tardifs faisant souvent découvrir la tumeur au stade de métastase. Sur le plan histologique il s'agit d'une tumeur caractérisée par des cellules carcinomateuses indifférenciées associée à un important infiltrat lymphocytaire majoritairement de type T. (50)(55)

Le CNP est réparti de façon inégale dans le monde, permettant de distinguer 3 zones : les zones à haut risque : Asie du Sud-est (où l'incidence peut aller jusqu'à 30 à 80/100000/an), les zones à risque intermédiaire : (10/100000/an) tel l'Afrique du nord et Moyen orient, pourtour méditerranéen, eskimos d'Alaska...., et les zones à risque faible :le reste du monde. L'incidence au Maroc est de 3,74 pour 100 000 hommes/an versus 0,88 pour 100 000 femmes/an. (70)(55)

Cette distribution s'explique actuellement par une susceptibilité génétique particulière (le CNP demeure première cause de cancer chez les Chinois de la région de Canton, même émigrés dans un autre pays) associée à des facteurs environnementaux : habitudes alimentaires ou culturelles (méthodes de conservation du poisson (poisson salé), herbes médicinales en Chine, méthodes de conservation de la viande et assaisonnements en Afrique du nord, etc.).(50)

Le génome de l'EBV est détecté dans les cellules tumorales de 100 % des biopsies, c'est le cancer le plus fréquemment associé à l'EBV, ce dernier est en latence II, avec expression des protéines EBNA1 et des EBERs dans 100% des cas(7) , LMP2A et 2B dans 75% des cas et LMP1 dans 50%à 65% des cas. En plus de la protéine BARF et/ou de ces transcrits qui sont régulièrement détectés dans les NPC et semblent avoir un rôle important dans cette tumeur (figure 15). (52)(50)

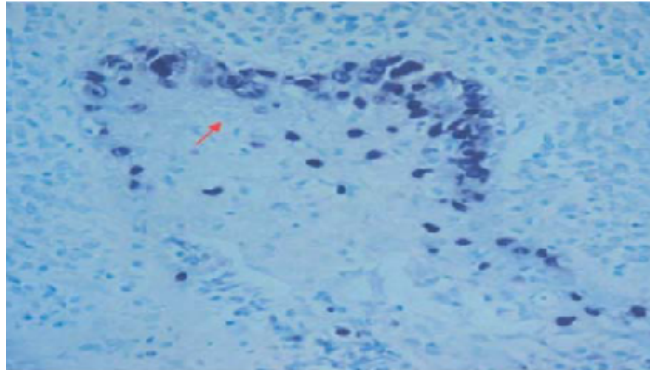


Figure 16 : Expression de l'ARN-EBER dans une biopsie de carcinome nasopharyngé.(71)

La participation du virus au développement des CNP se fait grâce à l'expression de ces protéines qui joueraient un rôle supplémentaires décisif pour la cellule (protection contre l'apoptose, échappement à la réponse immune cytotoxique anti-EBV ...) en plus d'anomalie génétique (délétion systématique du bras court du chromosome 3 au niveau du loci 3p25 et 3p14) chez les individus à risque. Ces anomalies favoriseraient la pénétration (grâce au récepteur CD21 décrit au niveau des cellules nasopharyngée, on suggère aussi la pénétration par endocytose grâce au IgA),(55)(72) et la persistance de l'EBV dans les cellules et constituent ainsi la première étape du processus malin .

Il est admis que le génome viral est indétectable dans les cellules nasopharyngées normaux des sujets à haut risque mais devient détectable dans les dysplasies sévères et les cancers in situ. Sa présence qui peut être détectée par PCR ou hybridation in situ (détection des ARN non codants EBER) ou par la mise en évidence de la protéine EBNA1 dans les cellules, peut être utile au diagnostic, notamment quand le cancer est découvert devant une métastase isolée. (73)(74)

d.6. Carcinome gastrique :

L'association de l'EBV au carcinome gastrique est variable selon le type histologique, association dans plus de 90% des cas dans le cancer gastrique à stroma lymphoïde (lymphoepithelioma-like gastric carcinoma) contre seulement 5% à 25% des cas dans l'adénocarcinome de l'estomac(55) ; le rôle joué par l'EBV dans la pathogénèse de ces 2 tumeurs n'est pas bien clair (73). Compte tenu des similitudes morphologiques entre le cancer gastrique à stroma lymphoïde et les carcinomes nasopharyngés indifférenciés, il a été proposé que l'EBV se propage du nasopharynx à l'estomac(74). Dans l'adénocarcinome gastrique l'EBV exprime un nouveau programme de latence avec présence de BARTF-1 et absence de LMP-1 (8). Bien que tout mécanisme liant l'EBV à la tumorigénèse dans les carcinomes gastriques demeure hautement spéculatif, il a été démontré qu'il y a un retard dans l'apoptose des carcinomes gastriques à EBV-positif (associé à une régulation positive de BCL-2 et p53) et une diminution de la différenciation cellulaire (Associé à une diminution de l'expression de l'E-cadhérine).(8)(75) Quand l'EBV est associé à ces tumeurs, ce dernier est de bon pronostic par rapport aux carcinomes non-associés à l'EBV. (75)

d.7. Lymphomes non Hodgkiniens chez les sujets immunocompétents :

De nombreux types de lymphome non Hodgkiniens non lymphocytaires B sont associés à l'EBV. Dans deux de ces lymphomes, l'EBV est souvent directement impliqué dans la carcinogénèse, il s'agit du lymphome non Hodgkinien NK/T extra nodulaire type nasal et du lymphadénopathie angio-immunoblastique.(76)

Le lymphome non Hodgkinien NK/T extra nodulaire type nasal présentent de nombreuses caractéristiques génotypiques et phénotypiques uniques tel l'absence de l'antigène des lymphocytes T, l'expression du marqueur CD56 des NK et l'absence de réarrangement des gènes des récepteurs des lymphocytes T (15, 173–177). Sur le plan clinique cette tumeur survient au niveau du nez et des voies aérodigestives hautes. L'EBV est constamment associé à ces lymphomes indépendamment de la localisation géographique. (49)

La lymphadénopathie angio-immunoblastique est un lymphome T particulier dans lequel la prolifération clonale des lymphocytes B est fréquemment présente à côté de la prolifération clonale des lymphocytes T, alors que l'infection à EBV se voit essentiellement dans les lymphocytes et les immunoblastes B, la question est de savoir s'il y a une activation possible de l'infection latente à EBV au niveau des lymphocytes B par les lymphocytes T néoplasique et/ou le rôle que jouerait ces lymphocytes B infectés dans le maintien du processus de malignité des lymphocytes T. (49) (8)(10)

d .8 Autres cancers potentiellement associés à l'EBV :

-Le cancer du sein : son association à l'EBV est controversée : certaines études rapportent une incidence d'EBV au niveau du tissu cancéreux pouvant atteindre 21 à 51%, alors que dans d'autres, il n'a été détecté dans aucun tissu tumoral. On peut expliquer cette dissociation par la différence des techniques utilisées pour la détection du virus ou encore par la variation épidémiologique du cancer lui-même, dans tous les cas, aussi bien la présence de l'EBV au niveau du cancer du sein que son rôle étiologique éventuel dans l'oncogenèse reste à clarifier.(77)(55)

-Le leiomyosarcome est un sarcome qui se développe à partir des cellules des muscles lisses, il n'est pas associé à l'EBV chez les sujets immunocompétents, alors que chez les sujets immunodéprimés surtout VIH positif, le leiomyosarcome est fortement corrélé à l'infection par l'EBV.(49)

-La Leucoplasie chevelue de la langue : hyperplasie épithéliale de la muqueuse orale associée à l'EBV, est retrouvée presque exclusivement chez les personnes VIH +, cependant grâce aux traitements antirétroviraux on ne trouve pratiquement plus cette lésion qui correspond à une plaque blanche d'aspect parcheminé.(52)

IV.1.2. Herpès virus type 8 (HHV-8) :

Le virus HHV8 encore appelé KSHV a été découvert fin 1994 dans les lésions tumorales d'un sarcome de Kaposi (SK). Depuis, son génome a été entièrement séquencé et caractérisé au niveau moléculaire. Il est considéré actuellement comme l'agent étiologique de toutes les formes épidémiologiques du sarcome de Kaposi. De plus, il est associé à la maladie de Castleman multicentrique (MCD), aux lymphomes qui lui sont associés et aux lymphomes primitifs des séreuses cavitaires ou extracavitaires (PEL : primary effusion lymphoma).(26)(78)

a. Généralités:

L'HHV-8 est un virus de la famille des *herpesviridae*, la sous-famille des *Gammaherpesvirinae* et du genre *Rhadinovirus*. C'est le seul *Rhadinovirus* connu chez l'homme. Il a une taille de l'ordre de 110-150 nm. C'est un virus enveloppé qui a une capsid à symétrie cubique et un génome sous forme d'un ADN bicaténaire linéaire, figure (79)

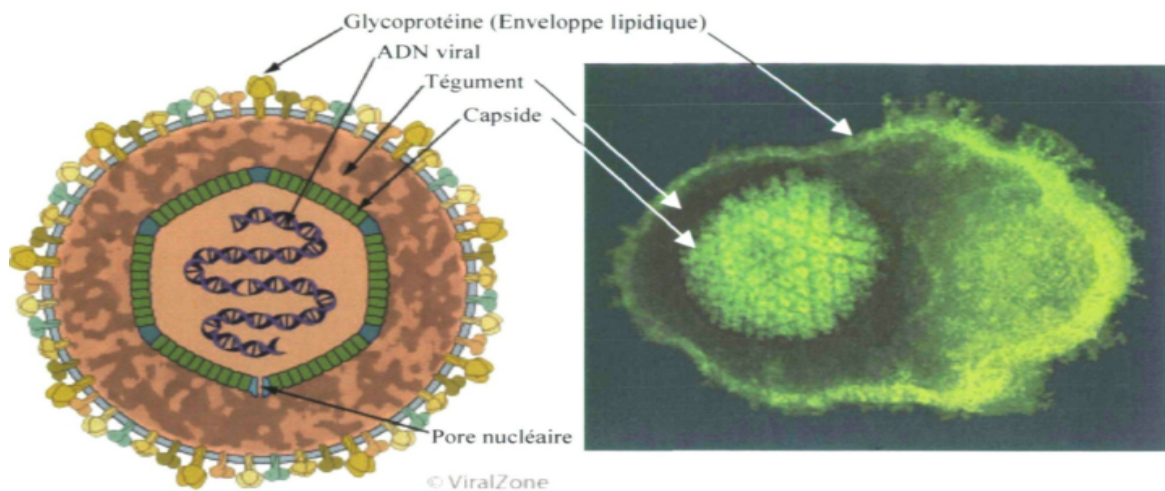


Figure 17 : Structure de l'HHV-8: à gauche un schéma explicatif, à droite structure des *herpesviridae* en ME(79).

Son génome est constitué d'une longue région unique, contenant près de 90 gènes, flanquée à ses deux extrémités de régions répétées terminales (TR) constituées de séquences identiques répétées en nombre variable. Parmi les 90 cadres ouverts de lecture (ORF), seuls 15 ORF sont considérés comme spécifiques de l'HHV-8, et ont été nommés de K1 à K15 (figure 18) (80)

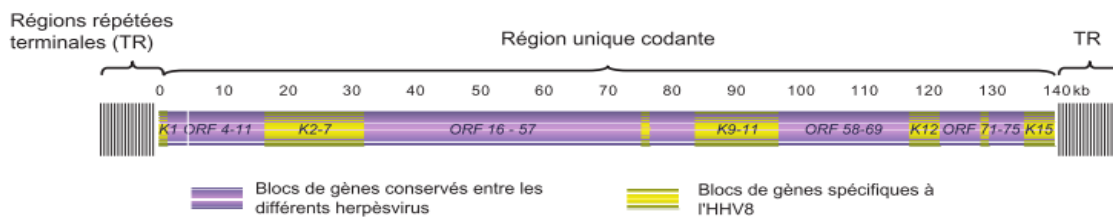


Figure 18 : Génome de l'HHV-8. (80)

b. Épidémiologie :

Contrairement à l'EBV, l'HHV-8 n'est pas un virus ubiquitaire. Dans la population adulte, sa séroprévalence globale varie de moins de 5% dans la plupart des pays occidentaux (États-Unis, Europe du nord) et en Asie du Sud-est, à plus de 50% en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale, et est de l'ordre de 10 à 20 % dans les pays du bassin méditerranéen (Italie, Grèce), en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest. On peut estimer qu'il existe plusieurs centaines de millions de personnes infectées par ce virus de par le monde, dont au moins 150 millions en Afrique intertropicale. (81)

Les modes de transmission de ce virus sont encore mal connus et ne semblent pas être les mêmes entre les pays de faible endémie (< 5%) et ceux de moyenne et forte endémie (> 10 %). En zone de faible endémie, le virus est surtout présent dans la population homosexuelle masculine où il se transmet durant les contacts sexuels. Alors qu'en zone de forte endémie, la transmission se fait avant tout de la mère à l'enfant (maternage) puis entre enfants. La transmission virale in utero, périnatale et par l'allaitement n'a pas été démontrée, mais elle doit être rare si elle existe. La salive semble jouer un rôle majeur dans cette transmission et la transmission hétérosexuelle est faible de même que celle par don de sang. (81)

c.. Histoire naturelle de l'infection:

Le tropisme de l'HHV-8 intéresse de nombreux types cellulaires, in vivo, on a pu détecter de l'ADN ainsi que des transcrits viraux dans les LB périphériques, les cellules endothéliales, les monocytes et les kératinocytes. Les LB et les monocytes semblent être le réservoir de latence d'HHV-8. (82)

Après contamination, le virus s'attache d'abord à ses récepteurs qui peuvent varier selon le type cellulaire, puis pénètre dans le cytosol par fusion directe entre son enveloppe et la membrane cytoplasmique et/ou par endocytose, libérant ainsi la capsid et les protéines du tégument dans le cytoplasme. Il se réplique dans le noyau de la cellule hôte où l'environnement nucléaire lui offre un accès à la machinerie cellulaire qu'il utilisera pour la régulation de l'expression de ses gènes. (79)

Comme les autres membres de la famille des *Herpesviridae* notamment l'EBV, le cycle répliatif d'HHV-8 alterne entre 2 phases : la phase lytique et la phase latente.(79)

La phase lytique : se caractérise par une répliation virale active où les cellules infectées expriment la quasi totalité des gènes viraux de façon séquentielle. Trois étapes se succèdent :

-La Phase précoce-immédiate (IE immediate early) : où se produit la transcription de gènes viraux de type IE codants pour des protéines transactivatrices responsables de la transcription des gènes précoces de la phase E suivante, et de la transcription de gènes cellulaires dont les produits sont nécessaires à la répliation du génome viral.

-La phase précoce (E): suit la transcription des gènes IE et permet l'expression des facteurs de la transcription virale ainsi que la répliation de l'ADN.

Enfin la phase tardive (L late) : phase durant laquelle les protéines de structure (tardives), sont synthétisées et Les brins d'ADN viral individualisés seront ensuite encapsidés.

La phase latente :

L'HHV-8 peut demeurer latent chez l'hôte suite à une primo- infection, la plus part du temps asymptomatique .Dans ce cas, une quantité restreinte de gènes viraux est exprimée: LANA-1, vCyclin, vFLIP, les kaposines et ORF 10.5 (LANA-2) ainsi que 12 microARN, et la cellule demeure en vie.

Le génome viral est maintenu dans la cellule hôte sous forme épisomale et passe aux cellules filles lors de la division cellulaire. La latence est par ailleurs liée à des mécanismes viraux d'échappement immunitaires qui protègent la cellule infectée des défenses de l'hôte. En effet, l'expression d'un nombre limité de gènes permet au virus de minimiser le nombre d'épitopes présentés à la surface de la cellule infectée et donc, diminue la reconnaissance du virus par le système immunitaire.

Les pathologies associées à l'HHV-8 diffèrent entre autres au niveau du degré de réplication virale. On retrouve une faible proportion de cellules en phase active de réplication virale dans les lésions du sarcome de Kaposi contrairement à la maladie de Castleman qui présente un haut degré de réplication virale. Le lymphome primitif des séreuses se situe à mi-chemin entre les deux.

d. Pouvoir oncogène et cancers associés :

L'HHV-8 est un virus oncogène associé à différents types de cancer ayant en commun la présence de ce virus. Toutefois, les mécanismes par lesquels il est impliqué dans le développement et le maintien de ces pathologies restent encore nébuleux. Les deux dernières décennies ont vu des progrès significatifs décrivant partiellement les voies moléculaires impliquées dans les tumeurs malignes induites par l'HHV-8.(83)

Certains gènes viraux codent des homologues de protéines cellulaires impliquées dans la régulation du cycle et dans les mécanismes d'apoptose ou de prolifération cellulaire. En effet l'HHV-8 possède de nombreux gènes viraux (v-...), homologues divergents des gènes cellulaires originaux, jouant un rôle fondamental dans la tumorigenèse (tableau 8) mais aussi dans les mécanismes d'échappement du virus à la réponse immunitaire antivirale. (80)

Tableau 8: Les principaux gènes latents et lytiques de l'HHV-8 impliqués dans la tumorigenèse. (80)

Protéine	ORF	Type d'expression	Homologue cellulaire	Principales fonctions dans la tumorigenèse
LANA-1	ORF 73	Latent	-	Inhibition de l'apoptose par interaction avec les protéines p53 et pRb
v-Cyclin	ORF 72	Latent	Cycline D2	Interaction avec le cycle cellulaire
v-FLIP	ORF 71	Latent	FLICE	Inhibition de l'apoptose et activation de NF kappa B
Kaposin	ORF k12	Latent	-	Propriété transformante
v-IRF1	ORF K9	Latent	IRF-8, IRF-9	Inhibe l'expression des gènes induits par l'interféron
LANA-2/ v-IRF3	ORF 10,5	Latent	-	Interaction avec p53
v-GPCR	ORF 74	Lytique avec présence dans un petit % des cellules tumorales du SK	IL-8 récepteur, CXCR2	Induction de la progression tumorale par effet paracrine
v-bcl-2	ORF 16	Lytique	Bcl-2	Inhibition de l'apoptose
v-IL-6	ORF K2	Lytique	IL-6	Inhibition de l'apoptose et interaction avec le cycle cellulaire
K1	ORF K1	Lytique	Homologue fonctionnel de STP dans HVS	Propriété transformante
v-MIP-1	ORF K6	Lytique	MIP-1 α	Induction de l'angiogenèse
v-MIP-2	ORF K4	Lytique		Induction de l'angiogenèse
v-MIP-3	ORF K4,1	Lytique	MIP-1 β	Induction de l'angiogenèse

LANA : latency associated nuclear antigen ; FLIP: flice-inhibitory protein ;IRF: interferon regulatory factor ; GPCR : G-protein- coupled receptor ;MIP :macrophage inhibitory protein ;HVS : herpes virus saimiri ; STP : saimiri transforming protein.

On distingue alors des facteurs qui stimulent l'angiogenèse et d'autres qui favorisent la prolifération cellulaire.(83)

Pour les facteurs stimulant l'angiogenèse, il s'agit principalement des protéines : V-IL 6, V-MIP (macrophage inflammatory protein) et V-GCPR (homologue des récepteurs pour la protéine G).

Quant aux facteurs favorisant la prolifération cellulaire, il s'agit des protéines :

- v-cycline : qui inactive pRb et favorise le passage de la phase G1 à la phase S du cycle.
- LNA-1 : capable de lier p53 et pRb, rôle dans l'activation et la répression de la transcription de certains gènes.
- V-bcl2 et v-FLIP : rendent les cellules insensibles à l'apoptose.
- Kaposin A : transforme des cellules en culture. C'est le transcrit le plus abondant dans les tissus de MK et de PEL.

Pour conclure, la survenue des tumeurs associées à l'HHV-8 est un phénomène multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques (prédisposition génétique) et environnementaux (cytokines pro-inflammatoires, facteurs de croissance ...) en plus du rôle propre du virus. (84)

d.1. Sarcome de Kaposi :

Il s'agit de la principale maladie associée à l'infection par HHV-8, c'est une prolifération multicentrique de tumeurs vasculaires malignes caractérisées par le développement de nodules cutanés rouges-bleuâtres généralement sur les membres inférieurs et, plus particulièrement, les pieds et les orteils. Ces nodules augmentent progressivement en taille et en nombre et s'étendent ensuite vers les zones proximales. Ces lésions sont retrouvées au niveau de la peau et du tissu sous-cutané, mais très souvent touchent d'autres viscères.(85)(figure 19)



Figure 19: Sarcome de kaposi, à gauche: multiple plaques de sarcome de Kaposi, à droite : multiple nodules au niveau de la jambe. (86)

La relation causale entre l'HHV-8 et le sarcome de Kaposi est basée sur un certains nombre d'éléments dont :(87)(80)

- La détection de façon constante des séquences virales HHV- 8 dans les tumeurs de SK, quelle que soit la forme épidémiologique et clinique.
- La démonstration par des études prospectives, d'une part d'une séroconversion pour l'HHV-8 et d'autre part de la détection de séquences virales dans les lymphocytes du sang périphérique, quelques mois ou années avant l'apparition de la maladie.
- Les populations à fort risque pour le SK sont celles qui ont les niveaux de prévalence les plus élevés.
- Les données moléculaires, en particulier basées sur les propriétés « transformantes » de certains gènes de l'HHV-8 en particulier, v-GPCR, un récepteur viral couplé à une protéine G, et ORF K1.
- Dans les formes tumorales avancées, toutes les cellules fusiformes sont infectées par le virus et la prolifération est mono/oligoclonale vis-à-vis de l'HHV-8.

Le sarcome de Kaposi existe sous quatre formes épidémiologiques (88)(89). La première à avoir été décrite (initialement par le dermatologue viennois Moritz Kaposi en 1872) est la forme dite classique, présente de façon sporadique chez des patients du pourtour du Bassin méditerranéen et en particulier en Italie et en Grèce, régions où l'incidence du SK est de l'ordre de 0,5 à 5/100 000 habitants. Elle atteint principalement les hommes âgés et survient surtout sous forme cutanée, souvent au niveau des membres inférieurs. Cette forme est en général peu agressive et souvent indolente.(81)

La deuxième forme, décrite surtout depuis les années 1950 est la forme endémique, fréquente en Afrique de l'Est et centrale. La présentation clinique est variable, avec dans certains cas une maladie très comparable à la forme classique. Dans d'autres cas, il s'agit d'une maladie plus agressive avec, souvent, des nodules disséminés, des lésions infiltrantes parfois viscérales et des atteintes ganglionnaires. Cette forme survient principalement chez les hommes à partir de 40 ans. Beaucoup plus rarement (environ 5 % des cas), le SK endémique se développe chez le jeune enfant sous une forme ganglionnaire sévère. (81)

La troisième forme correspond à la forme dite post-transplant. Elle est rencontrée chez les greffés, en particulier de rein, recevant un traitement immunosuppresseur de longue durée. Une diminution ou une modification du traitement immunosuppresseur peut permettre une régression de la tumeur. (81)

La dernière forme épidémiologique, la plus répandue actuellement, est la forme épidémique rencontrée initialement chez de jeunes hommes homosexuels américains infectés par le VIH-1. Il s'agit fréquemment de formes disséminées avec des lésions multifocales et une atteinte viscérale ; c'est une des maladies opportunistes les plus fréquentes et le premier cancer chez les sidéens. Cette tumeur pose en Afrique centrale et de l'est un véritable problème de santé publique, correspondant, depuis peu, au cancer le plus fréquent représentant en effet dans certaines régions entre 20 et 50 % de tous les cancers diagnostiqués.(81) (Voir chapitre VIH et cancer)

Malgré ces différences cliniques et épidémiologiques, l'aspect anatomo-pathologique des lésions des 4 formes est similaire à stade évolutif comparable. Ainsi, dans un contexte général de néoangiogenèse, associée à une prolifération cellulaire et une réaction inflammatoire, les lésions contiennent une grande variété cellulaire incluant des cellules endothéliales, des cellules fusiformes (spindle cells) spécifiques et des cellules inflammatoires infiltrantes (lymphocytes, monocytes, etc.), de même que des globules rouges dans les espaces extracellulaires.(80)

d.2. Lymphome des cavités :

Ou lymphome primitif des séreuses PEL, est une prolifération néoplasique de cellules lymphoïdes B se développant principalement au niveau des séreuses péricardique, péritonéale et pleurale, en général sans masse tumorale associée.(90) C'est une maladie rare qui survient dans la majorité des cas dans le cadre d'une infection par le VIH, mais des cas sporadiques ont été décrits chez des patients âgés non infectés par le VIH et provenant de zones d'endémie virale HHV-8, ainsi que chez des patients greffés.

Les cellules tumorales présentent dans la plupart des cas, un réarrangement monoclonal des gènes des immunoglobulines, mais n'expriment que rarement les marqueurs B classiques de surface.

En revanche, ces cellules sont en général positives pour le CD45, le CD30 et surtout le CD38 et CD138 (marqueurs des cellules plasmocytaires), en plus, ils ont un profil similaire à celui des cellules plasmocytaires transformées (figure La charge virale HHV-8 y est très importante, de l'ordre de 50 à 100 copies par cellules. Dans près de 70 % des patients, les cellules tumorales sont aussi co-infectées par l'EBV).(80)

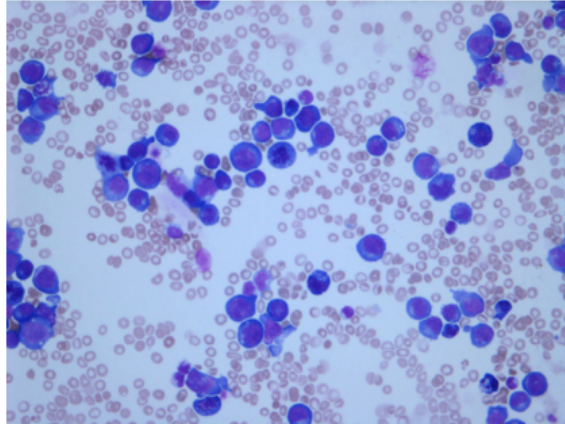


Figure 20: Liquide pleural dans un lymphome primitif des séreuses cavitaires :
cellules tumorales polymorphes (MGG×1000).(78)

Par ailleurs, aucune anomalie génétique habituellement associée aux proliférations B malignes n'a été décrite dans ces cellules. (91) Le pronostic est en règle générale très sévère avec une médiane de survie de l'ordre de moins d'un an.(80)

Récemment, des variants extra-cavitaires de PEL ont été mis en évidence. Il existe donc des lymphomes solides, sans épanchements liquidiens, associés à ce virus, qui peuvent être associées d'emblée ou apparaître secondairement. Ces localisations sont ganglionnaires (médiastin, mésentère, rétropéritoine, adénopathies périphériques), cutanées ou viscérales (tube digestif, cœur, système nerveux central, moelle osseuse et poumon) en particulier chez les patients immunodéprimés(92).

d3. Maladie de Castleman multicentrique :

Il s'agit d'une rare prolifération lymphoplasmocytaire B polyclonale, caractérisée par une polyadénopathie, une infiltration splénique, un aspect spécifique en anatomopathologie, (figure 21) des poussées évolutives accompagnées d'épisodes fébriles, parfois de signes systémiques variés et de manifestations possible d'auto-immunité. Elle s'oppose à la maladie de Castleman dite localisée qui est de loin la plus fréquente chez le sujet non immunodéprimé et qui n'est jamais associée au virus HHV-8. (78)

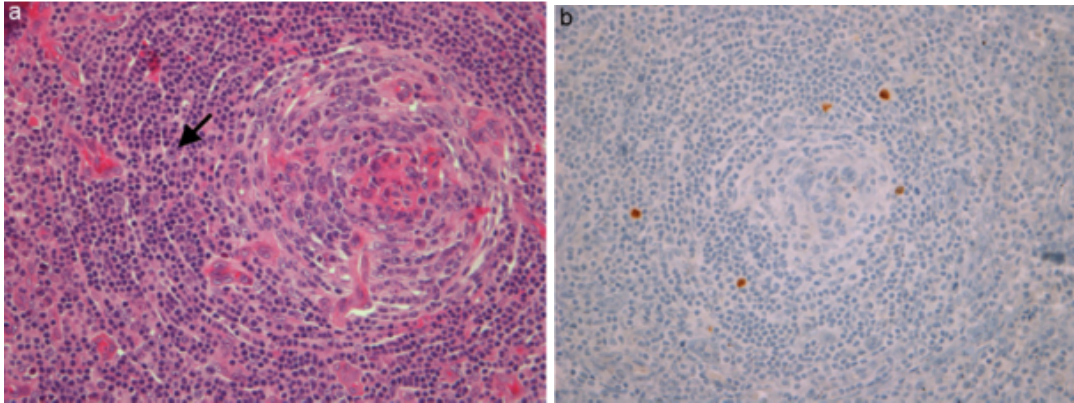


Figure 21 : Maladie de Castleman : aspects anatomopathologiques d'un ganglion lymphatique.

a. follicule lymphoïde avec un centre déplété en cellules lymphoïdes et un aspect en bulbe d'oignon, cellule plasmablastique dans la couronne folliculaire (flèche) (HES×400) ; b: présence dans la couronne du manteau de cellules plasmablastiques marquées par l'anticorps anti-HHV8 en immunohistochimie (×400).(78)

La prévalence de la MCM en zone de forte endémie virale est mal connue, mais certainement très sous-estimée du fait de la rapidité évolutive et de la difficulté diagnostique dans certaines de ces régions, en particulier en Afrique.(80) Dans cette maladie, l'HHV-8 infecte des lymphocytes B, CD20+, de morphologie plasmablastique, situés dans la zone du manteau des follicules lymphoïdes. Ces cellules sont polyclonales et dérivent d'un stade précoce de la maturation lymphoïde B. L'infection virale est de type lytique. (78)

Chez le patient VIH +, la MCM est toujours associée à l'HHV-8 alors qu'il n'est présent que dans environ la moitié des formes non VIH. Les formes HHV-8 associées sont plus graves avec un pronostic plus sévère et des signes systémiques plus fréquents.(78) Dans certains cas, elle est associée aussi à un SK, voire à un PEL en particulier chez des patients VIH +. Si lors des poussées, la charge virale circulante augmente, ceci est un bon reflet de l'évolutivité de la maladie, laquelle peut évoluer également vers un lymphome B associé à l'HHV-8, en particulier au niveau splénique. Enfin, quelques cas de véritables leucémies plasmablastiques ont été décrits. (78)

En conclusion si l'implication de l'HHV-8 dans le SK, la MCM, dans les lymphomes B à grandes cellules qui lui sont associés et dans les PEL cavitaires et extracavitaires est connue, le spectre des hémopathies lymphoïdes associées à ce virus semble s'élargir avec la description dans la littérature de nouvelles entités.(78)

IV.1.3. Virus de l'hépatite B (VHB) :

L'infection par le VHB est un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial. Il infecte presque deux milliards de personnes dans le monde avec portage chronique chez 240 millions. Il est responsable d'hépatite aiguë, et parfois d'hépatite chronique pouvant évoluer, vers la cirrhose du foie et le carcinome hépatocellulaire.(93)(94)

a. Généralités :

Le VHB fait parti de la famille des *Hepadnaviridae*, du genre *Orthohepadnavirus* et de l'espèce : virus de l'hépatite B (Hepatitis B virus), c'est un virus de très petite taille (44 nm), composé d'une enveloppe à bicouche lipidique riche en protéine : les protéines de surface virales (AgHBs), d'une capsidie icosaédrique et d'un génome de type ADN partiellement double brin, non fermé de façon covalente(figure 22). (95)(96)

Il a un tropisme pour les hépatocytes. Dans le sérum, on trouve aussi, et souvent en très large excès, des particules d'enveloppes vides non infectieuses, de forme sphérique ou sous forme de bâtonnets, de longueurs variables.(95)(96)

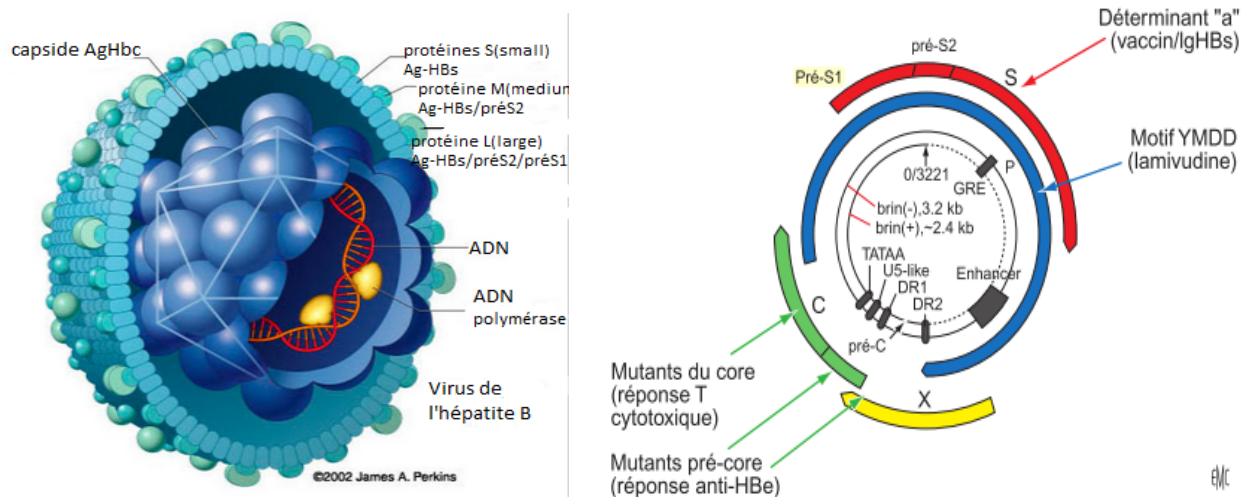


Figure 22 : Virus de l'hépatite B, à gauche : structure schématique du virus, à droite organisation schématique du génome viral. (95)(96)

Le génome viral a une organisation complexe, c'est une molécule d'ADN de 3,2 kb organisé sous forme d'un brin complet (brin L ou brin moins (-)), la polymérase virale est attachée de manière covalente à son extrémité 5', et d'un brin incomplet (brin S ou brin plus(+)). ce dernier en chevauchant par son extrémité 5' les deux extrémités du brin moins (-), assure la circularité du génome (figure 22) ; On aura alors un ADN circulaire mais relâché, c'est « l'ADN RC ». (95)(96) Ce dernier possède quatre cadres de lecture ouverts : S, C, P et X tous situés sur le brin (+) et ils sont chevauchants, codants pour différentes protéines (tableau 9).

Tableau 9: Les gènes du VHB et les protéines virales codées.(96)(97)

Gène	Protéines codées	Fonction	Antigène correspondant	Anticorps détectés dans le sérum
C : Core	C core : protéine de 22kDa	Protéine de la nucléocapside	Ag-HBc	Anti-HBc
	Pré C /C pré core: protéine codée par la région préC initialement de 25kDa puis 17kDa après maturation	Rôle dans la réplication active du virus pas de fonction structurale.	Ag-HBe	Anti-HBe
S:Surface	S : protéine de 24 et 27 kDa	Structure de l'enveloppe qui est très riche en protéine S (Small majoritaire.	Ag-HBs	Anti-HBs
	Prés2+S protéine de 33 et 36kDa	Protéine M(Medium), non essentielle à la morphogénèse des particules virales.	Ag-HBs/prés2	Anti-HBs+ Anti-prés2
	Prés1 +Prés2+ S protéine de 39et 42 kDa	Protéine L (large) essentielle à la reconnaissance des hépatocytes.	Ag-HBs /prés2/ Prés1	Idem + Anti-prés1
P : polymérase	Polymérase virale de 850aa	à la fois une polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse) et ADN-dépendante (ADN polymérase)	—	Non recherché
X	Protéine X de 17 kDa	Rôle dans la réplication virale, transactivatrice, rôle dans l'oncogénèse?	Ag-HBx	Anti-HBx

En plus des gènes suscités, des éléments de régulation (promoteurs et enhanceurs de la transcription, signal d'encapsidation, signal de polyadénylation, répétitions directes...) chevauchent eux aussi des cadres de lecture. Cette extrême complexité est expliquée par la petite taille du génome du VHB, mais impose également des contraintes quant aux variations que le génome peut tolérer. (98)(93)

Il existe 8 génotypes pour le VHB, ils sont marqués par les lettres alphabétiques de A à H, leurs définitions est fondée sur la disparité des séquences nucléotidique Supérieures à 7,5%. Récemment, un neuvième génotype a été mis en évidence en Asie et a été provisoirement appelé génotype « I », mais il est encore sujet à débat. Enfin, un dixième génotype nommé provisoirement génotype « J », a été rapporté chez un patient japonais.(99)

b. Epidémiologie:

L'infection par le VHB est pandémique, avec une répartition géographique inégale, permettant de distinguer 3 régions, de forte, moyenne et faible prévalence (tableau 10), le Maroc est un pays de faible prévalence estimée à 1,81% (100).

L'âge de la primo infection est variable et la transmission est essentiellement verticale mère-enfant, 80-90% de ces enfants infectés auront un portage chronique de la maladie, et après une période de latence généralement de 40 à 50ans le développement d'un hépatocarcinome est probable, fréquemment sur un foie cirrhotique.(101)(95)

Tableau 10 : Répartition géographique de la prévalence du VHB et voies de transmission (93)(102)

Prévalence	Zone géographique	Age au moment de l'infection	Voie de transmission
Faible <2%	Amérique du nord	Précoce	Sexuelle
	Europe de l'ouest	Adulte	Parentérale : Percutanée, autres
Moyenne 2-5%	Méditerrané	Enfance	Horizontale (parentérale : exposition a du sang infecté enfant infecté et enfant non infecté)
	Europe de l'est		
Forte 5-10%	Asie de l'est	Naissance	Verticale : materno-fœtale
	Afrique	Nourrisson	
		Préscolaire	Horizontale (parentérale)

c. Histoire naturelle de l'infection :

Le cycle de réplication du virus commence lorsqu'il s'attache aux récepteurs situés sur la membrane de la cellule hôte : l'hépatocyte (le VHB peut être retrouvé dans d'autres organes), après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, la nucléocapside pénètre dans la cellule et va être transportée vers le noyau. L'ADN partiellement double brin du VHB est ensuite libéré et transformé en un ADN circulaire entièrement double brin appelé « covalently closed circular DNA » (ADNccc) qui va servir de matrice pour l'ARN polymérase de l'hépatocyte hôte. Celle-ci va générer une série de transcrits subgénomiques codant pour les protéines virales ainsi qu'une version entière du génome viral sous forme d'ARN, appelée ARN pré-génomique (ARNpg). Les ARN viraux vont être transportés vers le cytoplasme et traduits en protéines virales. La capsid composée de protéines core (HBc) s'assemble ensuite dans le cytosol, encapsidant une molécule d'ARNpg et une polymérase.

Une fois encapsidé, l'ARNpg va être rétro-transcrit. Tout d'abord, la polymérase synthétise un brin d'ADN à partir de l'ARNpg, puis dégrade la molécule d'ARN pour synthétiser le second brin d'ADN à partir du premier. Ensuite, une partie des virions va retourner au noyau pour repartir dans le cycle et ainsi créer un pool

d'ADNccc dans l'hépatocyte infecté. L'autre partie va aller vers le réticulum endoplasmique afin d'y recevoir l'enveloppe virale de lipoprotéines codées par HBs , et enfin, être sécrétée à l'extérieur de la cellule par transport vésiculaire (103).

L'infection par le VHB peut être extrêmement variable, en fonction de l'âge de la primo-infection et l'état immunitaire du patient, mais aussi du stade auquel la maladie est reconnue. La plupart des patients adultes se rétablissent complètement, alors qu'environ 5 à 10% n'arrivent pas à éliminer le virus et deviennent des porteurs chroniques asymptomatiques ou développent une hépatite chronique pouvant entraîner une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire.

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB est composée de 4 phases et la réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle essentiel (104) :

- **La phase de la tolérance immunitaire :** les patients sont souvent positifs pour l'AgHBe, avec de forts taux d'ADN viral sérique. Cette phase peut durer plusieurs années lors d'une infection périnatale. Elle sera de courte durée chez l'adulte.
- **La phase de la clairance immunitaire :** le système immunitaire de l'hôte est activé. On assiste à la persistance d'un AgHBe positif, avec de faibles taux d'ADN viral sérique.
- **La phase du porteur inactif :** se caractérise par une perte de l'AgHBe, une séroconversion au profit de l'anticorps Anti-HBe avec une baisse importante de l'ADN viral circulant.
- **La phase de la réactivation :** c'est une phase d'infection chronique caractérisée par la présence d'anticorps Anti-HBe, une charge virale fluctuante et des mutations fréquentes dans le domaine précore. Cet état est associé à une maladie du foie active pouvant mener à la cirrhose et au CHC à long terme.

d. Pouvoir oncogène et hépatocarcinogène :

Le carcinome hépatocellulaire du foie est le cancer associé au VHB. Cette association est suggérée d'une part par l'augmentation de l'incidence de ce cancer dans les zones d'endémie virale, conclusion tirée à partir d'études cas-contrôles qui ont montré que les sujets porteurs de l'antigène HBs ou des anticorps anti- HBc, présentent plus fréquemment un CHC que les patients sans marqueurs viraux, avec un risque relatif (RR) de 10 à 100 dans les zones d'endémie. (105) D'autre part, par la diminution significative ces dix dernières années, de la fréquence du CHC dans les zones de haute endémie (Hong Kong, Singapour, Taïwan) par les politiques de vaccination systématique contre le VHB des nouveau-nés et des adolescents. À titre d'exemple, à Singapour, où la vaccination a été débutée de manière extensive dès 1987, l'incidence du CHC parmi les hommes a diminué significativement de 27,8 entre 1978 et 1982 à 19 pour 100 000 habitants par an entre 1988 et 1992. (105)

Parallèlement, le lien causal entre niveau de multiplication virale et CHC a été clairement établi par l'étude taïwanaise « Reveal » (106) (figure 23) .

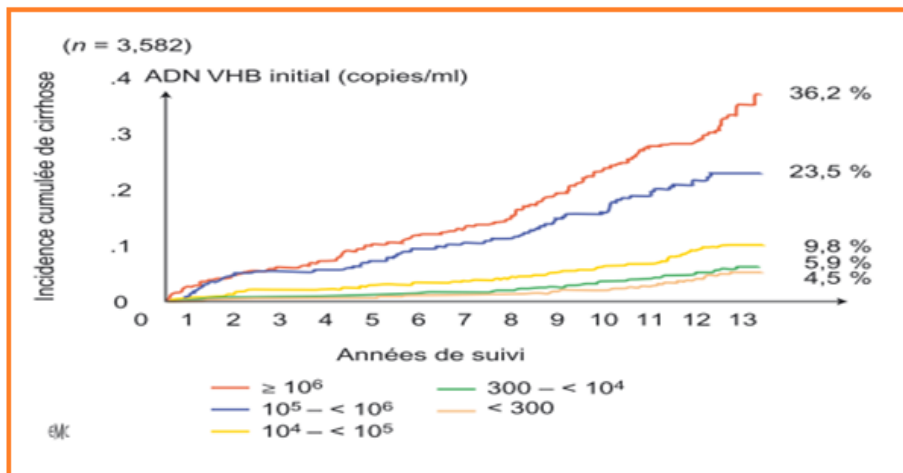


Figure 23 : Étude Reveal indiquant le lien étroit entre le niveau de répllication virale B et le risque de carcinome hépatocellulaire. (105)

Une autre étude avait objectivé l'efficacité de la virosuppression par les analogues nucléosidiques (la lamivudine) sur la réduction de l'incidence de l'infection virale et du CHC qui lui est associé. (35) (105) (Figure 24)

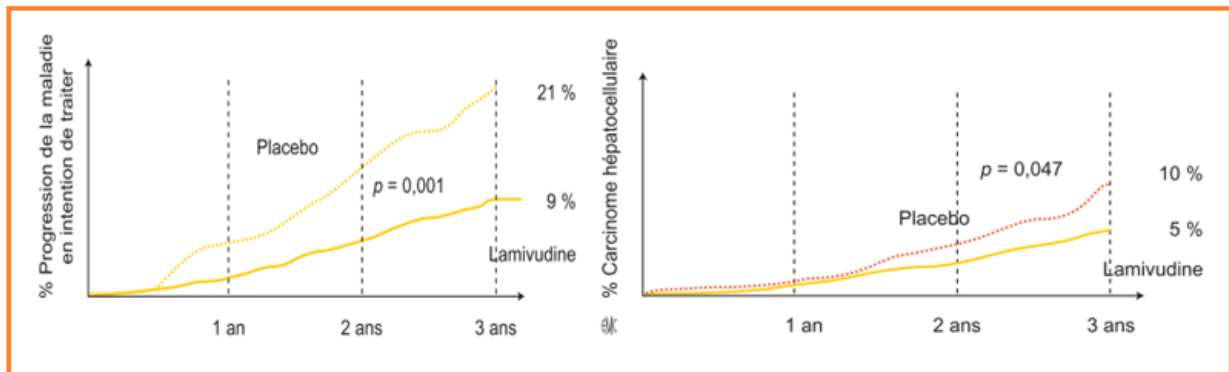


Figure 24 : Efficacité de la lamivudine sur l'infection virale B et le CHC qui lui est associé : une étude randomisée contre placebo indiquant le bénéfice de la virosuppression B sur les risques de progression de la maladie hépatique (à gauche) et sur le risque de survenue du carcinome hépatocellulaire (réduction de 50 %) chez des patients ayant une fibrose extensive F3-4(à droite).Placebo : n = 215 ; YMDD (mutants de la lamivudine) : n = 209 ; wild type (virus sauvage ou VHB sauvage) : n = 221.(107)

On estime récemment que plus de 50 % (et jusqu'à 80%) des cas de carcinome hépatocellulaire à travers le monde sont attribuables au VHB(109). Le risque de développer ce cancer chez les porteurs chroniques du virus est multiplié par 10 à 25 par rapport au sujet sain, et se verra chez l'adulte jeune(108)(109), tandis que l'âge de survenue du CHC associé aux autres facteurs cancérigène (l'alcool ,VHC...)est plus avancé ; aussi dans le CHC associé au VHB la cirrhose est absente chez plus d'un tiers des patients(108)(109). La sévérité de l'hépatite et la coïnfection avec le virus d'hépatite D, le VHC ou bien le VIH augmente le risque de survenue du CHC chez les porteurs chronique du VHB. D'autre facteurs de risque favoriserait cette survenue notamment le sexe masculin ,la consommation d'alcool et du tabac (108)(109).

Cet agent biologique contribue dans l'hépatocarcinogénèse par des mécanismes complexes à la fois directs et indirects. Ainsi l'intégration de l'ADN du VHB dans le génome de l'hôte et l'expression persistante de protéines virales peut activer des oncogènes, induire un stress oxydatif et une instabilité génomique, offrant un terrain favorable à l'émergence d'altérations génétiques et épigénétiques conduisant à la transformation maligne des hépatocytes (figure 25).

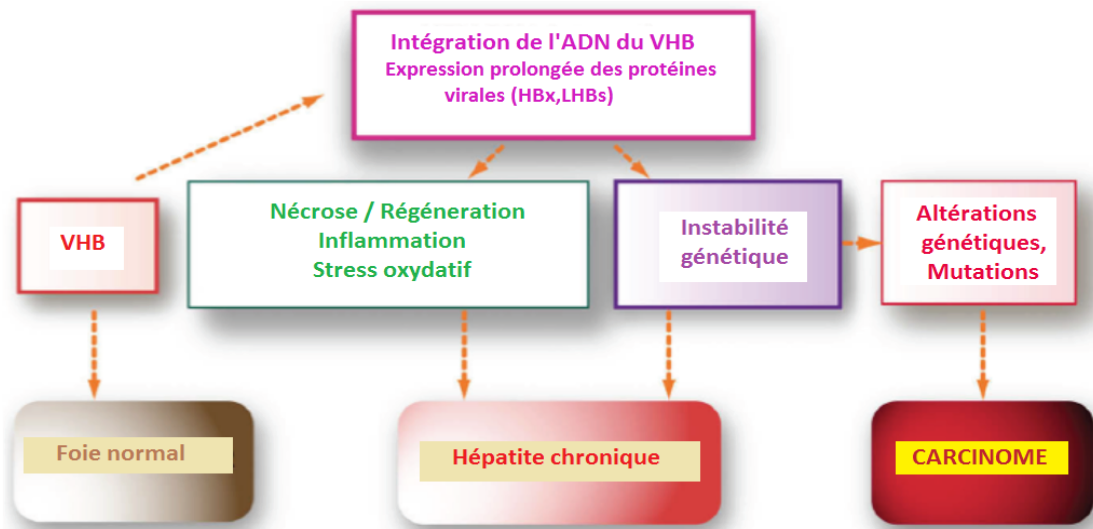


Figure25: l'hépatocarcinogénèse induite par le VHB (110)

d.1 Mécanismes indirects :

En général, le VHB n'a pas d'effet cytopathologique direct sur l'hépatocyte infecté(111). La transformation maligne se produit après une longue période de maladie chronique du foie, souvent associée à une cirrhose, ce qui suggère un mécanisme non spécifique provoqué par la réponse immunitaire de l'hôte contre des antigènes viraux produits au cours de l'infection. À la suite de la réponse immunitaire, une inflammation chronique est induite par le virus et ses protéines, provoquant un stress du réticulum endoplasmique (RE) ou une accumulation de lipides, qui à leurs tours conduisent à un stress oxydatif avec la production de dérivé réactifs de l'oxygène (ROS) responsables de dommages cellulaires et de lésions oxydatives de l'ADN.(103)

d.2 Mécanismes directs

Ils associent, du fait de l'intégration du génome viral - qui est observée dans 80% des cas- des réarrangements chromosomiques, des mécanismes de cis activation d'une part et de transactivation d'autre part. Le premier site d'intégration du génome du VHB a été identifié au niveau du gène TERT, par la suite, Il a été démontré que le site d'insertion du VHB cible souvent des gènes impliqués dans les différentes étapes de la signalisation ou de la régulation de la croissance cellulaire (figure26). Les principales voies de signalisation touchées sont : (113) (103)

- La voie de la maintenance de télomère : (voir chapitre : 3.1. Les agents infectieux comme cancérogènes direct) : des mutations somatiques dans le promoteur de TERT représentent l'altération génétique la plus fréquente dans le CHC (59%).

-La voie WNT/ β -caténine : elle joue un rôle clef dans la physiologie hépatique, en termes de différenciation, de renouvellement des cellules souches, de transition épithélio-mésenchymateuse, de zonation, de prolifération, d'adhésion cellulaire et de régénération du foie. Des mutations somatiques activatrices du gène CTNNB1 codant la β -caténine ont été identifiées et induisent l'accumulation de cette dernière dans le noyau des hépatocytes.

-La voie de régulateurs du cycle cellulaire/p53 : Les gènes régulateurs du cycle cellulaire sont fréquemment altérés. Outre les altérations bien connue de TP53 et CDKN2A (codant deux suppresseurs de tumeur p14/ARF et p16/INK4a), il existe d'autres mutations récurrentes telles que les inactivations de IRF2 et d'ATM. Les mutations d'IRF2 conduisent à une inactivation fonctionnelle de TP53. ATM est une protéine impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN endommagé. Une fois activé, il entraîne un arrêt du cycle cellulaire et conduit soit à la réparation de l'ADN, soit à l'apoptose cellulaire.

-La voie du remodelage chromatine : des modifications fréquentes dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine ont été révélées. En particulier, les mutations d'inactivation somatiques récurrentes d'ARID1A et d'ARID2. Les mutations récurrentes dans les gènes MLL (Myeloid/Lymphoid or Mixed-Lineage Leukemia) ont également été identifiées. Ces gènes codent la méthyltransférase H3K4 (histone H3 lysine 4) qui est impliquée dans la méthylation, l'acétylation et le remodelage des nucléosomes (figure 26). De manière intéressante, des mutations d'insertion de séquence virale d'hépatite B dans les gènes MLL2 et MLL4 ont été décrites. Avec les mutations ARID1A et ARID2, ces données renforcent le lien entre les défauts du génome tumoral et les modifications épigénétiques dans la tumorigenèse hépatique.

-Les voies PI3K/Akt/mTOR et Ras/Raf/MAP kinase : jouent un rôle-clé dans l'homéostasie cellulaire par leurs fonctions de régulation de l'apoptose, de la différenciation cellulaire, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse. Des mutations activatrices de PIK3CA, FGF19 et des mutations inactivatrices de RPS6KA3 sont également des altérations génétiques récurrentes dans le CHC, conduisant à une activation constitutive de la voie PI3K/Akt/mTOR et Ras/Raf/MAP kinase.

-La voie du stress oxydatif : l'activation de la voie NRF2/KEAP1 qui intervient sous le stress oxydatif, notamment NRF2 qui est un facteur de transcription dégradé par le protéasome dans un complexe avec KEAP1. Lorsqu'il est activé, il va induire la transcription de gènes antioxydants (figure 26) ; ces derniers donnent une survie avantageuse aux cellules tumorales.

-La voie JAK-STAT : enfin, l'activation de cette voie par des mutations activatrices de JAK1 ont également été décrites, et conduisent à des réponses cellulaires aberrantes et à une perte du contrôle de la prolifération cellulaire.

Bien que cette intégration se fasse de manière aléatoire, le gène HBx est le plus souvent impliqué dans les phénomènes d'intégration dans le génome humain.(103)
Cette intégration conduit à deux principaux événements : (112)

- La cis activation, représentée par la mutagenèse insertionnelle (cis activation d'un proto-oncogène cellulaire) décrite pour l'insertion dans le gène de la cycline A, le gène du récepteur b de l'acide rétinoïque et le gène codant la mévalonate kinase humaine, qui est une voie métabolique essentielle utilisant l'acétyl-CoA pour produire des stérols et des isoprénoïdes qui font partie intégrante de la croissance et de la progression tumorale. (105)

-Des phénomènes de transactivation sont également probables : ainsi, la protéine X du VHB pourrait jouer un rôle transactivateur sur de nombreux promoteurs hétérologues ou homologues.(105)

-L'intégration d'ADN VHB peut également altérer la stabilité chromosomique via des délétions, des duplications et des translocations.

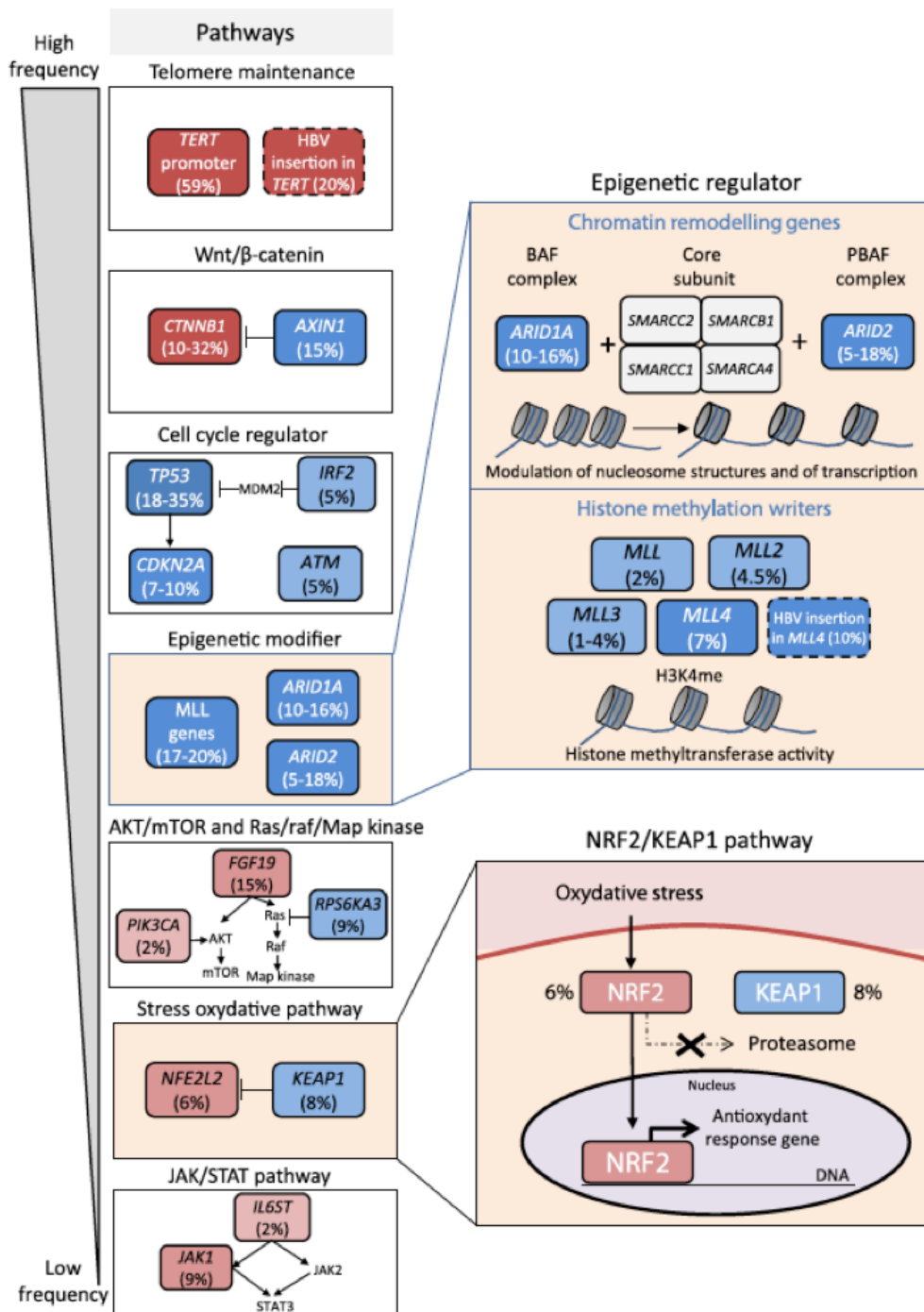


Figure 26 : Les voies de signalisation altérées dans l'hépatocarcinogénèse, les voies mutées récurrentes dans le CHC sont présentées dans le panneau à droite. Les oncogènes sont indiqués en rouge et les gènes suppresseurs de tumeur sont en bleu, avec les pourcentages des mutations. (113)

Enfin, Les protéines virales participent également au phénomène de la carcinogénèse; ainsi L'expression prolongée de la protéine de régulation virale HBx et /ou

des versions altérées de la protéine de l'enveloppe PrÉS/S perturbent La transcription cellulaire, le contrôle de la prolifération et sensibilisent les cellules hépatiques aux facteurs cancérigènes (alcool, aflatoxine ...), l'accumulation de la protéine large de l'enveloppe viral PrÉS1 et / ou la protéine mutée PrÉS2/S activent les voies de signalisation Cellulaires de réponse à l'accumulation de protéines mal repliées (unfold proteins response UPR) qui peuvent contribuer à la transformation des hépatocytes. Un rôle majeur est joué par la protéine virale HBx qui est recruté au niveau de la chromatine cellulaire et module la conformation de cette dernière au niveau de locus génétique spécifique. (101) (Figure 27)

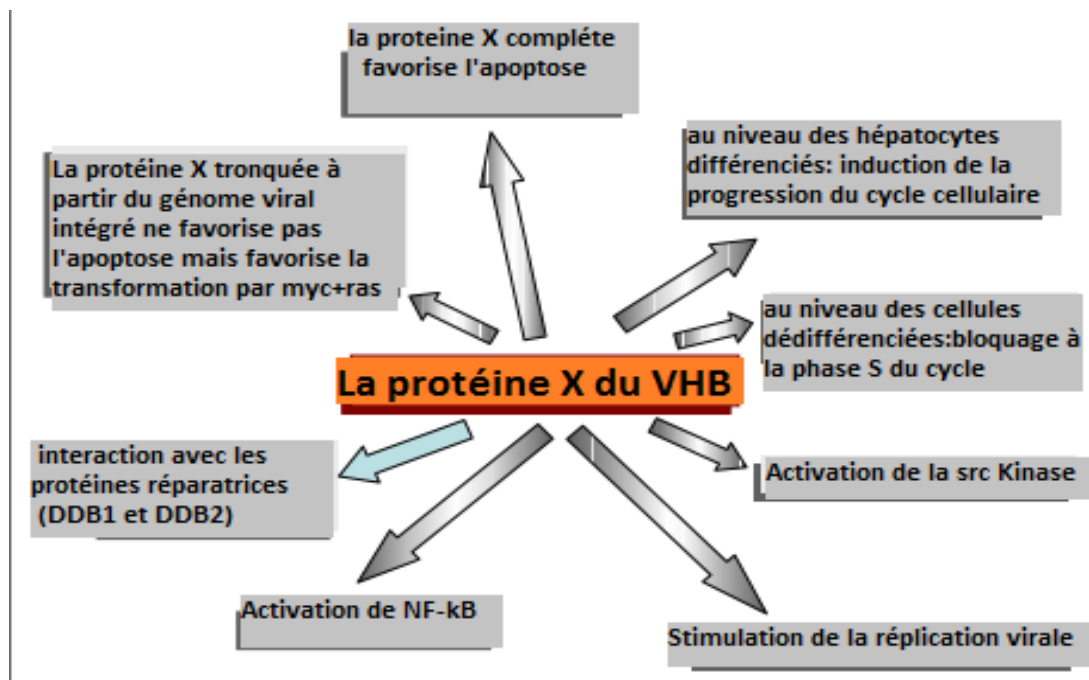


Figure 27 : Rôle de la protéine virale HBx.(101)

En conclusion le VHB joue un rôle direct dans la transformation hépatique par le déclenchement des voies communes et spécifiques de l'oncogenèse en plus de la stimulation de la réponse immune de l'hôte qui conduit à la nécro-inflammation chronique du foie: rôle indirect (figure 28). De ce fait le VHB a la propriété d'être un carcinogène 'complet' avec des capacités à la fois d'initiation (intégration du génome) et de progression de la transformation tumorale, (114) sans oublier son interaction avec les autres facteurs notamment la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux (figure 28).

e. Autres cancers potentiellement associés au VHB :

Une association limitée entre le VHB et le cholangiocarcinome a été rapportée, toutefois, jusqu'à ce jour les mécanismes impliqués restent encore inconnus. Il en est de même pour le lymphome B dont l'association avec le VHB a été également décrite sans preuve suffisante pour le moment. (6)(25)

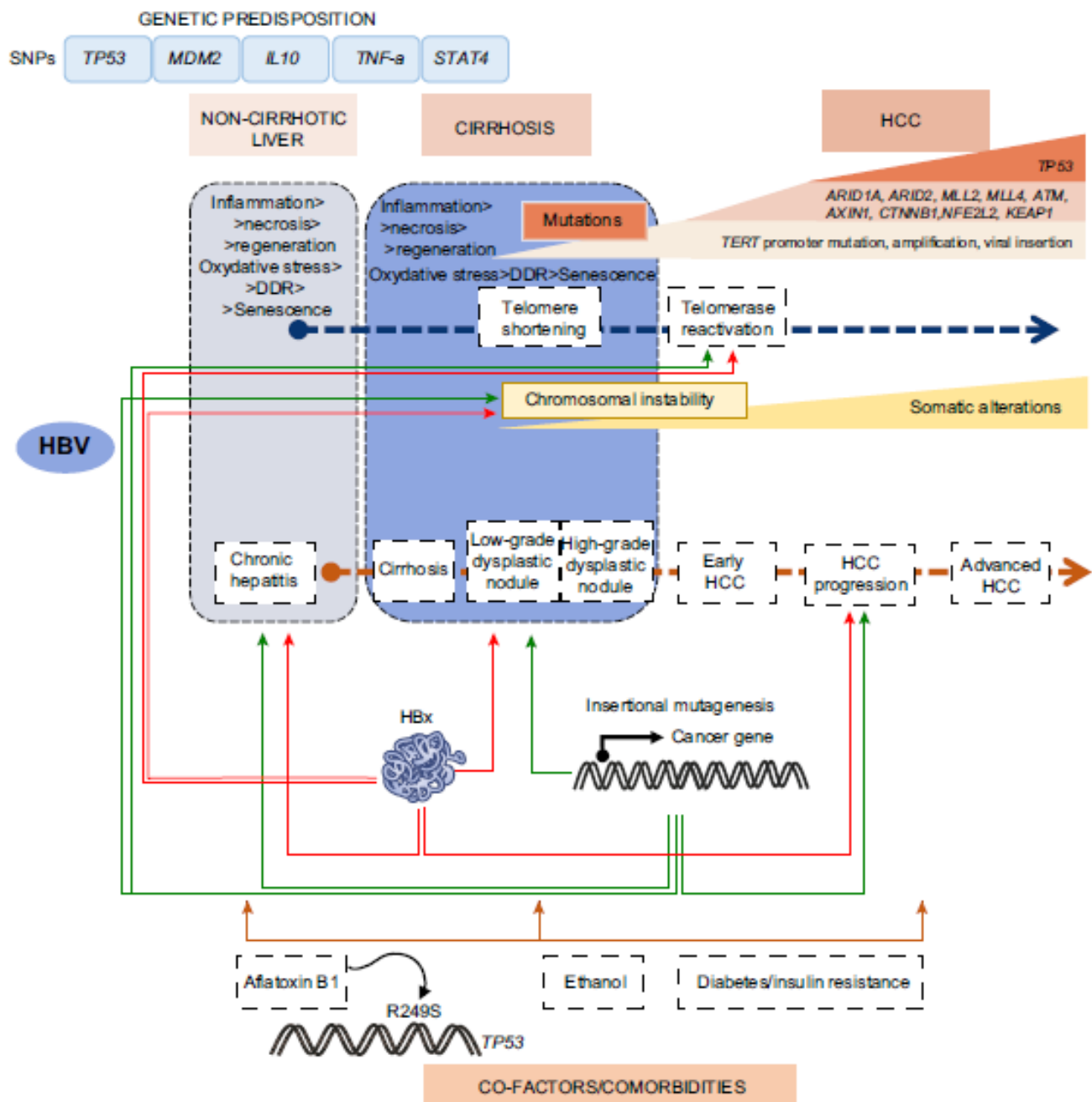


Figure 28 : Les interactions entre le virus, la prédisposition génétique de l’hôte et les facteurs environnementaux dans le développement et la progression du CHC associé au VHB : a. mutagenèse insertionnelle due à l’intégration de l’ADN viral au niveau du chromosome cellulaire ; b. augmentation de l’instabilité génomique à cause de l’intégration virale et de la protéine virale HBx ; c. réactivation de l’activité de la télomérase ; d. modification de l’épigénome favorisée par HBx et HBc ; e. modulation de la mort cellulaire et des voies de prolifération par l’expression prolongée de certaines protéines virales. (115)

IV.1.4. Virus de l'hépatite C:

L'hépatite C est une maladie nécro-inflammatoire du foie, due à une infection par un virus hépatotrope, le VHC.(116) Son identification est assez récente puisqu'elle date de 1989. Cette infection constitue un problème majeur de santé publique à travers le monde de par sa prévalence : 3% de la population mondiale en 1999 , mais également par ces complications en particulier le carcinome hépatocellulaire.(117)

a. Généralités :

Le VHC appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre : *Hepacivirus*, il est doté d'une grande hétérogénéité génétique, et être classé en 6 génotypes majeurs, eux-mêmes subdivisés en plus de 70 sous types.(9)

C'est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN monocaténaire contenue dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique, formée par la polymérisation de la protéine de capsidie C, laquelle est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes dimériques.(9) (Figure 29)

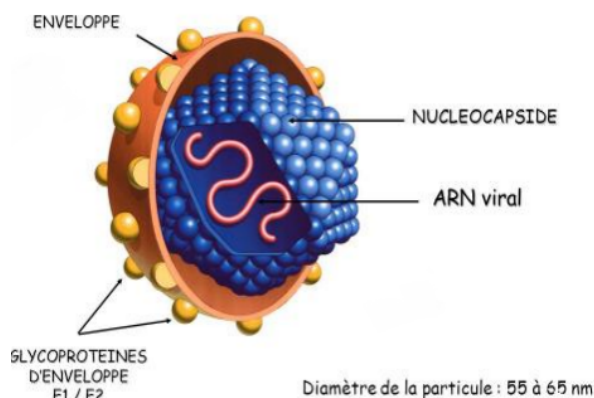


Figure29 : Structure schématique du VHC (117)

Le génome virale est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, d'une taille de 9600 nucléotides environ, et se divise en 3 parties. Les régions non codantes situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ. Chaque région a des fonctions ou porte des éléments essentiels à la multiplication du virus (figure30) (118).

-La région 5' non codante 5'NC : n'est pas traduite. C'est la région la plus conservée du génome et contient un site interne d'entrée du ribosome essentiel pour l'initialisation de la traduction de la polyprotéine. (117)(118)

-La région 3' non codante 3'NC : Structure tripartite, capable de fixer différentes protéines cellulaires notamment le PTB (polypyrimidine tract binding protein) et stimuler l'activité du site interne d'entrée du ribosome IRES. (117)(118)

-la région codant les protéines virales : Le génome du VHC possède une seule phase de lecture ouverte ORF qui code pour une polyprotéine, clivée pendant et après sa traduction par des enzymes virales et cellulaire en protéines de structure : la protéase de capsid C et d'enveloppe E1 et E2 et en protéines fonctionnelles non structurale (p7, NS2, NS3, NS4 et NS5). (117)(118)

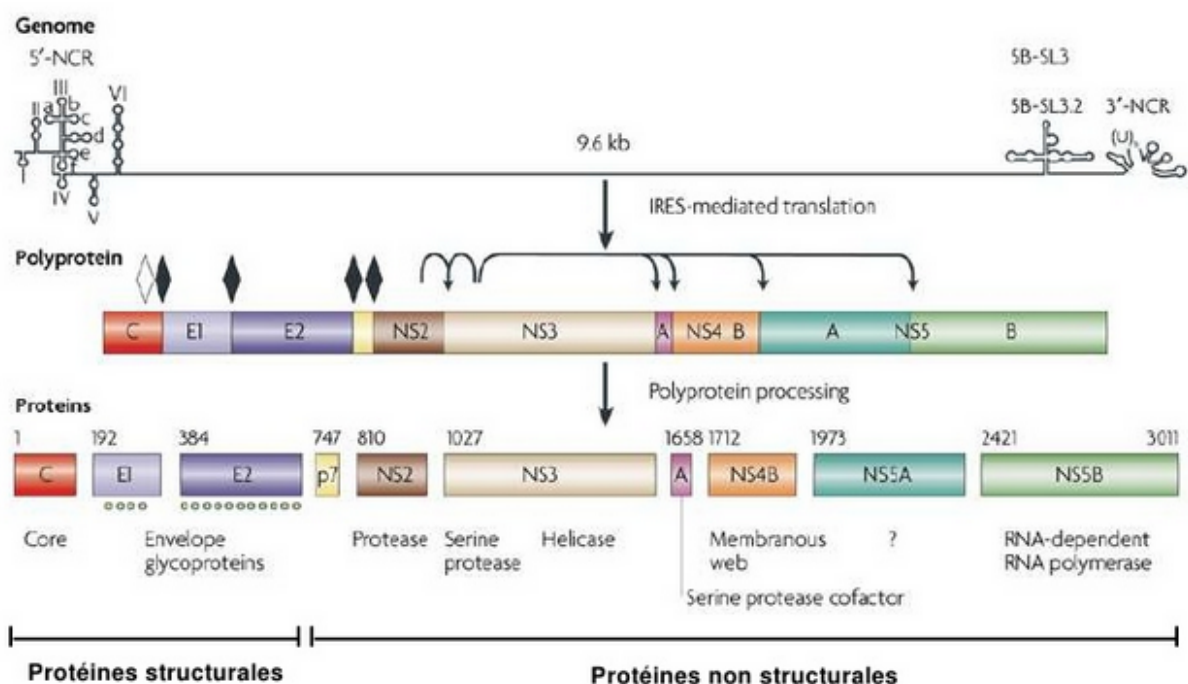


Figure 30 : Organisation génomique du VHC(119)

Le rôle des différentes protéines est résumé dans le tableau 10.

Protéines VHC	Fonction
Capside	Nucléocapside
F/ARF	?
E1	Enveloppe, domaine de fusion
E2	Enveloppe, liaison au récepteur
P7/NS1	Canal ionique Ca-dépendant
NS2	Autoprotéase NS2-3
NS3	Sérine protéase NTPase/hélicase
NS4A	Cofacteur de NS3
NS4B	Inducteur de la formation du "membranous web"
NS5A	Indispensable à la réplication, transactivateur?
NS5B	ARN polymérase ARN-dépendante

Tableau 10: les fonctions des différentes protéines du VHC. (97)

b. Epidémiologie:

On rencontre le VHC partout dans le monde, 130 à 150 millions d'individus sont porteurs chroniques du virus et on estime que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année. La distribution géographique de l'infection est variable avec trois zones de prévalence : (120)(121)

- Zone de basse prévalence 1-2,5 %: pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse.
- Zone de prévalence intermédiaire 2,5-10%: Europe de l'ouest, Etats-Unis.
- Zone de forte prévalence >10% : Europe de l'est, Asie, Afrique, Amérique de sud.

Au Maroc, la prévalence exacte de l'infection par le VHC n'est pas bien connue, à cause de la rareté des études épidémiologiques. Toutefois une étude marocaine a estimé la prévalence de l'infection par ce virus dans la population générale à 1,93% (122) ce qui rejoint les estimations de l'OMS selon lesquelles la séroprévalence du VHC varierait de 1% à 2.49%. Ainsi le Maroc est un pays de prévalence moyenne. (120)(121)

L'hépatite C se transmet quasi-exclusivement par voie sanguine, mais d'autres voies de transmission sont retrouvées. Les voies les plus fréquents sont : La toxicomanie intraveineuse et intranasale liée au partage de seringues et du matériel accessoire (récipient, filtre, paille), la transmission nosocomiale en cas de réutilisation ou mauvaise stérilisation du matériel médical (milieux médico-chirurgicaux et chez les hémodialysés chroniques), les accidents d'exposition au sang et la transfusion de sang et de produits sanguins n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage, devenue exceptionnelle de nos jours.

D'autres modes de transmission, responsable d'un faible nombre de cas, ont également été identifiés : la transmission mère-enfant varie entre 0 à 10 % et peut atteindre 20% chez les femmes co-infectée par le VIH, le VHC n'est pas propagé par le lait maternel. La transmission intrafamiliale par le partage d'objets contenant contaminés est possible, enfin la transmission sexuelle est improbable en dehors de rapports traumatiques ou survenant pendant les règles. Chez 10 à 20% des malades infectés, aucun facteur de risque n'est retrouvé.(9)(123)

c. Histoire naturelle de l'infection : (124)(97)

Après contamination, les cellules hépatocytaires constituent le site principal de réplication virale, qui se déroule en différentes étapes (figure 31) : L'entrée du virus dans la cellule se fait très probablement par endocytose, plusieurs cofacteurs cellulaires indispensables à la pénétration ont été identifiés, dont: la tétraspanine CD81, le récepteur « scavenger » de classe B type I, le récepteur des lipoprotéines de faible densité (rLDL), le récepteur aux asialoglycoprotéines ainsi que les molécules DC-SIGN. Après endocytose, la fusion des membranes se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acide. La nucléocapside est alors relarguée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée.

Le génome viral ainsi mis à la disposition de la machinerie cellulaire est directement traduit en polyprotéine qui, après clivage donne les différentes protéines du VHC. Cet ARN viral sert également de matrice pour la synthèse de brins d'ARN de polarité négative grâce à l'action d'une ARN polymérase ARN-dépendante, et le brin négatif sert de matrice pour la synthèse des brins d'ARN positifs qui sont utilisés comme ARN messagers permettant la synthèse des protéines ou comme ARN génomique ultérieurement encapsidés et enveloppés pour constituer des particules virales infectieuses.

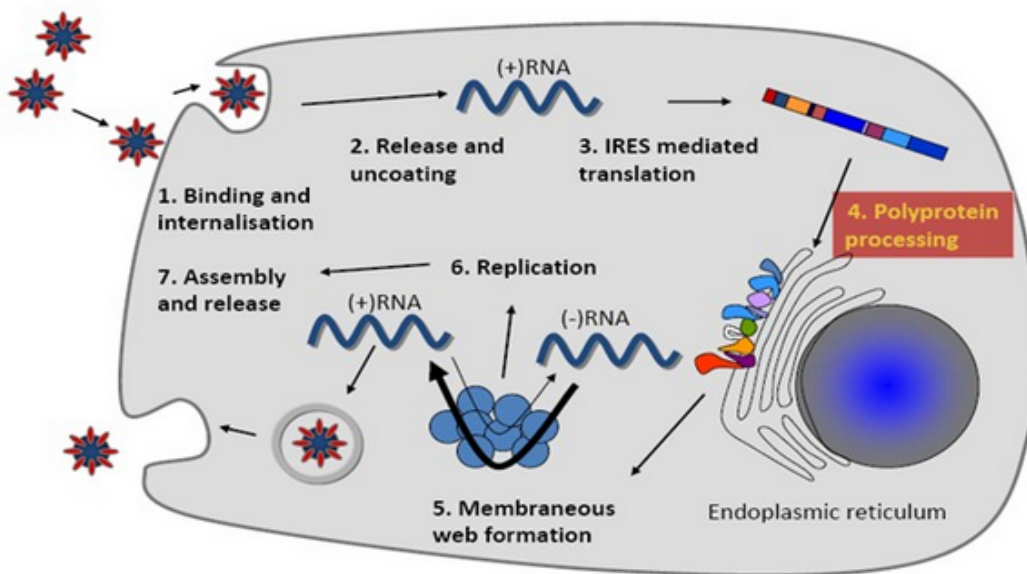


Figure 31 :Cycle de réplication du VHC (119)

L'évolution de l'infection par le VHC est variable (figure 32). Toutefois, les données épidémiologiques montrent qu'en moyenne 70% des patients (de 55 % à 90 %) ayant été en contact avec le virus deviendront des porteurs chroniques, sans possibilité d'extinction spontanée de la réplication virale.

La persistance de l'ARN du virus six mois après la date de contamination témoigne d'une infection chronique. Parmi les patients atteints d'hépatite C chronique, de 15 % à 20 % auront une affection fruste, tandis que 60 % auront une perturbation du bilan hépatique associée à une inflammation importante et à une fibrose progressive observée à la biopsie hépatique. 20 % de ces derniers souffriront d'une cirrhose vingt ans plus tard.(125) L'histoire naturelle de l'infection est schématiquement représentée dans la figure 32, qui indique pour un malade donné, le risque minimal et le risque maximal de chaque état, en fonction des données de la littérature.

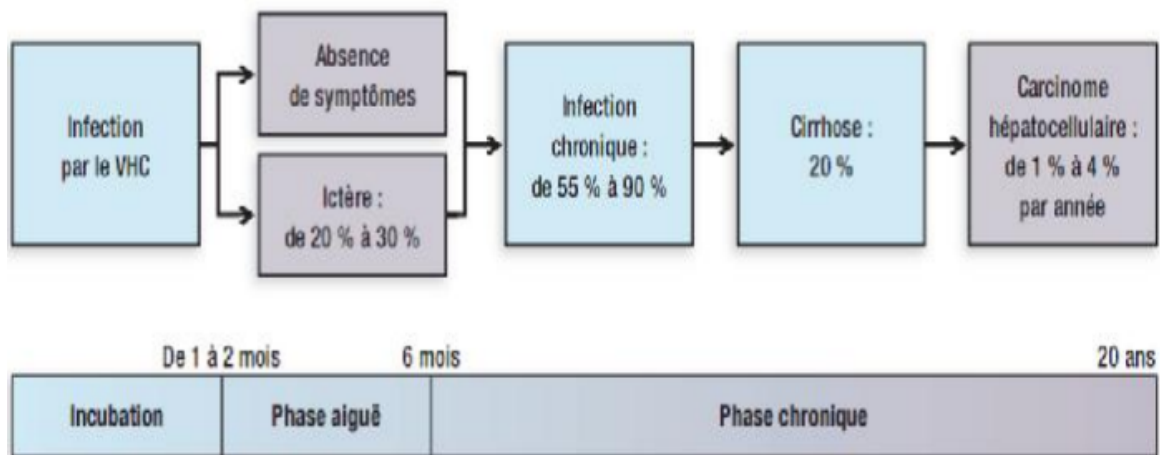


Figure 32 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC.(117)

d. Pouvoir oncogène du VHC et carcinome hépatocellulaire :

L'hépatite C chronique est un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire. En effet il a été démontré que l'éradication virale réduisait l'incidence et la mortalité liée au virus et que des anticorps dirigés contre ce dernier sont présents plus fréquemment dans la population de patients ayant un CHC (30 % à 70 %) que dans la population générale (1 %), d'autres études ont montré le rôle de la durée d'infection dans la survenue du cancer, et l'importance de l'hépatopathie sous-jacente. (105)(126) De plus, différents arguments, principalement épidémiologiques, suggèrent que le VHC pourrait favoriser l'émergence de CHC et ce par des mécanismes différents du VHB du fait de l'absence de son intégration dans le génome de l'hôte. (105)(126)

Puisque le CHC se développe le plus souvent après de longues années d'infection chronique et souvent sur foie cirrhotique (quelques cas d'HCC survenant chez des patients sans cirrhose ont été décrits) (26), il a longtemps été considéré que seule l'activité nécrotico-inflammatoire, responsable d'une régénération continue puis d'une

cirrhose, était le principal facteur du processus de transformation (105). Aujourd'hui de nombreuses données expérimentales soulignent l'implication du VHC dans des voies plus directes d'oncogenèse hépatocytaire, plusieurs protéines virales, notamment la protéine du core (127)(128), NS3(129) et NS5A(130) ont été directement incriminées dans la transformation et dans le développement du CHC (figure33).

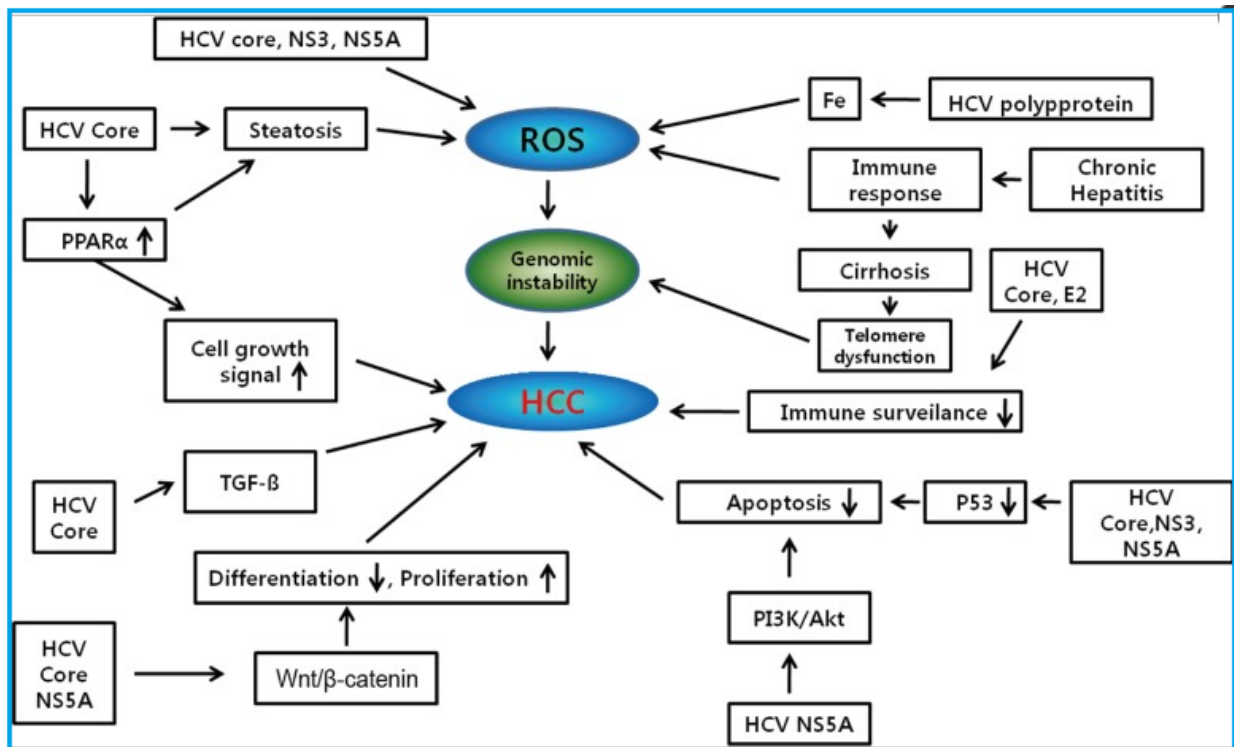


Figure 33 : Virus de l'hépatite C et hépatocarcinogénèse.(131)

- La protéine du core du VHC : lie l'ARN viral pour réguler la traduction des protéines virales, l'encapsidation et l'assemblage du virus. Elle est également impliquée dans la signalisation, l'activation transcriptionnelle, l'apoptose, le métabolisme lipidique et la transformation de la cellule hôte en liant la p53, p73 (132) et pRb. A titre d'exemple la liaison core-p73 lève l'inhibition du cycle p53-dépendant.

Récemment, cette protéine a été également impliquée dans l'activation de la voie Wnt/bêta-caténine, responsable en partie de la stimulation de la prolifération, la synthèse d'ADN et la progression dans le cycle(133). Enfin, la protéine core se lie aux membranes cellulaires, aux vésicules lipidiques, à l'apolipoprotéine II et réduit l'activité de la microsomal triglyceride transfer protein (MTP), induisant un défaut d'assemblage et de sécrétion des lipoprotéines de type very low density lipoprotein (VLDL), conduisant à une stéatose.(127)

- La protéine structurale E2 : son implication est moins directe dans les voies de l'oncogenèse hépatocytaire par rapport à la protéine C. La glycoprotéine E2 interfère avec les éléments de réponse aux interférons in vitro en inhibant notamment la protéine kinase R, un intermédiaire important dans la réponse de la cellule aux interférons. L'interaction d'une forme soluble de E2 avec CD81 et le récepteur aux low density lipoproteins (LDL) à la surface des cellules active la voie MAPK/ 7 extracellular signal-regulated kinase (ERK), facilitant la prolifération cellulaire et la survie de la cellule. (117)

-La protéine non structurale NS3 : c'est une sérine protéase douée d'un pouvoir transformant sur les cellules de mammifères in vitro. Ces données ne sont pas, pour l'instant, confirmées in vivo(129). Les propriétés transformantes de NS3 pourraient être secondaires à son interaction avec p53.(134)

-La protéine non structurale NS5A : impliquée dans la modulation de diverses fonctions cellulaires comme l'apoptose, la transduction du signal, l'activation transcriptionnelle et la transformation. Récemment, il a été rapporté que son expression conduit à une accumulation de bêta-caténine et à une activation de ses cibles transcriptionnelles. La protéine HBx du VHB active également la voie bêta-caténine qui semble alors être une cible commune des protéines du VHC et du VHB au cours de l'hépatocarcinogenèse.(105)

- Le stress réticulaire et stress oxydant : Le VHC induit un stress réticulaire endoplasmique.(132) ce dernier est un mécanisme homéostatique qui régule le métabolisme cellulaire et la synthèse des protéines en réponse à des perturbations dans leur biosynthèse et leur maturation. Un stress réticulaire modéré module la synthèse des protéines induisant une baisse de la croissance cellulaire ; un stress réticulaire prolongé et soutenu conduit à l'apoptose par le biais d'une activation de la caspase-12. Bien que les conséquences à long terme du stress réticulaire modéré dans la pathogénie du VHC ne soient pas parfaitement comprises, il est suggéré qu'un stress réticulaire persistant puisse conduire à une accumulation intra- et extra- cellulaire d'éléments mutagènes pouvant induire des lésions de l'ADN de la cellule hôte. Les marqueurs du stress cellulaire oxydant sont élevés chez les patients infectés par le VHC. L'expression transitoire de NS5A altère la concentration intracellulaire de calcium, induit du stress oxydant et active les voies STAT-3 et NF-kB. Le stress cellulaire active des voies de signalisation cellulaire qui facilitent la prolifération cellulaire et favorisent la transformation.(126)(105)

Parmi les 500 000 nouveaux cas de CHC par an dans le monde, plus de 20 % sont dus au VHC.(135) Il représente le 5ème cancer le plus fréquent avec 1,3 millions de nouveaux cas chaque année.(136)Il est le plus souvent sous forme multifocal, nodulaire ou infiltrant. Cette incidence élevée justifie un dépistage systématique par une échographie hépatique et un dosage de l'Alphafœtoprotéine tous les 6 mois. Le pronostic quoique très variable est globalement mauvais. Son pronostic spontané demeure péjoratif car la plupart des sujets ne sont pas traités (accès aux soins dans les pays émergents) ou ne sont pas traitables (insuffisance hépatique limitant les thérapies). Néanmoins, traités à une phase précoce, des survies prolongées peuvent être obtenues.(117)

e. Autres cancers potentiellement associés au VHC :

Le VHC est associé à de nombreuses manifestations extrahépatiques de nature auto-immune, souvent liées à la présence d'une cryoglobulinémie mixte. Plus de 90 % des cryoglobulinémies mixtes sont, en effet, associées à l'infection par le VHC, et leur évolution est parfois compliquée par la survenue de lymphomes de bas grade.(137)

Le rôle du VHC dans la genèse des lymphomes B non hodgkiniens a été suggéré à travers de nombreuses études, qui ont objectivé une forte prévalence de la séropositivité au VHC Chez les patients souffrant de troubles lymphoprolifératifs des lymphocytes B, en particulier dans le LNH à cellules B, y compris chez les patients ne présentant pas de cryoglobulinémie mixte essentielle.(25)

Le nombre de nouveaux cas de LNH attribuables au VHC varie selon les pays, mais peut être estimé, très approximativement, sur la base d'un risque relatif sommaire estimé à 2,5 et de la prévalence du VHC dans les cas provenant des différentes régions étudiées. Ainsi la fraction attribuable dans la population du LNH associé au VHC serait de 8%.(25)

Concernant le rôle du VHC dans le développement du cholangiocarcinome, les données cliniques et expérimentales disponibles ne sont pas suffisantes pour déclarer une telle association (25).

IV.1.5. Papilloma virus humain :

Les papillomavirus humains sont des virus épithéliotropes qui infectent la peau et les muqueuses. Les HPV à localisation génitale sont transmis par voie sexuelle et ils sont la cause la plus fréquente d'infections sexuellement transmissibles (IST).

Les HPV à haut risque (HR-HPV) sont associés au développement de lésions cancéreuses et sont retrouvés dans pratiquement 100 % des cancers du col de l'utérus et dans une proportion variable d'autres cancers génitaux ou de l'oropharynx.(138)

a. Généralités :

Les Papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae* qui renferme un seul genre, *Papillomavirus*, ils comportent plus de 100 génotypes ayant une étroite spécificité d'hôte. On différencie les papillomavirus en fonction de leur tropisme (cutanés ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque BR et haut risque HR).les HPV les plus incriminés dans les lésions bénignes et cancéreuses sont deux HPV- BR (HPV 6, 11) et deux HPV - HR (HPV16, 18) respectivement (9)(139).

Ce sont des virus non enveloppés, de petite taille (entre 52 et 55nm), très résistant, dont la capsid est composée de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique .Le génome viral est constitué d'un ADN double brin circulaire, super-enroulé, d'environ 8000 paires de bases (figure 34).(140)

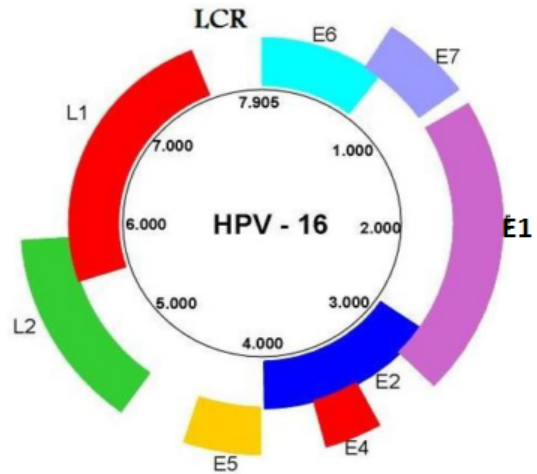
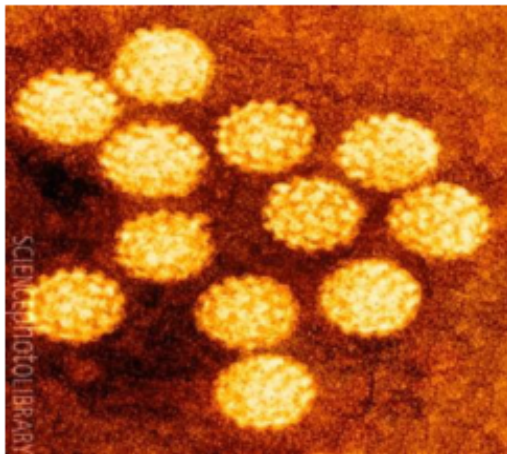


Figure34: HPV: structure du virus et organisation du génome :à gauche : structure de la capside virale en ME, à droite représentation schématique du génome (140)

Les séquences codant les protéines virales sont retrouvée sur un seul brin d'ADN. Les ORF sont groupées en une région E (pour Early), codant pour des protéines non structurales dites « précoces », et en une région L (pour Late), codant pour les protéines de capside (tableau 11). Il existe une région non codante appelée LCR (long control region) qui contient principalement des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale (figure34, tableau11) (141)(139).

Protéine	Fonction
E1	Activation de la réplication de l'ADN viral
E2	Localisation nucléaire : - Activation de la réplication de l'ADN viral en synergie avec E1 - Répression de la transcription de E6 et E7
	Localisation cytoplasmique : - Induction d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilite l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par le protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capsid
L2	Protéine mineure de capsid

Tableau 11 : Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus à haut risque (139)

b. Epidémiologie :

À travers le monde, le nombre de personnes infectées par un HPV est d'environ 660 millions, ce sont alors des virus extrêmement fréquents chez l'homme à tel point qu'on peut considérer que tous les individus hébergent des HPV au niveau de la peau ou des muqueuses et ce, le plus souvent de manière tout à fait inapparente (142)(138). Quant à La prévalence de l'infection génitale chez la femme, elle varie selon l'âge et l'origine géographique, une méta-analyse récente indiquait une prévalence globale de 10,4 %. Les prévalences les plus élevées (> 20 %) sont observées en Afrique et en Amérique centrale ; la prévalence selon l'âge est maximale chez les femmes jeunes de 20 à 25 ans, et va diminuer ensuite rapidement avec l'âge, traduisant le caractère le plus souvent transitoire de l'infection HPV.(143)

Les HPV sont strictement humains et sont transmis d'individu à individu (hétéro-inoculation) et chez le même individu d'un site à l'autre (l'auto-inoculation des verrues est favorisée par le grattage), par contact cutané ou muqueux. Une transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement par voie naturelle a été décrite. Cependant, ce sont des virus non enveloppés qui conservent leur pouvoir infectieux dans le milieu extérieur. De ce fait, une contamination indirecte par l'intermédiaire d'objets souillés est possible. Pour les HPV à tropisme génital, l'utilisation du préservatif ne protège que partiellement et on peut considérer que la majorité des femmes sexuellement actives ont été infectées par au moins un type d'HPV au cours de leur vie.(139)(144)

Les papillomavirus ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens pluristratifiés et les lésions et microtraumatismes de la peau ou des muqueuses permettent aux particules virales d'aller infecter les cellules basales. (144)

c. Histoire naturelle de l'infection à HPV :

Après contamination, les virus se fixent tout d'abord sur des récepteurs cellulaires de la cellule cible, par exemple les kératinocytes du derme, par la suite ils vont être internalisés par endocytose. Les virions plus ou moins dégradés à l'intérieur des endosomes sont relâchés dans le cytosol ou ils vont rejoindre le noyau, le transfert nucléaire peut ensuite avoir lieu. (139)

Après l'entrée du génome viral dans le noyau, celui-ci subit une phase d'amplification, sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2, jusqu'à atteindre un nombre de 50 à 100 copies par cellule, ceci constitue la phase d'établissement. Il n'y a pas de production de virions, seuls les gènes précoces sont transcrits. Vient ensuite une phase de maintenance des génomes viraux qui correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires. Elle est observée dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium. Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. (139)

Dans les épidermes non infectés, les cellules basales migrent vers les couches supra-basales où elles subissent un processus de différenciation, et arrêtent de proliférer, leur cycle cellulaire étant bloqué avant l'entrée en phase S. Au contraire, les cellules infectées par un papillomavirus subissent une phase de prolifération intense, induite par les protéines virales E6 et E7, lors de leur migration vers les couches suprabasales de l'épithélium, et le processus de différenciation est ainsi retardé. Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés, l'amplification du génome viral et l'induction de la transcription des gènes tardifs codants pour les protéines de capsid, cette dernière va encapsider les génomes répliqués pour former de nouveaux virions infectieux. (145)

Les HPV n'étant pas des virus lytiques, la sortie des particules virales se fait via la zone de desquamation, lorsque la couche cornée superficielle de l'épiderme est éliminée. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV est très important.

Le cycle viral décrit ci-dessus correspond à une infection productive (figure 35). Les protéines E6-E7 sont produites en petites quantités, permettant leur contrôle. Ces virus arrivent à maturation et leur génome est toujours extrachromosomique. Lors d'une infection productive, les sujets développent des tumeurs bénignes appelées condylomes plans. Lorsque la lésion devient une lésion de haut grade (dysplasie sévère = CIN 2/3 ou carcinome in situ), on assiste progressivement à l'expression des gènes viraux E6-E7. A ce stade, le contrôle intercellulaire (macrophages, immunité à médiation cellulaire) est perturbé. C'est alors qu'on constate l'intégration de cet ADN viral au niveau du génome de la cellule hôte avec absence de production de particules virales, ce phénomène est toujours associé à la cancérisation (figure 35).(139)

Dans certains cas, l'ADN viral ne se réplique pas, ne s'intègre pas mais persiste sous forme épisomale. On parle d'infections latentes asymptomatiques. Ces infections constituent des réservoirs viraux à partir desquels les HPV peuvent reprendre leur cycle de réplication suite à un événement extérieur (immunosuppression par exemple), s'intégrer et provoquer des lésions précancéreuses ou cancéreuses (figure 35).

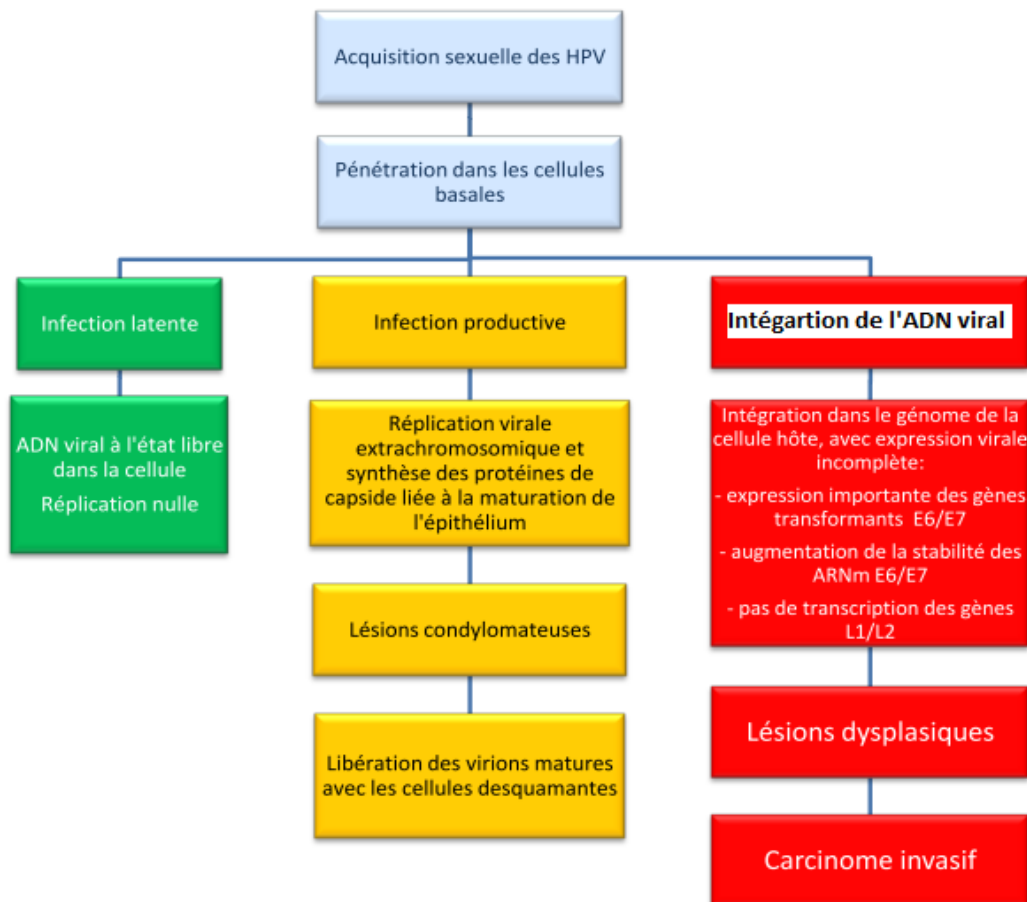


Figure 35: Devenir des virus HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col utérin (145)

d. Pouvoir oncogène de l'HPV et cancers associés :

Le rôle causal des papillomavirus dans tous les cancers du col utérin a été fermement établi sur des critères biologiques et épidémiologiques. D'autres cancers notamment du vagin, de l'anus ainsi qu'une fraction des cancers de la vulve, du pénis, de l'oropharynx et probablement le cancer de la peau non mélanome et de la conjonctive oculaire sont également associés à l'HPV à des degrés différents. Les génotypes 16 et 18 sont les plus fréquemment retrouvés.(146)

d.1. Pouvoir oncogène :

Dans le cas de l'infection à HPV, La cancérisation nécessite l'intégration de l'ADN viral au niveau du génome de la cellule hôte ainsi que l'expression de gènes viraux spécifiques. C'est une étape cruciale, propre aux HPV-HR. Ainsi dans le cas de lésions évoluant vers un cancer, le génome d'HPV passe le plus souvent d'une forme épisomale à une forme linéaire intégrée dans l'ADN de la cellule épithéliale hôte(139).

Lors de cette intégration du génome, les gènes codant pour les protéines E6 et E7 sont toujours conservés et fonctionnels, tandis que la plupart des autres séquences codantes sont délétées ou non fonctionnelles. En particulier, l'inactivation de la protéine E2 (qui est un répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7) est à l'origine de la dérégulation de l'expression de ces 2 protéines. (139)

Les oncoprotéines E6 et E7 des HPV-HR, constamment exprimées dans les tumeurs du col utérin, sont à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées, la capacité de ces protéines à immortaliser les cellules humaines est synergique (147). Toutefois, elles ne semblent pourtant pas être suffisantes au processus de cancérogenèse, des événements endogènes (réponse immune anti-HPV, déterminisme génétique) et exogènes (autres carcinogènes, tabac) additionnels sont vraisemblablement aussi impliqués dans le processus tumoral.(142)

-L'oncoprotéine E7 se lie avec une forte affinité aux protéines suppresseurs de tumeur de la famille du rétinoblastome pRb. La pRb est une protéine de régulation du cycle cellulaire (voir chapitre III.1). Ses formes hypophosphorylées agissent comme des inhibiteurs de la prolifération et empêchent l'entrée en phase S des cellules. Les protéines E7 forment préférentiellement des complexes avec la forme hypophosphorylée de pRb, ce qui conduit à son inactivation fonctionnelle, à la libération de la protéine E2F du complexe pRb/E2F, au passage de G1/S, et à la progression dans la phase S.(142)

-L'oncoprotéine E6, en coopération avec E7, joue aussi un rôle important dans l'immortalisation et la transformation des cellules. E6 a la propriété d'interagir avec la protéine suppresseur de tumeur p53 (voir chapitre III.1) qui fonctionne comme un intégrateur de signaux et peut percevoir un stress cellulaire tel que des agressions génotoxiques ou cytotoxiques. p53 est notamment impliquée dans la réponse aux lésions de l'ADN et retarde la progression du cycle des cellules dont l'ADN est altéré afin de permettre sa réparation. Si les lésions sont irréversibles, p53 peut initier la voie apoptotique conduisant à la mort cellulaire. E6 favorise la dégradation de p53, ce qui stimule la progression du cycle cellulaire malgré les altérations génétiques(139).

En plus de leurs interactions avec ces protéines régulatrice du cycle cellulaire, les protéines E7 et E6 interagissent avec d'autres cibles et induisent d'autres phénomènes oncogènes ; par exemple ils permettent une accélération de la progression du cycle cellulaire et inhibe la différenciation cellulaire, la sénescence et l'apoptose. elles induisent également une activation télomérase et une instabilité génomique et inhibe l'adhésion et la polarité cellulaire, ces protéines permettent aussi un échappement à la réponse immunitaire, La protéine E5 semble également jouer un rôle dans ce processus de transformation tumorale (142).

d.2. HPV et cancers gynécologiques :

➤ Le cancer de col utérin :

Il est aujourd'hui acquis que la quasi-totalité des carcinomes du col de l'utérus et sont secondaires à une infection par des HPV HR, 15 types sont considérés à haut risque oncogénique et 12 sont classés carcinogènes de type 1 pour le cancer du col de l'utérus, les types 16 et 18 étant retrouvés dans 70 % des cas. Le cancer du col est une affection maligne des cellules du col. Selon le degré d'atteinte dans l'épaisseur de l'épithélium utérin, on peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique. L'histoire naturelle de ce cancer comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses ou dysplasies (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. Certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif.(146)

➤ Le cancer de la vulve :(139)

Le terme de néoplasie intra-épithélial de la vulve (VIN) a été forgé par analogie avec celui de néoplasie intra-épithélial cervical (CIN). La Société internationale des études des pathologies vulvaires a séparé les VIN en deux catégories : les VIN différenciées, qui se traduisent uniquement par des atypies épithéliales basales et les VIN classiques, qui comportent des atypies sévères étagées sur toute la hauteur de l'épithélium. En pratique, les VIN différenciées ne sont pas liées aux HPV. A l'inverse, les VIN classiques sont induites par les HPV et font le lit de un quart à un tiers des cancers vulvaires. Parmi ce dernier groupe, on distingue cliniquement la maladie de Bowen (papulose bowenoïde), dont l'âge de survenue, la présentation clinique, l'extension, le pronostic et la prise en charge sont très différents. En pratique, cette maladie est un véritable état précancéreux survenant chez les femmes ménopausées et qui peut évoluer dans 10 à 30% des cas vers un carcinome

épidermoïde invasif vulvaire. La papulose bowénoïde a un aspect clinique très polymorphe, touche la femme jeune, peut régresser spontanément et reste le plus souvent d'excellent pronostic. Les études virologiques ont permis de mettre en évidence certains HPV à haut risque, il s'agit des HPV 16, 18, 31, 33 et 39.

➤ Le cancer du vagin : (139)

L'épithélium vaginal est de type malpighien, en tout point identique à l'épithélium exocervical, il n'est donc pas surprenant d'y trouver la même pathologie induite par les HPV, avec un continuum évolutif de la lésion intra-épithéliale vers un cancer invasif. Toutefois, ces néoplasies intra-épithéliales vaginales ou VaIN sont beaucoup moins fréquentes que celles du col de l'utérus et le cancer du vagin qui est un cancer rare également. Il faut distinguer les cancers malpighiens primitifs du vagin de la femme âgée (60-70 ans) des cancers survenant chez l'enfant et l'adolescente qui sont en relation avec la prise de distilbène par la mère pendant la grossesse. Les facteurs de risque chez la femme adulte sont essentiellement infectieux avec un élément prédominant qui est l'infection au même HPV-HR retrouvés les cancers du col. Les patientes ayant présenté auparavant une infection à HPV, un cancer du col de l'utérus ou de la vulve ont un risque élevé de développer ce type de cancer.

d.3. HPV et cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) :

Les cancers des VADS, qui correspondent majoritairement à des carcinomes épidermoïdes (CEVADS) étaient, en 2008, les 6e cancers les plus fréquents dans le monde. Les principaux facteurs de risque sont l'exposition au tabac et à l'alcool. Vers les années 1980, Syrjänen fut la première à suspecter en Suède l'implication de certains HPV oncogènes dans la cancérogenèse des CEVADS.(148) Une première méta-analyse regroupant 5046 patients atteints de CEVADS a estimé la présence d'une infection par HPV dans environ 26 % des cas, toutes localisations confondues(149);

ces résultats ont été confirmés par d'autres études(142). De façon générale, la prévalence des HPV oncogènes est d'environ 36 % dans les cancers de l'oropharynx. (150)L'importance du rôle du virus est cependant très variable en fonction des régions. Ces cancers viro-induits sont, depuis peu, considérés par les spécialistes comme étant associés à une épidémie voire une pandémie virale (142)Le génotype HPV16 est majoritairement retrouvé suivi de L'HPV18. Les génotypes HPV 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 et 82 ont été également décrits. Dans ce contexte le mode de transmission semble en partie dépendre des pratiques sexuelles, de l'âge des premiers rapports et du nombre de partenaires.(151) La présence d'une infection par HPV semble être associée à une meilleure chimiosensibilité ou radiosensibilité. Le marquage immuno-histochimique avec l'anticorps anti-p16, marqueur indirect d'une infection par HPV, est particulièrement intéressant dans la prise en charge de ces cancers. L'expression de la p16 est associée à un bon pronostic et à une meilleure sensibilité aux traitements.(142)

d.4. HPV et cancer de l'appareil digestif :

-Le carcinome épidermoïde du canal anal (CECA) est un cancer rare, représentant 1,5 % des cancers digestifs. Il est deux fois plus fréquent chez la femme. Une infection par HPV est retrouvée dans la très grande majorité des cas. En effet, les études récentes retrouvent une infection par HPV dans plus de 90 % des cas, probablement grâce à l'amélioration des techniques de détection de l'HPV.(152)Les autres principaux facteurs de risque sont le tabagisme, l'homosexualité masculine (homme ayant des rapports sexuels avec des hommes, HSH), et l'infection par le VIH. Les HSH infectés par le VIH sont de loin la population la plus à risque, ainsi que les femmes ayant un antécédent de néoplasie cervico-vulvo-vaginale (notion d'infection par un HPV-HR), les femmes VIH+ et les patients greffés sous immunosuppresseurs. L'HPV16 est largement majoritaire, suivi par l'HPV18. Les génotypes plus rarement impliqués sont les HPV31, 33 et 45.(142)

-Le cancer de l'œsophage : deux principaux types histologiques sont décrits : l'adénocarcinome, développé le plus souvent au niveau du bas œsophage (lié à la présence d'un reflux gastro-œsophagien) et le carcinome épidermoïde, plus fréquent, particulièrement en Asie qui est très lié à l'alcool-tabagisme. Un lien entre HPV et ce dernier a été suspecté par analogie avec les cancers oro-pharyngés, toutefois son implication est très controversée et dépend des pays. A ce jour les données sont largement insuffisantes pour conclure une association. (142)

d.5. HPV et cancer de l'appareil urinaire: (142)

-Les carcinomes épidermoïdes du pénis sont rares voire exceptionnels. L'implication de l'HPV est très variable selon les données de la littérature et dépend des pays et des modes de détection du virus. La circoncision est considérée comme protectrice. (142)

-Pour le cancer de la vessie Plusieurs auteurs ont cherché à déterminer le rôle de l'HPV dans les carcinomes de la muqueuse urothéliale, en raison de sa proximité anatomique avec l'appareil reproducteur. De rares études avaient montré la présence d'une éventuelle infection par HPV dans moins de 10 % de cancers vésicaux, mais la place de ce virus dans les cancers de la vessie reste très discutée.

d.6. HPV et cancer cutané : (142)

Les lésions cutanées bénignes liées à une infection par l' HPV ne seront pas discutés dans ce travail. Les lésions malignes de la peau se divisent en deux sous-groupes principaux, les mélanomes malins et les carcinomes et en particulier les carcinomes basocellulaires et les spinocellulaires (correspondant aux carcinomes épidermoïdes des muqueuses). L'implication de l'HPV dans la cancérogenèse des mélanomes n'a pas pour l'instant été prouvée, même si la présence de ce virus a été identifiée dans ces lésions.

Certains géotypes HPV (le plus souvent des sous-types différents de ceux retrouvés dans les cancers muqueux) ont été associés à des cancers de la peau non mélanomes, et leurs implication dans la tumorigenèse a été étudiée. Cependant elle est très diverse, plurifactorielle et nécessite d'être clarifiée.(153) Les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme de Lutz- Lewandowsky, caractérisée par la présence de très nombreuses lésions liées à une infection par HPV (HPV5 et 8 principalement), sont particulièrement étudiés. 30 à 60 % de leurs lésions viro-induites se transforment en lésions tumorales malignes, autres que des mélanomes, dans les zones exposées au soleil.

IV.1.6. Virus lymphotrope T de type 1:

L'HTLV-1 est le premier rétrovirus oncogène découvert chez l'homme, il est impliqué principalement dans deux maladies très sévères : la leucémie/lymphome T de l'adulte (lymphoprolifération maligne)et la paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée à HTLV-1, c'est une neuromyélopathie chronique et invalidante et ne sera pas abordé dans ce travail.(9)

a. Généralités :

L'HTLV appartient à la famille des *Retroviridae*, au genre *Deltaretrovirus*, on lui décrit plusieurs types, pour le moment seul le type 1 et 2 ont un intérêt médicale. Le virion d'un diamètre d'environ 110 nm, est une particule enveloppée comportant une nucléocapside protégeant le génome viral qui est sous forme de deux molécules identiques ARN monocaténaire de polarité positive associées à des protéines de nucléocapside p15 (NC). Ce génome est contenu dans une capsid à symétrie icosaédrique(CA), composée de la protéine p24, elle-même protégée par la matrice (MA) composée de la protéine p19. Cette structure est recouverte d'une enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont incorporées les glycoprotéines virales gp21 (sous-unité transmembranaire) et gp46 (sous-unité de surface). La nucléocapside contient également la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase virale (figure36).(9)

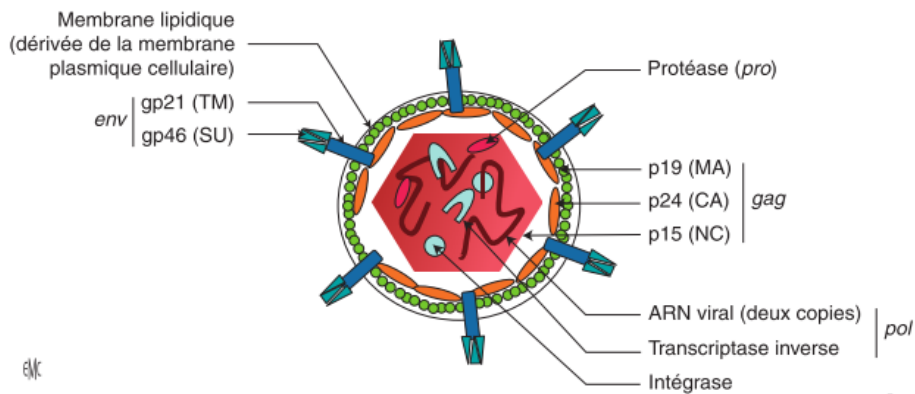


Figure 36 : Le virus humain T-lymphotrope de type 1 : organisation moléculaire de la particule virale.(154)

Le provirus, c'est-à-dire le génome viral intégré dans le génome cellulaire après transcription inverse, est encadré par des régions identiques nommées long terminal repeats (LTR). Le génome d'HTLV-1 comporte les gènes *gag*, *pro*, *pol* et *env* codant les protéines structurales et enzymatiques (figure 37).

- Le gène *gag* est initialement traduit en un précurseur protéique (pr53), clivé ensuite par la protéase virale en trois protéines, p24, p19 et p15. (154)
- La protéase virale codée par le gène *pro* ainsi que la transcriptase inverse et l'intégrase codées par le gène *pol* sont ainsi produites après clivage de ces précurseurs par la protéase virale.
- Le gène *env* est transcrit en un ARNm simplement épissé et code les deux glycoprotéines d'enveloppe, gp21 et gp46, clivées à partir d'un précurseur commun par une protéine cellulaire.

Le génome d'HTLV-1 comporte également une région nommée pX codant pour deux principales protéines régulatrices, d'une part la protéine transactivatrice Tax et d'autre part la protéine Rex. IL comporte aussi des séquences codant d'autres protéines (p12, p13, p27/Rof et p30/Tof). la protéine régulatrice Tax induit la

transcription des gènes viraux par transactivation au niveau des séquences cibles TRE(tax-reponsive element);elle peut aussi transactiver de nombreux gènes cellulaires, ce qui expliquerait son rôle fondamental dans la carcinogenèse médiée par l'HTLV-1.la protéines Rex modulerait l'expression de Tax. (figure 37)(154)

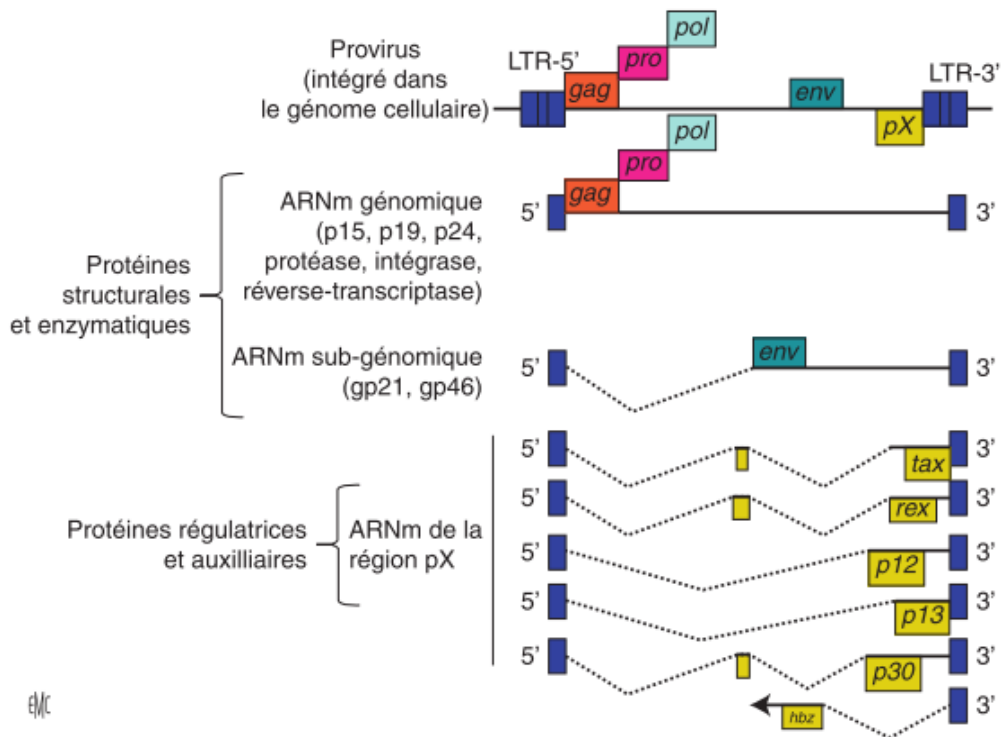


Figure 37 : Organisation génétique d'HTLV-1 et des ARNm transcrits à partir du provirus. Les gènes structuraux et enzymatiques (gag, pro, pol et env) sont communs à tous les rétrovirus, tandis que les gènes de la région pX (en jaune), dont le gène antisens, sont propres à HTLV-1. (154)

b. Epidémiologie :

Les HTLV ne sont pas des virus ubiquitaires. On estime qu'il y a de 15 à 25 millions de sujets infectés dans le monde.(26)

Sa répartition géographique est caractérisée par l'existence de foyers de forte endémie virale : certaines îles au Japon, certaines régions du Gabon, de la République du Congo, de Colombie, de Guyane française ou d'Iran, souvent situées près de zones d'endémie HTLV-1 plus faible (figure 38).

Le virus se transmet assez difficilement dans les populations humaines et nécessite avant tout des contacts répétés. Sa transmission repose très probablement sur le passage de cellules infectées de la mère à l'enfant, principalement par un allaitement prolongé de plus de six mois, avec un taux de transmission estimé entre 3,9 et 22 %. Il se transmet également par contact sexuel, préférentiellement dans le sens homme-femme. Enfin, des contaminations lors de transfusion, chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses, et lors des greffes d'organe sont objectivées.(154)

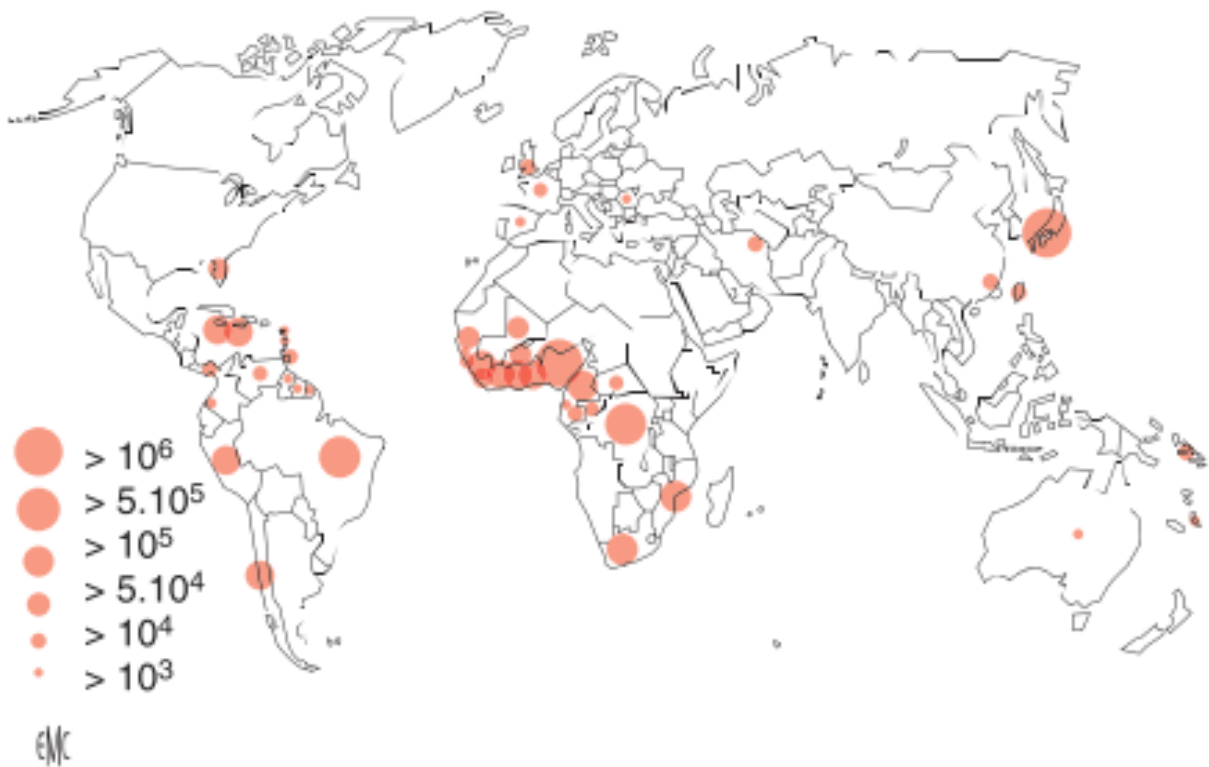


Figure 38 : Répartition géographique du virus humain T-lymphotrope de type 1 (HTLV-1) à travers le monde. Les estimations actuelles du nombre d'individu infectés dans les différentes régions du monde sont représentées par des pastilles de taille variable.(155)

HTLV-2 possède une répartition géographique et ethnoculturelle également particulière, il est endémique, d'une part, dans de nombreuses populations d'Amérindiens et de rares populations de Pygmées et, d'autre part, chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses de nombreuses régions. En Europe, il est très rarement retrouvé lors des dons de sang.(154)

c. Histoire naturelle de l'infection: (154)

HTLV-1 infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+. Les cellules dendritiques sont également des cibles. Son entrée dépend de l'interaction entre gp46 et le complexe récepteur constitué des héparanes sulfates protéoglycanes (HSPG), de la protéine neuropiline 1 (NRP-1) et du transporteur ubiquitaire du glucose (GLUT-1). La sous-unité gp21 assure la fusion des membranes virales et cellulaires.

Les étapes qui suivent ont très peu été étudiées pour HTLV-1, et sont déduites du cycle d'autres rétrovirus. Après la fusion des membranes, le génome viral est décapsidé dans le cytoplasme. L'ARN viral est ensuite rétrotranscrit en ADN double brin par la transcriptase inverse. L'intégrase permet alors l'intégration du génome viral dans l'ADN cellulaire sous forme de provirus. Cette intégration ne semble pas spécifique d'un locus donné mais s'effectue à proximité des sites d'initiation de la transcription et est significativement plus fréquente dans les chromosomes acrocentriques (chromosomes 13, 14, 15, 21 et 22). La transcription virale dépend de l'activation des séquences régulatrices situées au niveau des LTR et requiert, comme les ARNm cellulaires, le complexe ARN polymérase II (figure 39).

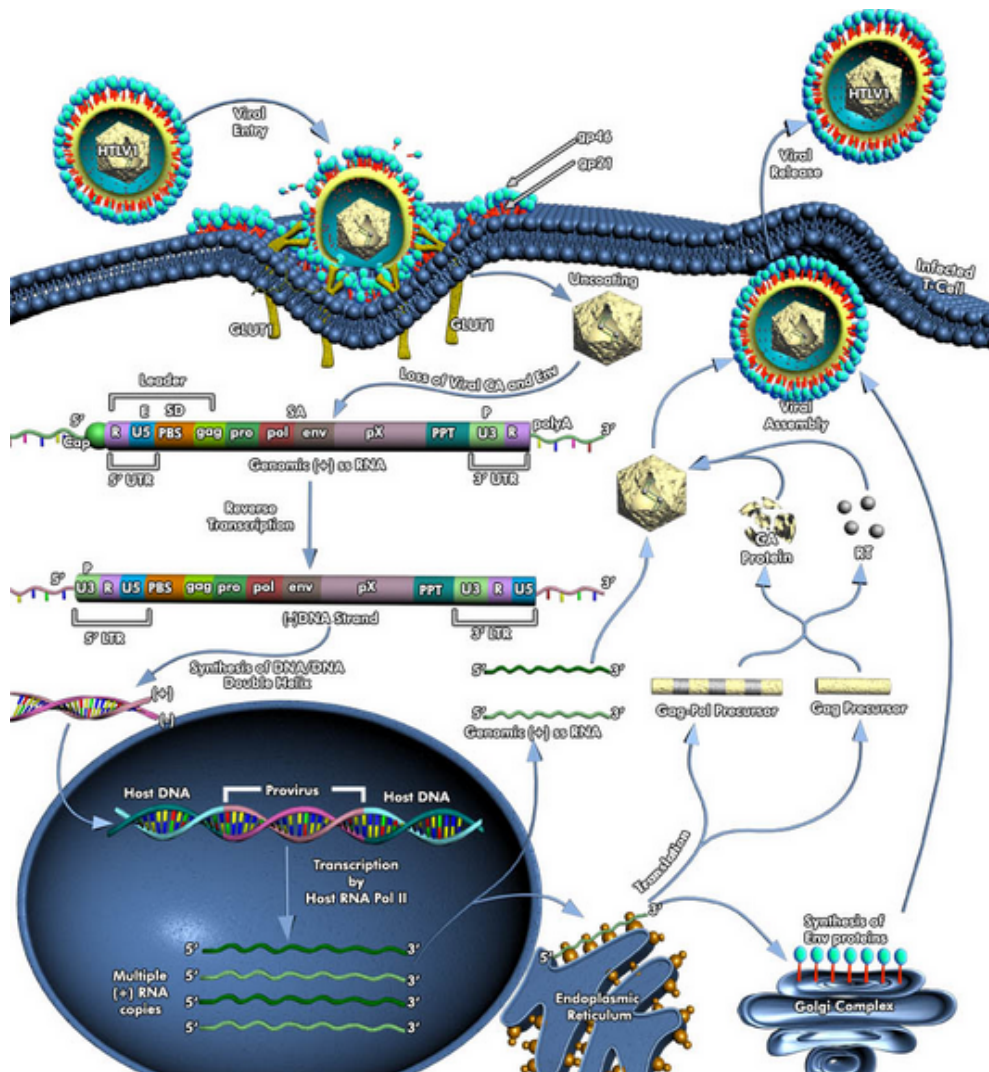


Figure 39 : cycle réplcatif de l'HTLV. (156)

Chez les sujets asymptomatiques, on considère que moins de 1% seulement des lymphocytes CD4+ contiennent le virus, alors que cela peut aller jusqu'à 30 % chez les patients souffrant de TSP/HAM témoignant donc d'une dissémination efficace du virus au sein de l'hôte.

Il faudra noter que les séquences des isolats d'HTLV-1 présentent une très faible variabilité, inhabituelle pour un virus à ARN utilisant une transcriptase inverse. Ceci est expliqué par le fait que le provirus est dupliqué lors de la mitose en utilisant l'ADN polymérase cellulaire. (9)

d. Pouvoir oncogène et cancers associés :

On estime qu'environ 2 à 6 % des sujets infectés par l'HTLV-1 développeront durant leur vie une des deux principales maladies associées à ce virus. Il s'agit soit d'une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL), lymphoprolifération CD4⁺ de très mauvais pronostic (médiane de survie à 6 mois dans les formes leucémiques), soit la paraparésie spastique tropicale ou myélopathie associée à l'HTLV-1(TSP/HAM).(157)

L'incidence relative de ces pathologies sévères semble varier selon l'origine géographique des patients, reflétant soit l'existence de facteurs génétiques de l'hôte, soit l'existence de cofacteurs socioculturels ou environnementaux.(26)

Le mécanisme intime de la carcinogenèse médiée par l'HTLV-1 reste encore mal connu. Cependant, la protéine Tax semble jouer un rôle fondamental dans la prolifération cellulaire induite et, par là même, dans la leucémogénèse. À la différence de la plupart des oncornavirus animaux, HTLV-1 ne contient pas d'oncogène. Cependant, in vivo et in vitro, il utilise le transactivateur viral Tax afin d'immortaliser puis de transformer les cellules T.

Tax est une phosphoprotéine de 40 -kDa (353 acides aminés) localisée à la fois dans le noyau et le cytoplasme de la cellule infectée. Ses fonctions sont résumées dans le tableau 12. (158)

TAX stimule	Conséquences
<ul style="list-style-type: none"> • les activateurs du cycle cellulaire (CDK2, CDK4) 	→ perturbe le point de contrôle G1/S, hyper-réplication d'ADN
<ul style="list-style-type: none"> • activation transcriptionnelle de gènes de cytokines (IL-2) et de leur récepteurs (IL-2R) 	→ stimule la prolifération, l'activation et la survie de la cellule
TAX réprime	
<ul style="list-style-type: none"> • les inhibiteurs du cycle cellulaire (p15, p16, ..) 	→ accélère la progression de la phase G1 à la phase S, l'activation du cycle cellulaire de façon permanente
<ul style="list-style-type: none"> • le suppresseur de tumeur p53 (inhibiteur du cycle cellulaire et inducteur de l'apoptose) 	→ l'inhibition de l'apoptose, favorisant la survie de la cellules cancéreuse
<ul style="list-style-type: none"> • l'ADN polymérase B (la réparation de l'ADN) 	→ alteration génétiques, instabilité génomique

Tableau 12 : Les rôles de la protéine Tax. (158)

Comme Tax, la protéine HBZ promeut la prolifération cellulaire et la transformation in vivo. L'ARNm hbz semble aussi jouer un rôle important dans la lymphoprolifération. La figure 40 schématise les aspects moléculaires et cellulaires du développement de l'ATLL.

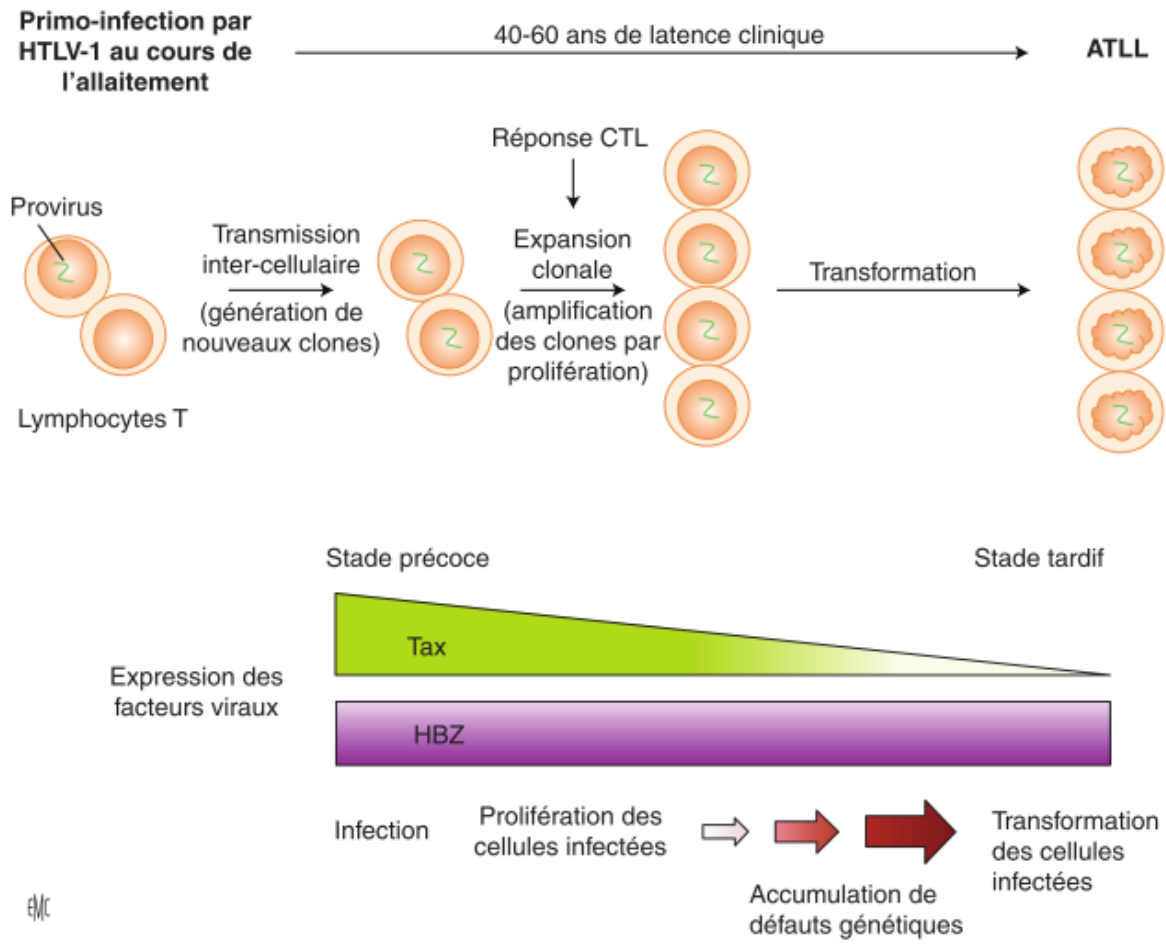


Figure 40 : Aspects cellulaires et moléculaires de l'ATLL : au cours du processus de transformation leucémogène, Tax aurait un rôle initiateur en induisant la prolifération des cellules infectées et en favorisant l'accumulation de défauts génétiques. L'expression de Tax décroîtrait ensuite jusqu'à devenir indétectable dans la majorité des cellules ATLL. Le maintien du processus leucémogène dans les stades tardifs serait alors assuré par HBZ dont l'expression est détectable quel que soit le stade considéré. CTL : lymphocytes T cytotoxiques. (154)

d.1. Leucémie/lymphome T de l'adulte : (154)

C'est une maladie rare (1cas/1000 personnes infectées par an en zone d'endémie) qui survient en moyenne 40 à 60 ans après l'infection initiale. Une infection dans la petite enfance et un âge supérieur à 50 ans sont généralement considérés comme des facteurs de risque, qui est aussi plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs, certains haplotypes human leukocyte antigen (HLA) pourraient être associés à un risque accru d'ATLL au Japon. Enfin, la co-infection par le parasite *Strongyloides stercoralis* est un facteur aggravant. (154)

On distingue quatre formes cliniques d'ATLL : leucémique, lymphomateuse, chronique et indolente (smoldering). Les formes leucémiques ou lymphomateuses sont très agressives avec une médiane de survie de six mois pour la forme leucémique, et 13 mois pour la forme lymphomateuse. L'ATLL se traduit cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées. Dans les formes leucémiques, il existe une hyperlymphocytose constituée de cellules à noyau convoluté en « trèfle » (figure 41)

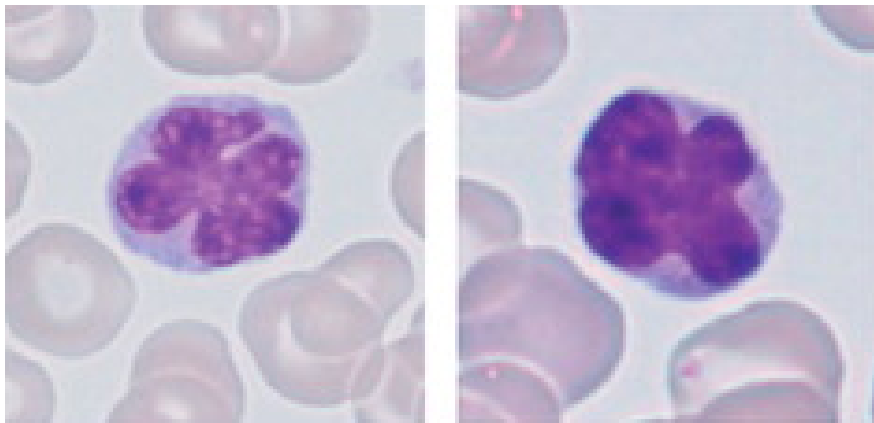


Figure 41: frottis de sang périphérique d'un patient leucémique ayant un ATLL:cellules en trèfles (159).

Dans les formes lymphomateuses, ces cellules envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes.

La forme chronique présente une évolution lente, et la survie à cinq ans est supérieure à 76 %. Cette forme peut évoluer vers la forme aiguë.

La forme indolente est plus rare et est caractérisée par une lymphocytose inférieure à 4000/mm³ avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux et une présence fréquente de lésions cutanées (figure 42).

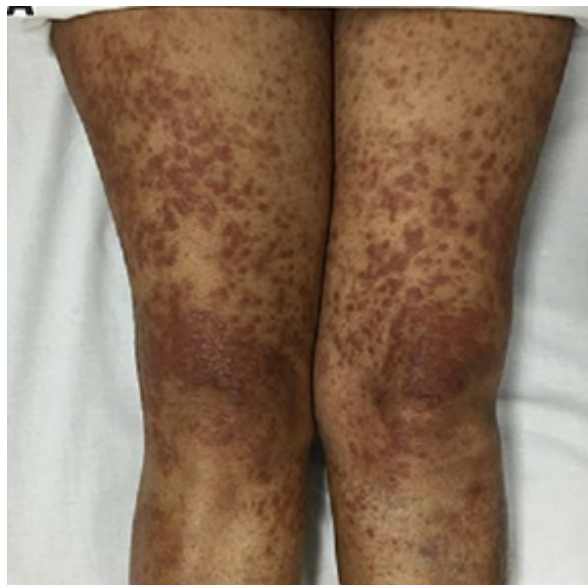


Figure 42 : Atteinte cutanée chez une patiente de 53ans, souffrante d'une leucémie /lymphome T de l'adulte. (159)

Dans tous les cas, il s'agit de proliférations clonales de lymphocytes T, CD4+, CD45RO+, matures, activés (CD25+, HLA-DR+), CCR4+. Les cellules souches T mémoires pourraient constituer les cellules souches cancéreuses à partir desquelles se différencient ensuite les cellules tumorales. Dans 80 % des cas d'ATLL, un clone leucémique unique domine largement la population de lymphocytes T CD4.(9)

L'infection par HTLV-2 promeut une lymphocytose persistante dont l'étiologie est mal comprise. Par ailleurs, l'étude de la clonalité montre l'existence d'un petit nombre de clones souvent très fréquents, indiquant qu'HTLV-2 induit une robuste prolifération des cellules infectées. Cependant, ce virus n'est pas leucémogène.(154)

VI.1.7. Virus de l'immunodéficience humaine :

L'infection par le VIH est associée à une augmentation du risque de cancer, qu'il soit classant sida (maladie de Kaposi, lymphomes non hodgkinien, cancer du col utérin) ou non-classant sida. Par rapport aux autres virus oncogènes, le VIH semble exercer son rôle oncogène principalement par ses effets sur le système immunitaire.(26)

a. Généralités : (160)

Le VIH appartient à la famille des *Retroviridae*, à la sous famille des *Orthoretrovirinae* et au genre *Lentivirus* ; on distingue le VIH-1 et le VIH-2, ce dernier présente la même organisation génomique et la même structure, mais les poids moléculaires de leurs protéines et enzymes sont différents.

Pour le VIH-1, il s'agit de virion d'un diamètre variant entre 90 et 120 nm, entourées d'une membrane d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les glycoprotéines d'enveloppe externe (gp120) et transmembranaire (gp41). Sous l'enveloppe se trouve la nucléocapside de symétrie complexe contenant trois protéines : la protéine de la matrice la plus externe (p17 ou p18), la protéine de la capsid (p24) et la protéine de nucléocapside associée aux ARN (p7). Ces protéines sont associées au génome viral et aux trois enzymes virales nécessaires à la réplication : la protéase (p11), la RT (p51/66) et l'intégrase (p32). La protéine de matrice ou p17 MA est la plus externe.

Le génome comprend deux molécules d'ARN monocaténares identiques de polarité positif. Comme tous les *Retroviridae*, il comprend trois gènes de structure : le gène gag codant pour les protéines de matrice, de capsidie et de nucléocapsidie ; le gène pol codant pour les trois enzymes virales ; le gène env codant pour les glycoprotéines d'enveloppe externe et transmembranaire. Le VIH possède également des gènes de régulation : tat, rev, vif, nef, vpr, vpu (VIH-1) ou vpx (VIH-2) (figure43).

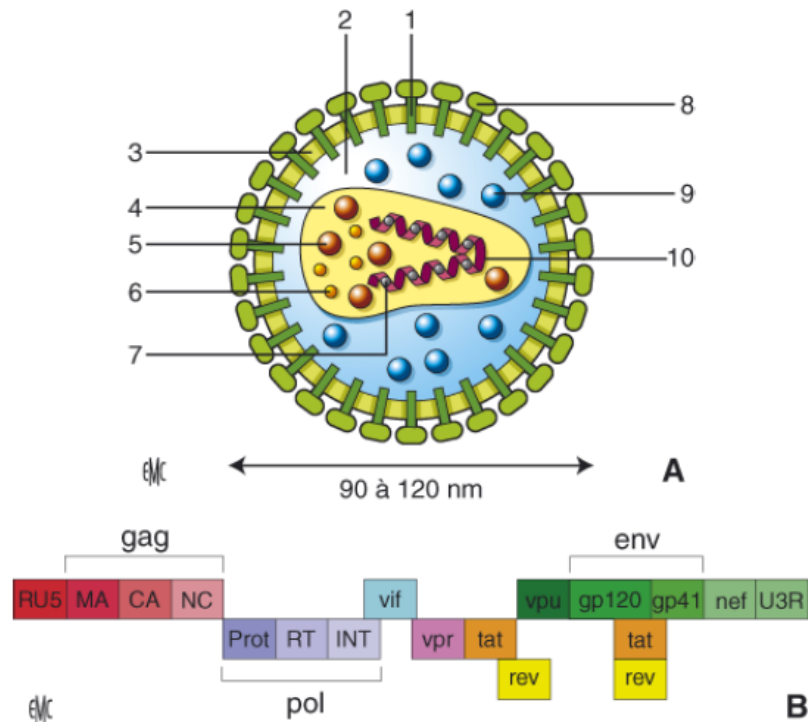


Figure 43 : Structure du VIH : A. Schéma : 1. GP41 ; 2. Matrice ; 3. Membrane 4. Capsidie ; 5. Transcriptase inverse ; 6. Intégrase ; 7. Nucléocapsidie ; 8. GP120 ; 9. Protéase ; 10. Acide ribonucléique (ARN). B. Organisation génomique du VIH-1. (160)

b. Epidémiologie :

Aucun pays au monde n'est épargné par l'infection. Les dernières estimations de l'OMS de 2015 font état de d'environ 36,7 millions de personnes vivant avec le VIH, dont 2,1 millions de nouvelles infections dans le monde (161). L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée. Elle concentre également près des deux-tiers des nouvelles infections dans le monde. La grande majorité des personnes infectées par le VIH (95 %) vivent dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie, Amérique Latine, Caraïbes). Au Maroc, le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à 31 000 en 2013.(162)

La transmission est sexuelle, materno-fœtale (prénatale, périnatale et post-natale) ou parentérale (transfusion, transplantation ...).La transmission du VIH lors de rapports hétérosexuels non protégés est à l'origine de près de 90 % des cas de contamination dans le monde. La transmission se fait plus facilement dans le sens homme-femme, en cas de charge virale VIH élevée et/ou de maladies sexuellement transmissibles associées. (160)

Récemment, plusieurs études ont démontré l'intérêt de la circoncision avec une réduction de 60 % du risque de transmission du virus chez les hommes circoncis (163). Le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant, qui était spontanément de 20 %, est abaissé à moins de 1 % avec l'intervention thérapeutique. L'allaitement présente un risque additionnel d'environ 10 %. Enfin, la transmissibilité sexuelle du VIH-2 serait environ cinq fois plus faible que celle du VIH-1 et la transmission materno-fœtale en dehors de tout traitement ARV serait de l'ordre de 1 %. (160)

c. Histoire naturelle de l'infection:(164)

Après contamination, le virus va atteindre les cellules cibles, essentiellement les cellules exprimant la molécule CD4 à leur surface : lymphocytes T auxiliaires ou « helper » naïfs ou mémoires, et cellules présentatrices de l'antigène telles que les monocytes, macrophages, les cellules microgliales, les cellules de Langerhans ou encore les cellules dendritiques.

L'entrée du VIH-1 dans la cellule se fait par l'interaction de la gp120 avec le récepteur cellulaire CD4 dans un premier temps, puis avec les corécepteurs de pénétration, principalement CCR5 ou CXCR4 (récepteurs de chimiokines) (figure 44). Cette liaison entraîne des modifications conformationnelles de la gp120, qui permet à la gp41 de libérer son peptide de fusion, d'où la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire.

La nucléocapside libère dans le cytoplasme les deux brins d'ARN. La RT réalise la transcription de l'ARN génomique en ADN puis polymérise ce brin d'ADN en un brin d'ADN double brin qui va s'intégrer sous forme d'« ADN proviral » dans le génome cellulaire, grâce à l'activité endonucléasique de l'intégrase. Lorsque la cellule est activée, l'ADN proviral est transcrit par l'ARN polymérase cellulaire ; les ARNm codant pour les différentes protéines virales sont produits par épissage et les ARN non épissés constituent l'ARN génomique. Les polyprotéines virales immatures sont clivées par des protéases cellulaires (polyprotéine env) ou par la protéase virale (polyprotéine gag/pol) (étape bloquée par les inhibiteurs de protéase ou IP). Par la suite les particules virales quittent la cellule par bourgeonnement et achèvent leur maturation protéique.(160)

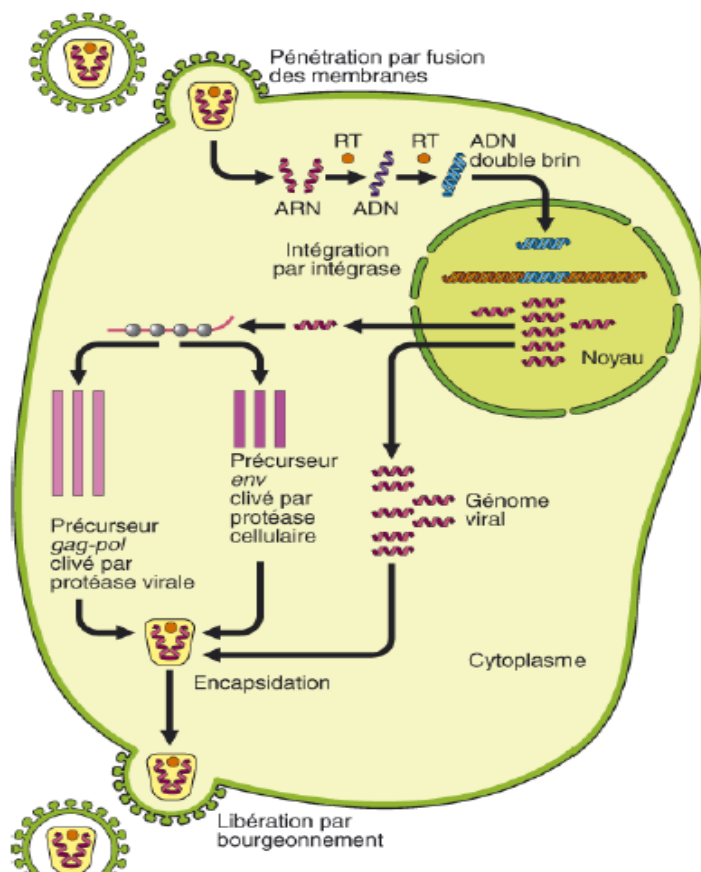


Figure 44 : Cycle répliatif du virus de l'immunodéficience humaine.(160)

Sur le plan clinique, La primo-infection VIH est symptomatique dans 50 % à 75 % des cas. Les symptômes apparaissent entre une et six semaines après la contamination. Le tableau habituel est un syndrome mononucléosique clinique et biologique (fièvre, angine, asthénie, adénopathies) et parfois l'installation d'éruption cutanée. Progressivement, les réponses immunes spécifiques se mettent en place et la charge virale plasmatique baisse spontanément et le taux de lymphocytes CD4 + remonte pour se rapprocher de la valeur initiale. La symptomatologie clinique disparaît spontanément. Une phase asymptomatique clinique succède à la primo-infection et dure plusieurs années durant lesquelles le virus continue à se répliquer, avec un équilibre dynamique entre la production et la destruction des particules virales et la destruction et la régénération des lymphocytes CD4+.

Au bout de plusieurs années, l'hyperproduction compensatrice des lymphocytes CD4+ s'épuise et le déficit immunitaire sévère s'installe. Diverses pathologies vont survenir (infections opportunistes et/ou tumeurs malignes) avec une chronologie d'apparition partiellement corrélée au taux de lymphocytes CD4+ (figure 45). Pour le VIH-2, le délai d'apparition du sida est plus long. (160)

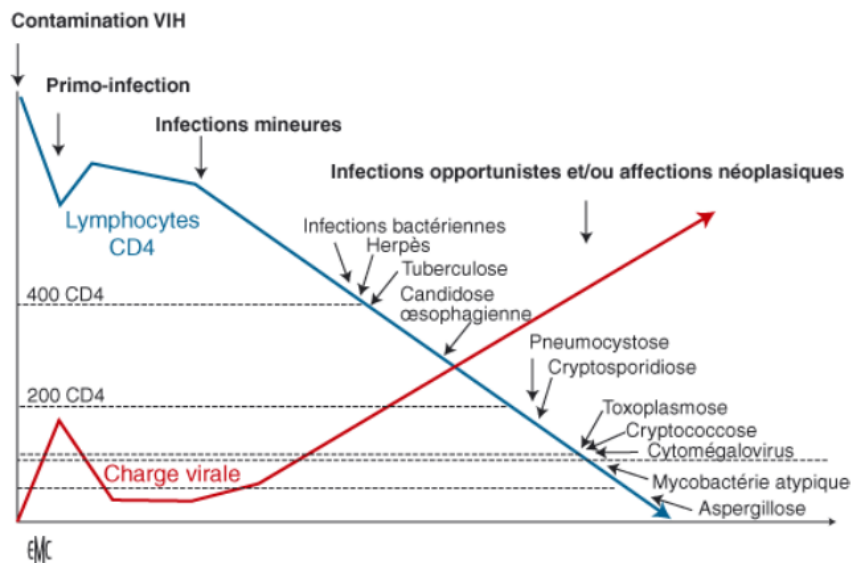


Figure 45: Apparition des infections mineures, des infections opportunistes et des affections néoplasiques en fonction du taux de lymphocytes CD4. (160)

En plus des infections opportunistes, l'inflammation chronique que présentent les patients, en particulier en l'absence de traitement est un problème persistant. Cette inflammation débute dès la primo-infection où les lésions du tube digestif et la déplétion massive des lymphocytes CD4 entraînent une translocation bactérienne responsable d'une activation et d'une inflammation systémique. Les patients infectés présentent un vieillissement accéléré. À l'âge de 45 ans, ils ont un état de sénescence d'un individu de 55 ans non infecté. Ce vieillissement accéléré est associé au stress oxydatif et à la sécrétion de cytokines inflammatoires.(160)

d. Pouvoir oncogène du VIH et cancers associés :

Si l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique avec une amélioration significative de l'espérance de vie depuis 1996 -grâce à l'avènement de l'ère des traitements antirétroviraux hautement actif (HAART)-, on a pu observer un allongement de la survie globale des patients, tendant actuellement à rejoindre celle de la population générale, une différence de survie subsiste. Cependant un nouveau défi vient s'ajouter à la prise en charge des patients : la survenue croissante de pathologies malignes caractérisées la plupart du temps par un pronostic sévère et une prise en charge thérapeutique difficile. (165)

En effet, depuis le début de l'épidémie, l'infection à VIH a été directement associée à certaines pathologies malignes, telles que la maladie de Kaposi, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), les lymphomes cérébraux primitifs et le cancer du col utérin. Cependant, ces dix dernières années, sont venues s'ajouter des tumeurs malignes ne définissant pas le sida (figure 46) (encore appelées cancers « non classant sida ») dont l'incidence apparaît plus élevée que dans la population générale. (166)(167)(168)

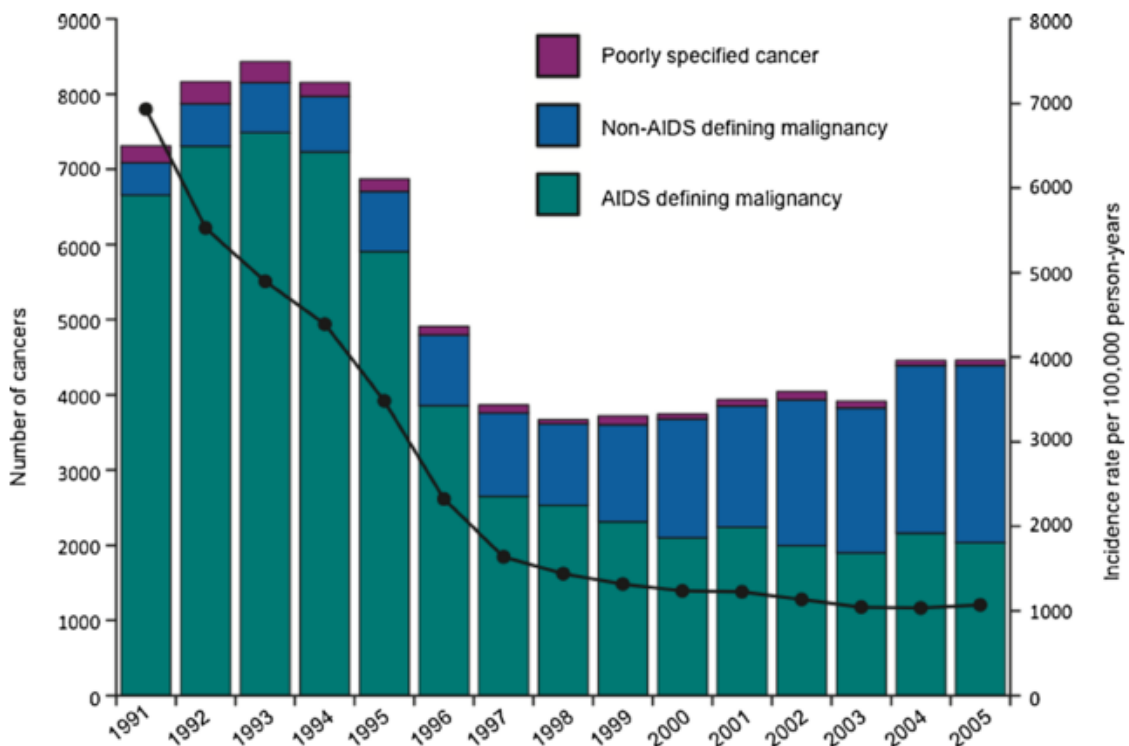


Figure 46: Estimation des taux et des taux d'incidence des cancers chez les personnes vivant avec le SIDA aux États-Unis. Les barres représentent le nombre estimé de cancers, et le point relié par des lignes dépeint des taux d'incidence normalisés à la population des USA par le groupe d'âge, la race, et le sexe. Reproduit avec la permission du Journal de l'Institut national du cancer 2011. (169)

À ce jour, les raisons de l'augmentation des incidences de ces cancers ne sont pas encore totalement définies. L'immunodépression induite par le VIH est un facteur de risque reconnu d'oncogenèse selon certains auteurs(165)(170). Cette association a été recherchée en étudiant la relation entre le risque de cancer et le niveau du taux de CD4(171), le résultat des différentes études ont convergé à une association linéaire inverse et significative entre le risque de SK et de LNH et le taux de CD4 au moment de la survenue du cancer. Ainsi, un risque de cancer plus élevé est associé à un taux de CD4 plus bas. Pour le cancer du col de l'utérus également classé stade SIDA, la plupart des études ont montré qu'un taux de CD4 plus élevé été associé à un risque plus faible de cancer. (88)

Pour les cancers non classant SIDA, les études évaluant l'association entre les différentes mesures du taux de CD4 et le risque par type de cancer sont peu nombreuses, toutefois il a été démontré qu'un taux de CD4 plus élevé été associé à un risque plus faible de cancer du poumon et du foie. Pour la maladie de Hodgkin, le risque était élevé pour un taux de CD4 compris entre 50 et 200/mm³ et plus faible pour un taux de CD4 <50/mm³ ou >200/mm³. En revanche, pour le cancer du canal anal, le risque était associé au temps passée avec un taux de CD4<200/ mm³.(172)

On peut évoquer en dehors de l'immunodépression les comportements associés ou facteurs de risques habituels tels que le tabagisme présent chez 50% des PVVIH, la consommation de cannabis et d'alcool, l'exposition solaire, et surtout les co-infections par des virus oncogènes, notamment par les virus des hépatites B et C, HPV, HHV8 et EBV(173).

Récemment, certaines études ont posé la question du rôle de l'inflammation chronique et de l'activation de la voie de la coagulation comme facteurs de risque de survenue d'un cancer au cours de l'infection par le VIH (174), des taux plus élevés de CRP, de d-Dimères et surtout d'IL-6 sont associés à une augmentation de ce risque. Une étude rétrospective a retrouvé une diminution de 57 % des cancers non-classant sida chez des patients traités par statine,(175) traitement qui, comme l'HAART, présente des propriétés anti-inflammatoires. L'exposition prolongée aux molécules antirétrovirales dont le rôle oncogène sur des modèles cellulaires ou des études chez l'animal ont été rapportées pourrait participer à cette augmentation de l'incidence de cancer.(176)(177)(178)

Le rôle propre du VIH comme proto-oncogène a également été suggéré, ainsi la protéine virale transactivatrice Tat aurait un effet oncogénique direct, en activant des gènes cellulaires et viraux. Elle est sécrétée par les cellules infectés par le VIH et peut être absorbée par les tissus adjacents. Tat est impliqué dans la stimulation du cycle

cellulaire, la sous régulation des voies de réparation de l'ADN et de l'inhibition de l'apoptose(179), ainsi le VIH est également susceptible d'interagir avec des éléments du cycle cellulaire et de l'apoptose, et de modifier l'expression de proto-oncogène lors de son intégration à l'ADN cellulaire.(165)

d.1. Les cancers classant sida :

Ils sont résumés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Les cancers classant sida :(11)

		<i>Risque relatif</i>	<i>Virus associés</i>
Tumeurs Classant SIDA	Sarcome de Kaposi	> 3000	HHV-8(100%)
	LMNH primitif du SNC	>1000	EBV (100%)
	LMNH immunoblastique Et Burkitt	>50	EBV (38-96%)
	Cancer du col utérin	>5	HPV (100%)

d.1.1. Sarcome de Kaposi:

C'est une tumeur maligne cutanéomuqueuse d'origine endothéliale (48) .La physiopathologie de la MK est multifactorielle mais l'infection par l'HHV8 est nécessaire au développement de ce cancer, en association à une immunodépression avec une perte de contrôle des lymphocytes T cytotoxiques comme lors de l'infection par le VIH, le virus pouvant lui-même jouer un rôle via son arsenal protéique (180) (Voire chapitre HHV-8 et cancer).

La MK était, avant 1996, extrêmement fréquente chez les PVVIH (181) avec un risque 200 à 50000 fois plus élevé chez les PVVIH ou au stade SIDA que le risque en population générale,(171) Son incidence a cependant clairement diminué de plus de 66 % depuis 1996 (avènement des HAART), passant de 15,2 à 4,9 pour 100 000 personnes-années(182). Cependant, sur la période récente, ce risque reste encore plus élevé chez les PVVIH comparativement au risque dans la population générale.(183) en France entre 2003 et 2010 la MK reste un des principaux événements inaugural des cas de sida déclarés avec 38,5 % des cas(171). Depuis 2006, plusieurs cas de MK sont rapportés chez des patients avec une charge virale plasmatique bien contrôlée et une bonne restauration immunitaire ayant fait évoquer par certains le rôle de l'immunosénescence prématurée identifiée chez les PVVIH comme un facteur potentiel.(184)(185)

d.1.2. Lymphomes malins non Hodgkiniens:

Ce sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des cellules lymphoïdes à l'exclusion de la maladie de Hodgkin qui est un lymphome malin particulier. Les LMNH appartiennent aux lignées B ou T, et font partie des syndromes lymphoprolifératifs matures, représentés par une très grande diversité de tumeurs, on distingue LMNH viro-induits : lymphome de Burkitt Africain lié à l'EBV, lymphome B agressifs (grandes cellules B, Burkitt et primitif cérébraux) du VIH, lymphome T de l'adulte au Japon lié à l'HTLV 1, lymphome MALT splénique associé au VHC et le lymphome Malt digestif associé à l' *Helicobacter Pylori*.(186)

Dans l'histoire de l'infection par le VIH, les LNH systémiques constituent une entité spécifique. S'ils ont été considérés comme un événement très lié au VIH et donc classant sida dès 1985,(187) leur évolution depuis la mise en place des HAART est un peu discordante par rapport aux autres événements. En effet, l'incidence des LNH a beaucoup moins diminué que celle de la majorité des autres affections classant SIDA. Dans une méta-analyse publiée par la Collaboration internationale sur le VIH et le

cancer en 2000 comparant l'incidence de différentes affections néoplasiques chez les sujets séropositifs avant et après l'introduction des HAART, à partir des données observationnelles de 23 cohortes incluant 47 936 patients, l'incidence des LNH baissait de 6,2 à 3,6 pour 1000 patients années (PA) entre ces deux périodes et de 8,6 à 4,2 pour 1000 PA pour Besson et al.(182)(188)

À l'inverse, le risque de survenue des lymphomes cérébraux est davantage lié à l'immunodépression cellulaire (moins de 50 lymphocytes CD4/mm³) : leur taux d'incidence a été divisé par un facteur supérieur à 10 depuis la mise en place des multithérapies ARV. (189) (190)

d.1.3. Cancer du col utérin:

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique au niveau mondial. Les personnes infectées par le VIH sont encore plus concernées du fait d'un plus grand risque d'infection persistante à HPV, conduisant à l'augmentation de la prévalence des lésions intra-épithéliales entraînant la majoration du nombre de cas de cancers invasifs du col de l'utérus. Plusieurs études de cohorte ont montré un taux d'incidence plus élevé de cancers du col de l'utérus chez les femmes séropositives pour le VIH par rapport à la population générale.(191)

Quant à la progression de la maladie, elle est beaucoup plus rapide et la résistance aux thérapeutiques spécifiques plus élevée, ce qui en fait une maladie de plus mauvais pronostic que chez la femme séronégative. Le mécanisme par lequel le VIH augmente le risque d'infection par le HPV serait à relier à l'immunodéficience induite et à un mauvais contrôle de l'infection par l'HPV. Néanmoins, les résultats des études concernant le rôle protecteur des HAART sont contradictoires, certaines montrant un effet bénéfique de ces traitements sur le taux de régression des dysplasies cervicales(192)(193), d'autres non (193)(194). Ces discordances traduisent le fait que l'amélioration du statut immunitaire apporté par les traitements n'est pas la seule

condition permettant un contrôle de l' HPV équivalent à celui observé dans la population générale et que d'autres facteurs pourraient intervenir. Les mesures de dépistage et de traitement spécifique des lésions précancéreuses HPV induites sont donc à renforcer chez les patientes infectées par le VIH.

d.2. Les cancers non classant sida :

Dans une méta-analyse incluant les données de 13 études : le risque global de tous les cancers non classant SIDA est estimé comme étant deux fois plus élevé chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale(195). Cependant les risques relatifs étaient différents selon le type de cancer (tableau 14) : les cancer les plus fréquents était le cancer du poumon (847 cas), la maladie de Hodgkin (643 cas), le cancer du canal anal (253 cas) et le cancer du foie (171 cas), Le RR était 2,6 pour le cancer du poumon, 11 pour la maladie de Hodgkin, 28 pour le cancer de l'an us et 5,6 pour le cancer du foie.(171)

Tableau 14 : les tumeurs non classant SIDA associées au VIH, risque relatif et agent associé.(11)

		Risque relatif	Agent associé
Tumeurs Associées Au VIH Non classant SIDA	Cancer du poumon	>2	Exposition au tabac
	Maladie de Hodgkin	>10	EBV
	Cancer du canal anal	>25	HPV
	Cancer hépatocellulaire	>5	VHB, VHC
	Cancers génitaux (vulve, vagin, pénis)	>4	HPV
	Cancers cutanés (sauf mélanome)	>4	HPV
	Cancer de l'oropharynx	>2	HPV
	Léiomyosarcome (enfant)	>1000	EBV

d.2.1.Maladie de Hodgkin :

L'infection par le VIH est associée à un risque accru de maladie de Hodgkin. Bien que cet événement ne soit pas considéré classant au stade sida(165), Les caractéristiques clinico-pathologiques des maladies de Hodgkin associées au VIH diffèrent de celles des sujets séronégatifs pour le VIH, avec une présentation plus agressive, un moins bon pronostic, une prédominance de sous types à cellularité mixte ou déplétion lymphocytaire et une association quasi-constante avec l'EBV.(196)(197)

Depuis l'utilisation des HAART, le pronostic de l'affection s'est améliorée, mais l'incidence de la maladie reste stable (inférieure à 1/1000 PA) malgré l'amélioration générale du statut immunitaire des patients infectés par le VIH. Faisant évoquer le rôle des cofacteurs viraux (EBV, VIH lui-même) et immunologiques qualitatifs, ainsi l'amélioration quantitative de l'immunité n'est pas suffisante pour retrouver une incidence plus proche de celle de la population générale.(165)

d.2.2. Cancers du poumon :

Le cancer broncho-pulmonaire , demeure le plus fréquent des cancers non classant sida (167) avec un risque relatif stable malgré l'avènement du HAART. Le risque est environ deux à quatre fois plus élevé par rapport à la population générale de même âge(198) (incidence 0,7/1000 PA) (199).Le tabac explique en partie ce risque car sa consommation est plus fréquente et plus élevée chez cette population, cependant, un sur-risque persiste à tabagisme équivalent (48)et il semblerait que la baisse des lymphocytes T CD4 augmente le risque de développer ce cancer (48) Par rapport à la population générale. Chez les PVVIH ce cancer survient généralement un âge plus jeune (50 ans en moyenne contre 65 ans)(200), chez des fumeurs ou anciens fumeurs dans plus de 95% des cas (contre 80 %) ; le sous- type adénocarcinome est le plus fréquent puis le carcinome épidermoïde,(201). Le CBP est responsable de 38 % des décès liés au cancer non classant sida(168). En l'absence de recommandations spécifiques pour la prise en charge thérapeutique des PVVIH atteints de CBP, il est recommandé d'appliquer les mêmes recommandations que pour la population d

d.2.3. Les hépatocarcinomes :

Les maladies hépatiques sont une importante cause de décès atteignant 14,3 %, dont 25 % sont en rapport avec un hépatocarcinome chez les PVVIH(168) ,les principaux facteurs de risque étant une co-infection avec le VHC ou le VHB, ainsi que la consommation éthylique. À ce titre, il est d'ailleurs actuellement recommandé d'effectuer chez tous patients ayant un diagnostic de cancer, un dépistage des hépatites virales ainsi que du VIH (202). Ces co-infections par les hépatites B et C sont fréquentes chez les PVVIH étant donné les modes de contamination similaires (intra-veineuse, transmission sexuelle, transmission verticale) et on observe selon les dernières données épidémiologiques, en France, entre 15 et 20 % de co-infection VIH-VHC et près de 7 % d'infection VHB active associée.(48)

La plupart des études épidémiologiques s'accordent à démontrer un risque relatif plus important d'hépatocarcinome chez les PVVIH par rapport à la population générale (203)(204)(205). Ainsi le VIH pourrait jouer un rôle dans l'apparition de ce cancer en augmentant la probabilité de chronicisation après une infection aiguë, d'une part, et en accélérant le développement jusqu'au stade cirrhose lors d'une infection chronique, d'autre part, comme en témoigne l'âge plus jeune au diagnostic d'hépatocarcinome chez les PVVIH coinfectées avec le VHC (125). L'évolution chez ce type de patient est plus péjorative , et la survie globale est inférieure à celle de la population générale .(48)

d.2.4. Les cancers anaux :

La survenue du cancer anal est associée à l'infection par l'HPV dont le portage est favorisé par l'infection par le VIH (206), son incidence à l'ère des HAART est 176 fois supérieure à celle de la population générale ajustée sur l'âge et le sexe dans la plus récente des études (207). L'excès de risque d'infection par HPV est présent, quel que soit le mode de contamination par le VIH, et peut survenir indépendamment des

rapports sexuels anaux réceptifs (208). Là encore, le rôle du VIH lui-même, de l'immunodépression et d'autres cofacteurs n'est pas clairement établi. L'augmentation de l'espérance de vie des sujets infectés par le VIH et la forte prévalence de l'infection HPV (46 % des hétérosexuels contaminés par voie intraveineuse et 85 % des homosexuels dans l'étude de Piketty et al.(209))chez les sujets infectés par le VIH pourrait conduire à la poursuite de la croissance de l'incidence des cancers anaux dans l'avenir. Et comme pour les autres cancers non classant SIDA, la plupart des cas rapportés font état d'un âge de survenue plus jeune, d'un stade plus avancé au moment du diagnostic, responsables d'un pronostic plus péjoratif par rapport à la population générale.(210)

d.2.5. Les cancers cutanés :

On distingue deux types de cancers cutanés : non mélanome et mélanome. Les non mélanome sont principalement des carcinomes basocellulaires (CB) et des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ou spinocellulaires. D'après l'étude de Silverberg et al.(211), les CB sont 2,1 fois plus fréquents et les CEC 2,6 fois plus fréquents chez les PVVIH par rapport à la population générale indépendamment du statut de l'exposition solaire. (165)

La présentation clinique des CEC est similaire entre ces deux populations en termes de caractère invasif, de différenciation, et de localisation. Tandis que les PVVIH semblent présenter des CB plus fréquemment au niveau des membres et moins souvent au niveau de la tête et du cou, avec un caractère moins invasif que dans la population générale. Si l'immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$) est associée avec une augmentation de l'incidence des CEC elle ne l'est pas avec les CB, tandis que le risque de CB et de CEC est multiplié par 50 chez les patients transplantés (173).L'immunodépression ne semble donc pas jouer un rôle majeur et les questions se posent sur un rôle photo- sensibilisant des traitements anti rétroviraux du VIH, ou bien sur un rôle des co-infections HPV pour les CEC (131).

Quant au mélanome, c'est un cancer fréquemment retrouvé chez les PVVIH avec un risque d'apparition 2,6 fois supérieur par rapport à la population générale. Les données de la littérature font état d'un pronostic plus sombre chez ces patients, avec un stade plus fréquemment métastatique au moment du diagnostic et une survie globale inférieure.(48)

d.2.6. Autres cancers :

Différentes néoplasies non classant sida ont quelques particularités en termes d'incidence, ou bien de présentation clinique, sans pour autant que les options thérapeutiques soient différentes de celles de la population générale, en dehors des éventuelles comorbidités ou interactions médicamenteuses. On en cite : les tumeurs malignes liées à l'infection par l'HPV en dehors du cancer du col (les cancers vulvo-vaginaux, périnéaux intra-épithéliaux, le cancer du pénis...), des tumeurs germinales, principalement les séminomes, et chez les enfants infectés par le VIH, ce sont les myélosarcomes qui ont surtout été rapportés dans la littérature, avec une fréquence de survenue particulièrement élevée et des présentations plutôt agressives par rapport à ce qui est retrouvé chez les enfants non infectés par le VIH.(210)

VI.2. Les bactéries :

A l'heure actuelle, une seule espèce bactérienne a été classée comme carcinogène pour l'homme par le CIRC : *Helicobacter pylori* pour son implication dans les cancers de l'estomac. D'autres membres de la famille *Helicobacteraceae* sont également responsables de l'apparition de cancers chez l'animal comme *H. felis* ou *H. mustelae* .(212) (14)

D'autres espèces bactériennes semblent également jouer un rôle dans l'initiation ou le développement tumoral. Ainsi, l'infection par *Campylobacter jejuni* pourrait entraîner, au niveau de l'intestin grêle, l'apparition de lymphome B et la maladie des chaînes lourdes alpha (ou Immunoproliférative Small Intestinal Disease, IPSID) (213). L'association du *Streptococcus bovis* responsable d'endocardite avec le cancer

colorectal est possible (214). Au niveau colique, l'infection par *Citrobacter rodentium* est responsable de l'apparition d'hyperplasie, précurseur de carcinomes du colon chez la souris génétiquement susceptible (215). L'infection par *Salmonella enterica* serovar Typhi, l'agent pathogène de la fièvre typhoïde, favoriserait également les cholangiocarcinomes(14). Certaines bactéries, telles *Lawsonia intracellularis* ou *Pasteurella multocida* sont capables d'induire des hyperproliférations cellulaires. Mais il n'existe pas à l'heure actuelle de données impliquant ces bactéries dans la carcinogenèse.(216)(14)

IV.2.1 *Helicobacter pylori* :

Elle fut isolée en 1982 par deux chercheurs australiens, J. Robin Warren et Barry J. Marshall, qui réussirent à la cultiver pour la première fois, à partir de biopsies gastriques et démontrèrent par la suite que cette bactérie causait des ulcères gastriques.

a. Caractères bactériologiques : (217)

H.pylori appartient au règne des Eubactéries, à l'embranchement des *Proteobacteria*, à la classe des *Epsilonproteobacteria*, à l'ordre des *Campylobacterales*, à la famille des *Helicobacteraceae* et enfin au genre *Helicobacter* qui regroupe une cinquantaine d'espèces capables d'infecter de nombreuses espèces de mammifères mais aussi des oiseaux et des poissons. L'espèce *Helicobacter pylori* est spécifique de l'homme (217). Morphologiquement, c'est un bacille à Gram négatif de forme hélicoïdale de 0,5 à 0,9 µm de large et de 2 à 4 µm de long, possédant de 4 à 6 flagelles unipolaires. Elle ne forme pas de spores mais peut adopter une forme coccoïde lorsqu'elle atteint la phase du plateau de croissance (figure 47).



Figure 47: Morphologie de HP en ME (x 30 000) Photo fournie par P. Gounon de la Station de microscopie électronique de l'Institut Pasteur. (217)

Biochimiquement, cette bactérie est caractérisée par la présence de différentes enzymes telles que l'uréase, la catalase, le cytochrome oxydase, les phosphatases alcalines et acides et la gamma-glutamyl transpeptidase ; ainsi que l'absence de capacité à fermenter les sucres et à hydrolyser l'hippurate. La croissance de HP est difficile et nécessite des milieux riches additionnés de sang, de sérum ou de suppléments d'enrichissement et une atmosphère microaéroophile, une température comprise entre 33 et 40°C et un délai de pousse aux alentours de 48h .(14)

b. Epidémiologie :

L'infection à HP atteint plus de 50 % de la population mondiale, sa prévalence est beaucoup plus importante dans les pays en voie de développement (80-95 %) que dans les pays industrialisés (15-30 %)(218), au Maroc elle est estimée à 69,2 % selon une étude marocaine (219). L'infection est acquise essentiellement durant l'enfance (220) ; l'estomac humain est Le seul réservoir significatif de la bactérie, même si elle peut être retrouvée chez le chat domestique et quelques primates, et le réservoir

environnemental n'a pas encore été mis en évidence de façon formelle. La contamination est le plus souvent intrafamiliale (221). Dans les PMD la transmission se fait selon un mode féco-oral, alors que dans les pays développés, elle est plutôt oro-orale ou gastro-orale .(218)

c. Pathologies induites par *Helicobacter pylori* :

C'est une bactérie toujours pathogène chez l'homme, toute infection va se traduire par une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique et la survenue de gastrite qui reste souvent asymptomatique. Pour environ 0,1% des personnes infectées, elle va évoluer vers le lymphome du MALT. Pour 5 à 10% des patients, la gastrite évolue vers un ulcère gastrique ou duodénal.

Enfin, pour les patients qui présenteront une gastrite atrophique, 1% auront une évolution de la gastrite vers l'adénocarcinome (figure 48) (222).

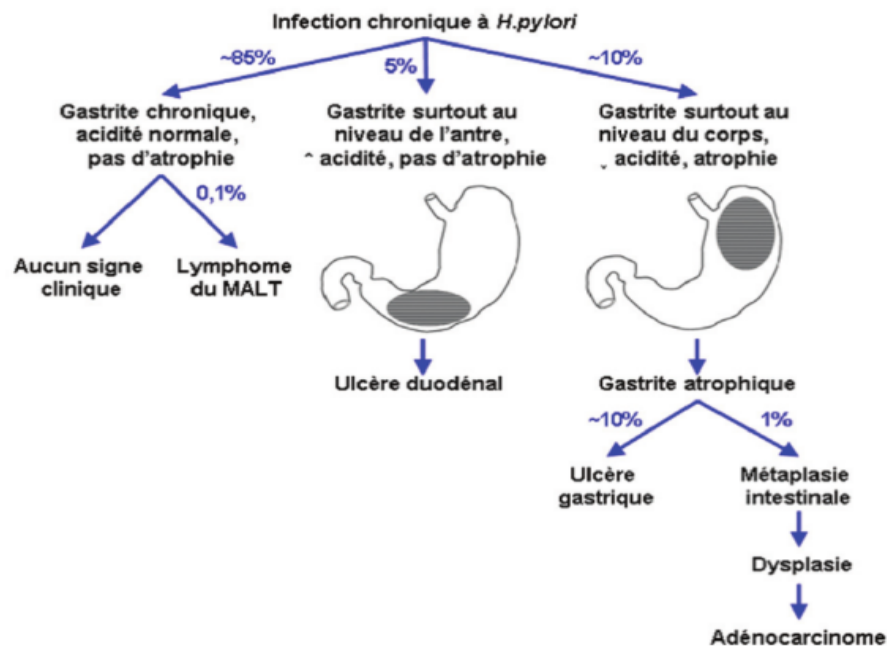


Figure 48 : Pathologies gastro-intestinales induites par l'infection à *H. pylori*.(223)

c.1. Pathologies bénignes :

L'infection par H.P est responsable chez tous les sujets infectés du développement d'une gastrite chronique persistante aboutissant à une diminution du nombre de glandes gastriques, indiquant l'existence d'une réponse inflammatoire de la muqueuse gastrique qui est détectables par l'examen histologique des biopsies gastriques, en l'absence de symptômes ou d'anomalies endoscopique. Cette infection se manifeste par un afflux de polynucléaires neutrophiles au niveau de l'épithélium et par une réaction du chorion faite d'une augmentation de la population lymphoplasmocytaire.(218)(14)

Cependant la gastrite peut également évoluer vers l'ulcère - gastrique ou duodénale- chez 10 à 15% des patients infectés au cours de leur vie. Le mécanisme pathologique supposé passerait par une augmentation de l'inflammation gastrique, avec une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 8, l'interleukine 1 β et le Tumor Necrosis Factor α (TNF α). (14)

Concernant l'ulcère duodéal, l'infection serait responsable d'une augmentation de l'acidité gastrique, due à une modification de la synthèse hormonale de somatostatine. L'hyperchlorhydrie gastrique conduirait à une augmentation de l'acidité au niveau du duodénum qui produirait alors une métaplasie antrale protectrice ,cette métaplasie permet la colonisation par H. pylori, résultant en une inflammation locale qui fragilise la muqueuse et prédispose à l'apparition d'un ulcère duodéal. L'infection pourrait également jouer un rôle dans l'apparition de polypes gastriques.(224)

Toutefois, Il est très important de rappeler que seule une partie de la population infectée développe des pathologies, ce qui suggère l'importance de facteurs de l'hôte, de l'environnement et surtout de facteurs de virulence bactériens . D'autre part ces pathologies non malignes constituent des lésions gastriques pré-néoplasiques.(14)(225)

c.2. Cancers associés:

L'infection par *H. pylori* est classée comme carcinogène de type 1 pour son implication dans deux types de cancers de l'estomac : l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT (Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses) (226) Les cancers de l'estomac sont parmi les cancers les plus répandus et les plus mortels au monde, L'incidence standardisée de ce cancer au Maroc est estimée à 3,8 / 100000 hommes /an versus 2,3 /100 000 femmes/an (227).

c.2.1. Adénocarcinome gastrique :

Plus de 90% des cancers de l'estomac correspondent à des adénocarcinomes, ils se développent aux dépens de l'épithélium gastrique et presque toujours sur une muqueuse inflammatoire résultant de l'infection chronique à HP, considérée comme la principale cause de l'adénocarcinome gastrique distale d'après de nombreuses données épidémiologiques et les critères de causalité proposés par B. Hill (223).les adénocarcinomes du bas œsophage et du cardia sont indépendant de cette infection.

La relation de causalité entre cette infection et l'adénocarcinome gastrique est clairement établie, parmi les nombreuses études publiées sur ce sujet on cite des études cas-témoins qui ont montré que l'association entre l'infection et le risque de développer un cancer gastrique présentait un odds ratio OR de 21 : dans une cohorte multicentrique sur 10 ans menée lors de l'enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC), la prévalence de l'infection à HP était de plus de 93 % chez les sujets ayant développé un cancer gastrique hors cardia (228)(229),d'autres études menées chez l'homme ont montré que l'éradication de HP après résection endoscopique de carcinomes gastriques superficiels diminuait de 8,8 % à 3,3 % le risque de rechute dans les 3 ans, par rapport au groupe témoin (230).

Une étude taiwanaise a comparé le risque de développement de cancer gastrique dans une cohorte de 80 225 malades ayant reçu un traitement d'éradication de HP pour maladie ulcéreuse en fonction du moment du diagnostic. Il est intéressant de noter que ceux qui avaient reçu le traitement dans l'année suivant le diagnostic ont, lors du suivi, eu la même proportion de cancers gastriques que dans la population générale, alors que ceux pour qui l'éradication a été retardée ont développé un taux significativement plus élevé de cancers gastriques. (231)

Enfin, une des principales études publiées à ce jour comparant un traitement d'éradication à un placebo, sur 2 groupes de 800 personnes suivies durant 7,5 ans, a montré que l'éradication de l'infection peut prévenir le développement de carcinome gastrique si les sujets n'ont pas de lésion précancéreuse au moment de l'intervention, suggérant l'existence d'un « point de non-retour » (232).

De point de vue histologique, la classification de Lauren propose de séparer les adénocarcinomes gastriques distaux en deux sous groupes majeurs : le type intestinal et le type diffus, ce dernier correspond à un adénocarcinome peu différencié dans lequel l'architecture glandulaire a disparu. Le type diffus est souvent associé à des mutations sporadiques ou héréditaires du gène *cdh1* codant pour la E-cadhérine, inhibant ainsi son expression au niveau des jonctions cellulaires adhérentes, ce qui donne des tumeurs à cellules indépendantes souvent hautement invasives. Le développement des adénocarcinomes de type diffus est brutal, sans lésions précancéreuses avant-coureuses.(223)

Les adénocarcinomes de type intestinal ont préservé une architecture glandulaire plus ou moins bien différenciée. Leurs développements subissent une cascade d'événements histologiquement bien caractérisés sur de nombreuses décennies, ce qui explique l'âge élevé d'apparition de ce cancer, en moyenne entre 70 et 80 ans. Correa a proposé une voie expliquant cette évolution dénommée la « Cascade de Correa ». Les différentes étapes sont représentées dans la figure 49. (233) (234)

L'infection entraîne une réponse immune de type Th1 et une gastrite, il s'ensuit une augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales gastriques (atrophie) engendrant une hyperprolifération cellulaire compensatrice et une altération de la différenciation à l'origine de métaplasie, il existe également une production de la cyclooxygénase 2 (COX2), de la NO synthase et de radicaux libres oxygénés et azotés qui sont la source d'erreur durant les mitoses et participent à l'accumulation de mutations.(235)

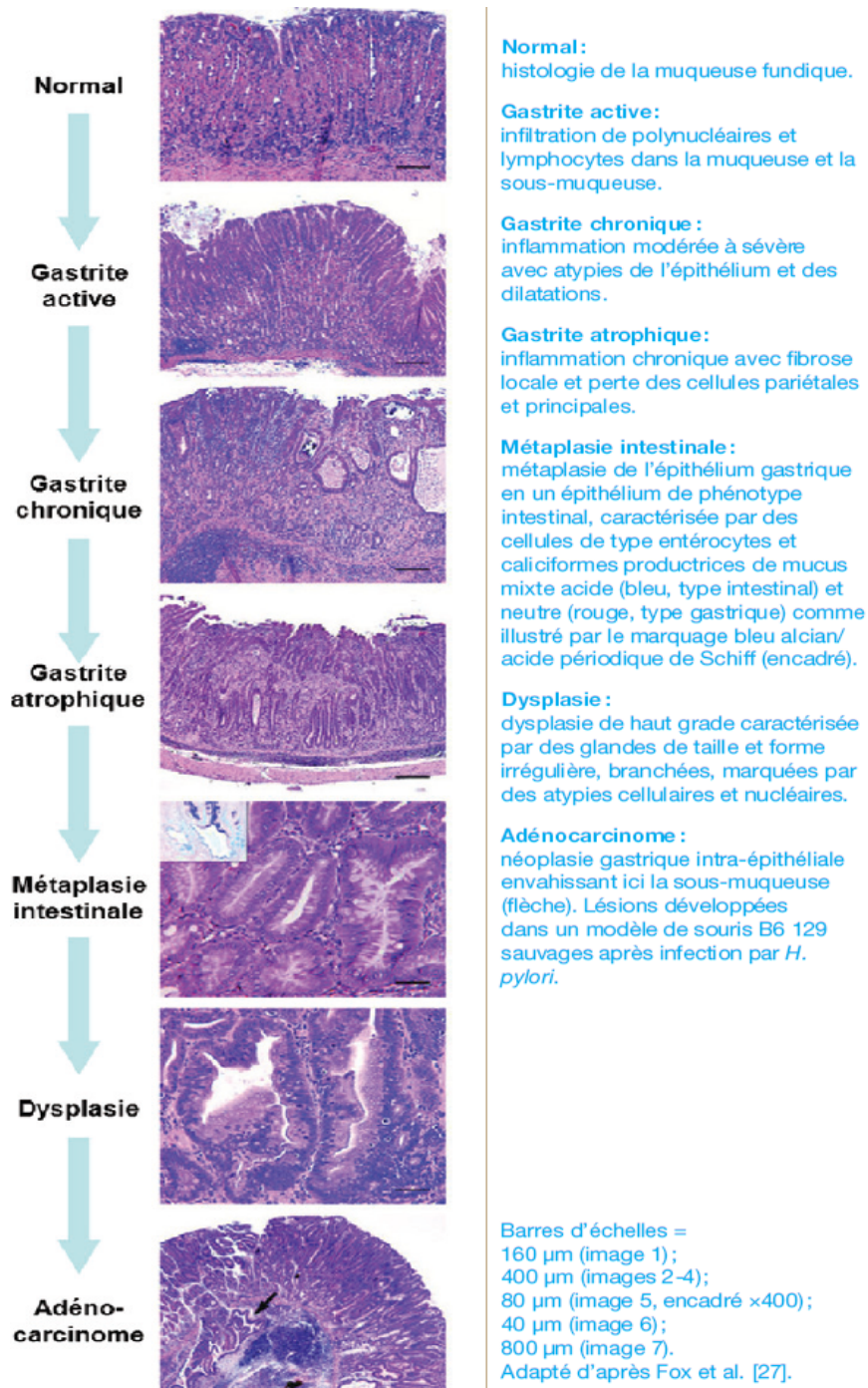


Figure 49: Progression histologique de l'adénocarcinome gastrique de type intestinal dû à *Helicobacter pylori* dans un modèle murin.(197)

Les cellules souches progénitrices de la muqueuse gastrique situées au niveau du collet dans le corps de l'estomac, assurent l'auto renouvellement de la muqueuse en se divisant de manière asymétrique pour donner les différents types de cellules spécialisées, qui vont migrer de manière bidirectionnelle pour peupler la surface et le fond des glandes gastrique (figure 50).



Figure 50: Schéma représentant l'évolution du processus métaplasique induit par l'infection à HP vers le développement de l'adénocarcinome gastrique.(236)

Enfin, *in vitro*, l'infection par HP induit des modifications de l'état de différenciation des cellules épithéliales gastriques et induit une transition épithélio-mésenchymateuse caractérisée par l'expression de marqueurs mésenchymateux et de cellules souches, ainsi que l'expression de marqueurs d'intestinalisation tels que Cdx2. Des données récentes de la littérature démontrent chez la souris infectée expérimentalement par HP que des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse sont recrutées tardivement après l'infection, et participent au développement des lésions avancées de métaplasie pseudo-intestinale, de dysplasie et peuvent être à l'origine de carcinomes (237)(218)

c.2.2.Lymphome gastrique du MALT:

L'infection à HP est retrouvée chez 90% des malades atteints de lymphome du MALT. A l'état normal, la muqueuse gastrique est quasiment dépourvue de lymphocytes, l'infection à HP a pour conséquence un afflux de LB qui ont les caractéristiques des lymphocytes normalement présents au niveau des plaques de Peyer. Cette stimulation inflammatoire secondaire à l'infection peut aboutir à la formation de follicules lymphoïdes réactionnels ; quand ils sont nombreux, un aspect micronodulaire de la muqueuse gastrique peut être observé en endoscopie : c'est le lymphome gastrique du MALT (« Mucosa Associated Lymphoma Tissue ») qui correspond à une prolifération monoclonale de LB de la zone marginale des follicules lymphoïdes.

L'éradication du germe entraîne, dans 70 à 80% des cas, la régression de ce lymphome quand il est de faible degré de malignité. A un stade plus avancé de malignité, la guérison par éradication de l'infection est plus aléatoire, sans doute du fait de l'accumulation d'anomalies génétiques cellulaires irréversibles .(218)

d. Pouvoir oncogène de l'HP :

L'évolution vers le cancer gastrique peut être liée à des facteurs génétiques (polymorphisme des gènes de certaines cytokines), des facteurs environnementaux (consommation de sel, régime carné...), mais les facteurs bactériens sont prédominants. Ainsi certains facteurs de pathogénicité présents uniquement chez certaines souches sont associés au risque de développer un adénocarcinome gastrique. Ces principaux facteurs correspondent à des adhésines principalement impliquées dans la colonisation, des toxines et le cagPAI qui produit une oncoprotéine appelée CagA qui modifie les voies de signalisation cellulaire et est un élément essentiel dans la transformation cellulaire (tableau15) (223).

Tableau 15: Liste des effecteurs de HP associés au cancer gastrique. RPTP β : le récepteur protéine tyrosine phosphatase β .(223)

Effecteur de <i>H. pylori</i>	Nature de l'effecteur	Molécules cibles chez l'hôte	Génotype bactérien associé au cancer gastrique
BabA	Adhésine	Antigène Lewis ^b	<i>babA2+</i>
SabA	Adhésine	Sialyl-Lewis ^x glycosphingolipide	<i>sabA+</i>
OipA	Adhésine	Récepteur inconnu	<i>oipA+</i>
HopQ	Adhésine	Récepteur inconnu	<i>hopQ1</i>
HomB	Adhésine	Récepteur inconnu	<i>homB+</i>
VacA	Cytotoxine vacuolisante	Récepteur RPTP β , shingomyéline	<i>vacAs1m1i1</i>
SST4	SST4 codé par l'ilot de pathogénicité <i>cagPAI</i>	Intégrine β 1	<i>cagPAI+</i>
CagA	Oncoprotéine	Kinases de la famille Src, phosphatase SHP2, PAR1b, Grb2, kinases Erk1/2, récepteur c-Met, protéines de jonctions cellulaires ZO1, JAM, E-cadhérine, etc...	<i>cagA+</i>

d.1. Les adhésines:

Les gènes *hop* de HP codent pour des protéines de membrane externe (outer membrane proteins OMP). Ces OMP sont pour la plupart des adhésines impliquées dans les propriétés d'adhérence et la colonisation de l'hôte. Certaines d'entre eux ont été associées à un risque plus élevé de développer un cancer, notamment BabA, SabA, OipA, HopQ et HomB, dans des études épidémiologiques. Beaucoup de ces adhésines sont néanmoins soumises à des variations de phase lors de la réplication, leur séquence protéique étant donc remaniée au cours de la vie de l'individu infecté, permettant à la bactérie de s'adapter et d'échapper à la réponse du système immunitaire.(238)

d.2. La cytotoxine VacA:

La cytotoxine vacuolisante VacA secrétée par HP, tient son nom de sa capacité à induire des vacuoles dans les cellules en culture *in vitro*, phénomène qui n'est pas observé *in vivo*. Bien que son gène soit présent chez toutes les souches, son effet vacuolisant est dépendant de certains génotypes. Le gène *vacA* est composé de 3 régions présentant une diversité allélique : la région signal (s), la région médiane (m) et une zone intermédiaire (i). La variabilité allélique de chaque région détermine l'activité de la toxine produite. (14)

VacA est une A-B toxine composée de deux domaines séparés par une boucle polypeptidique sensible au clivage par des protéases, elle peut être retrouvée au niveau de la membrane externe de la bactérie ou elle joue le rôle d'une adhésine, ou peut être sécrétée. Sa liaison à son récepteur sur la cellule hôte, engendre la formation d'endosomes à l'intérieur desquels des monomères de la sous-unité p34 de la toxine vont s'organiser en canaux, entraînant des flux ioniques et osmotiques et la formation de larges vacuoles intracellulaires visibles en microscopie. La sous-unité p34 est également transloquée au niveau de la mitochondrie ou elle induit une variation du potentiel transmembranaire mitochondrial et la libération de cytochrome c, induisant l'activation de la caspase 3 et l'apoptose.(239)

VacA perturbe également la signalisation cellulaire par différentes voies, entraînant une dérégulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation, de l'adhérence cellulaire, le développement de lésions ulcéreuses et un risque accru de développer un cancer *in vivo*.(240)

d.3. L'îlot de pathogénicité cag et l'oncoprotéine CagA: (241)

Le *cagPAI* est présent dans environ la moitié des souches occidentales et près de 90 % des souches asiatiques. Cette région génomique est constituée d'une trentaine de gènes codant pour des protéines formant un système de sécrétion de type IV (SST4), et du gène codant pour la protéine CagA.

Le SST4 est un complexe multi-protéique localisé au niveau de la membrane bactérienne qui permet l'injection de différents effecteurs bactériens directement dans le cytoplasme de la cellule hôte, L'interaction avec la cellule hôte se fait via CagL, à l'extrémité du SST4, qui va interagir avec son récepteur au niveau des cellules épithéliales gastriques, ce qui conduit à des remaniements membranaires induisant le rapprochement de récepteurs et une signalisation en aval.

Le muramyldipeptide composant du peptidoglycane bactérien, suit aussi cette voie et se lie à son récepteur intracellulaire qui active NFκB, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8 (figure 51) (14) CagA va interagir directement avec d'autres molécules et induire une signalisation complexe. Parmi ses principales interactions, celle avec les protéines des jonctions serrées, ZO-1, JAM et des jonctions adhérentes et E-cadhérine, induisant une déstabilisation des jonctions cellulaires et la libération et l'activation de la β-catenine (figure 51).

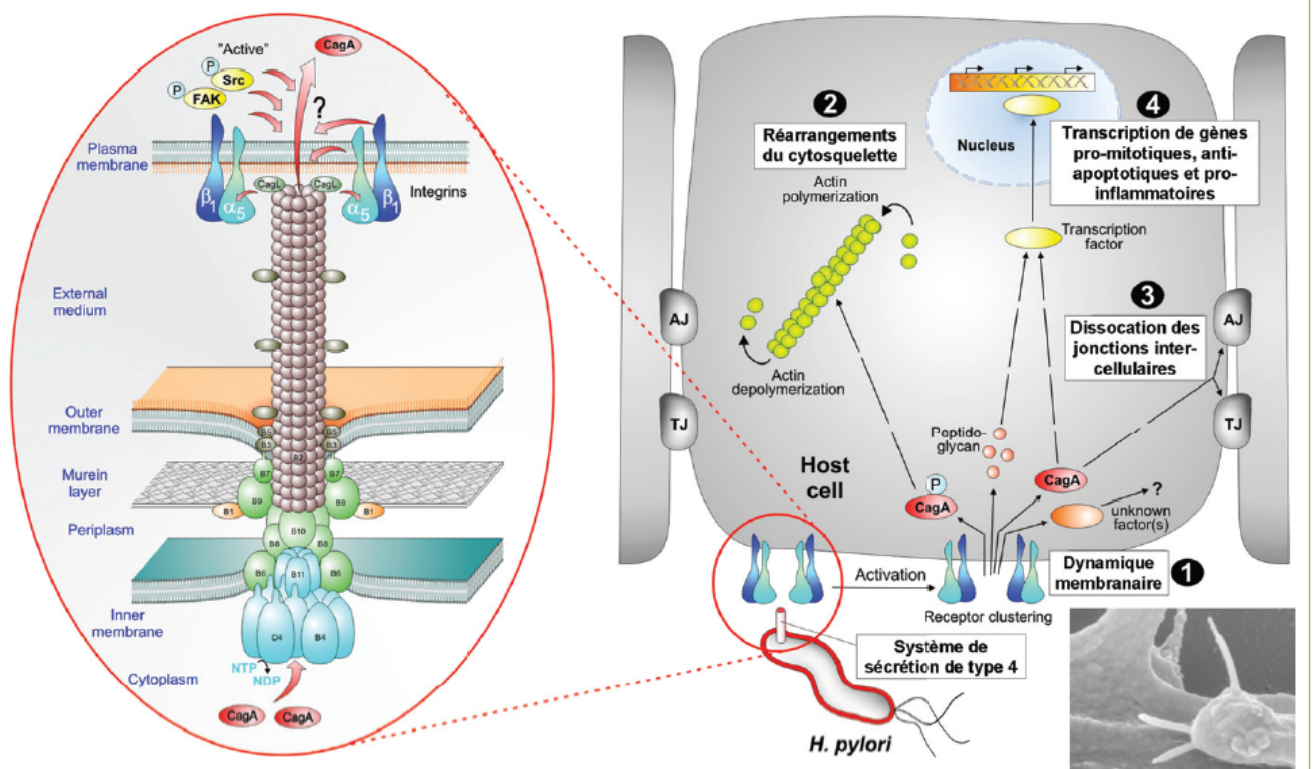


Figure 51 : Représentation schématique simplifiée des conséquences de la signalisation induite par le SST4 et la protéine CagA de HP dans les cellules épithéliales gastriques.(241)

Les formes phosphorylées de CagA vont interagir avec la phosphatase SHP2 pour inhiber Src et la kinase FAK régulant les plaques focales d'adhérence à la matrice extracellulaire, mais également le récepteur c-Met, les MAPK Erk, et des régulateurs du cytosquelette d'actine.

La combinaison de ces effets sur les jonctions cellulaires serrées et adhérentes, sur le cytosquelette, les plaques focales d'adhérence, les MAPK et autres voies entraîne un changement du phénotype cellulaire caractérisé par un allongement cellulaire et une hypermobilité. (14)(241)

L'intensité des effets induits par CagA dépend de son niveau de phosphorylation par Src, plus il est élevé, plus il induit le phénotype « colibri » *in vitro*. La démonstration définitive de l'effet oncogénique et transformant de CagA a été apportée par des études expérimentales réalisées sur des modèles animaux. Ainsi Chez la gerbille de Mongolie, l'infection par une souche *cagA+* particulièrement virulente est capable d'induire en seulement 16 semaines la cascade de lésions histopathologiques conduisant au développement d'adénocarcinomes gastriques invasifs. Ces effets ne sont pas observés en cas d'infection par le mutant isogénique de cette souche invalidée pour CagA.(223)

IV.3. Les parasites :

IV.3.1. Les Schistosomiasés :

Les bilharzioses ou schistosomiasés sont des helminthiases dues à des vers trématodes vivant à l'état adulte dans les vaisseaux de leur hôte. Cette maladie est endémique dans le monde tropical.(242) Si L'association bilharziosé et cancer vésical est bien connue et largement documentée dans la littérature, elle est toutefois suspectée au niveau d'autres localisations. (243)

a. Généralités :

Les bilharzioses sont connues depuis l'Antiquité. Des œufs calcifiés ont été retrouvés dans des corps embaumés en Asie depuis plus de 2 000 ans ainsi que dans les momies égyptiennes. « L'hématurie d'Egypte » avait été constatée fréquemment dans l'armée d'Egypte de Bonaparte. Les vers responsables de cette affection ont été découverts par un médecin allemand, Théodor Bilharz, lors d'autopsies pratiquées au Caire sur des sujets ayant présenté des hématuries.(244)

Les schistosomes sont des vers plats trématodes, hémato-phages appartenant à la famille des *Schistosomatidae*. Plusieurs espèces peuvent parasiter l'homme : les trois principales sont *Schistosoma haematobium* (agent de la bilharziosé urogénitale), *Schistosoma mansoni* (agent de la bilharziosé intestinale) et *Schistosoma japonicum* (agent de la bilharziosé artérioveineuse). (245)

Les adultes de schistosomes sont à sexes séparés ; ils mesurent de 1 à 1,5 mm de long pour une largeur de 0,3 à 1,1 mm pour le mâle et de 10 à 30 mm-0,15 à 0,3 mm pour la femelle. Le mâle est court et cylindrique, ses bords latéraux sont repliés pour former le canal gynécophore. (186) La femelle est longue et fine, elle vit repliée dans ce canal (figure 52). Les schistosomes possèdent deux ventouses, l'une orale, l'autre ventrale. Les mâles ont un nombre de testicules qui varie suivant les espèces. Les ovaires en position variable ont un nombre d'œufs plus ou moins important :

La production journalière varie de 20 à 3000 œufs selon l'espèce. La durée de vie de ces parasites est de quelques années mais peut atteindre plusieurs décennies pour *S. mansoni*.(246)



Figure 52: Accouplement de *Schistosoma mansoni* : la femelle filiforme se loge dans le canal gynécophore du mâle (247)

Les œufs éliminés dans les excréments vont permettre la poursuite du cycle. Ils sont de taille variable suivant les espèces, non operculés, munis d'un éperon plus ou moins marqué, ils contiennent un embryon cilié : le miracidium (figure 53).(245)



Figure 53 : Œuf de *Schistosoma haematobium*. (245)

b. Epidémiologie :

b.1. Répartition géographique :

Les schistosomiasés sont des affections tropicales atteignant plusieurs centaines de millions de personnes, dont environ 20 millions de porteurs d'une forme grave. (248) Chaque année, plusieurs dizaines de milliers de personnes en meurent. Elles représentent une endémie parasitaire majeure, pérennisée par les habitudes de vie des populations vivant en zone d'endémie.(249)l'OMS estimait qu'en 2014,au moins 258 millions de personnes avaient besoin d'un traitement préventif contre la schistosomiase.(248)

La zone de prévalence se situe dans les régions tropicales et subtropicales, notamment dans les communautés démunies qui n'ont pas accès à une eau de boisson salubre et à un assainissement satisfaisant (figure 54). On estime qu'au moins 90% des personnes qui ont besoin d'un traitement contre la schistosomiase habitent en Afrique.(249)

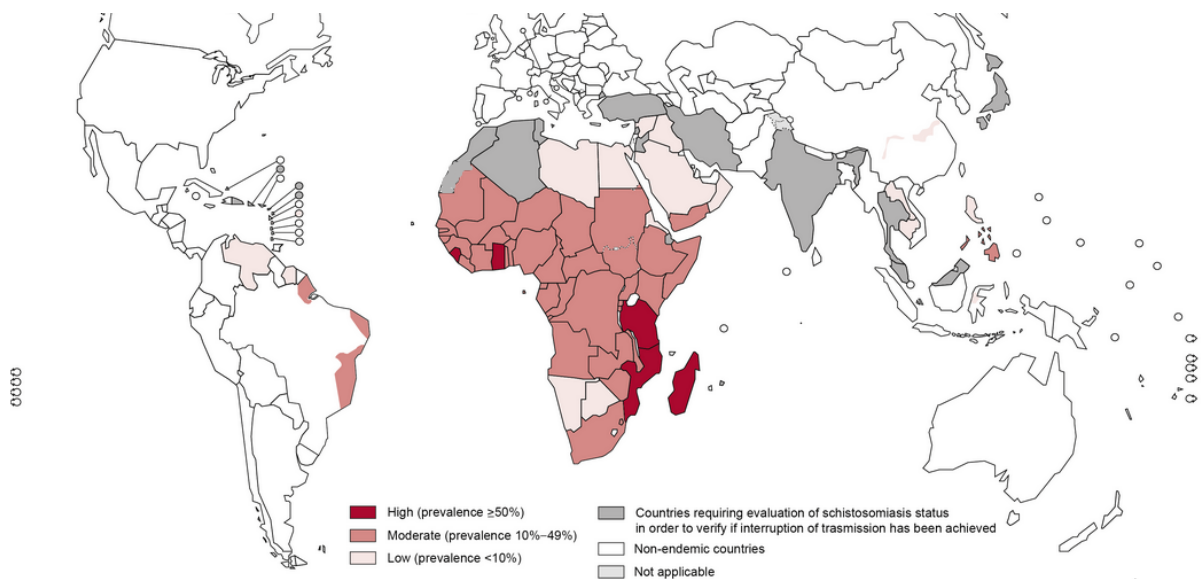


Figure 54 : Distribution géographique de la schistosomiase à travers le monde en 2012. (249)

Au Maroc, la schistosomiase est demeurée pendant des décennies un problème de santé publique. Toutefois, grâce au programme national de lutte lancé en 1982, on a pu neutraliser tous les foyers connus. Aujourd'hui, le défi est la consolidation des acquis et la certification de l'élimination par l'OMS.(250)

La répartition géographique des différentes espèces de schistosomes est variable, elle est illustrée sur la figure 55 :

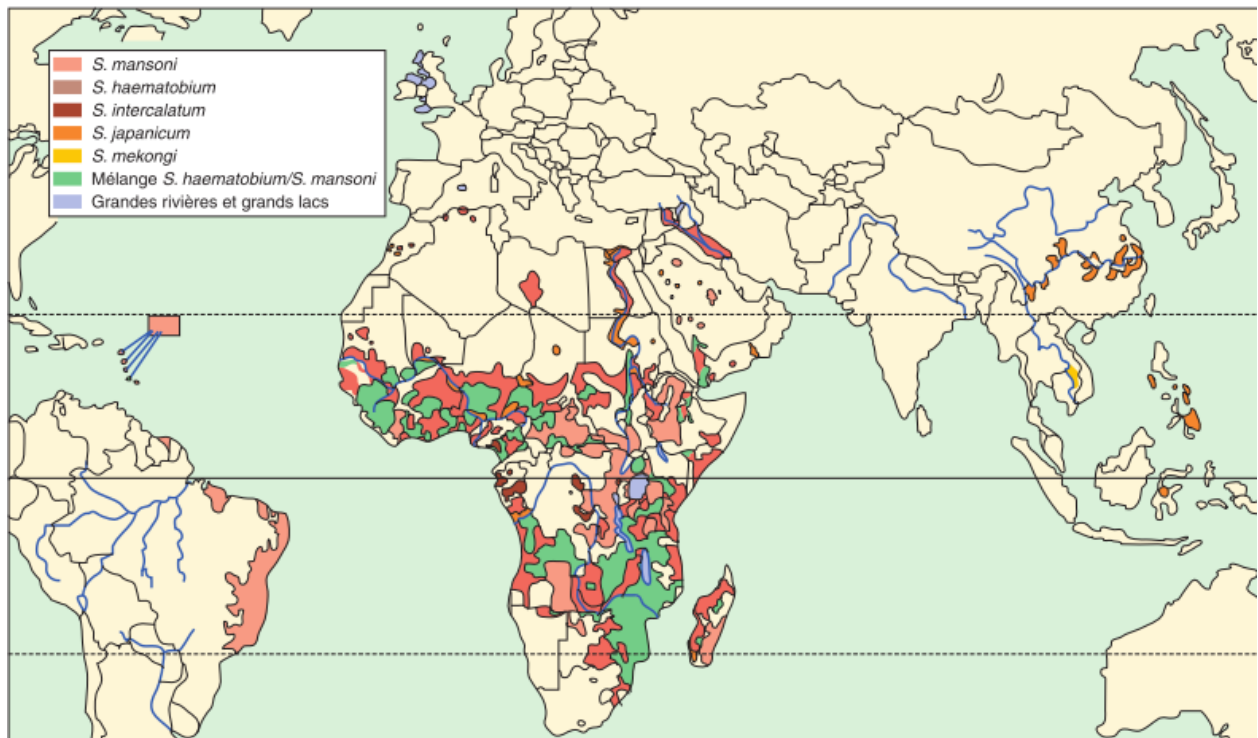


Figure 55: Répartition des différentes espèces de schistosomiasis dans le monde, d'après (251)

b.2. Réservoir du parasite :

L'homme est le réservoir principal de ces parasites en raison de leur durée de vie importante. En effet, des infections actives ont pu être observées chez des individus ayant quitté les zones d'endémie depuis plusieurs années, de 5 années pour *S. japonicum* à 30 ans pour *S. mansoni*.

Les enfants et adolescents vivant en zone d'endémie représentent la part la plus active du réservoir du parasites.(252)

S. haematobium et *S. intercalatum* sont des espèces essentiellement humaines. Toutefois des infections naturelles ont parfois été décrites chez des animaux sauvages (primates) sans que cela apparaisse avoir des conséquences dans la diffusion de l'infection. Par exemple *S. mansoni* a été mis en évidence chez des singes et des rongeurs en Afrique(253), et La bilharziose à *S. japonicum* peut atteindre de nombreux mammifères domestiques (chiens, bovins) ou sauvages (rongeurs),en Chine c'est le buffle qui représente le principal réservoir animal.(245)

b.3. Cycle du parasite : (245)

Le cycle des schistosomes est hétéroxène comportant deux hôtes : un vertébré hôte définitif chez qui se déroule la reproduction sexuée, et un mollusque, hôte intermédiaire où s'effectue une multiplication asexuée du parasite (figure 56). Les couples adultes vivent principalement dans les plexus veineux vésicaux (*S. haematobium*), mésentériques inférieurs (*S. mansoni*), mésentériques supérieurs (*S. japonicum* et *S. mekongi*), rectaux (*S. intercalatum* et *S. guineensis*).

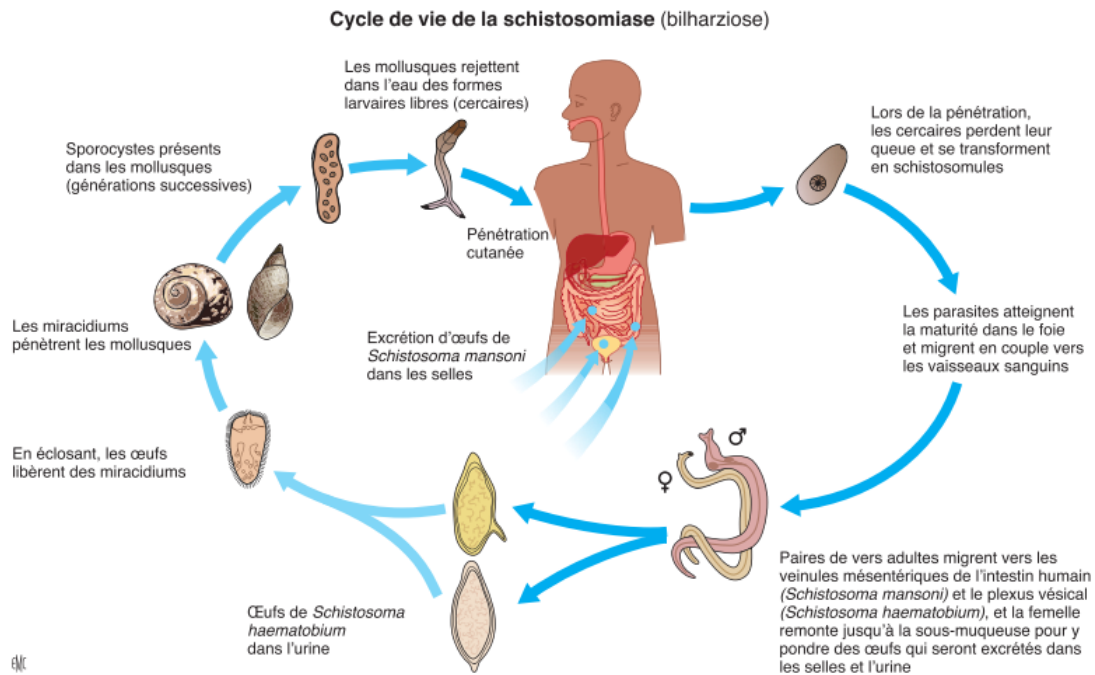


Figure 56 : Cycle de *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni*. (245)

Les œufs sont pondus dans les petits vaisseaux du mésentère et de la sous-muqueuse, environ la moitié d'entre eux reste dans les tissus avoisinants où ils vont mourir rapidement et seront à l'origine de lésions chroniques. D'autres, par voie sanguine, sont embolisés vers les veinules portes intra-hépatiques ou certains organes comme les poumons. Ils seront à l'origine d'éventuelles complications hépatiques ou de localisations ectopiques (poumons, système nerveux central, peau). Grâce aux enzymes protéolytiques produites par les miracidiums, au rôle traumatique de la coque et aux mouvements péristaltiques des organes creux, un peu moins de la moitié des œufs pondus va passer dans la lumière intestinale ou vésicale (*S. haematobium*). Pour la poursuite du cycle, la présence d'eau douce est indispensable. Dans l'eau les miracidiums sont libérés à condition que la température soit suffisante. La survie du miracidium, est brève, ne dépassant pas 24 heures. Il va nager, grâce aux cils vibratiles situés à sa surface, à la recherche d'un hôte intermédiaire mais ne pourra se développer qu'après pénétration du mollusque spécifique. Les habitus du miracidium sont

similaires à ceux de l'hôte intermédiaire spécifique. Il va subir une multiplication asexuée passant par les stades de sporocystes primaires puis secondaires pour aboutir à la formation de larves, les cercaires. Cette phase de multiplication demande de 4 à 6 semaines.

Les cercaires ayant une longueur d'environ 300 µm ont une partie antérieure ovoïde avec deux ventouses. Leur corps est prolongé par une queue bifide. Les cercaires sont émises en grand nombre, plusieurs centaines, aux heures chaudes de la journée ce qui favorise au maximum les contacts avec l'homme. Leur durée de vie est brève, une dizaine d'heures, car elles ne vivent que sur leurs réserves propres de glycogène. La cercaire va pénétrer la peau grâce à l'émission de substances lytiques émises par les glandes de pénétration. La partie antérieure va se transformer rapidement en schistosomule alors que la queue est restée à la surface du tégument. Elle va pénétrer une veine ou un vaisseau lymphatique pour gagner les poumons par voie circulatoire. Après une semaine, le schistosomule passe dans le cœur gauche puis au foie où il se transforme en adulte. Les vers adultes mâles et femelles s'accouplent puis vont rejoindre leurs lieux de ponte de prédilection. Entre la contamination transcutanée et les premières éliminations d'œufs dans le milieu extérieur, il s'écoule 6 à 8 semaines au minimum.

c. Les manifestations cliniques :

On distingue : la phase aiguë suivant le bain infestant et la phase chronique souvent peu ou pas symptomatiques. L'évolution de la maladie peut se faire vers des complications intéressant les organes cibles de chaque espèce.

Les schistosomiasés aiguës : Les phases aiguës de la maladie sont surtout connues par les descriptions qui ont été faites chez des populations non immunes après infestation(254). La première phase, dermatite cercarienne, correspond aux manifestations suivant la pénétration transcutanée de furcocercaires. Un contact très

bref de quelques minutes est suffisant pour permettre cette pénétration. Elle se manifeste par un rash quelques heures après le bain infectant (figure 57) La dermatite cercarienne n'est pas toujours présente.(245) La deuxième phase dont la dénomination historique est le syndrome de Katayama, apparaît en moyenne 2 à 6 semaines après la contamination. Les symptômes observés sont par ordre de fréquence : une fièvre, une toux sèche, des céphalées, des myalgies, les douleurs abdominales et diarrhée sont plus le fait des infections à *S. mansoni*. Des manifestations neurologiques, pneumologiques ou cardiaques peuvent survenir à ce stade. La symptomatologie, lorsqu'elle est présente, disparaît spontanément en 2 à 10 semaines.



Figure 57: Urticaire aigue Durant l'invasion schistosomiale aigue. Présence de lésions maculopapulaires, prurigineuses, persistent plusieurs heures avant de disparaître spontanément.

(245)

-Les schistosomiasés à la phase d'état sont variables selon la localisation, qui est fonction de l'agent étiologique :

➤ Schistosomiase urogénitale à *S. haematobium* : (245)(244)

Les lésions intéressent la vessie, les bas uretères, les vésicules séminales et la prostate chez l'homme ; chez la femme tout l'appareil génital est atteint. Le maître symptôme est l'hématurie terminale (parfois totale), irrégulière, prédominante chez l'enfant, d'autres symptômes peuvent être associés tel la dysurie et pollakiurie.

La cystoscopie révèle des lésions évocatrices variables selon le stade évolutif : petits points blancs correspondant à des granulomes reposant sur muqueuse érythémateuse ; muqueuse congestive avec lésions acnéiformes ; tumeur framboisée saignant facilement... . L'évolution de ces atteintes se fait parfois vers la fibrose et la calcification pouvant entraîner des complications urologiques : calcifications des parois vésicales et bas uretères, syndrome de petite vessie, urétéro-hydronephrose et surtout des infections urinaires et la stérilité (fréquente en Afrique Noire), en raison des granulomes situés dans les trompes ou l'utérus.

➤ Schistosomiasés intestinales et hépatiques :

Les manifestations digestives des bilharziosés intestinales (*S. mansoni*, *S. japonicum*, ...) sont souvent asymptomatiques et peu spécifiques, il peut s'agir d'épisodes diarrhéiques, parfois un véritable syndrome dysentérique ou la formation de polypes ou de masses péricoliques, rapportée particulièrement en Égypte ou en Chine. D'autres localisations sont possibles, provoquant une appendicite ou une occlusion(244)

La principale complication des schistosomiasés intestinales est l'atteinte hépatique, qui se fait en deux phases : d'abord, une inflammation granulomateuse autour des œufs restés prisonniers dans les espaces péri-portaux du foie. Après une évolution de plusieurs années, la conséquence est une fibrose concentrique péri-vasculaire entraînant une occlusion des veines portes, il s'en suit une hépatosplénomégalie plus ou moins marquée selon l'intensité de l'infection. Les signes d'hypertension portale sont présents et les complications majeures sont les hémorragies digestives, principales causes de décès. L'ascite et l'ictère sont plus rarement constatés, leur présence est plus commune lorsqu'il existe une surinfection aux virus B ou C. Le rôle d'une exposition chronique à l'infection palustre a été souligné en tant que facteur d'exacerbation par une possible modulation du processus inflammatoire (255). D'autres localisations nettement plus rares ont été rapportées : rénales et Pulmonaires.

➤ Autres localisations : (245)(244)

Des atteintes cutanées sont possibles, sous forme de papules de quelques millimètres de diamètre au niveau du thorax, ou plus fréquemment des ulcérations, ou des lésions tumorales au niveau des organes génitaux ou du périnée. Beaucoup plus rarement le système nerveux central peut être atteint ou encore la glande mammaire. (256)

d. Schistosomiase et cancer :

Le CIRC considère l'infection à *S.haematobium* une cause certaine de carcinome épidermoïde de la vessie, cette conclusion est basée sur des études épidémiologique et écologiques (257). Une association au niveau d'autres localisations est possible, notamment colorectale et utérine (tableau 16)(243).

Tableau 16: Association entre schistosomiase et néoplasie. (257)

Espèce	Cancers associés
<i>S. haematobium</i>	Association certaine avec le cancer épidermoïde de la vessie. Association possible avec le carcinome verruqueux de la vessie, le cancer de la prostate et le carcinome épidermoïde du col.
<i>S. japonicum</i>	Association possible avec le carcinome hépatocellulaire et colorectal.
<i>S.mansoni</i>	Rôle indirect dans le carcinome hépatocellulaire Association possible avec le carcinome colorectal

d.1. Schistosomiase et cancer de la vessie :

Goebel en 1905 et Ferguson en 1911 étaient les premiers à évoquer l'association bilharziose et cancer , conclusion basée sur des observation clinique et anatomopathologiques :présence d'œufs de schistosome dans des cancers de vessie.(258)(259) Depuis lors, plusieurs études épidémiologiques et expérimentales ont confirmé cette association.(260)(243)

Plusieurs théories ont été développées afin d'expliquer la relation entre cette infection et le cancer :(261)

-La théorie « irritation » faisant jouer aux œufs eux-mêmes et leurs épines terminales un rôle d'agression sur les cellules avoisinantes (figure 58).

-La théorie « irritation chronique » développée par Diamantis en 1934 où le stimulus épithélial péri-néoplasique est lié au frottement des couches cellulaires profondes de la muqueuse sur l'épaisseur des œufs calcifiés.

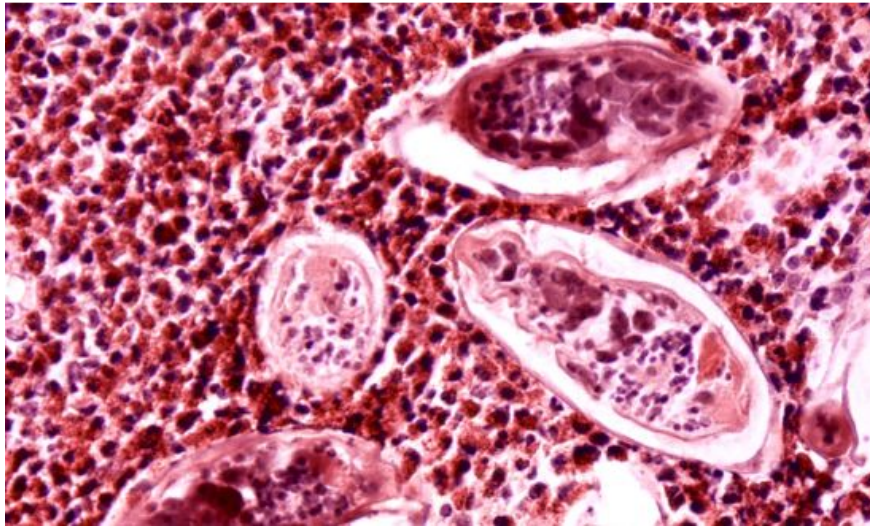


Figure 58 : Oeufs de *Schistosoma haematobium* dans une vessie.(262)

-La théorie « irritation par infection alcaline » d'origine microbienne au long cours (infections urinaires à répétition).

-La théorie « toxique » où l'agression cellulaire épithéliale est liée aux toxines miracidiales : la fibrose et les calcifications ovulaires opposent une barrière infranchissable aux nouveaux œufs qui, vivants, s'accumulent dans la paroi organique, concentrant de ce fait les toxines sécrétées par le miracidium, facteurs de métaplasie dans les couches basales de l'épithélium.

-Le granulome bilharzien entraîne une baisse de la dynamique vésicale par la constitution de la fibrose et des foyers de calcification, de plus l'infestation bilharzienne produit une baisse de la tolérance immunologique et une augmentation de la perméabilité de l'endothélium vésical exacerbant le contact avec les carcinogènes contenus dans les urines, pour cette théorie des « carcinogènes urinaires», un délai supérieur à dix ans est généralement considéré comme nécessaire pour induire des lésions bénignes puis malignes. Toutefois certains auteurs s'opposent à cette relation de cause à effet entre ces deux pathologies qui reposent sur des incertitudes statistiques et expérimentales.

Enfin la théorie la plus admise est la séquence inflammation–hyperplasie–métaplasie–dysplasie–cancer.(263)

Le cancer de la vessie associé à *S. haematobium* a été surtout rapporté en Égypte où il représente la principale cause de décès dans la tranche d'âge 20 à 40 ans chez l'homme.(264) Ce cancer urogénitale a plusieurs particularités qui le distinguent des cancers de la vessie observés en dehors des zones endémiques, notamment une survenue chez les sujets de moins de 50 ans, une prédominance masculine de 6/1, un cancer de type carcinome épidermoïde dans 60 à 80 % des cas.

Divers facteurs de risque sont incriminés : tabac, co-infections, déficit en vitamine A, carcinogènes environnementaux, facteurs liés à l'hôte. Avec la lutte active contre la parasitose, on a observé une modification des caractéristiques des cancers de la vessie en Égypte ces dernières années, en particulier une diminution des carcinomes épidermoïdes et de l'association à une schistosomiase urogénitale.(265)

d.2. Schistosomiase et cancer colorectal :(243)

Partant des données relatives sur la bilharziose et le cancer de la vessie, il serait tout à fait logique de penser qu'au niveau du colo-rectum, la bilharziose puisse entraîner également une séquence inflammation–hyperplasie–dysplasie–cancer. Toutefois Il est difficile de concevoir une relation de causalité, à cause, d'une part, de l'extrême fréquence de la bilharziose dans les zones d'endémie et, d'autre part, la rareté de son association avec le cancer colo- rectal. Pour Cheng et Jin,(266) la muqueuse recto-colique est plus apte à contrôler une réponse inflammatoire que la vessie à cause de l'existence des plaques de Payer et des microbiotes. À l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves suffisantes d'une relation de causalité entre la bilharziose et le cancer colorectal.

d.3. Schistosomiase et cancer de l'utérus :(243)

La bilharziose génitale entraîne une inflammation chronique et une ulcération du col avec formation d'un granulome bilharzien. Cette cervicite ulcérée peut faire le lit ou augmenter la virulence d'une infection au Papillomavirus humain.

d.4. Schistosomiase et cancer du foie : (257)

Selon certains auteurs, l'infection à *S.japonicum* peut être considérée comme un facteur de risque de développement de carcinome hépatocellulaire en association à d'autres facteurs notamment l'infection par le VHB, le VHC et la consommation abusive d'alcool. Pour le moment les données ne sont pas encore concluantes.

IV.3.2. *Clonorchis sinensis* :

Clonorchis sinensis (*Opisthorchis sinensis*) appelé communément douve du foie ou douve de Chine, est un trématode agent de la distomatose hépatobiliaire de Chine, c'est une zoonose endémique dans certaines régions d'Asie. Ce parasite a été classé par le CIRC comme agent biologique carcinogène du groupe 1. (267)

a. Généralités : (268)(269)

Clonorchis sinensis (*C. sinensis*) appartient à la classe des Trématodes, Sous-ordre des Paramphistomata - groupe des distomes et famille des *Opisthorchiidae*, c'est un ver plat parasite du foie, l'adulte à un corps lancéolé rougeâtre d'une longueur aux alentours de 10 à 25 mm et une largeur entre 3 et 5 mm, les testicules lobés sont l'un derrière l'autre en arrière de l'ovaire et de l'utérus (figure 59).

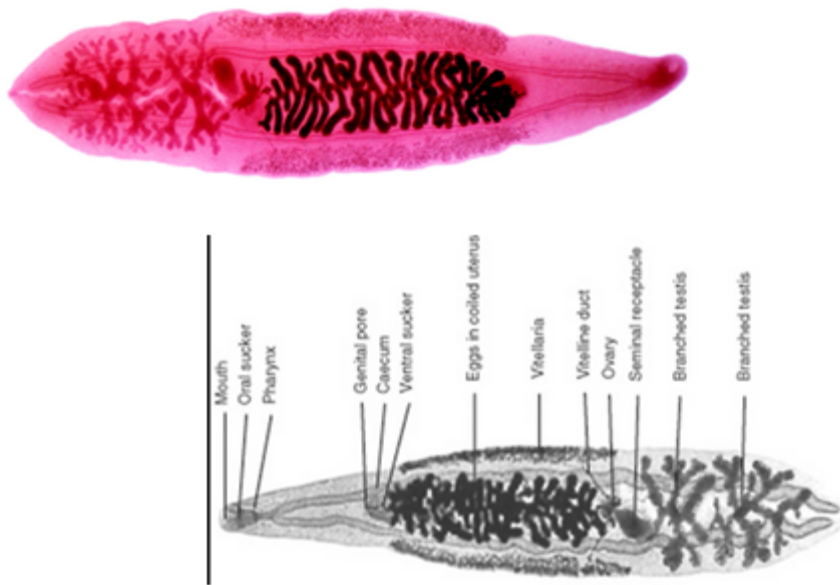


Figure 59 : *Clonorchis sinensis* Adulte :aspect microscopique et schématique.(270)(271)

Les œufs (26–35 μm x 12-14 μm) sont ovoïdes, de couleur brun jaunâtre, assez clair, elle porte un opercule pointu et saillant à bord épaissi débordant nettement la coque comme un rebord de chapeau ou comme une petite protubérance non centrale au pôle opposé, ils sont embryonnés à la ponte contenant le miracidium qui est parfois mobile(figure 60).



Figure 60 : Œuf de *Clonorchis sinensis* : l'opercule et la bordure de la coque sont distincts.(268)

b. Epidémiologie :

b.1. Répartition géographique :

La clonorchiose : distomatose hépatobiliaire à *Clonorchis sinensis* est une anthroponose commune à l'homme et aux animaux domestiques et sauvages (chien, chat, porc, rat, loutre). Elle est principalement rencontrée en Asie et en Europe de l'Est. On estime grossièrement que 35 million de personnes seraient infestées par *C. sinensis*. L'incidence, liée à la prolifération des mollusques hôtes intermédiaires exacerbée durant la saison des pluies, suit un rythme saisonnier.(6)

La clonorchiose est endémique en Asie du Sud-est (Japon, Corée, Chine, Vietnam), où les coutumes alimentaires sont favorables à la contamination, la prévalence peut également atteindre 80 %. Elles sont à l'origine d'atteintes hépatobiliaires et sévissent majoritairement en Extrême-Orient (Chine, Asie du Sud-est, Thaïlande, Myanmar), mais aussi en Russie. (273)

La distribution géographique du parasite est présentée au niveau de la figure 61, elle est expliquée à la fois par la localisation géographique des hôtes intermédiaires et par les habitudes alimentaires des populations locales, la transmission à l'homme a lieu lors de l'ingestion de poissons d'eau douce crus ou peu cuits infectés par des métacercaires vivantes.(272)

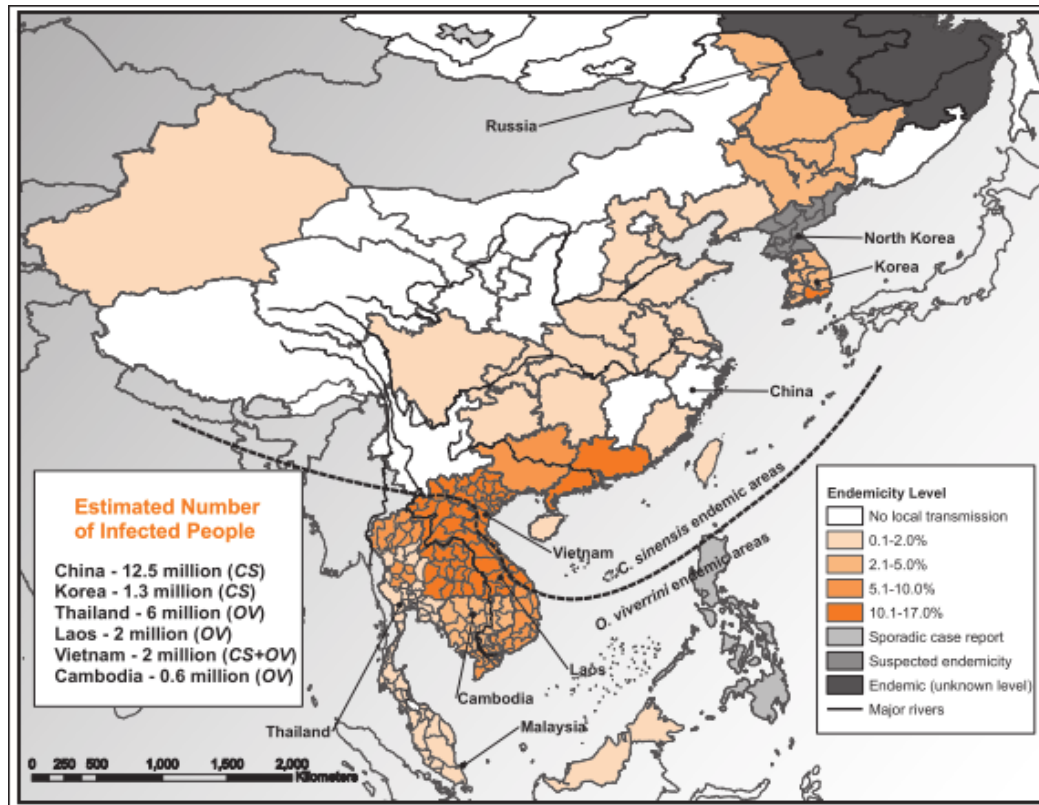


Figure 61: distribution géographique de l'infection par la douve du foie en Asie : *C. sinensis* est distribué en Chine, en Corée, en Fédération de Russie et dans les régions septentrionales du Viet-Nam, Les données utilisées pour la carte ont été tirées de la littérature et des enquêtes nationales les plus récentes. "aucune transmission locale" signifie "aucune transmission locale signalée".(6)

b.2. Réservoir du parasite : (6)

Trois familles de mollusques d'eau douce (*Parafossarulus spp.*, *Alocinma spp.*, *Bithynia spp.*) représentent le premier hôte intermédiaire(figure 62). Le second hôte intermédiaire est représenté par les poissons d'eau douce , il existe plus de 130 espèces appartenant à 16 familles , Les poissons de la famille des Cyprinidés sont les principaux hôtes intermédiaires (273) En plus des humains , les Mammifères piscivores constituent l' hôte définitif.

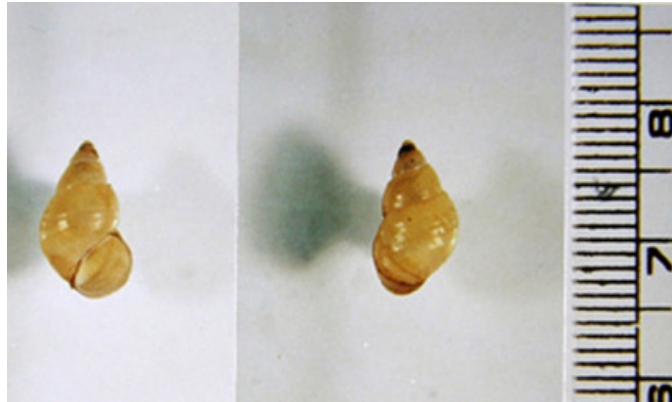


Figure 62 : Premier hôte intermédiaire :*Parafossarulus manchouricus*.(271)

b.3. Cycle évolutif : (272)

Le cycle se compose de deux hôtes intermédiaires (escargots puis un poisson) et d'un hôte définitif (l'homme, le chien, le chat). L'homme est infecté lors de l'ingestion de poissons d'eau douce crus ou peu cuits infectés par des métacercaires. Arrivés dans l'estomac, les kystes sont lysés par les sucs gastriques et intestinaux, libérant de jeunes douves qui vont migrer par l'ampoule de Vater, et emprunter les voies biliaires, où elles peuvent vivre pendant 20 à 30 ans. Elles résident habituellement dans les canaux biliaires de petit ou moyen calibre, mais peuvent se localiser aussi dans les voies biliaires extra hépatiques ou la vésicule biliaire.

Lorsqu'ils sont éliminés dans l'eau par les selles, les œufs sont ingérés par des escargots de type *Bithynia*, et éclosent, les miracidés vont se transformer en sporocystes et par une reproduction asexuée, vont donner des rédies puis des cercaires. Ces derniers vont tomber dans l'eau, nager, et trouver le second hôte intermédiaire qui est un poisson appartenant à la famille des *Cyprinidae*. Les cercaires vont alors s'enkyster, et donner des métacercaires qui sont infectieuses pour l'hôte définitif. Les mammifères tels que l'homme, les chats et les chiens, vont s'infecter en mangeant un poisson cru ou peu cuit. Le cycle complet évolue en environ 4 mois (Figure 63).

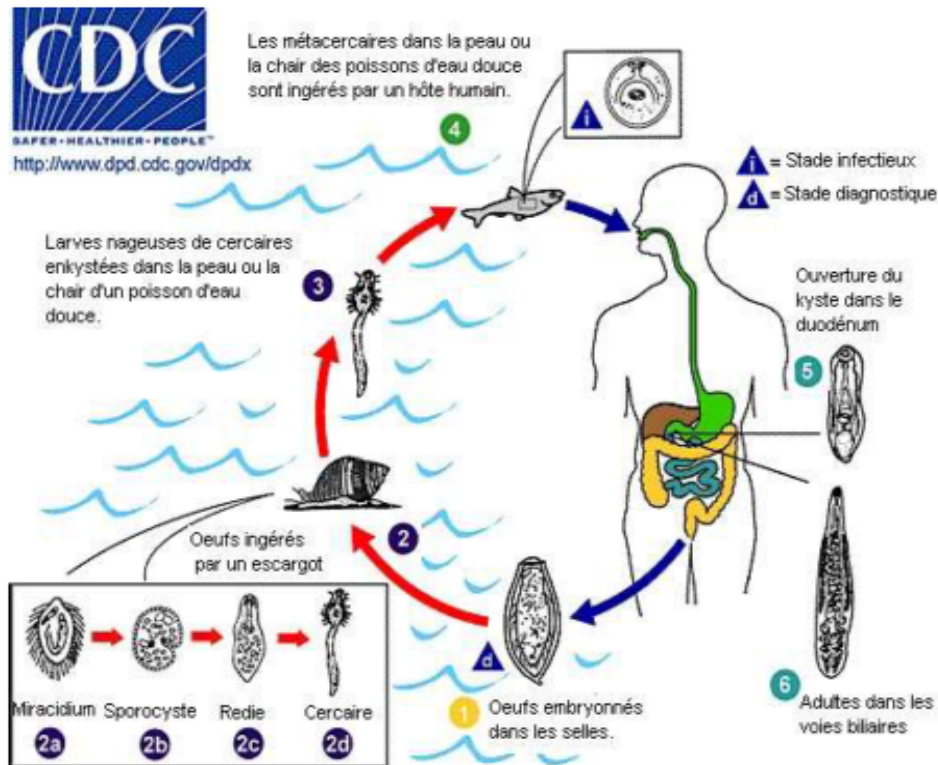


Figure 63 : Cycle parasitaire de *Clonorchis sinensis* (272).

c. Manifestations cliniques:(274)

Du fait que Les douves ne passent pas dans le sang, et ne pénètrent pas dans le parenchyme hépatique, les manifestations cliniques sont le plus souvent en rapport avec l'obstruction des voies biliaires, et parfois accidentellement des voies pancréatiques (figure 64).

À la phase aiguë, l'infestation est généralement asymptomatique, mais certains patients peuvent présenter une fièvre, des éruptions cutanées, un malaise, des douleurs de l'hypocondre droit, et/ou une diarrhée.

À la phase chronique, les signes sont en rapport avec la charge parasitaire. Il peut s'agir d'un ictère cholestatique, d'une hépatomégalie, d'une cholécystite, d'une cholangite, de tumeurs hépatiques multiples, de lithiase biliaire voir d'une pancréatite aiguë.

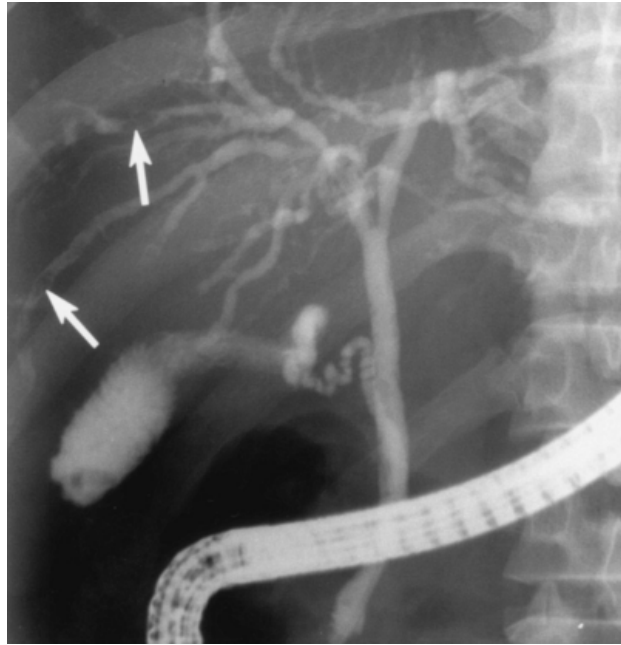


Figure 64: Cholangiographie rétrograde endoscopique chez un homme de 54 ans souffrant de clonorchiasis. Noter la dilatation diffuse et uniforme des canaux biliaires intra-hépatiques périphériques avec une dilatation minimale de la voie biliaire extra-hépatique et des défauts de remplissage elliptiques dans les canaux intra-hépatiques périphériques, qui correspondent aux douves (flèches) (275)

d. *Clonorchis sinensis* et cancer :

d.1. Le cholangiocarcinome :(275)

Constitue un problème majeur de santé publique en Asie du Sud-est, le cholangiocarcinome est une complication majeure des distomatoses chroniques, secondaire à la cholangite chronique d'origine parasitaire.(274) En 1994 le groupe de travail du CIRC a conclu que l'infection à *Clonorchis sinensis* est cancérogène chez l'homme en se basant sur des études épidémiologiques et des données anatomopathologiques (figure 65)(275). Ainsi il a été démontré que la prévalence du cholangiocarcinome est significativement plus élevée dans les régions où l'infestation par *C.sinensis* est endémique que dans d'autres régions.(276)(277)(275)

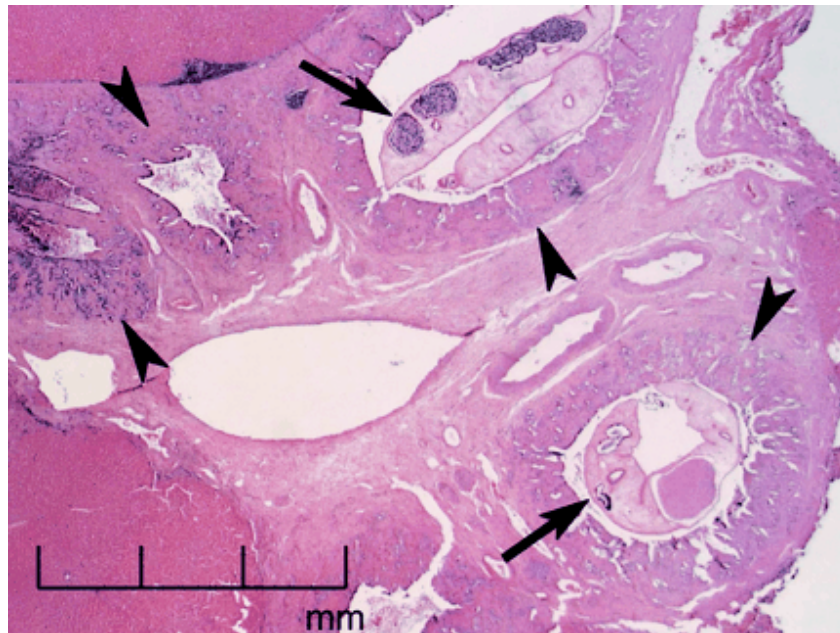


Figure 65 : Résultats histopathologiques de clonorchiasis (coloration par hématoxyline et éosine). Notez les douvess (flèches) dans les canaux biliaires dilatés, l'hyperplasie épithéliale biliaire (tête de flèche), et la fibrose périductal.(275)

Malgré le grand nombre de preuves sur la relation causale entre la clonorchiasis et le cholangiocarcinome, le mécanisme réel de cette carcinogenèse n'est pas complètement élucidé.(278) Il semble plausible que ce cancer soit le résultat final cumulatif d'un mécanisme cancérogène multifactoriel sur plusieurs étapes : Cholangiocytes normaux → reconnaissance du pathogène → inflammation chronique → dommages cellulaires → prolifération cellulaire réactive → mutations génétiques / épigénétiques → cholangiocytes malins.

Dans ce cas, l'infection agirait probablement comme agent promoteur de la tumeur plutôt qu'initiateur. L'hyperplasie des canaux biliaires irrités par les vers a sans doute un rôle important dans la carcinogenèse par un stade de dysplasie. Les canaux biliaires proliférants peuvent être sensibles à l'action d'un ou de plusieurs cancérigènes présents à des taux insuffisants pour induire des tumeurs du canal biliaire chez des individus non infectés. Ces carcinogènes peuvent se produire naturellement, peuvent être formés *in vivo* à partir de molécules précurseurs ingérées, peuvent être des substances endogènes, ou encore être formés par les douves.

On décrit les hypothèses suivantes : (279)(280)(6)(269)

-Le fait que la prolifération épithéliale intéresse la région hépatique contenant les vers, suggère qu'elle est provoquée seulement par stimulation directe par les vers, qui se déplacent continuellement dans les conduits, leurs ventouses et leur tégument entrent en contact intime avec les cellules épithéliales biliaires. Cependant, il est encore plausible que les cellules hôtes puissent recevoir des stimuli immunologiques ou chimiques en plus des stimuli mécaniques.

-Les cholangiocarcinomes surviennent chez une faible proportion d'individus infectés, suggérant que d'autres facteurs peuvent intervenir dans le phénomène de transformation, notamment des substances cancérigènes : endogènes : les produits métaboliques ou dégénératifs du parasite lui-même ou une bile chimiquement altérée par ce dernier, peuvent induire une transformation carcinomateuse par un stade de dysplasie muqueuse. De plus il apparaît maintenant que les carcinogènes environnementaux exogènes, qui sont omniprésents dans la nature, sont plus importants. Les plus largement étudiés en terme de cholangiocarcinogenèse associée à *C. sinensis* sont les composés N-nitroso.

-Outre l'irritation mécanique et chimique, l'infestation parasitaire cause une inflammation chronique, une instabilité génomique, une altération des microARNs, alors que les mécanismes homéostatiques appropriés et la réponse immunitaire sont dysrégulés, ce qui conduit à une transformation maligne,

-Enfin, des études ont suggéré que le cholangiocarcinome associé à l'infection peut être d'origine multifocale, suggestion faite après une observation des cas dans lesquels Le lobe hépatique contenait un cholangiocarcinome bien défini alors que des modifications malignes étaient encore en cours dans d'autres parties du foie. Toutefois il n'existe pas de caractéristique morphologique unique permettant de distinguer les cholangiocarcinomes associés à la clonorchiasie des non associés.

d.2. Le Carcinome hépatocellulaire :

Sur le peu de donnée qu'il y a sur l'association clonorchiasie et carcinome hépatocellulaire, il existe assez de controverse. Certaines études reconnaissent la parasitose comme facteur de risque important pour le CHC, lorsque l'infection est prolongée. L'infection par le VHB, la consommation d'alcool et la clonorchiasie pourraient avoir des effets synergiques.(281)

Alors que d'autres études menées en République de la Corée dans deux régions distinctes, de prévalence différente faible et élevée ont aboutit au fait qu' aucun risque accru de CHC n'a été observé(6)

On retiendra que le *Clonorchis sinensis* est associé au carcinome hépatocellulaire selon le rapport mondial sur le cancer de 2014 publié par l'OMS(25)(tableau 17).

Cancer site	Well-established human carcinogenic agents
Stomach	<i>Helicobacter pylori</i>
Liver	Hepatitis B virus Hepatitis C virus <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Clonorchis sinensis</i>

Tableau 17: les principaux sites cancéreux liés aux agents infectieux classés cancérogènes pour l'homme.

VI.3.3. *Opisthorchis viverrini* :

L'Opisthorchis viverrini appartient à la même famille des *Opisthorchiidae* que le *Clonorchis sinensis*, mais à une espèce différente du fait de leurs morphologies distinctes. Ils ont également une répartition géographique différente, *l'opisthorchis viverrini* est endémique essentiellement en Thaïlande : douve de Thaïlande. IL est classé carcinogène du groupe I par le CIRC.(6)

a. Généralité : (283)

L'Opisthorchis viverrini (*O. viverrini*) appartient à la classe des trématodes, sous-ordre des Paramphistomata - groupe des distomes et Famille des *Opisthorchiidae*, c'est un ver dorso-ventralement aplati, en forme de lancette, mince et transparente.

Les vers adultes ont une taille moyenne de 7,0 (5,4-10,2) x 1,5 (0,8-1,9) mm. La ventouse buccale est sous-terminal, les deux testicules situés en arrière des ovaires, sont profondément lobés, diagonaux, situés à proximité de l'extrémité postérieure (figure 66). *O viverrini* est morphologiquement semblable à *C sinensis*, mais légèrement plus petit et l'organisation du canal éjaculateur et de la vésicule séminale est différente.(282) Les vers adultes, qui sont hermaphrodites, peuvent vivre pendant de nombreuses années, voire des décennies dans les voies biliaires de l'hôte définitif et versent jusqu'à 200 œufs par jour, ces derniers ont une taille de 30 × 12 µm et sont légèrement plus étroits et plus régulièrement ovoïdes que chez *Clonorchis sinensis*.

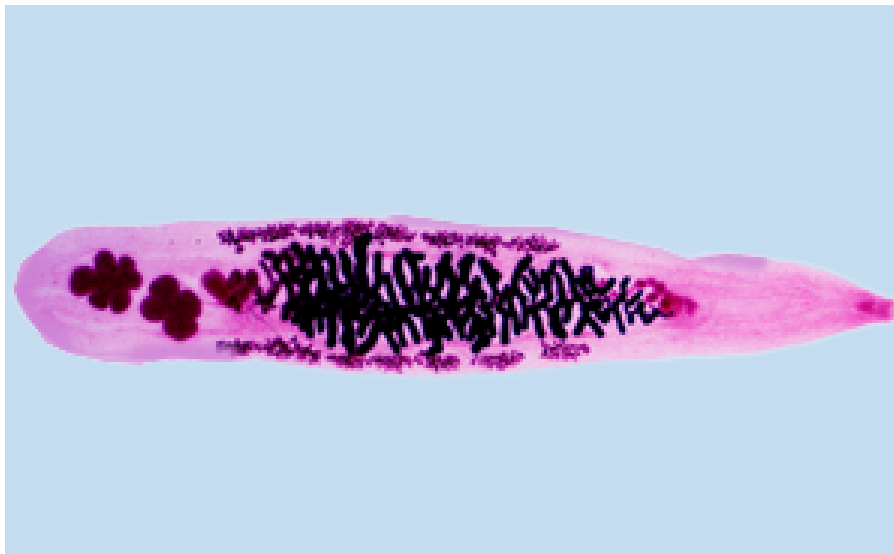


Figure 66 : *Opisthorchis viverrini* (283)

b. Épidémiologie :

b.1. Répartition géographique :

L'opisthorchiasis causé par *O.viverrini* constitue un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays d'Asie du sud-est, en particulier la Thaïlande qui est le pays le plus endémique pour ce parasite, il se voit également en Laos, Cambodia et Vietnam (figure 67). On estime globalement que 10 millions de personnes sont infectés par ce parasite.(6)

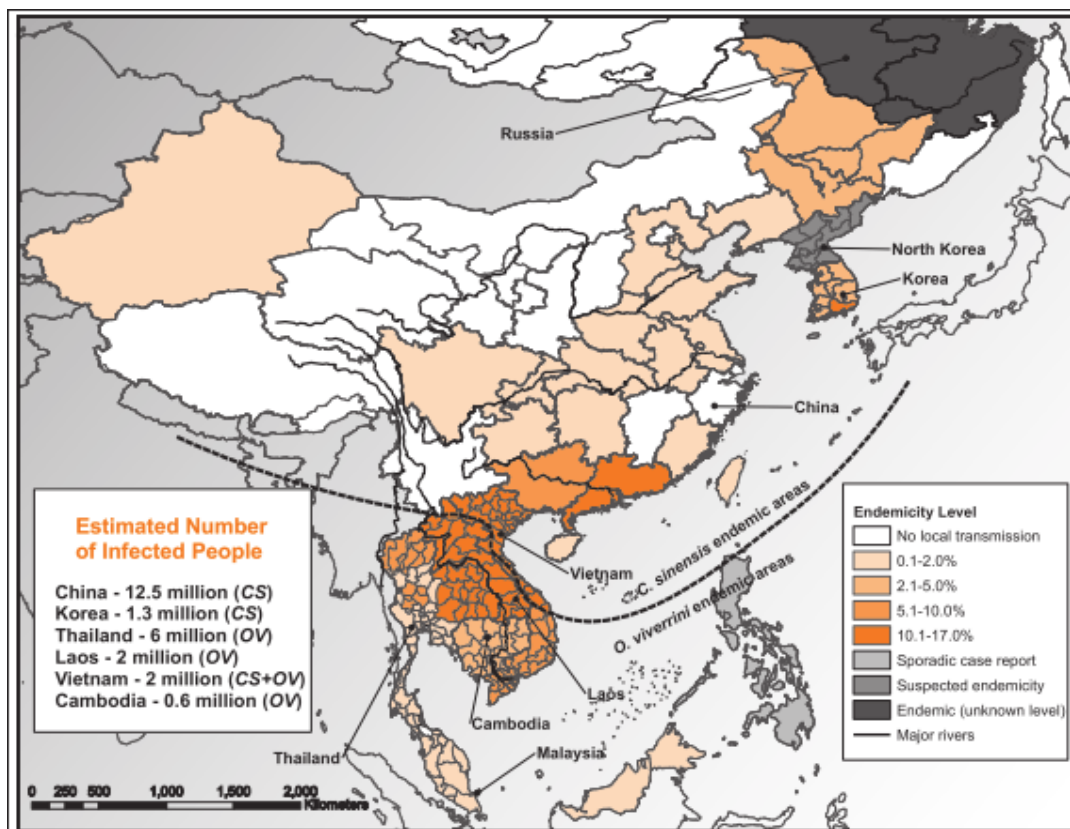


Figure 67 : distribution géographique de l'infection par *O. viverrini* en Thaïlande, au Laos, au Cambodge, en Malaisie et dans la partie méridionale du Vietnam.(6)

b.2. Réservoir du parasite :

Idem que celui du *C.sinensis*.

b.3. Le cycle évolutif :

Idem que celui du *C.sinensis*.

c. Les manifestations cliniques :(267)

Sont également similaire à ceux de la clonorchiose, du moment que les deux parasites ont les même organes cibles : les vois biliaires intra-hépatiques, rarement, dans les vois biliaires extra-hépatique, la vésicule biliaire et même le canal pancréatique.

La plus part des infections sont asymptomatique, sinon des symptômes non spécifiques peuvent survenir : dyspepsie, douleur abdominale, trouble du transit.

Dans les infections chroniques, les symptômes peuvent être plus sévères, et l'hépatomégalie et la malnutrition peuvent être présentes. Dans de rares cas, la cholangite, la cholécystite et le cholangiocarcinome peuvent se développer.

La gravité de la pathologie semble être associée à la fois à l'intensité et à la durée de l'infection.

d. *L'Opistorchis viverrini* et cancer :

Selon le CIRC *L'Opistorchis viverrini* est associé à deux cancers : le cholangiocarcinome et le carcinome hépatocellulaire.(25)

Les mécanismes oncogéniques du développement du cholangiocarcinome sont similaires au *C.sinensis*, ils sont multifactorielles, ont un rôle principalement promoteur et sont résumés dans la figure 68. (284)

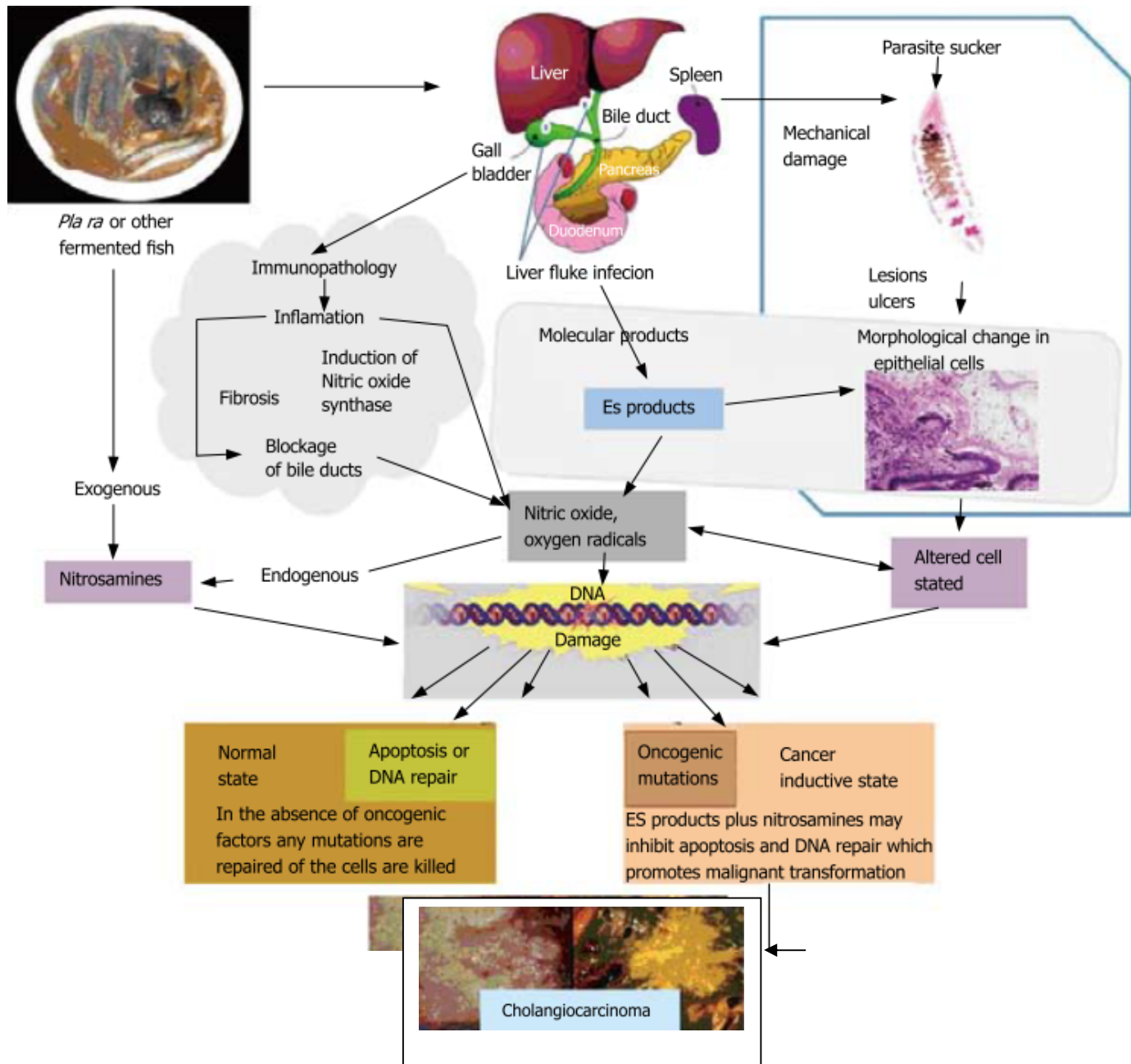


Figure 68: Mécanismes d'oncogénèse dans le développement des cholangiocarcinomes associés à *l'Opisthorchis viverrini*. ES : excretory-secretory : substances produites par le parasite.(284)

V. LES MOYENS DE PREVENTION :

La fréquence et la gravité des cancers rattachés aux agents infectieux, leurs mécanismes oncogènes complexes, et leur facilité de transmission dans la population, soulèvent la question suivante: peut-on prévenir ou guérir les infections oncogènes ?

La réponse est heureusement affirmative, la plupart des cancers liés aux infections sont évitables par des mesures de prévention, et/ou accessibles à des traitements préventifs et curatifs.(32) le tableau résume les différentes mesures de prévention disponibles pour les agents infectieux en cause.

Agents cancérigènes	Contribution de l'infection aux cancers	Elimination de l'infection	Prévention de l'infection	Remarques
Parasites : Schistosoma haematobium Opistorchis viverrini Clonorchis sinensis	~ 0,8%	Chimiothérapie curative	possible	Réinfection possible après élimination
Bactérie : Helicobacter pylori	~ 35%	Antibiotiques	—	Réinfection possible après élimination
Virus : VHB* HR-HPV* EBV HHV-8 Merckel Polyomavirus VHC HTLV-1 VIH 1 et 2	~38,4% ~25,6%	Chimiothérapie efficace contre le VHC. Réduction de la charge virale dans l'infection à VIH.	*Vaccination possible Vaccin contre EBV en cours Eviction de l'allaitement maternel (l'HTLV-1)	Protection de longue durée

Tableau 18: Les principaux moyens de prévention des infections associées au cancer.(22)

V.1. Les niveaux de prévention :

La prévention peut être appliquée à trois niveaux différents, schématisés dans la figure 68, en fonction des différentes étapes du processus de carcinogenèse et de la masse tumorale. L'application de l'ensemble de ces mesures préventives permettrait de prévenir approximativement un cancer sur cinq chez l'homme. (285)

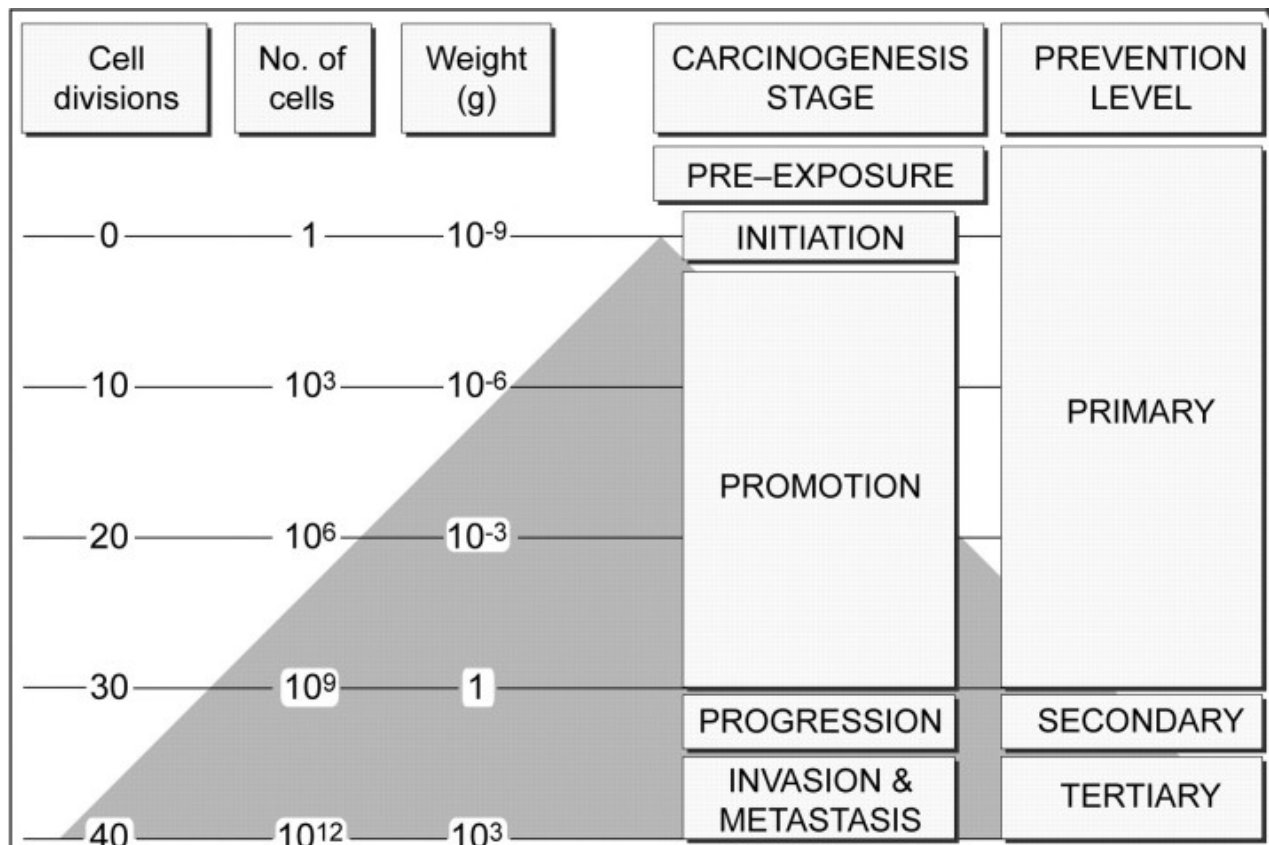


Figure 68 : Les différents niveaux de prévention du cancer par rapport à la croissance de la masse tumorale et aux étapes du processus d'oncogenèse. La zone triangulaire grise représente, à une échelle logarithmique, la croissance de la masse tumorale.(285)

- **la prévention primaire** s'adresse à des sujets apparemment en bonne santé dans le but de prévenir la survenue de la maladie permettant alors de réduire le risque de cancers pendant la période de pré-exposition ou pendant les stades d'initiation et de promotion de la tumeur. Plusieurs moyens sont disponibles dont l'utilisation de vaccins contre les pathogènes responsables, notamment les vaccins prophylactiques contre l'HPV et surtout le VHB qui présente d'excellents résultats en matière d'intervention de santé publique en termes de sécurité, d'efficacité et d'aptitude à atteindre les populations défavorisées.(286) Lorsqu'une infection est établie, une étape supplémentaire consiste à éliminer l'agent pathogène de l'organisme et à éviter l'évolution vers la persistance grâce à l'administration de traitements. Outre la mise en œuvre de ces mesures spécifiques, la prévention primaire doit tenir compte également des stratégies générales de prévention liées aux voies de transmission des infections.(285)

-Comme le montre la figure 68, en partant d'une seule cellule, le dédoublement de la population de cellules tumorales générera 10^9 cellules après 30 divisions. À ce stade, le poids de la tumeur peut être aux alentours de 1 g, et pour certains cancers c'est le moment idéal pour appliquer **la prévention secondaire** dont le but est alors de détecter les lésions précoces et de prévenir la progression de la maladie chez des patients en phase préclinique ou précoce. L'exemple paradigmatique est celui du cancer du col utérin associé à l'HPV accessible à un test de dépistage : le test Pap, ou frottis de Papanicolaou qui représente le plus ancien exemple de diagnostic précoce du cancer et le test de dépistage le plus largement utilisé dans la prévention secondaire du cancer.(287)

Si aucune des interventions préventives précédentes n'est effectuée, et qu'aucune régression spontanée n'est survenue (événement qui est toujours possible à un stade pré -cancéreux), le processus de carcinogenèse progresse et, dans 10 divisions seulement, de la 30ème à la 40ème division, la masse néoplasique croît de 1g à 1 kg. C'est le stade des invasions et des métastases, qui est la cible de **La prévention tertiaire**, s'adressant ainsi aux patients cancéreux, visant à prévenir les rechutes locales et les disséminations. Parmi les diverses méthodes préventives pouvant être utilisées à ces stades avancés, l'inhibition de l'angiogenèse est particulièrement prometteuse.(288) Un exemple pertinent est fourni par un cancer associé à une infection, notamment : le sarcome de Kaposi associé à l'infection à l'HHV8, qui est une tumeur fortement vascularisée avec un réseau dense et mal organisé, une caractéristique qui devrait le rendre particulièrement sensible aux agents antiangiogéniques, mais également aux inhibiteurs des métalloprotéinases et de la tyrosine kinase.(285)

V.2. La prévention primaire :

a. Contrôle de la transmission : (32)(21)(7)(289)(248)

La lutte contre les infections associées au cancer passe par la limitation de leur transmission, réalisable pour la majorité des agents pathogènes en cause :

- La transmission parentérale des virus oncogènes lors de contact avec du sang contaminé ou de transplantation d'organe est prévenue par Le dépistage systématique des donneurs de sang et d'organe, l'utilisation de matériel médical stérile, la lutte contre la toxicomanie aux drogues intraveineuses....

- Les rapports sexuels protégés, la fidélité conjugale, la limitation du nombre de partenaire et l'éviction des pratiques sexuelles à risques permet de limiter considérablement le risque de transmission sexuelle de l'HIV, l'HBV, l'HTLV, l'HPV et éventuellement le VHC.
- L'éviction de l'allaitement des nourrissons nés de mères HTLV ou HIV séropositives est indiquée chaque fois que possible.
- Pour la bilharziose, la prévention primaire repose sur l'éducation sanitaire et les préventions de la contamination des plans d'eau par les matières fécales et les urines, l'amélioration du niveau de vie, l'accès à l'eau potable et à titre individuel l'éviction strict de baignades en eaux douces ou saumâtres stagnantes. D'autres mesures préventives doivent être entreprises notamment la lutte contre les mollusques vecteurs, le point le plus vulnérable de la chaîne épidémiologique, par les molluscicides ou par des méthodes écologiques comme l'assèchement périodique des canaux d'irrigation, la destruction des végétaux dont se nourrissent les mollusques. L'utilisation de mollusques compétiteurs des hôtes intermédiaires ou de prédateurs. La prophylaxie des douves du foie asiatiques repose principalement sur l'éducation sanitaire visant à changer les habitudes alimentaires.

b. La vaccination :

Le VHB et l'HPV ont une possibilité de prophylaxie par l'intermédiaire de la vaccination, celle-ci peut constituer de façon rétrospective une preuve de causalité entre infection et cancer, tout en gardant à l'esprit, qu'avec un intervalle souvent long entre les deux ; les conséquences éventuelles de la vaccination sur l'incidence d'un cancer ne sont analysables qu'avec délai.

b.1. La vaccination contre le VHB :

Un vaccin contre l'hépatite B existe depuis 1981, il est réservé aux personnes à risque. En 1992, l'OMS a recommandé d'introduire la vaccination universelle contre l'hépatite B dont les effets bénéfiques ont pu être mesurés par la diminution de l'incidence du cancer du foie à Taiwan : réduction de 75 % de l'incidence du CHC de l'enfant à Taiwan (290), il s'agit du premier vaccin préventif contre le cancer.(93)(111)

Cette vaccination consiste en l'injection de l'antigène HBs (de 10 à 40 µg), qui dans La première génération de vaccins était d'origine plasmatisque ; actuellement l'antigène HBs vaccinale est sous forme de protéines recombinantes fabriquées à partir de levures. Le sujet vacciné développe une réponse immunitaire unique anti-HBs neutralisante lorsque le taux sérique d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 UI/ml.(111)

Au Maroc , la vaccination contre l'hépatite B a été introduite dans le cadre du programme nationale d'immunisation depuis 1999(291), Le calendrier vaccinal recommande la vaccination systématique de tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans selon un schéma vaccinal de trois injections intramusculaires qui respecte un intervalle d'au moins 1 mois avant la seconde injection et compris entre 5 et 12 mois entre la seconde et la troisième injection. Chez les enfants nés de mère porteuse chronique du VHB, la vaccination doit impérativement être réalisée dans les 12 à 24 premières heures après la naissance, associée à des immunoglobulines anti-HBs (administrés à l'opposé du site de vaccination), permettant ainsi de réduire efficacement le risque de transmission périnatale de ce virus à l'enfant. Il faut cependant rappeler l'importance de cette vaccination même chez les patients atteints d'une hépatite C ou d'une cirrhose.

L'impact sur la santé publique d'une vaccination universelle contre l'hépatite B des nouveau-nés devrait être impressionnant dans le futur, l'évolution se fera vraisemblablement vers une très nette régression des maladies chroniques du foie et du CHC liés au VHB. En effet en mai dernier, l'assemblée mondiale de la Santé a adopté la première stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021. Qui vise à éliminer l'hépatite virale B des problèmes de santé publique, ce qui est résumé dans les cibles mondiales demandant de réduire de 90% le nombre des nouveaux cas et de 65 % le nombre des décès dus à l'hépatite virale d'ici à 2030.(102)

b.2. La vaccination contre l'HPV:

En 2006, les vaccins anti-papillomavirus apparaissaient comme la solution pour enfin "éradiquer" le cancer du col de l'utérus et représentaient un formidable espoir de maîtriser et de contrôler la majorité des pathologies liées à l'HPV.(139)

Il s'agit de vaccins recombinants reposant sur l'immunogénicité de la glycoprotéine L1 (qui s'auto-assemble sous forme de pseudo-particules virales VLP) et induit la production de hauts titres d'anticorps neutralisants contre des épitopes conformationnels de la protéine de capsid L1 de l'HPV, titres plus élevés que ceux retrouvés après une infection naturelle. (142)

Deux laboratoires ont développé ce vaccin protégeant les femmes contre les infections causées par certains types du virus et annoncent une protection vaccinale de 100 % sur des femmes non infectées. il s'agit du :

- Gardasil®, vaccin VLP recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18, permettant de protéger à la fois contre le cancer du col de l'utérus (HPV 16 et 18) et contre les condylomes acuminés (HPV 6 et 11, impliqués dans 90 % des condylomes), développé par Merck & Co et commercialisé en Europe par Sanofi Pasteur MSD. (142)

- Cervarix®, vaccin recombinant bivalent, dirigé uniquement contre les HPV 16 et 18, ciblant la protection contre le cancer du col utérin, développé par GlaxoSmithKline (GSK).(139)

L'efficacité de ces deux vaccins est comparable pour l'HPV 16 et 18.(292) La réponse immunitaire à long terme semble se maintenir, mais la persistance de cette réponse dans le temps reste inconnue. Enfin, la nécessité d'un rappel n'a toujours pas été établie et laisse encore des interrogations pour l'avenir. (139)

La différence principale entre les deux vaccins provient de l'adjuvant utilisé dans Cervarix®. En effet, le ASO₄ semble renforcer l'intensité de la réponse immunitaire ainsi que la stimulation des lymphocytes B mémoires, susceptibles de jouer un rôle au long cours même en l'absence d'anticorps sériques.(139)

Cependant, les études sur les effets thérapeutiques et secondaires des vaccins anti-HPV ne couvrent actuellement qu'une petite période, encore trop courte pour garantir leur efficacité à long terme. Il faudra attendre plusieurs années pour avoir un recul suffisant permettant d'analyser la réelle efficacité des vaccins sur l'apparition de cancer du col chez les jeunes filles ayant été vaccinées ainsi que sur les autres cancers associés à ce virus(70)(293)

À l'heure actuelle, des campagnes de vaccinations anti-HPV HR sont proposées aux jeunes filles avant toute contamination dans le cadre de la prévention du cancer du col de l'utérus. (158).

Aux États-Unis et au Canada, le CDC recommande depuis 2012 une extension de l'indication de vaccination aux jeunes garçons (vers 11–12 ans, avant le premier rapport sexuel). C'est la constatation de l'augmentation croissante (évocation par certains d'une pandémie) du cancer de l'oropharynx lié à l' HPV et du cancer de l'anus qui a fait modifier les indications de prescriptions de ces vaccins. (88) Ainsi leur impact pourrait être encore plus important pour la prévention des carcinomes des

VADS que pour celle du cancer du col de l'utérus, où les deux génotypes 16 ou 18 ne sont retrouvés que dans 70 % des cas. À noter cependant qu'il a été démontré que ces vaccins pouvaient protéger contre des infections par l'HPV de sous-types absents dans les vaccins, c'est la protection croisée (cross-protection) (294)

Toutefois, la vaccination n'est pas efficace sur des lésions préexistantes HPV+ (le nombre de personnes infectées par des HPV oncogènes dans le monde est estimé à plus de 500 millions)(142) d'une part, et d'autre part la problématique demeure son coût : au Maroc le vaccin revient pour les 3 doses à 4500 Dirhams, ce qui le rend peu accessible dans les PMD, là où pourtant la prévalence du cancer est forte.(70)

b.3. Les vaccins du futur :

Ces deux exemples de vaccination doivent inciter au développement de ce type de stratégie pour les autres agents infectieux. Si les recherches pour les virus à ARN, comme le VHC et le VIH, hautement variables, n'ont toujours pas abouti ; celles pour les herpès virus sont en cours d'étude en particulier le vaccin anti-EBV.(295)

Quant au HHV-8 et au HTLV-1 les avancées sont insuffisantes, même si la population qui en bénéficierait est bien ciblée(296).

La mise au point d'une vaccination pour l'HPV n'est pas obtenue à ce jour mais pourrait concerner les jeunes enfants et la population à incidence élevée d'infection et de cancer.(21)

VI.3. La prévention secondaire :

La prévention des cancers passe également par le dépistage et le traitement précoce de ces infections, permettant ainsi de limiter leur effet oncogène direct d'une part et l'inflammation chronique qu'ils induisent d'autre part. La majorité des agents infectieux responsables sont accessible au dépistage et au traitement spécifique :

-Les hépatite virales : le dépistage de l'hépatite B repose sur la recherche de l'Ac anti-HBc, Ag HBs et Ac anti- HBs (297).et La détection des Ac anti-VHC pour l'hépatite C (238) ,le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les personnes à risque se fait par échographie et dosage de l'alphafœtoprotéine.(96)

-Le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le FCU frottis cervico-utérin, qui doit être réalisé régulièrement chez toutes les femmes, et toute lésion objectivée doit être traitée et surveillée (139), l'avènement de la vaccination ne doit en aucun cas remplacer ce dépistage, au contraire, c'est de l'association dépistage-vaccination que l'on va tirer un bénéfice individuel et collectif important. Ce dernier devra être poursuivi tout au long de la vie de la femme puisque la vaccination n'est en principe efficace que sur l'HPV- 16 et -18 :responsable seulement de 70% des cancers du col.(139)(293)

-Le dépistage des parasites concernés repose essentiellement sur la mise en évidence des œufs au niveau des selles et urines pour les schistosomiasis ainsi qu'au niveau du liquide duodénal et des selles pour les *Opistorchiidae*, le traitement de référence contre ces parasites est le Praziquantel, il est efficace, sûr, et ne coûte pas cher; utilisé également en chimioprophylaxie de la bilharziose. Même si des réinfections sont possibles après le traitement, le risque de développer une forme grave est diminué, voire annulé lorsque le traitement est initié dans l'enfance. (248)

-Le test respiratoire à l'urée C13 ainsi que la sérologie bactérienne apparaissent comme les meilleurs tests indirects pour le diagnostic initial de l'infection à HP (298)(299). Son éradication fait diminuer d'un tiers le risque de cancer de l'estomac, surtout si l'éradication est réalisée à une phase précoce, chez un patient ayant une atrophie légère, avant le stade de métaplasie intestinale. En dehors des lésions précancéreuses, il est recommandé de traiter HP après résection gastrique partielle pour cancer (en prévention d'une récurrence), en cas d'antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré (risque multiplié par 2 à 3) et en cas de traitement par inhibiteur de la pompe à protons au long cours. Le traitement combine antibiotiques et antisécrétoire. (21)

-Les déficits immunitaires, primitifs ou secondaires, sont parfois associés à des tumeurs viro-induites ou non. L'arrêt des agents immunosuppresseurs peut parfois faire régresser un lymphome induit, c'est le cas des lymphoproliférations associées à l'EBV. (300)

-Chez le patient infecté par le VIH, une stratégie alliant prévention et dépistage des tumeurs (anuscopie avec frottis anal, dépistage et traitement des co-infections, particulièrement des hépatites virales) et restauration d'une immunité avec indétectabilité de la charge virale s'impose, le traitement antirétroviral standard consiste à associer au moins 3 médicaments antirétroviraux. (164)

-Dans le CNP où l'EBV est toujours présent, les titres d'anticorps IgG et IgA anti-VCA et anti-EA chez les sujets à risque ou atteints de NPC infra clinique sont très élevés avant même l'apparition des signes cliniques du cancer, ce qui rend cette sérologie très intéressante pour le dépistage précoce des tumeurs dans les pays à forte endémie et plus récemment, la quantification de l'ADN viral sérique est apparue comme complémentaire au dépistage sérologique. Ces marqueurs sont également intéressants pour le suivi des malades car ils diminuent souvent lors des rémissions et leurs réaugmentations après la fin du traitement est en faveur d'une récurrence locale ou métastatique. La recherche des ARN messagers BART1 dans la salive pourrait également améliorer le diagnostic de ces cancers (301)(302).

V.4. La prévention tertiaire :

Après le développement du cancer, des interventions restent encore possible, on en cite :

-Les vaccins thérapeutiques sont une voie particulièrement intéressante en cas d'oncogènes viraux bien identifiés, constituant des cibles privilégiées. Certains sont en essais avec les protéines E6 et E7 de l'HPV et les antigènes de latence pour l'EBV (303).

-Les lymphomes associés à l'EBV, notamment ceux comportant des programmes de latence de type 3 exprimant de nombreuses protéines, pourraient bénéficier de stratégie d'immunothérapie adaptative et consiste à utiliser des anticorps monoclonaux anti-cellules B (rituximab anti-CD20) éventuellement couplés à de la chimiothérapie, et/ou faire de l'immunothérapie adoptive avec transfert de CTL dont l'efficacité est liée à la latence III. Rituximab et transfert de CTL sont actuellement utilisés à titre préventif ou curatif, en particulier dans les greffes de moelle avec injection de lymphocytes cytotoxiques spécifiques de l'EBV.(304)(52)

-Concernant le lymphome du MALT confiné à la paroi gastrique (stade I à IIe), le traitement de l'HP entraîne une rémission prolongée dans la majorité des cas : 78 % de réponse complète avec risque de rechute de 2 % par an nécessitant un suivi endoscopique régulier.(305) Les bas grades qui ne répondent pas au traitement ont souvent une translocation t(11,18) correspondant à une fusion des gènes AP12-MALT1. Une réponse est parfois observée dans les hauts grades, ce qui motive la proposition systématique d'une éradication de l'HP. L'intérêt d'une éradication à une large échelle est discuté mais les risques ne sont actuellement pas bien évalués. (284)

- Les autres lymphomes du MALT associés à une infection chronique virale (VHC) peuvent également bénéficier d'un traitement antiviral (VHC).(306)

- La leucémie/lymphome T liée à l'HTLV-1 a un pronostic redoutable, malgré l'apport des thérapeutiques antirétrovirales (Rétrovir® et interféron). Des thérapies ciblées utilisant un mécanisme non immunologique devraient aussi pouvoir être développées.

- L'inhibition des voies d'activation des virus oncogéniques (par exemple NFκB, PI3kinase, EGFR, PKC pour l'EBV) par de petites molécules est en cours d'étude.(307)



Conclusion



La part des infections dans le développement des cancers est non négligeable, si le CIRC a identifié jusqu'à ce jour 11 agents biologiques associés à certains cancers, d'autres agents pathogènes pourraient être carcinogènes pour l'homme, et les agents déjà identifiés pourraient participer au développement de cancers autres que ceux déjà connus.

Les mécanismes oncogènes de ces infections sont complexes et variés et certains restent encore à élucider, toutefois ils ont en commun la longue période de temps entre la primo-infection et la survenue de cancer.

Helicobacter pylori, virus de l'hépatite B et C, ainsi que l'HPV sont responsables de presque 91% des cas de cancer associés aux infections à travers le monde, correspondant respectivement au cancer de l'estomac, du foie et du col utérin.

La proportion de cancers imputables aux agents infectieux est plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays développés. Environ un quart de tous les cancers survenant dans les pays en développement dont fait parti le Maroc, sont attribuables à des agents infectieux.

Leur prévention et leur éradication représentent les outils clés pour combattre les cancers qui leur sont associés, des réductions significatives de la survenue de nouveaux cas sont actuellement réalisables et, dans de nombreux cas, abordables grâce aux différentes mesures de Prévention, en particulier la vaccination qui est efficace contre l'hépatite B et probablement l'HPV.

Enfin, les cliniciens et les professionnels de la santé publique devraient mieux apprécier l'association infections et cancer afin d'appuyer la mise en œuvre de ces stratégies de prévention disponibles en particulier dans les pays en voie de développement.



Résumés

RESUME

Titre : Les causes infectieuses du cancer : physiopathologie et moyens de prévention

Auteur : AJHOUN Intissar

Mots clés : Cancer, infections, oncogenèse directe, oncogenèse indirecte, prévention.

Les infections sont une cause importante de cancer, représentant environ 16 % des cas. Actuellement onze agents infectieux ont été classés carcinogènes avérés du groupe I par l'organisation mondiale de la santé.

Quatre de ces agents (*Helicobacter pylori*, virus des hépatites B et C et certains papillomavirus humains) sont responsables de 95 % des cas de cancers attribuables aux infections. Les autres agents en cause sont : le virus de l'immunodéficience humaine, le virus T-lymphotropique humain, Le virus d'Epstein-Barr, L'herpèsvirus humain type 8, *Schistosoma haematobium*, *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*.

Les mécanismes oncogéniques sont multiples, soit directs via notamment certaines protéines microbiennes oncogènes, soit indirects par le biais d'une inflammation chronique ou d'une immunodépression viro-induite. Ces cancers associés sont de nature et de localisations différentes, le plus souvent en fonction de l'organe cible de l'agent en cause. Ils présentent aussi des caractères épidémiologiques particuliers tels leur répartition géographique.

Heureusement, la majorité de ces cancers sont accessibles aux mesures de prévention primaire, à titre d'exemple la vaccination pour le virus de l'hépatite B et certains papillomavirus humains. A défaut, des mesures de prévention secondaire et tertiaire permettraient également le contrôle de la maladie. L'application de ces stratégies permet de prévenir approximativement un cancer sur cinq.

ABSTRACT

Title: Infectious causes of cancer: physiology and means of prevention

Author: AJHOUN Intissar

Keywords: Cancer, infections, direct oncogenesis, indirect oncogenesis, prevention

Infections are an important cause of cancer, accounting for about 16% of cases. Currently, eleven infectious agents have been classified as carcinogens group I by the World Health Organization

Four of these agents (*Helicobacter pylori*, hepatitis B and C viruses and some human papillomaviruses) are responsible for 95% of cases of cancers attributable to infections. The other agents involved are human immunodeficiency virus, human T-lymphotropic virus, Epstein-Barr virus, human herpesvirus type 8, *Schistosoma haematobium*, *Opistorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*.

Oncogenic mechanisms are multiple, either directly via certain oncogenic microorganisms proteins, or indirectly through chronic inflammation or by a viro-induced immunosuppression. These associated cancers are of a different nature and localization, most often depending on the targeted organ of the agent. They have also particular epidemiological characteristics such as their geographical distribution.

Fortunately, the majority of these cancers are accessible to primary prevention measures, such as vaccination for hepatitis B virus and some human papillomaviruses. Failing this, secondary and tertiary prevention measures would also make it possible to control the disease. By applying these strategies, approximately one in five cancers can be prevented.

ملخص

العنوان: التعففات المسببة للسرطان: فيزيولوجيتها وطرق الوقاية منها

الكاتبة : أجمعون إنتصار

الكلمات الرئيسية: السرطان، التعففات ، التسرطن المباشر، التسرطن الغير المباشر، الوقاية

التعففات سبب أساسي للسرطان، حيث تمثل نسبة 16 في المائة من الحالات. وتم حاليا تصنيف 11 عاملا تعفنيا من قبل المنظمة العالمية للصحة كمسرطنات مؤكدة من المجموعة 1.

أربعة جراثيم مسئولة عن 95% من حالات السرطان الناجمة عن التعففات، و اللواتي هن : فيروس الورم الحليمي البشري، التهاب الكبد ب و س، الملوية البوابية. و هناك جراثيم أخرى متورطة، و هي: فيروس نقص المناعة البشرية، فيروس الهربس البشري 8 ، فيروس ت اللمفاوي البشري، فيروس إيدز، فيروس بار، البلهارسيا البولية، متفرع الخصية الصيني ومتأخر الخصية الزبادي.

و الآليات المسرطنة عديدة، سواء كانت مباشرة عن طريق بعض البروتينات الجرثومية المسرطنة، أو غير مباشرة بواسطة إلتهاب مزمن أو نقصان المناعة المسبب بالفيروسات. و هذه السرطانات الناتجة لها طبيعة و مواضع مختلفة ، و ذلك غالبا بحسب العضو المستهدف و العامل المسبب. كما أن لها خصائص وبائية خاصة كتوزيعها الجغرافي مثلا..

و لحسن الحظ، فإنه يمكن لوسائل الوقاية الأولية أن تشمل معظم هذه السرطانات، كالتلقيح بالنسبة لفيروس التهاب الكبد ب و بعض فيروسات الورم الحليمي على سبيل المثال. و إن فشلت هذه الوسائل، فهنالك وسائل وقاية ثانوية و ثالثية تمكن أيضا من التحكم في المرض. و يسمح تطبيق هذه الإستراتيجيات من الوقاية من سرطان واحد من أصل خمسة تقريبا



Bibliographie

1. OMS | Cancer. WHO. World Health Organization 2015.
2. Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Jan 22];13(6):607–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512701377>
3. Epstein MA. Historical background. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2001 Apr 29 [cited 2017 Jan 18];356(1408):413–20. Available from: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2000.0774>
4. A. Mammette. *VIROLOGIE MEDICALE*. LYON PU DE, editor. LYON: Azay; 2002. 131 p.
5. Kumar P, Murphy FA. Who is this man? Francis Peyton Rous. *Emerg Infect Dis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2013 Apr [cited 2017 Jan 18];19(4):661–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751005>
6. IARC. Biological Agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100B:1–443.
7. Zur Hausen H. *Infections Causing Human Cancer*. WILEY-VCH. Germany; 2006.
8. White MK, Pagano JS, Khalili K. Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. American Society for Microbiology; 2014 Jul [cited 2017 Jan 18];27(3):463–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982317>
9. Huraux J-M. *Traité de virologie médicale*. 2003. p. 699.
10. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. NIH Public Access; 2009 May [cited 2017 Jan 19];49(5 Suppl):S56-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399807>

11. Gessain A. VIRUS ET CANCERS une introduction. [cited 2017 Jan 7]; Available from: http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/3_A_Gessain_Virus_cancers.pdf
12. Nour NM. Cervical cancer: a preventable death. Rev Obstet Gynecol [Internet]. MedReviews, LLC; 2009 [cited 2017 Jan 19];2(4):240–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20111660>
13. HTLV-I : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cited 2017 Jan 19]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/htlv-i>
14. Ferrand J. Helicobacter pylori dans un modèle de carcinogénèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. 2009;
15. Moore PS, Chang Y. Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology. Nat Rev Cancer [Internet]. NIH Public Access; 2010 Dec [cited 2017 Jan 19];10(12):878–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102637>
16. Rejeb A Ben. Sarcome de Kaposi digestif primitif avec lymphocytopenie CD4 idiopathique, VIH négatif, HHV8 positif. Mohamed Riadh BOUALI. (12211223).
17. Girard C, Guillot B. Carcinome à cellules de Merkel : prise en charge actuelle Merkel cell carcinoma: Current care. 2010;137:402–7.
18. IARC Monographs - Agents Classés par les *Monographies* du CIRC, Volumes 1–117 [Internet]. [cited 2017 Jan 19]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/>
19. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 Jan 19];10(4):321–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>
20. Monographies du CIRC. Classification du CIRC | Cancer et environnement [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 29]. Available from: <http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>

21. Gisserot O, Romeo E, Boudin L, Tsitsi Nding Tsogou P, Abed S, Bladé J-S, et al. Peut-on prévenir ou guérir les cancers d'origine infectieuse ? *La Rev Médecine Interne* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;35(4):259–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866313011296>
22. Zur Hausen H, de Villiers E-M. Reprint of: Cancer “Causation” by Infections- Individual Contributions and Synergistic Networks. *Semin Oncol* [Internet]. Elsevier; 2015;42(2):207–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843727>
23. Médicale institut national de la santé et de la recherche. Critères de causalité.
24. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research : principles and quantitative methods*. John Wiley & Sons; 1982. 529 p.
25. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Heal Organ [Internet]. 2014;1–2. Available from: <http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>
26. Gessain A. Virus oncogènes chez l'homme. *Médecine thérapeutique*. 2001;6(10):826–36.
27. Laude H. Le polyomavirus de Merkel : un polyomavirus oncogène chez l'homme. *Virologie*. 2014;18(1):34–49.
28. Houben R, Shuda M, Weinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, et al. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol* [Internet]. 2010;84(14):7064–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444890> <http://jvi.asm.org/content/84/14/7064.full.pdf> <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02400-09>
29. Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel Cell Polyomavirus: A Newly Discovered Human Virus with Oncogenic Potential. *Virology* 2013 January 5; 435(1) 118–130. 2013;
30. Schrama D, Becker JC. Merkel cell polyomavirus. *Curr Cancer Res*. 2012;8(Mcv).
31. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden

- of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier; 2012 Jun 1 [cited 2016 Oct 6];13(6):607–15. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204512701377/fulltext>
32. Risques de cancer suite infection, virus, bactérie, parasite | Cancer et environnement [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: <http://www.cancer-environnement.fr/370-Infections-et-cancer.ce.aspx>
 33. de Martel C, Plummer M, Franceschi S. Infections causing cancers: world burden and potential for prevention. *Public Heal Forum* [Internet]. Elsevier Srl; 2014;22(3):12.e1-12.e4. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/pubhef.2014.22.issue-3/j.phf.2014.07.003/j.phf.2014.07.003.xml>
 34. Martel C De, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008 : *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2008;13(6):607–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
 35. Hausen H Zur. The search for infectious causes of human cancers: Where and why (Nobel Lecture). *Angew Chemie - Int Ed* [Internet]. 2009;48(32):5798–808. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2009.06.001>
 36. Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70.
 37. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
 38. Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: A cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;15(3):266–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.011>
 39. zur Hausen H, Epstein MA, Achong BG, Barr YM, Burkitt D, Henle G, et al. Viruses in human cancers. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier; 1999 Aug [cited 2017 Jan 18];35(8):1174–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804999001136>

40. White E. Life, death, and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2017 Jan 18];10(1):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8557188>
41. Pommier Y, Kohn KW. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *médecine/sciences* [Internet]. EDK; 2003 Feb 15 [cited 2017 Jan 18];19(2):173–86. Available from: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2003192173>
42. Le rôle de la télomérase et des télomères dans l’immortalisation cellulaire.
43. M1 Siences T et I de la S. NF KappaB : Suppresseur de tumeur ou oncogène ? [Internet]. 2009 [cited 2017 Jan 18]. Available from: <http://projetmaster.bessonnet.info/pages/nfkb/intro.php>
44. McLaughlin-Drubin ME, Meyers J, Munger K. Cancer associated human papillomaviruses. *Curr Opin Virol* [Internet]. NIH Public Access; 2012 Aug [cited 2017 Jan 18];2(4):459–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658985>
45. Lin Z, Flemington EK. miRNAs in the pathogenesis of oncogenic human viruses.
46. Chai EZP, Siveen KS, Shanmugam MK, Arfuso F, Sethi G. Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *Biochem J* [Internet]. 2015;468(1):1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940732>
47. Gobert A, Spano JP. Cancer et immunodépression : de l'épidémiologie à la thérapeutique. *Oncologie*. 2015;17(9):390–6.
48. Gobert A, Mounier N, Lavole A, Poizot-Martin I, Spano JP. VIH et cancer: état des connaissances. *Bull Cancer* [Internet]. Elsevier; 2014;101(11):1020–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.2032>
49. Thompson MP, Kurzrock R, Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer Epstein-Barr Virus and Cancer. 2004;803–21.

50. Germe R, Baccard M, Seigneurin J, Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. Elsevier; 2011;8(4):1–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598\(11\)50125-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(11)50125-5)
51. Karrer U, Nadal D. Virus d ' Epstein-Barr et mononucléose infectieuse. 2014;14(11):226–32.
52. Amiel C. Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic. RFL Rev Francoph des Lab [Internet]. Elsevier; 2013;2013(456):47–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)72223-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72223-8)
53. Chang CM, Yu KJ, Mbulaiteye SM, Hildesheim A, Bhatia K. NIH Public Access. 2010;143(2):209–21.
54. Chang CM, Yu KJ, Mbulaiteye SM, Hildesheim A, Bhatia K. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. Virus Res [Internet]. NIH Public Access; 2009 Aug [cited 2017 Jan 31];143(2):209–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596032>
55. Thompson MP, Kurzrock R, Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr Virus and Cancer Epstein-Barr Virus and Cancer. 2004;10(713):803–21.
56. Saeed Ali A, Al-Shraim M, Musa Al-Hakami A, Jones IM. Epstein-Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. Open Virol J. 2015;9:7–28.
57. Pujals A, Gaulard P, Wiels J. Virus et cancers Propriétés oncogéniques du virus d'Epstein-Barr et pathologies malignes associées. 2013;
58. Masy E, Adriaenssens E, Auriault C, Coll J. La protéine oncogène LMP1 du virus d'Epstein-Barr : voies de signalisation et phénotypes associés. Virologie. 2002;6(5):379–90.
59. Longnecker R. Epstein-Barr virus latency: LMP2, a regulator or means for Epstein-Barr virus persistence? Adv Cancer Res [Internet]. 2000 [cited 2017 Jan 31];79:175–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10818681>

60. Howie D, Sayos J, Terhorst C, Morra M. The gene defective in X-linked lymphoproliferative disease controls T cell dependent immune surveillance against Epstein-Barr virus. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2000 Aug [cited 2016 Nov 14];12(4):474–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899030>
61. Yang X, Wada T, Imadome K-I, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, et al. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* [Internet]. BioMed Central; 2012 Feb 10 [cited 2016 Nov 14];3(1):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325832>
62. Young LS, Murray PG. Epstein–Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* [Internet]. 2003 Aug 11 [cited 2016 Nov 14];22(33):5108–21. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.onc.1206556>
63. Pierre Aubry P, Bernard-Alex Gaüzère Mise à jour D. Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés Actualités 2015. 2015;
64. Moormann AM, Snider CJ, Chelimo K. The company malaria keeps: how co-infection with Epstein-Barr virus leads to endemic Burkitt lymphoma. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Nov 15];24(5):435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885920>
65. Ribrag V, Camara-Clayette V, Bosq J, Vasstezky Y. Lymphome de Burkitt.
66. COHEN JHM, FISCHER E, KAZATCHKINE MD, LENOIR GM, LEFEVRE-DHLVINCOURT C, REVILLARD J-P. Expression of CR1 and CR2 Complement Receptors following Epstein-Barr Virus Infection of Burkitt’s Lymphoma Cell Lines. *Scand J Immunol* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 1987 Jun [cited 2016 Nov 15];25(6):587–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3083.1987.tb01085.x>

67. wikipedia. Lymphome de Burkitt [Internet]. [cited 2017 Jan 31]. Available from: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sp%C3%A9cial:Livre&bookcmd=download&collection_id=b899cb0e0ca098136c2dadff6ac873aa017e9af3&writer=r1&return_to=Lymphome+de+Burkitt
68. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2003 Mar [cited 2016 Nov 15];3(3):131–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614729>
69. Lymphome - Dasman Diabetes Institute [Internet]. Available from: <http://pop.dcrtd.org.kw/fr/cancer/lymphoma/lymphoma>
70. association lalla salma de lutte contre le cancer. Plan National De Prévention Et De Contrôle Du Cancer. Regist des Cancers la région du Gd Casablanca. 2010;Volume 2.
71. Harald zur Hausen. Infections Causing Human Cancer [Internet]. 2008 [cited 2017 Jan 31]. chapter : Gammaherpesvirinae p86 p. Available from: [https://books.google.co.ma/books?id=RXqkc6RVZOoC&pg=PA86&lpg=PA86&dq=+EBERNA+expression+in+a+nasopharyngeal+carcinoma+biopsy.+\(Illustration+courtesy+of+KwokWai+Lo,+Hong+Kong.\)&source=bl&ots=VPKQMIQuzw&sig=0HUZS36gQRSIK7uOKjrQ7edZ1KA&hl=fr&sa=X&redir_es](https://books.google.co.ma/books?id=RXqkc6RVZOoC&pg=PA86&lpg=PA86&dq=+EBERNA+expression+in+a+nasopharyngeal+carcinoma+biopsy.+(Illustration+courtesy+of+KwokWai+Lo,+Hong+Kong.)&source=bl&ots=VPKQMIQuzw&sig=0HUZS36gQRSIK7uOKjrQ7edZ1KA&hl=fr&sa=X&redir_es)
72. Birkenbach M, Tong X, Bradbury LE, Tedder TF, Kieff E. Characterization of an Epstein-Barr virus receptor on human epithelial cells. *J Exp Med* [Internet]. The Rockefeller University Press; 1992 Nov 1 [cited 2016 Nov 19];176(5):1405–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383386>
73. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, Mikata A, Nunomura M, Saitoh N, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol* [Internet]. American Society for Investigative Pathology; 1993 Oct [cited 2016 Nov 19];143(4):1063–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8214002>

74. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* [Internet]. 2000 Jun [cited 2016 Nov 19];118(6):1031–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10833477>
75. Ksiâa-Gouta F. Identification de nouveaux facteurs pronostiques dans les cancers gastriques. *Médecine thérapeutique*. 2015;21(3):250–9.
76. Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein- Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *Open Virol J* [Internet]. Bentham Science Publishers; 2015 [cited 2016 Nov 13];9:7–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862355>
77. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G, et al. Detection of Epstein-Barr virus in invasive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1999 Aug 18 [cited 2016 Nov 19];91(16):1376–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451442>
78. Meignin V, Galicier L. Hémopathies lymphoïdes et HHV-8 (human herpes virus 8). *Ann Pathol* [Internet]. 2009;29(5):376–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0242649809001965>
79. Janelle M. ROLES DES MEDIATEURS LIPIDIQUES DE L ' INFLAMMATION DANS LA TUMORIGÉNÈSE ASSOCIÉE AU VIRUS HUMAIN HERPÈS-8. 2013;
80. Gessain A. Herpèsvirus humain 8. Aspects virologiques, cliniques et épidémiologiques. *EMC - Mal Infect* [Internet]. Elsevier; 2005;2(4):163–77. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598\(05\)38749-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(05)38749-7)
81. Plancoulaine S, Gessain A. Aspects épidémiologiques de l ' herpèsvirus humain 8 (HHV-8) et du sarcome de Kaposi Epidemiological aspects of Human Herpesvirus 8 infection and of Kaposi ' s sarcoma. 2005;35:314–21.

82. Chandran B. Early Events in Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Infection of Target Cells. *J Virol* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2016 Dec 25];84(5):2188–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19923183>
83. Sunil M, Reid E, Lechowicz MJ. Update on HHV-8-Associated Malignancies. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. Springer; 2010 Mar [cited 2016 Dec 27];12(2):147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461118>
84. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases . Part 2 : pathogenesis , Castleman's disease , and pleural effusion lymphoma. 2002;2(June):344–52.
85. CISMeF.. Rouen University Hospital; Sarcome de Kaposi. Available from : <http://www.chu-rouen.fr/page/sarcome-de-kaposi>
86. Govender I, Motswaledi MH, Mabuza LH, Mabuza LH. A case report of the rapid dissemination of Kaposi's sarcoma in a patient with HIV. *African J Prim Heal Care Fam Med* [Internet]. 2013 Jan 24 [cited 2016 Dec 27];5(1):5 pages. Available from: <http://www.phcfm.org/index.php/phcfm/article/view/526>
87. Martin NN. Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin Hematol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Dec 28];40(2):ashem50013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704590>
88. Dourmishev LA, Dourmishev AL, Palmeri D, Schwartz RA, Lukac DM. Molecular genetics of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus-8) epidemiology and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Dec 28];67(2):175–212, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794189>

89. Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2002 May [cited 2016 Dec 28];2(5):281–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309902002633>
90. Lacoste V, Judde JG, Bestetti G, Cadranel J, Antoine M, Valensi F, et al. Virological and Molecular Characterisation of a New B Lymphoid Cell Line, Established from an AIDS Patient with Primary Effusion Lymphoma, Harbours Both KSHV/HHV8 and EBV Viruses. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2000 Jan [cited 2016 Dec 28];38(3–4):401–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10830748>
91. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Dec 28];17(3):785–820. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12852656>
92. Chadburn A, Hyjek E, Mathew S, Cesarman E, Said J, Knowles DM. KSHV-positive solid lymphomas represent an extra-cavitary variant of primary effusion lymphoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2016 Dec 28];28(11):1401–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15489644>
93. Kao J-H. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;29(6):907–17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691815001249>
94. Bowden DS. Chronic viral hepatitis and hepatitis B virus infection: stop the cancer. *Microbiol Aust* [Internet]. CSIRO PUBLISHING; 2013 Apr 9 [cited 2015 Nov 1];34(3):130. Available from: <http://microbiology.publish.csiro.au/?paper=MA13043>
95. De I, Anne I. Infections par le virus de l' hépatite B Table des matières. 2012;
96. Zoulim F, Kay a, Merle P, Trépo C. Virologie de l' hépatite B. *Virologie* [Internet]. Elsevier; 2014;9(14):1–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976\(06\)31599-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(06)31599-9)

97. Faou A Le. Livre - *Precis De Virologie Humaine* -. Doin. Doin, editor. france; 2012. 313 p.
98. Wang GH, Zoulim F, Leber EH, Kitson J, Seeger C. Role of RNA in enzymatic activity of the reverse transcriptase of hepatitis B viruses. *J Virol* [Internet]. 1994 Dec [cited 2016 Nov 24];68(12):8437–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525990>
99. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 2009 Oct [cited 2016 Dec 11];83(20):10538–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19640977>
100. Baha W, Foulous A, Dersi N, They-they TP, El alaoui K, Nourichafi N, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health* [Internet]. 2013 Jan 18 [cited 2016 Dec 1];13(1):50. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-50>
101. Harald zur Hausen, Causing I, Cancers H. *Infections Linked to Human Cancers* : In.
102. OMS | Hépatite B. WHO. World Health Organization; 2016;
103. De D, Sp PD, Cao Q, Souteneue JZ, Pr J, Pr PL, et al. Caractérisation Moléculaire Des Carcinomes Hépatocellulaires Liés Au Virus De L ' Hépatite B. 2014;(Paris 5):1–107.
104. Arzumanyan A, Reis HMGP V., Feitelson MA. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 Jan 24 [cited 2016 Dec 11];13(2):123–35. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrc3449>
105. Pol S, Mallet V, Fontaine H, Sogni P, Perret C, Terris B, et al. Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogénèse virale. *Hépatologie* [Internet]. Elsevier; 2010;5(4):1–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976\(10\)54306-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1976(10)54306-7)

106. Iloeje UH, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Chen C-J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 Dec 8];130(3):678–86. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508505022766>
107. Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease for the Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group*. *n engl j med*. 2004;35115.
108. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F, Simonetti RS, Cammà C, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2004 Nov [cited 2016 Dec 8];127(5):S35–50. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508504015938>
109. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* [Internet]. AlphaMed Press; 2010 [cited 2016 Dec 8];15 Suppl 4(Supplement 4):5–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115576>
110. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2016 Dec 11];52(4):594–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185200>
111. Soussan P, Pendeven C Le. *Virus de l' hépatite B*. 2016;(14200):1–11.
112. Brechot C, Kremsdorf D, Soussan P, Pineau P, Dejean a, Paterlini-Brechot P, et al. Hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC): molecular mechanisms and novel paradigms. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2010;58(4):278–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20667665>
113. Nault JC, Zucman-Rossi J. Genetics of hepatocellular carcinoma: The next generation. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2014;60(1):224–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.019>

114. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med.* 2000;248(3):171–83.
115. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2016;64(1):S84–101. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816001525>
116. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. National Academy of Sciences; 1999 Oct 26 [cited 2017 Jan 9];96(22):12766–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10535997>
117. Benabdellah Facultedemedecineetdepharmacie Fes U, Mohamed F. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L’HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C EXPERIENCE DESERVICE DE MEDECINE INTERNE HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNES (Aproposde97cas).
118. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function. In: *Current topics in microbiology and immunology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 9]. p. 113–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463199>
119. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2007 Jun 8 [cited 2017 Jan 9];5(6):453–63. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro1645>
120. OMS | Hépatite C. WHO. World Health Organization; 2016;
121. *Clinical Microbiology and Infection* ^a2011 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 17, 107–115 [Internet]. [cited 2017 Jan 9]. Available from: https://www.escmid.org/escmid_publications/clinical_microbiology_and_infection_cmi/

122. Benouda A, Boujdiya Z, Ahid S, Abouqal R, Adnaoui M. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathol Biol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Jan 9];57(5):368–72. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0369811408001818>
123. Dalibon P. L'infection par le virus de l'hépatite C. *Actual Pharm*. 2016;55(552):18–20.
124. Pawlotsky J, Chevaliez S, McHutchison JG. The Hepatitis C Virus Life Cycle as a Target for New Antiviral Therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2007 May [cited 2017 Jan 9];132(5):1979–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17484890>
125. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2017 Jan 9];51(1):31–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756144>
126. Maillard E. EPidEMiologie, Histoire Naturelle Et PathogénéSe Du Carcinome HéPatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie*. 2011;15(1):3–6.
127. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* [Internet]. 1998 Sep [cited 2017 Jan 9];4(9):1065–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9734402>
128. Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, et al. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* [Internet]. 2002 Sep 2 [cited 2017 Jan 9];196(5):641–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208879>
129. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* [Internet]. 1995 Jun [cited 2017 Jan 9];69(6):3893–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745741>

130. Gale M, Kwieciszewski B, Dossett M, Nakao H, Katze MG. Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of the PKR protein kinase. *J Virol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2017 Jan 9];73(8):6506–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400746>
131. Jeong SW, Jang JY, Chung RT. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2012;18(4):347. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3540370&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
132. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2017 Jan 10];61(11):4365–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11389061>
133. Fukutomi T, Zhou Y, Kawai S, Eguchi H, Wands JR, Li J. Hepatitis C virus core protein stimulates hepatocyte growth: Correlation with upregulation of wnt-1 expression. *Hepatology* [Internet]. 2005 May [cited 2017 Jan 10];41(5):1096–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841445>
134. Ishido S, Muramatsu S, Fujita T, Iwanaga Y, Tong W-Y, Katayama Y, et al. Wild-Type, but Not Mutant-Type, p53 Enhances Nuclear Accumulation of the NS3 Protein of Hepatitis C Virus. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1997 Jan 13 [cited 2017 Jan 10];230(2):431–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9016797>
135. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Jan 10];17(2):107–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091831>
136. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2017 Jan 10];134(6):1752–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471552>

137. Silvain C. Virus de l'hépatite C et lymphome B non hodgkinien.
138. Louie K, Didelot M-N, Damay A, Nagot N, Mayaud P, Segondy M. Papillomavirus humains (HPV) et cancers associés : aspects épidémiologiques. *Rev Francoph des Lab* [Internet]. Elsevier; 2008;2008(405):27–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)74275-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(08)74275-8)
139. Rouquille N, Aldebert D. Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. 2009;139. Available from: <http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1/SRCH?IKT=12&TRM=136698735>
140. Mahmoudi Omar : INFECTIONS AUX PAPILOMAVIRUS : ETAT DES CONNAISSANCES ET PREVENTION VACCINALE Rabat 2007.
141. MONSONEGO J. MONSONEGO J. Paris: Éditions Springer; 2006.
142. Badoual C, Tartour E, Roussel H, Bats AS, Pavie J, Pernot S, et al. Impact de l'HPV (Human Papilloma Virus) dans les carcinomes autres que gynécologiques. *Rev Med Interne* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;36(8):540–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.01.003>
143. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2007 Jul [cited 2016 Dec 19];7(7):453–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309907701585>
144. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jun 22 [cited 2016 Dec 19];354(25):2645–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16790697>
145. Mougin C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1997;55(6):555–63.

146. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3):1–10.
147. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2002 May 1 [cited 2016 Dec 23];2(5):342–50. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrc798>
148. Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhönen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg*. 1983;12(6):418–24.
149. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2005;14(2).
150. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho C-H, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). [cited 2017 Jan 23]; Available from: <http://www.headandneckoncology.org/content/2/1/15>
151. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 2007 May 10 [cited 2017 Jan 23];356(19):1944–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065497>
152. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2009 May 15 [cited 2017 Jan 23];124(10):2375–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.24215>
153. Massimi P, Thomas M, Bouvard V, Ruberto I, Campo MS, Tommasino M, et al. Comparative transforming potential of different human papillomaviruses associated with non-melanoma skin cancer. *Virology*. 2008;371(2):374–9.

154. Journo C, Mahieux R. Rétrovirus humains T-lymphotropes de type 1 et 2. 2016;13(16).
155. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* [Internet]. Frontiers Media SA; 2012 [cited 2017 Jan 3];3:388. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23162541>
156. QIAGEN - GeneGlobe Pathways - HTLV1 Replication Cycle [Internet]. [cited 2017 Jan 3]. Available from: <https://www.qiagen.com/es/shop/genes-and-pathways/pathway-details/?pwid=229>
157. Fouchard N, Mahe A, Huerre M, Fraitag S, Valensi F, Macintyre E, et al. Cutaneous T cell lymphomas: mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV-I-associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia* [Internet]. 1998 Apr [cited 2017 Jan 5];12(4):578–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9557617>
158. BARTH DH. Cancérologie virale. 2011. Available from: <http://www.jn0.free.fr/M1%20Physiopath/Ron%E9os%20Canc%E9ro/C19-C20%20Cancerogenese%20virale.pdf>
159. Arango M, Echeverri C. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2015;126(20).
160. Amiel C, Schneider V. Virus de l'immunodéficience humaine. 2013;7(81953):1–13.
161. OMS | VIH/sida. WHO. World Health Organization; 2016;
162. Ministry of Health. UNGASS country progress report 2014: Morocco. 2014;1–144. Available from: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries/MAR_narrative_report_2014.pdf
163. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A, et al. Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial. Deeks S, editor. *PLoS Med* [Internet]. Public Library of Science; 2005 Oct 25 [cited 2017 Jan 5];2(11):e298. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020298>

164. Ghosn J, Katlama C. Prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *EMC - Mal Infect* [Internet]. 2012;9(4):1–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166859812596870>
165. Bonnet F, Morlat P. Cancers et infection par le VIH. Quelles associations? *Rev Med Interne*. 2006;27(3):227–35.
166. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* [Internet]. 2008 Jul 26 [cited 2017 Jan 6];372(9635):293–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657708>
167. Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: The ONCOVIH study. *Int J Cancer* [Internet]. 2011 Jul 15 [cited 2017 Jan 6];129(2):467–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207370>
168. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey). *AIDS* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2017 Jan 6];28(8):1181–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901259>
169. Brickman C, Palefsky JM. Cancer in the HIV-Infected Host: Epidemiology and Pathogenesis in the Antiretroviral Era. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2015;6–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11904-014-0254-4>
170. Spano J. Infection à VIH et cancer. 2006;10:403–5.
171. Hleyhel M. Risque de cancer chez les personnes infectées par le VIH [Internet]. l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE; 2014 [cited 2017 Jan 6]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01080072>

172. Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood* [Internet]. 2011 Jun 9 [cited 2017 Jan 6];117(23):6100–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21368291>
173. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2007 Jul 7 [cited 2017 Jan 6];370(9581):59–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617273>
174. Borges ÁH, Silverberg MJ, Wentworth D, Grulich AE, Fätkenheuer G, Mitsuyasu R, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS* [Internet]. NIH Public Access; 2013 Jun 1 [cited 2017 Jan 6];27(9):1433–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945504>
175. Overton ET, Kitch D, Benson CA, Hunt PW, Stein JH, Smurzynski M, et al. Effect of Statin Therapy in Reducing the Risk of Serious Non-AIDS-Defining Events and Nonaccidental Death. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 May 15 [cited 2017 Jan 6];56(10):1471–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386631>
176. Meng Q, Walker DM, Olivero OA, Shi X, Antiochos BB, Poirier MC, et al. Zidovudine-didanosine coexposure potentiates DNA incorporation of zidovudine and mutagenesis in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. National Academy of Sciences; 2000 Nov 7 [cited 2017 Jan 6];97(23):12667–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058153>
177. Zhuang S, Söderkvist P. Genetic analysis of Raf1, Mdm2, c-Myc, Cdc25a and Cdc25b proto-oncogenes in 2',3'-dideoxycytidine- and 1,3-butadiene-induced lymphomas in B6C3F1 mice. *Mutat Res* [Internet]. 2000 Jul 20 [cited 2017 Jan 6];452(1):19–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894886>

178. Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, Towner WJ, et al. Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS* [Internet]. 2012 Nov 13 [cited 2017 Jan 6];26(17):2223–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951631>
179. Romani B, Engelbrecht S, Glashoff RH. Functions of Tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2017 Jan 7];91(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812265>
180. Boué F, Lebbé C. [Kaposi's sarcoma]. *Bull Cancer* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Jan 7];90(5):393–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12850761>
181. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1981 Jul 3 [cited 2017 Jan 7];30(25):305–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6789108>
182. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Nov 15 [cited 2017 Jan 7];92(22):1823–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078759>
183. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS* [Internet]. 2014 Mar 27 [cited 2017 Jan 7];28(6):881–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24300545>
184. Unemori P, Leslie KS, Hunt PW, Sinclair E, Epling L, Mitsuyasu R, et al. Immunosenescence is associated with presence of Kaposi's sarcoma in antiretroviral treated HIV infection. *AIDS* [Internet]. 2013 Jul 17 [cited 2017 Jan 7];27(11):1735–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435301>

185. Tassiopoulos K, Landay A, Collier AC, Connick E, Deeks SG, Hunt P, et al. CD28-negative CD4+ and CD8+ T cells in antiretroviral therapy-naive HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J Infect Dis* [Internet]. Oxford University Press; 2012 Jun [cited 2017 Jan 7];205(11):1730–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448010>
186. Lmnh L, Lmnh L. Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a). 2005;1–7.
187. Current Trends Revision of the Case Definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for National Reporting--United States [Internet]. [cited 2017 Jan 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00000567.htm>
188. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2017 Jan 7];98(8):2339–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588028>
189. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, et al. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2017 Jan 7];98(12):3406–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719381>
190. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* [Internet]. 2000 Aug [cited 2017 Jan 7];27(4):442–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10950371>
191. Grellier N, Quéro L. Cancer du col utérin: Spécificités chez les patientes séropositives pour le VIH. *Bull Cancer* [Internet]. Elsevier; 2014;101(11):1040–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1684/bdc.2014.2034>
192. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus-Positive Women. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2004 Jul 21 [cited 2017 Jan 7];96(14):1070–6. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djh192>

193. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, et al. Human Papillomavirus Infection and Associated Cervical Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* Oxford University Press; 2001;184(5):547–51.
194. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, et al. Longitudinal Study of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Seropositive and At-Risk HIV-Seronegative Women. *J Infect Dis.* Oxford University Press; 2003;188(1):128–36.
195. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A Meta-Analysis of the Incidence of Non-AIDS Cancers in HIV-Infected Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Jan 8];52(5):611–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770804>
196. Thompson LDR, Stephen M, Fisher I, Chu WS, Nelson A, Abbondanzo SL. HIV-Associated Hodgkin Lymphoma A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 45 Cases.
197. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Lang J-M, Rosenthal E, Costagliola D, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Jan 8];10(12):1152–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818686>
198. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* [Internet]. 2001 Apr 4 [cited 2017 Jan 8];285(13):1736–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277828>
199. Bower M, Powles T, Nelson M, Shah P, Cox S, Mandelia S, et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2003 Feb 14 [cited 2017 Jan 8];17(3):371–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12556691>

200. Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at Cancer Diagnosis Among Persons With AIDS in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Oct 5 [cited 2017 Jan 8];153(7):452. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921544>
201. Shcherba M, Shuter J, Haigentz M, Jr. Current questions in HIV-associated lung cancer. *Curr Opin Oncol* [Internet]. NIH Public Access; 2013 Sep [cited 2017 Jan 8];25(5):511–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942294>
202. Morlat PP. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Rapport 2013. 2013;
203. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 May 20 [cited 2017 Jan 8];148(10):728–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686>
204. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* [Internet]. NIH Public Access; 2014 Feb 20 [cited 2017 Jan 8];28(4):453–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401642>
205. Xicoy B, Miralles P, Morgades M, Rubio R, Valencia M-E, Ribera J-M. Long-term follow up of patients with human immunodeficiency virus infection and advanced stage Hodgkin’s lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine. *Haematologica* [Internet]. Ferrata Storti Foundation; 2013 Aug [cited 2017 Jan 8];98(8):e85-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23716563>
206. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, Abramowitz L, Johanet H, Hénin D, et al. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* [Internet]. 2004 Jul 23 [cited 2017 Jan 8];18(11):1561–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238774>

207. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Stebbing J, Mandalia S, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2004 Dec 15 [cited 2017 Jan 8];37(5):1563–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577408>
208. Anal Human Papillomavirus DNA Screening by Hybrid Capture II in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients With or Without Anal Intercourse - Journals - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jan 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/12948917/>
209. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* [Internet]. 2003 Mar 18 [cited 2017 Jan 8];138(6):453–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12639077>
210. Spano JP, Costagliola D, Katlama C. “Tumeurs malignes non opportunistes” et infection à VIH Non-AIDS. 2006;18–24.
211. Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, Quesenberry CP, Engels EA, Asgari MM. HIV Infection Status, Immunodeficiency, and the Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2017 Jan 8];105(5):350–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291375>
212. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Internet]. [cited 2016 Dec 17]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/>
213. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood*. 2005;105(6).

214. Kovalchuk O, Walz P, Kovalchuk I. Does bacterial infection cause genome instability and cancer in the host cell *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;761:1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.01.004>
215. Newman J V, Kosaka T, Sheppard BJ, Fox JG, Schauer DB. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *J Infect Dis* [Internet]. Oxford University Press; 2001 Jul 15 [cited 2016 Dec 17];184(2):227–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424022>
216. Smith DG, Lawson GH. *Lawsonia intracellularis*: getting inside the pathogenesis of proliferative enteropathy. *Vet Microbiol* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2016 Dec 17];82(4):331–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506927>
217. Breurec S ebastien. *Helicobacter pylori* : migrations humaines et cancer gastrique. UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11 ECOLE; 2012.
218. Bessède E. DOCTORAT DE L ' UNIVERSITÉ BORDEAUX 2 *Helicobacter pylori* impliquant la transition épithélio-. Université Bordeaux Segalen; 2012.
219. Essadik A, Benomar H, Rafik I, Hamza M, Guemouri L, Kettani A, et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de l ' infection à *Helicobacter pylori* à travers une étude marocaine *Estomac*. 2013;3:163–9.
220. Glynn MK, Friedman CR, Gold BD, Khanna B, Hutwagner L, Iihoshi N, et al. Seroincidence of *Helicobacter pylori* Infection in a Cohort of Rural Bolivian Children: Acquisition and Analysis of Possible Risk Factors.
221. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. *Helicobacter pylori* infection in preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. *Clin Infect Dis* [Internet]. Oxford University Press; 2001 May 15 [cited 2016 Dec 17];32(10):1387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11317237>

222. Konturek SJ, Konturek PC, Konturek JW, Plonka M, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, et al. *Helicobacter pylori* and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2016 Dec 17];57 Suppl 3:29–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17033104>
223. Varon C, Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Rev Francoph des Lab* [Internet]. Elsevier; 2013;2013(456):67–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X13722251>
224. Furuta T, Delchier J-C. *Helicobacter pylori* and Non-malignant Diseases. *Helicobacter* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Dec 17];14:29–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19712165>
225. de Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of Premalignant Gastric Lesions: Implications for the Development of Screening and Surveillance Strategies. *Helicobacter* [Internet]. 2007 Nov [cited 2016 Dec 17];12(s2):22–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991173>
226. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans [Internet]. 1994 [cited 2016 Dec 16];61:1–241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715068>
227. Région D LA. REGISTRE DES CANCERS. 2012;
228. Gonzalez CA, Megraud F, Buissonniere A, Lujan Barroso L, Agudo A, Duell EJ, et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2016 Dec 17];23(5):1320–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917738>

229. Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Oct [cited 2016 Dec 17];121(4):784–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606491>
230. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2008 Aug 2 [cited 2016 Dec 17];372(9636):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18675689>
231. Wu C, Kuo KN, Wu M, Chen Y, Wang C, Lin J. Early Helicobacter pylori Eradication Decreases Risk of Gastric Cancer in Patients With Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Dec 17];137(5):1641–1648.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664631>
232. Wong BC-Y, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China. *JAMA* [Internet]. 2004 Jan 14 [cited 2016 Dec 17];291(2):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722144>
233. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2016 Dec 17];117(1):60–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200707>
234. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1975 Jul 12 [cited 2016 Dec 17];2(7924):58–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/49653>
235. Touati E, Michel V, Thiberge J-M, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. Chronic Helicobacter pylori infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 May [cited 2016 Dec 17];124(5):1408–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730880>

236. Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer* [Internet]. 2009 Dec 5 [cited 2016 Dec 18];12(4):189–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047123>
237. Varon C, Dubus P, Mazurier F, Asencio C, Chambonnier L, Ferrand J, et al. *Helicobacter pylori* Infection Recruits Bone Marrow–Derived Cells That Participate in Gastric Preneoplasia in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Dec 17];142(2):281–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22062361>
238. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Dec 18];12(2):203–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197766>
239. Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* [Internet]. European Molecular Biology Organization; 2000 Dec 1 [cited 2016 Dec 18];19(23):6361–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101509>
240. Fujikawa A, Shirasaka D, Yamamoto S, Ota H, Yahiro K, Fukada M, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter pylori*. *Nat Genet* [Internet]. 2003 Mar 24 [cited 2016 Dec 18];33(3):375–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598897>
241. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Cell Microbiol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Dec 18];10(8):1573–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410539>
242. Taylor M. Global trends in schistosomiasis control. *Bull World Health Organ* [Internet]. World Health Organization; 2008 Oct [cited 2017 Jan 11];86(10):738. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949203>

243. Gaye AM, Doh K, Thiam I, Bentefouet L, Woto-Gaye G. Bilharziose et cancer : une association fortuite ou une relation de cause à effet. Bull Cancer [Internet]. Sociétés Française de Cancer; 2016;103(9):806–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007455116301072>
244. Bourée P. Bilharzioses. EMC - Trait médecine AKOS [Internet]. 2010;5(1):1–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S163469391051295X>
245. Develoux M. Bilharzioses. 2015;12(15):1–13.
246. Payet B, Chaumentin G, Boyer M, Amaranto P, Lemonon-Meric C, Lucht F. Prolonged latent schistosomiasis diagnosed 38 years after infestation in a HIV patient. Scand J Infect Dis [Internet]. 2006 Jan 8 [cited 2017 Jan 11];38(6–7):572–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798718>
247. Campus de Parasitologie-Mycologie - Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Cours bilharzioses [Internet]. [cited 2017 Jan 11]. Available from: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/bilharzioses/site/html/1.html>
248. OMS | Schistosomiase (bilharziose). WHO. World Health Organization; 2016;
249. Bourée P, Djibo N, Kanner A. Aspect actuel des bilharzioses. Antibiotiques. 2007;9(3):156–63.
250. Barkia H, Barkia A, Nhammi H, Belghyti D. La schistosomiase au Maroc : de sa découverte à l’après-élimination. 17(3).
251. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. Lancet [Internet]. 2006 Sep 23 [cited 2017 Jan 11];368(9541):1106–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997665>
252. WIECZOREK A. LA BILHARZIOSE : EPIDEMIOLOGIE, PATHOLOGIE ET STRATEGIES DE DEPISTAGE Les. UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1 FACULTÉ DE PHARMACIE; 2012.

253. Duplantier JM, Sène M. Rodents as reservoir hosts in the transmission of *Schistosoma mansoni* in Richard-Toll, Senegal, West Africa. *J Helminthol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2017 Jan 11];74(2):129–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881283>
254. Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(3):225–31.
255. Wilson S, Vennervald BJ, Dunne DW. Chronic Hepatosplenomegaly in African School Children: A Common but Neglected Morbidity Associated with Schistosomiasis and Malaria. Lyke KE, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2017 Jan 11];5(8):e1149. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912707>
256. La bilharziose : une cause exceptionnelle de microcalcifications mammaires. /data/revues/03682315/00290008/790_2/. Elsevier Masson; 2008;
257. Palumbo E. Association Between Schistosomiasis and Cancer. *Infect Dis Clin Pract* [Internet]. 2007 May [cited 2017 Jan 11];15(3):145–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019048-200705000-00005>
258. Ferguson AR. Associated bilharziosis and primary malignant disease of the urinary bladder, with observations on a series of forty cases. *J Pathol Bacteriol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; 1911 [cited 2017 Jan 12];16(1):76–94. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.1700160107>
259. IARC. Bladder cancer [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp153/SP153-9.pdf>
260. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* [Internet]. 2006;118(12):3030–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404738>

261. COULIBALY MRMB. LA SCHISTOSOMIASE TISSULAIRE AU MALI : A PROPOS DE 145 CAS AU SERVICE D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES DU CHU DU POINT G. 2013;
262. Bilharziose : des vers parasites dans une rivière de Corse [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://www.allodocteurs.fr/maladies/maladies-infectieuses-et-tropicales/bilharziose-des-vers-parasites-dans-une-riviere-de-corse_13423.html
263. Yosry A. Schistosomiasis and Neoplasia. In: Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis [Internet]. Basel: KARGER; 2006 [cited 2017 Jan 12]. p. 81–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627960>
264. Honeycutt J, Hammam O, Fu C-L, Hsieh MH. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. Trends Parasitol [Internet]. 2014 Jul [cited 2017 Jan 12];30(7):324–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913983>
265. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) of Schistosoma-associated Bladder Cancer in Egypt in the Past Decade. Urology [Internet]. 2012 Feb [cited 2017 Jan 12];79(2):379–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112287>
266. CHENG G, JIN Y, Bartel DP, Benetti R, Gonzalo S, Jaco I, et al. MicroRNAs: Potentially important regulators for schistosome development and therapeutic targets against schistosomiasis. Parasitology. Cambridge University Press; 2012;139(5):669–79.
267. Pakharukova MY, Mordvinov VA. The liver fluke *Opisthorchis felineus* : biology, epidemiology and carcinogenic potential. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2016;110(1):28–36. Available from: <http://trstmh.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/trstmh/trv085>
268. Web Atlas of Medical Parasitology [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: http://atlas.or.kr/atlas/alphabet_view.php?my_codeName=Clonorchis sinensis

269. Kim T-S, Pak JH, Kim J-B, Bahk YY. Clonorchis sinensis, an oriental liver fluke, as a human biological agent of cholangiocarcinoma: a brief review. BMB Rep [Internet]. 2016;49(11):590–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418285>
270. Clonorchis sinensis the chinese liver Fluke [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://rowdysites.msudenver.edu/~churchcy/BIO3270/Images/Worms/clonorcis.htm>
271. Infection Landscapes: Liver Flukes Part 1: Clonorchis sinensis [Internet]. [cited 2017 Jan 12]. Available from: <http://www.infectionlandscapes.org/2012/06/liver-flukes-part-1-clonorchis-sinensis.html>
272. D. Andriamanantena, P. Rey, J.-L. Perret FK. Distomatoses - EM[consulte [Internet]. 2005 [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/31179>
273. Lun Z-R, Gasser RB, Lai D-H, Li A-X, Zhu X-Q, Yu X-B, et al. Clonorchiasis: a key foodborne zoonosis in China. Lancet Infect Dis [Internet]. 2005 Jan [cited 2017 Jan 13];5(1):31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15620559>
274. Ndiaye AR, Ndiaye B, Gueye NMD, Klotz F. Parasitoses hépatobiliaires (à l ’ exception de l ’ amibiase , de l ’ hydatidose , de la bilharziose et de la balantidiose). 2013;1–10.
275. Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: Etiologic relationship and imaging diagnosis. Clin Microbiol Rev. 2004;17(3):540–52.
276. A report of 29 cases of clonorchiasis complicated with cholangiocarcinoma-- 《Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery》 2003年10期 [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZHGD200310015.htm
277. Lim MK, Ju Y-H, Franceschi S, Oh J-K, Kong H-J, Hwang S-S, et al. Clonorchis sinensis infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2006 Jul [cited 2017 Jan 14];75(1):93–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837714>

278. Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2010;4(5):267–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20539059>
279. Lee JH, Yang HM, Bak UB, Rim HJ. Promoting role of *Clonorchis sinensis* infection on induction of cholangiocarcinoma during two-step carcinogenesis. *Korean J Parasitol* [Internet]. 1994 Mar [cited 2017 Jan 14];32(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8167103>
280. Lee JH, Rim HJ, Bak UB. Effect of *Clonorchis sinensis* infection and dimethylnitrosamine administration on the induction of cholangiocarcinoma in Syrian golden hamsters. *Korean J Parasitol* [Internet]. 1993 Mar [cited 2017 Jan 14];31(1):21–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8390293>
281. Tan S-K, Qiu X-Q, Yu H-P, Zeng X-Y, Zhao Y-N, Hu L. [Evaluation of the risk of clonorchiasis inducing primary hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* [Internet]. 2008 Feb [cited 2017 Jan 14];16(2):114–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304427>
282. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: The carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol*. 2008;14(5):666–74.
283. Bile Duct Cancer From Liver Fluke Infection [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/745174>
284. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS Med*. 2007;4(7):1148–55.
285. De Flora S, Bonanni P. The prevention of infection-associated cancers. *Carcinogenesis* [Internet]. Oxford University Press; 2011 Jun [cited 2017 Jan 27];32(6):787–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436188>
286. Schiller JT, Lowy DR. Vaccines to Prevent Infections by Oncoviruses. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2010 Oct 13 [cited 2017 Jan 27];64(1):23–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420520>

287. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, Castellsague X, de Sanjose S, Garnett G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* [Internet]. World Health Organization; 2007 Sep [cited 2017 Jan 27];85(9):719–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026629>
288. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, Schioppa O, Zanet E, Tirelli U. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Jan 27];7(6):634–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929800>
289. Delphine.T, LA CONTAMINATION PARASITAIRE LIEE À LA CONSOMMATION DE VIANDES, DE POISSONS ET DE VEGETAUX DANS LES PAYS INDUSTRIALISES, UNIVERSITE DE LORRAINE 2015. 2015;
290. Pineau P, Tiollais P. La vaccination : atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathol Biol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Jan 14];58(6):444–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036981140900039X>
291. Maroc R. Guide de vaccination. 2008;
292. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 Nov [cited 2017 Jan 28];364(9447):1757–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541448>
293. Isautier S. Place de la vaccination antipapillomavirus humains dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Univ Lorraine [Internet]. 2012; Available from: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_ISAUTIER_SOPHIE.pdf

294. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier; 2012 Jan [cited 2017 Jan 15];13(1):89–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075171>
295. Cohen JI. Epstein–barr virus vaccines. *Clin Transl Immunol* [Internet]. 2015;4(1):e32. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/cti.2014.27>
296. Wu T-T, Qian J, Ang J, Sun R. Vaccine prospect of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):482–8.
297. Haute Autorité de Santé - Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C [Internet]. [cited 2017 Jan 15]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c
298. Sante HA de. Dépistage de l' infection à Helicobacter pylori Pertinence et populations concernées. 2010;46. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/application/pdf/2010-08/argumentaire_-_depistage_de_linfection_a_helicobacter_pylori.pdf
299. Korwin J De. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par Helicobacter pylori. 2016;19–30.
300. Epstein-Barr virus, arthritis, and the development of lympho... : Current Opinion in Rheumatology [Internet]. [cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://journals.lww.com/co-rheumatology/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=07000&article=00013&type=abstract>

301. Stevens SJC, Verkuijlen SAWM, Hariwiyanto B, Harijadi, Paramita DK, Fachiroh J, et al. Noninvasive diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: Nasopharyngeal brushings reveal high Epstein-Barr virus DNA load and carcinoma-specific viral BARP1 mRNA. *Int J Cancer* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2016 Nov 19];119(3):608–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.21914>
302. Stevens SJC, Verkuijlen SAWM, Hariwiyanto B, Harijadi, Fachiroh J, Paramita DK, et al. Diagnostic Value of Measuring Epstein-Barr Virus (EBV) DNA Load and Carcinoma-Specific Viral mRNA in Relation to Anti-EBV Immunoglobulin A (IgA) and IgG Antibody Levels in Blood of Nasopharyngeal Carcinoma Patients from Indonesia. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2016 Nov 19];43(7):3066–73. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.43.7.3066-3073.2005>
303. Hoppe-Seyler F, Hoppe-Seyler K. Emerging topics in human tumor virology. *Int J Cancer*. 2011;129(6):1289–99.
304. Roschewski M. EBV-associated lymphomas in adults.
305. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication on Early Stage Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2010 Feb [cited 2017 Jan 15];8(2):105–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356509006739>
306. Livier Ermine OH, Rançois Efrère FL, Ean -p Ierre Ronowicki JB, Avier Ariette XM, Atayoun Ondeau KJ, Irginie Clache -s Audreau VE, et al. SPLENIC LYMPHOMA WITH VILLOUS LYMPHOCYTES AND HEPATITIS C VIRUS REGRESSION OF SPLENIC LYMPHOMA WITH VILLOUS LYMPHOCYTES AFTER TREATMENT OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION Background Some epidemiologic studies suggest. *N Engl J Med*. 2002;347(2).
307. Raab-Traub N. Novel mechanisms of EBV-induced oncogenesis. *Curr Opin Virol*. 2012;2(4):453–8.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- œ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- œ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- œ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- œ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- œ Les médecins seront mes frères.*
- œ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- œ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- œ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- œ Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
 - و أن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
 - و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.
- و الله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 55

سنة : 2017

التحفيزات المسببة للسرطان: فيزيولوجيتها وطرق الوقاية منها

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة: إنتصار أجمعون

المزودة في 16 يناير 1991 بالقصر الكبير

طبية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السرطان – التعففات – التسرطن المباشر – التسرطن الغير المباشر –
الوقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة