

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Rôle du microbiote vaginal dans le
développement des infections
causées par le papillomavirus humain
(HPV)**

--

**Role of the vaginal microbiota in the
development of infections caused by human
papillomavirus (HPV)**

SIMON Gwenaëlle

Née le 29 mars 1998 à Cholet (49)

Sous la direction de Mme DESHAYES Caroline

Membres du jury

MARCHAIS Véronique	Président
DESHAYES Caroline	Directeur
FAUQUE Clémence	Membre
EVEILLARD Matthieu	Membre

Soutenue publiquement le :
13 mars 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée SIMON Gwenaëlle,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **14 / 02 / 2024**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Simon', with a long horizontal stroke extending to the right.



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

A Madame **Véronique MARCHAIS**, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

A Madame **Caroline DESHAYES**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé à travers les différentes relectures et corrections.

A Monsieur **Matthieu EVEILLARD**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A **Clémence**, je te remercie d'être présente en tant que membre du jury pour ma soutenance de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

A **Jérôme et Véronique CECCALDI**, je vous remercie pour toutes les connaissances et la rigueur de travail que vous m'avez transmis. Merci de m'avoir donné confiance en moi au comptoir.

A **l'équipe de la pharmacie de l'Aubance**, Clémence, Elise, Ludivine, Gwenaëlle, Claudie, Matthieu, Claudine et Nathalie. Merci pour votre bonne humeur, ce fut un vrai plaisir de débiter en pharmacie d'officine avec vous tous.

A **mes amis, Léa, Solène, Lisa, Alix, Yassin et Nisma**, merci pour tous ces bons moments que nous avons pu partager ensemble. Mes années de fac n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A toi **Papa**, merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir permis de faire les études et le métier que je souhaitais.

A toi **Maman**, merci d'être toujours présente pour moi, merci pour ton soutien tout au long de mes études.

A toi **Ronan**, merci d'être le frère formidable que tu es. Merci pour tous ces bons moments partagés ensemble depuis notre enfance.

A **toute ma famille**, mamie Eliane, mamie Marie-Claude, Nolann, Dorian, Célian, Christian, Océane, Franck et Huguette, Sarah, Franck et Florence, Lisa, Anaïs, tonton Éric, Nadine et Alain, Sarah, Hugo. Merci à vous tous d'être présent pour moi.

A **Noël, Sophie et Jean-François**, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. Merci pour tous les concerts et les bons moments que nous avons vécu ensemble et ceux encore à venir.

A toi **Maxime**, merci d'être présent à mes côtés, de m'avoir soutenu dans tous mes projets, que ce soit scolaire ou professionnel. Merci pour ton humour et ton côté râleur qui me font tant rire. L'avenir est devant nous à présent.



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPISUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST/MAST		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	INDUSTRIE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
ATER		
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

PIRAUX Arthur	PRATIQUE OFFICINALE	Pharmacie
AHU		
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

A) LE MICROBIOTE VAGINAL

1. Composition et fonctions

- 1.1. Méthodes d'étude du microbiote vaginal
- 1.2. Composition du microbiote vaginal
- 1.3. Les différents types de microbiotes vaginaux
- 1.4. Fonctions du microbiote vaginal

2. Evolution de la composition du microbiote au cours de la vie de la femme

- 2.1. Naissance et enfance
- 2.2. Puberté et période de reproduction
- 2.3. Grossesse
- 2.4. Ménopause

3. Dysbiose et infections génitales basses

- 3.1. Candidose vulvo-vaginale
 - 3.1.1. Symptômes
 - 3.1.2. Diagnostic
 - 3.1.3. Traitement
- 3.2. Vaginose bactérienne
 - 3.2.1. Symptômes
 - 3.2.2. Diagnostic
 - 3.2.3. Traitement
- 3.3. Facteurs de risque
- 3.4. Conseils associés et autotests vaginaux disponibles en officine

4. Modification de la flore vaginale par les probiotiques et les postbiotiques

- 4.1. Les médicaments à action probiotique
- 4.2. Les compléments alimentaires à visée probiotique
- 4.3. Les dispositifs médicaux à visée postbiotique

B) LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

1. Généralités et définitions

- 1.1. Structure du virus et organisation du génome
- 1.2. Les génotypes et leurs tropismes
- 1.3. La réplication virale

2. Pathologies liées à l'infection par HPV

- 2.1. Histoire naturelle de l'infection par HPV
- 2.2. Les condylomes
 - 2.2.1. Epidémiologie et clinique
 - 2.2.2. Diagnostic et traitement
 - 2.2.3. Facteurs de risque
- 2.3. Le cancer du col de l'utérus
 - 2.3.1. Epidémiologie

- 2.3.2. Physiopathologie
- 2.3.3. Facteurs de risque
- 2.4. Les lésions des voies aérodigestives supérieures
 - 2.4.1. Epidémiologie et clinique
 - 2.4.2. Facteurs de risque
- 2.5. Le cancer de l'anus
 - 2.5.1. Epidémiologie et clinique
 - 2.5.2. Facteurs de risque

3. Prévention

- 3.1. La prévention primaire : les préservatifs et la vaccination
- 3.2. La prévention secondaire : le dépistage
 - 3.2.1. Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus
 - 3.2.2. Déroulement du dépistage du cancer du col de l'utérus
 - 3.2.3. L'auto-prélèvement vaginal et urinaire
- 3.3. La prévention tertiaire

C) LIEN ENTRE MICROBIOTE VAGINAL ET CANCER DU COL DE L'UTERUS INDUIT PAR HPV

1. Rôle du microbiote vaginal dans la pénétration de HPV

- 1.1. Rôle protecteur des *Lactobacillus* dans le processus de pénétration de HPV
- 1.2. Rôle néfaste des bactéries dans le processus de pénétration de HPV
 - 1.2.1. Dysbiose et état inflammatoire
 - 1.2.2. Rôle des bactéries anaérobies dans le processus de pénétration de HPV
 - 1.2.3. Rôle de *L. iners* dans le processus de pénétration de HPV

2. Rôle du microbiote vaginal dans la persistance de HPV

- 2.1. Bactéries favorisant la persistance de HPV
 - 2.1.1. Bactéries anaérobies et persistance de HPV
 - 2.1.2. Marqueurs biologiques liés à la persistance de HPV
- 2.2. Bactéries favorisant la clairance de HPV
 - 2.2.1. *Lactobacillus* et clairance de HPV
 - 2.2.2. Effet des probiotiques vis-à-vis de la clairance à HPV

3. Rôle du microbiote vaginal dans la carcinogenèse due au HPV

- 3.1. Rôle du microbiote vaginal dans l'initiation tumorale à HPV
- 3.2. Rôle du microbiote vaginal dans la promotion tumorale à HPV
- 3.3. Microbiote vaginal et sévérité des CIN à HPV

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

Liste des abréviations

HMP	Human Microbiome Project
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
IST	Infection Sexuellement Transmissible
VIH	Virus de L'immunodéficience Humaine
HPV	Human Papillomavirus Humain
PCR	Réaction de Polymérase en Chaîne
ARN	Acide RiboNucléique
CSTs	Community State Types
TNF-α	Facteur de Nécrose Tumorale
MIF	Facteur d'Inhibition de la Migration des Macrophages
BVAB	Bacterial Vaginosis Associated Bacteria
SAM	Molécules de Surface Active
LH	Hormone Lutéinisante
FSH	Hormone folliculostimulante
CYP	Cytochrome P
ADN	Acide Désoxyribonucléique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
DM	Dispositif Médical
UFC	Unités Formant Colonie à la fabrication
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
SMR	Service Médical Rendu
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
CE	Conformité Européenne
VLP	Virus-Like Particles
HPV-HR	Papillomavirus Humain à Haut Risque oncogène
HPV-BR	Papillomavirus Humain à Bas Risque oncogène
CIN	Néoplasies Cervicales Intraépithéliales
DPD	Dihydropyridine Déshydrogénase

SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
HSH	Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
ASCUS	Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance
INCa	Institut National du Cancer
CRCDC	Centre Régional de Coordination de Dépistage des Cancers
HAS	Haute Autorité de Santé
EMPRINN	Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer
MMP-8	Métalloprotéinase Matricielle
AMPs	Peptides Antimicrobiens
TLR	Toll Like Receptors
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
ICC	Cancer Cervical Invasif
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
LSIL	Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade
HSIL	Cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

Introduction

Depuis plus de dix ans, de nombreux chercheurs se sont intéressés au microbiote humain dans sa globalité, que ce soit le microbiote digestif, cérébral ou encore cutané. En 2008, les Instituts Nationaux de Santé des Etats-Unis ont débuté un projet de recherche nommé « The Human Microbiome Project » (HMP). L'objectif du HMP était d'identifier les communautés microbiennes découvertes dans les différentes parties du corps et de chercher les corrélations entre les changements dans le microbiome et la santé humaine (1). Grâce à ce projet, de nombreux liens ont pu être établis entre un déséquilibre du microbiote et l'apparition de certaines pathologies, c'est le cas notamment du microbiote intestinal et des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.

De récents travaux ont également été publiés sur le microbiote vaginal et le lien qu'il pouvait y avoir entre celui-ci et les vaginoses bactériennes ou le développement d'infection par *Chlamydia trachomatis*. La composition du microbiote vaginal joue un rôle prépondérant sur la santé des femmes. Plusieurs études ont prouvé un lien entre la composition du microbiote vaginal et le risque de fausse couche, d'accouchement prématuré ou encore de transmission d'infections sexuellement transmissibles (IST), comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (2). Le papillomavirus humain (HPV) est un virus pouvant être à l'origine de différentes lésions. Il est notamment impliqué dans le développement du cancer du col de l'utérus. Dans ce travail de thèse, nous allons nous intéresser au lien qu'il pourrait y avoir entre le microbiote vaginal et le développement de lésions causées par le papillomavirus humain.

A) Le microbiote vaginal

1. Composition et fonctions

Le microbiote se définit comme un ensemble de micro-organismes vivants dans un environnement donné, dans un écosystème. Il se compose notamment de bactéries, de virus, de parasites et de champignons non pathogènes. Cette thèse s'intéresse au rôle du microbiote vaginal dans le développement des infections causées par le papillomavirus humain, et plus précisément au rôle que peuvent avoir les bactéries présentes au niveau vaginal, les bactéries étant les micro-organismes prédominants dans la composition du microbiote vaginal.

1.1. Méthodes d'étude du microbiote vaginal

Les premières découvertes concernant le microbiote vaginal datent de 1892. Les lactobacilles furent décrits pour la première fois à cette date par le scientifique allemand Albert Döderlein (3). Durant de nombreuses années, l'étude des bactéries composant le microbiote vaginal fut possible grâce à la microscopie optique et à la culture. L'étude du microbiote vaginal grâce à la microscopie optique consiste en l'observation d'échantillons, par exemple des prélèvements vaginaux obtenus à l'aide d'un écouvillonnage. Ces prélèvements sont fixés sur lame de microscope à l'aide de chaleur avant coloration de Gram (4). La coloration de Gram permet de différencier les bactéries selon leur forme, bacille ou cocci, et selon leur affinité vis-à-vis des colorants utilisés, Gram négatif ou Gram positif. La méthode de culture quant à elle consiste àensemencer les prélèvements sur différents milieux de culture tels que des géloses et des bouillons de culture non sélectifs ou des géloses et des bouillons de culture sélectifs (dans le cas où le prélèvement serait polymicrobien). Les milieux de culture sont ensuite incubés à une température et à une concentration en oxygène définies en fonction du ou des micro-organismes recherchés. Après plusieurs jours d'incubation, les colonies peuvent être observées et quantifiées. La caractérisation des bactéries se base sur l'observation microscopique après coloration de Gram. D'autres caractéristiques peuvent être recherchées telle que la présence d'une hémolyse sur gélose au sang, la présence de catalase ou d'oxydase (5). La spectrométrie de masse (MALDI-TOF) peut être utilisée en complément de la culture pour l'identification des micro-organismes (6).

L'avènement et le développement des techniques moléculaires à haut débit permirent par la suite une meilleure connaissance de la composition et de la diversité du microbiote en général

(7). La métagénomique est une technique de biologie moléculaire permettant d'identifier la composition du microbiote vaginal en séquençant et analysant les génomes des micro-organismes retrouvés dans l'échantillon. Il existe deux approches de séquençage en métagénomique, une approche globale et une approche ciblée (4). La métagénomique ciblée est plus utilisée en identification bactériologique que la métagénomique globale. La métagénomique globale consiste à séquencer l'intégralité des génomes d'un échantillon, alors que la métagénomique ciblée consiste à séquencer une séquence cible unique après amplification par Réaction de Polymérase en Chaîne (PCR). Cette séquence cible est commune à toutes les espèces présentes dans l'échantillon avec des régions variables permettant de différencier les espèces. Dans le cas des bactéries et des archées l'ARN ribosomal 16S sera amplifié, pour les eucaryotes ce sera l'ARN ribosomal 28S et pour les champignons l'espaceur interne transcrit (4). Une fois le séquençage effectué, une assignation taxonomique est réalisée, les séquences obtenues sont comparées à une base de données afin de pouvoir identifier le/les micro-organisme(s). Cette méthode d'étude du microbiote comparée à la culture est utile pour identifier les bactéries difficiles à cultiver (par exemple *Chlamydia trachomatis*), celles ayant une croissance lente ou bien celles présentes en faible quantité dans l'échantillon (8).

1.2. Composition du microbiote vaginal

Chaque microbiote vaginal est unique et propre à un individu donné, il varie et évolue tout au long de la vie de la femme. Une revue exhaustive de la littérature scientifique réalisée en 2019 par Diop *et al.* définit la proportion de chaque division bactérienne retrouvée au sein du microbiote vaginal (9). Il est composé en grande partie par des bactéries, les *Lactobacillus*, également appelés bacilles de Doderlein. Les *Lactobacillus* appartiennent à la division des *Firmicutes*, qui représente 39,4 % des bactéries isolées à partir du microbiote vaginal (Figure 1). Il existe plusieurs espèces de *Lactobacillus* qui composent le microbiote vaginal à savoir par exemple *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus plantarum* et *Lactobacillus jensenii* (7). Les *Lactobacillus* sont des bactéries anaérobies, non mobiles, à Gram positif sous forme de bâtonnets ou de coccibacilles en chainettes (Figure 1) (10).

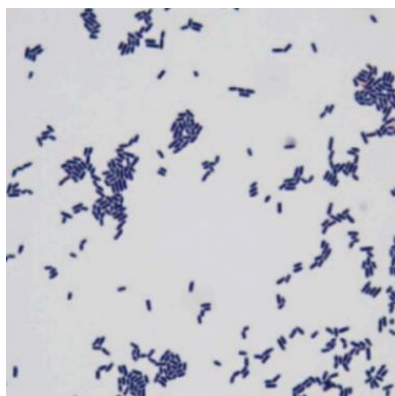


Figure 1 : Observation microscopique de colonies de *L. plantarum* après coloration de Gram (11)

D'autres bactéries appartiennent à la division des *Firmicutes* telles que les streptocoques du groupe B, bactéries observables sous forme de cocci à Gram positif en chaînettes, ou encore les staphylocoques (9). Les bactéries appartenant à l'embranchement des *Proteobacteria*, représentent 25,5 % des bactéries composant le microbiote vaginal, c'est le cas des bactéries du genre *Enterobacteriaceae*, tel que *Escherichia coli*, bacille à Gram négatif, et les bactéries du genre *Pseudomonas* (9). La composition du microbiote vaginal est riche, les divisions bactériennes des *Firmicutes* et des *Proteobacteria* représentent à elles deux plus de 60 % des bactéries retrouvées au niveau du microbiote vaginal. Huit autres embranchements de bactéries sont également retrouvés dans la composition du microbiote vaginal à savoir : les *Fusobacteria*, les *Spirochaetes*, les *Synergistetes*, les *Tenericutes*, les *Actinobacteria*, les *Bacteroidetes*, les *Chlamydiae* et les *Deinococcus-Thermus* (Figure 2).

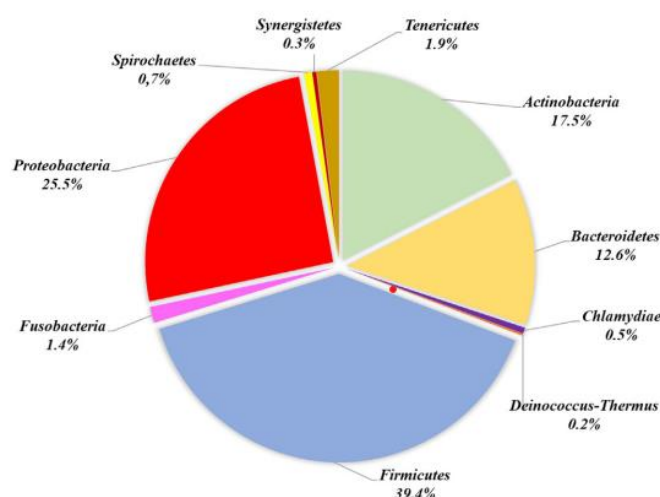


Figure 2 : Distribution en pourcentage des différentes divisions bactériennes isolées à partir du microbiote vaginal (9)

1.3. Les différents types de microbiotes vaginaux

Le microbiote vaginal de chaque femme est unique, c'est pourquoi nous ne pouvons déterminer une composition type. En 2010, Ravel *et al.* définissent cinq groupes de communautés bactériennes (12). Ces groupes de communautés bactériennes sont appelés « community state types (CSTs) » par Chee *et al.* Ces cinq types de microbiote vaginal sont plus ou moins fréquemment retrouvés chez les femmes (13). Les types I, III et IV sont les CSTs les plus représentés alors que les types II et V sont moins souvent présents. Chaque type de microbiote est dominé par une espèce de *Lactobacillus* précise. Certains CSTs peuvent passer d'un état sain à un état pathologique, appelé dysbiose, entraînant potentiellement mycose ou vaginose, c'est le cas des CSTs I et III (Tableaux 1 et 3).

Le CST I est dominé par la présence de *L. crispatus* (Tableau 1). Il est caractérisé par un pH acide (inférieur à 4) résultant de la production d'acide lactique par les *Lactobacillus*. C'est un type de microbiote vaginal retrouvé chez des femmes en bonne santé, il peut néanmoins varier en composition et être dominé par *L. iners* dans le cas d'une grossesse, des menstruations ou d'une vie sexuelle active. Lorsque le CST I est dominé par la présence de *L. iners* (CST III), le microbiote vaginal peut plus facilement tendre vers un état pathologique. Cela s'explique par une augmentation des facteurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine 1 α , l'interleukine 18, le Facteur de Nécrose Tumorale (TNF- α) et le Facteur d'Inhibition de la Migration des Macrophages (MIF), entraînant une augmentation de l'état inflammatoire et donc une augmentation du risque de dysbiose.

Tableau 1 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST I (13)

<u>Etat sain</u>	<u>Etat transitoire</u>	<u>Etat pathologique</u>
<ul style="list-style-type: none">• Dominé par la présence de <i>L. crispatus</i>• pH vaginal acide < 4	<ul style="list-style-type: none">• Dominé par la présence de <i>L. iners</i>• Peut apparaître dans le cas d'une grossesse, des menstruations ou d'une vie sexuelle active	<ul style="list-style-type: none">• Présence de bactéries anaérobies• Peu fréquent• Augmentation des facteurs pro-inflammatoires

Le CST II est un groupe de communauté bactérienne dynamique, il est dominé par la présence de *L. gasseri* mais peut facilement être perturbé et dominé par *L. crispatus* (CST I) notamment

durant la grossesse (Tableau 2). Tout comme le CST I, le CST II se caractérise par un pH acide du fait de la production d'acide lactique par les *Lactobacillus*. Aucun passage d'un état sain à un état pathologique n'a été documenté pour ce type de communauté bactérienne, mais il peut tout à fait être envisageable. En effet, le CST II peut être dominé par la présence de *L. crispatus*, ce qui correspond au CST I, qui peut lui-même passer à un état pathologique à la suite d'une domination par *L. iners* (13).

Tableau 2 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST II (13)

<u>Etat sain</u>	<u>Etat transitoire</u>	<u>Etat pathologique</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Dominé par la présence de <i>Lactobacillus gasseri</i> • pH vaginal acide < 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Dominé par la présence de <i>Lactobacillus crispatus</i> • Peut apparaître dans de rares cas pendant une grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Non documenté

Le CST III est dominé par la présence de *L. iners* (Tableau 3). Il est caractérisé par un pH vaginal aux alentours de 4. Ce type de microbiote peut facilement passer d'un état stable (en bonne santé) à un état perturbé avec de plus fortes probabilités de développement de vaginoses bactériennes. En effet, les changements environnementaux (alimentation, hygiène) jouent un rôle prépondérant dans le passage du CST III d'un état sain à un état pathologique. De plus, *L. iners* produit uniquement l'isomère L d'acide lactique, isomère qui est moins efficace que l'isomère D, produit par *L. crispatus* par exemple, dans la lutte contre les pathogènes (13).

Tableau 3 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST III (13)

<u>Etat sain</u>	<u>Etat transitoire</u>	<u>Etat pathologique</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Dominé par la présence de <i>L. iners</i> • pH vaginal aux alentours de 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Dominé par la présence de <i>L. iners</i> • pH vaginal > 4,5 • Peut entraîner l'apparition de vaginoses bactériennes 	<ul style="list-style-type: none"> • Très fréquent • Dominé par la présence de <i>L. iners</i> • Augmentation des facteurs pro-inflammatoires

Le CST IV est subdivisé en 2 groupes : le CST IV-A et le CST IV-B (Tableau 4). Le CST IV-A se compose de *L. iners* associé à des bactéries anaérobies. A la différence du CST IV-A, le CST

IV-B se compose majoritairement de bactéries responsables de vaginoses bactériennes et d’aucune souche de *Lactobacillus*.

Tableau 4 : Caractéristiques des types de communautés bactériennes CST IV-A et CST IV-B

(13)

<u>CST IV-A</u>	<u>CST IV-B</u>
Présence d’une proportion modeste de <i>L. iners</i> associé à des bactéries anaérobies (<i>Corynebacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Anaerococcus</i>).	Dominé par la présence de Bacterial Vaginosis Associated Bacteria (BVAB) tel que <i>Atopobium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Sneathia</i> .
<ul style="list-style-type: none"> Faible taux d’acide lactique du fait d’une moindre proportion de <i>Lactobacillus</i>, et notamment d’une absence de <i>L. gasseri</i> et <i>L. crispatus</i>. Risque accru de développement de vaginose bactérienne, de mycose vaginale ou d’IST. Augmentation du risque de fausse couche et d’accouchement prématuré. 	

Le CST V est dominé par la présence de *L. jensenii* (Tableau 5). En présence de ce microbiote, le pH vaginal se situe aux alentours de 4,2. C’est un type de microbiote stable pour lequel il n’a pas été rapporté de passage à un état transitoire ou à un état de vaginose.

Tableau 5 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST V (13)

<u>Etat sain</u>	<u>Etat transitoire</u>	<u>Etat pathologique</u>
<ul style="list-style-type: none"> Dominé par la présence de <i>L. jensenii</i> pH vaginal aux alentours de 4,2 	<ul style="list-style-type: none"> Non documenté 	<ul style="list-style-type: none"> Non documenté

La composition du microbiote vaginal peut être dominée par d’autres espèces de *Lactobacillus*, différentes de celles retrouvées dans les cinq CSTs décrits précédemment. C’est le cas de *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus oris*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus salivarius*.

1.4. Fonctions du microbiote vaginal

Le microbiote vaginal sert de défense à l’organisme face à de nombreux pathogènes (10). Le pH vaginal est compris entre 3,5 et 4,5. Ce pH est maintenu stable grâce à la production par

les *Lactobacillus* d'acide lactique à partir du glycogène présent dans les cellules vaginales et cervicales (9,14). L'acide lactique est obtenu suite à la catabolisation du glycogène par l' α -amylase en maltose, en maltotriose et α -dextrines, qui sera ensuite métabolisé en acide lactique par les *Lactobacillus* (15). L'acide lactique possède des propriétés bactéricides et virucides ce qui permet de créer un environnement inadapté à la colonisation par d'autres micro-organismes (16). Certaines espèces de *Lactobacillus* dites homofermentaires strictes vont produire à partir d'une molécule de glucose deux molécules de lactate. D'autres espèces de *Lactobacillus* ayant un métabolisme hétérofermentaire vont également produire en plus du lactate d'autres produits : de l'acétate, de l'éthanol, du formiate, du succinate, des bactériocines, du CO₂ et du peroxyde d'hydrogène (7,10).

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est un composé chimique à activité antimicrobienne produit par *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus acidophilus* qui permet d'inhiber le développement de pathogènes responsables de dysbiose (9) (Figure 3). Les bactériocines sont des peptides produits par les *Lactobacillus*, ils agissent en favorisant la perméabilité de la membrane cellulaire des autres bactéries. Les lactobacilles ont donc un rôle dans le maintien de l'homéostasie de la composition du microbiote vaginal (17) (Figure 3).

D'après plusieurs études, les Molécules de Surface Actives (SAM) seraient à l'origine de l'action probiotique des *Lactobacillus* en jouant sur l'adhérence aux cellules épithéliales et sur l'accessibilité des pathogènes aux récepteurs cellulaires empêchant ainsi l'infection (13,17) (Figure 3). L'acide téichoïque, les polysaccharides bactériens, les biosurfactants et le peptidoglycane sont des SAM (13). Les biosurfactants sont des composés amphiphiles produits par les *Lactobacillus* permettant de diminuer la tension de surface. Les biosurfactants ont un rôle à jouer dans la lutte contre les pathogènes. En effet, la diminution de la tension de surface des cellules épithéliales limite l'adhésion et l'attachement des pathogènes (13).

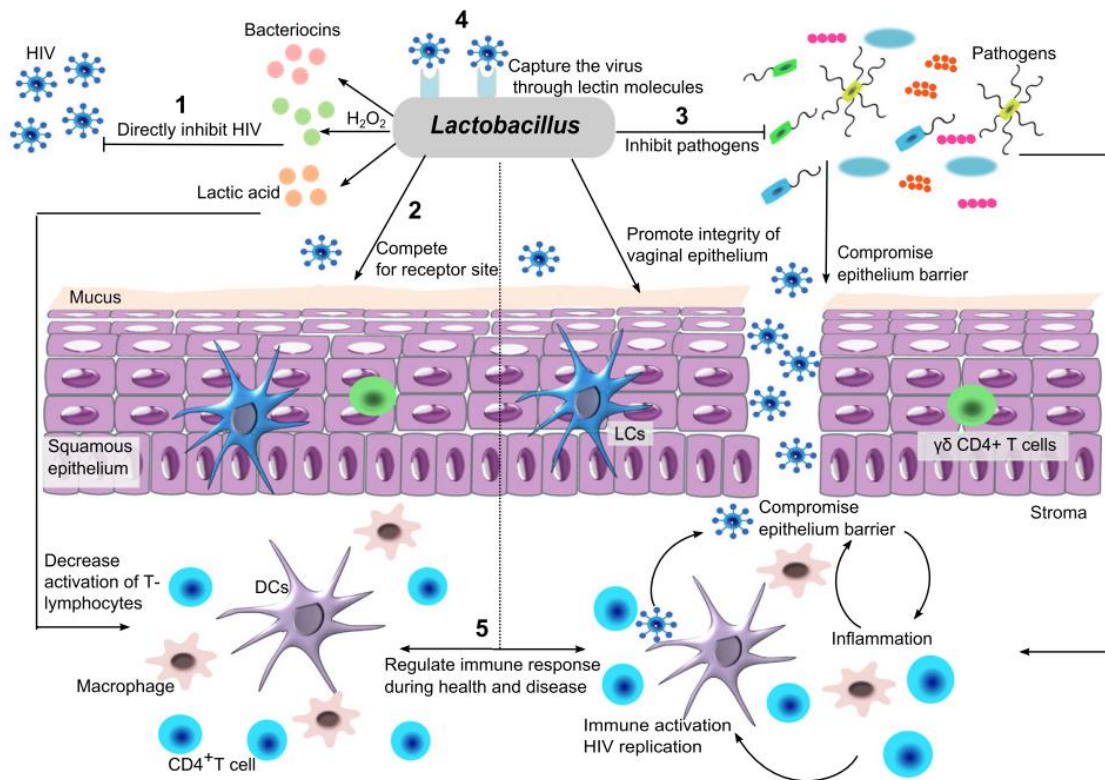


Figure 3 : Schéma des différentes stratégies mises en place par les *Lactobacillus* dans la lutte contre les pathogènes (3) **1** et **3** : Inhibition des pathogènes par production de H₂O₂, de bactériocines et d'acide lactique. **2** : Compétition au niveau des récepteurs cellulaires diminuant la pénétration des pathogènes. **4** : Co-agrégation entre les lectines présentes à la surface des *Lactobacillus* et les glycoprotéines présentes à la surface des pathogènes (virus et bactéries). **5** : Régulation indirecte de la réponse immunitaire par modification du pH par production d'acide lactique.

2. Evolution de la composition du microbiote au cours de la vie de la femme

La composition du microbiote vaginal n'est pas fixe et définitive, elle va donc varier et être modifiée à chaque étape de la vie de la femme (Figures 4 et 5).

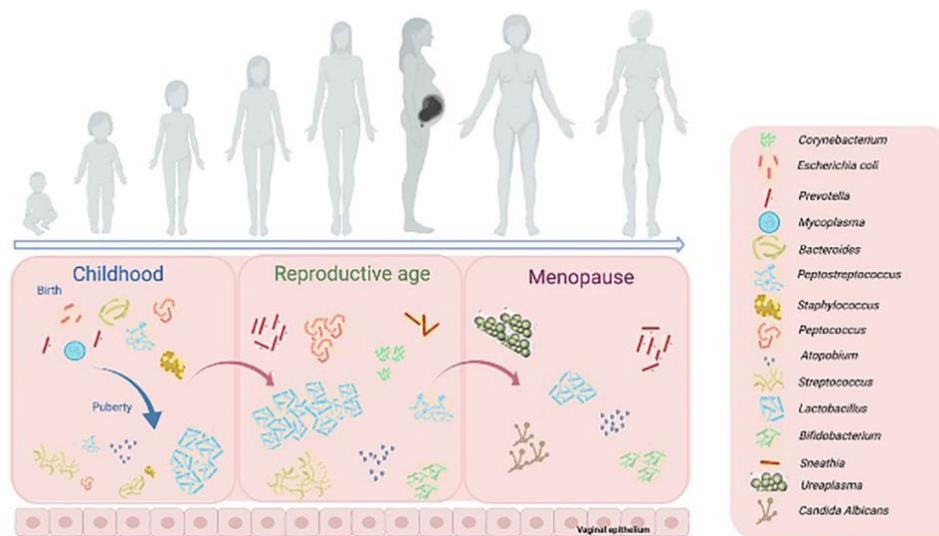


Figure 4 : Représentation schématique de la composition du microbiote vaginal au cours des différentes étapes de la vie d'une femme (15)

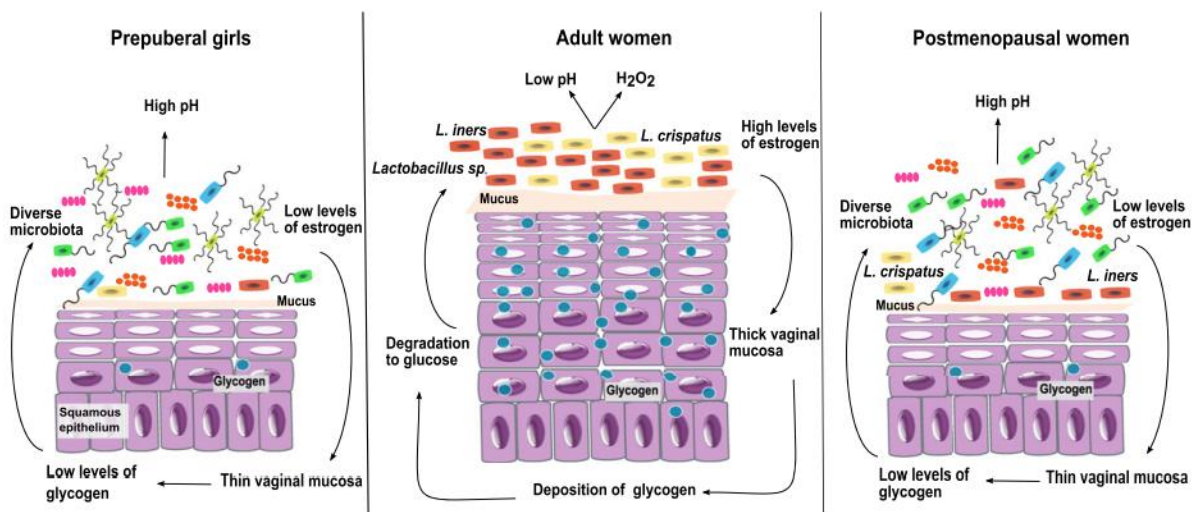


Figure 5 : Représentation schématique des changements de composition du microbiote vaginal et de la muqueuse vaginale chez une femme avant la puberté, chez une femme en âge de procréer et chez une femme après la ménopause (3)

2.1. Naissance et enfance

Certains facteurs vont influencer la composition du microbiote vaginal, c'est le cas notamment de la manière dont naît l'enfant, un enfant né par césarienne n'aura pas le même microbiote qu'un enfant né par voie basse. En effet, lors d'un accouchement par voie basse, l'enfant va être exposé par inhalation ou par ingestion au microbiote vaginal, fécal et cutané de sa mère. Les bactéries composant les différents microbiotes de la mère au moment de l'accouchement vont déterminer la composition des différents microbiotes de l'enfant (cutané, intestinal, vaginal). Lors d'un accouchement par césarienne l'enfant sera uniquement exposé au microbiote cutané de sa mère. Le type d'accouchement peut donc influencer la composition du microbiote de l'enfant (18).

Le microbiote vaginal durant l'enfance est principalement composé de bactéries aérobies et anaérobies issues des microbiotes cutanés et digestifs : *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium* (7)... A ce stade de la vie, les *Lactobacillus* ne sont pas majoritaires dans la composition du microbiote vaginal (Figures 4 et 5) (15). Durant l'enfance et la période prépubère, les taux d'œstrogène sont faibles. La muqueuse vaginale est moins épaisse que lors de la puberté, les *Lactobacillus* ont moins de glycogène à transformer en acide lactique, ce qui explique que le pH vaginal pendant l'enfance est neutre, proche de 7 (Figure 5).

2.2. Puberté et période de reproduction

La puberté chez les filles commence généralement entre 8 et 14 ans (19). Au cours de la puberté, se produisent des modifications de l'épithélium vaginal, celui-ci s'épaissit sous l'action d'une hormone sexuelle : l'œstrogène. Les cellules vaginales vont ainsi commencer à produire du glycogène. Le microbiote vaginal va ainsi être colonisé par les *Lactobacillus* qui transforment ce glycogène en acide lactique. La colonisation du microbiote vaginal par les *Lactobacillus* est corrélée à une diminution du pH vaginal (18). Chez la femme en âge de procréer, la composition du microbiote vaginal sera dominée par la présence de *Lactobacillus* (Tableaux 1 à 4 et Figure 4). La muqueuse vaginale s'étant épaissie pendant la puberté sous l'action des œstrogènes, le glycogène présent dans les cellules épithéliales sera disponible en plus grande quantité. Le glycogène est dégradé par les *Lactobacillus* en acide lactique, permettant de maintenir un pH vaginal stable, compris entre 3,5 et 4,5 (Figure 5).

Au cours de la phase folliculaire, pendant les menstruations, se produit une diminution de la concentration en *Lactobacillus* ainsi qu'une augmentation de la diversité d'espèces composant le microbiote vaginal. En effet, pendant la phase folliculaire, les taux sécrétés en œstrogènes sont faibles, la muqueuse vaginale est moins épaisse à ce moment du cycle, les *Lactobacillus* ont donc moins de glycogène à transformer en acide lactique (Figure 6). Le pH vaginal est donc moins acide à cette période du cycle permettant une colonisation bactérienne pouvant entraîner mycose ou vaginose. Il a été observé une colonisation par diverses espèces bactériennes, dont la culture est réalisée sur gélose au sang, à savoir *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* et *Anaerococcus spp.* (20).

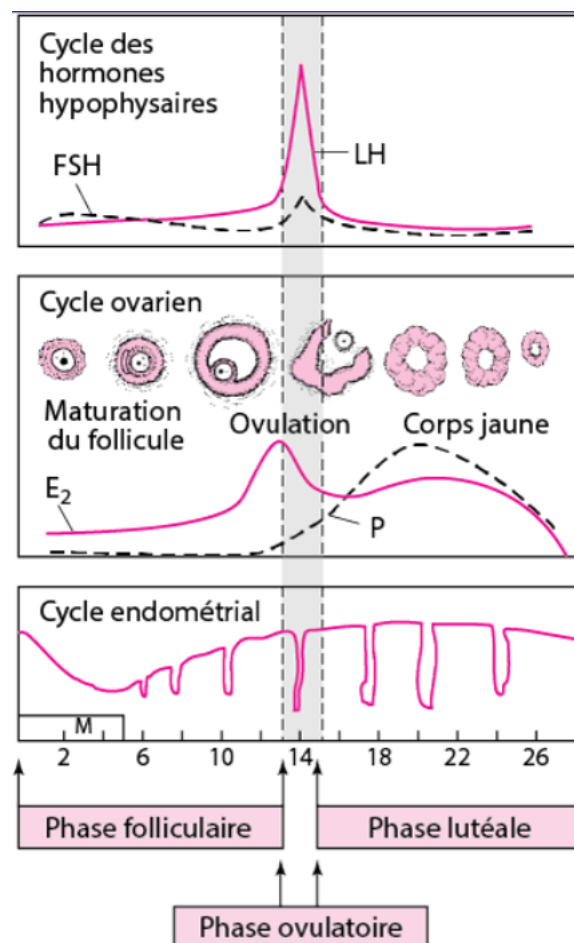


Figure 6 : Evolution des taux d'hormones sexuelles et de l'épaisseur de l'endomètre durant le cycle menstruel (21) **LH** : Hormone Lutéinisante, **FSH** : Hormone Folliculostimulante, **E₂** : Œstrogènes, **P** : Progestérone.

2.3. Grossesse

Au cours de la grossesse, les taux d'hormones sécrétés par l'organisme vont varier, une augmentation du taux d'œstrogènes est observée entraînant ainsi une augmentation du taux de *Lactobacillus* (18,20). La déstabilisation du microbiote vaginal durant la grossesse peut être à l'origine de fausse couche ou d'accouchement prématuré. D'après Auriemma *et al.* 25 % des bébés prématurés seraient nés de mères ayant des infections intra-utérines, pouvant résulter d'une déstabilisation du microbiote vaginal (15).

2.4. Ménopause

La ménopause survient en général entre 45 et 55 ans (22). Elle se définit comme un arrêt définitif des fonctions ovariennes, il en résulte un arrêt des sécrétions hormonales. Pendant la ménopause, il n'y aura plus de sécrétion d'œstrogènes, ce qui entraîne une atrophie de la muqueuse vaginale et donc un défaut de production de glycogène. Il s'en suit une modification de la flore vaginale avec une diminution des concentrations en *Lactobacillus* et une augmentation du pH vaginal. Plusieurs gênes vaginales peuvent être associées à la ménopause telles qu'une sécheresse vaginale, une dyspareunie, un prurit ou une irritation (23). L'augmentation du pH vaginal permet la colonisation du microbiote vaginal par des bactéries anaérobies : *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Mycoplasma hominis*... (Figure 5). Le CST IV est le type de microbiote vaginal le plus souvent retrouvé pendant la ménopause avec un risque accru de développement de vaginoses.

3. Dysbiose et infections génitales basses

La dysbiose est un état de déséquilibre du microbiote pouvant mener dans le cadre du microbiote vaginal au développement de candidoses vulvo-vaginales et de vaginoses. La dysbiose peut être associée à une IST, une infection urinaire ou une diminution de la fertilité (15).

3.1. Candidose vulvo-vaginale

La candidose vulvo-génitale est l'une des infections génitales les plus souvent retrouvées chez la femme en âge de procréer. Plus de 75% des femmes présenteraient un jour dans leur vie un épisode de mycose vulvo-vaginale, soit 138 millions de femmes par an à l'échelle mondiale (24). La candidose vulvo-vaginale est due à une levure. Les espèces les plus souvent mises en cause sont *Candida albicans* et *Candida glabrata* (Figure 7). Ce sont des levures commensales des voies digestives et vaginales.

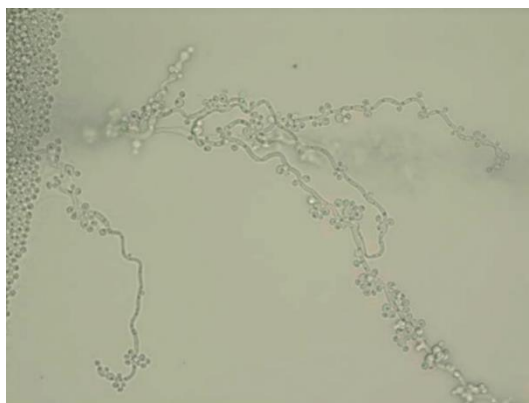


Figure 7 : Observation microscopique de *C. albicans* sur milieu agar-tween (x 400) (25)

3.1.1. Symptômes

Les symptômes évocateurs d'une candidose vulvo-vaginale sont le prurit, l'irritation vulvo-vaginale, les brûlures vulvaires et la dyspareunie. Il est également possible de retrouver des leucorrhées blanchâtres inodores à aspect typique de lait caillé (26).

3.1.2. Diagnostic

Le diagnostic de la mycose vulvo-vaginale se base uniquement sur la clinique. Toutefois des prélèvements peuvent être réalisés avec mise en culture sur milieu Sabouraud. Un antifongigramme peut également être effectué en cas de mycose récidivante afin d'adapter le traitement en fonction de la sensibilité aux antifongiques de l'espèce mise en culture (27).

3.1.3. Traitement

Lors d'un premier épisode de candidose génitale le traitement est à application locale. Les traitements utilisés sont composés de molécules azolées, des imidazolés, ayant une action antifongique : éconazole, sertaconazole, miconazole, butoconazole, fenticonazole...

Ces traitements sont disponibles sous plusieurs formes : sous forme d'ovule, de crème, de lait, d'émulsion fluide, de poudre pour application locale et de solution pour application cutanée. L'ovule est à introduire le soir par voie vaginale. Il existe deux types d'ovules vaginaux pour le traitement des mycoses vaginales, la forme monodose à libération prolongée qui ne nécessite qu'une seule administration et qui agit pendant 3 jours et la forme classique qui nécessite l'administration d'un ovule par jour durant trois jours consécutifs (28). En cas d'atteinte vulvaire associée, il est indiqué d'utiliser en complément une crème, un lait ou une émulsion fluide à base d'azolés, à raison d'une application par jour pendant deux à quatre semaines (26). Durant le traitement, l'usage de préservatifs est contre-indiqué du fait du risque de rupture du préservatif lors des rapports sexuels. Le traitement peut également être proposé au(x) partenaire(s) sexuel(s) masculin(s) en cas de symptômes locaux avec application d'une crème antifongique au niveau du sillon balanopréputial durant 10 jours (27).

En cas de récurrence, à savoir plus de quatre épisodes de candidose vulvo-vaginale par an, il peut être envisagé un traitement par voie orale afin de prévenir toute nouvelle infection à raison de 150 mg de fluconazole par semaine pendant 6 mois. Ce traitement fera suite à un traitement de 7 à 14 jours par voie locale ou orale à base d'azolés (28).

Le fluconazole est un triazolé à usage systémique. La demi-vie du fluconazole est de 30 h avec un pic de biodisponibilité entre 0,5 h et 1,5 h. C'est une molécule à élimination rénale sous forme inchangée majoritaire, ayant un faible métabolisme hépatique. Les azolés agissent en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol fongique, composant nécessaire à la constitution de la membrane cellulaire fongique, entraînant une diminution de croissance fongique. La biosynthèse de l'ergostérol est empêchée par l'inhibition du CYP51, cytochrome permettant la déméthylation du 14- α -lanostérol. Cette déméthylation est essentielle dans la formation de l'ergostérol. L'accumulation de lanostérol au niveau cellulaire entraîne la mort du champignon du fait de l'augmentation de la perméabilité membranaire. Les azolés par voie systémique sont déconseillés dans le cadre de la grossesse, du fait d'un risque tératogène et en cas

d'association avec des molécules métabolisées par les cytochromes 2C9, 3A4 et 2C19, comme les inhibiteurs de protéases, les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les immunosuppresseurs, les anticoagulants et les statines. La prise de triazolés peut être associée à des troubles digestifs, à une atteinte hépatique ou encore à une réaction allergique (29,30).

3.2. Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne se définit comme un déséquilibre de la flore vaginale, avec une diminution du nombre de *Lactobacillus* et une multiplication anormale de bactéries anaérobies telles que *G. vaginalis*, *Mobilincus spp.* ou *Bacteroides spp.* La vaginose bactérienne peut, dans certains cas, résulter de la formation d'un biofilm à la surface des cellules épithéliales vaginales. Le biofilm est un ensemble structurel de bactéries qui adhèrent à une surface biologique ou à une surface inerte (31). Cette structure permet aux bactéries qui la composent, à savoir des bactéries anaérobies dans le cas de la vaginose bactérienne, une protection accrue contre les traitements antibiotiques et contre les défenses du système immunitaire. Ceci augmentant le risque d'échec thérapeutique et le risque de récives (17,31).

3.2.1. Symptômes

L'écoulement vaginal est un symptôme fréquent lors d'un épisode de vaginose bactérienne. Les leucorrhées sont d'aspect gris avec une odeur caractéristique de poisson. Un prurit, un érythème et une dyspareunie peuvent également être associés aux leucorrhées.

3.2.2. Diagnostic

Le diagnostic de vaginose bactérienne peut se faire à partir de la clinique, de la mesure du pH vaginal et de l'analyse de la composition de la flore vaginale. Les symptômes cliniques de vaginose bactérienne sont définis par les critères de Amsel. Si la clinique retrouve trois des quatre critères (Tableau 6), le diagnostic de vaginose bactérienne peut être évoqué. Il sera confirmé après analyse de la composition de la flore vaginale grâce au score de Nugent (Tableau 7) (7,32).

Tableau 6 : Critères de Amsel (32)

¹ : cellules épithéliales tapissées de bacilles à Gram variable (majoritairement *Gardnerella*)

pH vaginal supérieur à 4,5
Sécrétions vaginales grisâtres, homogènes et adhérentes à la paroi vaginale
Odeur vaginale caractérisée de « poisson avarié » après mise en contact des pertes vaginales avec quelques gouttes d'hydroxyde de potasse à 10 %
Présence de <i>clue cells</i> ¹ (au moins 20 %) à l'examen microscopique à l'état frais des sécrétions vaginales

La composition de la flore vaginale peut être évaluée à la suite d'un prélèvement vaginal grâce au score de Nugent, c'est un score qui est obtenu à la suite d'une observation microscopique du prélèvement après coloration de Gram (32). Trois morphotypes entrent dans la détermination du score de Nugent, le morphotype *Lactobacillus* qui est défini par la présence de bactéries sous formes de bacilles, droits, à bords parallèles, de longueur et d'épaisseur variables. Le morphotype *G. vaginalis* se définit par la présence de bacilles ou de cocci Gram positif et/ou négatif de petite taille. Le morphotype *Mobiluncus spp.* se définit par la présence de bacilles incurvés à Gram positif ou négatif (33) (Tableau 7).

Tableau 7 : Classification du microbiote vaginal selon le score de Nugent (32,34)

Score	Morphotype <i>Lactobacillus</i>	Morphotype <i>G. vaginalis</i>	Morphotype <i>Mobiluncus spp.</i>
	Nombre de bacilles Gram + par champ	Nombre de petits bacilles Gram + ou - par champ	Nombre de bacilles incurvés Gram - par champ
0	Plus de 30	0	0
1	5-30	Moins de 1	1-5
2	1-4	1-4	Plus de 5
3	Moins de 1	5-30	
4	0	Plus de 30	

Le score de Nugent est obtenu après observation de 10 champs microscopiques différents et après avoir réalisé la moyenne des scores obtenus pour chaque champ. La flore de la patiente est jugée normale pour un score compris entre 0 et 3. Pour un score compris entre 4 et 6, la flore est probablement déséquilibrée. Pour un score compris entre 7 et 10, la flore vaginale est déséquilibrée, le diagnostic de vaginose peut être posé et un traitement mis en place (33).

3.2.3. Traitement

Pour tout score de Nugent supérieur à 7, un traitement sera proposé à la patiente (34). Le traitement devra également être pris par le(s) partenaire(s) sexuel(s). Le traitement par voie orale comporte un antibiotique à activité antiparasitaire à savoir le métronidazole (Flagyl®). Le métronidazole est actif contre les bactéries anaérobies et contre les protozoaires. Il est généralement prescrit à un dosage de 500 mg, 2 prises par jour pendant 7 jours ou 250 mg, 3 prises par jour pendant 7 jours (17,35). C'est une molécule capable de franchir les membranes plasmiques des micro-organismes. Le métronidazole agit en inhibant la synthèse de l'ADN permettant la mort du micro-organisme. La demi-vie du métronidazole est de 8 à 10 h avec une biodisponibilité de 100 %. La métabolisation est essentiellement hépatique et l'élimination urinaire. Ce traitement est contre-indiqué durant le premier trimestre de la grossesse et en cas de porphyrie hépatique. Au cours de la prise de métronidazole les patientes peuvent remarquer une coloration inhabituelle des urines (35). Le secnidazole (SecnoI®) peut également être prescrit à une posologie de 2 grammes, soit un sachet, en une prise unique (36). Ce médicament sous forme de prise unique permet d'augmenter l'observance des patientes au traitement. Le secnidazole, tout comme le métronidazole, possède des propriétés anti-protozoaires. Le mécanisme d'action du secnidazole n'a pas été précisément déterminé. La demi-vie du secnidazole est de 17,5 h en moyenne avec une élimination urinaire lente, ce qui justifie la prise unique de ce médicament. Cette molécule est contre-indiquée dans le cadre de l'allaitement (36). Lors de la prise de métronidazole ou de secnidazole par voie orale et jusqu'à 48 heures après la dernière prise, l'association avec une prise d'alcool est déconseillée afin d'éviter tout risque de réaction antabuse (35).

3.3. Facteurs de risque

Certains facteurs peuvent favoriser la survenue d'une dysbiose, c'est le cas des traitements antibiotiques qui vont à la fois détruire les « mauvaises bactéries » responsables de l'infection que l'antibiotique cherche à traiter et les « bonnes bactéries » telles que les *Lactobacillus*, entraînant ainsi une dysbiose.

Le stress est un facteur de risque de dysbiose. En effet, le stress engendre une augmentation de la sécrétion de cortisol chez l'être humain, ce qui provoque une dégradation plus rapide du glycogène en glucose. Les réserves de glycogène diminuant, il en résulte une diminution des *Lactobacillus* et donc un risque de développement de dysbiose plus élevé (18).

L'immunodépression, la consommation de tabac et la pratique des douches vaginales peuvent également perturber la stabilité du microbiote vaginal. Pendant les règles, le port de tampon ou de coupe menstruelle favorise l'apparition de dysbiose, pouvant entraîner une colonisation du microbiote vaginal par *Staphylococcus aureus*, bactérie pouvant être à l'origine de septicémie (18).

La précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels, les rapports sexuels non protégés peuvent également perturber la composition du microbiote vaginal et favoriser la survenue de vaginose ou de mycose vaginale (18).

La co-infection par d'autres micro-organismes peut également être un facteur favorisant la survenue de dysbiose et donc de vaginose bactérienne. C'est le cas de l'infection préexistante à Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) (37).

3.4. Conseils associés et autotests vaginaux disponibles en officine

Certains conseils peuvent être apportés aux patientes par le pharmacien d'officine, que ce soit dans le cas d'une candidose vulvo-vaginale ou d'une vaginose. Les douches vaginales et les savons non adaptés (savons parfumés par exemple) doivent être évités afin de prévenir toute infection ou récurrence (24). Il est conseillé de porter des sous-vêtements en coton et d'éviter le port de matières synthétiques, d'éviter de porter des vêtements trop serrés afin de limiter tout risque de macération (24). Il faut également conseiller aux patientes, après la selle, de s'essuyer de l'avant vers l'arrière afin d'éviter de ramener des bactéries de la flore digestive au niveau vaginal (24). Il peut également être proposé en cas d'antibiothérapie par voie orale la prise simultanée de probiotiques afin d'éviter de créer un déséquilibre de la flore (24,28).

En cas de symptômes, de doutes concernant une probable infection vaginale, il peut être conseillé l'utilisation d'autotests vaginaux. Plusieurs laboratoires commercialisent des autotests vaginaux permettant de déterminer le pH vaginal. C'est le cas de Biosynex avec l'autotest Biosynex infections vaginales® et de Bayer avec l'autotest Hydralin test® (38,39).

Ces tests correctement réalisés permettent d'orienter le diagnostic. Un pH acide compris entre 3,8 et 4,4 est le pH vaginal retrouvé chez les femmes n'ayant pas d'infections vaginales. En cas de symptômes associés, c'est-à-dire prurit, brûlures et pertes vaginales de type « lait caillé », un pH compris entre 3,8 et 4,4 peut être associé à une mycose alors qu'un pH supérieur à 4,4 peut être signe d'une vaginose bactérienne. Ces valeurs obtenues doivent ensuite être mises en parallèle avec les symptômes cliniques de la patiente (Figure 8).

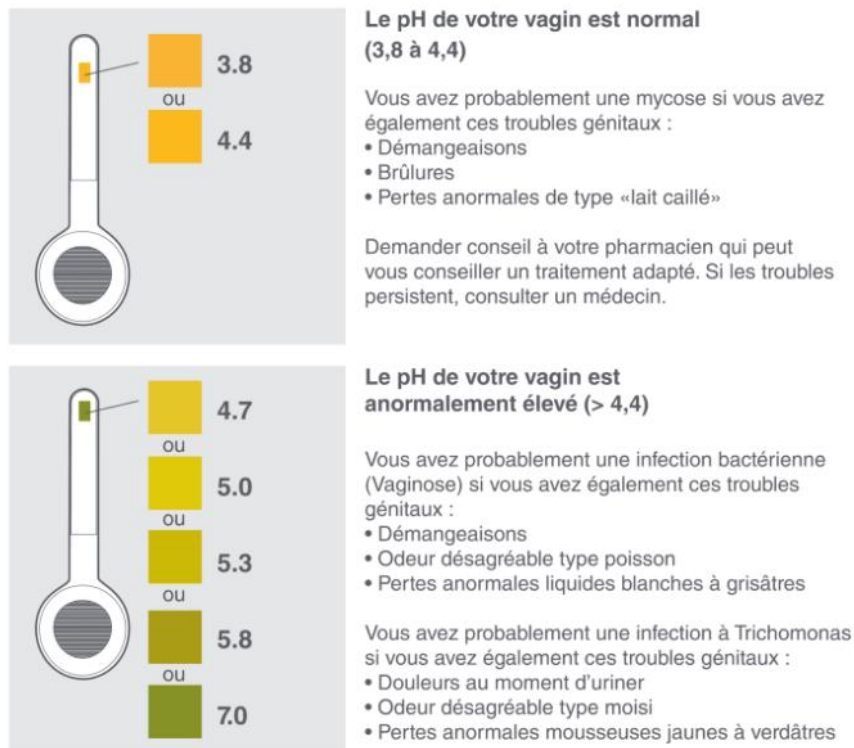


Figure 8 : Interprétation des résultats obtenus avec l'autotest Biosynex infections vaginales® (38)

4. Modification de la flore vaginale par les probiotiques et les postbiotiques

En 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) donne une définition des probiotiques qui est la suivante « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (40). Quatre genres de bactéries sont considérés comme ayant une activité probiotique, à savoir les lactobacilles, les bifidobactéries, les streptocoques et les lactocoques. Ce sont des bactéries lactiques, capables de dégrader les sucres en acide lactique. Il existe dans chaque genre de bactéries des milliers d'espèces et de souches différentes ayant chacune une action et des propriétés spécifiques (40).

Les probiotiques peuvent être utilisés afin de rétablir la flore vaginale, notamment dans le cas de dysbiose, comme vu précédemment, ou en prévention en cas de traitement par antibiotiques. Dans le cadre des probiotiques ayant une action sur la sphère gynécologique, on retrouve différentes espèces de *Lactobacillus* notamment *L. casei*, *L. crispatus*, *L. rhamnosus*... Ces bactéries permettent d'influencer la composition de la flore vaginale. En effet, comme décrit précédemment, les lactobacilles jouent un rôle fondamental dans le maintien d'une flore vaginale stable et non pathogène. Ces bactéries vont, par exemple, permettre de limiter le développement de micro-organismes pathogènes grâce à la production de peroxyde d'hydrogène. Il existe également les postbiotiques permettant d'avoir une action sur le microbiote et notamment en cas de dysbiose. L'ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) donne la définition suivante du postbiotique « un postbiotique est une préparation de microorganismes inactivés et/ou de leurs composants conférant un bénéfice sur la santé de l'hôte » (41). À ce jour, en 2024, les probiotiques et postbiotiques ayant une action sur la sphère gynécologique commercialisés en France sont soit des médicaments, soit des compléments alimentaires soit des dispositifs médicaux (DM) (Tableau 8).

Tableau 8 : Les probiotiques et postbiotiques ayant une action sur la sphère gynécologique
(médicaments, compléments alimentaire et dispositifs médicaux) disponibles à la vente en
France en 2024

Nom	Statut	Composition	Posologie
Florgynal® (42)	Médicament Uniquement sur ordonnance Liste I	Culture lyophilisée de ferments lactiques, 341 mg par gélule titrant au minimum 10 ⁹ germes par gramme : <i>L. casei rhamnosus Doderlein</i> Estriol : 0,2 mg par gélule Progestérone : 2 mg par gélule	1 gélule par voie vaginale matin et soir pendant 20 jours puis 1 gélule/jour.
Trophigil® (43)			Des cures d'entretien sont possibles en fonction de l'évolution des symptômes.
Evabiote flore intime® (44)	Complément alimentaire	<i>L. acidophilus</i> (4.10 ⁹ Unités Formant Colonies à la fabrication (UFC)/gélule) <i>L. rhamnosus</i> (1.10 ⁹ UFC/gélule)	En cas de symptômes : 2 gélules/jour pendant 5 jours puis une gélule/jour pendant 10 jours. En entretien : une gélule/jour pendant 10 jours par mois.
Feminabiane Intima® (45)	Complément alimentaire	Ferments lactiques – 1.10 ⁹ UFC/gélule : <i>L. plantarum</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. gasseri</i>	1 à 2 gélules/jour par voie orale.
Normafilus Femina Flash® (46)	Complément alimentaire	Extrait de cranberry 60 mg dont PAC-A (ProAnthoCyanidine de type A) 18 mg par gélule <i>L. acidophilus</i> La-14 (2.10 ⁹ UFC/gélule) <i>L. rhamnosus</i> HN001 (5.10 ⁸ UFC/gélule)	Posologie d'attaque : 2 gélules matin et soir de Normafilus Femina Flash® pendant 7 jours.
Normafilus Femina® (47)			Posologie d'entretien sur 3 mois : 2 gélules/jour de Normafilus Femina®.
Taido Femiflor® (48)	Complément alimentaire	<i>L. crispatus</i> LCR01 (0,85.10 ⁹ UFC/gélule) <i>L. salivarius</i> CRL1328 (0,85.10 ⁹ UFC/gélule) <i>L. rhamnosus</i> LR06 (0,85.10 ⁹ UFC/gélule)	En cas de symptômes : 2 gélules/jour en une prise pendant 15 jours. En entretien : une gélule/jour pendant un mois.
Vivagyn voie orale® (49)	Complément alimentaire	Ferments lactiques - 6.10 ⁹ / gélule : <i>L. plantarum</i> Rosella <i>L. rhamnosus</i> (R0011)	Une gélule/jour.
Bactigyn® Oral (50)	Complément alimentaire	Ferments lactiques lyophilisés– 2.10 ⁹ Lactobacilles/gélule : <i>L. rhamnosus</i> (Rosell®-11) <i>L. helveticus</i> (Lafti® L10) <i>Lactobacillus brevis</i> (HA-112) <i>L. helveticus</i> (Rosell®-52)	Une gélule/jour pendant un mois. 2 gélules/jour pendant 15 jours pour une assimilation rapide. A renouveler si besoin plusieurs fois par an.
Hydralin Intimiflor® gél à avaler (51)	Complément alimentaire	Ferments lactiques – 4.10 ⁹ UFC / gélule : <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> 1,4 mg de vitamine B2 / gélule	Une gélule/jour à prendre 30 minutes avant un repas.

Florgynal Probiotique® – tampon périodique avec/sans applicateur (52)	DM classe II a Marquage CE	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. gasseri</i> et <i>L. fermentum</i> lyophilisés	Au minimum 3 tampons/jour pendant 3 jours durant les menstruations et pendant 3 cycles de suite.
Bactigyn® Ovules (53)	DM classe II a Marquage CE	<i>L. rhamnosus</i> (LRHO20) tyndallisé Acide lactique Hyaluronate de sodium Huiles essentielles d'arbre à thé et de thym blanc Galactarabinane	En cas d'inconfort : un ovule/pendant 7 à 10 jours. En prophylaxie : Un ovule/jour pendant 7 jours consécutifs une fois/mois pendant 4 à 6 mois. À la suite d'un traitement antibiotique ou antimycosique : un ovule/jour pendant 7 jours.

4.1. Les médicaments à action probiotique

Le médicament est défini par l'article de loi L.5111-1 du code de la santé publique. Il est caractérisé par la définition suivante « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Afin d'obtenir le statut de médicament, la spécialité pharmaceutique doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin de pouvoir être commercialisée (54). Deux médicaments ayant une action probiotique sur la sphère vaginale existent et sont commercialisés, à savoir Florgynal® et Trophigil®. Ce sont des médicaments utilisés par voie vaginale. La composition des deux spécialités est identique à savoir 341 mg de *L. casei*, 0,2 mg d'estriol base et 2 mg de progestérone par gélule (Tableau 8). Ces spécialités ont le statut de médicament du fait de la présence d'estriol et de progestérone dans leur composition, hormones ayant prouvé leur action vaginale dans le cadre de carence oestrogénique. Ces deux médicaments possèdent un niveau de service médical rendu (SMR) modéré dans l'indication du traitement des symptômes d'atrophie vaginale due à une déficience en œstrogènes chez les femmes ménopausées, c'est-à-dire en cas de vulvovaginite et en cas de sécheresse vaginale à carence oestrogénique. La prise de ces médicaments est contre-indiquée et doit être interrompue immédiatement en cas de grossesse, en cas d'atteinte hépatique, en cas de migraine inhabituelle et en cas d'augmentation significative de la pression artérielle (42,43).

4.2. Les compléments alimentaires à visée probiotique

Les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (55). Les compléments alimentaires ne peuvent revendiquer d'effet thérapeutique (56). Ces produits doivent respecter la directive 2002/46/CE du parlement et du conseil européen du 10 juin 2002, qui définit des règles concernant la fabrication et la commercialisation des compléments alimentaires. Cette directive définit également la liste de vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires (57). La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) effectue les contrôles relatifs aux compléments alimentaires et vérifie leur composition. Contrairement aux médicaments, les compléments alimentaires ne nécessitent pas d'AMM pour pouvoir être commercialisés (56). Plusieurs compléments alimentaires à visée probiotique au niveau de la sphère gynécologique sont commercialisés en France en 2024, à savoir Evabiote flore intime®, Feminabiane Intima®, Normafilus Femina Flash®, Normafilus Femina®, Taido Femiflor®, Vivagyn voie orale®, Bactigyn® Oral et Hydralin Intimiflor® gel à avaler (Tableau 8). À la suite d'une directive européenne datant de 2021, les probiotiques par voie vaginale doivent désormais disposer d'une AMM afin d'être commercialisés, c'est pourquoi il n'y en a plus sur le marché actuellement (58).

4.3. Les dispositifs médicaux à visée postbiotique

Le règlement européen 2017/745 adopté au journal officiel de l'Union Européenne le 5 avril 2017 définit le dispositif médical comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (59). » Afin d'obtenir une mise sur le marché, le DM doit obtenir le marquage CE (Conformité Européenne). Le marquage CE est attribué au DM lorsque celui-ci, après étude d'un dossier constitué par le fabricant, répond aux exigences de sécurité et de santé de la législation européenne (60). Les DM sont classés en quatre classes en fonction de leur niveau de risque (Tableau 9). La classe du DM est primordiale, elle permet de déterminer les exigences cliniques requises et le choix de la procédure à réaliser afin d'obtenir le marquage CE (61). En effet, tous les DM doivent obtenir le marquage CE après étude de leur dossier par un organisme notifié, excepté pour les DM de classe I. Le marquage CE des DM de classe I est apposé à la suite d'une auto-certification par le fabricant lui-même (60).

Tableau 9 : Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque
(60,61)

Classe du DM	Niveau de risque	Exemple de DM
Classe I	Faible degré de risque	Lunettes correctrices, béquilles...
Classe II a	Degré moyen de risque	Probiotiques par voie vaginale, lentilles de contact, couronnes dentaires, appareils d'échographie...
Classe II b	Potentiel élevé de risque	Produits de désinfection pour lentilles, préservatifs...
Classe III	Potentiel très sérieux de risque	Stents, prothèses de hanche, implants mammaires...

La classe du DM ainsi que le niveau de risque sont établis en fonction de plusieurs critères notamment le temps d'utilisation du DM, son caractère invasif ou non, le type d'invasivité, le caractère réutilisable ou non du DM, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée par le DM (59,61). Les DM utilisés par voie vaginale commercialisés en France sont des DM de classe II a (Tableau 9). Ce sont des DM à visée postbiotique. Actuellement, en France, en 2024 sont commercialisés Florgynal Probiotique® et Bactigyn® Ovules (Tableau 8). Ces DM contiennent des souches de *Lactobacillus* tyndallisées ou lyophilisées, c'est-à-dire qu'elles sont inactives (58).

B) Le papillomavirus humain (HPV)

Le papillomavirus humain est un virus pouvant entraîner des infections de la sphère gynécologique, notamment au niveau de la vulve, du vagin et du col de l'utérus. En 2008, Harald zur Hausen, virologue allemand, obtient le prix Nobel de médecine pour ses travaux de recherches sur le papillomavirus humain, mettant en évidence les propriétés oncogènes et pathogènes du virus (62).

1. Généralités et définitions

1.1. Structure du virus et organisation du génome

Les papillomavirus humains (HPV, Human papillomavirus) sont des virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus nus, de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre) composé d'une capside icosaoédrique de 72 capsomères (Figure 9) (63). Ce sont des virus à ADN circulaire double brin de 8000 paires de bases (64).

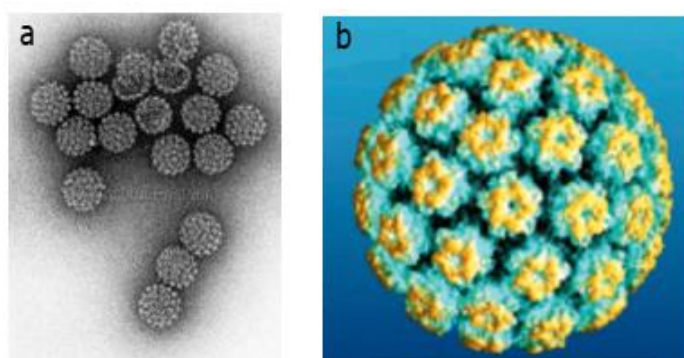


Figure 9 : Particules virales de papillomavirus type HPV-1 observées par microscopie électronique (a) (65) et modèle atomique d'un papillomavirus humain de type 16 (b) (66)

Le génome des papillomavirus se divise en trois parties : la région non codante (LCR), la région Early (E) et la région Late (L) (63) (Figure 10). La région non codante comporte les promoteurs des gènes précoces des HPV et comporte également des séquences de régulation de la transcription et de la réplication (63).

La région E code les protéines non structurales des papillomavirus à savoir E1, E2, E4, E5, E6 et E7 (67). Les protéines E1 et E2 possèdent un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN viral (63). Les protéines E6 et E7 jouent un rôle prépondérant dans le processus d'oncogenèse. En effet, ces protéines vont inactiver deux protéines cellulaires : la cible de E6 est la protéine p53,

la cible de E7 est la protéine du rétinoblastome. L'inactivation de ces protéines entraîne une inhibition de l'apoptose (68), induisant une prolifération incontrôlée et accrue des cellules cancéreuses. La protéine E6 permet d'augmenter l'activité de la télomérase permettant une immortalisation cellulaire. Les papillomavirus à haut risque oncogène surexpriment les protéines E6 et E7 (63). La région L code les protéines de capsid des papillomavirus L1 et L2 (67). L1 est la protéine majeure de la capsid, cette protéine a la capacité de s'auto-assembler afin de former des pseudo-particules virales, virus-like particles (VLP). Ces VLP ont un fort potentiel immunogène et entrent dans la composition du vaccin Gardasil® contre les papillomavirus (69,70). La protéine L2, protéine mineure de la capsid, permet la stabilisation de la capsid et l'assemblage générale du virus (63).

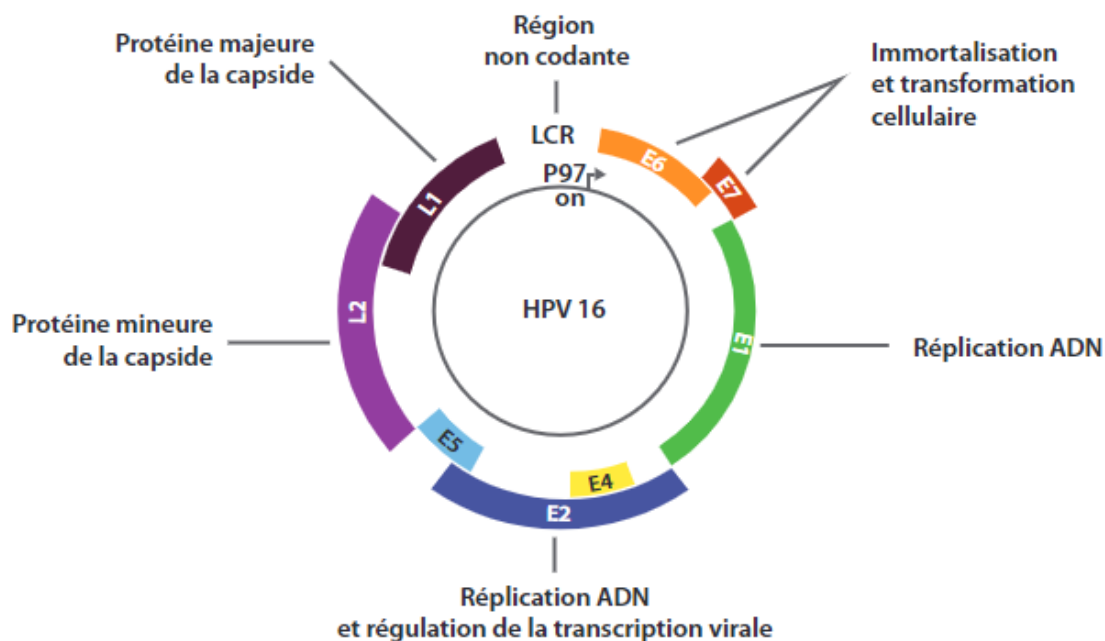


Figure 10 : Représentation schématique de l'organisation du génome du HPV16 (71)

1.2. Les génotypes et leurs tropismes

Les HPV sont classés en genres, génotypes, sous-types et variants. Il existe 5 genres d'HPV désignés par les lettres grecques : α , β , γ , μ , et ν (72). Ces genres sont classés en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux) (73). Ils sont triés en deux classes, d'un côté les HPV associés aux lésions cutanées ; ce sont les HPV des genres β , μ , γ , et ν ; et de l'autre ceux associés aux lésions des muqueuses, du genre α (génitales et oropharyngés) (64,72). Chaque génotype de papillomavirus infecte un hôte en particulier (animal ou humain) (72), il n'y a pas de transmission virale inter-espèce (63). Il existe plus de 200 génotypes du virus HPV, dont

certaines ont des propriétés oncogènes à haut risque (HPV-HR) comme notamment les HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58 et 59 (72). Ces virus peuvent être responsables de différentes sortes de lésions : verrues vulgaires et condylomes pour les HPV à bas risque oncogène (HPV-BR), lésions pré-cancéreuses pour les HPV à haut risque oncogène (Tableau 10) (74).

Tableau 10 : Classification des HPV selon leur tropisme, leur génotype, leur potentiel oncogène et les pathologies qui leur sont associées (71,73) **1** : Carcinogène ; **2A** : Probablement carcinogène ; **2B** : Possiblement carcinogène ; **3** : Non classifiable comme carcinogène

Tropisme	Génotypes	Potentiel Oncogène	Pathologies associées
Tropisme cutané	1, 2, 4, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96	Non étudié	Lésions cutanées, verrues vulgaires et plantaires
	5, 8	2B	Cancer cutané
Tropisme muqueux	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59	1	Cancer de l'anus, du col de l'utérus
	68	2A	Cancer du col de l'utérus
	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85	2B	Lésions des muqueuses
	6, 11	3	Condylomes
Tropisme cutané-muqueux	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94	Non étudié	Lésions cutanées et/ou muqueuses

1.3. La réplication virale

Le cycle viral des HPV comprend plusieurs étapes. Tout d'abord, le virus HPV va pénétrer au niveau des cellules basales de l'épithélium, cellules composant la zone de jonction (Figure 11). La pénétration est favorisée par la présence de microtraumatismes de l'épithélium ou par une zone de fragilité anatomique. De nombreuses études suggèrent que la pénétration des virus HPV au niveau des cellules cuboïdes de l'épithélium malpighien serait à l'origine de la majorité des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus (72,75). Le virus entre dans la cellule par endocytose puis il se produit la décapsidation avec transport du génome viral dans le noyau

de la cellule. La réplication se réalise au niveau des cellules de l'épithélium malpighien. La réplication se déroule en plusieurs phases, tout d'abord une phase d'établissement durant laquelle, sous l'action des protéines E1 et E2, la réplication va avoir lieu. Il se produit ensuite une phase de maintenance, puis une phase d'amplification des génomes viraux avec production de capsides virales. Il s'en suit la libération des nouveaux virions par desquamation des cellules épithéliales superficielles (75) (Figure 11).

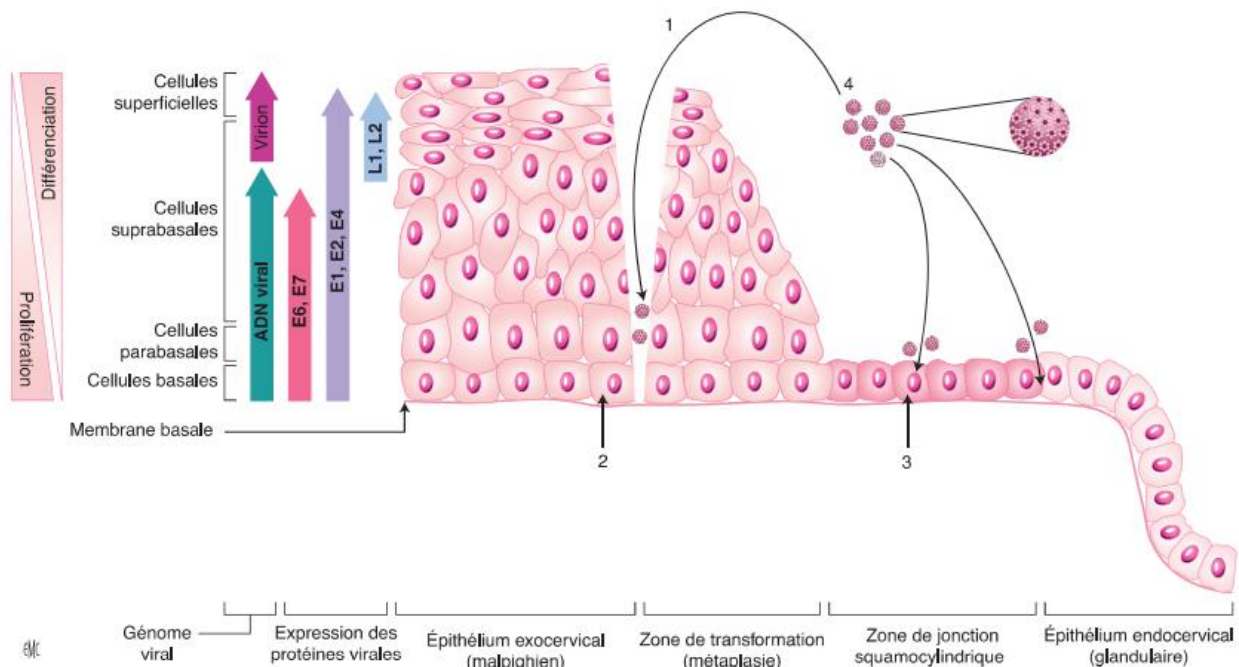


Figure 11 : Représentation schématique du cycle viral des HPV (75) 1 et 2 : Pénétration des HPV dans les cellules basales de l'épithélium, favorisée par la présence de microtraumatismes. 3 : Pénétration des HPV au niveau des cellules cuboïdes. 4 : Production de virions infectieux dans les cellules superficielles

2. Pathologies liées à l'infection par HPV

2.1. Histoire naturelle de l'infection par HPV

Dans 90 % des cas, la contamination par un HPV ne provoque pas de lésion, le virus sera éliminé spontanément par l'organisme en 6 à 18 mois (66). Si l'organisme ne parvient pas à éliminer le virus, il pourra apparaître des manifestations cliniques plusieurs mois voire plusieurs années après la contamination (76). Le pic de prévalence des infections par HPV au niveau du col de l'utérus, d'environ 12 % (71), se situe entre 20 et 25 ans (67), moyenne d'âge autour de laquelle débute la vie sexuelle active, puis la prévalence diminue avec l'âge (67) du fait de la clairance spontanée du virus. Seul 8 à 13 % des infections à HPV sans dysplasie évolueront

vers des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales (CIN) puis vers une forme de cancer invasif (Figure 12) (64). Les lésions histologiques CIN sont classées en plusieurs grades en fonction du degré de sévérité :

- Le CIN1 regroupe les lésions malpighiennes de bas grade (75)
- Le CIN2 regroupe différents types de lésions ayant des potentiels de progression vers un stade cancéreux
- Le CIN3 regroupe la plupart des lésions permettant d'évoquer le diagnostic de cancer du col de l'utérus (66)

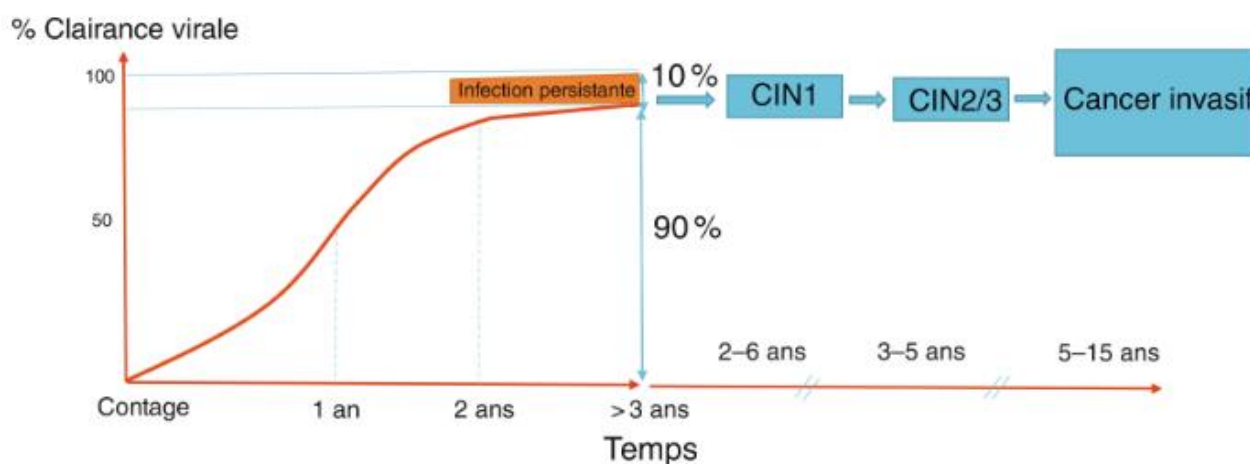


Figure 12 : Frise chronologique de l'évolution des lésions par HPV au cours du temps. (77)

Les HPV sont des IST. Au cours de leur vie, 80 % des personnes ayant une vie sexuelle active auront au moins un épisode infectieux à HPV (75). La contamination se fait lors des rapports sexuels, lors de la pénétration notamment, mais ces virus peuvent aussi se transmettre par l'intermédiaire d'objets contaminés ou par simple contact cutané, c'est pourquoi l'utilisation de préservatifs ne protège pas entièrement contre la transmission du virus (67,75). Ces virus peuvent induire des condylomes (verrues anogénitales) chez la femme et chez l'homme et peuvent aussi être à l'origine du développement de cancers : cancer du col de l'utérus, cancer de la sphère ORL, cancer de l'anus (Figure 13). Ces différentes pathologies sont décrites dans les parties suivantes : de la plus fréquente, à savoir les condylomes, à la moins fréquente, à savoir le cancer de l'anus.

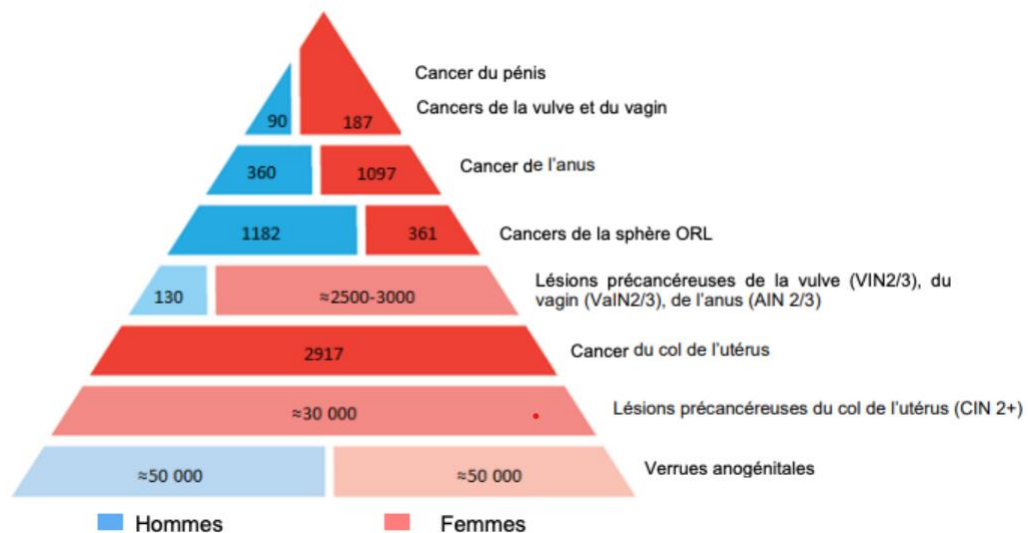


Figure 13 : Représentation schématique du nombre de nouveaux cas par pathologie induits par les HPV en France en 2015 chez les hommes et les femmes (78)

2.2. Les condylomes

2.2.1. Épidémiologie et clinique

Les condylomes sont causés par les virus HPV. Ce sont des verrues externes bénignes qui peuvent être présentes aussi bien chez la femme que chez l'homme. En 2015, en France, 100 000 cas de condylomes anogénitaux ont été répertoriés, touchant autant les hommes que les femmes (Figure 13). Ces lésions sont contaminantes, entre partenaires sexuels le risque de contamination est estimé à 60 % (67). Elles se localisent au niveau des parties génitales (vulve, vagin, pénis) et de l'anus. Les lésions anales peuvent être internes ou externes, au niveau de la marge anale ou au niveau du canal anal (75). Ce sont des lésions dues la plupart du temps aux HPV 6 et 11. La taille de ces lésions est variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres, les condylomes peuvent être qualifiés de tumeur de Buschke-Lowenstein ou de condylome acuminé géant en cas d'étendue importante (67).

2.2.2. Diagnostic et traitement

Le diagnostic se fait uniquement grâce à la clinique, grâce à l'aspect des lésions. Les lésions peuvent régresser spontanément sans traitement. Différents types de traitements existent tels que les traitements chimiques, les traitements immunomodulateurs et les traitements physiques et chirurgicaux. Les traitements chimiques sont des molécules à application locale. Ce sont des molécules cytotoxiques telles que le fluoro-uracil (Efudix® 5% crème) et la podophyllotoxine (Condyline® 0,5% solution pour application cutanée) (72). Le fluoro-uracil

est une molécule cytostatique à appliquer une à deux fois par jour sur les lésions pendant trois à quatre semaines. Afin d'obtenir une meilleure pénétration de la molécule, un pansement occlusif peut être appliqué. L'utilisation d'Efudix® est contre-indiquée en cas de déficit en dihydropyridine déshydrogénase () et en cas d'association avec le vaccin contre la fièvre jaune. L'association de cette molécule est également déconseillée avec les vaccins vivants atténués. Le traitement par Efudix® est déconseillé en cas de grossesse (79). La podophyllotoxine, quant à elle, est une molécule à action antivirale, antimitotique et cytolytique. Ce traitement est à appliquer deux fois par jour pendant trois jours consécutifs. Le traitement peut être répété toutes les semaines sans dépasser cinq semaines de traitement. Il ne doit pas être utilisé en cas de grossesse ou dans le cadre de l'allaitement, le prescripteur et le pharmacien d'officine lors de la délivrance, doivent s'assurer qu'il n'y ait pas de grossesse en cours et que la patiente dispose bien d'une contraception efficace (80). Ces traitements doivent être appliqués uniquement sur le ou les condylomes en évitant de dépasser sur la peau saine, afin d'éviter toute irritation cutanée (79,80).

L'imiquimod (Aldara® 5% crème) est une molécule pouvant aussi être utilisée en application locale (75). L'imiquimod est une molécule à action immunomodulatrice, elle va modifier la réponse immunitaire, notamment en induisant l'action de l'interféron alpha et d'autres cytokines, entraînant un effet antitumoral. Cette crème doit être appliquée tous les deux jours, le soir au coucher. Le traitement sera poursuivi jusqu'à disparition des lésions sans dépasser seize semaines (81).

Il existe différents traitements physiques et chirurgicaux permettant l'ablation des condylomes, à savoir la cryothérapie par azote liquide, le laser CO₂, l'électrocoagulation au bistouri électrique et l'exérèse chirurgicale. Ces traitements physiques et chirurgicaux ne sont pas utilisés en première intention mais sont réservés aux condylomes résistants au traitement par molécules chimiques ou par immunomodulateurs, aux condylomes de taille importante, à un nombre trop élevé de condylomes à traiter, et en cas de découverte d'un nombre important de condylomes au cours du troisième trimestre de grossesse. En cas de nécessité d'un traitement non médicamenteux, les techniques privilégiées en première intention sont la cryothérapie et le laser CO₂. Les séances de cryothérapie peuvent être effectuées en cabinet par les dermatologues afin de traiter les lésions externes de petite taille. Le laser CO₂ est une technique réalisée uniquement dans les cliniques ou les hôpitaux dotés du matériel nécessaire

et nécessite une anesthésie locale ou générale en fonction de l'étendue des lésions. L'électrocoagulation au bistouri électrique est utilisée dans le cas de condylomes anaux retrouvés au niveau de la marge anale ou au niveau du canal anal. Cette technique nécessite également une anesthésie locale ou générale en fonction de l'étendue des lésions. Cette intervention est réalisée à l'hôpital ou en clinique en service proctologie. L'exérèse chirurgicale n'est pratiquement plus utilisée exceptée pour enlever les condylomes de taille importante (82).

2.2.3. Facteurs de risque

L'immunosuppression est un facteur de risque dans le développement des condylomes tout comme la co-infection par VIH et notamment le stade d'immunodéficience acquise (SIDA). En effet lors d'une infection par le VIH le système immunitaire étant affaibli, les patient(e)s sont plus susceptibles de développer certaines pathologies, dont les condylomes. La pratique de relations sexuelles anales et un nombre de partenaires sexuels important sont également des facteurs de risque d'acquisition de condylomes (83).

2.3. Le cancer du col de l'utérus

2.3.1. Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus touche de nombreuses femmes chaque année, en 2018, en France, 2900 nouveaux cas ont été diagnostiqués. Une baisse du taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a été observée sur la période de 2010 à 2018, cela correspond à une baisse de 0,7 % par an du nombre de cas de cancer de col de l'utérus diagnostiqués. En 2018, en France, 1100 patientes sont décédées des suites de ce cancer, une baisse du taux de mortalité a également été observée sur la période de 2010 à 2018. Cela correspond à une baisse de 1,1% par an du nombre de décès attribués au cancer du col de l'utérus. Le diagnostic a lieu à un âge médian de 53 ans. Le taux de survie à 5 ans est de 63% pour les personnes diagnostiquées entre 2010 et 2015 (84).

2.3.2. Physiopathologie

C'est un cancer qualifié de carcinome, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses se développent à partir d'un épithélium. Il existe deux types de carcinomes dans le cancer du col de l'utérus : les carcinomes épidermoïdes, qui se développent au niveau de l'exocol et les adénocarcinomes, qui se développent au niveau de l'endocol (Figures 14 et 15). L'épithélium de l'exocol est un épithélium malpighien (85), c'est-à-dire un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant.

Cet épithélium est composé de 15 à 20 couches de cellules (86) (Figure 15). L'épithélium de l'endocol est quant à lui un épithélium glandulaire, il contient des glandes permettant la production de mucus retrouvé au niveau utérin, la glaire cervicale. Cet épithélium n'est constitué que d'une seule couche de cellules, il est donc moins épais que l'épithélium malpighien (86) (Figure 15). Dans le cas du cancer du col de l'utérus suite à une infection par HPV, la transformation maligne des cellules se produit au niveau de la zone de jonction, zone séparant l'endocol de l'exocol. La zone de jonction est la muqueuse composant le col de l'utérus la plus vulnérable où l'épaisseur est la plus faible (Figures 14 et 15) (86–88).

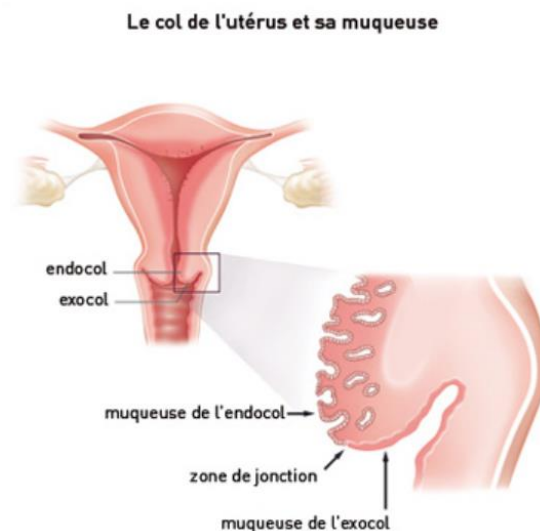


Figure 14 : Représentation schématique d'une coupe frontale du col de l'utérus et des différentes muqueuses le constituant (85)

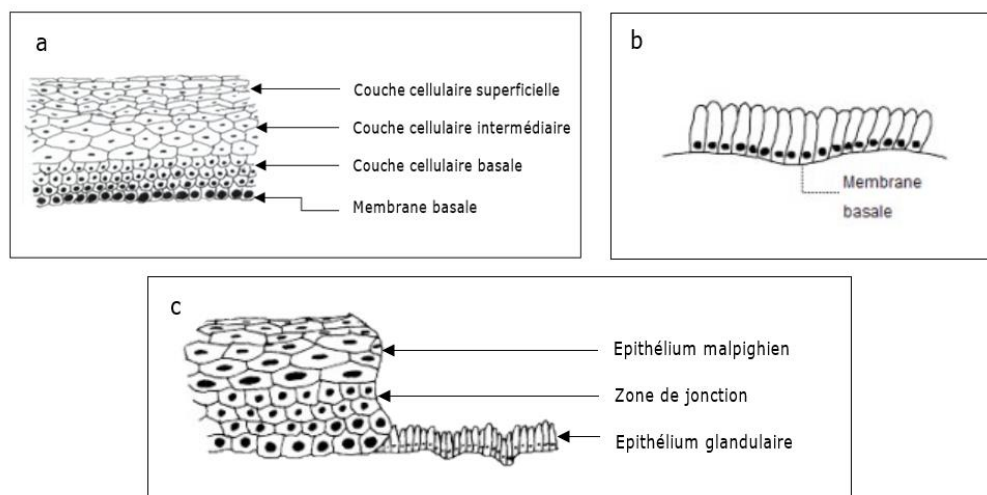


Figure 15 : Schémas de la composition des différents épithéliums composant le col de l'utérus (86)

a : épithélium malpighien ; b : épithélium glandulaire ; c : zone de jonction

2.3.3. Facteurs de risque

Dans le cadre du cancer du col de l'utérus, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, notamment la présence du virus HPV. En effet une infection persistante à HPV peut évoluer vers des CIN puis au stade cancer. L'immunosuppression et l'infection concomitante par le VIH ou par d'autres IST, sont également des facteurs de risque de développement de cancer du col de l'utérus. L'organisme est moins performant pour lutter contre les lésions pré-cancéreuses et elles ont ainsi plus de risque de se développer. La multiplicité des partenaires sexuels et l'âge précoce des premiers rapports sexuels augmentent le risque d'exposition face au virus et donc le risque de développement d'un cancer du col de l'utérus. Quant au tabagisme, il diminue les chances de résorption naturelle du virus par l'organisme. La multiparité, soit le fait d'avoir eu plusieurs enfants, est un facteur de risque dans le cas du développement du cancer du col de l'utérus. En effet, suite aux différents accouchements il peut être observé un allongement de la zone de jonction, zone de pénétration du virus HPV. La zone de pénétration étant plus importante, le risque de développement d'une infection par HPV est plus élevé (89).

2.4. Les lésions des voies aérodigestives supérieures

2.4.1. Epidémiologie et clinique

En 2015, en France, 1182 patients de sexe masculin et 361 patientes de sexe féminin ont déclaré un cancer des voies ORL (Figure 13). Dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis d'Amérique, il a été constaté une augmentation des cas de cancer de l'oropharynx dus au virus HPV. La prévalence des cancers oropharyngés augmente avec l'âge et avec le nombre de partenaires sexuels (75). Les HPV sont responsables de lésions bénignes et malignes des voies aérodigestives supérieures. Les lésions bénignes, les papillomatoses malpighiennes se situent dans la plupart des cas au niveau du larynx (72). La plupart des cas de cancers des voies aérodigestives supérieures liés au HPV, cancers épidermoïdes de l'oropharynx, se localisent au niveau des amygdales et de la langue. 25 % des cas de cancers épidermoïdes de l'oropharynx sont associés au virus HPV, ce chiffre monte à 50 % dans le cas des cancers de l'amygdale (75). Les cancers oropharyngés induits par HPV sont de meilleur pronostic que les cancer oropharyngés non induits par HPV (90). Le taux de survie global à 5 ans est d'environ 60 %. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 75% pour les patients diagnostiqués d'un carcinome malpighien oropharyngé HPV induit contre un taux de survie inférieur à 50% pour les patients diagnostiqués d'un carcinome malpighien oropharyngé non HPV induit (91).

2.4.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque retrouvés dans les cancers des voies aérodigestives supérieures liés au virus HPV sont le tabac, l'alcool, le nombre de partenaires sexuels et la pratique de rapports sexuels orogénitaux (67).

2.5. Le cancer de l'anus

2.5.1. Epidémiologie et clinique

En 2015, en France, 360 patients de sexe masculin et 1097 patientes de sexe féminin ont été diagnostiqués d'un cancer de l'anus induit par HPV (Figure 13). L'incidence du cancer de l'anus est plus élevée chez les patients de sexe féminin, les patients immunodéprimés co-infectés par le VIH et les patients homosexuels (72). Dans près de 90 % des cas, HPV est l'agent pathogène mis en cause dans le développement du cancer (90). Le type d'HPV le plus souvent retrouvé dans les lésions cancéreuses de l'anus est l'HPV 16. Les lésions retrouvées dans le cadre du cancer de l'anus sont des lésions intraépithéliales de haut grade.

2.5.2. Facteurs de risque

La co-infection par le VIH et notamment le stade SIDA, tout comme les traitements immunosuppresseurs sont des facteurs de risque dans le développement du cancer de l'anus (75). La pratique de relations sexuelles anales, un nombre de partenaires sexuels important et le tabagisme sont également des facteurs de risque d'acquisition de cancer de l'anus (72).

3. Prévention

Afin de limiter le nombre d'infections causées par les papillomavirus, différents moyens de prévention ont été mis en place en France. C'est le cas de la vaccination et de la prise en charge à 100 % des préservatifs pour les patients de moins de 26 ans, correspondant à des mesures de prévention primaire et du dépistage, correspondant à une mesure de prévention secondaire.

3.1. La prévention primaire : les préservatifs et la vaccination

La prévention primaire désigne l'ensemble des mesures visant à diminuer l'incidence d'une maladie, afin de limiter le nombre de nouveaux cas. Depuis le 1^{er} janvier 2023, les personnes âgées de moins de 26 ans peuvent se faire délivrer des préservatifs en pharmacie d'officine sans ordonnance et sans avance de frais. Ces préservatifs sont en effet pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie (92). Cette mesure est une action de prévention primaire, elle

permet de limiter la transmission des HPV. Malgré tout leur utilisation ne protège pas à 100% contre la contamination à HPV, étant donné que le virus peut se transmettre au cours d'un rapport sexuel sans pénétration. La vaccination est également une mesure de prévention primaire dans le cadre des infections à HPV (93). Les vaccins contre les HPV ont été développés grâce aux recherches et découvertes de Harald zur Hausen. Deux vaccins vont ainsi obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) : Gardasil® en 2006 et Cervarix® en 2007 (94). Ces deux vaccins ciblent les génotypes 16 et 18, génotypes ayant un fort potentiel oncogène. Le vaccin Gardasil® cible également les génotypes 6 et 11 (62). Ce vaccin n'est plus commercialisé depuis le 30 décembre 2020, il a été remplacé par le Gardasil 9® qui cible neuf génotypes du virus HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Le Gardasil 9® a obtenu son AMM le 10 juin 2015 (94).

La vaccination contre les HPV est recommandée et prise en charge par l'assurance maladie à hauteur de 65%, depuis 2007, chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec un schéma à deux doses (M0 et M6-M13) (Annexe 1) (94). Depuis le 1^{er} janvier 2021, ces recommandations s'appliquent également aux jeunes garçons âgés de 11 à 14 ans (78). Il existe un schéma vaccinal de rattrapage pour les jeunes âgés de 15 à 19 ans selon un schéma 3 doses (M0, M2, M6). Cette vaccination est aussi recommandée chez les hommes de 19 à 26 ans ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (94). Plusieurs professionnels de santé peuvent prescrire et administrer les vaccins contre les papillomavirus (95) :

- Les médecins généralistes
- Les sages-femmes
- Les infirmiers après une formation au préalable
- Les pharmaciens d'officine après une formation au préalable

A la rentrée 2023, une campagne nationale de vaccination a été mise en place auprès des élèves de collège, dès la classe de 5^{ème}. Cette vaccination n'est pas obligatoire, l'autorisation des deux parents est nécessaire et l'injection est totalement prise en charge, sans avance de frais. Cette campagne de vaccination a pour but d'augmenter la couverture vaccinale et ainsi de prévenir les infections au papillomavirus humain (96). L'objectif de cette première campagne de vaccination dans les collèges est d'atteindre un taux de vaccination supérieur ou égal à 30 % (97).

En 2023, en France, deux vaccins contre le papillomavirus humain sont disponibles : Cervarix® et Gardasil 9®(Tableau 11). Depuis 2020, toutes les primo-vaccinations doivent être initiées avec le vaccin Gardasil 9®. Les vaccins Gardasil 9® et Cervarix® sont des vaccins recombinants, préparés à partir de VLP issues de la protéine de capside L1 de HPV. Les VLP sont des particules non infectieuses similaires aux particules virales, obtenues suite à l’auto-assemblage des protéines de capside L1. La protéine de capside L1 est produite en système hétérologue : sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*) pour le Gardasil 9® et sur cellules d’insectes (système baculovirus) pour le Cervarix®. Les VLP permettent de déclencher une réaction immunitaire de l’organisme et ainsi d’acquérir une mémoire immunitaire face au virus (71,94).

Tableau 11 : Caractéristiques des vaccins contre les HPV disponibles en France (70,78,98)

	Gardasil 9®	Cervarix®
Type de vaccin	Vaccin inerte – recombinant	Vaccin inerte – recombinant
Nombre de valences	9	2
Valences présentes dans le vaccin	HPV 6 HPV 11 HPV 16 HPV 18 HPV 31 HPV 33 HPV 45 HPV 52 HPV 58	HPV 16 HPV 18
Adjuvant	Sulfate d’hydrophosphate d’Aluminium	Hydroxyde d’Aluminium AS04

La vaccination contre les HPV a été mise en place dans de nombreux pays européens dès 2006 et est proposée dans tous les pays européens depuis 2018. De nombreuses études ont été réalisées démontrant l’efficacité de ces vaccins et leur innocuité. Une étude a été réalisée en 2020 sur l’efficacité des vaccins HPV quadrivalents (99). L’étude se base sur les données de santé de la population suédoise de 2006 à 2017, ce qui représente 1 672 983 filles et femmes. Les résultats obtenus se basent sur le nombre de cancer du col de l’utérus détectés chez ces femmes avant 31 ans, qu’elles aient été vaccinées ou non contre les HPV. L’incidence de détection du cancer du col de l’utérus chez les femmes vaccinées avec un vaccin quadrivalent est de 47 cas pour 100 000, alors que chez les femmes non vaccinées, l’incidence est de 94 cas pour 100 000. L’étude conclut également que le risque de développer un cancer du col de

l'utérus est diminué de 88 % chez les femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans contrairement aux femmes n'ayant pas été vaccinées (99). A l'échelle nationale d'une population cette étude montre bien une efficacité de la vaccination contre les HPV.

3.2. La prévention secondaire : le dépistage

La prévention secondaire désigne l'ensemble des mesures permettant de diminuer la prévalence d'une maladie, afin de diminuer le nombre de cas associés à la maladie. Le dépistage du cancer du col de l'utérus est une mesure de prévention secondaire qui agit à un stade précoce de la maladie afin d'en limiter l'évolution. La prévention secondaire a pour but d'améliorer le pronostic vital des individus (93).

3.2.1. Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus

Depuis 2018, un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été mis en place en France. Ce programme a pour but de réduire le nombre de cas de cancers du col de l'utérus ainsi que la mortalité qui lui est associée en augmentant le niveau d'information et l'accès au dépistage auprès des femmes. Il a été mis en place par l'assurance maladie et l'Institut National du Cancer (INCa), qui ont également réalisé un dépliant explicatif pour les patientes avec les modalités de dépistage du cancer du col de l'utérus (Annexe 2). Ce programme de dépistage permet au Centre Régional de Coordination de Dépistage des Cancers (CRCDC) de récolter les données de dépistage des patientes et ainsi d'évaluer la mise en place de ce dépistage. Les femmes réalisant tous les 3 ou 5 ans le dépistage en fonction de leur âge se verront informer par leur praticien (gynécologue, sage-femme ou médecin généraliste) de la collecte de leurs résultats auprès des CRCDC (100). Les femmes n'ayant pas réalisé leur test de dépistage dans l'intervalle recommandé se verront recevoir un courrier les invitant à consulter leur praticien afin de réaliser ce dépistage. Le dépistage du cancer du col de l'utérus (réalisation du prélèvement et analyse du test) est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie dans le cadre du programme national de dépistage organisé (101).

3.2.2. Déroulement du dépistage du cancer du col de l'utérus

Le dépistage permet de détecter des cellules pré-cancéreuses et de les traiter le plus rapidement possible augmentant ainsi les chances de survie des patientes. En France, les recommandations de dépistage dépendent de l'âge des femmes. De 25 à 29 ans, il est recommandé un frottis cervico-utérin à 1 an d'intervalle pour les deux premiers tests, puis un frottis tous les 3 ans si les deux premiers résultats sont normaux (102). Pour les femmes de

30 à 65 ans, il est recommandé la réalisation d'un test HPV de détection des HPV-HR (Papillomavirus Humain à Haut Risque oncogène) tous les 5 ans (102,103). Ce test consiste en la réalisation d'un prélèvement cervico-utérin qui sera analysé ensuite afin de rechercher la présence d'ADN de HPV (104). En cas de test positif, le résultat sera confirmé à la suite d'une cytologie. La cytologie se base sur le même type de prélèvement que le test HPV-HR et consiste en l'analyse morphologique des cellules du prélèvement, afin de détecter la présence de cellules pré-cancéreuses (104). Si la cytologie s'avère négative, un test HPV-HR de contrôle sera proposé à la patiente l'année suivante. Si à la suite des deux tests HPV-HR réalisés à un an d'intervalle le résultat est négatif, la patiente devra effectuer un dépistage tous les 5 ans (Figure 16) (75). Le dépistage par test HPV-HR suivi d'une cytologie permet de diminuer de moitié la fréquence des cancers invasifs du col de l'utérus comparé à un dépistage par cytologie seule (102). Entre 2017 et 2019, sur les 17,8 millions de femmes éligibles au dépistage seulement 58,2 % y ont participé et 32 000 lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses ont été détectées (84).

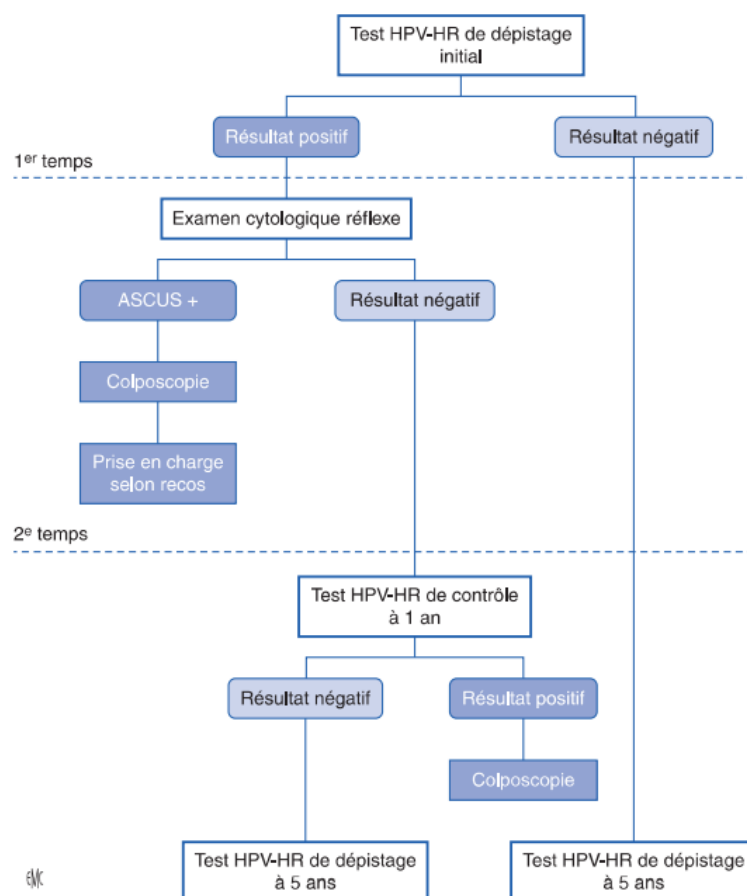


Figure 16 : Organigramme de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus par test HPV chez les femmes de 30 à 65 ans.(75)

3.2.3. L'auto-prélèvement vaginal et urinaire

Dans certaines études pilotes, notamment réalisées en Indre-et-Loire et dans les Bouches-du-Rhône, l'auto-prélèvement vaginal a été mis en place. Il a été proposé aux patientes n'ayant pas réalisé le test de dépistage suite au premier courrier d'invitation (105). Contrairement au frottis cervico-utérin, c'est un prélèvement effectué au niveau vaginal. Ce prélèvement est réalisé par les femmes elles-mêmes, à leur domicile, grâce à un kit de prélèvement. Une fois le prélèvement effectué l'échantillon doit ensuite être déposé à un laboratoire d'analyses médicales (106).

Depuis 2010, plusieurs études ont été réalisées dans le département du Maine-et-Loire, au sein du laboratoire de virologie du CHU d'Angers, à savoir CapU1, CapU2 et CapU3 (107). Ces différentes études avaient pour objectif de comparer l'adhésion des femmes à l'auto-

prélèvement urinaire aux méthodes de dépistage par frottis. L'auto-prélèvement urinaire est simple à effectuer, réalisable par les femmes à domicile. Il a l'avantage d'être moins invasif que le frottis cervico-utérin favorisant ainsi l'adhésion des patientes.

En 2019, une recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) précise que l'auto-prélèvement vaginal constitue une alternative au prélèvement cervico-utérin dans le cadre de la recherche des HPV-HR. La HAS recommande l'envoi ou la mise à disposition de kits d'auto-prélèvement vaginal pour les femmes à partir de 30 ans, non dépistées ou insuffisamment dépistées selon les recommandations en vigueur (104). Le fait de proposer ces types d'auto-prélèvements a pour but d'augmenter l'adhésion et la participation des patientes au dépistage et peut ainsi améliorer les chances de survie et de guérison des patientes en cas d'auto-prélèvement positif.

3.3. La prévention tertiaire

La prévention tertiaire désigne l'ensemble des mesures permettant de diminuer la prévalence des rechutes et de diminuer les séquelles liées au traitement et à la maladie. Dans le cadre des infections par HPV, elle peut être proposée sous différentes formes en fonction des besoins des patient(e)s. Cela peut être une aide médicale, par exemple un accompagnement nutritionnel, des programmes d'éducation thérapeutique, une aide psychologique ou sociale. Elle a pour but de faciliter la réinsertion professionnelle et sociale. La prévention tertiaire intervient donc après la guérison (93,108).

C) Lien entre microbiote vaginal et cancer du col de l'utérus induit par HPV

Le microbiote vaginal semble jouer un rôle dans la pénétration de HPV au sein de l'épithélium vaginal, dans la persistance du virus HPV, dans la sévérité des CIN (Néoplasies Cervicales Intraépithéliales), ainsi que dans le processus de carcinogenèse (15). Plusieurs facteurs semblent influencer l'entrée du papillomavirus au niveau des cellules basales de l'épithélium vaginal ainsi que la persistance du virus, que ce soit la présence d'un état inflammatoire chronique au niveau de la muqueuse utérine, la présence de certaines bactéries anaérobies composant le microbiote vaginal ou bien la dominance du microbiote vaginal par une espèce de *Lactobacillus* précise.

1. Rôle du microbiote vaginal dans la pénétration de HPV

La première étape dans le processus du développement d'infections par HPV est la pénétration du virus au niveau des cellules basales de l'épithélium de la zone de jonction. Certaines bactéries vont avoir un effet protecteur vis-à-vis des infections au papillomavirus humain, c'est le cas de *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. crispatus* alors que d'autres ont un effet néfaste, facilitant l'infection, comme *Sneathia spp.*, *Anaerococcus tetradius*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium*, *G. vaginalis*, *L. iners* et *Atopobium vaginae* (89,109,110) (Tableau 12 et Figure 17).

Tableau 12 : Bactéries retrouvées au niveau du microbiote vaginal ayant un effet protecteur ou néfaste vis-à-vis des infections au papillomavirus humain (89,109,110)

Bactéries ayant un effet protecteur	Bactéries ayant un effet néfaste
<i>L. gasseri</i>	<i>Sneathia spp.</i>
<i>L. jensenii</i>	<i>A. tetradius</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
	<i>Prevotella spp.</i>
	<i>Fusobacterium</i>
	<i>G. vaginalis</i>
	<i>L. iners</i>
	<i>A. vaginae</i>

1.1. Rôle protecteur des *Lactobacillus* dans le processus de pénétration de HPV

Les CSTs (Community State Types) I, II et V sont composés majoritairement par une espèce de *Lactobacillus* donnée, à savoir respectivement *L. crispatus*, *L. gasseri* et *L. jensenii*. La prédominance de ces bactéries favorise le maintien d'un état d'équilibre, évitant le passage d'un microbiote sain à un microbiote pathologique (Tableaux 1, 2, et 5) (111). Ces bactéries ont également un rôle à jouer afin de limiter la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium vaginal, pour ce faire plusieurs mécanismes limitant la pénétration du virus HPV ont été identifiés (Figure 17).

L'épithélium vaginal possède une fonction de barrière naturelle favorisée par la présence et l'action des *Lactobacillus*. Ils permettent le maintien du pH vaginal à des valeurs inférieures à 4,4 grâce à la production d'acide lactique. Le maintien du pH vaginal à des valeurs physiologiques est un facteur limitant le risque d'infection par HPV (Figure 17). En effet, il a été montré chez les femmes préménopausées qu'une valeur de pH vaginal supérieur à 5 augmenterait le risque d'infection par HPV de 10 à 20 % (111,112). Cela s'explique par le fait que l'oncoprotéine E5 du papillomavirus humain, responsable de l'intégration du génome viral dans le génome de l'hôte, est plus sensible à un pH bas, pH favorisé par la présence des lactobacilles (111-113).

Il existe deux isomères de l'acide lactique : l'isomère dextrogyre (D) et l'isomère lévogyre (L). L'isomère D est majoritairement produit par les bactéries *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. crispatus*, bactéries retrouvées dans les CSTs I, II et V. Plusieurs études ont mis en évidence que la présence de l'acide D-lactique a une action sur le mucus de l'épithélium vaginal, permettant d'augmenter sa viscosité et ainsi de piéger plus facilement les particules virales et donc de diminuer la pénétration des virus, et notamment du virus HPV (111,112,114). Ces études ont démontré qu'un ratio plus élevé d'acide D-lactique par rapport à l'acide L-lactique entraîne une diminution de la production de l'extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN), qui a pour conséquence l'inactivation de la métalloprotéinase matricielle (MMP-8). MMP-8 est une enzyme de clivage du collagène du tissu conjonctif diminuant l'intégrité de l'épithélium et permettant le passage des pathogènes, notamment de HPV (111,112,114). Cette diminution d'activité de MMP-8 a pour conséquence une protection accrue contre les infections sexuellement transmissibles du tractus génital haut (111,112) (Figures 17 et 18). La présence

de *L. gasseri*, *L. jensenii* et *L. crispatus* serait donc un facteur protecteur vis-à-vis des infections par HPV.

Les *Lactobacillus* ont également la propriété de produire certains composés tels que le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 composé ayant des propriétés antivirales et antimicrobiennes importantes, pouvant jouer un rôle dans la lutte contre la contamination et l'infection par HPV (Figures 17 et 18). Les *Lactobacillus* produisent également des biosurfactants qui agissent en limitant le développement des bactéries anaérobies, en limitant la formation de biofilms et l'adhésion des bactéries grâce à la modification de la tension de surface. Ces bactéries peuvent limiter le développement d'infections virales et bactériennes grâce aux bactériocines. Ce sont des peptides antimicrobiens (AMPs), ces peptides ont la capacité d'augmenter la perméabilité des membranes des bactéries pathogènes et ainsi permettre le maintien de l'homéostasie du microbiote vaginal (111,112) (Figures 17 et 18). Il a été démontré que ces bactériocines et biosurfactants ont la capacité de limiter la pénétration virale au niveau des épithéliums, notamment au niveau de l'épithélium vaginal (13,111). Chaque bactériocine a ses propres caractéristiques et un mode d'action précis. Deux mécanismes ont été identifiés permettant aux bactériocines de lutter contre les infections virales. Le premier mode d'action permet de limiter la multiplication virale en limitant l'attachement de HPV à la surface cellulaire. Le second consiste à limiter la libération des particules virales (115) (Figures 17 et 18). Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , produit par certaines espèces de *Lactobacillus*, est un composé ayant des propriétés antivirales et antimicrobiennes importantes, pouvant jouer un rôle dans la lutte contre la contamination et l'infection par HPV (Figures 17 et 18).

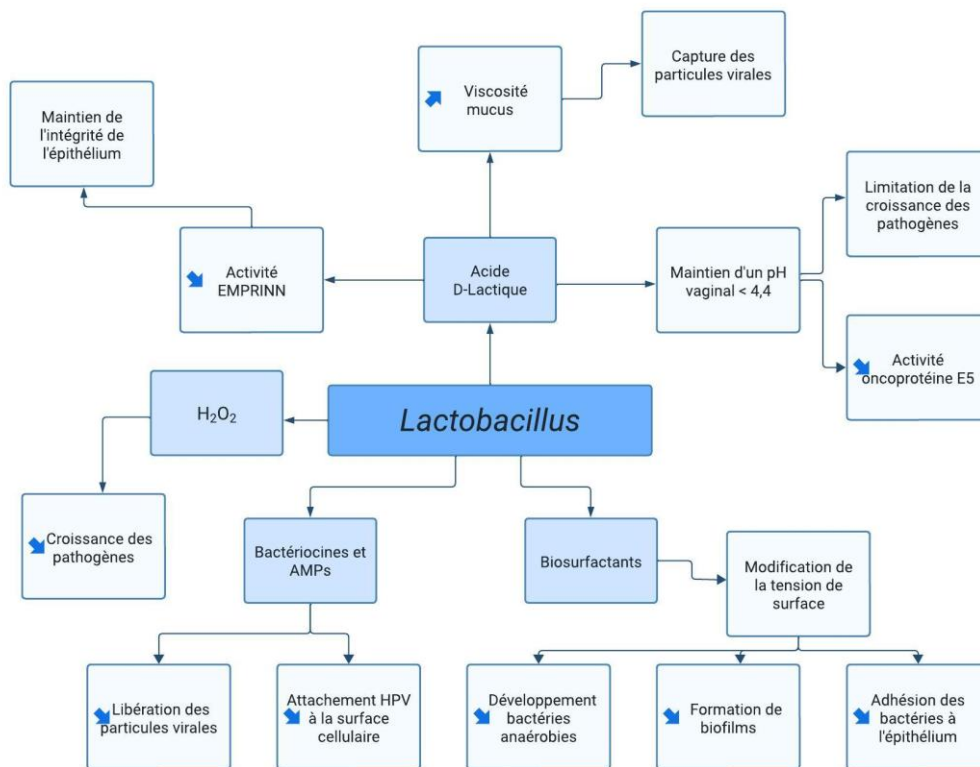


Figure 17 : Mécanismes d'action de *L. gasseri*, *L. crispatus* et *L. jensenii* ayant un effet protecteur vis-à-vis de la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium vaginal (111)

➡ : augmentation, ➡ : diminution

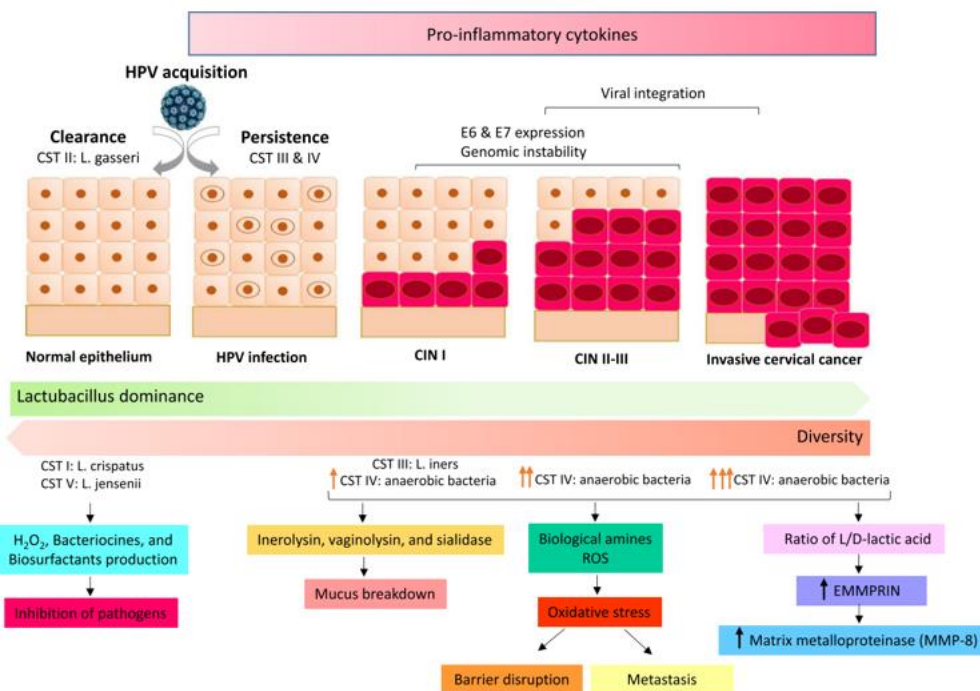


Figure 18 : Mécanismes influençant la pénétration, la clairance et la carcinogénèse du papillomavirus humain (HPV)(114)

1.2. Rôle néfaste des bactéries dans le processus de pénétration de HPV

Les bactéries anaérobies sont des bactéries composant les CSTs IV-A et IV-B, mais également les CSTs I, II, III et V lors d'un passage d'un état sain à un état pathologique. La dysbiose et notamment la vaginose bactérienne peuvent être à l'origine de pathologies gynécologiques, de fausses couches, d'accouchements prématurés et d'inflammation chronique au niveau vaginal (111,116,117). Plusieurs espèces de bactéries ont été retrouvées dans le cadre de dysbiose et ont un effet néfaste vis-à-vis des infections au papillomavirus humain, comme *Sneathia spp.*, *Prevotella spp.*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* et *A. tetradius*, *Fusobacterium spp.* ou encore *L. iners* (Tableau 12).

1.2.1. Dysbiose et état inflammatoire

La présence d'une dysbiose peut conduire à un état inflammatoire chronique. Cet état inflammatoire favoriserait le développement d'IST et notamment la contamination par HPV (87). Lors d'une infection par HPV, le système immunitaire inné est tout d'abord stimulé. La réponse du système immunitaire inné repose sur plusieurs mécanismes tels que la production de cytokines et de peptides antimicrobiens permettant le recrutement des cellules de l'immunité (118). Le système immunitaire inné est fondé sur la reconnaissance des pathogènes par les récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires, les Toll Like Receptors (TLR). Le rôle de ces récepteurs est de détecter la présence de micro-organismes pathogènes en reconnaissant les éléments de surface des virus ou des bactéries, comme le peptidoglycane ou les lipoprotéines. A ce jour, ont été identifiés dix TLR différents retrouvés à la surface des cellules du système immunitaire inné ou des cellules endothéliales. Une fois le pathogène reconnu, s'en suit le déclenchement d'une cascade immunitaire avec la production de cytokines et le recrutement de cellules de l'immunité tels que les macrophages, les neutrophiles et les lymphocytes T (118). Cette cascade immunitaire induit une réaction inflammatoire localisée et la mise en place de la réponse immunitaire adaptative (119). La présence de vaginose bactérienne mime les effets déclenchés par la reconnaissance d'un pathogène par les TLR. En effet, les bactéries anaérobies comme les bactéries du genre *Sneathia*, *L. iners* ou encore *A. vaginae* produisent des acides gras à chaînes courtes. Ces acides gras induisent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 8 (IL-8) et le TNF- α , cytokines produites à la suite de la stimulation des TLR. La stimulation des TLR entraîne une inflammation chronique facilitant l'entrée du virus HPV au niveau de l'épithélium vaginal (Figure 19) (13,110,112,120,121). La vaginose bactérienne entraîne donc une réaction inflammatoire

chronique au niveau vaginal (119). Un état inflammatoire chronique conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant des dommages tissulaires au niveau de l'épithélium cervical, facilitant le passage des pathogènes et notamment de HPV (Figures 18 et 19) (122). Les bactéries anaérobies retrouvées dans le CST IV auraient également la capacité de modifier la réponse immunitaire en régulant l'activité des lymphocytes T, notamment en activant les lymphocytes T CD4, ce qui augmente le risque de pénétration des HPV en fragilisant l'épithélium vaginal (Figure 19) (89,123).

1.2.2. Rôle des bactéries anaérobies dans le processus de pénétration de HPV

Certaines bactéries peuvent perturber l'équilibre du microbiote vaginal et entraîner une dysbiose facilitant la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium cervical. C'est le cas de *Prevotella spp.*, bactérie anaérobie qui favoriserait la vaginose bactérienne en produisant des amines biogènes, telle que la putrescine. Les amines biogènes sont des composés organiques azotés favorisant la formation de biofilms et la croissance des bactéries anaérobies retrouvées dans le cadre de vaginose bactérienne telles que *G. vaginalis* et *Peptostreptococcus anaerobius* au détriment des *Lactobacillus* (110). Ces composés joueraient également un rôle dans la modification du pH vaginal, en effet la production des amines biogènes nécessitent la consommation de protons présents dans le milieu, engendrant une augmentation du pH vaginal (124). Concernant les bactéries du genre *Sneathia spp.*, à l'heure actuelle, il a été identifié deux espèces appartenant à ce genre à savoir *Sneathia amnii* et *Sneathia sanguinegens* (125). Les bactéries du genre *Sneathia* sont des bactéries anaérobies à Gram négatif. La croissance de *S. sanguinegens* est dépendante de la présence de sang, ce qui n'est pas le cas pour *S. amnii* (125). *Sneathia spp.*, *A. vaginae*, tout comme *G. vaginalis*, *Prevotella spp.* et *Bacteroides spp.*, peuvent produire des enzymes permettant de faciliter le passage des virus, et notamment du virus HPV, au niveau des cellules basales de l'épithélium cervical. Ces enzymes sont les sialidases et les aminopeptidases. La sialidase est une neuraminidase pouvant hydrolyser des liaisons entre les sucres composant le mucus présent à la surface des cellules épithéliales facilitant le passage de virus et notamment de HPV (Figures 18 et 19) (87,112,125,126).

1.2.3. Rôle de *L. iners* dans le processus de pénétration de HPV

L. iners, bactérie appartenant au genre des *Lactobacillus* favorise également la pénétration du virus HPV. Comme décrit précédemment, il existe deux isomères d'acide lactique, le D et le L. L'isomère L est produit par les bactéries anaérobies et par *L. iners*, retrouvés majoritairement

dans le cadre de dysbiose. L'activité de l'enzyme MMP-8 est activée, en présence d'un ratio plus élevé d'acide L-lactique par rapport à l'acide D-lactique, à la suite de l'activation de EMMPRIN. L'activation de MMP-8 entraîne une diminution de l'intégrité de l'épithélium vaginal et permet le passage de pathogènes, notamment de HPV (Figures 18 et 19) (111,112,114). La pénétration de HPV est également favorisée par la présence de *L. iners* car contrairement à d'autres espèces de *Lactobacillus*, telles que *L. crispatus* et *L. gasseri*, *L. iners* n'a pas la capacité de produire du peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 , composé ayant une activité antivirale. *L. iners* favoriserait donc la pénétration du virus HPV (Figure 19) (111,112). *L. iners* ainsi que d'autres bactéries anaérobies telles que *G. vaginalis* et *S. amnii* ont la capacité de produire des toxines porogènes, à savoir respectivement l'inerolysine, la vaginolysine et la CptA « cytopathogenic toxin component A ». La CptA a la capacité de former des pores à la surface des globules rouges et des cellules épithéliales permettant de déstabiliser les membranes et ainsi de faciliter le passage de pathogènes (116,117,125). La vaginolysine et l'inerolysine permettent la formation de pores à la surface des épithéliums permettant ainsi de favoriser l'entrée de pathogènes et donc les infections (Figures 18 et 19) (114,123). D'après une étude réalisée en 2013 par Macklaim *et al.*, l'inerolysine est six fois plus présente chez les femmes présentant une vaginose bactérienne que chez les femmes ayant un microbiote sain (126). Cela signifie que les femmes présentant une vaginose bactérienne ont plus de risque de développer des infections, et notamment des infections à HPV.

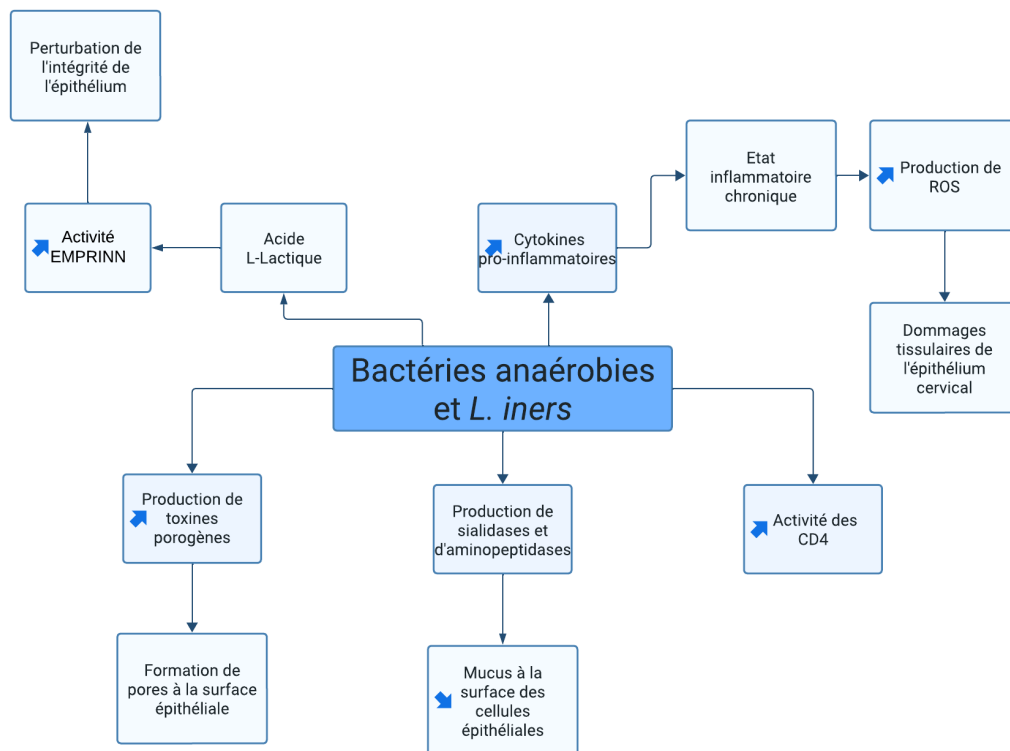


Figure 19 : Mécanismes d'action de *L. iners* et des bactéries anaérobies retrouvées dans les CSTs IV-A et IV-B facilitant la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium vaginal

(111)

➡: augmentation, ➡ : diminution

2. Rôle du microbiote vaginal dans la persistance de HPV

Comme expliqué précédemment, 90 % des infections à HPV régressent spontanément sous 6 à 18 mois, c'est ce qu'on appelle la clairance virale. Les 10 % restants évoluent vers des infections persistantes. De nombreux facteurs peuvent influencer la persistance de HPV tel que le tabagisme, l'immunodépression, l'infection concomitante par *C. trachomatis* ou encore l'âge de la patiente (111,112). Le microbiote vaginal influence-t-il la clairance du papillomavirus et la persistance de celui-ci ?

2.1. Bactéries favorisant la persistance de HPV

Les types de composition microbienne CST III et IV sont des facteurs de risque de vaginose bactérienne et d'infection persistante à HPV (7). En effet, plusieurs études ont prouvé que la diminution des taux de *Lactobacillus* et l'augmentation des taux de bactéries anaérobies, donc la présence d'une dysbiose, sont associées à une diminution de la vitesse de régression du virus HPV (Figure 20) (112,127,128).

2.1.1. Bactéries anaérobies et persistance de HPV

Certaines espèces bactériennes ont un rôle néfaste, favorisant la persistance du papillomavirus, à savoir par exemple *Sneathia spp.*, *Megasphaera spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Atopobium spp.* (Tableau 12). Des études ont révélé la présence de *Sneathia spp.* en proportion plus importante dans les échantillons vaginaux collectés chez les femmes ayant une infection par HPV que dans les échantillons vaginaux collectés chez des femmes n'ayant pas d'infection par HPV (117,129). L'étude de 2017 réalisée par Di Paola *et al.* consistait à caractériser la composition du microbiote vaginal chez les femmes ayant une infection à HPV persistante (129). Pour ce faire, les auteurs sont partis de 1029 échantillons cervicaux prélevés sur des femmes âgées de 26 à 64 ans lors d'une précédente étude évaluant l'efficacité des tests de dépistage par HPV dans la détection des Cancers Cervicaux Invasifs (ICC) et des CIN. Les femmes dont l'échantillon était positif à un HPV-HR, 55 femmes dans l'étude, ont eu un suivi à un an afin de déterminer s'il y avait persistance ou régression des lésions par HPV. Les résultats obtenus un an après le premier dépistage ont été classés en deux groupes. Le « groupe clairance », composé de 27 femmes, correspond au groupe pour lequel l'infection a été éliminée, où aucun ADN d'HPV-HR n'est retrouvé. Le « groupe persistance », composé de 28 femmes, correspond au groupe pour lequel l'infection n'a pas été éliminée, l'ADN d'HPV-HR détecté lors de la première analyse est retrouvé un an après. En parallèle, 17 femmes pour lesquelles aucun ADN d'HPV-HR n'a été détecté lors du premier dépistage et lors du suivi à un an, ont été incluses dans un « groupe contrôle », afin de pouvoir comparer les résultats des groupes « persistance » et « clairance » avec celui-ci. Cette étude montre une abondance significativement plus importante des bactéries des genres *Sneathia*, *Megasphaera* et *Pseudomonas* dans le groupe de femmes positives à un HPV-HR comparé au groupe de femmes dont l'échantillon était négatif à un HPV-HR (Figure 20A) (129). La figure 20A représente l'abondance taxonomique relative de plusieurs genres bactériens. Les deux groupes comparés sont « HPV+ » et « HPV- ». Un score LDA positif signifie que l'abondance taxonomique relative est plus importante pour l'un des groupes. Par exemple, le genre *Sneathia* obtient un score LDA supérieur à 3 pour le groupe « HPV+ », cela signifie que le genre *Sneathia* est plus abondant dans le groupe « HPV+ » que dans le groupe « HPV- ». Les résultats de cette étude permettent de conclure à une différence de composition du microbiote vaginal selon la présence ou l'absence de HPV. En effet, les bactéries des genres *Sneathia*, *Megasphaera* et *Pseudomonas* sont retrouvées en proportion significativement plus importante dans le groupe « HPV+ » contrairement au groupe « HPV- » (Figure 20A). On observe également une

abondance significativement plus importante des bactéries du genre *Atopobium* dans le « groupe persistance » comparé au « groupe clairance » (Figure 20B). Les bactéries du genre *Atopobium* semblent donc jouer un rôle dans le processus de persistance des infections par HPV.

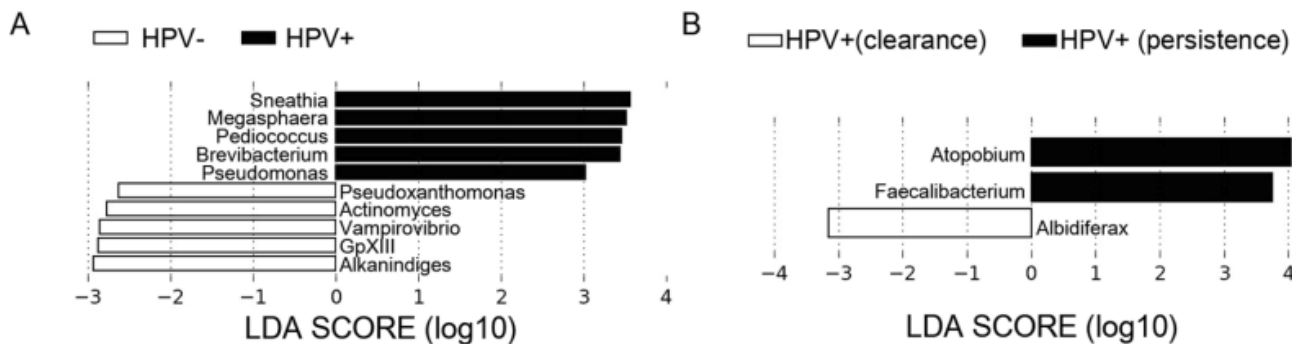


Figure 20 : Abondances taxonomiques relatives obtenues selon la méthode du linear discriminant analysis effect size (LEfSe) comparant le groupe « HPV+ » et le groupe « HPV-» **(A)** ainsi que le « groupe clairance » et le « groupe persistance » **(B)** de l'étude de Di Paola *et al.* (129)

Une étude réalisée en 2014 par M. Brotman *et al.* démontre et confirme également que la présence de bactéries anaérobies et notamment de *Atopobium spp.* serait associée à la persistance des lésions par HPV (130). Pour ce faire, des prélèvements vaginaux ont été collectés auprès de trente-deux femmes à raison de deux fois par semaine pendant seize semaines. Le but de cette étude est de déterminer si le changement de composition du microbiote vaginal peut influencer la présence ou l'absence de papillomavirus. Après analyse, chaque échantillon fut classé dans un groupe, CST comme défini par Ravel *et al.*, selon les bactéries majoritairement retrouvées. Sur les trente-deux femmes, cinq avaient un microbiote vaginal appartenant au CST I, deux au CST II, treize au CST III, trois au CST IV-A et neuf au CST IV-B. La plus grande proportion d'échantillons positifs à HPV est associée au CST IV et au CST III avec respectivement onze échantillons sur douze et douze échantillons sur treize positifs au HPV, alors que, pour les échantillons associés au CST I et CST II, cette proportion est respectivement de trois échantillons sur cinq et d'un échantillon sur deux. L'évolution de la positivité à HPV dans le temps a également été analysée, à savoir si un échantillon positif pouvait devenir négatif et sous combien de temps et inversement. Il en ressort que le CST IV-

B associé à la présence de *Atopobium spp.* présente la plus faible vitesse de régression de HPV comparé au CST I dominé par la présence de *L. crispatus*, avec un Odd Ratio de 0,33 [IC 95% : 0,12-1,19]. L'Odd Ratio est un élément statistique permettant de définir une association entre deux variables (131). L'Odd Ratio étant inférieur à 1, cela signifie que l'association entre la présence de *Atopobium spp.* et la clairance de HPV est négative, la présence de *Atopobium spp.* est donc un facteur de risque de persistance de HPV (130). La présence de bactéries du genre *Atopobium* associée au CST IV et donc à une faible concentration en *Lactobacillus* diminuerait la clairance de HPV et donc favoriserait la persistance du virus (113,130). Le CST IV serait donc le groupe de communauté bactérienne qui présenterait le plus de risque de persistance vis-à-vis du virus HPV. En effet, l'étude réalisée par Di Paola *et al.*, décrite précédemment, démontre que le CST IV-B serait un facteur de risque dans le cadre de la persistance des lésions à HPV. De fait, le CST IV-B a été retrouvé plus fréquemment dans le « groupe persistance » ; dans 42,9 % des cas le microbiote vaginal des femmes appartenant au « groupe persistance » avait une composition se rapportant au CST IV ; contrairement au « groupe clairance » et au « groupe contrôle » où il est retrouvé respectivement dans 7,4 % et 11,7 % des cas. Ces données confirment que la présence du CST IV-B est un facteur de risque dans la persistance des lésions à HPV. En effet, la présence du CST IV-B dans les trois groupes confondus, à savoir « groupe contrôle », « groupe persistance » et « groupe clairance », est majoritaire avec un Odd Ratio de 9,38 [IC 95% : 1,85-47,52]. L'Odd Ratio étant supérieur à 1 cela suggère une association positive entre le CST IV-B et la persistance des lésions à HPV. Le CST IV est le CST le plus fréquemment retrouvé chez les femmes ménopausées. Afin de vérifier que la significativité des résultats n'était pas biaisée par la présence de femmes ménopausées dans les différents groupes, les auteurs de l'étude ont répété l'analyse après exclusion des femmes ménopausées. Les résultats obtenus confirment que la présence du CST IV-B est corrélée avec la persistance du virus HPV, l'Odd ratio obtenu est de 7,08 [IC 95% : 1,31-38,33] (129).

2.1.2. Marqueurs biologiques liés à la persistance de HPV

Lors d'une infection par HPV, plusieurs marqueurs biologiques peuvent être étudiés afin de déterminer le stade de progression des lésions par HPV (123). Il existe également des marqueurs biologiques, comme la présence d'*Atopobium spp.* et de l'enzyme sialidase produite par *G. vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* et *Fusobacterium spp.*, qui sont des marqueurs de la persistance de l'infection par HPV (17,112,114,127). La sialidase, décrite précédemment, est produite par *G. vaginalis* bactérie à l'origine de la formation de biofilms.

L'étude réalisée par Di Paola *et al.* a permis de quantifier la présence du gène codant la production de sialidase dans les échantillons obtenus auprès des femmes du « groupe persistance » et du « groupe clairance ». Il en ressort que le gène codant la production de la sialidase est présent en proportion significativement plus importante dans le « groupe persistance » que dans le « groupe clairance », il est également majoritairement présent dans les échantillons appartenant au CST IV-B, avec un Odd Ratio de 12 [CI 95% : 1,58-91,09]. Ce qui démontre une association positive entre la présence du gène codant la production de sialidase et le CST IV-B. La présence de *G. vaginalis* et le CST IV-B sont donc fortement associés à la persistance de HPV (129). Il semblerait que cette bactérie ait également un rôle dans la progression des lésions, en effet, elle entraînerait une diminution locale de la réponse immunitaire (128)

2.2. Bactéries favorisant la clairance de HPV

A contrario des bactéries anaérobies, certaines espèces bactériennes ont un rôle protecteur, favorisant la régression des infections par papillomavirus, à savoir certaines espèces de *Lactobacillus* telles que *L. crispatus*, *L. jensenii* et *L. gasseri* (Tableau 12).

2.2.1. *Lactobacillus* et clairance de HPV

Une augmentation de la vitesse de régression du virus HPV est observée dans le cas d'un microbiote vaginal dominé par *L. gasseri* (112,127,128) (Figure 18). En effet, l'étude réalisée par Brotman *et al.* décrite précédemment confirme que la présence de *L. gasseri* est associée à la clairance de HPV. Dans cette étude, il ressort que le CST II associé à la présence de *L. gasseri* présente la plus grande vitesse de régression de HPV, avec un Odd Ratio de 4,43 [IC 95% : 1,11-17,7]. L'Odd Ratio étant supérieur à 1 cela signifie que l'association entre la présence de *L. gasseri* et la clairance de HPV est positive (130). La présence de *L. gasseri* est donc un facteur protecteur, favorisant la clairance de HPV. L'étude réalisée par Di Paola *et al.* décrite précédemment, permettant de caractériser la composition du microbiote vaginal chez les femmes ayant une infection persistante à HPV, a démontré la présence de *L. crispatus* en proportion plus importante dans le groupe de femmes contrôle et dans le « groupe clairance » que dans le « groupe persistance ». La moyenne de l'abondance relative de *L. crispatus* est de 29,9 % pour le « groupe contrôle », de 28,5 % pour le « groupe clairance » et de 16,7 % pour le « groupe persistance » comparée aux vingt autres genres bactériens les plus fréquemment retrouvés dans la composition du microbiote vaginal (129). La présence de *L. crispatus* et de

L. gasseri serait donc corrélée à la clairance de HPV, évitant ainsi l'évolution des lésions initiales vers des lésions de haut grade (129,130,132).

2.2.2. Effet des probiotiques vis-à-vis de la clairance à HPV

L'effet positif des *Lactobacillus* vis-à-vis de la régression des lésions par HPV a été étudié dans une étude réalisée par Verhoeven *et al.* en 2012 (133). En effet, cette étude a démontré l'effet positif d'une espèce de *Lactobacillus*, à savoir *Lactobacillus casei*, sur la clairance de HPV. Cette étude a été réalisée sur cinquante et une femmes ayant des lésions de type CIN1 à HPV, lésions de bas grade. Vingt-quatre de ces femmes ont pris quotidiennement par voie orale une boisson lactée probiotique composée de *L. casei*, alors que les vingt-sept autres femmes composaient le groupe contrôle. Après trois mois de prise, le papillomavirus fut éliminé pour 25 % des femmes ayant pris les probiotiques et pour 7,7 % des femmes du groupe contrôle. Après six mois de prise, le papillomavirus fut éliminé pour 29 % des patientes sous probiotiques contre 19 % des patientes du groupe contrôle. Après trois et six mois de prise, les résultats observés sont soit une absence de lésions intraépithéliales, soit une présence de lésions de haut ou de bas grade intraépithéliales, soit une présence d'ASCU-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) (133). Le terme ASCU-US est utilisé pour qualifier une cytologie avec cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée, c'est-à-dire des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade sans inflammation (133,134). L'étude conclut à une tendance de plus forte guérison dans le groupe de femmes ayant pris le probiotique, lorsque les auteurs considèrent que les échantillons ASCU-US correspondent à une persistance du virus, soit une non-guérison. *A contrario*, lorsque les auteurs excluent les échantillons ASCU-US, du fait de l'incertitude de leur interprétation, l'étude conclut à une différence significative de clairance entre les deux groupes, la clairance du papillomavirus est significativement augmentée pour le groupe de femmes ayant pris les probiotiques. La prise de probiotiques dans cette étude améliore donc les chances de régression des lésions intraépithéliales et favorise donc la clairance et l'élimination de HPV (133).

3. Rôle du microbiote vaginal dans la carcinogenèse due au HPV

Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans le processus de carcinogenèse tel que l'inflammation chronique, l'immunomodulation, la production de ROS entraînant des dommages sur l'ADN (113). La transformation de cellules saines en cellules tumorales comporte plusieurs étapes

dont l'initiation et la promotion tumorale. Les bactéries composant le microbiote vaginal ont-elles un rôle à jouer au cours de ces différentes étapes ?

3.1. Rôle du microbiote vaginal dans l'initiation tumorale à HPV

L'initiation tumorale est la première étape nécessaire au développement d'un cancer (135). Au cours de cette étape, la cellule va acquérir son caractère malin, lui permettant de proliférer de façon autonome. L'initiation tumorale résulte d'anomalies irréversibles de l'ADN pouvant faire suite à l'exposition à un agent mutagène (136). Une inflammation chronique est néfaste vis-à-vis des infections par HPV conduisant à des dommages de l'ADN et favorisant le processus de carcinogenèse (89). En effet, la réaction inflammatoire joue un rôle important dans la carcinogenèse des virus HPV et notamment dans le cadre de cancer invasif. Une augmentation des taux d'interleukines IL-1 et IL-6, cytokines pro-inflammatoires, est observée dans le cas de dysbiose, et notamment en présence du CST IV. Le CST IV favorise donc une réaction inflammatoire. D'après une étude de Caselli *et al.*, le CST IV est prévalent chez les femmes présentant des CIN 2 et CIN 3, on le retrouve pour 32 % des femmes de l'étude contre 10,3% des femmes de la population générale (137). De plus, la présence d'une inflammation peut causer des dommages irréversibles sur l'ADN conduisant *in fine* à l'initiation tumorale. Le processus oxydatif, le stress oxydant et la présence de ROS sont responsables des anomalies de l'ADN. En effet, les ROS agissent en accélérant le processus de carcinogenèse et de néoplasie en intégrant plus rapidement le génome viral du virus HPV dans le génome des cellules saines (112,114,120,123). Certains composés produits par des bactéries peuvent également influencer le processus de carcinogenèse, et plus particulièrement la phase d'initiation tumorale, c'est le cas des nitrosamines. Ce sont des composés chimiques connus pour avoir des propriétés cancérigènes. Le CST IV et donc la présence de bactéries anaérobies serait corrélée à une augmentation de la production de nitrosamines comparé à un CST dominé par la présence d'une espèce de *Lactobacillus* (Figure 21)(89).

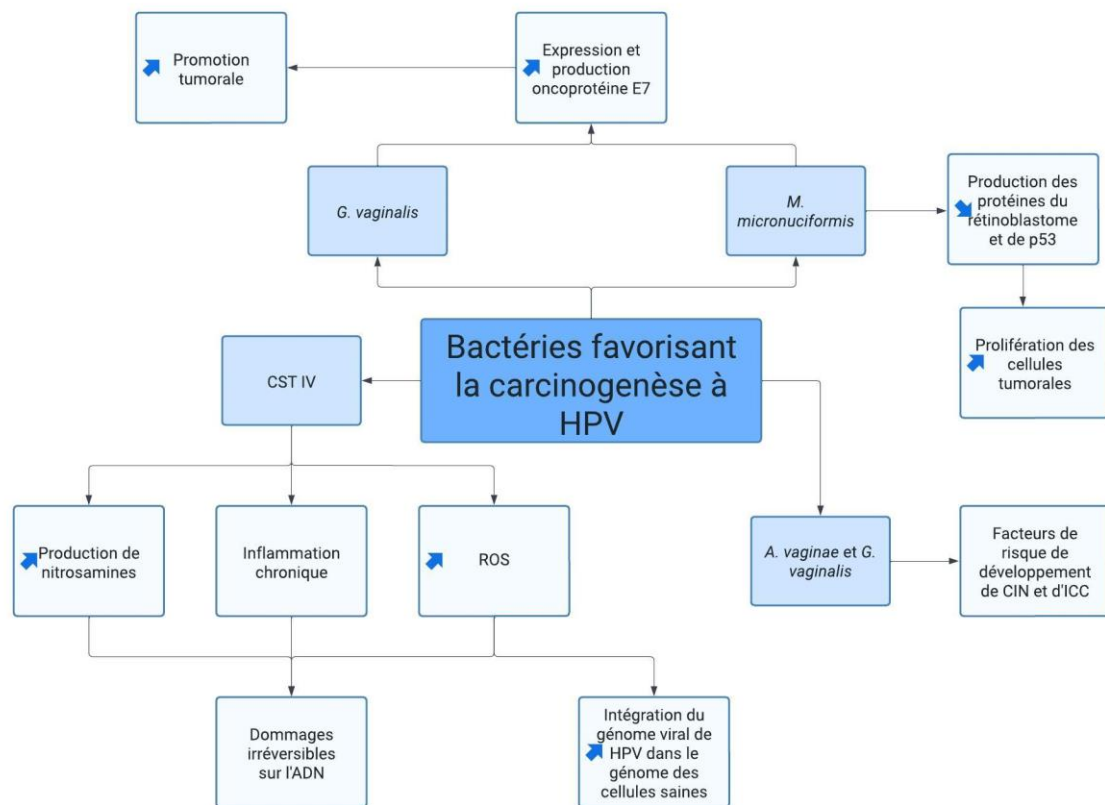


Figure 21 : Bactéries favorisant la carcinogénèse à HPV et mécanismes associés

(89,112,114,120,123,138,139)

➡: augmentation, ➡: diminution

3.2. Rôle du microbiote vaginal dans la promotion tumorale à HPV

La promotion tumorale correspond à la multiplication cellulaire des cellules cancéreuses à caractère malin. La promotion tumorale peut être favorisée par différents agents qui peuvent avoir une origine endogène telle que les hormones ou bien une origine exogène comme les polluants environnementaux ou l'alimentation. Ces agents favorisent la promotion tumorale en maintenant un environnement pro-inflammatoire (136). L'étape de promotion tumorale conduit *in fine* à la formation d'une tumeur maligne. Les protéines E6 et E7 du papillomavirus favorisent la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses. En effet, dans une cellule saine, à chaque division cellulaire se produit un raccourcissement des télomères conduisant *in fine* à l'arrêt de la réplication de la cellule. La protéine E6 est capable d'activer la télomérase permettant ainsi à la cellule de se répliquer sans limite, ce phénomène est celui de l'immortalisation cellulaire (63). Comme décrit précédemment, les protéines E6 et E7 peuvent limiter l'activité des protéines suppresseurs de tumeurs, à savoir p53 et les protéines du

rétinoblastome. L'inactivation de ces protéines entraîne une inhibition de l'apoptose (68), induisant une prolifération incontrôlée et accrue des cellules cancéreuses.

Une étude réalisée en 2023 par Nicolò *et al.* s'est intéressée à la variation d'expression des oncogènes E6 et E7 et à la variation de production des protéines du rétinoblastome et de p53 en fonction de l'exposition des cellules aux différentes bactéries retrouvées dans la composition du microbiote vaginal (138). Pour ce faire, des cellules de la lignée SiHa, cellules issues de carcinome épidermoïde du col de l'utérus, ont été exposées à différents types de communautés bactériennes. Les types de communautés bactériennes utilisés dans cette étude sont définis comme suit CST I dominé par la présence d'une souche de *L. crispatus*, CST II dominé par la présence d'une souche de *L. gasseri*, CST III dominé par la présence d'une souche de *L. iners*. Cinq CST IV ont été utilisés, deux dominés par la présence d'une souche de *G. vaginalis* isolée sur des prélèvements vaginaux de femmes ayant une vaginose bactérienne avec un score de Nugent de 5 et de 8. Les trois autres CST IV étaient respectivement dominés par la présence d'une souche de *Megasphaera micronuciformis*, de *Prevotella bivia* et de *A. vaginalis*. Le groupe contrôle correspond à une culture de cellules SiHa non exposée à un CST. Il en ressort que les cellules SiHa exposées au CST I, au CST III et au CST IV dominé par la présence de *P. bivia* expriment moins le gène codant l'oncoprotéine E6 que le groupe contrôle. On remarque également une diminution d'expression du gène codant l'oncoprotéine E7 dans les groupes de cellules exposées à ces mêmes CSTs ainsi qu'au CST II. En ce qui concerne la production de l'oncoprotéine E6, une diminution n'a été relevée que pour le groupe de cellules exposées au CST I. La production de l'oncoprotéine E7 est significativement diminuée lors de l'exposition aux CST I, CST II et CST IV dominé par une souche de *P. bivia*, alors que la production de l'oncoprotéine E7 est significativement augmentée suite à l'exposition aux CSTs IV dominés par *G. vaginalis* et *M. micronuciformis*. Cette étude suggère donc que les espèces de *Lactobacillus* : *L. crispatus* et *L. gasseri*, ainsi que *P. bivia*, bactérie anaérobie, sont capables d'influencer l'expression des gènes codant les oncoprotéines E6 et E7 et leur production, limitant la multiplication des cellules infectées par HPV (Figure 22). *A contrario*, la présence de *G. vaginalis* et *M. micronuciformis* augmenterait l'expression du gène codant l'oncoprotéine E7 et sa production, favorisant la multiplication des cellules infectées par HPV et donc la progression tumorale (Figure 21). La production des protéines du rétinoblastome et de p53 ne sont pas significativement influencées par l'exposition aux CSTs dominés par une souche de *Lactobacillus*, alors que la production de ces protéines est significativement diminuée pour le groupe de cellules exposées au CST IV dominé par *M. micronuciformis*. Cela signifie que *M.*

micronuciformis pourrait jouer un rôle dans la perturbation du cycle cellulaire, favorisant la prolifération des cellules tumorales. Les bactéries du genre *Lactobacillus* auraient donc un rôle protecteur dans le processus de progression tumorale alors que certaines bactéries anaérobies, telles que *M. micronuciformis* et *G. vaginalis*, favoriseraient la progression tumorale.

L'utilisation des probiotiques par voie orale et par voie vaginale semble avoir des effets bénéfiques sur la régression des lésions à HPV. En effet, plusieurs études ont été réalisées afin de mettre en évidence le rôle des bactéries ayant une action probiotique dans le traitement des lésions liées à HPV. En 2021, Di Pierro *et al.* concluent à une tendance, il semblerait que la prise quotidienne de probiotiques composés d'une souche de *L. crispatus* influencent la composition du microbiote vaginal (140). En effet, après 90 jours de prise par voie orale d'un probiotique composé d'une souche de *L. crispatus*, le CST de trente-quatre des trente-cinq femmes positives à HPV incluses dans l'étude passe d'un CST IV, III ou II à un CST I, dominé par la présence de *L. crispatus*, ce qui représente 97% des femmes de l'étude. L'étude de Dellino *et al.*, réalisée en 2022, permet de démontrer l'action bénéfique des probiotiques et notamment de *L. crispatus* dans la régression des anomalies cytologiques liées à HPV (141). On observe une régression des lésions à HPV plus importante dans le groupe de patientes positives à HPV prenant le probiotique par voie orale, composé de *L. crispatus*, contrairement aux femmes du groupe contrôle (60,5% de régression contre 41,3%). L'étude de Palma *et al.* de 2018 s'intéresse aux bénéfices de la prise de probiotique par voie vaginale composé d'une souche de *L. rhamnosus* vis-à-vis de la régression des anomalies cytologiques liées à HPV (142). La régression des lésions est plus importante dans le groupe de patientes ayant pris le probiotique pendant 6 mois contrairement au groupe de patientes l'ayant pris pendant 3 mois, on observe respectivement une régression de 79,4% des lésions *versus* 37,5%. Une revue de la littérature effectuée en 2022 par Kandati *et al.* précise le rôle et le mécanisme d'action des probiotiques dans la régression des lésions à HPV (143). Les mécanismes permettant de lutter contre les infections à HPV sont la diminution de la réaction inflammatoire limitant l'initiation tumorale, l'activation du système immunitaire inné et le recrutement des phagocytes, l'induction de l'apoptose et l'inhibition de prolifération des cellules cancéreuses (Figure 22).

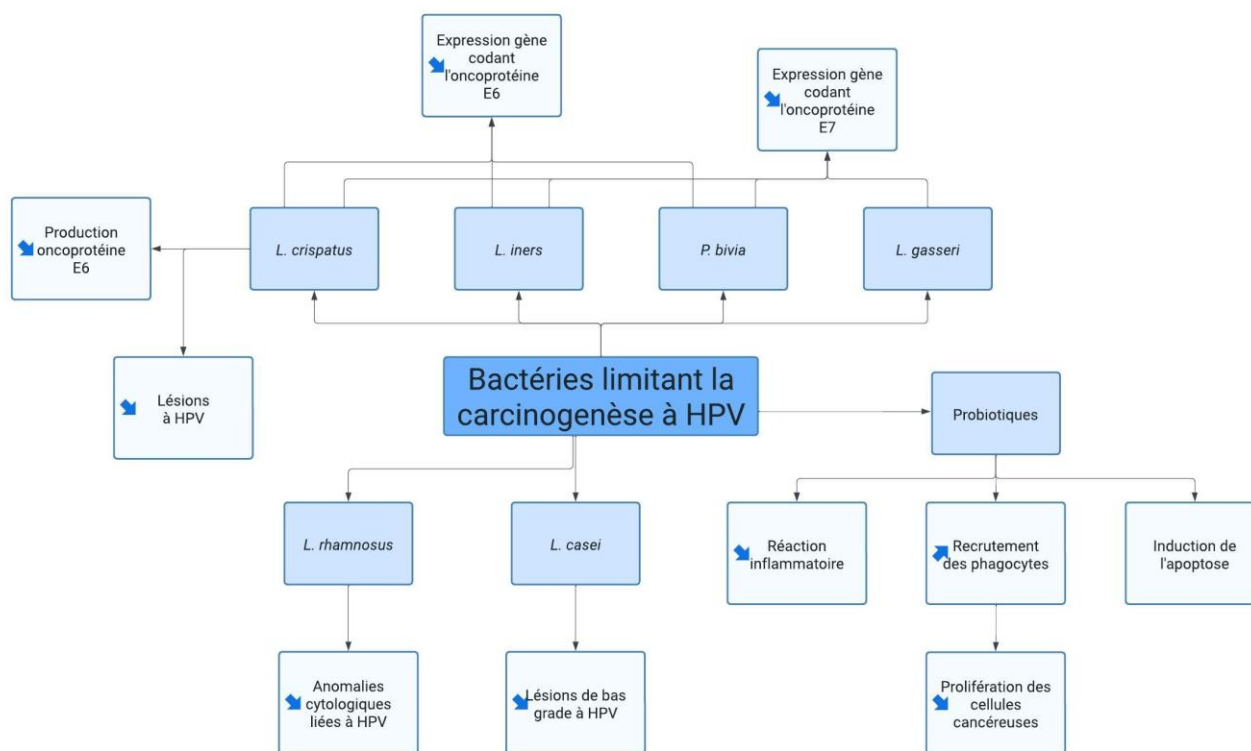


Figure 22 : Bactéries limitant la carcinogenèse à HPV et mécanismes associés

(133,138,140-143)

➡: augmentation, ➡: diminution

3.3. Microbiote vaginal et sévérité des CIN à HPV

La composition du microbiote vaginal pourrait influencer la sévérité des CIN à HPV. Une étude réalisée en 2015 par Mitra *et al.* montre la différence de composition du microbiote vaginal en fonction du type de lésions associées au papillomavirus (144). Ces résultats ne sont pas significatifs du fait du nombre insuffisant de sujets dans l'étude, mais ces résultats peuvent indiquer une tendance. Comparé au groupe contrôle, femmes n'ayant pas de lésions associées à HPV, le CST IV est deux fois plus représenté chez les femmes ayant une cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), trois fois plus représenté chez les femmes ayant une cytologie avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) et quatre fois plus représenté chez les femmes ayant un ICC. L'étude réalisée par Caselli *et al.* démontre que la présence du CST IV est corrélée à la sévérité des lésions causées par HPV. En effet, la prévalence du CST IV est plus élevée dans le groupe de patientes ayant un CIN3 (44%) que dans le groupe de patientes ayant un CIN2 (17%)(137). Il ressort de ces études que le CST IV semblerait être corrélé à la sévérité des lésions malpighiennes. La composition du microbiote

vaginal peut être un marqueur de la sévérité des lésions par papillomavirus. En effet, les résultats de l'étude de Mitra *et al.* démontre que, dans le groupe de personnes ayant une LSIL, on retrouve significativement une proportion plus importante de *Lactobacillus* dont *L. jensenii* et *Lactobacillus coleohominis*, alors que dans le groupe de personnes ayant une HSIL, on retrouve significativement une proportion plus importante de bactéries anaérobies dont des bactéries du genre *Peptostreptococcus*, *A. tetradius* et des bactéries du genre *Fusobacteria* avec notamment la présence de *Sneathia sanguinegens*. A ce jour, il est encore difficile de savoir précisément si la présence de bactéries anaérobies et notamment de *Sneathia spp.* ainsi que la présence d'un microbiote vaginal appartenant au CST IV soit la cause du développement des lésions malpighiennes intra-épithéliales ou une conséquence de l'infection par HPV (144). Il semblerait que les bactéries du genre *Sneathia* soient de bons marqueurs microbiologiques afin de détecter les lésions par HPV et de suivre l'évolution des CIN (118,145). Une étude réalisée par Audirac-Chalifour *et al.* a permis de démontrer que les bactéries du genre *Sneathia* étaient majoritairement présentes dans les échantillons prélevés sur les femmes ayant des CIN contrairement aux échantillons prélevés sur les femmes ayant un cancer invasif. Dans le groupe de femmes ayant des CIN, *Sneathia* a été identifié dans 26,6 % des échantillons contre 12,9 % dans le groupe de femmes ayant un cancer cervical. On peut donc supposer que la présence de *Sneathia spp.* peut être un marqueur biologique dans l'identification des CIN (146).

Conclusion

Le microbiote vaginal joue un rôle prépondérant vis-à-vis de la santé des femmes. Sa composition fluctue au cours du temps et peut passer d'un état sain à un état pathologique entraînant une dysbiose. La dysbiose vaginale est un facteur de risque d'acquisition de certaines IST. Le papillomavirus humain est un virus responsable de différents types de lésions et notamment de lésions cervicales. Ces lésions cervicales, en cas de non-régression, peuvent être à l'origine du développement d'un cancer du col de l'utérus. La présence du virus HPV est un facteur nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus mais n'est pas suffisante. De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer si la composition du microbiote vaginal pouvait influencer le développement d'infections causées par le papillomavirus humain. La plupart des études décrites permettent de démontrer une corrélation entre la composition du microbiote et le développement d'infections par HPV. La présence de dysbiose augmenterait le risque de développement de ces infections, notamment en favorisant la pénétration du virus, sa persistance, ainsi que la promotion tumorale. La carcinogenèse liée à HPV semblerait être influencée par la présence d'une inflammation chronique et par la présence de certaines bactéries anaérobies, notamment *Megasphaera spp.*, *A. vaginae* et *G. vaginalis*. Cependant, d'autres études seront nécessaires afin de comprendre plus précisément le rôle du microbiote vaginal vis-à-vis de ces infections. La composition du microbiote vaginal pouvant également varier à la suite d'une infection par HPV, il serait intéressant d'étudier l'influence de HPV sur la composition du microbiote vaginal. Le rôle des probiotiques dans le développement et la persistance des lésions à HPV est également un sujet de recherche d'avenir. En effet, l'utilisation de ces probiotiques pourrait être un moyen de prévention, notamment le rétablissement systématique de la flore vaginale en cas de dysbiose. La transplantation de microbiote vaginal en cas d'épisodes de dysbiose récidivants est également en cours d'étude ainsi que l'association des probiotiques au traitement de certaines lésions cancéreuses.

Annexes

Annexe 1 : Calendrier 2023 des recommandations vaccinales de la naissance jusqu'à 18 ans (147)

Vaccins contre :	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	15 ans	16-18 ans
Recommandations générales												
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P)		DTCaP		DTCaP		DTCaP			DTCaP			
Haemophilus influenzae b (Hib)		Hib		Hib		Hib						
Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B						
Pneumocoque (PnC) ¹		PnC		PnC		PnC						
Rotavirus		Rota	Rota	+/- Rota ²								
Méningocoque C (vaccin conjugué MnC)					MnC		MnC					
Méningocoque B ³			MnB		MnB		MnB					
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)							ROR 1	ROR 2				
Diphtérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P) ⁴										dTcaP		
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles										2 doses (0,6 mois) : vaccin nonavalent* (11/14 ans)		
Rattrapage												
Hépatite B								3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou, de 11 à 15 ans révolus, 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ⁵				
Méningocoque C (vaccin conjugué)								1 dose jusqu'à 24 ans ⁶				
Papillomavirus humains (HPV) chez jeunes filles et jeunes garçons											3 doses selon le schéma 0, 2, 6 mois vaccin nonavalent (15 à 19 ans révolus)	
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)									2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure			

Annexe 2 : Dépliant – Le guide pratique : Le dépistage du cancer du col de l'utérus

INFOS CLÉS

1 La consultation chez le professionnel de santé, la réalisation du prélèvement et l'analyse du test de dépistage sont prises en charge dans les conditions habituelles par votre régime d'assurance maladie et votre complémentaire santé. Si vous avez reçu un courrier d'invitation, l'analyse du test de dépistage est prise en charge à 100% par votre régime d'assurance maladie, sans avance de frais. Si vous bénéficiez de la Complémentaire Santé Solidaire (CSSS) ou de l'Aide médicale d'État (AME), il n'y a rien à payer.

2 Recommandé tous les 3 ans aux femmes de 25 à 30 ans, après 2 tests réalisés à un an d'intervalle et dont les résultats sont normaux, puis tous les 5 ans, entre 30 et 65 ans.

Information relative au traitement de vos données personnelles et à vos droits

1. Qui traite mes données et pourquoi ?
Au titre de leur mission d'intérêt public, les centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC) constituent des fichiers d'invitation et assurent le suivi des personnes concernées par le dépistage.

2. Des quelles données s'agit-il ?
Les CRCDC recueillent des données concernant votre identité et votre santé auprès des caisses d'assurance maladie et des professionnels de santé concernés et les conservent jusqu'à la fin de votre suivi.

3. À quoi servent vos données ?
Les données nécessaires à votre suivi médical seront transmises aux CRCDC et aux professionnels de santé concernés. Certaines données relatives aux évaluations et travaux statistiques (des données anonymisées) seront communiquées aux structures publiques en charge de ces missions, dont Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa). Ces données permettront le pilotage de données en cancérologie de l'INCa, afin d'étudier les parcours de soins, d'évaluer le dépistage de lutte contre le cancer et de conduire des études. Un appariement avec les données du Système national des données de santé pourra être effectué. Pour plus d'information sur la plateforme des données en cancérologie, vous pouvez consulter le site de l'INCa : <https://www.in-cancer.fr/rapports-et-publications/>

4. Quels sont mes droits sur mes données ?
Conformément au RGPD et à la loi informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et de suppression au traitement de vos données que vous pouvez exercer notamment en écrivant au CRCDC de votre région (coordonnées auprès de votre médecin, de votre sage-femme ou sur e-cancer.fr). Vous trouverez l'ensemble de ses coordonnées, celles de son représentant et celles de son délégué à la protection des données sur son site internet. Vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL si vous estimez que vos droits ne sont pas respectés.

5. Quelles sont les conséquences du refus de mon consentement ?
Si, de façon définitive, vous ne souhaitez pas participer au dépistage organisé du cancer du col de l'utérus (opposition définitive) seules vos données d'identification seront transmises au CRCDC afin qu'il puisse prendre en compte votre opposition et vous ne serez plus invité à participer à ce dépistage. En cas d'opposition uniquement à la transmission de vos résultats au CRCDC (examen de dépistage, examens complémentaires et diagnostic associé à celui-ci) le cas échéant, celui-ci ne réalisera pas ce moment de suivi mais vous continuerez à figurer dans son fichier d'invitation et à être invité à un prochain dépistage. Cette opposition doit être exercée auprès du professionnel de santé qui réalisera votre dépistage.

90% DES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS POURRAIENT ÊTRE ÉVITÉS.

En France, plus de 10 millions de femmes se font dépister régulièrement. Et vous ?

Pour en savoir plus, parlez-en avec votre médecin ou votre sage-femme ou rendez-vous sur e-cancer.fr

PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE DES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Santé

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

MON GUIDE PRATIQUE

"Je ne pensais pas que si jeune je pouvais avoir un cancer. Je pense que ce test m'a sauvée."
Fanny, 29 ans

"À mon âge, je ne pensais vraiment plus être à risque, j'ai bien fait de faire ce dépistage."
Hélène, 64 ans

DÉPISTAGE DES CANCERS
Centres de coordination Régionales

Assurance Maladie

JE M'INFORME

Un cancer du col de l'utérus, c'est quoi ?

Le cancer du col de l'utérus est causé par des virus appelés "papillomavirus humains" (HPV). Très fréquents, ces virus se transmettent le plus souvent lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration. Le préservatif ne permet pas de s'en protéger complètement. Il arrive que l'infection due aux HPV entraîne des lésions au niveau du col de l'utérus, qui peuvent évoluer vers un cancer.

Où se situe le col de l'utérus ?

Trompe
Ovaire
Col de l'utérus
Vagin

Le dépistage, à quoi ça sert ?

Il permet de repérer le plus tôt possible d'éventuelles lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus, de les surveiller ou de les soigner et ainsi, de prévenir l'apparition d'un cancer. Grâce au dépistage, 90% des cancers du col de l'utérus peuvent être évités. Si un cancer est détecté tôt, en général, les soins seront plus légers et permettront de préserver davantage la fertilité.

Le dépistage, comment ça fonctionne ?

Le dépistage repose sur la réalisation d'un prélèvement au niveau du col de l'utérus. À partir de ce dernier, des cellules anormales ou la présence de virus (HPV) pourront être détectées.

Chaque année, en France :

200 000 tests de dépistage anormaux	3 000 NOUVEAUX CAS diagnostiqués
dont 32 000 lésions précancéreuses, ou cancéreuses	1 100 décès

Quels sont les symptômes ?

À un stade précoce, un cancer du col de l'utérus se développe souvent sans provoquer de symptôme particulier. C'est la raison pour laquelle un suivi gynécologique et des tests de dépistage réguliers sont indispensables pour détecter de façon précoce un cancer. Même si cela ne signifie pas forcément que vous avez un cancer, des douleurs inexplicables ou des saignements après les rapports sexuels ou entre les règles doivent vous amener à consulter entre deux dépistages.

Le saviez-vous ?

Face au cancer du col de l'utérus, il y a deux moyens complémentaires pour agir :

La vaccination contre les HPV pour les garçons et les filles entre 11 et 14 ans. La vaccination peut également être proposée en rattrapage jusqu'à 19 ans inclus.

La réalisation d'un test de dépistage pour les femmes tous les 3 ans entre 25 et 30 ans, après 2 tests normaux réalisés à un an d'intervalle, puis tous les 5 ans, entre 30 et 65 ans.

LES ÉTAPES QUE JE DOIS SUIVRE

- 1 Je prends rendez-vous**

Je peux prendre rendez-vous auprès :

 - d'un gynécologue ;
 - d'un médecin généraliste ;
 - d'une sage-femme ;
 - d'un centre de santé, un centre mutualiste, un centre de planification ou un hôpital ;
 - de certains laboratoires de biologie médicale (sur prescription médicale).
- 2 Je réalise le test**

L'examen se fait en position gynécologique. Le professionnel de santé prélève délicatement des cellules au niveau du col de l'utérus afin de les analyser. Cela prend quelques minutes, et n'est pas douloureux, même si je peux ressentir une gêne. Je peux réaliser le test même lorsque je suis enceinte.
- 3 Je reçois les résultats**

Le prélèvement est envoyé à un cabinet ou laboratoire spécialisé pour analyse. Après quelques jours, vous recevrez vos résultats :

 - si aucune cellule anormale ou présence de virus n'est détectée, n'oubliez pas de refaire le test de dépistage tous les 3 ans entre 25 et 30 ans, puis tous les 5 ans, entre 30 et 65 ans ;
 - si des cellules anormales et/ou la présence de virus sont détectées, cela ne signifie pas nécessairement que vous avez un cancer. Votre médecin ou votre sage-femme vous indiquera les examens complémentaires nécessaires et vous orientera, si besoin, vers un professionnel de santé spécialisé.

Bibliographie

1. Human Microbiome Project - Overview [En ligne]. [consulté le 7 juin 2023]. <https://commonfund.nih.gov/hmp/overview>
2. Eastment MC, McClelland RS. Vaginal Microbiota and Susceptibility to HIV. *AIDS*. 2018;32(6):687-98.
3. Petrova MI, Van den Broek M, Balzarini J, Vanderleyden J, Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiology Reviews*. 2013;37(5):762-92.
4. Sharma M, Chopra C, Mehta M, Sharma V, Mallubhotla S, Sistla S, et al. An Insight into Vaginal Microbiome Techniques. *Life*. 2021;11(11):1229.
5. Michon AL, Dubreuil L, Marchandin H. Bactéries anaérobies : généralités. In: *Biologie médicale*. Elsevier Masson; 2015. p. 6-8.
6. Carbonnelle É, Nassif X. Utilisation en routine du MALDI-TOF-MS pour l'identification des pathogènes en microbiologie médicale. *médecine/sciences*. 2011;27(10):882-8.
7. Dumont Y, Jean-Pierre H, Godreuil S. Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2020;2020(527):55-63.
8. Jaton K, Greub G. PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat. *Revue Médicale Suisse*. 2007;7(106):931-8.
9. Diop K, Dufour JC, Levasseur A, Fenollar F. Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota. *Human Microbiome Journal*. 2019;11:100051.
10. Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*. 2004;6(1):35-41.
11. Hyaekang K, Taehyun K, Jaeku K. Is Lactobacillus Gram-Positive? A Case Study of Lactobacillus iners. 2020.
12. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(Suppl 1):4680-7.
13. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial Cell Factories*. 2020;19(1):203.
14. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Item 162 Infections sexuellement transmissibles (IST) : gonococcies, chlamydioses, syphilis, papillomavirus humain (HPV) , trichomonose. In: *Gynécologie, obstétrique*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021. p. 187-97.

15. Auriemma RS, Scairati R, del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, et al. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
16. Ravel J, Brotman RM. Translating the vaginal microbiome: gaps and challenges. *Genome Medicine*. 2016;8(1):35.
17. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
18. Moosa Y, Kwon D, De Oliveira T, Wong EB. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
19. Ameli. Comprendre les changements à la puberté [En ligne]. [consulté le 3 nov 2022]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/puberte/comprendre-mecanismes-puberte>
20. D. Song S, D. Acharya K, E. Zhu J. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *m Sphere*. août 2020;5(4).
21. McLaughlin JE. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique [En ligne]. [consulté le 4 nov 2022]. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine?query=hormone%20grossesse>
22. Ameli. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [En ligne]. [consulté le 4 nov 2022]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
23. Pinkerton JV. Ménopause - Gynécologie et obstétrique [En ligne]. [consulté le 4 nov 2022]. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/m%C3%A9nopause/m%C3%A9nopause?query=m%C3%A9nopause>
24. Mach F, Marchandin H, Bichon F. La mycose vaginale, traiter et éviter la récurrence. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020;(595-596):43-6.
25. Denis J, Letscher-Bru V. Candidoses. In: *Biologie médicale*. 2016. p. 1-9.
26. Anofel - Association française des enseignants et praticiens hospitaliers. Candidoses. In: *Parasitoses et mycoses*. 2022. p. 321-33.
27. Couic-Marinier F, Pillon F. Prise en charge d'une mycose vaginale. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(568):14-6.
28. VIDAL France. Infections génitales de la femme - Prise en charge [En ligne]. [consulté le 8 nov 2022]. https://evidal.vidal.fr/recos/details/1844/infections_genitales_de_la_femme/prise_en_charge
29. Verdier MC. *Pharmacologie des anti-infectieux*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.

30. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE PFIZER 150 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 7 déc 2023]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63206323&typedoc=R>
31. Hardy L, Cerca N, Jespers V, Vaneechoutte M, Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina. *Research in Microbiology*. 2017;168(9):865-74.
32. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 30 Prématurité et retard de croissance intra-utérin : facteurs de risque et prévention. In: *Gynécologie Obstétrique*. 2021. p. 471-6.
33. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*. 1991;29(2):297-301.
34. Bertholom C. Microbiote vaginal, applications pratiques. *Option/Bio*. 2022;33(647-648):15-7.
35. Thériaque. METRONIDAZOLE ARW 500MG CPR - Monographie spécialité [En ligne]. [consulté le 19 déc 2022]. <https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?id=37418&type=SP&popup=1&imprimer=1&info%5B%5D=POSO>
36. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Secnol 2 g, granulés en sachet dose [En ligne]. [consulté le 14 juin 2023]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63820798&typedoc=R&ref=R0388609.htm>
37. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, Klebanoff MA, Gallo MF, Turner AN. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2015;212(1):8-17.
38. Biosynex. Autotest infections vaginales [En ligne]. [consulté le 10 oct 2023]. <https://www.biosynex.com/fiches-produit/pharmacien/diagnostic/autotests/autotest-vaginal/>
39. Bayer. Hydralin Test : auto test vaginal | Questions Intimes [En ligne]. [consulté le 10 oct 2023]. <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/hydralin-test>
40. PiLeJe Micronutrition. Probiotiques : comment bien les choisir ? [En ligne]. [consulté le 10 mars 2023]. <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>
41. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Behind the publication: Understanding ISAPP's new scientific consensus definition of postbiotics [En ligne]. 2021 [consulté le 9 févr 2024]. <https://isappsscience.org/behind-the-publication-understanding-isapps-new-scientific-consensus-definition-of-postbiotics/>
42. VIDAL France. FLORGYNAL gél vagin [En ligne]. [consulté le 14 juin 2023]. https://evidal.vidal.fr/medicament/florgynal_gel_vagin-6887.html

43. VIDAL France. TROPHIGIL gél vaginale [En ligne]. [consulté le 14 juin 2023]. https://evidal.vidal.fr/medicament/trophigil_gel_vaginale-16889.html
44. VIDAL France. EVABIOTE FLORE INTIME gél végétale [En ligne]. [consulté le 16 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/evabiote_flore_intime_gel_vegetale-226385.html
45. VIDAL France. FEMINABIANE INTIMA gél [En ligne]. [consulté le 16 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/feminabiane_intima_gel-239362.html
46. VIDAL France. NORMAFILUS FEMINA FLASH gél [En ligne]. [consulté le 16 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/normafilus_femina_flash_gel-222422.html
47. VIDAL France. NORMAFILUS FEMINA gél [En ligne]. [consulté le 16 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/normafilus_femina_gel-222423.html
48. VIDAL France. TAIDO FEMIFLOR gél [En ligne]. [consulté le 17 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/taido_femiflor_gel-223074.html
49. VIDAL France. VIVAGYN VOIE ORALE gél [En ligne]. [consulté le 17 févr 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/vivagyn_voie_orale_gel-239469.html
50. Laboratoire CCD. Bactigyn® Oral [En ligne]. [consulté le 30 mars 2023]. <https://laboratoire-ccd.fr/p/bactigyn-oral/>
51. VIDAL France. HYDRALIN INTIMIFLOR gél à avaler [En ligne]. [consulté le 9 févr 2024]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/hydralin_intimiflor_gel_a_avalier-244644.html
52. VIDAL France. FLORGYNAL PROBIOTIQUE tampon périod avec applicateur [En ligne]. [consulté le 23 mars 2023]. https://evidal.vidal.fr/parapharmacie/florgynal_probiotique_tampon_period_avec_applicateur-120250.html
53. Laboratoire CCD. Bactigyn® Ovules [En ligne]. [consulté le 30 mars 2023]. <https://laboratoire-ccd.fr/p/bactigyn-ovules/>
54. Ministère de la Santé et de la Prévention. Qu'est-ce qu'un médicament? [En ligne]. [consulté le 7 déc 2023]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
55. Ministère de la Santé et de la Prévention. Compléments alimentaires [En ligne]. [consulté le 21 mars 2023]. <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
56. ANSES Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée [En ligne]. [consulté le 30 mars 2023]. <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
57. Journal Officiel des Communautés Européennes. DIRECTIVE 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. L 183/51, 12.7.2002 juin 10, 2002.

58. Petit F, CCD Laboratoire de la Femme®. Microbiotes vaginal et intestinal, des liens étroits [En ligne]. [consulté le 9 févr 2024]. <https://laboratoire-ccd.fr/microbiotes-vaginal-et-intestinal-des-liens-etroits/>
59. Journal Officiel de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. L 117/1, 5.5.2017 avr 5, 2017.
60. Ministère de la Santé et de la Prévention. Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...) [En ligne]. [consulté le 17 mars 2023]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
61. HAS Haute Autorité de Santé, De Joannis PE, Quentin F. Parcours du dispositif médical en France. 2017.
62. Launay O. Prix Nobel de Médecine 2008 (Harald zur Hausen) : Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. médecine/sciences. 2008;24(11):981-2.
63. Mougin C, Nicolier M, Decrion-Barthod AZ. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogenèse. Revue Francophone des Laboratoires. 2008;(405):35-42.
64. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. févr 2002;30(2):139-46.
65. Pehau-Arnaudet G, Orth G. Particules virales de Papillomavirus type HPV-1 [En ligne]. [consulté le 28 févr 2023]. <https://phototheque.pasteur.fr:443/fr/asset/content/id/28625/bypassnavigation/1>
66. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet. 2013;382(9895):889-99.
67. Hantz S. Papillomavirus humains: dépistage et prévention. Revue Francophone des Laboratoires. 2021;(530):60-70.
68. Torcia M. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(2).
69. Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1. Virology. 2013;445(1-2):169-74.
70. Mesvaccins.net. Gardasil 9 [En ligne]. [consulté le 27 sept 2022]. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/523-gardasil-9>
71. Lefeuvre C, Apaire-Marchais V. Stratégie de prévention du cancer du col utérin. Actualités Pharmaceutiques. 2019;58(588):33-7.
72. Lepiller Q, Puget L, Debernardi A, Prétet JL. Infections à papillomavirus humains et lésions associées. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2021;34(3):122-9.

73. Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). Revue Francophone des Laboratoires. 2008;2008(405):23-5.
74. Gnemmi V. Réaction inflammatoire Inflammations. In: Collège Français des Pathologistes, éditeur. Pathologie générale. 2021. p. 37-70.
75. Hantz S, Dalstein V, Beby-Défaux A. Papillomavirus humains. In: Biologie médicale. 2022. p. 1-13.
76. Dermato-Info Société Française de Dermatologie. Les condylomes MST à Papillomavirus humain (HPV) [En ligne]. [consulté le 11 oct 2022]. <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/les-condylomes>
77. AEMIP - Association des Enseignants de Microbiologie et d'Immunologie des Facultés de Pharmacie. Papillomavirus. In: Bactériologie - Virologie : l'enseignement en fiches. Elsevier Masson; 2022. p. 132-5.
78. HAS Haute Autorité de Santé. Fiche synthèse de la recommandation vaccinale contre les papillomavirus chez les garçons [En ligne]. 2019 [consulté le 26 sept 2022]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf
79. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EFUDIX 5 %, crème - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 7 déc 2023]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60627235&typedoc=R>
80. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CONDYLINE 0,5 %, solution pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 7 déc 2023]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61111385&typedoc=N>
81. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ALDARA 5 %, crème - Base de données publique des médicaments [En ligne]. [consulté le 7 déc 2023]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66916232>
82. VIDAL France. Infections génitales de la femme - Traitements [En ligne]. [consulté le 18 déc 2023]. https://evidal.vidal.fr/recos/details/1844/infections_genitales_de_la_femme/traitements#d2864e1275
83. Condylomes | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [En ligne]. [consulté le 8 déc 2023]. <https://www.snfge.org/content/condylomes>
84. Institut National du Cancer (INCa). Panorama des cancers en France (Edition 2022). 2022.
85. Institut National du Cancer (INCa). Le col de l'utérus - Cancer du col de l'utérus [En ligne]. [consulté le 10 mai 2023]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus>

86. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Introduction à l'anatomie du col de l'utérus. In: Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants. Centre international de Recherche sur le Cancer. 2004.
87. Läsche M, Urban H, Gallwas J, Gründker C. HPV and Other Microbiota; Who's Good and Who's Bad: Effects of the Microbial Environment on the Development of Cervical Cancer—A Non-Systematic Review. *Cells*. 2021;10(3).
88. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T, et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:1213-20.
89. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research*. 2017;179:168-82.
90. Association des Enseignants de Microbiologie des Facultés de Pharmacie, Lanotte P, Pasquier C. Bactériologie - Virologie : l'enseignement en fiches. Elsevier Masson; 2022. 216 p.
91. A. Schiff B. Carcinome malpighien oropharyngé - Affections de l'oreille, du nez et de la gorge [En ligne]. [consulté le 18 déc 2023]. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/tumeurs-de-la-t%C3%AAte-et-du-cou/carcinome-malpighien-oropharyng%C3%A9>
92. Service-public.fr. Certains préservatifs sont gratuits en pharmacie pour les moins de 26 ans dès janvier 2023 [En ligne]. [consulté le 4 oct 2023]. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16208>
93. Collège universitaire des enseignants de santé publique, Dramé M, Epstein J, Noëlle H. Item 290 Épidémiologie, facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers. In: Santé publique. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2022. (Les référentiels des collèges).
94. Infections à papillomavirus humain (HPV) [En ligne]. [consulté le 26 sept 2022]. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-papillomavirus-humain-HPV>
95. Service-public.fr. Qui a le droit de faire un vaccin? [En ligne]. [consulté le 4 oct 2023]. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33924>
96. Service-public.fr. Papillomavirus : vaccination généralisée à la rentrée 2023 pour les élèves de 5e [En ligne]. [consulté le 3 juill 2023]. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A16438>
97. Ministère de la Santé et de la Prévention. La vaccination contre les HPV en pratique [En ligne]. [consulté le 20 sept 2023]. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/campagne-de-vaccination-hpv-au-college/article/la-vaccination-contre-les-hpv-en-pratique>
98. Mesvaccins.net. Cervarix [En ligne]. [consulté le 27 sept 2022]. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/44-cervarix>

99. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1340-8.
100. Institut National du Cancer (INCa). Le programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus [En ligne]. [consulté le 11 oct 2022]. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-programme-national-de-depistage>
101. Ameli. Dépister le cancer du col de l'utérus [En ligne]. [consulté le 3 juill 2023]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-col-uterus/frottis-hpv-depistage>
102. Prescrire. Dépistage du cancer du col et recherche de papillomavirus à haut risque cancérigène. *Prescrire*. 2021;41(449):192-5.
103. Santé Publique France. Evaluation du programme de dépistage du cancer du col de l'utérus [En ligne]. [consulté le 11 oct 2022]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
104. HAS Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67. 2019.
105. Bertucci M, Dambroise C, Satger L, Boule N. Auto-prélèvement avec test HPV : une nouvelle alternative pour améliorer l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus ? *Revue Francophone des Laboratoires*. 2018;2018(503):50-7.
106. Dépistage des Cancers Centre de Coordination Centre-Val de Loire. Qu'est-ce que l'Auto-Prélèvement Vaginal (APV) ? [En ligne]. [consulté le 3 juill 2023]. <https://www.depistage-cancer.fr/centre/56-37-divers/549-qu-est-ce-que-l-auto-prelevement-vaginal-apv>
107. Lefeuvre Caroline. Le test HPV urinaire proposé comme alternative au frottis cervico utérin dans le dépistage du cancer du col de l'utérus. 2018. 105 p. Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie - Spécialité Biologie médicale. Angers. 2019ANGE005P.
108. Unicancer. Prévention et dépistage du cancer : Sein, colon, prostate, gorge, testicule... [En ligne]. [consulté le 18 déc 2023]. <https://www.unicancer.fr/fr/espace-patients/prevention-et-depistage/>
109. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulos F, et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2020;21(3):193-200.
110. Vyshenska D, Lam KC, Shulzhenko N, Morgun A. Interplay between viruses and bacterial microbiota in cancer development. *Seminars in Immunology*. 2017;32:14-24.
111. Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? *Cancers*. 2022;14(19).

112. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58.
113. Manuel Vargas Hernandez V. Vaginal Microbiota and its Oncological Risk. *Archives of Reproductive Medicine and Sexual Health*. 2019;2(1):37-42.
114. Sharifian K, Shoja Z, Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virology Journal*. 2023;20(1):73.
115. Umair M, Jabbar S, Zhaoxin L, Jianhao Z, Abid M, Khan KUR, et al. Probiotic-Based Bacteriocin: Immunity Supplementation Against Viruses. An Updated Review. *Frontiers in Microbiology*. 26 juill 2022;13:876058.
116. Gentile GL, Rupert AS, Carrasco LI, Garcia EM, Kumar NG, Walsh SW, et al. Identification of a Cytopathogenic Toxin from *Sneathia amnii*. *Journal of Bacteriology*. 2020;202(13).
117. Theis KR, Florova V, Romero R, Borisov AB, Winters AD, Galaz J, et al. *Sneathia*: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021;47(4):517-42.
118. Wang Y, Thakur R, Shen Q, He Y, Chen C. Influences of vaginal microbiota on human papillomavirus infection and host immune regulation: What we have learned? *Decoding Infection and Transmission*. 2023;1.
119. Zhao X, Jiang W, Jin X, Wang W, Shao Q, Liu T, et al. Role of Toll-Like Receptors in Common Infectious Diseases of the Female Lower Genital Tract. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2023;28(9):232.
120. Gardella B, Pasquali MF, La Verde M, Cianci S, Torella M, Dominoni M. The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13).
121. Alimena S, Davis J, Fichorova RN, Feldman S. The vaginal microbiome: A complex milieu affecting risk of human papillomavirus persistence and cervical cancer. *Current Problems in Cancer*. 2022;46(4).
122. Kumari S, Bhor VM. A literature review on correlation between HPV coinfection with *C. trachomatis* and cervical neoplasia - coinfection mediated cellular transformation. *Microbial Pathogenesis*. 2022;168.
123. Cascardi E, Cazzato G, Daniele A, Silvestris E, Cormio G, Di Vagno G, et al. Association between Cervical Microbiota and HPV: Could This Be the Key to Complete Cervical Cancer Eradication? *Biology*. 2022;11(8).
124. Nelson TM, Borgogna JLC, Brotman RM, Ravel J, Walk ST, Yeoman CJ. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? *Frontiers in Physiology*. 2015;6.

125. Harwich MD, Serrano MG, Fettweis JM, Alves JM, Reimers MA, Buck GA, et al. Genomic sequence analysis and characterization of *Sneathia amnii* sp. BMC Genomics. 2012;13(S8):S4.
126. Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, Cerca N. *Gardnerella* and vaginal health: the truth is out there. Federation of European Microbiological Societies Microbiology Reviews. 2020;44(1):73-105.
127. Hernandez VMV. Vaginal Microbiota and its Oncological Risk. The Gynecologist. 2019;1(1005).
128. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. PLOS Pathogens. 2020;16(3).
129. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. Scientific Reports. 2017;7(1).
130. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. Journal of Infectious Diseases. 2014;210(11):1723-33.
131. Association Des Enseignants De Santé Publique / Santé Environnementale En Pharmacie (ASPEP), Fenet H, Curis E. Statistiques - Santé publique: L'enseignement en fiches. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2023. (Objectif Internat Pharmacie).
132. Ntuli L, Mtshali A, Mzobe G, Liebenberg LJ, Ngcapu S. Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2022;12.
133. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Royen PV, Bogers JP, Lardon F, et al. Probiotics enhance the clearance of human papillomavirus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. European Journal of Cancer Prevention. 2013;22(1):46-51.
134. Bergeron C. Le frottis cervical utérin. Revue Francophone des Laboratoires. janv 2020;2020(518):40-6.
135. Gale RP. Développement et propagation du cancer - Cancer [En ligne]. [consulté le 13 déc 2023]. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/d%C3%A9veloppement-et-propagation-du-cancer>
136. Lemaire J, Larrue R, Perrais M, Cauffiez C, Pottier N. Aspects fondamentaux du développement tumoral. Bulletin du Cancer. 2020;107(11):1148-60.
137. Caselli E, D'Accolti M, Santi E, Soffritti I, Conzadori S, Mazzacane S, et al. Vaginal Microbiota and Cytokine Microenvironment in HPV Clearance/Persistence in Women Surgically Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia: An Observational Prospective Study. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 5 nov 2020;10.
138. Nicolò S, Antonelli A, Tanturli M, Baccani I, Bonaiuto C, Castronovo G, et al. Bacterial Species from Vaginal Microbiota Differently Affect the Production of the E6 and E7

Oncoproteins and of p53 and p-Rb Oncosuppressors in HPV16-Infected Cells. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(8).

139. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS, et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. Consolaro MEL, éditeur. PLoS ONE. 17 sept 2020;15(9).
140. Di Pierro F, Criscuolo AA, Dei Giudici A, Senatori R, Sesti F, Ciotti M, et al. Oral administration of Lactobacillus crispatus M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. Minerva Obstetrics and Gynecology. nov 2021;73(5).
141. Dellino M, Cascardi E, Laganà AS, Di Vagno G, Malvasi A, Zaccaro R, et al. Lactobacillus crispatus M247 oral administration: Is it really an effective strategy in the management of papillomavirus-infected women? Infectious Agents and Cancer. 21 oct 2022;17(1):53.
142. Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. BMC Infectious Diseases. déc 2018;18(1):13.
143. Kandati K, Belagal P, Nannepaga JS, Viswanath B. Role of probiotics in the management of cervical cancer: An update. Clinical Nutrition ESPEN. avr 2022;48:5-16.
144. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Scientific Reports. 2015;5(1).
145. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort. PLoS ONE. 2013;8(5).
146. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer : A Pilot Study. PLoS ONE. 2016;11(4).
147. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 [En ligne]. [consulté le 15 mai 2023]. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	1
A) LE MICROBIOTE VAGINAL	2
1. Composition et fonctions	2
1.1. Méthodes d'étude du microbiote vaginal	2
1.2. Composition du microbiote vaginal.....	3
1.3. Les différents types de microbiotes vaginaux	5
1.4. Fonctions du microbiote vaginal	7
2. Evolution de la composition du microbiote au cours de la vie de la femme. 10	
2.1. Naissance et enfance	11
2.2. Puberté et période de reproduction	11
2.3. Grossesse.....	13
2.4. Ménopause	13
3. Dysbiose et infections génitales basses..... 14	
3.1. Candidose vulvo-vaginale.....	14
3.1.1. Symptômes	14
3.1.2. Diagnostic.....	14
3.1.3. Traitement.....	15
3.2. Vaginose bactérienne.....	16
3.2.1. Symptômes	16
3.2.2. Diagnostic.....	16
3.2.3. Traitement.....	18
3.3. Facteurs de risque	18
3.4. Conseils associés et autotests vaginaux disponibles en officine	19
4. Modification de la flore vaginale par les probiotiques et les postbiotiques . 21	
4.1. Les médicaments à action probiotique	23
4.2. Les compléments alimentaires à visée probiotique	24
4.3. Les dispositifs médicaux à visée postbiotique	24
B) LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	26
1. Généralités et définitions	26
1.1. Structure du virus et organisation du génome	26
1.2. Les génotypes et leurs tropismes	27
1.3. La réplication virale	28
2. Pathologies liées à l'infection par HPV	29
2.1. Histoire naturelle de l'infection par HPV	29
2.2. Les condylomes.....	31
2.2.1. Epidémiologie et clinique	31
2.2.2. Diagnostic et traitement.....	31
2.2.3. Facteurs de risque	33
2.3. Le cancer du col de l'utérus	33
2.3.1. Epidémiologie.....	33
2.3.2. Physiopathologie	33
2.3.3. Facteurs de risque	35
2.4. Les lésions des voies aérodigestives supérieures	35
2.4.1. Epidémiologie et clinique	35

2.4.2. Facteurs de risque	36
2.5. Le cancer de l'anus	36
2.5.1. Epidémiologie et clinique	36
2.5.2. Facteurs de risque	36
3. Prévention	36
3.1. La prévention primaire : les préservatifs et la vaccination	36
3.2. La prévention secondaire : le dépistage	39
3.2.1. Le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus	39
3.2.2. Déroulement du dépistage du cancer du col de l'utérus	39
3.2.3. L'auto-prélèvement vaginal et urinaire	41
3.3. La prévention tertiaire	42
C) LIEN ENTRE MICROBIOTE VAGINAL ET CANCER DU COL DE L'UTERUS INDUIT PAR HPV	43
1. Rôle du microbiote vaginal dans la pénétration de HPV	43
1.1. Rôle protecteur des <i>Lactobacillus</i> dans le processus de pénétration de HPV	44
1.2. Rôle néfaste des bactéries dans le processus de pénétration de HPV	47
1.2.1. Dysbiose et état inflammatoire	47
1.2.2. Rôle des bactéries anaérobies dans le processus de pénétration de HPV	48
1.2.3. Rôle de <i>L. iners</i> dans le processus de pénétration de HPV	48
2. Rôle du microbiote vaginal dans la persistance de HPV	50
2.1. Bactéries favorisant la persistance de HPV	50
2.1.1. Bactéries anaérobies et persistance de HPV	51
2.1.2. Marqueurs biologiques liés à la persistance de HPV	53
2.2. Bactéries favorisant la clairance de HPV	54
2.2.1. <i>Lactobacillus</i> et clairance de HPV	54
2.2.2. Effet des probiotiques vis-à-vis de la clairance à HPV	55
3. Rôle du microbiote vaginal dans la carcinogenèse due au HPV	55
3.1. Rôle du microbiote vaginal dans l'initiation tumorale à HPV	56
3.2. Rôle du microbiote vaginal dans la promotion tumorale à HPV	57
3.3. Microbiote vaginal et sévérité des CIN à HPV	60
CONCLUSION	62
ANNEXES	63
BIBLIOGRAPHIE	66
TABLE DES ILLUSTRATIONS	80
TABLE DES TABLEAUX	82

Table des illustrations

Figure 1 : Observation microscopique de colonies de <i>L. plantarum</i> après coloration de Gram (11).....	4
Figure 2 : Distribution en pourcentage des différentes divisions bactériennes isolées à partir du microbiote vaginal (9).....	4
Figure 3 : Schéma des différentes stratégies mises en place par les <i>Lactobacillus</i> dans la lutte contre les pathogènes (3)	9
Figure 4 : Représentation schématique de la composition du microbiote vaginal au cours des différentes étapes de la vie d'une femme (15)	10
Figure 5 : Représentation schématique des changements de composition du microbiote vaginal et de la muqueuse vaginale chez une femme avant la puberté, chez une femme en âge de procréer et chez une femme après la ménopause (3)	10
Figure 6 : Evolution des taux d'hormones sexuelles et de l'épaisseur de l'endomètre durant le cycle menstruel (21)	12
Figure 7 : Observation microscopique de <i>C. albicans</i> sur milieu agar-tween (x 400) (25) ..	14
Figure 8 : Interprétation des résultats obtenus avec l'autotest Biosynex infections vaginales® (38).....	20
Figure 9 : Particules virales de papillomavirus type HPV-1 observées par microscopie électronique (a) (65) et modèle atomique d'un papillomavirus humain de type 16 (b) (66) ..	26
Figure 10 : Représentation schématique de l'organisation du génome du HPV16 (71).....	27
Figure 11 : Représentation schématique du cycle viral des HPV (75)	29
Figure 12 : Frise chronologique de l'évolution des lésions par HPV au cours du temps (77) ..	30
Figure 13 : Représentation schématique du nombre de nouveaux cas par pathologie induits par les HPV en France en 2015 chez les hommes et les femmes (78)	31
Figure 14 : Représentation schématique d'une coupe frontale du col de l'utérus et des différentes muqueuses le constituant (85)	34
Figure 15 : Schémas de la composition des différents épithéliums composant le col de l'utérus (86).....	34
Figure 16 : Organigramme de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus par test HPV chez les femmes de 30 à 65 ans (75).....	41
Figure 17 : Mécanismes d'action de <i>L. gasseri</i> , <i>L. crispatus</i> et <i>L. jensenii</i> ayant un effet protecteur vis-à-vis de la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium vaginal (111).....	46

Figure 18 : Mécanismes influençant la pénétration, la clairance et la carcinogenèse du papillomavirus humain (HPV)(114)	46
Figure 19 : Mécanismes d'action de <i>L. iners</i> et des bactéries anaérobies retrouvées dans les CSTs IV-A et IV-B facilitant la pénétration de HPV au niveau de l'épithélium vaginal (111) .	50
Figure 20 : Abondances taxonomiques relatives obtenues selon la méthode du linear discriminant analysis effect size (LEfSe) comparant le groupe « HPV+ » et le groupe « HPV-» (A) ainsi que le « groupe clairance » et le « groupe persistance » (B) de l'étude de Di Paola <i>et al.</i> (129).....	52
Figure 21 : Bactéries favorisant la carcinogenèse à HPV et mécanismes associés (89,112,114,120,123,138,139)	57
Figure 22 : Bactéries limitant la carcinogenèse à HPV et mécanismes associés (133,138,140–143)	60

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST I (13)	5
Tableau 2 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST II (13)	6
Tableau 3 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST III (13)	6
Tableau 4 : Caractéristiques des types de communautés bactériennes CST IV-A et CST IV-B (13).....	7
Tableau 5 : Caractéristiques du type de communauté bactérienne CST V (13)	7
Tableau 6 : Critères de Amsel (32)	17
Tableau 7 : Classification du microbiote vaginal selon le score de Nugent (32,34)	17
Tableau 8 : Les probiotiques et postbiotiques ayant une action sur la sphère gynécologique (médicaments, compléments alimentaire et dispositifs médicaux) disponibles à la vente en France en 2024.....	22
Tableau 9 : Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque (60,61)	25
Tableau 10 : Classification des HPV selon leur tropisme, leur génotype, leur potentiel oncogène et les pathologies qui leur sont associées (71,73)	28
Tableau 11 : Caractéristiques des vaccins contre les HPV disponibles en France (70,78,98)	38
Tableau 12 : Bactéries retrouvées au niveau du microbiote vaginal ayant un effet protecteur ou néfaste vis-à-vis des infections au papillomavirus humain (89,109,110)	43

SIMON Gwenaëlle

Rôle du microbiote vaginal dans le développement des infections causées par le papillomavirus humain

RÉSUMÉ

Le papillomavirus humain est un virus à l'origine de différentes lésions, condylomes, lésions des voies aérodigestives supérieures, cancers de l'anus et du col de l'utérus. Ce virus est responsable chaque année en France de plusieurs milliers de cas de cancer du col de l'utérus et de décès. En 2018, cela représente 2900 nouveaux cas et 1100 décès. La présence de HPV est un facteur nécessaire au développement du cancer du col de l'utérus mais n'est pas suffisante. Cette thèse s'intéresse au rôle des bactéries composant le microbiote vaginal dans le développement du cancer du col de l'utérus causé par le papillomavirus humain. Ce travail bibliographique s'articule en trois parties. Les deux premières parties sont consacrées à la description du microbiote vaginal et du virus HPV, tandis que la troisième partie s'attarde sur le lien entre microbiote vaginal et infection à HPV en décrivant de nombreuses études déterminant l'influence du microbiote vaginal vis-à-vis du développement des lésions à HPV. Il en ressort que la composition du microbiote vaginal peut influencer la pénétration, la clairance ainsi que la carcinogenèse du papillomavirus. En effet, certaines espèces de bactéries anaérobies, présentes en cas de dysbiose, ont un effet néfaste, favorisant la pénétration, la persistance et la carcinogenèse de HPV, conduisant *in fine* au développement de lésions cancéreuses alors que certaines espèces de *Lactobacillus*, notamment *L. gasseri* et *L. crispatus* jouent un rôle protecteur grâce à différents mécanismes. Ce travail met en évidence que de nombreuses études restent nécessaires afin de déterminer précisément les mécanismes influençant les différentes étapes du développement des lésions à HPV et ainsi pouvoir dans le futur les influencer.

mots-clés : microbiote vaginal, papillomavirus, HPV, cancer, col de l'utérus, dysbiose, probiotiques, pénétration, persistance, clairance, carcinogenèse

Role of the vaginal microbiota in the development of infections caused by human papillomavirus

ABSTRACT

The human papillomavirus is a virus responsible for various lesions, condylomas, lesions of the upper respiratory tract, anal and cervical cancers. Every year, in France, this virus causes thousand cases of cervical cancer and death. In 2018, there were 2900 new cases and 1100 deaths. The presence of HPV is required for the development of cervical cancer but is not sufficient. The purpose of this thesis is to focus on the role of vaginal microbiota in the development of cervical cancer caused by human papillomavirus. The description of the vaginal microbiota, the HPV virus, and the link between vaginal microbiota and HPV infection are the three sections of this bibliographic work. A lot of researches has been done to figure out how the vaginal microbiota affects the development of HPV lesions. The composition of the vaginal microbiota has been found to affect the penetration, clearance, and carcinogenesis of papillomavirus. The penetration, persistence, and carcinogenesis of HPV is caused by certain anaerobic bacteria, which have a negative impact, leading to the development of cancerous lesions. However, certain *Lactobacillus* species, like *L. gasseri* and *L. crispatus*, play a protective role thanks to different mechanisms. This work highlights that future studies remain necessary to precisely determine the mechanisms influencing the different stages of the development of HPV lesions and thus be able to influence them in the future.

keywords : vaginal microbiota, papillomavirus, HPV, cancer, cervical, dysbiosis, probiotics, penetration, persistence, clearance, carcinogenesis