



ANNALES
DE
L'UNIVERSITE
MARIEN NGOUABI

Sciences de la Santé

VOL. 19, N° 1 – ANNEE: 2019

ISSN : 1815 – 4433 - www.annaesumng.org



SOMMAIRE

Directeur de publication
J-R. IBARA

Rédacteur en chef
J. GOMA-TCHIMBAKALA

Rédacteur en chef adjoint
G. MONABEKA

Comité de lecture
E. ALIHOUNOU (Cotonou)
C. BOURAMOUE (Brazzaville)
A. CHAMLIAN (Marseille)
J.R. EKOUNDZOLA (Brazzaville)
C. GOMBE MBALAWA (Brazzaville)
J.R. IBARA (Brazzaville)
L.H. ILOKI (Brazzaville)
A. ITOUA NGAPORO (Brazzaville)
G. KAYA GANZIAMI (Brazzaville)
H.F. MAYANDA (Brazzaville)
A. MOYIKOUA (Brazzaville)
G. MOYEN (Brazzaville)
J.L. NKOUA (Brazzaville)
G. ONDZOTTO (Brazzaville)
P. SENG (Brazzaville)
M. SOSSO (Yaoundé)
F. YALA (Brazzaville)

Comité de rédaction
A. ELIRA DOCKEKIA (Brazzaville)
H. NTSIBA (Brazzaville)
H.G. MONABEKA (Brazzaville)

Webmaster
R. D. ANKY

Administration - Rédaction
Université Marien Nguabi
Direction de la Recherche
Annales de l'Université Marien
Nguabi
B.P. 69, Brazzaville – Congo
E-mail : annales-umng@yahoo.fr

- 1** **Prise en charge des patients gouteux avec comorbidités : à propos de 75 cas suivis au CHU de Brazzaville (Congo)**
LAMINI N'SOUNDHAT N.E., OMBOUMAHOU-BAKALE F., SALEMO A. P., NKOUALA-KIDEDE D.C., MOUTOLA-LATOU E. J., AKOLI EKOYA, ANGALLA R. NTSIBA H.,
- 8** **Évaluation des résultats de la chirurgie de la cataracte au CHU de Brazzaville**
NGANGA NGABOU C. G. F., MAKITA C., ONKA VISSIMY., GOMBE EYISSA., ALANDZOBO F., MESSE AMBIA KOULIMAYA R.
- 16** **Évaluation de la concentration plasmatique de l'IL7 au cours de l'infection à HPY chez les femmes ayant le cancer du col de l'utérus au Congo**
LOUBANOU TCHIBINDA F. G., BOUMBA L. M. A., EBATETOU-ATABOHO E., LOUBANO-VOUMBI G., THOUASSA A. J.C., MOUKASSA D.
- 23** **Ischémie aiguë du membre inférieur compliquant une dissection de l'aorte abdominale.**
IKAMA S.M, MAKANI J, MOYIKOUA R, LI ONDZE-KAFATA, ELLENGA-MBOLLA B.F., LAMINI NSOUNDHAT, GOMBET T.R., KIMBALLY-KAKY S.G.
- 31** **Profil épidémiologique, clinique et étiologique des patients suivis pour exacerbation d'asthme**
R.G. BOPAKA, E.P.L. BEMBA, F.H. OKEMBA OKOMBI, K.B. OSSALE ABACKA, P.P. KOUMEKA, W. EL KHATTABI, H. AFIF.
- 46** **La lithiase rénale au CHU de Brazzaville aspects métaboliques et nutritionnels**
LOUMINGOU R., EYENI T., GASSONGO-KOUMOU G.

- 56 Histopathologie de l'oropharynx au cours de l'infection à VIH**
NGOUBONI G.C., ALOUMBA A.G., OTOUANA NDZON H.B., TSIERIE-TSOBA A., ITIERE ODZILI F.A., PEKO J.F., ONDZOTTO G.
- 67 Kyste de la vallecule de découverte fortuite : à propos d'un cas**
MOYIKOUA R.F., NGOUBONI G.C., OTOUANA NDZON H.B., ITIERE ODZILI F.A., MAKOSSO E., ONDZOTTO G.
- 74 Maladies vibratoires chez les casseurs de pierres à la carrière de Kombe Brazzaville-Congo**
MAOUENE M., WATHA-NDOUDY.N., BOUHIKA E.J., MBEMBA F
- 85 Mortalité liée aux hépatites virales B et C dans le service de gastro-entérologie et médecine interne du CHU de Brazzaville**
AHOUI APENDI C, MIMIESSE MONAMOU J, MONGO-ONKOUO A, ITOUA-NGAPORO N, NGAMI R, NGALESSAMI MOUAKOSSO M, ADOUA S, DEBY GASSAYE, ATIPO IBARA B, IBARA J-R.
- 94 Tumeur carcinoïde du Caecum au cours d'une neurofibromatose de type 1**
LENGA LOUMINGOU I.A., PEKO J.F., NSONDE MALANDA J.
- 98 Impétigo à pyocyanique chez un nourrisson infecté par le VIH**
ONTSIRA E. N., LENGA LOUMINGOU I.A.



EVALUATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE L'IL7 AU COURS DE L'INFECTION A HPV CHEZ LES FEMMES AYANT LE CANCER DU COL DE L'UTERUS AU CONGO

*LOUBANOU TCHIBINDA F. G.¹, BOUMBA L. M. A.^{2,4}, EBATETOU-ATABOHO E.,²
LOUBANO-VOUMBI G.^{2,3}, THOUASSA A. J.C.⁴, MOUKASSA D.²*

¹ *Faculté des Sciences et techniques*

² *Faculté des Sciences de la Santé,
Université Marien N'Gouabi*

³ *Institut National de Recherche en Sciences de la Santé. Unité de Recherche n° 9 de Dolisie*

⁴ *Laboratoire d'Analyses Médicales et Morphologiques, Hôpital Général de Loandjili*

⁵ *Service de Cancérologie, Hôpital Général Adolphe Sicé
République du Congo*

E-mail : anicetboumba1974@gmail.com

RESUME

Objectif : L'interleukine (IL) -7 est une cytokine considérée comme un agent prometteur pour l'immunothérapie du cancer. Cependant, elle reste moins étudiée dans les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus.

Objectif : L'objectif était d'évaluer la concentration plasmatique de l'IL7 au cours de l'infection à HPV chez les patientes présentant des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin dans une population congolaise.

Matériels et Méthodes : Il s'est agi d'une étude descriptive et transversale, sur 12 mois dans les différents hôpitaux généraux de Dolisie et de Pointe Noire.

Au total 130 femmes ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal pour la réalisation du test HPV et d'un prélèvement sanguin sur tube EDTA pour le dosage de l'IL-7. La technique ELISA a été effectuée conformément aux instructions du fabricant en utilisant le Kit « Human IL-7 (Interleukin 7) ELISA ». La PCR était réalisé à l'aide du système Genexpert- Cepheiden utilisant le kit « Xpert-HPV » permettant d'identifier les génotypes à haut risque oncogènes.

Résultat : Le taux d'IL-7 chez les patientes présentant des lésions précancéreuses et cancéreuses était significativement élevé que chez les femmes à cytologie normale ($p < 0,0001$). La concentration de L'IL-7 était plus élevée chez les sujets ayant un génotype HPV oncogène.

La prévalence des HPV était à 41,50 %. Les concentrations moyennes de l'IL-7 étaient à 9,2 pg/ml pour les HPV positifs et 5,9 pg/ml pour les HPV négatifs ($p < 0,0001$).

Conclusion: Nos résultats ont montré une élévation du taux de l'IL-7 dans le plasma des patientes présentant des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Cette élévation était également corrélée aux génotypes HPV oncogènes.

Mots-clés: Interleukine-7, Immunité, Infection à HPV, cancer du col de l'utérus.

ABSTRACT

Background: Interleukin (IL) -7 is a cytokine that is considered a promising agent for cancer immunotherapy. However, it remains less studied in infections with HPV and cervical cancer.

Objective: The objective was to evaluate plasma levels of IL-7 in HPV infection in patients with precancerous and cancerous cervical lesions in a Congolese population.

Materials and Methods: This was a descriptive and cross-sectional study, over 12 months in the various general hospitals of Dolisie and Pointe Noire.

A total of 130 women received vaginal cervical smear for HPV testing and a blood sample in EDTA tube for dosing of IL-7. The ELISA assay was performed according to the manufacturer's instructions using the "Human IL-7 (Interleukin 7) ELISA Kit". PCR was performed using the Genexpert-Cepheid system using the "Xpert-HPV" kit to identify oncogenic high-risk genotypes.

Result: The IL-7 rate in patients with precancerous and cancerous lesions was significantly higher than in women with normal cytology ($p < 0.0001$). The concentration of IL-7 was higher in subjects with an oncogenic HPV genotype.

The prevalence of HPV was 41.50%. Mean concentrations of IL-7 were 9.2 pg / ml for positive HPV and 5.9 pg / ml for negative HPV ($p < 0.0001$).

Conclusion: Our results showed an increase of IL-7 levels in the plasma of patients with precancerous and cancerous cervical lesions. This elevation was also correlated with oncogenic HPV genotypes.

Keywords: Interleukin-7, Immunity, HPV infection, cervical cancer.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie causée par l'infection persistante à papillomavirus humain oncogène (HPV) [1]. L'incidence du cancer du col de l'utérus est estimée à 527 624 nouveaux des femmes et une mortalité de 265 672 décès chez les femmes âgées de 15 à 44 ans dans le monde (GLOBOCAN en 2012) [2].

La plupart des infections à HVP sont de nature transitoire et intermittente, en particulier chez les femmes de moins de 30 ans. Environ 70% des infections disparaissent dans un an environ, et 90% des infections auront disparu après deux ans. Seulement 10% des femmes restent infectées et développent des altérations de l'épithélium cervical et éventuellement le cancer du col utérin [3, 4].

La majorité des femmes éliminent spontanément les infections par le HPV grâce à la réponse immunitaire antivirale de l'hôte. Les facteurs responsables de la transformation sont mal compris. L'explication du mécanisme réside dans des réactions immunologiques spécifiques, qui nécessitent des médiateurs immunitaires à médiation cellulaire et humorale [5].

L'échappement du virus à l'immunité joue un rôle important dans la progression tumorale des carcinomes [5]. Le système immunitaire joue un rôle de protection contre l'infection aux HPV dans les lésions du col de l'utérus, cependant, comparé à d'autres pathogènes, le HPV est un peu immunogène [6].

Une des plus précoces réponses à l'infection est la libération de molécules telles que des cytokines, qui vont permettre l'infiltration locale des cellules participant à la réaction inflammatoire et la migration des cellules du système immunitaire. Une altération de l'expression de ces protéines aurait donc pour conséquence de diminuer voire d'inhiber la réponse immunitaire nécessaire pour résorber l'infection [6].

C'est ainsi, cette étude cible les IL-7 produites par les lymphocytes T qui sont les cellules à médiation cellulaires impliquées dans la défense contre les HPV [7].

L'IL-7 est une cytokine régulatrice produite de manière significative dans la tumeur par les cellules stromales et au cours de l'inflammation [8]. L'objectif de cette étude était d'évaluer la concentration plasmatique de l'IL7 au cours de l'infection à HPV chez les femmes ayant le cancer du col de l'utérus au Congo.

MATERIELS ET METHODES

Population d'étude

Il s'est agi d'une étude descriptive transversale qui s'est déroulé de Janvier en Décembre 2018(12 mois) dans les hôpitaux généraux de Dolisie et de Pointe Noire. La population d'étude était constituée de toutes les femmes activement sexuelles et âgées de 18 ans après un consentement éclairé. Les femmes vaccinés au HPV, ayant des antécédents de cancer, hystérectomiés, enceintes ou qui étaient physiquement ou mentalement incapable de se soumettre à un entretien ou un examen cytologique étaient exclues. Au total 130 femmes étaient bénéficiaires d'un frottis cervico-vaginal. L'examen était réalisé soit à la demande de la patiente, soit après prescription par un agent de santé à la suite d'un problème gynécologique quelconque. La collecte des données a été effectuée à partir d'une fiche d'enquête standardisée préalablement établie.

Détection et génotypage du HPV

Les échantillons ont été collectés à l'aide d'une cytobrosse au niveau du col de l'utérus sous speculum. Les cellules étaient mises en suspension dans des flacons spéciaux contenant 10 mL de la solution « BD SurePath™ » et stockés à -20 ° C. Le même prélèvement a servi pour les analyses moléculaire et cytologique (technique de PAPANICOLAU).

Tous les tests HPV ont été effectués sur des échantillons de cellules cervicales conservés en milieu liquide SurePath au Laboratoire de l'hôpital de Loandjili de Pointe Noire. La PCR a été réalisé à l'aide du système d'instrument Genexpert-Cepheid. Le système permet la réalisation de la PCR en temps réelle après transfère de 1ml de prélèvement cervical dans la cartouche « xpert HPV® ». Après lecture du code à barre permettant d'identifier le test, la cartouche est insérée dans le système. Une fois le Test lancé, le rendu des résultats est obtenu en 60 min pour la détection des 14 HPV à haut risque. Le système permet la vérification du volume d'échantillon. L'extraction, l'amplification et la détection se font de manière automatisée.

Prélèvement sanguin

Le sang total a été collecté dans des tubes EDTA de 5 ml, centrifugés, aliquotés dans les cryotubes de 2ml puis congelés à une température de - 20°C. Le plasma une fois décongelé à température ambiante, a servi au dosage de l'IL- 7. Le dosage plasmatique de l'IL-7 a été réalisé à l'aide du Kit Human IL-7 (Interleukin 7) ELISA® (www.fn-test.com) selon le mode opératoire du fabricant (laboratoire Fine Test). Les échantillons de patients et les standards ont été testés en double. Le logiciel Curve Expert version 1.4 a été utilisé pour le calcul des concentrations.

Considérations Éthiques

L'étude a été validée par le « Comité d'éthique de Recherche en Science de Santé en sigle C.R.S.SA » du Congo. Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé.

Analyse statistique

L'élaboration des figures était réalisée en utilisant le logiciel Microsoft Excel version 2013 et la confection de graphes par le logiciel Graph pad version 5.03 (USA). Les variables quantitatives étaient exprimées en moyennes \pm écart-types. Le test ANOVA à une voie était utilisé. Le seuil de $p < 0,05$ était retenu pour la signification statistique.

RESULTATS

La concentration de l'IL-7 et la cytologie

En rapport avec la cytologie, les concentrations moyennes de l'IL-7 se présentaient comme suit (figure 1): cytologies normales $6,4 \pm 1,2$ pg/ml ; ASCUS était à $5,1 \pm 0,6$ pg /ml ; LSIL $7,3 \pm 0,5$ pg/ml ; HSIL $10,3 \pm 2,1$ pg/ml. Les concentrations les plus élevés ont été observé dans les cancers invasifs du col de l'utérus (ICC), avec une moyenne de $12,6 \pm 1,2$ pg /ml (extrêmes : 10,3 - 15,3 pg/ml).

La différence était statistiquement significative entre le niveau d'IL-7 dans le plasma des patientes et le grade des lésions cytologiques ($p < 0,0001$).

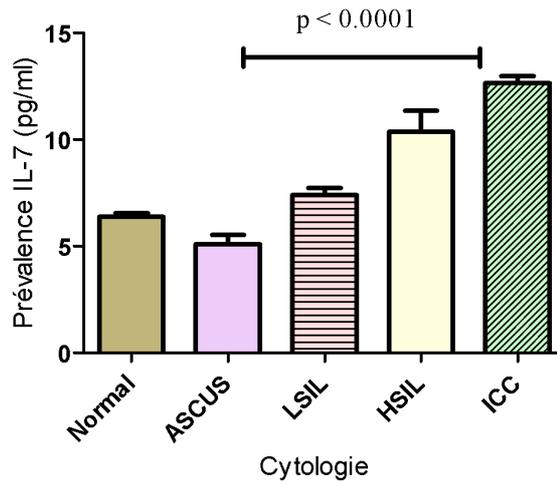


Figure 1 : Concentration moyenne de l’IL-7 et lésions cytologiques

La concentration de l’IL-7 et les génotypes HPV

La concentration moyenne de l’IL-7 en fonction de l’infection à HPV était répartie comme suit (figure 2) : HPV- ($5,9 \pm 1,2$ pg/ml) ; HPV + ($9,2 \pm 2,4$ pg/ml). En fonction des génotypes à haut risque, les concentrations moyennes de l’IL-7

étaient : HPV 16 ($8,7 \pm 2,1$ pg/ml) ; HPV 18/45 ($10,1 \pm 2,4$ pg/ml) ; HPV 16/18/45 ($11,2 \pm 4,0$ pg/ml) ; HPV 16/autres ($10,5 \pm 2,1$ pg/ml) ; autres HPV-HR ($9,1 \pm 2,0$ pg/ml). La différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$).

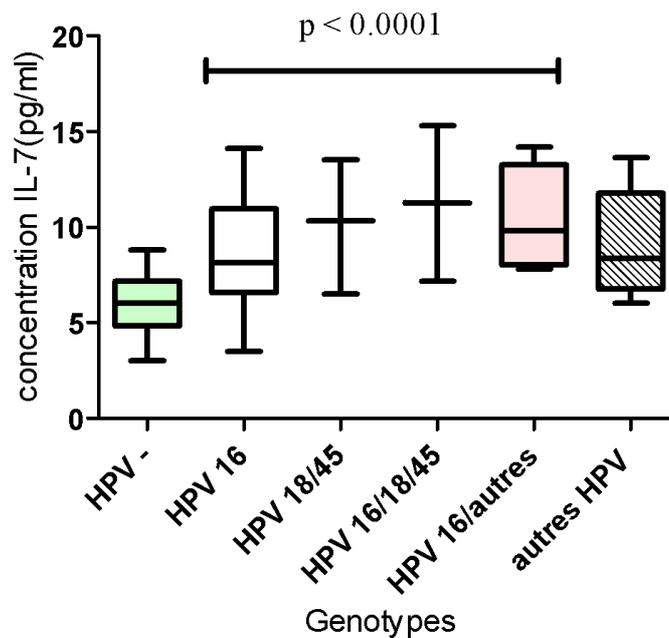


Figure 2 : Concentration moyenne de l’IL-7 et génotypes HPV

DISCUSSION

Il a été montré que 90% de l'infection à HPV est résorbé par l'organisme [3]. Ce fait suggère le rôle crucial que joue l'immunité locale dans la lutte contre cette infection. L'IL-7 étant l'un des acteurs de l'immunité, le but de cette étude était d'évaluer la concentration plasmatique de l'IL7 au cours de l'infection à HPV chez les femmes ayant le cancer du col de l'utérus.

Dans notre étude, nos résultats montrent des concentrations plasmatiques d'IL-7 en augmentation proportionnelle avec le grade des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Les concentrations les plus élevées avaient été observé dans les ICC avec une moyenne de $12,6 \pm 1,2$ pg/ml. Les travaux menés par Claudio et al.(2001)[9] sur rôle de l'IL-7 chez les patients HIV avait aussi suggéré que l'IL-7 pourrait jouer un rôle dans la reconstitution immunitaire des cellules T au cours d'une infection à VIH. Crucitti et al.(2015)[10] dans ses travaux sur le cancer colorectal, montrait également une élévation significative des cytokines pro-inflammatoires dans les cas de cancers comparés aux témoins. Nos résultats indiqueraient le rôle important que joue l'IL-7 dans le processus immunitaire de lutte contre les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus. Nos résultats corroborent avec les travaux de Comstock et al. (2016) [11] dans l'association cytokines notamment l'IL-7 avec les polypes colorectaux.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques de l'IL-7 et l'infection à HPV est significative comparé aux patientes HPV négative. Les concentrations plasmatiques de l'IL-7 les plus élevées ont été observées au niveau des génotypes HPV à haut risque oncogènes. Les travaux d'Adriana C Vidal et al. (2015)[12] sur le rôle des cytokines pro-inflammatoires sur l'immunité locale chez les patientes HPV16 et 18 avaient montré une élévation significative des IL-10, IL-15,

IL-17 par rapport aux patientes HPV 16 et 18 négatives.

Nos résultats suggèrent que la persistance de l'infection à HPV est associée à des niveaux plus élevés de cytokines chez les femmes présentant des lésions cancéreuses et des génotypes HPV à haut risque oncogènes. Toutefois, il est possible que l'infection par différents génotypes de HPV soit associée à des profils d'expression de cytokines pro-inflammatoires distincts. De futures études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

CONCLUSION

Dans la présente étude, les concentrations plasmatiques d'IL-7 observées étaient significativement élevées chez les femmes présentant des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Ces concentrations corrélant avec l'infection à HPV laissent suggérer que l'IL-7 jouerait un rôle important dans la protection immunitaire contre l'infection à HPV. Cette cytokine peut donc être un marqueur candidat à une immunothérapie pour promouvoir la reconstitution immunitaire au cours de l'infection à HPV. Toutefois, une étude plus importante est nécessaire pour explorer cette tendance.

REFERENCES

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2007, 370(9590):890-907.
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch F, De Sanjosé S: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World Summary Report 2017*, 27.
3. Jit M, Gay N, Soldan K, Hong Choi Y, Edmunds WJ: Estimating Progression Rates for Human Papillomavirus Infection From

Epidemiological Data. *Medical Decision Making* 2010, 30(1):84-98.

4. Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, Joura EA, Ferris DG, Steben M, Hernandez-Avila M *et al*: Incident Cervical HPV Infections in Young Women: Transition Probabilities for CIN and Infection Clearance. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2011, 20(2):287.

5. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Muñoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 1999, 189(1):12-19.

6. Hausen H: Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1996, 1288(2):F55-F78.

7. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M *et al*: Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine* 2012, 30:F12-F23.

8. Roato I, Brunetti G, Gorassini E, Grano M, Colucci S, Bonello L, Buffoni L, Manfredi R, Ruffini E, Ottaviani D *et al*: IL-7 Up-Regulates TNF- α -Dependent Osteoclastogenesis in Patients Affected by Solid Tumor. *PLOS ONE* 2006, 1(1):e124.

9. Mastroianni CM, Forcina G, d'Ettore G, Lichtner M, Mengoni F, D'Agostino C, Vullo V: Circulating Levels of Interleukin-7 in Antiretroviral-Naïve and Highly Active Antiretroviral Therapy-Treated HIV-Infected Patients. *HIV Clinical Trials* 2001, 2(2):108-112.

10. Crucitti A, Corbi M, Tomaiuolo PMC, Fanali C, Mazzari A, Lucchetti D, Migaldi M, Sgambato A: Laparoscopic surgery for colorectal cancer is not associated with an

increase in the circulating levels of several inflammation-related factors. *Cancer Biology & Therapy* 2015, 16(5):671-677.

11. Comstock SS, Xu D, Hortos K, Kovan B, McCaskey S, Pathak DR, Fenton JI: Association of serum cytokines with colorectal polyp number and type in adult males. *Eur J Cancer Prev* 2016, 25(3):173-181.

12. Vidal AC, Skaar D, Maguire R, Dodor S, Musselwhite LW, Bartlett JA, Onoko O, Obure J, Mlay P, Murphy SK: IL-10, IL-15, IL-17, and GM-CSF levels in cervical cancer tissue of Tanzanian women infected with HPV16/18 vs. non-HPV16/18 genotypes. *Infectious Agents and Cancer* 2015, 10(1):10.

