



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 055

La vaccination anti papillomavirus humains : Caractéristiques, leur place dans l'arsenal vaccinal marocain

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Hassnae BEN MOULOUD

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

Mots Clés : Cancer; Col de l'utérus; Vaccin; Les papillomavirus;
Perception vaccinale

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Pharmacologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrie
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



*C'est toujours difficile de mettre des mots sur les émotions
Mais nous devons encore pratiquer et montrer à ceux qui nous sont chers à quel point ils sont
importants dans nos vies.*

Cependant, Je ne peux en aucun cas vous exprimer mon amour sincère.

A mes chers Parents

Saadia JAMAL et Mustapha BEN MOULOUD

Merci pour l'amour et l'enseignement

Que vous m'avez présentés, pour vos croyances en moi

Pour votre héroïsme, pour l'encouragement

Sans frontières que vous me continuer à me fournir, pour votre support dans

Les moments délicats.

*Vos prières ne s'arrêtent jamais et quand je suis à ce stade de la vie c'est du fait de vos mots
d'encouragements.*

*Mon affection et l'ampleur de ma gratitude ne pouvant s'extérioriser par un quelconque dévouement
Les mots uniquement ne peuvent pas traduire tout mon affection.*

Ce travail vous appartient

Que dieu vous accorder une bonne santé et vous donner une vie rempli de joie et de santé

Chers parents, je vous aime.

A mon cher neveu abdelhaq

Mon cher petit, Je vous souhaite beaucoup de prospérité, de paix et d'affection dans votre nouvelle vie en famille

A Ma soeur bien aimée, Asmae Ben mouloud

Ma douce soeur Asmae, c'est un moment de pure joie de te dédicacer ce travail en gage de mon affection et de ma gratitude pour le dévouement et le renoncement que tu m'as toujours montré. Vous n'avez jamais arrêté de me soutenir par des chères conseils qui m'ont permis d'avancer en toutes choses.

Tu m'as toujours donné patience et gentillesse.

Tu as toujours été ma meilleure amie, ma confidente et ma source d'inspiration.

Les mots ne pourraient exprimer mes vrais sentiments pour toi.

Mais j'écris ces mots en signe de ma connexion, de mon amour pour vous. Puisse cet humble travail exaucer mon vœu bien conçu.

A mes très cher frères Zakaria et Abdessamad

Chers frères, une phrase ne peut exprimer tout mon amour et ma tendresse pour vous deux.

Que l'affection et la fraternité nous unissent à jamais.

Je vous souhaite du succès dans votre vie. Tout bonheur te comble.

Merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Frères, je dédie ce travaille.



Remerciements



A notre maître et président de jury

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Cher Maître, je vous remercie du fond du cœur d'avoir

Gracieusement accepté d'être le président du jury de ma thèse, vos qualités

Professionnelles et d'humanité ont eu un grand impact sur moi, et votre

Empathie sans pareille m'a profondément touché.

Veillez croire à l'expression de ma reconnaissance et de ma grande estime..

A notre maître et directeur de thèse

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de chimie analytique

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury.

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre humilité,

*Votre disponibilité et vos encouragements, sans oublier vos suggestions les plus précieuses qui ont
pour moi une grande valeur ajoutée,*

*J'ai eu le privilège de travailler sous votre direction et j'ai trouvé en vous mon guide sur la voie du
succès, m'apportant tout le soutien, le temps et l'expertise dont j'ai besoin pour mener à bien ma thèse
dans les meilleures conditions possibles,*

Veillez trouver mon engagement de respect dans cet thèse,

et exprimer mes sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse

Madame Samira SERRAGUI

Professeur de Toxicologie

*Merci beaucoup d'avoir accepté de siéger parmi nous
Comité de thèse. votre suggestion m'a donné un indice
Réflexions et feuille de route pour entreprendre ce travail.
Permettez-moi de vous montrer à travers ce travail,
Témoin mes remerciements les plus sincères*

A notre maître et juge de thèse

Madame yasmına TADLAOUI

Professeur de Pharmacie clinique

*Cher professeur, merci pour votre hospitalité
Vous êtes accueilli avec un sourire et une humilité indéniable.
Mais aussi en raison de l'intérêt particulier porté à l'œuvre,
elle n'aurait pas la même valeur sans votre présence.
Je vous écris ces mots pour vous exprimer ma profonde gratitude.
Et avec tout mon respect.*



Liste des abréviations



Abréviations

AC	: Anticorps
AIN	: Néoplasie intra-épithéliale anale
CAE	: Condylomes acuminés externes
CAPM	: Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc
CCU	: Cancer du col de l'utérus
CFS	: Chronic fatigue syndrome
CIC	: Invasive cervical cancer
CIN	: Néoplasie cervicale intra épithéliale
CRPS	: Complex regional pain syndrom
EDiTH	: Etude de la distribution des types d'HPV
ESSP	: Etablissements de soins de santé primaires
HCSP	: Haut conseil de la santé publique
HLA	: Système de l'human leukocyte antigen
HPV	: Human papillomavirus
HPV-HR	: Papillomavirus humains à haut risque
IARC	: L'INTERNATIONAL Agency for Research on Cancer
KIR	: Killer immunoglobuline- like receptor
L'INPES	: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
LIECBG	: Lésion intra-épithéliale cervicale de bas grade
LIECHG	: Lésion intra-épithéliale cervicale de haut grade
MGT	: La moyenne géométrique des titres
MST	: Maladie sexuellement transmissible
NNV	: Number needed to vaccinate
OFSP	: Office fédéral de la santé publique

OMS	: Organisation mondiale de la santé
PB	: Paires de bases
POTS	: Syndrome postural orthostatic tachycardia syndrome
RCGC	: Registre du cancer de la région du Grand Casablanca
SEP	: Sclérose en plaques
Vaccin BCG	: Vaccin bilié de calmette et guérin
VAIN	: Lésions de dysplasies du vagin
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLP	: Pseudo-particule virale
VUIN	: Les lésions de dysplasies de la vulve



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Modèle de la capside virale du papillomavirus	7
Figure 2: Structure génomique de papillomavirus de genre 16	9
Figure 3: Stade et transcription des papillomavirus des genres 16 et 18 dans les dysplasies et les cancers du col utérin.	14
Figure 4: Représentation du cycle viral des papillomavirus le long d'un épithélium malpighien	14
Figure 5: Cycle cellulaire des Papillomavirus humains.....	15
Figure 6: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	21
Figure 7: Histoire naturelle de l'infection par le papillomavirus	22
Figure 8: Devenir des papillomavirus après sa pénétration dans les cellules basales épithéliales du col de l'utérus	23
Figure 9: Les papillomavirus humains : histoire naturelle	26
Figure 10: Risque de cancer du col selon les génotypes de papillomavirus	26
Figure 11: Production des pseudoparticules virales	31
Figure 12: Photographies des deux vaccins anti papillomavirus commercialisée au Maroc.	32
Figure 13: Suivi de l'immunogénicité du vaccin bivalent jusqu'à 88 mois après la vaccination, Taux de séroconversion (% de sujets) et moyennes géométriques des titres d'anticorps antipapillomavirus des genres 6 et 11 en EL.I/mL	44
Figure 14: Les antécédents familiaux de cancer.....	59
Figure 15: Les Connaissances général concernant les papillomavirus humains.....	60
Figure 16: Les Connaissances concernant les papillomavirus et leur développement en cancer.....	61

Figure 17: Les Connaissances concernant les papillomavirus et leur développement en maladie grave	61
Figure 18: La Connaissances du vaccin anti papillomavirus et leur introduction dans le calendrier vaccinal marocain	62
Figure 19: L'intention vaccinale des participants.....	63
Figure 20: Les causes de refus de la vaccination anti papillomavirus.....	64

Liste des tableaux

Tableau 1: incidence du CCU au Maroc selon les données des registres du cancer	6
Tableau 2: Classification des papillomavirus selon leur tropisme	11
Tableau 3: Classification des papillomavirus à tropisme anogénital selon leur potentiel cancérogène	11
Tableau 4: Risque d'évolution vers un cancer en fonction du grade de la lésion et au genre d'HPV	22
Tableau 5: L'aspects biologiques et cliniques des néoplasies cervicales	24
Tableau 6: Analyse de l'efficacité du vaccin quadrivalent en prévention des condylomes acuminés et des lésions intra épithéliale : CIN2, CIN3 dans la population PPE.	38
Tableau 7: Efficacité du vaccin quadrivalent dans la population ITT, quel que soit leur statut HPV initial	39
Tableau 8: Efficacité du vaccin cervarix	41
Tableau 9: Les événements secondaires du vaccin quadrivalent répertoriés par ordre de fréquence	49
Tableau 10: Les événements secondaires du vaccin bivalent répertoriés par ordre de fréquence.....	50
Tableau 11: Les événements secondaire du vaccin quadrivalent après mise sur le marché	51
Tableau 12: Les événements secondaire du vaccin bivalent après mise sur le marché	52
Tableau 13: Les effets secondaires de vaccin quadrivalent pour les femmes enceintes	53



Sommaire



Introduction	1
Première partie : Partie bibliographique	4
1. Les papillomavirus.....	5
1.1. Épidémiologie de l'infection par les papillomavirus humains	5
1.1.1. L'incidence	5
1.1.2. Caractéristiques générales et classification des papillomavirus	7
1-1-3 Le cycle de réplication du virus	12
1.1.4 Transmission virale	16
1-1-5 Lésions provoquées chez l'homme	17
1-1-5-1 Les lésions bénignes	17
1-1-5-2 Les lésions malignes	17
1.2. Le déroulement de l'infection par le papillomavirus	19
1-2-1 La régression spontanée.....	19
1-2-2 Réponse immunitaire à l'infection par le papillomavirus	19
1-2-2-1 Réponse humorale	19
1-2-2-2 Réponse cellulaire	20
1-2-2-3 Echappement à la réponse immunitaire	20
1.2.3. Evolution de l'infection et genèse de cancer de col de l'utérus	21
1.2.4. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.....	25
1.3. Les causes de vaccination des garçons et les jeunes hommes	28
1.4. La vaccination des femmes	28
2. Vaccination Anti papillomavirus.....	28
2.1. Une protection naturelle contre le papillomavirus	28
2.2. La vaccination : historique et mise en pratique	29

2.3. L'introduction du vaccin contre le papillomavirus dans le calendrier national de vaccination	29
2.4. Mécanisme d'action	30
2.5. Les Vaccins disponibles dans le Maroc	31
2-5-1 La composition	33
2-5-2 Recommandations	34
2-5-3 Recommandations Marocain	34
2-5-4 Indications	34
2-5-5 Le schéma vaccinal.....	35
2-5-7 Posologie	35
2-5-8 Mode d'administration	36
2-6 Efficacité vaccinale d'après les études cliniques	36
2-7 Immunogénicité	41
2-7-1 Immunogénicité du vaccin quadrivalent.....	42
2-7-2 L'immunogénicité de vaccin bivalent	43
2-8 La protection croisée	45
2-8-1 Protection croisée induite par vaccin quadrivalent	45
2-8-2 Protection croisée induite par vaccin bivalent	45
2-8-3 Protection croisée induite par Gardasil contre Protection croisée induite par Cervarix	46
2.9. La durée de la protection vaccinale	46
2.9.1 La durée de la protection vaccinale du vaccin quadrivalent	46
2.9.2. La durée de la protection vaccinale du vaccin bivalent	47
2.10. La Tolérance	47
2.11. Effets indésirables.....	48
2.11.1. Les Effets secondaires avant mise sur le marché	48

2.11.2. Les Effets secondaires après mise sur le marché	51
2.12. Interactions médicamenteuses et contre indication	52
2-13. Impact de la vaccination	54
Deuxième partie : Etude pratique	56
I. Matériel et méthode.....	57
1- La Sélection des participants	57
2- La création d'un sondage	57
3- Le Déroulement de l'enquête	58
4- La collecte des données et l'analyse statistique	58
5- Diffusion	58
6- Ethique	58
II. Résultats	59
1. Analyse descriptive	59
1.1. Caractéristiques de la population	59
1.2. Connaissances des professionnels de santé	60
1.3. Intention vaccinale et identification des freins à la vaccination dans le cas d'un refus de vaccination	63
III. Discussion	65
Conclusion	67
Résumés	69
Annexes	73
Bibliographie	80



Introduction



Dans le monde, l'incidence annuelle du cancer du col de l'utérus (CCU) est de l'ordre de 570 000 femmes. Après le cancer du sein, c'est la seconde cancer le plus répandu chez les femmes en termes de nouveau cas, responsable d'un taux de mortalité annuelle, de l'ordre de 311 000. [1]

les CCU constituer 13,3% de tous les carcinomes chez la femme au Maroc.[2]

Entre 2008-2012, le nombre de nouveau cas annuelle standardisé en CCU était de l'ordre de 14,1 pour 100 000 femmes, selon le registre du Grand Casablanca [2]

Au Maroc , le taux d'incidence de CCU est de l'ordre de 2258, en 2012 avec un taux de mortalité de l'ordre de 1076.[3]

70 à 80% des cas proclamé de CCU au Maroc sont diagnostiqués et arrivés à une phase tardive, En l'absence de plan de dépistage. [4]

Le nombre de nouveau cas du CCU est variable en fonction d'âge. Elle continue à augmenter à partir de 20 ans et culmine entre 45 et 49 ans. L'âge médiane au moment du diagnostic était de 51 ans [5]

Le cancer du col de l'utérus a été identifié par la recherche comme la principale cause d'infection virale causée par un virus appelé papillomavirus humain ou VPH. [6]

Au cours des 20 années passés, plus de 120 genres du papillomavirus humain ont été déterminés [6]

Certains virus présentant ce tropisme sont considérés comme à faible risque ou peu susceptibles de provoquer un cancer, C'est le cas des HPV 6 et HPV11, qui sont courants dans les verrues génitales, mais d'autres virus sont considérés à haut risque comme Les HPV 16 et HPV18 sont impliqués dans la carcinogenèse cervicale[7]

Dans le monde, l'infection par le papillomavirus est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue. Les infections disparaissent le plus souvent naturellement, s'accompagnant d'une immunité effective acquise. Cependant, dans certains cas, le virus persiste au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et provoque des modifications épithéliales appelées lésions précancéreuses pouvant entraîner un cancer.[8] [9]

A présent, une vaccination contre les papillomavirus subsiste et il à démontré son efficacité dans la protection primitif du CCU. Dans le Maroc, 2 vaccins sont commercialisées : cervarix, un vaccin bivalent anti HPV16 et HPV18 et gardasil, un vaccin quadrivalent anti HPV 6, HPV11, HPV16, HPV18.[10]

D'après les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en France, les filles entre 11 et 14 ans doivent être vaccinées, Se faire vacciner est plus efficace s'ils n'ont jamais été à risque d'infection par les papillomavirus.[10]

L'étude est composé de deux partie d'abord d'une partie bibliographique dans l'objectif est de connaitre les informations concernant le papillomavirus et le vaccin anti papillomavirus et d'une partie pratique pour évaluer le niveau de connaissance des marocain sur le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus ainsi que acceptabilité et l'adhésion à la vaccination anti papillomavirus.



Première partie :
Partie bibliographique



1. Les papillomavirus

1.1. Épidémiologie de l'infection par les papillomavirus humains

- Les papillomavirus sont des virus cutanéomuqueux hautement transmissibles.
- d'après des études scientifiques 75% des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés par le HPV à un moment donné de leur vie [11]

1.1.1. L'incidence :

En 2018, Le Centre international de recherche sur le cancer révèle des données suivantes : annuellement, le taux d'incidence est de l'ordre de 570 000, parmi lequel 80% dans les pays pauvres. [12]

Des recherches montrent un taux de mortalité annuelle de l'ordre de 311 000 dans les pays pauvres, alors qu'il est plus bas pour les pays développés, cette différence peut être traduite l'existence des plans de dépistage précoce.[12]

Dans le Maroc, le carcinome utérin se classant juste après le cancer du sein. C'est un vrai problème de santé publique, puis que chaque année on remarque une augmentation des taux de décès et des nouveaux cas. [12]

Le taux incidence et la mortalité :

En 1940, des études montrent que Le carcinome utérin occupait la première place en termes d'incidence. [2]

En 1990, le cancer de col de l'utérus est toujours, le type de cancer le plus courant chez les femmes. [2]

En 2004 l'incidence de cancer utérin est de l'ordre 235 nouveaux cas, avec un deuxième classement. 53,5 est l'âge médian des femmes ayant un carcinome utérin. [2]

En 2005 jusqu'au 2007, Le carcinome utérin occupe la deuxième place, l'âge médian des femmes avec un carcinome utérin est de l'ordre de 52,9 ans, les femmes les plus touchées ont un âge entre 50 et 54 ans. [2]

En 2008, 2009, 2010, 2011, 2012. le carcinome utérin occupe toujours la deuxième classe du cancer chez la femme marocaine. Entre 60 et 64 c'est l'âge médian des femmes avait un carcinome utérin. [2]

En 2006 jusqu'au 2008, le carcinome utérin occupe la deuxième classe du cancer chez la femme marocaine de la région. Entre 65 et 74 c'est l'âge médian des femmes avait un carcinome utérin. [2]

En 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, Le carcinome utérin reste le deuxième cancer féminin avec un taux d'incidence de l'ordre de 716. [2]

En remarque d'après les donnés des registres marocain que le carcinome utérin reste le deuxième cancer féminin avec des taux des nouveau cas et de mortalité très élevé. [2]

TABLEAU I
Incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc selon les données des registres du cancer

Registre du cancer	Année de création	Période de couverture	Nouveaux cas N	Incidence brute ¹	Incidence standardisée sur la population marocaine	Incidence standardisée sur la population mondiale	Pourcentage par rapport aux cancers féminins (%)
Registre du cancer du Grand Casablanca (RCGC) (1 ^{re} édition) [17]	2007	2004	235	12,8	13,4	13,5	12,8
Registre du cancer du Grand Casablanca (RCGC) (2 ^e édition) [18]	2012	2005-2006-2007	816	14,4	12,7	15,0	12,8
Registre du cancer du Grand Casablanca (RCGC) (3 ^e édition) [19]	2016	2008-2012	1504	14,8	14,1	16,3	11,2
Registre du cancer de Rabat [20]	2012	2006-2007-2008	140	11,3	13,0	14,0	11,4
Registre du cancer de Fès [21]	2005	2006-2012	716	13,7	-	-	9,1

N : nombre.

¹Nouveaux cas pour 100 000 femmes-années.

Tableau 1: incidence du CCU au Maroc selon les données des registres du cancer [2]

1.1.2. Caractéristiques générales et classification des papillomavirus

Les papillomavirus sont des petits virus, sans enveloppe avec un diamètre de 45 à 55 nm, à capsidie symétrique icosaédrique composée de 72 capsomères dont la capsidie abrite des phases de lecture ouverts (POL) qui se chevauchent et un génome à double brin circulaire contient presque 8 000 paires de bases, dont un seul brin codant. [13]

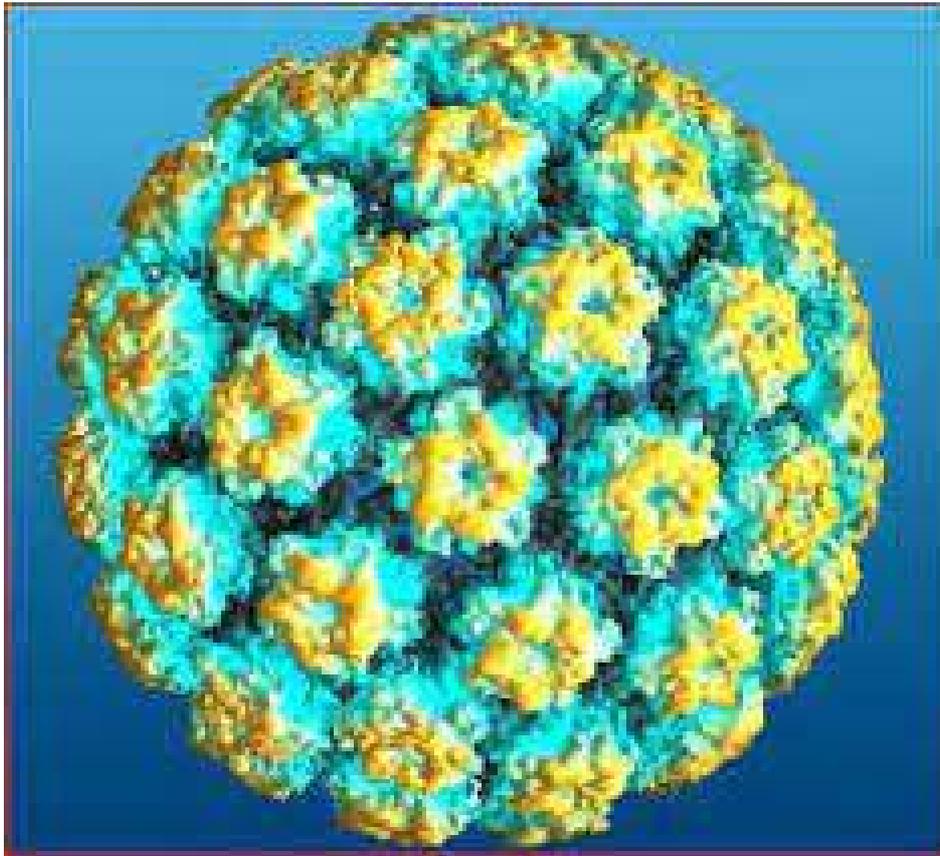


Figure 1 : Modèle de la capsidie virale du papillomavirus [13]

Dans cet ADN se trouvent trois régions du génome : [14]

- région LCR non codante contenant des séquences régulatrices de la transcription et de la réplication virale. [14]
- La région E précoce, subdivisée en divers régions E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7, code pour des protéines nécessaires à l'assemblage de nouvelles particules virales dans les cellules infectées et à la réplication du génome viral. [14]
- Région L tardive, code deux protéines structurales L1 et L2, les composent de la capsid. [14]

Les Protéines virales :

Les protéines virales précoces E : [14]

Une région E codant les protéines précoces E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 et E8.

- La protéine E1 est constituée de 560 à 640 acides aminés, elle a une fonction ATPase primordiale dans la réplication du génome viral et une activité hélicase [14]
- La protéine E2 est constituée de presque 425 acides aminés. Il est impliqué dans la régulation, ainsi que pour la réplication de la transcription virale. [14]
- La protéine E3, rarement présentée dans les HPV. [14]
- La protéine E4, cette protéine est exprimée abondamment et en retard, son expression coïncide avec l'amplification de l'ADN viral. Les protéines E1^E4 sont divisées en formation multimériques qui se lient aux cytokératines et provoquant la perturbation du cytosquelette. [14]
- La protéine E5 est principalement traduite par les papillomavirus à haut risque, et située dans le système endomembranaire. Son rôle n'est pas connu exactement. Il fonctionne également dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi avec les chaînes lourdes du CMH 1 en réduisant l'expression à la surface cellulaire de 50%. [14]

-Les protéines E6 et E7 ce sont des protéines seulement et systématiquement exprimées dans le cancer du col de l'utérus.il se trouvent que dans les HPV à haut risque, Ils sont responsable de la transformation et la mort cellulaire ainsi que dans la continuité du genre malin. [14]

Une région L codant les protéines tardives structurale L1 et L2 :

-La protéine L1, possède certains antigènes caractéristiques du type et des antigènes caractéristiques du genre, c'est la protéine de capsid majeure parce qu'il possède la capacité de l'auto-assemblage en formants des particules virales qui n'ont aucuns matériels, que l'on appelle pseudo particules virales ou VLP. Cette possibilité d'auto assemblage naturellement est utilisée dans la production de vaccins anti papillomavirus. [14]

- La protéine L2 coopère à la protéine L1 pour permettre le renforcement de la capsid et l'agglomérat du virus. [14]

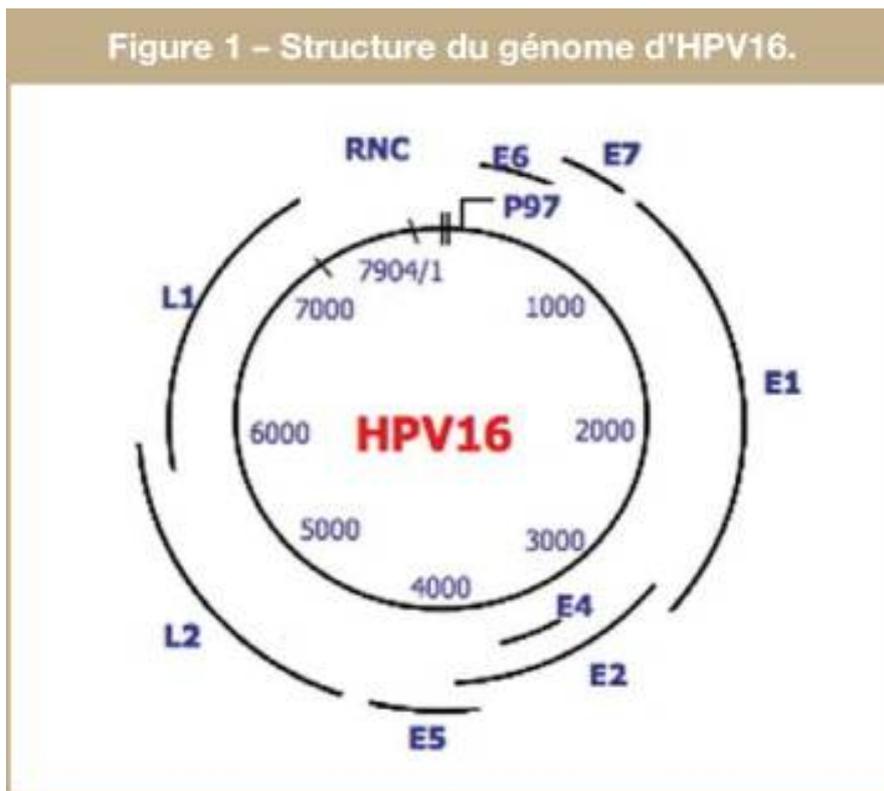


Figure 2: Structure génomique de papillomavirus de genre 16[14].

Les papillomavirus provoquent diverses lésions cutanéomuqueuses chez l'homme. Presque 200 genres de papillomavirus ont été découverts. Les genres sont classés par rapport le tropisme : muqueuse, cutanée et du degré carcinogène. [6, 15]

Deux classes principales sont identifiées :

- Les HPV touchent l'oropharynx et la muqueuse anale et génitale comme le vagin, le col de l'utérus, le pénis, vagin, anus. [7]
- Les HPV responsable des lésions épidermique. C'est le cas de l'HPV 5 et l'HPV 8 sont impliqués dans la dysplasie épidermique verruciforme, tandis que l'HPV 1 et l'HPV 4 sont courants associés aux verrues. [7]

Le classement selon leur risque cancérrogène :

- * les HPV à bas potentiel carcinogène, par exemple l'VPH 6 et l'HPV11, qui sont courants dans les verrues génitales. [16]
- * les HPV à haute risque C'est par exemple HPV16 et HPV18 responsables des carcinomes cervicale, bien que d'autres soient à risque intermédiaire, comme les HPV 31, HPV 33, HPV 35 et l' HPV 51, trouvé généralement dans les lésions anale et les lésions génitales. [16]

Le taux des mutations élevé peut être responsable de La diversité des types de l'HPV.
[16]

Tableau II – Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 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
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

(d'après de Villiers et al. [1])

Tableau 2: Classification des papillomavirus selon leur tropisme[17]

Tableau III – Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Les HPV ano-génitaux non représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé. (d'après Muñoz et al. [3, 4])

Tableau 3: Classification des papillomavirus à tropisme anogénital selon leur potentiel cancérogène [18]

Le développement du CCU est corrélé à la présence d'une infection au papillomavirus humain. En fait, dans 99,9% des CCU on dépiste la présence de l'ADN virale et pour les LIECHG, dans 80%. [19]

La progression de la lésion intraépithéliale dans l'utérus de bas stade vers LIECHG ensuite à un CCU oblige une infection virale persistant, qui survient généralement sur plusieurs années. [19]

1-1-3 Le cycle de réplication du virus :

On retrouve généralement les papillomavirus dans les épithéliums malpighiens. Ces derniers sont localisés dans les voies respiratoires supérieures, de l'épiderme, du canal anal, de la voie gastro-intestinale, et des organes génitaux. [9]

Les récepteurs des HPV appartiennent à la famille des intégrines $\alpha 61$ et $\alpha 64$ d'après des études récentes. Après l'envahissement des HPV les cellules basales épithéliales, particulièrement dans la zone de jonction exo endocol, qui sont vulnérables à tout type d'atteinte [20], Plusieurs expériences de al et Mc Millan ont démontré que la sous-unités $\alpha 6$ et les VLP Co-localisent au niveau des cellules basales épithéliales particulièrement à la surface, alors que les lamininse c'est à dire le ligand d' $\alpha 6$ naturel, bloquent la liaison des VLP. [2]

La formation de virus après l'entrée dans les cellules hôtes est variable selon les propriétés de chaque épithélium infecté parce que les cellules qui n'expriment pas $\alpha 6$ ne peuvent pas se lier aux VLP. Ceci est très marqué pour verrues plantaires et dans les lésions cervicales sont différentes, en fonction du stade de l'infection.[7]

Les HPV envahit les cellules épithéliales cervicales par des microlésions. Ensuite L'adsorption des virus dans les cellules se produit via l'héparanes sulfates et le passage dans les cellules se produit par endocytose par l'intermédiaire des petites cavités de clathrine ou des vésicules. La capsidie s'explode et libère l'ADN viral qui subit une transportation vers le noyau cellulaire. La différenciation des cellules de l'épithélium est une condition nécessaire pour le déroulement de cycle viral. [14]

Les protéines E sont formées uniquement, Dans la première étape, et l'ADN du virus est répliqué à l'intérieur des cellules suprabasales et basales. Dans le cycle, la réplication se produit en phase S dans les cellules basales et conditionnée par la présence des protéines cellulaires ainsi que des protéines virales précoces. La réplication du ADN viral se fait épisomiquement, presque se fait en 50 jusqu'au 100 doublé par cellule. [14]

Après la migration du côté du couche suprabasale, les cellules filles lancent un programme pour qu'ils se différencient. Les kératinocytes non infectés quittent le cycle. Tandis que les cellules infectées par le papillomavirus restent en cycle afin que la réplication de génome viral puisse continuer. [14]

L'avancement dans la phase S, est conditionnée par la libération de protéine E2F et leur couplage au protéine DP qui accélèrent l'expression d'autres protéines. Après la phase S, il y'avait la formation des protéines E5 ainsi que les protéines tardives et l'amplification élevée du ADN viral. Les virus complètement produit et quitte les cellules infectés de l'épithélium. [14] [21]

La mort des cellules contenant le virus à la surface épithéliale permet au virus de se propager à l'intérieur de cet épithélium, ou à d'autres cellules épithéliales non infectés, ou même à une autre personne.[21]

Le virus reste latent dans certains cas, dans les cellules épithéliales. Cependant, sous l'influence des facteurs qui peut être exogènes ou endogènes, le cycle de réplication peut être relancé. [21]

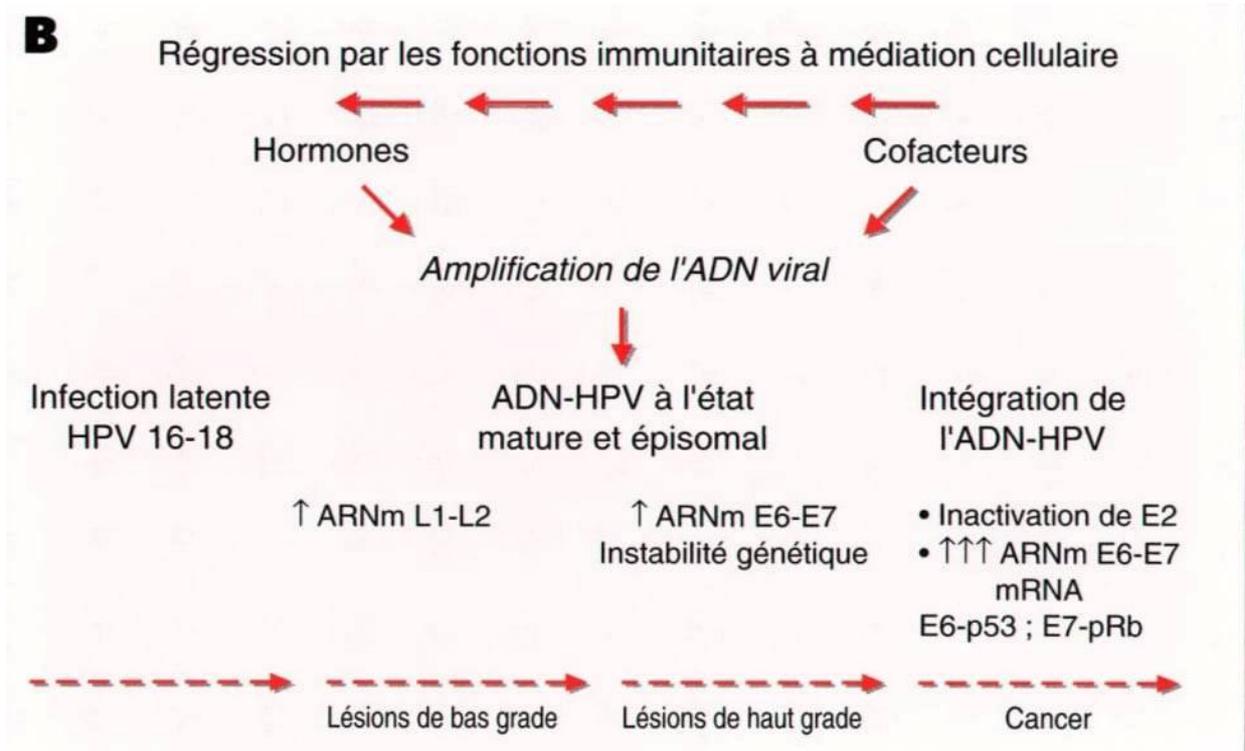


Figure 3: Stade et transcription des papillomavirus des genres 16 et 18 dans les dysplasies et les cancers du col utérin.[22]

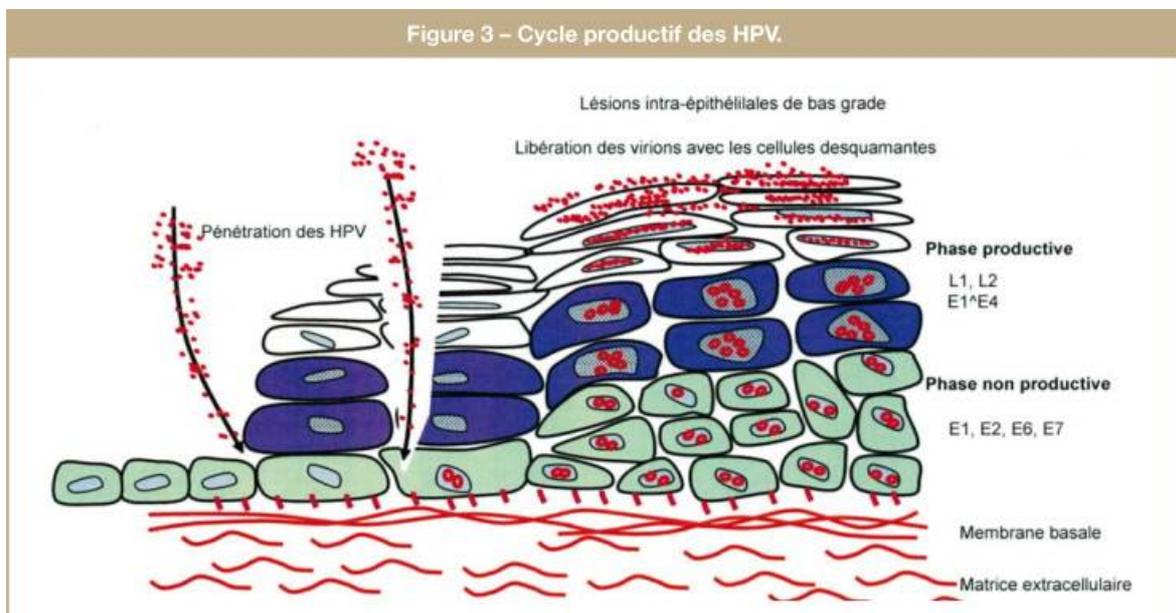


Figure 4: Représentation du cycle viral des papillomavirus le long d'un épithélium malpighien[14]

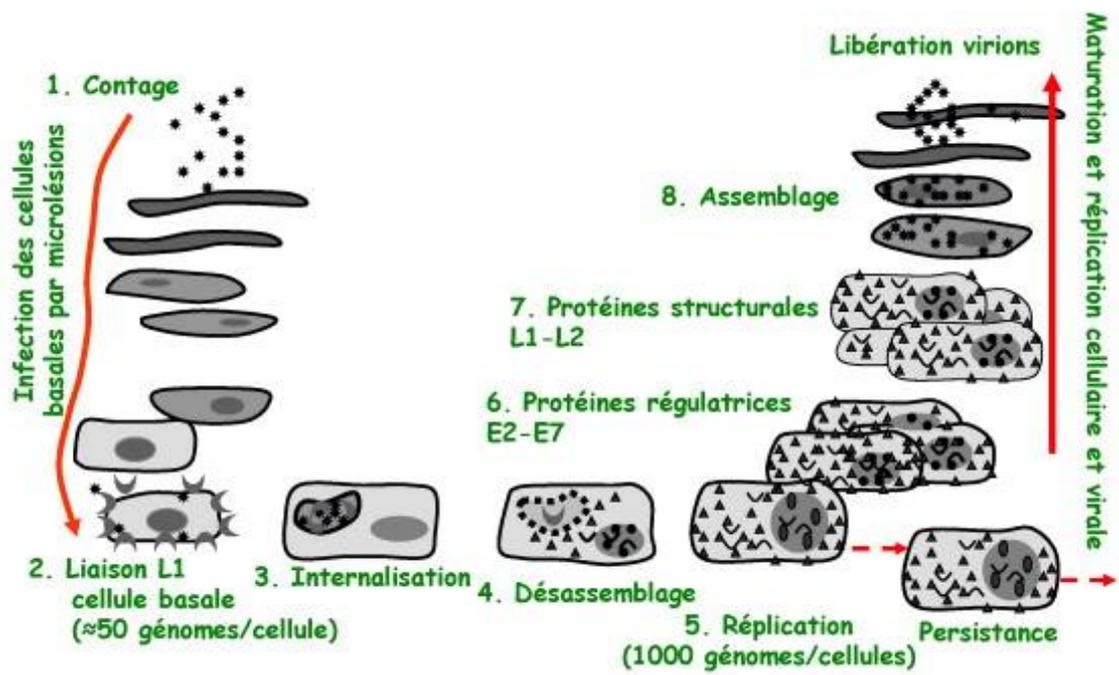


Figure 5: Cycle cellulaire des Papillomavirus humains.[23]

1.1.4 Transmission virale :

L'infection au papillomavirus parmi les premières maladies sexuellement transmissibles, La transmission se fait souvent par voie sexuelle. [24-26] [25]

L'infection se produit principalement chez les femmes à l'âge de jeunesse. [27]

Généralement, la transmission se fait en contact direct par voie génitales. Le risque de l'infection par le papillomavirus reste élevé par tous gestes avec ou sans pénétration. [28]

Le risque de l'infection par le HPV est doublé chez les femmes encore jeune à l'âge de 16 ans et ayant eu un rapport sexuel que celle chez les femmes plus 20ans. À l'âge adolescent, la sensibilité accrue de l'utérus au divers oncogènes c'est un vrais facteur de risque pour le développement du cancer de col de l'utérus ce qui explique l'évolution de l'infection en CCU chez les jeunes femmes pendant la puberté. [29]

La fréquence la plus élevée d'infection par le HPV est observée chez les jeunes femmes ayant des divers partenaires. [30] [31] [32] [33]

Les femmes vierge présent très rarement le cancer du col de l'utérus. La présence des lésions génitales chez les femmes augmente le risque de développer un cancer, alors que l'utilisation des préservatifs minimise ce risque. [34]

Des études montrent que plus de 35% des femmes actives sexuellement sont exposées à un cancer. [35]

Parmi les autres vecteurs de transmission de cette virus sont les gants souillés, eau, le matériel. Malgré que ce virus est très résistant aux changements de température. La contamination verticale peut se produit aussi à la naissance pendant l'accouchement, le nourrisson pouvant avoir une papillomatose au niveau génital, anal, les yeux ou le larynx par l'intermédiaire d'une hétéro inoculation ou une auto inoculation. [8]

La cause la plus probable du développement de tumeurs des doigts chez les femmes ayant des antécédents de cancer du col est auto inoculation des papillomavirus. [7]

En effet, il a été démontré que les facteurs de risque associés au cancer du col de l'utérus sont en relation à la présence du papillomavirus, mais ces facteurs ne sont pas suffisants pour le développement du cancer utérin. [36]

1-1-5 Lésions provoquées chez l'homme :

1-1-5-1 Les lésions bénignes :

Chez 90% des hommes qui attrapent le papillomavirus restent asymptomatique, cependant il peut causer les cancers chez certains. Généralement le virus suite un déclin spontané. Alors que chez certains présentent l'HPV peuvent s'entraîner le développement des maladies. [37]

- Verrues cutanées génitales : résulte souvent des HPV6 et de l'HPV16 ce sont des verrues anogénitales, résulte des dysplasies bénignes, Ils affectent 3 à 6% des hommes et peuvent être un facteur de risque de l'infection par le VIH. Le diagnostic est clinique. [37]

- verrues génitales vénériennes: sont fréquemment diagnostiqué, Elles sont exogènes, généralement multiples, blanchâtres, plus ou moins kératosiques, papillomateuses selon les terrains. Les lésions surviennent principalement dans le gland, et le sac préputial, avec une atteinte possible de l'urètre ou méatique. [37]

-Les lésions endo anales: sont localisée au niveau du larynx, la conjonctive et dans la cavité buccale. Généralement sont favorisée par l'immunodépression de l'homme et l'existence d'une lésions périanales, rarement trouvée chez l'immunocompétent. le bilan d'extension de l'infection au papillomavirus est nécessaire. [37]

La transmission des condylomes est généralement sexuelle, cependant une auto-inoculation ou une allo-contamination des verrues des doigts peut être évoquée, une contamination non sexuelle est possible. [37]

1-1-5-2 Les lésions malignes :

- Les Cancers oropharyngés :

Le papillomavirus est une cause principal de cancer oto-rhino-laryngien, qui est exacerbé par la consommation de l'alcool et le tabac. En trouve dans plus de 70% des cancers de l'oropharynx l'existence de papillomavirus. Les cancers oto-rhino-laryngien montre un taux élevé de mortalité. Les hommes âgés sont les plus touchés par ces types des cancers. [38, 39]

D'après des études récentes, plus de 40% des hommes atteints de ces types des cancers résultent de l'infection à l'HPV16, HPV18, HPV33 et HPV35. [40, 41]

Des nombreuses expériences ont montré la corrélation entre le risque accru de développement du cancer oropharyngée et l'existence de papillomavirus. [39, 42, 43]

- Le Cancer anal :

C'est une maladie rarement diagnostiqué dans le monde avec des taux d'incidence allant de 0,2% à 2,1% pour 100 000 femmes et de 0,2% à 1,3% pour 100 000 hommes. [44]

Cependant, en Etats unis on remarque une augmentation de l'incidence ces dernières années, d'après des études allant de 1973 à 2000, les taux d'incidence ont augmenté : 73% chez les femmes et 100% chez l'homme. [45]

On distingue rarement des adénocarcinomes alors que dans 95% des cas sont des cancers épidermoïdes. [44]

Les facteurs de risque de développement de ce type de cancer est les rapports anaux, inoculation de papillomavirus, le tabac et les antécédents. [44, 46]

L'inoculation de papillomavirus en particulier l'HPV16 dans 90% des cas est le facteur principal pour le progrès de cancer anal et apparition d'un néoplasie intra épithéliale. [44]

- Le Cancer du pénis :

Dans le monde le cancer du pénis est rarement diagnostiqué chez l'homme, avec une incidence de 0,5%. [47]

Il existe une relation entre l'augmentation de l'incidence du cancer utérin et celle de cancer de pénis. En revanche, l'incidence est faible chez les populations où la circoncision est couramment pratiquée à la naissance. [46]

La mauvaise utilisation du préservatif, le tabac, premier rapport sexuel précoce, les divers partenaires sexuels et les antécédents, sont des cause de cancer de pénis, [46] mais le principal facteur de risque est l'infection a l'HPV et particulièrement le HPV16. [46, 48]

1.2. Le déroulement de l'infection par le papillomavirus

1-2-1 La régression spontanée

Le cancer se progresse à travers plusieurs étapes, il commence par des lésions précancéreuses ensuite il se développant en carcinome. Les lésions précancéreuses du col de l'utérus se manifestaient en trois grades: CIN1, CIN2 et CIN3. Dans chacun, il existe un potentiel de régression en épithélium sain et un potentiel de persistance et de progression en un niveau plus évolué. [16]

Le sens d'élimination virale et la guérison naturelle est le sens dominant, [49] mais parfois, le génome de l'HPV persiste dans les cellules épithéliales, [50, 51] par l'intermédiaire des facteurs viraux ou ceux de l'hôte, [52] puis ils génèrent l'infection productive au moment de la réactivation et entraîne alors un cancer. [23, 53]

D'après des expériences néerlandaises, Les infections par le papillomavirus durent plus longtemps chez les femmes (plus de 20% des femmes présentent l'HPV de façon persistante, inoculent l'HPV depuis un an contre que 6% des hommes). [54]

5,9 mois est le temps moyen de résolution de l'infection par le papillomavirus, contre 12 mois pour la guérison de 75% des infections. [55, 56] [57]

1-2-2 Réponse immunitaire à l'infection par le papillomavirus :

La réponse immunitaire est à l'origine de taux élevés de guérison naturelle des infections par le papillomavirus. Il existe deux types de cette réaction: la réponse cellulaire et humorale

1-2-2-1 Réponse humorale :

La réponse humorale innée n'a aucun rôle dans le contrôle des infections existantes. La production d'une quantité d'anticorps de type IgG par les lymphocytes B pour la neutralisation dirigés contre les protéines L1 de la capsidie en bloquant la pénétration virale au niveau épithélial est le principal mécanisme de cette réponse. La sécrétion des anticorps se fait par le mécanisme de transsudation au niveau de l'utérus et dans le sang. En raison de l'absence de virus dans le sang, la libération des anticorps IgG est tardive avec un faible pic. Généralement, on remarque la présence des anticorps anti viraux qu'après 20 mois de la détection du génome viral, le taux de séroconversion avoisinant les 60%. [58, 59]

Les anticorps antiviraux restent entre 10 et 20 ans avec des faibles concentrations. [60]

1-2-2-2 Réponse cellulaire :

Les cellules épithéliales de Langerhans infectées internalisent le papillomavirus et migre vers les ganglions de drainage pour présenter l'antigène du virus aux lymphocytes T. Ces lymphocytes T: CD8 et CD4 stimulés détruisent les kératinocytes infectés par le virus en migrent vers l'épithélium infecté par le papillomavirus. La destruction des cellules infecté se fait de deux manières différente : par l'intermédiaire des lymphocytes CD8 qui induisent une cytotoxicité de squelette directe au bien par l'intermédiaire des lymphocytes CD4 en commencent une réponse immunitaire supplémentaire qui jouent un rôle clé dans l'élimination du virus. [61]

1-2-2-3 Echappement à la réponse immunitaire :

L'évasion au système immunitaire est différente selon l'individu. Cette fuite du système immunitaire aux papillomavirus démontre la persistance de l'infection à HPV et le développement des lésions précancéreuses. [61]

Cette évasion est encore plus prononcée dans le cas d'une infection à l'HPV cancérogène, en particulier HPV16 et HPV18. [61]

Des nombreux processus d'évasion semblent être impliqués parmi lequel, l'absence d'activation lymphocytaire par le manque de réponse inflammatoire et de cytokines pro inflammatoires localisées ainsi que la Carence de lyse cellulaire. Le deuxième mécanisme est le manque d'initiation de la réaction défensif par insuffisance en cellules de Langerhans alors que le troisième mécanisme est la production viral atténuée, l'infection à HPV est exclusivement hyperprolififique pendant les verrues génitales. Le quatrième mécanisme est la limitation des réactions défensives par de nombreux processus d'altération des niveaux d'expression du complexe essentiel d'histocompatibilité, spécialement les infections au papillomavirus carcinogènes en facilitant la persistance et l'évolution des lésions induites. Par conséquent, la réaction défensif naturelle, contribue à s'auto-guérir reste limité [61]

1.2.3. Evolution de l'infection et genèse de cancer de col de l'utérus

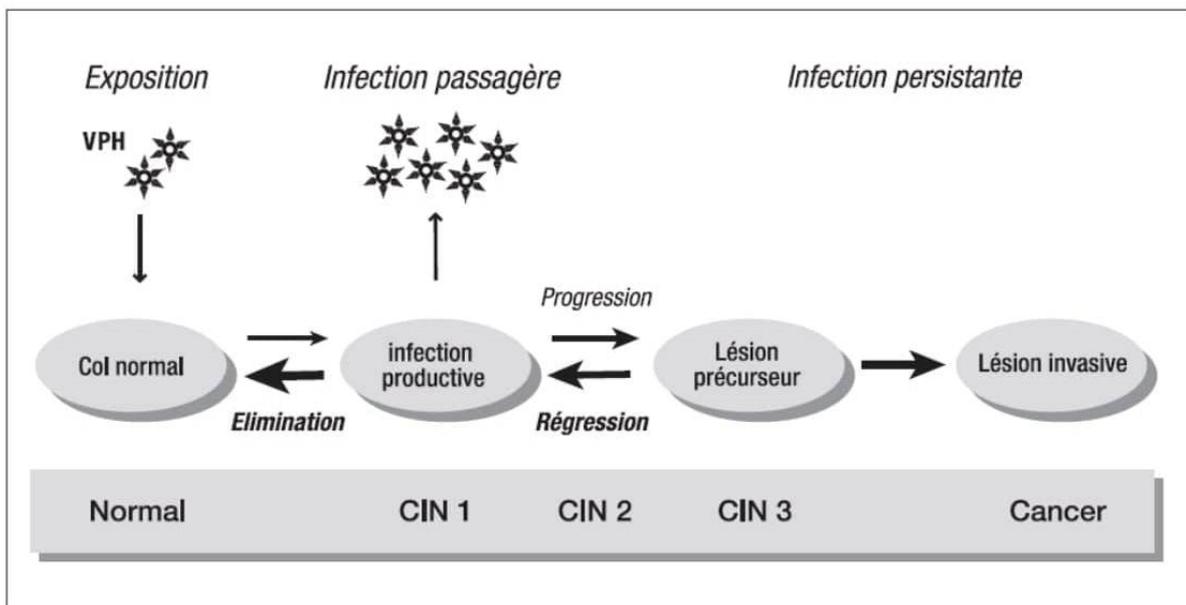
Des études montre que plus de 70% des carcinomes utérin dans le monde à l'origine des papillomavirus de type 16 et de type 18. [62]

Les protéines précoces du virus sont engendrer, facilitent l'altération des protéines supprimeurs du carcinome et entraînent leurs effets oncogènes, Suite à l'intégration de l'ADN viral. Le coefficient de risque fondamental pour le développement de carcinome solide utérin et de lésions dysplasiques est la persistance virale des papillomavirus au niveau des cellules de l'utérus. [8, 63]

L'hôte, et son contexte, le genre de virus sont aussi des paramètres d'influence la genèse du cancer. [23]

Le germe peut persister en plusieurs années et provoquer des lésions intraépithéliales de faible degré dans divers cas, Ce qui convertit une femme porteuse du virus vers le stade de cancérogénèse. [23]

La mortalité due au carcinome utérin chez les femmes est élevée. [9]



CIN : néoplasie cervicale intraépithéliale

Figure 6: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus [64]

LIEHG	Clairance%	Persistence%	Développement de carcinome utérin%
CIN3	32	56	13
CIN2	43	35	5
CIN1	57	32	1

Tableau 4: Risque d'évolution vers un cancer en fonction du grade de la lésion et au genre d'HPV[65]

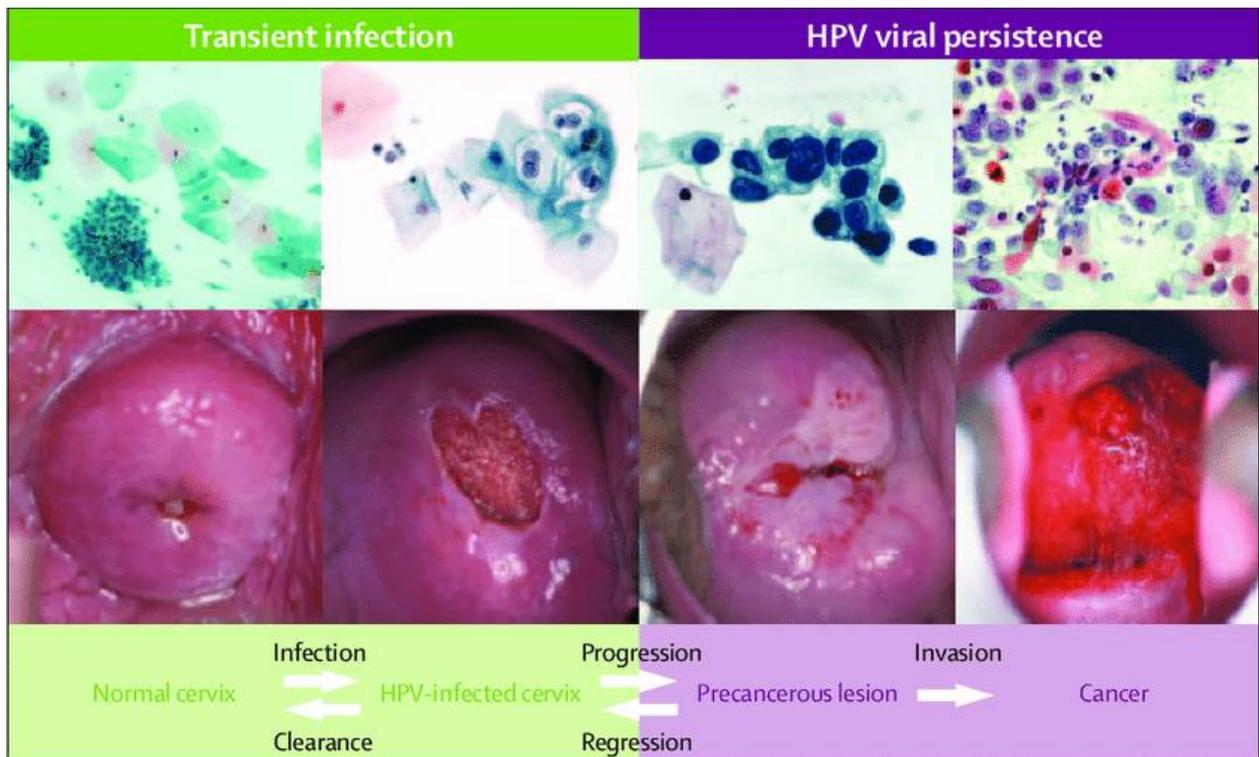


Figure 7: Histoire naturelle de l'infection par le papillomavirus [66]

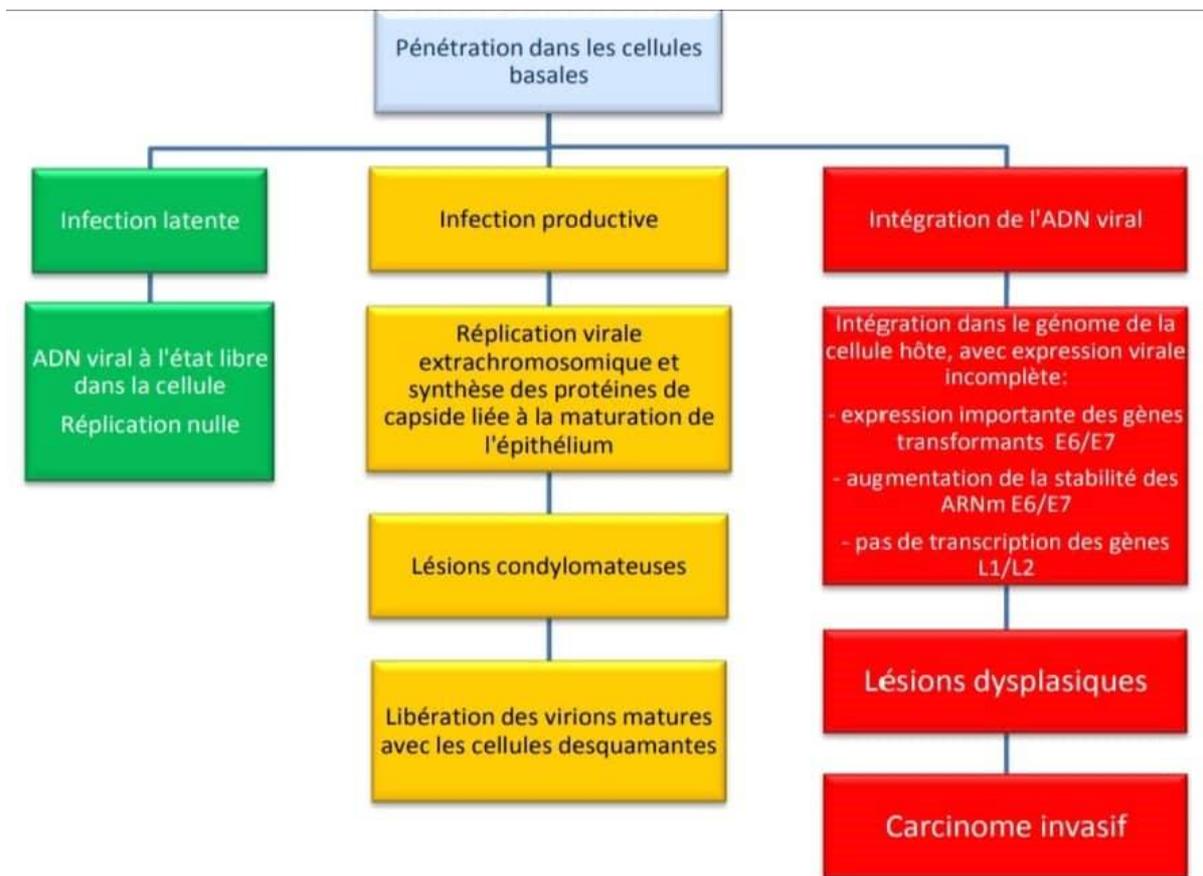


Figure 8: Devenir des papillomavirus après sa pénétration dans les cellules basales épithéliales du col de l'utérus[67]

Tableau I			
ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES NÉOPLASIES CERVICALES			
	CIN 2-3	Cancer du col	Condylomes acuminés
<i>ADN HPV</i>	16 - (18) les plus fréquents	16-18 les plus fréquents	6-11
<i>Colposcopie</i>	Anomalies de la zone de transformation	Vaisseaux atypiques, ulcérations, bourgeonnements	Prolifération régulière sans nécrose
<i>Histologie</i>	Hyperplasie intraépithéliale mitoses atypiques koilocytose en surface	Infiltration du stroma par le processus néoplasique koilocytose en surface	Koilocytose-multinucléation parakératose papillomatose Absence de mitose atypique
<i>ADN ploïdie</i>	Aneuploïdie (50-80%)	Aneuploïdie (~ 95%)	Diploïdie (~ 80%)
<i>État de l'ADN viral</i>	Épisomal (++) dans les cellules basales et intermédiaires, virions en surface	Intégré au génome des cellules tumorales	Virions dans les cellules différenciées
<i>Expression des gènes viraux</i>	E6-E7 (+) dans les cellules basales indifférenciées E1-E2 E4-E5 (+) L1-L2 (+) dans les cellules différenciées	E6-E7 (+++) dans les cellules tumorales E2 (-) L1-L2 (-)	L1-L2 (+++) dans les cellules différenciées E6-E7-E2-E1 dans les cellules différenciées
<i>Liaison avec les protéines des gènes suppresseurs (p53-pRb)</i>	Rare E7 dans les cellules indifférenciées (hybridation <i>in situ</i>)	Spécifique dans les cellules cancéreuses de E6 avec p53 et de E7 avec pRb	Absence ou non spécifique
<i>Contrôle de l'expression des protéines E6-E7</i>	Macrophages Immunité à médiation cellulaire	Défaut de présentation des antigènes viraux au système MHC	Immunité à médiation cellulaire

Tableau 5: L'aspects biologiques et cliniques des néoplasies cervicales [22]

1.2.4. Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus

Différents facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la persistance, ils peuvent être liés au virus, à l'hôte et à l'environnement. [12]

- Les Facteurs en relation avec le virus :

- La Charge virale :

Généralement le risque de développement du carcinome augmente avec la charge élevée de virus. [12]

- Le génotype :

Divers facteurs peuvent être impliqués dans la persistance du virus et la génération de cancer: les facteurs de l'hôte et son contexte, les facteurs en relation avec le virus. [12]

Divers papillomavirus par rapport à d'autres sont étroitement responsable de la persistance et la progression du carcinome utérin par exemple le papillomavirus de type 16. [12]

Chaque génotype se divise en sous-types qui partagent un pourcentage similaire élevé en matériel génétique. Parmi ces sous type il a celle qui sont avérées être responsable d'un risque accru de développement d'un cancer, par exemple les sous types de papillomavirus 16, 18, 33, 35 et 58. [12]

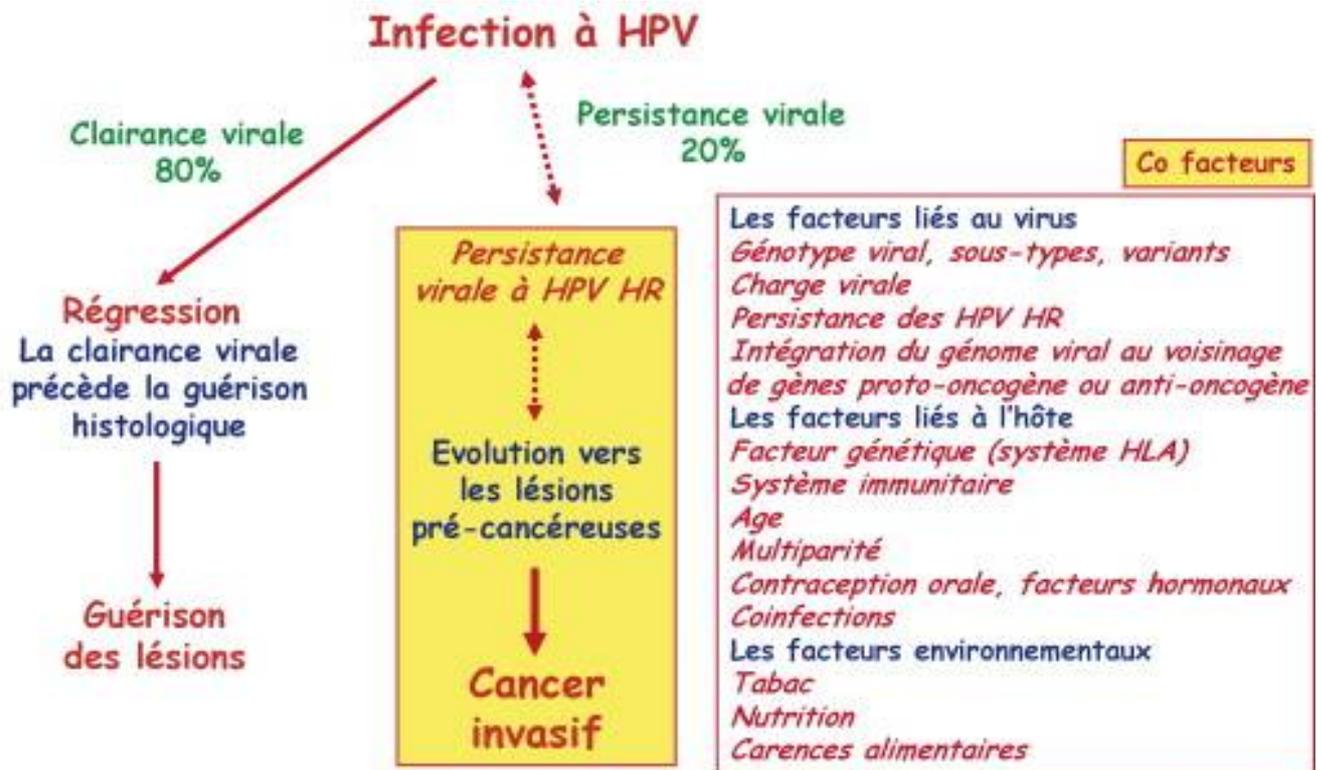


Figure 9: Les papillomavirus humains : histoire naturelle [12]

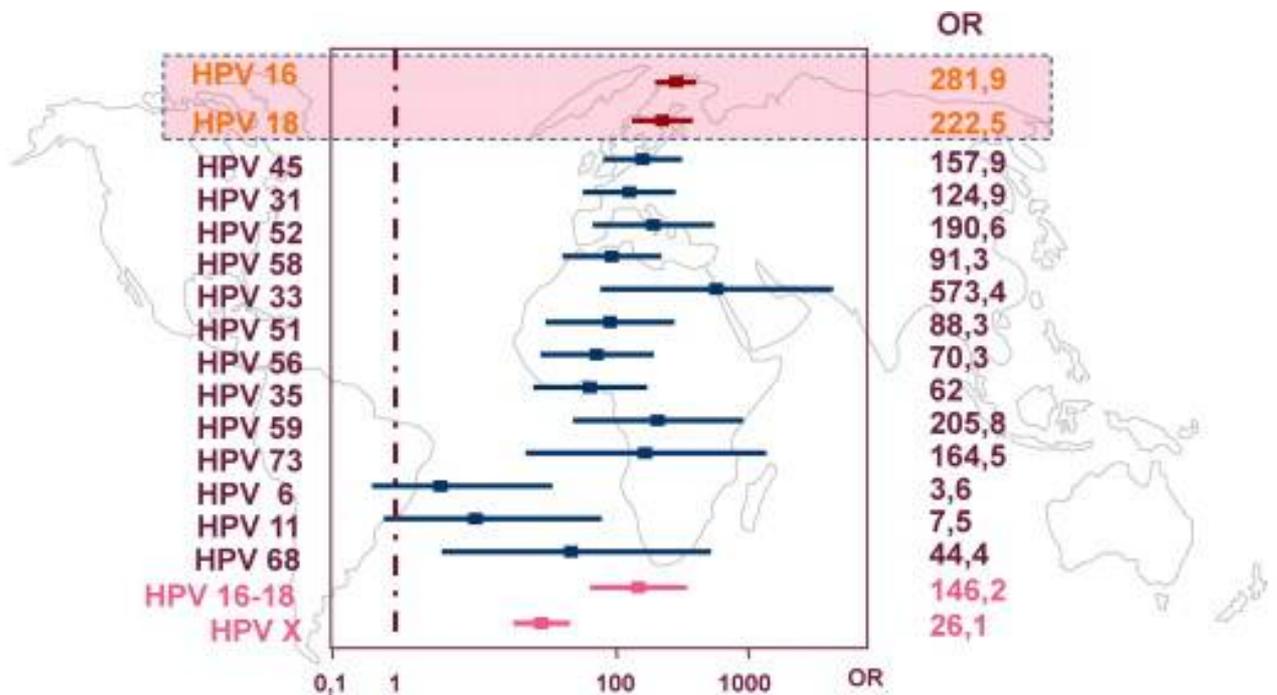


Figure 10: Risque de cancer du col selon les génotypes de papillomavirus [12]

- Les facteurs en relation avec l'hôte :

*Facteurs génétiques

D'après des études, parmi les facteurs de risque de la cancérogénèse est le polymorphisme des facteurs HLA de type 1 et de type 2 alors que les facteurs protecteur du carcinome est l'existence du gène HLA-drb1. [16].

Parmi les autres facteurs de risque de cancérogénèse est l'hérédité familiale mais a faible proportion. [4]

Un certain nombre d'expérience ont examiné les relations entre les genres de papillomavirus et le type de HLA est sont positive. [18].

Des études montre que le type DR13 n'on aucun relation avec le CCU alors que Un type spécifique HLA 2 drb1 est en relation avec le développement du carcinome au papillomavirus 16. [18].

- Déficits immunitaires : [68]

- Génétiques.
- Acquis
- Infection par le virus de VIH.
- La transplantation d'organe. [68]

•Autres facteurs en relation avec l'hôte : [68]

- L'âge
- Le Grossesse
- La Contraception orale. [68]

•Les Facteurs environnementaux : [23]

- Le Tabagisme
- La Nutrition. [23]

1.3. Les causes de vaccination des garçons et les jeunes hommes

La vaccination anti papillomavirus des hommes et des garçons est recommandé pour lutter contre l'infection au papillomavirus responsable de nombreuse maladie chez l'homme notamment les cancers oropharyngés, les carcinomes du pénis et le cancer anal, ainsi pour éviter de transmettre l'infection aux femmes.[69]

1.4. La vaccination des femmes :

D'après des études, les recommandations de la vaccination anti papillomavirus chez l'homme a permis de diminuer les taux de contamination par le papillomavirus chez les femmes en évitent leur transmission par voie sexuel entre femme et homme.[69]

2. Vaccination Anti papillomavirus

Deux modes de vaccination ont été développées pour éviter l'infection par le papillomavirus et le développement des carcinomes utérin : les vaccins thérapeutiques et prophylactiques.

Le vaccin thérapeutique, à pour objectif de passer à la guérison des lésions histologiques dues au génome viral, par la sensibilisation des cellules immunocompétentes. Tandis que la vaccination préventive à pour objectif d'éviter une infection par le virus HPV en formant des anticorps dirigés contre le virus.

Cette présentation concerne uniquement la vaccination prophylactique.

2.1. Une protection naturelle contre le papillomavirus

Les défenses spontanées sont insuffisantes pour lutter contre une infection active par le papillomavirus humains en raison de la production faible d'anticorps. D'autre part, la vaccination anti papillomavirus s'accompagne d'un taux élevés en anticorps persistant, dirigés contre le virus. [69, 70]

Cependant, la réponse naturelle induit des taux faibles d'anticorps dirigé contre les protéines tardives qui restent insuffisant pour se protéger contre l'infection HPV. [70]

2.2. La vaccination : historique et mise en pratique :

De nombreuses expériences révèlent la relation entre l'infection des cellules épithéliales par le papillomavirus humain et le développement de carcinome utérin. [73]

Au début, le fait de l'absence de la possibilité de cultiver le germe en matière cellulaire, rend la fabrication des vaccins anti papillomavirus très difficile ce qui mène les chercheurs vers le développement d'un vaccin vivant atténué, mais ce dernier ne peut être pas utilisé d'après des diverses études puisque ces virus sont fortement cancérigènes et donc ce vaccin peut transmettre l'infection vers l'hôte. Des progrès ont été réalisés lorsqu'il est devenu possible de produire des protéines d'enveloppe virale qui ont la propriété de s'auto assembler naturellement en pseudo particule virale presque identique au virus mais sans génome. Il existe dans le marché deux types de vaccins, un vaccin quadrivalent dirigé contre le papillomavirus 11 et 6, et un vaccin bivalent dirigé contre le papillomavirus 16 et 18, les germes les plus cancérigènes. [73]

Les vaccins anti papillomavirus disponibles dans le marché sont très efficaces contre les germes responsables de cancer de col de l'utérus et ce sont un moyen de prévention le plus utilisé dans le monde [75]

2.3. L'introduction du vaccin contre le papillomavirus dans le calendrier national de vaccination :

L'introduction de la vaccination anti papillomavirus humain dans le calendrier national de vaccination a été prononcée par le ministère de santé, pour la prévention du cancer de col de l'utérus. La vaccination commence dès le 12/10/2022. [114]

Les objectifs de la stratégie de vaccination de l'Organisation Mondiale de la Santé ne peuvent être atteints que par l'introduction de ces vaccins, puisque le carcinome utérin pose un problème de santé publique. [114]

En 2022, les recommandations du Comité National Technique et Scientifique Consultatif de Vaccination ont été confirmées. [114]

Cette vaccination anti papillomavirus est fait en deux doses entre lesquelles il ya six mois d'intervalle, il concerne les jeunes filles de 11 ans. [114]

La réduction des lésions Précancéreuses et des carcinomes utérins en utilisant une couverture dépassant 90% des jeunes filles est les principaux objectifs visant à atteindre en 2025, par l'introduction de la vaccination quadrivalente, contre le papillomavirus humain. [114]

La vaccination anti papillomavirus fera dans tous les établissements de soins de Santé en compagnie de vaccination en deux périodes d'intervalle de six mois. Un guide pratique et un plan national d'introduction de la vaccination anti papillomavirus ont été élaborés pour garantir le succès de l'introduction vaccinal avec succès. [114]

Afin de garantir le succès de ce programme de vaccination, les délégués du ministère de la santé ainsi que les directeurs régionaux de la santé aux provinces et préfectures sont appelés à veiller, la formation des professionnels de santé responsable de la vaccination selon les normes de sécurité, l'établissement d'un programme de l'opération localisée en ce qui concerne la vaccination anti papillomavirus, la supervision des équipement concernée par l'opération vaccinal, une collaboration avec les écoles pour faciliter l'accès des jeunes filles à la vaccination, la déclarations des effets indésirables au niveau du centre de pharmacovigilance, le respect des moyens d'hygiène sanitaire. [114]

2.4. Mécanisme d'action :

L'exploration de l'événement de l'auto assemblage naturelle de la protéine tardive L1 est le principe de l'immunisation. La protéine de l'enveloppe à la possibilité de s'auto-assembler naturellement en pseudo particule viral: VLP, ce sont des enveloppes sphériques très similaires aux virus responsable de carcinome utérin. [9]

L'incorporation du gène de protéine L1 dans des cellules eucaryotes distinctes donnent naissance à des pseudo particule viral qui ne renfermer pas leur équipement héréditaire, cette fabrication se fait par génie génétique. [9]

Après immunisation par les VLP, en remarque des niveaux accru d'anticorps dans le sérum, ce là constitue un moyen de défense préventive efficace contre le papillomavirus humain. Différents expérimentation cliniques sur les vaccins anti papillomavirus disponibles au marché affirme l'efficacité de ces vaccins basé sur le principe d'auto assemblage des protéines L1. [73, 76]

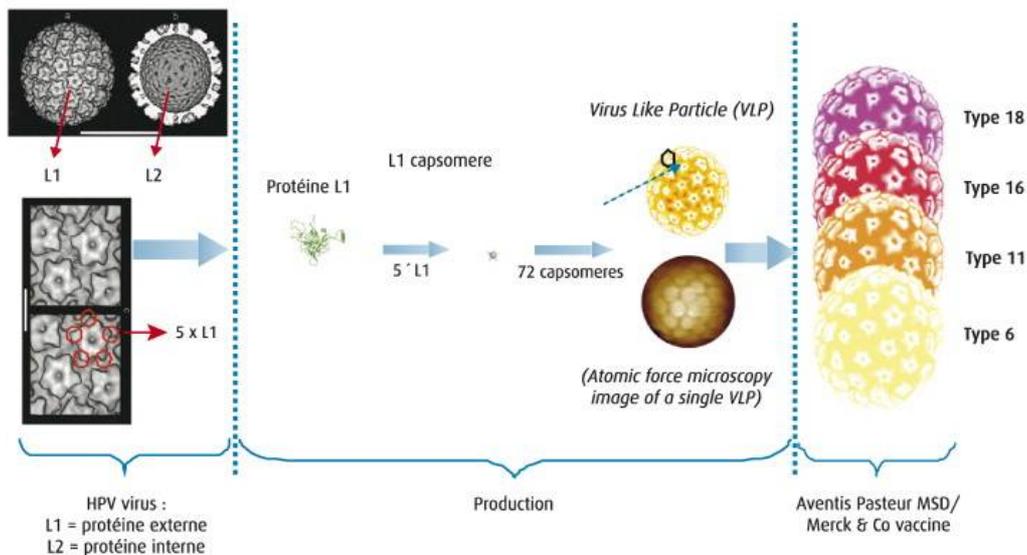


Figure 11: Production des pseudoparticules virales [73]

2.5. Les Vaccins disponibles dans le Maroc :

Au Maroc, deux vaccins sont disponibles au marché :

- * Un vaccin quadrivalent sous le nom commercial Gardasil, dirigée contre les divers génotypes 16,18 les très cancérogène ainsi que les génotypes 11et 6 responsable de nombreux affections génital. [78] [65]
- * Un vaccin bivalent sous le nom commercial Cervarix, dirigée contre les divers génotypes 18 et 16, les très cancérigènes, peut avoir une protection croisée contre les génotypes 45 et 31. [77][78]



Figure 12: Photographies des deux vaccins anti papillomavirus commercialisée au Maroc. [82, 83]

2-5-1 La composition :

Pour Gardasil :

Une dose de 0.5 ml contient presque : [81]

- 20 microgrammes de la Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 6.
- 40 microgrammes de la Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 11.
- 40 microgrammes de la Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 16.
- 20 microgrammes de la Protéine L1 de Papillomavirus Humain de type 18.
- Protéine L1 sous la forme de pseudo particules virales obtenues sur cellules de levure, adsorbée sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe, par la technologie de l'ADN recombinant. [81]

Additif : [80]

- 225 microgramme d'aluminium
- 9,56 milligramme de chlorure de sodium
- 0,78 milligramme de L-histidine
- 50 microgramme de polysorbate
- 80,35 microgramme de borate de sodum et eau pour injection. [80]

Pour Cervarix :

Une dose de 0,5 ml contient presque : [82, 83]

- , 20microgrammes de la protéine L1 de Papillomavirus Humain de genre 16
- 20 microgrammes de la Protéine L1 de Papillomavirus Humain de genre 18.

Protéine L1 sous la forme de pseudo-particules virales obtenues sur cellules de levure, Par la méthode de l'ADN recombinant en association aux systèmes d'expressions. [82, 83]

Additif : [81]

- 50 microgrammes de O-desacyl-4'- monophosphoryl lipide A
- 0,5 milligramme d'hydroxyde d'aluminium hydraté. [81]

2-5-2 Recommandations :

L'immunisation des fillettes de 11 jusqu'aux 14 ans encore avant 19 ans est recommandée d'après le Comité supérieur de la santé publique, tandis que l'immunisation sera plus puissante si elles ne sont pas déjà à risque de contracter le papillomavirus humains. [10]

Le Comité de santé recommande aussi de compléter la vaccination avec exactement le même vaccin, lequel à commencer l'immunisation. [86, 87].

2-5-3 Recommandations Marocain :

Pour Gardasil : [114]

La vaccination anti papillomavirus est monodose, quadrivalente fait en deux doses entre lesquelles il y a six mois d'intervalle, il concerne les jeunes filles de 11 ans

- le vaccin doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °c, à l'abri de la lumière.
- le vaccin doit être préparé en vérifiant la date péremption de chaque flacon avant utilisation, avant l'administration il faut vérifier l'homogénéité du produit et sa coloration, en appliquant le test d'agitation en cas de congélation du produit, sans aucune dilution. [114]
- le vaccin doit être agité avant l'injection afin de conserver la suspension du vaccin
- le contenu du vaccin doit être retiré à l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles et injecter immédiatement. [114]

2-5-4 Indications :

Gardasil :

Le vaccin quadrivalent est utilisé pour se prévenir de carcinome utérin, des lésions utérines précancéreuses, causée par HPV des genres 16 et HPV18 et des condylomes acuminés, causée par HPV6 et HPV 11. [80]

Cervarix :

Le vaccin bivalent est utilisé pour se prévenir de carcinome utérin et des lésions précancéreuses génitales causées par HPV16 et HPV18. [83]

2-5-5 Le schéma vaccinal

- Le Vaccin quadrivalent : Gardasil :

Deux doses contenant chacun 0,5 ml, sera administrées au moins à six mois d'intervalle.[80] [88]

- Le Vaccin bivalent : Cervarix :

Trois doses contenant chacun 0.5 ml, sera administrées avec un schéma de 0, 1 et 6 mois.[83, 89]

2-5-6 Forme pharmaceutique et présentation :

Gardasil : [90]

- Une boîte de 10 flacons monodoses contenant chacun 0,5 ML
- Un vaccin avec pastille de contrôle de température : PCV
- c'est un liquide prêt à l'emploi. [90]

Cervarix : [90]

- C'est une suspension injectable.
- C'est une suspension trouble blanche. [90]

2-5-7 Posologie :

Gardasil :

La vaccination se fait selon un schéma en deux doses contenant chacun 0,5 ml espacées d'au moins six mois. Il est administré aux enfants âgés de 11 ans par voie intramusculaire, au niveau de la partie antéro-latérale de la cuisse. [80] [90]

Cervarix:

La vaccination se fait selon un schéma en trois doses contenant chacun 0,5 ml espacées de 0, 3,6 mois. Il est utilisé chez les enfants âgés de 11 ans par voie intramusculaire, dans la partie deltoïde de la région supérieure du bras. [83, 89]

2-5-8 Mode d'administration :

Gardasil

- le vaccin quadrivalent doit être utiliser en voie intramusculaire, en partie antéro-latérale supérieurement de la cuisse ou dans la partie deltoïde. [80]
- il est interdit d'administrer le vaccin quadrivalent par voie intra-vasculaire, intra-dermique. [80, 83]

Cervarix :

- le vaccin bivalent doit être injecté dans la voie intramusculaire dans la zone deltoïde. [83]
- il est interdit d'administrer le vaccin bivalent par voie intra-dermique et sous cutanée. [80, 83]

2-6 Efficacité vaccinale d'après les études cliniques :

Efficacité de Vaccin quadrivalent Gardasil contre HPV 6, 11, 16 et 18 : [73]

Au niveau internationales, quatre études clinique ont été faites a fin de démontrer l'efficacité de vaccin quadrivalent, dans ces études les sujets groupés en double aveugle randomisée, comparent des sujets vaccinée par la vaccination anti papillomavirus avec ceux injectent un placebo.[73]

- Deux études de phase 2 : études 005, 007
- Deux études de phase 3 : études 013,015
- un protocole combiné regroupe tous les sujets.[73]

Les expériences regroupent 20541 femmes à l'origine de l'Europe, Amérique du nord, avec un intervalle d'âge comprise entre 16 et 26 ans, et suivi presque cinq ans. .[73]

La sérologie HPV, PCR et la recherche du matériel génétique du virus sont les principaux tests qui sont réalisée aux sujets dés le début des études.[73]

L'étude est composée des protocoles, chacune concerne un génotype de papillomavirus différent. [73]

L'évaluation de l'efficacité de la vaccination anti papillomavirus une population par protocole, c'est une population saine au début de l'expérience et qui n'est pas infectée par n'importe quel genre de papillomavirus.[73]

- Les études regroupent Cinq protocoles pour comparer le degré de protection contre les CIN2 et les CIN3 en cas de la vaccination par gardasil, qui est dirigée contre l'HPV 16 et l'HPV18, par rapport au placebo, il s'agit des protocoles 005 et 007 en phase 2, les protocoles 013,015 en phase 3 ainsi un protocole combiné regroupe tous les sujets .[73]

Les résultats de ces études montrent une efficacité de l'ordre de 100% chez les sujets vaccinées par rapport aux autres injectent le placebo .[73]

- Les autres études regroupent quatre Protocoles pour comparer les degrés de protection contre les condylomes acuminés due au HPV 6, 11, 16 et 18, en cas de vaccination par gardasil par rapport au placebo. Il s'agit des protocoles 007, 013 en phase 2, le protocole 015 en phase 3 et un protocole combiné regroupe tous les sujets .[73]

Les résultats de ces expériences montrent une efficacité de l'ordre de 100% en phase 2 chez les sujets vaccinée, une efficacité de l'ordre 98.3% en phase 3 chez les sujets vaccinés et une efficacité de l'ordre 98.9% pour le protocole combinée.[73]

		Placebo		Gardasil		Efficacité de vaccin
		N	Nombre des cas	N	Nombre des cas	100%
Les CIN2, CIN3 causée par l'HPV 16 et l'HPV 18	Protocole 005	750	12	755	0	100%
	Protocole 007	230	1	231	0	100%
	Protocole 013	2222	19	2200	0	100%
	Protocole 015	5258	21	5301	0	100%
	Protocole combiné	8460	53	8487	0	100%
Les condylomes acuminés causés par les HPV 6, 11, 16 et 18	Protocole 007	233	3	235	0	100%
	Protocole 013	2279	29	2261	0	100%
	Protocole 015	5387	59	5401	1	98,3%
	Protocole combinée	7899	91	7897	1	98,9%

Tableau 6: Analyse de l'efficacité du vaccin quadrivalent en prévention des condylomes acuminés et des lésions intra épithéliale : CIN2, CIN3 dans la population PPE. [73]

Ensuite, L'évaluation de l'efficacité de la vaccination anti papillomavirus à été réalisée sur une population en intension de traitement, c'est une population avec un statut inconnue au début de l'expérience, on ne sait pas est ce que sont infectées ou non par le virus, ils ont reçu au moins une dose vaccinal.[73]

Les résultats de ces études montrent une efficacité de l'ordre 68,5% pour la réductions des condylomes acuminés causée par HPV6, HPV11, HPV16, HPV18 et une efficacité de l'ordre de 39% pour la réduction des CIN2 et CIN3 causée par HPV16, HPV18 .[73]

Cette étude est faite selon les même protocoles que celle avec la population per protocole : protocoles combinées 005, 007, 013, 015 ****

Protocoles combinées 007, 013, 015 ***.[73]

	Placebo		Gardasil		Efficacité de vaccin
	N	Nombre des cas	N	Nombre des cas	
Condylomes acuminés causée par HPV6, HPV11, HPV16, HPV18****	8962	184	8954	58	68,5%
CIN2, CIN3 causée par HPV16, HPV18*****	9896	201	9831	122	39%

Tableau 7: Efficacité du vaccin quadrivalent dans la population ITT, quel que soit leur statut HPV initial [73]

Conclusion :

D'après tous ces études sur l'efficacité important de la vaccination anti papillomavirus sur la réduction des infections causée par l'HPV, cette efficacité est dépendant du statut initial de l'individu, le vaccin est très efficace chez les sujets sains par rapport à d'autres infecté.[73]

Efficacité de Vaccin bivalent contre les HPV 16, 18 : [73]

Une étude clinique international à été faite pour prouver l'efficacité de vaccin bivalent contre HPV 16 et 18, dans cette étude les sujets groupés en double aveugle randomisée, comparent des sujets vaccinée par la vaccination anti papillomavirus avec ceux injectent un placebo. [73]

Étude de phase 3 : [73]

Les expériences regroupent 15626 femmes avec un intervalle d'âge compris entre 15 et 25 ans.[73]

La sérologie HPV, PCR et la recherche du matériel génétique du virus sont les principaux tests qui sont réalisée aux sujets dès le début des études .[73]

Au début ces expériences 27% des femmes sont détecte séropositifs, dont 7% étaient infectés au cours de la vaccination et 20% l'ont pressentaient antérieurement. [73]

L'évaluation de l'efficacité de la vaccination anti papillomavirus concerne une population sain au début de l'expérience et qui n'est pas infectée par n'importe quel genre de papillomavirus et ayant suivi quinze mois après leur vaccination ou non par une dose de vaccin. [73]

Dans ces expériences l'efficacité du vaccin est corrélée à la prévention des lésions intra épithéliales de haut grade (LIECHG).[73]

Les résultats de ces études montrent une efficacité de l'ordre de 93% sur la protection contre HPV 16, chez les sujets vaccinées par rapport aux autres injectent le placebo, de l'ordre 83,3% pour la protection contre HPV18, alors qu'il est de l'ordre de 90,4% pour la protection contre les deux génotypes des papillomavirus humains. [73]

Conclusion global :

En comparant l'ensemble des résultats obtenu par tous les expériences précédents l'efficacité de Gardasil contre les papillomavirus est prouvée, alors que Cervarix est moins efficace contre l'infection causée par l'HPV 18. [73]

		Placebo		Cervarix		Efficacité de vaccin
		N	N	N	N	
CIN2, CIN3 causée par HPV	HPV18	7258	6	7221	1	83,3%
	HPV16	6717	15	6701	1	93,3%
	HPV18 et HPV16	7838	21	7788	2	90,4%

Tableau 8: Efficacité du vaccin cervarix[73]

Avec, n : le nombre de cas infectée et N : le nombre des femmes dans chaque groupe

2-7 Immunogénicité :

Définition :

l'immunogénicité est l'aptitude d'un antigène à déclencher une réaction défensif particulière. La détermination de la quantité d'IGG dans le sérum est le principe de l'évaluation de l'immunogénicité des vaccins anti papillomavirus humains. [21]

Le vaccin est dite immunogène en raison de sa aptitude à induire une quantité élevé d'anticorps par rapports à ceux secréter par les moyens des défenses spontanées. [19] [94]

2-7-1 Immunogénicité du vaccin quadrivalent : [92]

Pour l'analyse de l'immunogénicité, deux études caractéristiques de non infériorité ont été faites, les sujets de cette étude, suivis pendant 6 mois, comparent des sujets vaccinés par le vaccin quadrivalent avec ceux recevant un placebo. [92]

Etude 016 et l'étude 018 : [92]

L'immunogénicité est évaluée dans ces expériences par la mesure des quantités d'anticorps anti HPV6, HPV11, HPV16 et HPV18, se présentent dans le sérum. [92]

- L'expérience regroupe 8915 femmes, avec un intervalle d'âge compris entre 16 et 26 ans : 4666 recevant le vaccin quadrivalent et 4249 recevant le placebo
- L'expérience regroupe 3400 femmes, avec un intervalle d'âge compris entre 9 et 16 ans : 107 recevant le vaccin quadrivalent et 275 recevant le placebo.

Deux testes immunologiques caractéristiques, de genre CLIA, basée sur les références caractéristiques à chaque genres. [92]

Dans l'ensemble, sur la base de l'analyse groupée des sujets recevant le vaccin quadrivalent il a été remarqué que 4 semaines suite la 3ème dose, dans tous les tranches d'âge de l'étude : 99,9% ont formé des anticorps anti-HPV 6, 99,8% ont formé des anticorps anti-HPV 11, 99,8% ont formé des anticorps anti-HPV 16, 99,6% ont formé des anticorps anti-HPV 18. [92]

Comme on peut le voir, 4 semaines suit la troisième dose, le vaccin quadrivalent a causé une séropositivité élevés anti-HPV dans tous les tranches d'âge étudiés. En outre, la séropositivité anti-HPV 6, 11, 16 et 18 à sept ème mois chez les filles âgés de 9 à 15 ans s'est avérée similaire à celle observée chez les femmes plus âgées. [92]

L'analyse des résultats de ces expériences montre aussi, une petite différence des taux de séropositivité selon l'âge, plus l'âge des filles vaccinées est précoce, plus l'immunogénicité sera forte. [92]

Ces expériences montrent aussi que la libération des anticorps dans le sérum est 10 à 100 fois supérieur par rapport à ceux secréter par les moyens des décences spontanée lors de l'infection.[92]

2-7-2 L'immunogénicité de vaccin bivalent :

L'immunogénicité de vaccin bivalent a été identifiée dans trois études cliniques : [83, 95]

-deux études Phase 2 : Etudes 001, 007

-une étude Phase 3 : Etude 023[83, 95]

Les expériences regroupent des femmes avec un intervalle d'âge compris entre 15 et 25 ans.

L'immunogénicité est évaluée dans ces expériences par la mesure des quantités d'anticorps anti HPV16 et HPV18. [83, 95]

Les résultats montrent que quatre semaine après la troisième dose, 99,9% des individus ont été développé une immunité contre HPV des genres 16 et 18. [83, 95]

La courbe des Moyen géométrique des titres des anticorps causée par le vaccin a culminé au mois sept suit la première dose, puis a diminué jusqu'à un plateau du mois 18 au mois 101, la terminaison du suivi. . [83, 95]

100% des sujets restaient séropositives pour les HPV 16 et 18, Au terme du suivi, avec des taux d'ordre 13 et 11 fois supérieures à ceux secréter par les moyens des décences spontanée lors de l'infection, L'analyse des résultats de ces expériences montrent aussi des petits différents corrélés à l'âge, plus l'âge des filles vaccinées est précoce, plus l'immunogénicité sera forte. . [83, 95]

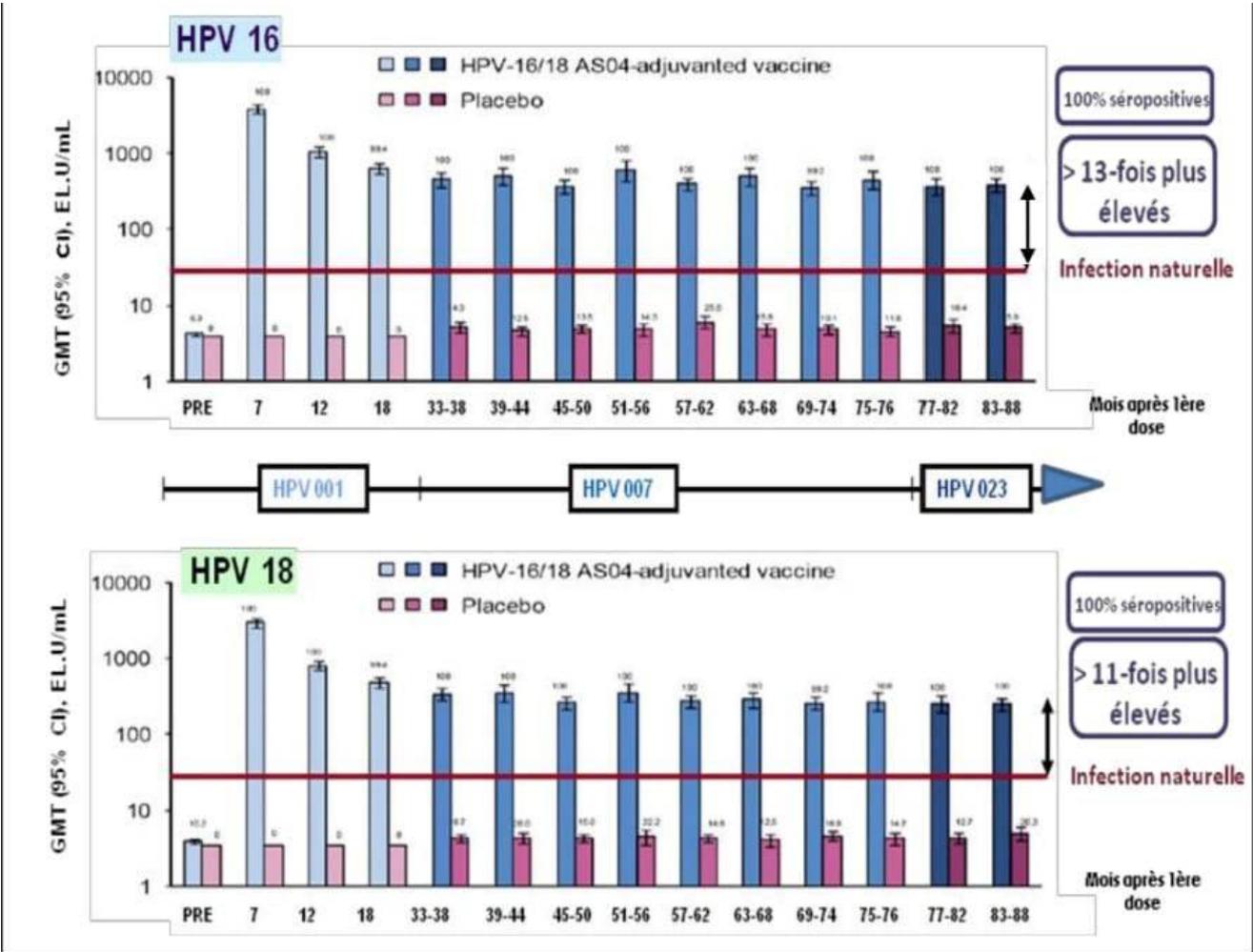


Figure 13: Suivi de l’immunogénicité du vaccin bivalent jusqu’à 88 mois après la vaccination, Taux de séroconversion (% de sujets) et moyennes géométriques des titres d’anticorps antipapillomavirus des genres 6 et 11 en EL.U./mL [96]

2-8 La protection croisée :

Définition :

La protection croisée est une défense complémentaire fournie par l'immunisation contre des genres viraux, initialement non ciblée par ce vaccin. [14]

Les vaccins anti papillomavirus humains disponibles au marché sont réservés à l'infection causée par le HPV18 et HPV16. [97] [98]

Parmi les divers genres des papillomavirus, certains sont génétiquement presque identiques, par exemple HPV16 presque identique à l' HPV31, HPV35, HPV58, alors que HPV18 est presque identique à HPV45, HPV68, HPV39. [14]

2-8-1 Protection croisée induite par vaccin quadrivalent

L'efficacité du vaccin quadrivalent dans le sens de la protection croisée a été testée pour dix genres des papillomavirus carcinogènes non concernés par le vaccin, et dont la structure est apparentée aux papillomavirus des genres 16 et 18 (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). [99, 100]

L'efficacité de vaccin quadrivalent dans la protection contre les lésions LIÉCHG et les adénocarcinomes corrélée à l'HPV de genre 31 : 55,6% de diminution de risque, a été démontré par l'analyse combinée terminale des deux études de phase 3 (études 013 , 015) après un suivi presque quatre ans. [99, 100]

Le vaccin gardasil n'a montré aucune protection contre les autres génotypes d' HPV non concernés par le vaccin. [99, 100]

2-8-2 Protection croisée induite par vaccin bivalent

L'efficacité de vaccin bivalent dans le sens de la prévention croisée a été testée pour douze genres des papillomavirus carcinogènes non concernés par ce vaccin (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68). [59,69]

L'étude HPV,008 a démontré une efficacité de vaccin bivalent dans la protection des : [59,69]

- lésions LIÉCHG corrélée à HPV de genre 31 : 92% de diminution du risque

- la protection contre les infections persistantes à six mois corrèle à HPV des genres 31 par 77,5% de diminution du risque de , 45,1% pour le genre 33 et 76,1% pour le genre 45. [99] [59,69]

2-8-3 Protection croisée induite par Gardasil contre Protection croisée induite par Cervarix

En 2012, une méta-analyse basé sur la réduction des infections persistantes à HPV des divers genres été réalisée. [101]

L'efficacité de la vaccination est testée par la réduction des LIECHG

Cette efficacité est de l'ordre de: [101]

- 77,1% pour cervarix , contre 46.2% pour gardasil pour la réduction de HPV 31
- 79% pour cervarix, contre 7.8% pour gardasil pour la réduction de HPV 45
- 82,3% pour cervarix, contre 24% pour gardasil pour la réduction de HPV 33
- 100% pour cervarix, contre 51, 9% pour gardasil pour la réduction de HPV 45

Les résultats de ces expériences montrent une décence immunitaire forte induit par le vaccin bivalent par rapport à celui induit par le vaccin quadrivalent concernant des genres différents de papillomavirus humains.[101]

2.9. La durée de la protection vaccinale :

2.9.1 La durée de la protection vaccinale du vaccin quadrivalent : [92]

Des études récents portent sur la mesure des quantités d'anticorps sérique, en comparant les quantités d'anticorps produit pour chaque génotype de papillomavirus HPV6, HPV11, HPV16, HPV18, après Cinq ans de vaccination par gardasil, avec ceux produit par le système défensive spontanément. [92]

L'expérience regroupe 241 femmes.

Les résultats de cette expérience montrent : [92]

- une restauration des quantités d'anticorps anti papillomavirus de genre 16 par rapport à celui secréter spontanément

-une diminution marquée des quantités d'anticorps anti papillomavirus des genres 6, 11,18. [92]

Conclusion :

Comme la plupart des individus ont une mémoire immunologique, l'absence d'une séropositivité, ne signifie pas une diminution de la prévention contre les papillomavirus humains. En effet l'efficacité vaccinale est corrélée à la capacité d'un vaccin à déclencher une réponse défensive cellulaire. [92]

2.9.2. La durée de la protection vaccinale du vaccin bivalent : [92]

Des études portent sur la mesure des quantités d'anticorps sérique, en comparant les quantités d'anticorps produit pour chaque génotype de papillomavirus HPV16, HPV18, après presque neuf ans de vaccination par cervarix, avec ceux produit par le système défensive spontanément. [82, 83]

Etudes 001-007 : [82, 83]

L'expérience regroupe 92 femmes, avec un intervalle d'âge compris entre 15-25 ans

Les résultats de cette expérience montrent :

-une restauration des quantités d'anticorps anti papillomavirus de genre 16 et de genre 18, dix fois plus ceux secréter spontanément.[82, 83]

Conclusion : cette séropositivité, est la signification d'une forte prévention contre les papillomavirus humains responsables de cancers de col de l'utérus.[82, 83]

2.10.La Tolérance :

La tolérance du vaccin anti papillomavirus à été testé sur plusieurs volontaires.

En 2005, une étude française à pu confirmer une faible augmentation des taux de survenue du syndrome de GUILLAIN-BAREE. [105]

En 2017, une étude britannique à mise en évidence l'absence de relation entre la vaccination anti papillomavirus et la survenue de syndrome de GUILLAIN-BAREE. [106]

En 2017, l'OMS à conclu sur la tolérance élevée des vaccinations anti papillomavirus, En ce basent sur la stabilité des incidences des maladies grave notamment celles de système immunitaire. [104]

En 2018, une étude regroupe 725597 femmes à pu confirmer que il n'a pas une particularité caractéristique dans les évènements indésirables inquiétant entre les sujets recevant le vaccin anti HPV avec ceux qu'il ne le recevant pas. [106]

En 2019, une étude européenne à conclue sur l'absence de relation entre les vaccins anti HPV et le survenue de syndrome de tachycardie orthostatique posturale et celle de la fatigue chronique et la survenue des infections active. [65]

En 2019, l'association française de la sclérose en plaques à confirmée qu'il n'ya pas de relation entre les vaccins anti papillomavirus humains et le survenue de la sclérose en plaque. [107]

2.11.Effets indésirables

2.11.1. Les Effets secondaires avant mise sur le marché :

Tolérance des vaccins issue des essais clinique :

Pour gardasil : [82]

En 2012, des études portant sur la clinique des sujets féminines groupées en double aveugle randomisée, en comparant les effets secondaires des femmes vaccinées par Gardasil avec ceux recevant un placebo.

Etudes 007, 013, 015, 016,018 : **[82]**

L'expérience regroupe 21514 femmes avec un intervalle d'âge compris entre 9 et 26 ans, suivi pendant 2 semaines. **[82]**

Nb de cas recevant gardasil : 11813

Nb de cas recevant placebo : 9701

Les résultats de cette expérience montrent chez les femmes recevant gardasil, Les événements secondaires représentés dans le tableau suivant :

La fréquence	Les événements secondaires
Très fréquent	-la douleur au site d'injection -le gonflement au site d'injection -la fièvre -l'érythème
Fréquent	-prurit au site d'injection -le saignement
Peau fréquent	-
Rare	-l'urticaire
Très rare	Le bronchospasme

Tableau 9: Les événements secondaires du vaccin quadrivalent répertoriés par ordre de fréquence [82]

D'après les données du tableau, les événements secondaires les plus marquée sont, la douleur au site d'injection, le gonflement, la fièvre et l'érythème, en conclu à l'existence d'un profil de sécurité bien marquée qui laisse la possibilité de l'introduction de vaccin quadrivalent dans le calendrier vaccinal. [82]

Pour Cervarix : [82]

En 2012, des études cliniques des sujets féminines groupées en double aveugle randomisée, ont comparé les effets secondaires des femmes vaccinées par Cervarix avec ceux recevant un placebo. [82]

L'expérience regroupe 49953 femmes avec un intervalle d'âge compris entre 10 et 72 ans, suivi pendant 30 jours. [82]

Les résultats de cette expérience montrent chez les femmes recevant Cervarix, Les événements secondaires représentés dans le tableau suivant :

La fréquence	Les événements secondaires
Très fréquent	-une myalgie -la céphalée -les réactions au site d'injection -la fatigue
Fréquent	-la fièvre - les troubles digestives -les réactions au site d'injection -l'arthralgie
Peau fréquent	- La vertige -les infections respiratoires - les autres réactions au site d'injection

Tableau 10: Les événements secondaires du vaccin bivalent répertoriés par ordre de fréquence[82]

D'après les données du tableau, les événements secondaires les plus marquée sont, la douleur au site d'injection, le gonflement, la fièvre et l'érythème, la fatigue, la céphalée et la myalgie, en conclu à l'existence d'un profil de sécurité bien marquée qui laisse la possibilité de l'introduction de vaccin bivalent dans le calendrier vaccinal. [82]

2.11.2. Les Effets secondaires après mise sur le marché

Pour gardasil : [108]

D'après la synthèse de l'ensemble des données récupérées par le centre Antipoison française, dès le début de commercialisation de vaccin quadrivalent entre la période 2006-2011.

On note :

- 38 notifications au total
- 8 notifications des événements secondaires graves
- 4615 événements secondaires au total [108]

Les événements secondaires récupérés sont représentés dans le tableau suivant :

Les événements secondaires	Les cas en%
Les Réactions au site d'injection	5,8
Les nausées et vomissement	4,3
La fièvre	3,3
Le malaise	2,9
Les céphalées	2,8
L'évanouissement	2,3
Une syncope	2
La fatigue	1,8
Les Autres	74,6

Tableau 11: Les événements secondaires du vaccin quadrivalent après mise sur le marché [108]

Pour cervarix : [108]

D'après la synthèse de l'ensemble des données récupérées par le centre Antipoison française, dès le début de commercialisation de vaccin bivalent entre la période 2008-2011.

On note :

- 25 notifications au total.
- 5 notifications des événements secondaires graves. [108]

Les événements secondaires récupérés sont représentés dans le tableau suivant :

Les événements secondaires graves	Les événements secondaires mineurs et transitoires
Infection cardiaque	Gonflement
Myopie exacerbée	Erythème
Accident vasculaire cérébrale	Douleur
Purpura thrombocytopénique	Céphalée
Lupus érythémateux disséminé	Arthralgie

Tableau 12: Les événements secondaires du vaccin bivalent après mise sur le marché [108]

2.12. Interactions médicamenteuses et contre indication :

Le vaccin quadrivalent et la grossesse :

Des études cliniques internationales, des sujets féminines, divisées en deux groupes, un groupe reçoit le vaccin quadrivalent et un autre reçoit un placebo, parmi lesquelles 1796 femmes ont devenu enceintes au cours de l'immunisation. [92]

Les résultats de l'étude montrent l'existence chez un faible nombre des femmes vaccinées des anomalies congénitales alors que le nombre de fausses couches est identique chez les deux groupes des femmes. [92]

Toutes ces données ne pouvant pas répondre à la possibilité de vacciner les femmes en période gestation. [92]

Une autre étude à été faite en France sur 1432 femme enceinte montre les mêmes conclusions que avant, les résultats de cette étude est cités dans le tableau suivant :

Les effets secondaires	Le nombre de cas
Les malformations majeures	29
Les fausses couches	83
Les morts fœtales	11

Tableau 13: Les effets secondaires de vaccin quadrivalent pour les femmes enceintes. [108]

Les vaccins anti papillomavirus et les autres vaccins :

le vaccin quadrivalent peut être administré en même temps que des autres vaccins comme: [89, 90]

- le vaccin diphtérique
- le vaccin tétanique
- le vaccin de la poliomyélite
- le vaccin de l'hépatite B.[109]

Le vaccin bivalent et la grossesse :

Il est pas recommander d'utiliser le vaccin bivalent chez les femmes en période de gestation, parce que il n'ya pas des données concrète concernant la sécurité de ce vaccin pour les femmes enceintes. [112]

Les vaccins anti papillomavirus et les traitements immunosuppresseurs systémiques :

Le vaccin bivalent et quadrivalent sont contre indiquée avec chez les femmes injectent un traitement immunosuppresseur.[113]

2-13. Impact de la vaccination :

Modélisation de l'impact du vaccin gardasil :exemple de la France : [115]

En 2007, l'établissement national de santé publique française à annoncer un modèle d'impact de la programmation du dépistage précoce du cancer de l'utérus et de l'intégration de la vaccination dans le calendrier d'immunisation. [115]

Les résultats exploités dans ce modèle est tirées de 4 expériences.

Le principe de ce modèle utilisé est de calculer le nombre des cas ayant l'infection et le nombre des cas qu'on pourrait prévenir en cas de vaccination par gardasil.

L'expérience regroupent 370000 sujets féminines, âgée de 14 ans, avec une couverture vaccinale de 80%

Les résultats obtenus : [115]

- le nombre des sujets atteint de l'infection lors d'une stratégie de dépistage seulement est de l'ordre de 3464

- le nombre des sujets atteint de l'infection lors d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre de 969

En analysant les résultats obtenus lors d'une stratégie de dépistage seul à celles obtenu par le dépistage suivi de la vaccination, On remarquant que l'utilisation de dépistage suivi par la vaccination permet de diminuer le nombre des cas d'une proportion de 72%. [115]

- concernant CIN2 et CIN3, la proportion de cas prévenues par l'utilisation d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre de 54%,

- concernant CIN1, la proportion de cas prévenues par l'utilisation d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre 27%

Concernant CAE, la proportion de cas prévenues par l'utilisation d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre 65% [115]

Les résultats obtenus pour une mono infection soit pour HPV6, HPV11, HPV16, HPV18 : [115]

- Concernant les cancers invasifs, la proportion de cas prévenues par l'utilisation d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre 60%
- Concernant CIN2 et CIN3, la proportion de cas prévenues par l'utilisation d'une stratégie de dépistage, suivi par la vaccination est de l'ordre. [115]

En analysant des données précédent on conclu à l'impact positif de la vaccination sur la réduction des différents affections épithéliales génitales chez les femmes.

Une autre étude française montre que si ces taux de protection contre les papillomavirus obtenus par la vaccination de 80% de la population sont élevés, ils sont encore faibles si la vaccination ne concerne que 30% de la population. [115]



Deuxième partie :
Etude pratique



I. Matériel et méthode

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes marocaines, avec un taux d'incidence annuelle à l'ordre de 3 300 et un taux de mortalité de l'ordre de 2 500.

D'après les études, l'apparition d'un CCU est fortement corrélée à l'infection active par les papillomavirus et principalement HPV16, HPV18.

2 vaccins préventifs contre les HPV à haut risque sont présents dans le marché international, Ils ont démontré une immunogénicité et une efficacité et un taux de sécurité élevée.

L'identification des obstacles à la vaccination contre les papillomavirus chez les volontaires est le but primordial de notre étude ainsi que la détermination des proportions des gens acceptent le vaccin, en utilisant une étude descriptive transversale basée sur un questionnaire.

1 La Sélection des participants

Les cibles de notre étude sont, les professionnels de santé ayant une adresse mail valide.

Dans un total de 49 questionnaires.

2 La création d'un sondage

Le questionnaire contient 7 questions à réponse fermée, à fin d'identifier les différents paramètres suivants:

- les Caractéristiques des participants : occurrence du cancer au sein des familles.
- les Connaissances des professionnelles de la santé : les informations concernant les papillomavirus et de la vaccination anti papillomavirus humains.
- l'Identification des intentions de vaccination et des obstacles à la vaccination.

3 Le Déroulement de l'enquête :

L'enquête été ouvert dés novembre 2022 à février 2023.

Un questionnaire a été remis aux professionnels de santé. Ils ont rempli un questionnaire en ligne.

4- La collecte des données et l'analyse statistique :

Pour faciliter et accélérer la saisie des réponses et contacter davantage des professionnels de la santé, nous avons utilisé le logiciel Google Forms pour élaborer un formulaire en ligne.

Pendant que les professionnels de la santé répondent aux questions, les données sont récupéré dans Google Sheets puis converties en une feuille de calcul, puis ces statistiques sont transformées sur des graphes.

5- Diffusion :

Le questionnaire a également été distribué à des groupes des professionnels de santé sur les réseaux sociaux, WhatsApp et Facebook..

6- Ethique :

Les données collectées étaient anonymes

II. Résultats

1. Analyse descriptive :

1.1. Caractéristiques de la population :

Présence des patients atteints de cancer dans la famille :

61% des professionnels de la santé interrogés ont déclaré avoir des antécédents familiaux de cancer

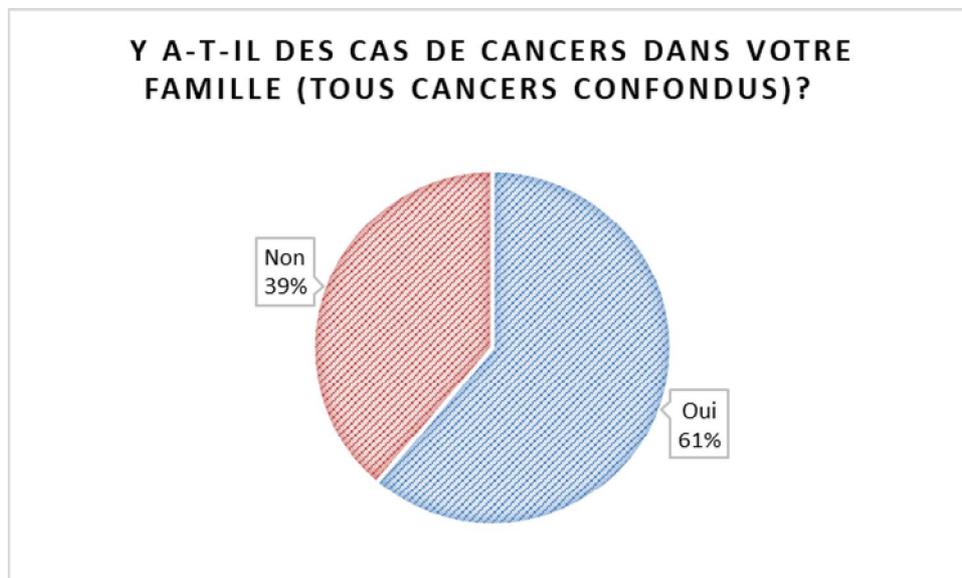


Figure 14: Les antécédents familiaux de cancer

1.2. Connaissances des professionnels de santé :

- 94% des professionnels de santé questionnés montrent qu'ils ont des informations concernant les papillomavirus

- 90% des participants ont évoqués que l'infection aux HPV peuvent se développer et donner un CCU.

- 61% des professionnels de santé questionnés avaient une idée sur l'introduction du vaccin contre les papillomavirus dans le calendrier national de vaccination du Maroc.

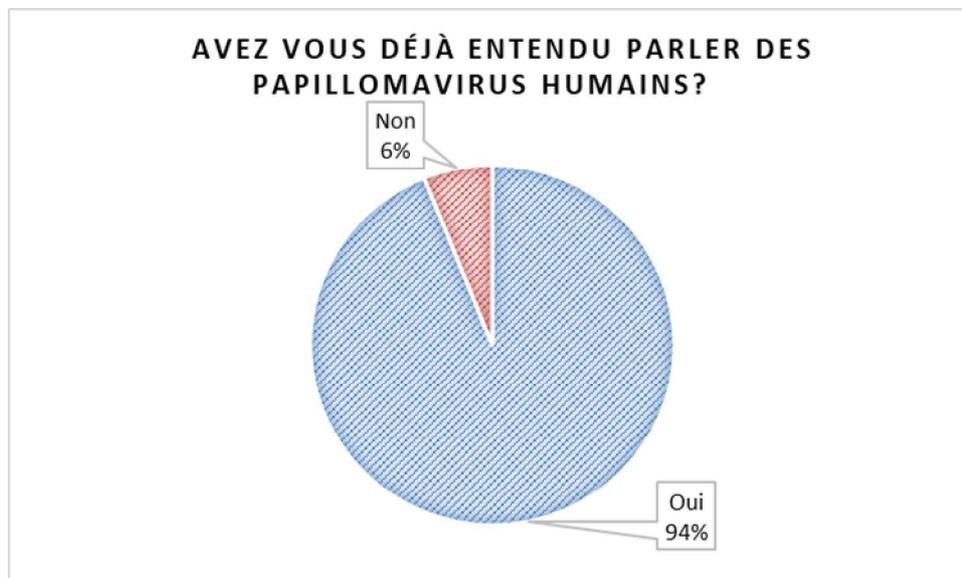


Figure 15: Les Connaissances général concernant les papillomavirus humains

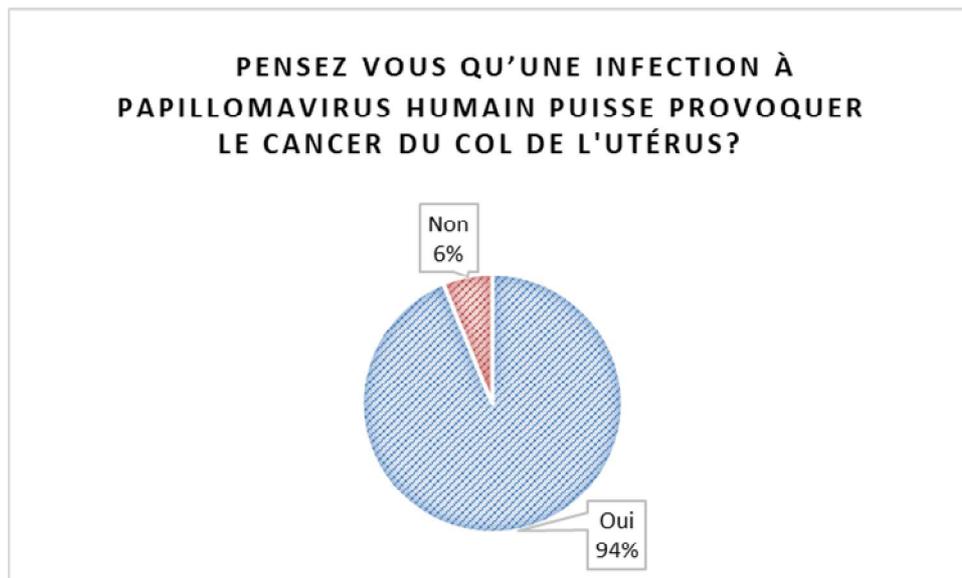


Figure 16: Les Connaissances concernant les papillomavirus et leur développement en cancer

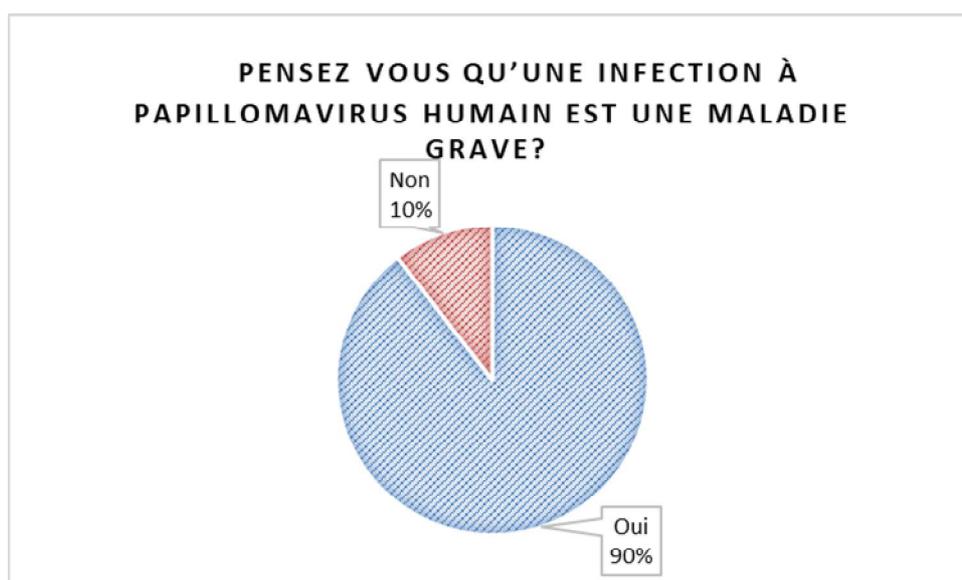


Figure 17: Les Connaissances concernant les papillomavirus et leur développement en maladie grave

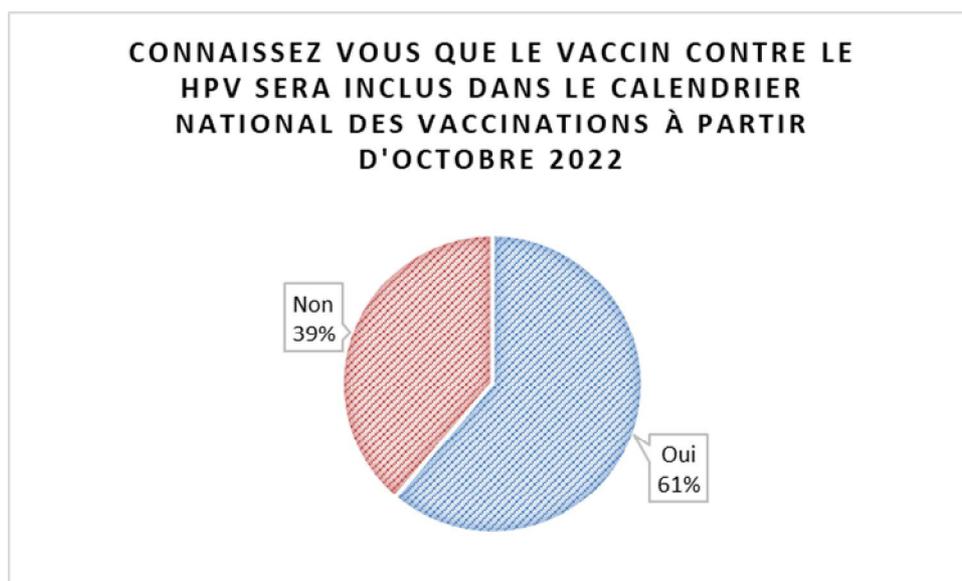


Figure 18: La Connaissances du vaccin anti papillomavirus et leur introduction dans le calendrier vaccinal marocain

1.3. Intention vaccinale et identification des freins à la vaccination dans le cas d'un refus de vaccination :

-16% des professionnels de santé n'ont pas répondu à la question concernant l'intention vaccinale.

-53% des participants ont acceptés de vacciner leurs filles par le vaccin anti papillomavirus.

-31% des participants sont contre cette vaccination.

Les causes les plus marquées de ce refus de vaccin sont:

-29% concernant le manque des données a propos de vaccin recommandée

-17% concernant les évènements indésirables

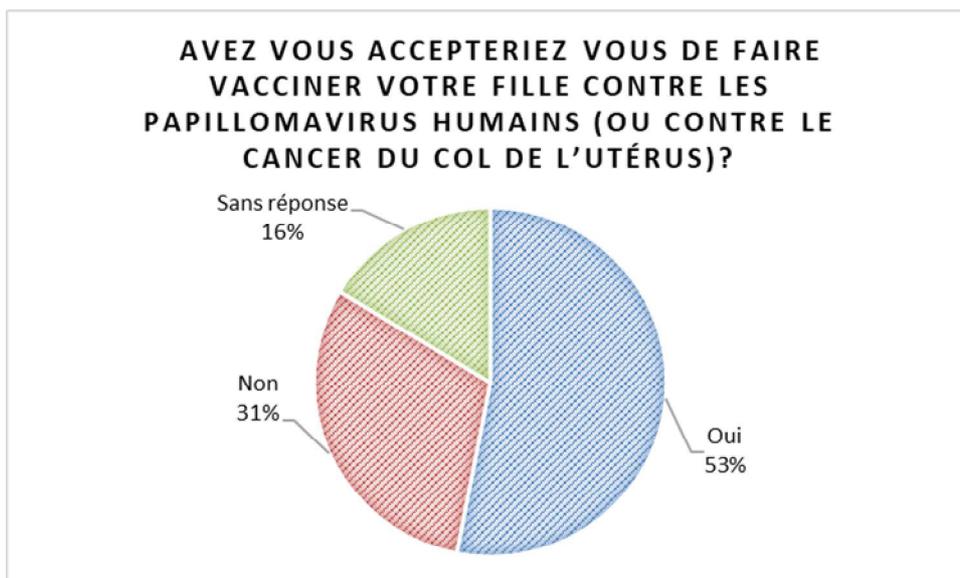


Figure 19: L'intention vaccinale des participants

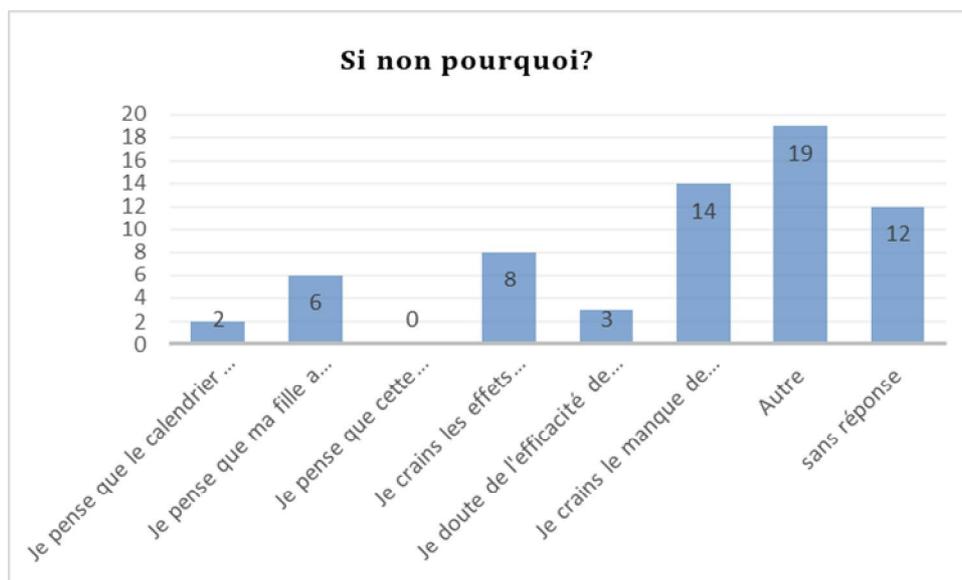


Figure 20: Les causes de refus de la vaccination anti papillomavirus

III. Discussion

La collecte des informations été rapide, en effet l'exploitation d'un questionnaire en ligne est apparue comme outil de collecte conforme à nos but de recherche.

Dans certaines questionnaires, une questionne n'a pas eu une réponse, cette question concerne l'intention vaccinale, 16% des personelles de santés n'ont pas répondu à cette questionne.

Cette proportion de manque de réponse peuvent être due à son caractère fermée, qui ne laisse pas la possibilité aux participants à d'autres choix, par exemple certains entre eux peut l'accepter avec le temps.

Les limites retrouvées dans cette étude sont :

- l'adhésion faible des professionnelles de santé à la participation à l'enquête
- la méthode utilisée repose sur une adhésion volontaire, n'est pas randomisée, en effet on ne peut pas conclure que les personnes qui n'ont pas participés à l'enquête qu'ils ont contre la vaccination

La proportion de l'acceptabilité de la vaccination est de l'ordre de 53% chez les professionnelles de santé questionner, en effet presque la moitié des volontaires acceptent de vacciner leurs filles

En comparant les résultats obtenus dans cette étude avec ceux internationales, ils restent acceptable

La cause possible de notre proportion moyen d'acceptabilité du vaccin est le faible nombre des participants, on comparaison aux études internationales

Parmi les freines de la vaccination contre les papillomavirus, on à proposée certaines, qui sont groupés dans la dernier question

Les freines classées en premier sont :

- le manque des données concernant les vaccins recommandés
- les événements indésirables

Ces résultats sont cohérents avec ceux trouvés dans les études internationales, alors que ces craintes n'ont aucune présence dans la réalité, mais en peuvent justifier l'inquiétude des participants concernant tous les nouveaux vaccins par le fait d'introduire un agent pathogène à l'individu en bonne santé peut être préoccupant. Alors que plus de dix-huit ans que l'AMM du premier vaccin exploitée contre HPV été obtenu.

Concernant notre étude, Les autres causes de refus de la vaccination ayant des proportions différentes, le fait de la charge du calendrier des vaccinations, l'ignorance de risque de survenue du CCU et l'ignorance de l'efficacité vaccinal.



Conclusion



Dans le monde, les papillomavirus représentent l'infection sexuellement transmissible la plus répandue.

Le carcinome utérin représente un vrai problème de santé publique en vue de l'augmentation annuelle des nombres des décès et de nouveaux cas infectés.

Le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale mettra en place une mesure nationale de prévention à partir du 12 octobre 2022 pour réduire l'incidence des lésions génitales précancéreuses et du cancer du col de l'utérus, vers l'objectif progressif d'atteindre la couverture vaccinale la plus élevée en 2025.

Dans la protection du cancer de col de l'utérus, l'efficacité de vaccin quadrivalent et bivalent contre les papillomavirus est justifiée par plusieurs études et surtout pour les filles qui n'ont jamais été exposées au virus.

Le vaccin est bien toléré, en raison de la rareté des évènements secondaires liés à ce vaccin, La survenue d'une maladie auto immune post-vaccinale est probablement due au simple hasard, car aucune relation causale n'a été prouvée.

La vaccination contre les papillomavirus humains se trouve face à divers obstacles corrélés aux parents des filles qui doivent être concernées par le vaccin, Les principales obstacles révélées dans notre propre étude sont: le manque des données concernant le vaccin recommander ainsi que les évènements secondaires, La prise en compte de cela semble essentielle pour accroître la confiance des parents et pour avoir un taux de couverture vaccinale suffisants.

Pour surmonter ces obstacles, les parents doivent être bien informés sur la gravité de ne pas vacciner leurs filles à travers des arguments tirées par les divers études déjà faites en utilisent des moyens de communications médiatisées.

La vaccination anti papillomavirus corrélées au dépistage précoces s'eurent les moyens essentiels pour combattre le CCU au niveau national.



Résumés



Résumé

Titre: La vaccination Anti Papillomavirus humains: Caractéristiques, leur place dans l'arsenal vaccinal marocain

Auteur: BEN MOULOUD Hassnae

Directeur de thèse: Pr.BOUATIA Mustapha

Mots clés: Cancer-Col de l'utérus-Vaccin-Les papillomavirus-Perception vaccinale

Cette thèse comprend d'abord une partie théorique portant sur les informations générales concernant papillomavirus humain (HPV) responsable de cancer de l'utérus (CCU) et la vaccination contre l'HPV.

Dans le monde, l'incidence annuelle des CCU est de l'ordre de 570000. Les données épidémiologique marocains montrent un classement deuxième du CCU parmi les cancers les plus répandus chez les femmes.

L'exploitation du pouvoir de l'auto assemblage spontanées des protéines L1 de la capsidie en pseudo particules viral a permis le développement des vaccins contre HPV dans le cadre du programme gouvernemental 2021-2026 et le plan national de protection et de contrôle du cancer 2020-2029, spécifiquement les mesures relatives à la concrétisation de l'engagement de notre pays dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus, le ministère de la santé a décidé d'introduire le vaccin contre le papillomavirus humains dans le calendrier national de vaccination à partir de 12 octobre 2022.

La vaccination anti papillomavirus concerne les filles de 11 ans selon un schéma en deux doses. 6 mois d'intervalle. Le vaccin utilisé est tétravalent : Gardasil

En ce qui concerne la partie pratique, nous avons mené une enquête auprès de 49 marocains, qui nous a permis de dire que le niveau de connaissance des marocains sur le cancer du col de l'utérus est très faible alors que la prévalence des infections par le papillomavirus provoquant le cancer du col de l'utérus est élevée. Par conséquent, nous soulignons la nécessité de la sensibilisation des citoyens et du corps médical au risque des infections par le papillomavirus et de l'importance de la vaccination Anti papillomavirus

Abstract

Title: Anti human papillomavirus vaccination: characteristics, their place in the moroccan vaccine arsenal

Author : BEN MOULOUD Hassnae

Supervisor: Pr.BOUATIA Mustapha

Keywords : Cancer - cervix - Vaccine – The papillomavirus - Vaccine perception

First of all, This thesis includes a theoretical part on general information about human papillomavirus (HPV) responsible for uterine cancer (CCU) and vaccination against HPV.

Worldwide, the annual incidence of UCC is around 570,000. Moroccan epidemiological data show a second ranking of CCU among the most responded cancers in women.

Harnessing the power of spontaneous self-assembly of capsid L1 proteins into viral pseudo particles allows the development of HPV vaccines

As part of the government's 2021-2026 agenda and the 2020-2029 National Plan for Cancer Protection and Control, specifically measures to implement our country's commitment to fight cervical cancer, the Ministry of Health has decided to introduce the human papillomavirus vaccine into the national vaccination schedule from October 12, 2022.

The anti-papillomavirus vaccination concerns 11-year-old girls in a two-dose regimen. 6 months apart. The vaccine used is tetravalent: Gardasil

Finally, a practical part, we conducted a survey among 49 Moroccans which allowed us to say that the level of knowledge of Moroccans on cervical cancer is very low while the prevalence of HPV infections and cervical cancer is high. Therefore, we emphasize the need to raise the awareness of citizens and the medical profession about the risk of HPV infections and the importance of HPV vaccination.

ملخص

العنوان: التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري: خصائصه وموقعه ضمن البرنامج الوطني للتلقيح

المؤلف: بنمولود حسناء

مدير الأطروحة: الأستاذ بوعطية مصطفى

الكلمات الأساسية: السرطان - عنق الرحم - لقاح - الورم الحليمي - التصور حول اللقاح

تتحدث هذه الأطروحة أولاً عن ماهو متعلق نظرياً بالعموميات حول فيروس الورم الحليمي واللقاح المضاد لفيروس الورم الحليمي. بحيث أكدت دراسات علمية أن عدوى فيروس الورم الحليمي البشري و سرطان عنق الرحم يصيبا حوالي 570.000 امرأة في جميع أنحاء العالم كل عام.بحيث في المغرب تمثل نسبة % 13.3 من جميع أنواع السرطان لدى النساء وهي تشكل ثاني أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين النساء بعد سرطان الثدي اكتشف الباحثون أن لدى بروتين القفيصة الفيروسي الرئيسي القدرة على التجمع الذاتي تلقائياً في جزيئات فيروسية زائفة وهي تعتبر "جزيئات شبيهة بالفيروس " . هذه الأخيرة قادرة على تحفيز إنتاج عيارات عالية من الأجسام المضادة المحددة ، مما يسمح لها بتحييد فيروس الورم الحليمي البشري المستهدف.

في إطار الخطة الوطنية للوقاية من السرطان ومكافحته 2029/2020 والبرنامج الحكومي 2026/2021 ، لا سيما التدابير المتعلقة بتنفيذ التزام بلادنا بمكافحة سرطان عنق الرحم ،قررت وزارة الصحة والحماية الاجتماعية إدخال اللقاح ضد فيروس الورم الحليمي البشري في البرنامج الوطني للتلقيح ابتداء من 12 أكتوبر 2022

التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري يخص الفتيات في سن 11 عاماً وفقاً لجدول التطعيم المكون من جرعتين ؛ 6 أشهر متباعدة. اللقاح المستخدم رباعي التكافؤ "غارداسيل"

أخيراً ، من الناحية التطبيقية ، أجرينا دراسة ضمت 49 مغربياً مما سمح لنا بالقول أن مستوى معرفة المغاربة بسرطان عنق الرحم منخفض جداً في حين أن انتشار العدوى بفيروس الورم الحليمي وسرطان عنق الرحم مرتفع. لذلك نؤكد على ضرورة توعية المواطنين والمهين الطبية بخطر الإصابة بعدوى فيروس الورم الحليمي وأهمية التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي



Annexes



ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé
et de la Protection Sociale

Le Ministre



المملكة المغربية
+٠XHAΞ+ I HCYΘΞΘ
وزارة الصحة والحماية الاجتماعية
+٠C٠L٠O٠O+ I +A٠O٠Ξ A :XO٠X ٠٠C٠I
الوزير
٠C٠L٠O٠O

Circulaire DP-19/2022N°: 87 / 19

- 6 OCT. 2022

Mesdames et Messieurs les Directeurs Régionaux de la Santé
et de la Protection Sociale

Objet : Introduction du vaccin contre le Papillomavirus Humains (HPV) dans le Calendrier National de Vaccination.

Dans le cadre du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer 2020-2029 et du Programme Gouvernemental 2021-2026, particulièrement les mesures relatives à la concrétisation de l'engagement de notre pays dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus (CCU), le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale a décidé d'introduire le vaccin contre le Papillomavirus Humains (HPV) dans le Calendrier National de Vaccination à partir de 12 octobre 2022.

Cette introduction s'aligne avec les objectifs de la stratégie de vaccination de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'élimination du CCU en tant que problème de santé publique et des recommandations du Comité National Technique et Scientifique Consultatif de Vaccination émises en 2010 et confirmées en 2022 approuvant la pertinence de la vaccination contre le HPV.

L'objectif de la vaccination contre le HPV est de réduire la survenue de lésions précancéreuses génitales et à terme des cancers du col de l'utérus avec un objectif progressif qui vise à atteindre en 2025 un taux de couverture vaccinale dépassant 90% de la population ciblée.

La vaccination contre le HPV concerne les filles âgées de 11 ans, selon un schéma vaccinal de 2 doses; à 6 mois d'intervalle. Le vaccin utilisé est un quadrivalent, en présentation mono dose et qui doit être conservé entre + 2 et + 8 °C et dont une fiche technique ci jointe à la présente directive explique les modalités d'emploi.

Cette vaccination aura lieu sous forme de campagne de vaccination en deux passages espacés de 6 mois au niveau de tous les Etablissements de Soins de Santé Primaire (ESSP) en mode fixe et mobile.

En vue de garantir l'introduction de ce vaccin avec succès, un plan national d'introduction du vaccin et un guide pratique ont été élaborés. Des sessions de formation des formateurs sur les différents aspects techniques et programmatiques ont été organisées au profit des professionnels de santé impliqués dans cette vaccination.

.../.../87/19



Aussi, l'encadrement et le suivi étroit de toutes les étapes d'introduction s'avèrent un impératif à tous les niveaux décisionnels. Dans ce cadre, les Directeurs Régionaux de la Santé et les Délégués du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale aux Préfectures et Provinces sont appelés à veiller spécifiquement à ce qui suit :

- Etablir une planification et une programmation locale de l'opération de vaccination et ce en étroite collaboration avec l'ensemble des partenaires.
- Veiller à la formation des professionnels de santé impliqués dans cette vaccination sur les aspects techniques et organisationnels de la campagne de vaccination selon les directives nationales.
- Assurer une coordination optimale avec les services du Ministère de l'Education Nationale, du Préscolaire et des Sports pour permettre aux filles scolarisées l'accès à la vaccination dans des conditions favorables.
- Accompagner et superviser les équipes en charge de la vaccination.
- Mettre en place une organisation optimale et fluide au niveau des ESSP tout en veillant à l'application des mesures d'hygiène et de distanciation physique ;
- Assurer au niveau des ESSP, la disponibilité des trousse d'urgence et l'aménagement d'un espace d'observation après la vaccination.
- Veiller au renseignement quotidien des données sur les réalisations des séances de vaccination selon le système d'information mis en place.
- Assurer la déclaration des événements indésirables suite à la vaccination (selon la procédure en vigueur), au Centre AntiPoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

Eu égard à ce qui précède, je vous demande de veiller à l'exécution des termes de cette circulaire et d'en assurer une large diffusion. *AM on*

Ministre de la Santé
et de la Protection Sociale

Khalid AIT TALEB

Ampliations :

- Monsieur le Secrétaire Général du Ministère la Santé et de la Protection Sociale.
- Monsieur l'Inspecteur Général du Ministère la Santé et de la Protection Sociale.
- Madame et Messieurs les Directeurs de l'Administration Centrale.
- Madame et Messieurs les Directeurs des Centres, Instituts et Ecole relavant du Ministère la Santé et de la Protection Sociale.



ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
et de la Protection Sociale



المملكة المغربية
وزارة الصحة والحماية الاجتماعية
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ

Programme National d'Immunisation

Introduction du vaccin contre le HPV dans le calendrier national d'immunisation

Fiche technique du Vaccin GARDASIL®

Dénomination	GARDASIL® [Vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain HPV (types 6, 11, 16, 18)]
Forme pharmaceutique et Présentation	<ul style="list-style-type: none"> - Boîte de dix flacons mono- doses de 0,5 mL - Vaccin avec pastille de control de la température (PCV). - Liquide prêt à l'emploi
Description	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension préparée à partir des particules pseudo-virales (VLP) hautement purifiées de la capsid majeure recombinante (LI) protéine des HPV de types 6, 11, 16 et 18 - Préparation stérile pour administration intramusculaire.
Composition	<p>Chaque dose de 0,5 ml contient environ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 mcg de protéine LI HPV 6, 40 mcg de protéine LI HPV 11, 40 mcg de protéine LIHPV 16, et 20 mcg de protéine LIHPV 18. - 225 mcg d'aluminium (sous forme d'aluminium amorphe adjuvant sulfate d'hydroxyphosphate), - 9,56 mg de chlorure de sodium, 0,78 mg de L-histidine, 50 mcg de polysorbate 80, 35 mcg de borate de sodium et eau pour injection. - Le produit ne contient pas de conservateur ou antibiotiques.
Mode de conservation et de transport	<ul style="list-style-type: none"> - Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C - Ne pas congeler. - Protéger à l'abri la lumière.
Principales Indication	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention des lésions génitales précancéreuses du col de l'utérus et du cancer du col de l'utérus dus à certains types oncogènes du Papulomavirus (HPV). <p>Actuellement le vaccination concerne les filles âgées de 11 ans</p>
Schéma de vaccination	<ul style="list-style-type: none"> - 2 doses de 0,5 mL à 6 mois d'intervalle au minimum
Préparation	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifier la date d'utilisation et la PCV de chaque flacon avant utilisation.



	<ul style="list-style-type: none"> - Inspecter visuellement la solution à la recherche des particules et sa décoloration avant l'administration. Ne pas utiliser le produit si des particules sont présentes ou s'il semble décoloré. - En cas de congélation appliquer le test d'agitation. - Le vaccin doit être utilisé tel que fourni ; aucune dilution ou reconstitution n'est nécessaire. - Bien agiter avant de servir : Une agitation vigoureuse juste avant l'administration est nécessaire pour maintenir la suspension du vaccin, après une bonne agitation, GARDASIL est un liquide blanc trouble. - Retirer la dose de 0,5 ml de vaccin du flacon mono dose à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles exemptes de conservateurs, antiseptiques et détergents. Une fois le flacon mono-dose est entamé, le vaccin retiré doit être utilisé rapidement et le flacon doit être jeté.
Administration	<ul style="list-style-type: none"> - Par voie intramusculaire dans la région deltoïde (partie supérieure du bras) ou dans la zone antéro-latérale supérieure de la cuisse. - GARDASIL ne doit pas être injecté par voie intra vasculaire, sous-cutanée et intradermique
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin. - Les filles qui ont développé des symptômes indiquant une hypersensibilité après avoir reçu une dose de GARDASIL ne devraient pas recevoir les deuxièmes doses de GARDASIL. - La vaccination chez les filles présentant une maladie fébrile aigue (température corporelle supérieur à 38,5 °c) doit être reporter jusqu'à ce que les filles soient apyrétiques.
Effets indésirables post vaccinaux (EIPV) Les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Au niveau du site d'injection : <ul style="list-style-type: none"> • Douleur • Gonflement • Érythème • Ecchymoses • Prurit - Systémiques : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre
Précaution d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Par mesure de précaution, une période d'observation de 15min doit être assurée après la vaccination. - Veiller à la disponibilité du traitement médicale approprié en cas de réaction allergique.



Qla perception du vaccin HPV (anti papillomavirus) au Maroc " الورم الحليم "

Cette enquête rentre dans le cadre d'une thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie. Elle a pour objet KOfif d'évaluer le degré de connaissance en vaccin contre le HPV qui sera inclus dans le calendrier national des vaccinations à partir d'octobre 2022

Merci de vouloir participer à cette enquête qui ne prendra que quelques minutes de votre temps.

Toutes vos réponses sont personnelles et confidentielles.

*** Indique une question obligatoire**

1. Y a-t-il des cas de cancers dans votre famille (tous cancers confondus)? *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 Non

2. Avez vous déjà entendu parler des papillomavirus humains? *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 Non

3. Pensez vous qu'une infection à papillomavirus humain puisse provoquer le cancer du col de l'utérus? *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 Non

4. Pensez vous qu'une infection à papillomavirus humain est une maladie grave? *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 Non

5. connaissez vous que le vaccin contre le HPV sera inclus dans le calendrier national des vaccinations à partir d'octobre 2022 *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 Non

6. Avez vous accepteriez vous de faire vacciner votre fille contre les papillomavirus humains (ou contre le cancer du col de l'utérus)? *

Plusieurs réponses possibles.

- oui
 non

7. Si non pourquoi? *

Plusieurs réponses possibles.

- Je pense que le calendrier vaccinal est trop chargé
 Je pense que ma fille a peu de risque d'avoir cette infection
 Je pense que cette infection n'est pas grave
 Je crains les effets secondaires de ce vaccin
 Je doute de l'efficacité de ce vaccin
 Je crains le manque de recul car ce vaccin est récent
 Autre



Bibliographie



- [1] Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
- [2] du registre du Grand Casablanca, R., *année 2005–2007*. Casablanca: Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers, 2012.
- [3] Piñeros, M., et al., *Cancer registration for cancer control in Latin America: a status and progress report*. Revista Panamericana de Salud Pública, 2018. **41**: p. e2.
- [4] Berraho, M., et al., *Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco*. Pan African Medical Journal, 2012. **12**(1).
- [5] Duport, N., *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus*. Etat des connaissances. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2008.
- [6] David, E., et al., *Papillomavirus humain et lupus érythémateux systémique*. La Revue De Médecine Interne, 2021. **42**(7): p. 498-504.
- [7] Riethmuller, D., J.P. Schaal, and C. Mougin, *Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2002. **30**(2): p. 139-146.
- [8] Woodman, C.B., et al., *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study*. Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1831-6.
- [9] Riethmuller, D., J. Schaal, and C. Mougin, *Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain*. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2002. **30**(2): p. 139-146.
- [10] Publique, H.C.d.I.S., *Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles du 28 septembre 2012, 7 p*. Disponible à l'adresse: http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf, 2013.
- [11] Hessamfar, M., *VACCINATIONS*.

- [12] Belglaiaa, E. and C. Mougin, *Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc*. Bulletin du Cancer, 2019. **106**(11): p. 1008-1022.
- [13] Modis, Y., B.L. Trus, and S.C. Harrison, *Atomic model of the papillomavirus capsid*. The EMBO journal, 2002. **21**(18): p. 4754-4762.
- [14] Mougin, C., M. Nicolier, and A.-Z. Decrion-Barthod, *HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse*. Revue Francophone des Laboratoires, 2008. **2008**(405): p. 35-42.
- [15] de Villiers, E.M., et al., *Classification of papillomaviruses*. Virology, 2004. **324**(1): p. 17-27.
- [16] Rolland, M., *Analyse des obstacles rencontrés par les femmes dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin lors d'une enquête qualitative réalisée à Brest de juin à septembre 2014*. Mémoire de sage-femme. Ecole de sages-femmes de Brest, 2015. **39**.
- [17] Segondy, M., *Classification des papillomavirus (HPV)*. Revue Francophone des Laboratoires, 2008. **2008**(405): p. 23-25.
- [18] Muñoz, N., et al., *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/1-10.
- [19] Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. The Journal of pathology, 1999. **189**(1): p. 12-19.
- [20] Monsonogo, J. and J. Monsonogo, *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus / sous la direction de Joseph Monsonogo*. 2007, Paris Berlin Heidelberg [etc: Springer.
- [21] Doorbar, J., *The papillomavirus life cycle*. Journal of clinical virology, 2005. **32**: p. 7-15.
- [22] Monsonogo, J., *Pathogénèse cellulaire et moléculaire du cancer du col*. Contraception, fertilité, sexualité (1991), 1995. **23**(12): p. 731-740.

- [23] Denis, F., S. Hanz, and S. Alain, *Clairance, persistance et récidence de l'infection à Papillomavirus*. Gynécologie obstétrique & fertilité, 2008. **36**(4): p. 430-440.
- [24] Didier, R., *L'infection à papillomavirus humain : aspects gynécologiques*. Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2010. **13**(1): p. 43-49.
- [25] Oriel, J.D., *Natural history of genital warts*. Br J Vener Dis, 1971. **47**(1): p. 1-13.
- [26] Castellsagué, X., et al., *Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia*. J Infect Dis, 1997. **176**(2): p. 353-61.
- [27] Lauer, C. and F.J. Domino, *HPV Vaccination in Adolescent Females Not Associated with Increased Incidence of Sexually Transmitted Infection*. Family Practice Recertification, 2015. **33**(4).
- [28] Winer, R.L., et al., *Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(3): p. 218-26.
- [29] Burchell, A.N., et al., *Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/52-61.
- [30] Riethmuller, D., J.P. Schaal, and C. Mouglin, *[Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus]*. Gynecol Obstet Fertil, 2002. **30**(2): p. 139-46.
- [31] Franceschi, S., et al., *Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men*. Br J Cancer, 2002. **86**(5): p. 705-11.
- [32] Palefsky, J.M., *HPV infection in men*. Dis Markers, 2007. **23**(4): p. 261-72.
- [33] Kim, S.J., et al., *Effects of infections with five sexually transmitted pathogens on sperm quality*. Clin Exp Reprod Med, 2017. **44**(4): p. 207-213.

- [34] Winer, R.L., et al., *Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(25): p. 2645-2654.
- [35] Elfström, K.M., et al., *Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes*. Eur J Cancer, 2015. **51**(8): p. 950-68.
- [36] Gavillon, N., et al., *Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ?* Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2010. **38**(3): p. 199-204.
- [37] Bouscarat, F., et al., *Verrues génitales (condylomes) externes*. Annales Dermatologie Vénérologie, 2016. **143**: p. 741-745.
- [38] Andrews, E., W.T. Seaman, and J. Webster-Cyriaque, *Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: a role for HPV*. Oral oncology, 2009. **45**(6): p. 486-491.
- [39] D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(19): p. 1944-1956.
- [40] Kreimer, A.R., et al., *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005. **14**(2): p. 467-475.
- [41] Termine, N., et al., *HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007)*. Annals of Oncology, 2008. **19**(10): p. 1681-1690.
- [42] Herrero, R., et al., *Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study*. Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(23): p. 1772-1783.
- [43] Pintos, J., et al., *Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada*. Oral oncology, 2008. **44**(3): p. 242-250.

- [44] Grabar, S., D. Costagliola, and A.-M. Bouvier, *Épidémiologie du cancer de l'an us*. Cancéro digest, 2011.
- [45] Daling, J.R., et al., *Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer*. Cancer, 2004. **101**(2): p. 270-280.
- [46] Giuliano, A.R., G. Anic, and A.G. Nyitray, *Epidemiology and pathology of HPV disease in males*. Gynecologic oncology, 2010. **117**(2): p. S15-S19.
- [47] Farge, G., et al., *Acceptabilité de l'intégration de l'âge dans les recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque par des médecins généralistes et pharmaciens*. Infectious Diseases Now, 2021. **51**(5): p. S122-S123.
- [48] Palefsky, J.M., *HPV infection in men*. Disease markers, 2007. **23**(4): p. 261-272.
- [49] Valérie, D.-H., S. Agnès, and B. Jean-Marie, *Infections cutanéomuqueuses bénignes à papillomavirus*. Médecine thérapeutique / Pédiatrie, 2010. **13**(1): p. 33-42.
- [50] Maglennon, G.A., P. McIntosh, and J. Doorbar, *Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression*. Virology, 2011. **414**(2): p. 153-63.
- [51] Bosch, F.X., et al., *Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia*. Vaccine, 2008. **26 Suppl 10**: p. K1-16.
- [52] Giuliano, A.R., et al., *Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study*. J Infect Dis, 2002. **186**(4): p. 462-9.
- [53] Bosch, F.X., et al., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol, 2002. **55**(4): p. 244-65.
- [54] van Doornum, G.J.J., et al., *Prevalence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners*. Journal of Medical Virology, 1992. **37**(1): p. 13-21.

- [55] Gilkey, M.B., et al., *The Vaccination Confidence Scale: a brief measure of parents' vaccination beliefs*. *Vaccine*, 2014. **32**(47): p. 6259-65.
- [56] Pingali, C., et al., *National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13-17 Years - United States, 2020*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021. **70**(35): p. 1183-1190.
- [57] Giuliano, A.R., G. Anic, and A.G. Nyitray, *Epidemiology and pathology of HPV disease in males*. *Gynecol Oncol*, 2010. **117**(2 Suppl): p. S15-9.
- [58] Carter, J.J., et al., *The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women*. *Journal of Infectious Diseases*, 1996. **174**(5): p. 927-936.
- [59] Wang, S.S., et al., *Seroprevalence of human papillomavirus-16,-18,-31, and-45 in a population-based cohort of 10 000 women in Costa Rica*. *British journal of cancer*, 2003. **89**(7): p. 1248-1254.
- [60] Orozco, J.J., et al., *Humoral immune response recognizes a complex set of epitopes on human papillomavirus type 6 11 capsomers*. *Journal of virology*, 2005. **79**(15): p. 9503-9514.
- [61] Ancelle-Park, R. and B. Autran, *Baldauf*. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Comité Technique Des Vaccinations/Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, 2007.
- [62] de Sanjose, S., et al., *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. *Lancet Oncol*, 2010. **11**(11): p. 1048-56.
- [63] Aubin, F., et al., *Infection à Papillomavirus humains*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007. **134**(1): p. 94-99.
- [64] FEMME, D.D.E.D.S., *Pertinence du dépistage du cancer du col de l'utérus au sein d'un établissement de santé*. 2014.

- [65] Vié le Sage, F. and R. Cohen, *Prévenir les cancers : place de la vaccination Papillomavirus en population générale*. Bulletin du Cancer, 2020. **107**(1): p. 10-20.
- [66] Crosbie, E., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer*. Lancet, 2013. **382**.
- [67] Mouglin, C., B. Bernard, and M. Lab, [*Biology of papillomavirus infections. I. General characteristics*]. Ann Biol Clin (Paris), 1997. **55**(6): p. 555-63.
- [68] Boulanger, J.C., et al., *Épidémiologie de l'infection à HPV*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2004. **32**(3): p. 218-223.
- [69] Dietrich, L., et al. *Vaccination anti-HPV: mise à jour 2019 pour la consultation*. in *Swiss Medical Forum*. 2019.
- [70] Coursaget, P. and A. Touzé, *Immunité anti-HPV et vaccination*. Revue Francophone des Laboratoires, 2008. **2008**(405): p. 67-72.
- [71] Monsonégo, J., *Infections à papillomavirus: état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. 2006: Springer.
- [72] Monsonégo, J., *Emerging issues on HPV infections: From science to practice*. 2006: Karger Medical and Scientific Publishers.
- [73] Monsonégo, J., *Prévention du cancer du col utérin (II): vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux*. La Presse Médicale, 2007. **36**(4, Part 2): p. 640-666.
- [74] Harper, D.M., *Currently approved prophylactic HPV vaccines*. Expert Rev Vaccines, 2009. **8**(12): p. 1663-79.
- [75] Bernichon, E., et al., *Le papillomavirus : implications carcinologiques et mesures préventives*. La Presse Médicale, 2019. **48**(7, Part 1): p. 756-766.
- [76] Lepiller, Q., et al., *Infections à papillomavirus humains et lésions associées*. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2021. **34**(3): p. 122-129.

- [77] Romero, E.S., Z. Salvador, and I.V. Parfois, *Le virus du papillome humain (VPH): Types, causes, symptômes et vaccins*.
- [78] Mathieu, M. and A. Guimezanes, *Vaccination: agression ou protection? Édition Le Muscadier*. 2015.
- [79] Floret, D., *Vaccination*. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2021. **34**(1): p. 12-35.
- [80] de Santé, Haute autorité de santé., *Avis de la Commission de la Transparence Gardasil du 18 avril 2007*.
- [81] Birebent, J., et al., *Impact de la modification d'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur le taux de prescription des vaccins papillomavirus humains en région Midi-Pyrénées*. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2014. **62**(3): p. 195-199.
- [82] Vidal, D., *91ème édition*. 2015, Vidal.
- [83] Haute Autorité de Santé, H.A.S., *CERVARIX (protéine L1 de Papillomavirus humain de type 18 (HPV) (recombinant, ad...)*. 2008: Saint-Denis La Plaine.
- [84] Markowitz, L.E., et al., *Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2014. **63**(Rr-05): p. 1-30.
- [85] Peigue-Lafeuille, H. and D. Floret, *Mise au point sur les recommandations françaises de la vaccination contre les infections à papillomavirus*. Journal des Anti-infectieux, 2012. **14**(1): p. 42-49.
- [86] Cohen, R., I. Hau, and F.V. le Sage, *Interchangeabilité des vaccins*. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2019. **32**(1): p. 51-54.
- [87] Hau, I., F.V. le Sage, and R. Cohen, *L'interchangeabilité des vaccins à l'usage des pharmaciens*. Actualités Pharmaceutiques, 2019. **58**(590): p. 52-54.

- [88] Blin, A., *Prévenir les infections à papillomavirus humains*. Actualités Pharmaceutiques, 2020. **59**(592): p. 53-56.
- [89] de Santé Publique, H.C., *Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Cervarix®*. 20 février 2014 [Internet].[cité 9 oct 2017].
- [90] de Santé Publique, Hauteautorité de santé., *Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains Gardasil®*. 28 Mars 2014 [Internet].[cité 9 oct 2017].
- [91] Lehtinen, M. and J. Dillner, *Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond*. Nat Rev Clin Oncol, 2013. **10**(7): p. 400-10.
- [92] Vanessa, R.-H. and A. Lyon, *LE COMPORTEMENT DES MEDECINS GENERALISTES VIS-A-VIS DU GARDASIL RESULTE-T-IL D'UN CHOIX ECLAIRE?*
- [93] Romanowski, B., et al., *Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years*. Lancet (London, England), 2009. **374**(9706): p. 1975-1985.
- [94] Heard, I. and D. Floret, *Vaccins contre les papillomavirus humains (HPV)- Dernières recommandations du Haut conseil de la santé publique, et premiers résultats cliniques et virologiques*. médecine/sciences, 2013. **29**(12): p. 1161-1166.
- [95] Haute Autorité de Santé, H.A.S., *CERVARIX (protéine L1 de Papillomavirus humain de type 18 (HPV) (recombinant, ad...)*. 2012: Saint-Denis La Plaine.
- [96] de Carvalho, N.S., et al., *Vaccinating against HPV: physicians' and medical students' point of view*. Vaccine, 2009. **27**(20): p. 2637-2640.
- [97] Schiller, J.T. and M. Müller, *Next generation prophylactic human papillomavirus vaccines*. Lancet Oncol, 2015. **16**(5): p. e217-25.

- [98] Saraiya, M., et al., *US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines*. J Natl Cancer Inst, 2015. **107**(6): p. djv086.
- [99] publique, H.C.d.l.s., *Avis relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23ans*. 2010.
- [100] Haute Autorité de Santé, H.A.S., *GARDASIL (vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé)*. 2012: Saint-Denis La Plaine.
- [101] Malagón, T., et al., *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2012. **12**(10): p. 781-789.
- [102] Deléré, Y., et al., *The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(35-36): p. 584-91.
- [103] De Vincenzo, R., et al., *Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination*. Int J Womens Health, 2014. **6**: p. 999-1010.
- [104] mondiale de la Santé, O. and W.H. Organization, *Weekly Epidemiological Record, 2017, vol. 92, 28 [full issue]*. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2017. **92**(28): p. 393-404.
- [105] Alperovitch, A., et al., *ANSM/CNAMTS–Vaccin anti-HPV et risque de maladies auto-immunes: étude pharmacoépidémiologique*. Rapport final, septembre, 2015.
- [106] Andrews, N., J. Stowe, and E. Miller, *No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: a self-controlled case-series study in England*. Vaccine, 2017. **35**(13): p. 1729-1732.
- [107] Vukusic, S., C. Lebrun-Fréney, and G. français des recommandations Grossesse, *Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques: grossesse et sclérose en plaques*. Pratique Neurologique-FMC, 2022. **13**(3): p. 146-161.
- [108] BERNARD, M., et al., *COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE*.

- [109] De Sanjose, S., et al., *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. *The lancet oncology*, 2010. **11**(11): p. 1048-1056.
- [110] Pharmaciens, P., et al., *Bulletin de Pharmacovigilance de Basse Normandie*. *Bulletin de Pharmacovigilance*, 2009(11).
- [111] Gruslin, A., et al., *Immunisation pendant la grossesse*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2009. **31**(11): p. 1093-1101.
- [112] Varlet, E., M. Bernier, and P. Thibaut, *La vaccination de la femme avant la grossesse et pendant la grossesse*. *Rev Med Brux*, 2016. **37**: p. 269-73.
- [113] Hanslik, T., et al., *Vaccinations chez les patients ayant une maladie systémique*. *La Presse Médicale*, 2009. **38**(2): p. 235-242.
- [114] Circulaire DP-19/2022N°: 87/19 introduction du vaccin contre le Papillomavirus Humains (HPV) dans le calendrier National de Vaccination.
- [115] Riethmuller, D., Prétet, J. L., Denis, F., Aubin, F., Pradat, P., Clavel, C., ... & Mougin, C. (2009). Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 38(5), 389-395.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قسم الصيدلي العظيم

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 055

سنة : 2023

التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري: خصائصه وموقعه ضمن البرنامج الوطني للتلقيح

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2023/ /

من طرف

السيدة حسناء بنمولود

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : السرطان؛ عنق الرحم؛ لقاح؛ الورم الحليمي؛ التصور حول اللقاح

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة
مديرة الأطروحة
عضو
عضو

السيد جواد الحارثي
أستاذ في الكيمياء العلاجية
السيد مصطفى بوعطية
أستاذ في الكيمياء التحليلية
السيدة ياسمينة التداوي
أستاذة في الصيدلة السريرية
السيدة سميرة السراكي
أستاذة في علم الصيدلة