



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2020

Thèse N° 227

Dépistage et génotypage du papillomavirus humain dans la région de Beni Mellal

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/12/2020

PAR

Mlle. **Ilham LEMKADMI**

Née Le 10 MAI 1991 à Kasbat Tadla

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Papillomavirus humain - Dépistage - Génotypage.

JURY

Mr. **L. BOUKHANI**

Professeur de Gynécologie-obstétrique

PRESIDENT

Mr. **S. ZOUHAIR**

Professeur de Microbiologie-virologie

RAPPORTEUR

Mme. **L. ARSALANE**

Professeur de Microbiologie-virologie

Mme. **H. RAIS**

Professeur d'Anatomie-pathologie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

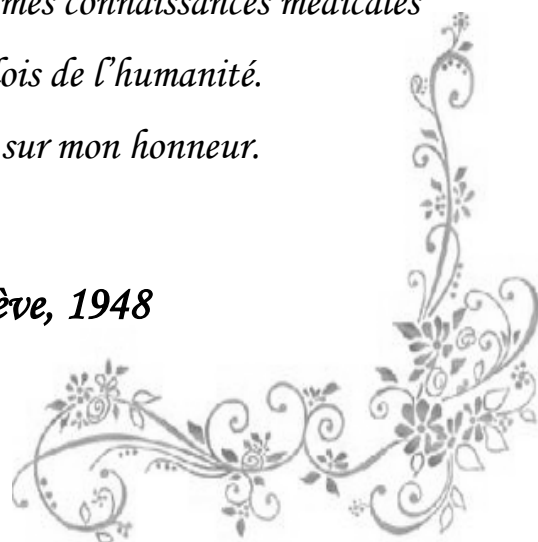
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES

PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUËL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOÛAT Aïcha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOÛSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgieréparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie- mycologie

EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif...✍

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...✍

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,

Le respect, la reconnaissance...✍

Aussi, c'est tout simplement que...✍

Je dédie cette thèse...

A ALLAH

Le tout puissant, le très miséricordieux

Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements,

A Mes très chers Parents : Lahcene ET Hafida

Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A Mes très chères sœurs et chers frères : Nidal, Soukaina,

Fatima Ezzahrae, Oussama et Kacem.

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi Je vous aime.

A LA MEMOIRE DE MA PETITE SŒUR IKRAM

J'aurais aimé que tu sois là mais dieu a voulu autrement, j'espère que tu sois fier de moi là où tu es Que ton âme repose en paix ma chérie

*A Mes tantes Hanane, Zahra ,Atika ,Malika,Fatouma
Vos prières m'ont toujours été d'un soutien remarquable.*

*Je vous dédie ce
Travail en espérant que Dieu le tout puissant vous procure santé et
longévité.*

*A Mes oncles Mohammed et Moustapha
Merci de m'avez aimé et soutenez, vous n'êtes jamais comme les autres
J'espère que vous soyez fiers de moi Je vous dédie ce travail.*

*A toute ma grande famille LEMKADMI et CHARIF
Avec toute mon affection et mon respect.*

*A MES MEILLEURS AMIS MARYAMA,CHAEMAE et SOUHAILA.
Que tous les polycopies et grands bouquins que nous avons feuilleté
pendant des heures, jusqu'à réveiller nos sciatalgies, puissent être le fruit
de connaissances médicales inédites et d'un grand savoir au profit de nos
malades. Nos sourires et nos colères, nos motivations et nos déprimés, nos
gaietés et nos déceptions constitueront à jamais mes plus belles années
universitaires. Merci d'avoir toujours été présents, et de m'avoir très
souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long
parcours. Merci de me comprendre autant et de partager mes soucis, mes
craintes, et mes ambitions. Je vous remercie pour tout ce que vous m'as
apporté. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité
reste éternelle.*

A MES CHÈRES AMIES : Layla, Sadia, Douha, Rime, Hassna, et Safaa.
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées Je vous dédie ce travail et je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur : des complices et des amies

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de les citer Je vous dédie ce travail modeste.....



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr. L. BOUKHANNI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.

Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. S. ZOUHAIR

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités de pédagogue, nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. H. RAIS

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez-nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. ARSALANE

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures

- Figure 1** : Arbre phylogénétique des HPV. (9)
- Figure 2** : Classification des principaux papillomes humains basés sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène.
- Figure 3** : Structure de la capside virale des Papillomavirus au microscope électronique
- Figure 4** : Génome du HPV (11)
- Figure 5** : Représentation schématique du génome circulaire d'HPV-16 montrant la localisation des gènes précoces (E : Early) et tardifs (L1 et L2 : late) et celle de la région LCR (long control région).
- Figure 6** : Rôles physiologiques de la protéine p53 .(18)
- Figure 7** : Cycle viral du Papilloma viru
- Figure 8** : Cycle viral des papillomavirus haut risque dans l'épithélium cervical. (16)
- Figure 9** : Réponse immunitaire face au papillomavirus (11)
- Figure 10** : Infection active, clairance, latence et réactivation (11)
- Figure 11** : Activités de l'oncoprotéine E6 et E7.
- Figure 12** : EVOLUTION HISTOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR HPV VERS UN CANCER INVASIF DU COL DE L'UTERUS
- Figure 13** : Conception de VLP, bases de la vaccination contre HPV. (20)
- Figure.14** : Réalisation du frottis cervico-utérine
- Figure 15** : Frottis en milieu liquide
- Figure 16** : Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA)
- Figure 17** : Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA)
- Figure 18** : préparation des ependorff qui contiennent le mix.
- Figure 19** : les différents réactifs utilisés.
- Figure 20** : les ependorff, les réactifs et le chips sont bien placés dans le système hybrispot 12 PCR auto
- Figure 21** : les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA).
- Figure 22** : répartition des spots dans les chips HPV.
- Figure 23** : répartition du nombre total selon les tranches d'âge
- Figure 24** : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique
- Figure 25** : HPV+ selon le niveau socio-économique
- Figure 26** : Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO
- Figure 27** : Répartition des participantes selon la parité
- Figure 28** : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels
- Figure 29** : Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale
- Figure 30** : Répartition des patientes selon la présence du cancer du sein et du col
- Figure 31** : répartition selon la réalisation du FCU.
- Figure 32** : Répartition des résultats du typage
- Figure 33** : répartition des génotypes HPV détectés
- Figure 34** : répartition des génotypes HPV
- Figure 35** : Répartition de HPV par tranche d'âge
- Figure 36** : Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+

Liste des tableaux

Tableau I	: Classification des HPV selon l'IARC, dernière mise à jour 7 avril 2015.
Tableau II	: protéines virales et leurs principales actions(14).
Tableau III	: Types d'HPV et lésions associées.
Tableau IV	: Cancers attribuables aux HPV (8).
Tableau V	: la classification des anomalies cytologiques observées au FCU (système BETHESDA 2001) (22)
Tableau VI	: Répartition du nombre total selon les tranches d'âge
Tableau VII	: Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique
Tableau VIII	: Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique
Tableau IX	: Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO
Tableau X	: Répartition des participantes selon la parité
Tableau XI	: Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels
Tableau XII	: Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale
Tableau XIII	: Répartition des patientes selon la présence du cancer du sein et du col
Tableau XIV	: répartition selon la réalisation du FCU.
Tableau XV	: Répartition des résultats du typage
Tableau XVI	: les différents génotypes détectés
Tableau XVII	: Répartition des résultats du typage par tranche d'âge
Tableau XVIII	: Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+
Tableau XIX	: infection au HPV et âge.
Tableau XX	: infection à papillomavirus humain et statut social.
Tableau XXI	: Contraception orale et infection à papillomavirus humain
Tableau XXII	: infection au HPV et la parité
Tableau XXIII	: Répartition d'infection génitale.
Tableau XXIV	: Nombre de partenaires sexuels et infection HPV
Tableau XXV	: Dépistage et infection à papillomavirus
Tableau XXVI	: Performance diagnostique des tests de dépistage
Tableau XXVII	: Fréquence des infections à papillomavirus humain
Tableau XXVIII	: Fréquence de l'infection à HPV-HR par rapport à l'âge
Tableau XXIX	: Fréquence des infections uniques et multiples dans les différentes études.
Tableau XXX	: Génotypes les plus fréquents dans différentes études.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

HPV	: Papilloma-virus humain
HR-HPV	: Papilloma-virus humain haut risque
CC	: Le cancer du col del'utérus
PCR	: Réaction en chaîne de la polymérase
FCV	: Frottis cervico-vaginal
AND	: Acide désoxyribonucléique
PBS	: Phosphate Buffered Saline / l'eau distillé
HMA	: Hôpital militaire AVICENNE de Marrakech
CO	: Contraceptionorale
FDR	: Facteur derisque
HR	: Hautrisque
BR	: Basrisque
LCR	: Long Control Region/région de régulation non codante
VADS	: Voies aérodigestivessupérieures
VLP	: Pseudo-particules virales /viral like particles
IST	: Infection sexuellementtransmissible
VIH	: Virus d'immunodéficience humain
ORL	: Oto-rhino-laryngologique
JPC	: jonctionpavimento_cylindrique



PLAN



INTRODUCTION	1
RAPPEL ET GENERALITE	4
I. Papillomavirus humain	5
1. Historique	5
2. Classification des papillomavirus humain	5
3. Caractères virologiques.....	8
4. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain	14
5. Oncogenèse virale	21
6. Infections par Papillomavirus et lésions associées	22
7. Prévention des infections à HPV	29
MATERIEL ET METHODES	34
I. Type et cadre d'étude	35
II. Population étudiée	35
III. Phase pré-analytique	35
1. Réalisation des frottis cervicaux vaginaux	36
IV. Phase analytique	38
1. Prétraitement des FCU :(figure 16 et 17).....	38
2. Technique:.....	40
3. Préparation du mix	41
V. Phase post-analytique	43
VI. Modalités de recueil des données	44
RESULTATS	45
I. Caractéristiques de la population étudiée	46
1. L'âge	46
2. Niveau socio-économique.....	46
3. Contraception orale	48
4. Le tabac	49
5. La parité	49
6. Le nombre de partenaires sexuels	50
7. L'infection génitale	51
8. Antécédents de cancer	52
9. Dépistage du Cancer du col de l'utérus par FCU	53
II. Résultats du génotypage	54
1. Résultat global	54
2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype.....	55
3. Répartition des résultats par tranche d'âge	56
4. Résultats selon la présence des facteurs de risque	57
DISCUSSION	59
I. Caractéristiques de la population étudiée	60
1. Age	60

2. Niveau socio-économique	61
3. Papillomavirus et contraception orale.....	62
4. Parité	63
5. Papillomavirus et infection génitale	64
6. HPV et comportement sexuel	64
7. Dépistage	65
II. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus	66
1. Répartition de l'HPV selon le degré de risque de cancer	66
2. Répartition des génotypes selon les tranches d'âge	67
3. Infection Unique/ Multiple	67
4. Génotypes les plus fréquents	68
5. Forces et limites de l'étude.....	70
6. Recommandations	71
CONCLUSION.....	72
ANNEXES.....	74
RESUMES.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	81



INTRODUCTION



L'infection à papillomavirus humain (HPV) continue d'être l'une des infections sexuellement transmissibles les plus courantes dans le monde avec une prévalence mondiale d'environ 11,7%, et cela constitue un grand problème de santé dans le monde entier, en raison de la corrélation avec le cancer du col utérin (CCU), qui représente le quatrième cancer chez les femmes dans le monde (1).

Le cancer du col utérin (CCU) correspond à un carcinome épidermoïde (malpighien) dans 90% des cas et un adénocarcinome dans 10 % des cas. C'est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses appelées lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et adénocarcinome in situ. La lente évolution des lésions précancéreuses permet de dépister ce cancer avant qu'il ne devienne invasif (1).

Plus de 216 génotypes ont été identifiés, Une quinzaine d'entre eux (les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,53, 56, 58, 59, 66, et 68) sont mis en évidence dans les lésions de haut grade et sont considérés comme potentiellement oncogènes ou à haut risque (HR) (15). Le HPV 16 et 18 sont les plus fréquents et sont mis en évidence dans 50 à 60 % des lésions de haut grade. Une patiente infectée par un HPV16 ou 18, a un risque relatif de développer une lésion de haut grade, de 30 à 50 fois plus important qu'une femme qui ne présente pas d'évidence d'infection par un HPV (1). Ce risque est aussi associé à la persistance d'une infection par un HPV HR, et à d'autres facteurs démographiques: âge, le niveau socioéconomique, le tabac, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre des partenaires sexuels, la parité et la contraception orale (15). Bien que la forte prévalence du HPV16(57%)/ 18(16%) dans le CC soit commune dans le monde entier 70 à 76% (9), la distribution d'autres types du HPV à haut risque dans la fraction restante du CC révèle des variations spécifiques à la région, notamment, : HPV 58 et HPV52 en Asie du Sud-Est, HPV45 et HPV33 en Asie centrale et occidentale, HPV 31 et HPV33 et HPV58 en Europe, HPV61 et HPV71 en Amérique du Sud, HPV53 et HPV52 et HPV39 en Amérique du Nord, HPV58 et HPV52 et HPV51 en Afrique (15).

Les HPV sont largement répandus dans la population normale et on estime qu'au minimum 10 à 15 % des femmes sont infectées de manière latente (1). Ils sont détectés dans

presque 100% des cas de cellules cancéreuses, alors qu'il n'est présent que dans 10,4% des cas de femmes saines Si on les recherche de manière cumulative par PCR (6), on peut même les détecter chez 50 % des femmes, en particulier pendant la grossesse, Seulement une très petite proportion des femmes infectées par ces virus développe une lésion de haut grade (1)

Chaque année, de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont détectés chez ~ 570 000 femmes, et le nombre de décès dû au cancer du col de l'utérus dans le monde entier est d'environ 311 000 décès par an (En 2018, 3 000 nouveaux cas et 1 000 décès en rapport avec le cancer du col ont été enregistrés en France). Dans 70 % des cas, les femmes qui développent ce cancer n'ont pas eu de dépistage ou l'ont eu de manière trop espacée (2).

Le 21ème siècle a été témoin de grands avancements scientifiques en oncologie préventive avec le développement des vaccins contre le HPV. Les vaccins prophylactiques contre HPV-16 et -18 sont capables d'empêcher plus des deux tiers du fardeau mondial du cancer du col invasif (6).

Depuis 2008, une vaccination préventive est proposée pour éviter la contamination par les deux types d'HPV les plus fréquemment en cause dans le cancer invasif du col de l'utérus, à savoir l'HPV16 et l'HPV18. Cette vaccination est destinée aux jeunes filles âgées de 11 à 14 ans (avant les premiers rapports sexuels), avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans inclus (7).

A partir du 1er janvier 2021, la vaccination contre les HPV sera également étendue à tous les garçons de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez les adolescents et les jeunes hommes de 15 à 19 ans révolus. Cette vaccination est inscrite au calendrier vaccinal 2020 (7)

Malgré la recommandation de l'OMS de faire vacciner les filles avant le début de la vie sexuelle. Même aux États-Unis, le taux de refus parental du vaccin contre le HPV était de 28%, les parents retardaient le vaccin pour leurs adolescents (6).

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré que la prévalence du HPV, la distribution des infections et des géotypes diffèrent d'une région à l'autre (8). Ces études moléculaires pourraient fournir des données utiles pour justifier les stratégies de vaccination locales. Pour cette raison, notre étude s'inscrit dans cet objectif pour mettre en évidence les géotypes du HPV circulants chez les femmes saines de la région de Béni Mellal.



RAPPEL

ET
GENERALITE



I. Papillomavirus humain :

1. Historique :

Le terme papillomavirus tient son origine des deux mots latins «papilla», signifiant «bouton, mamelon, tétine », et « Oma », désignant le caractère tumoral dans son ensemble. La première description du HPV est réalisée en microscopie électronique par Strauss et al, en 1949.

En 1976, Harald zur Hausen a été le premier à publier l'hypothèse du rôle des HPV dans l'étiologie du cancer du col utérin, hypothèse qu'il a confirmée par la suite. Il a également largement participé à la recherche pour la mise au point d'un vaccin. Ses travaux lui ont valu le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2008(11).

2. Classification des papillomavirus humain :

La classification des Papillomaviridae est basée sur **la séquence nucléotidique** du gène L1 codant pour la protéine majeure de capsid. Cette famille est composée de seize genres dont l'appartenance est définie par une homologie de séquence nucléotidique du gène L1 ne dépassant pas 60%. Ces seize genres sont désignés par une lettre grecque (α à π) mais Seulement cinq (α , β , γ , μ et η) comportent des papillomavirus humains (Figure1), les autres genres incluant uniquement des papillomavirus animaux. Ces genres sont ensuite subdivisés en espèces (papillomavirus ayant de 60 à 70% d'homologie) numérotées en chiffre arabe ; puis ces espèces renferment différents types (ayant de 71 à 89% d'homologie) qui eux-mêmes peuvent être subdivisés en sous-types (différence de 2 à 10 % par rapport au type).

Ainsi, pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que son génome complet soit séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proches génétiquement. Aujourd'hui, près de 200 génotypes ont déjà été mis en évidence (11).

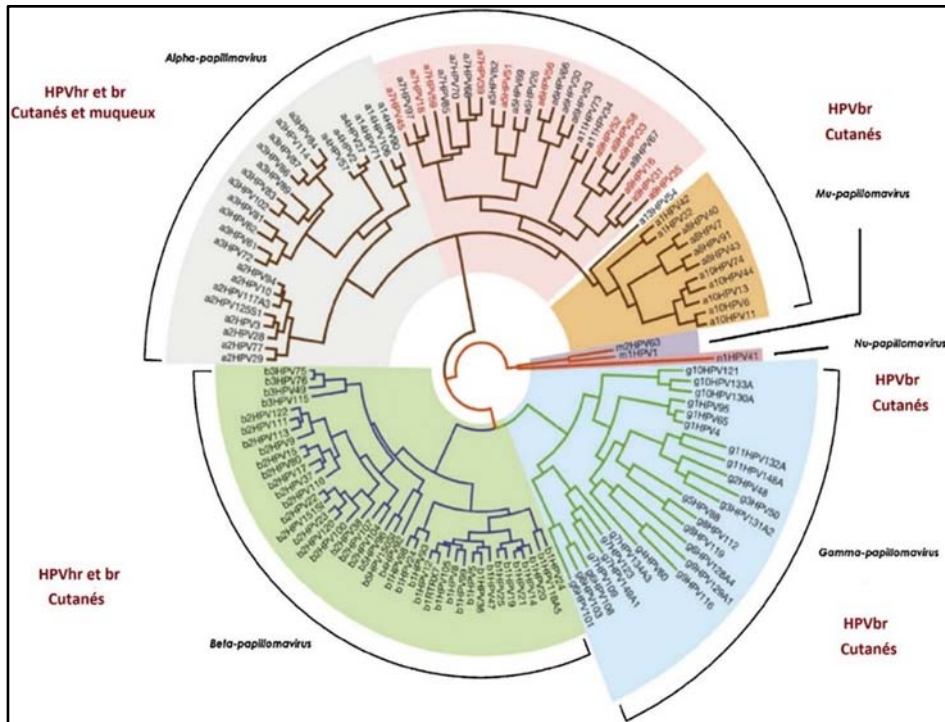


Figure 1: Arbre phylogénétique des HPV. (9)

En rouge : HPV à haut risque du groupe I dont HPV16 (α -7) et HPV18 (α -9).

On peut encore classer les HPV selon leur **tropisme** et leur pathogénicité (12).

Tenant compte que l'infection à HPV est une infection épithéliotrope. Les génotypes de l'HPV sont séparés en trois classes principales en fonction de leur tropisme :

- le tropisme cutané appartenant principalement au genre beta-papillomavirus.
- le tropisme muqueux appartenant au genre alpha-papillomavirus;
- le tropisme mixte.

Dans le tropisme muqueux, les HPV sont classés en fonction de leur pouvoir oncogène. Une première classification distinguait des HPV à haut risque (HR) oncogène, des HPV à risque oncogène intermédiaire et des HPV à bas risque (BR) oncogène. Par la suite, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) les a classés dans 4 groupes, comme pour les autres carcinogènes, selon leur risque oncogène : oncogènes, probablement oncogènes, possiblement oncogènes et inclassables quant à leur potentiel oncogène (Tableau I).

Tableau I : Classification des HPV selon l'IARC, dernière mise à jour 7 avril 2015.

Niveau de risqué	Génotypes HPV muqueux
1 (oncogènes)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
2A (probablement oncogènes)	68
2B (possiblement oncogènes)	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85, 97
3 (non classables quand à leur potentiel oncogène chez l'homme)	6, 11

Ainsi, les HPV HR principaux correspondent aux HPV des groupes 1 et 2A, les premiers étant dits « oncogènes » (avec en particulier les HPV 16 et 18) et les seconds « probablement oncogènes ». Ces deux groupes sont impliqués dans 96 % des cancers du col de l'utérus, les HPV 16 et 18 représentant à eux deux plus de 70% des cas (HPV 16 étant responsable de 50% des cas à lui tout seul). Le groupe 2B (« possiblement oncogènes ») contient des HPV classés auparavant comme HR (comme HPV 66 et 82), probablement HR ou à risque intermédiaire (comme HPV 26 et 53) et BR comme HPV 70. Les HPV 6 et 11, classés dans le groupe 3 et principaux responsables des condylomes acuminés, sont considérés comme des HPV BR (13).

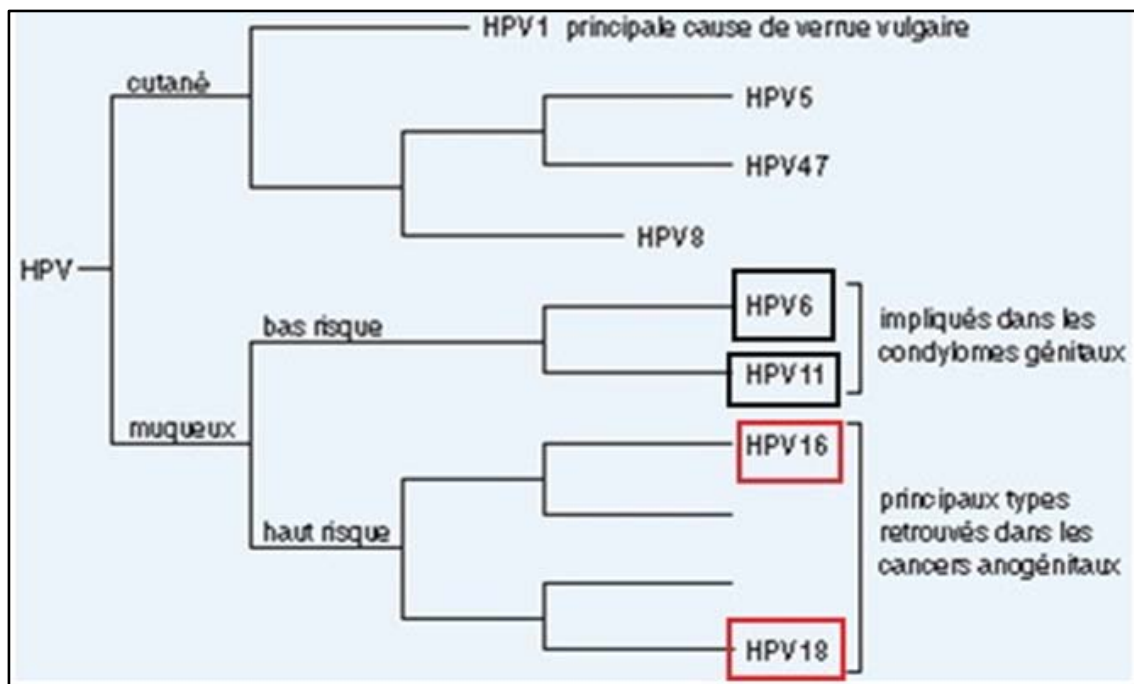


Figure 2 : Classification des principaux papillomes humains basés sur le tropisme de ces virus et leur potentiel oncogène.

3. Caractères virologiques:

3.1. Structure du virus :

Les HPV sont des virus nus, de petite taille, mesurant 45 à 55 nm de diamètre et possédant une capsidie à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique (figure 4), leur génome est constitué d'une molécule d'ADN bi caténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases dont les séquences codant pour les protéines virales sont regroupées sur un seul brin avec différents cadres ouverts de lecture ou ORF (Open Reading Frame) qui se chevauchent (11).

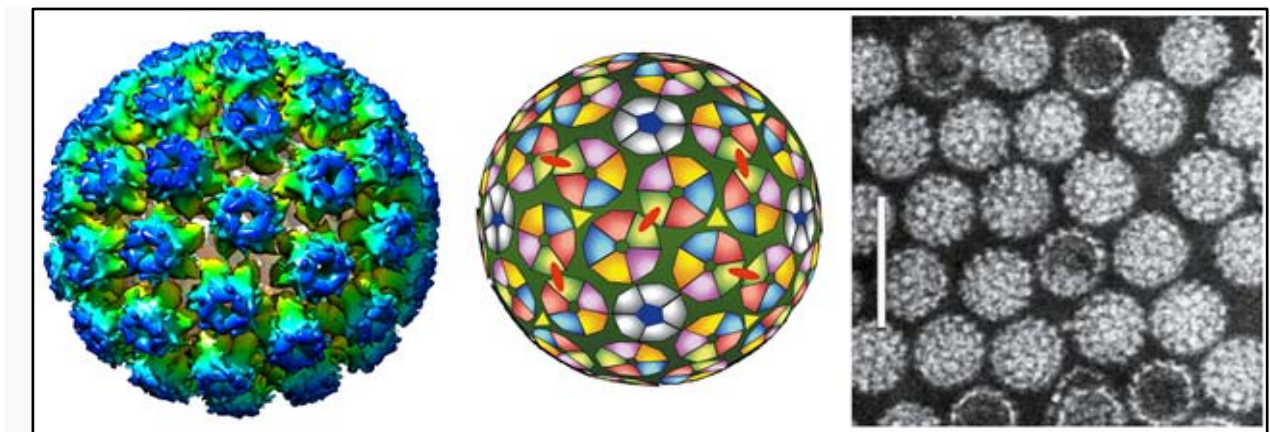


Figure 3 :Structure de la capsidie virale des Papillomavirus au microscope électronique

La région non codante LCR contient les promoteurs des gènes précoces (p97 pour HPV16 et p105 pour HPV18). En amont des promoteurs, elle comporte des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription. C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10 % du génome (11).

- La région **E(Early)** représente 50 % du génome et code pour les protéines précoces E1 à E7 impliquées dans la régulation ou la réplication de l'ADN(Figure 4).
- La région **L(Late)**code pour les protéines tardives de capsidie L1 et L2 (figure 4).

Le gène E1 est impliqué dans la réplication extra-chromosomique du génome viral. La protéine E2 détient un rôle fondamental dans le cycle viral : elle régule la transcription des

oncogènes viraux E6 et E7 et active la réplication du génome viral. Le produit du gène E4 interviendrait dans la maturation de la particule virale, il serait donc abusivement classé parmi les gènes précoces. Le cadre de lecture E5 correspond à un oncogène chez BPV-1 (Schlegel et al., 1986). Il pourrait être impliqué dans la tumorigénèse de HPV16, mais n'est pas nécessaire au maintien de l'état transformé dans le cas de HPV18, puisque son gène est interrompu dans les lésions cancéreuses. En revanche, les protéines E6 et E7 sont responsables de la transformation cellulaire : elles neutralisent deux anti-oncogènes cellulaires, respectivement p53 et pRb et sont constitutivement exprimées dans les cancers). Enfin, les protéines L1 et L2 correspondent aux protéines de la capsid virale, L'ORF E3 ne code pas pour une protéine, et l'ORF E8 a été identifié uniquement dans les papillomavirus bovins. Une région non codante de 1 Kb connue sous le nom de région de régulation en amont (URR), se situe entre les ORF précoces et tardifs.

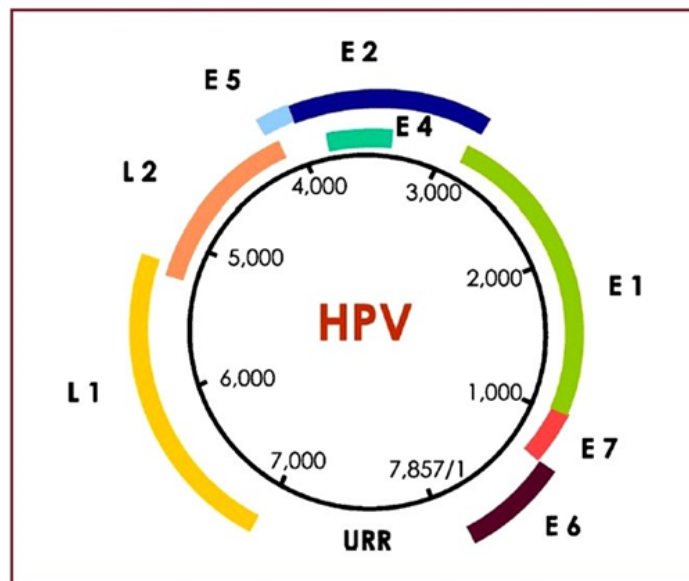


Figure 4 : Génome du HPV (11)

Présentation schématique du génome du HPV montrant la disposition des gènes précoces E ou non structuraux, des gènes de capsid (L1 et L2) et du gène régulateur en amont. Représentation schématique du génome du HPV avec indication de la résolution précoce ou non des gènes de structure, des gènes de capsid (L1 et L2) et de la région régulatrice en amont (URR).

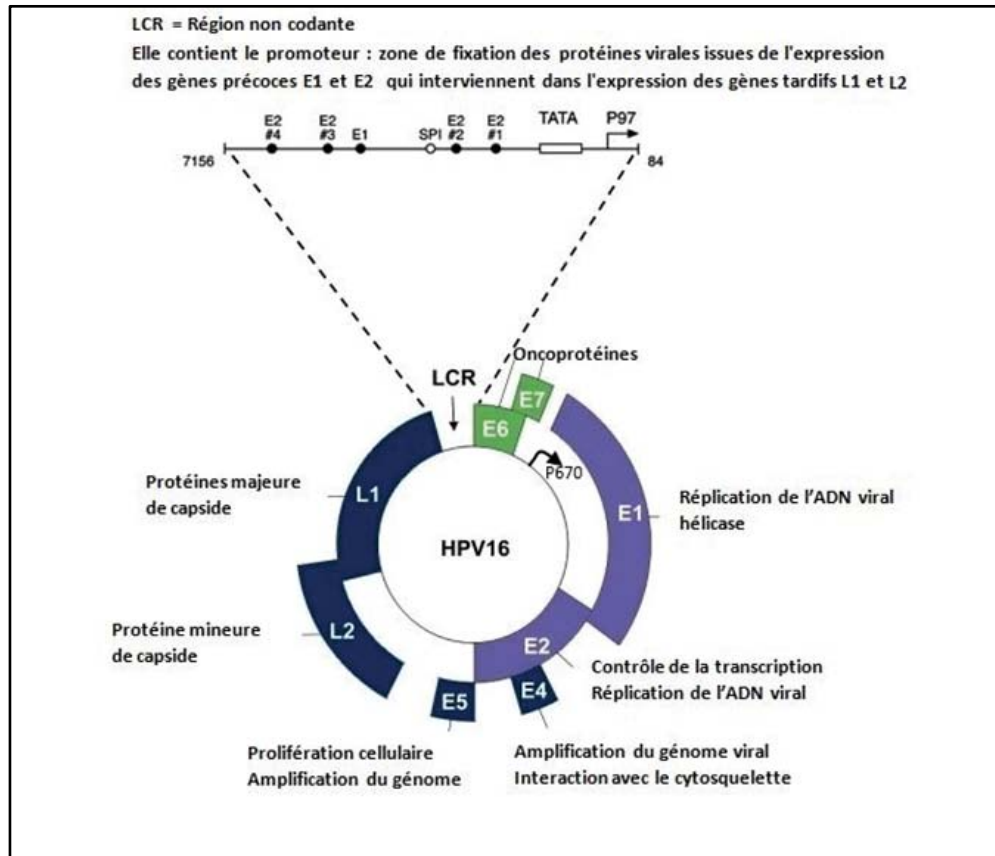


Figure 5 : Représentation schématique du génome circulaire d'HPV-16 montrant la localisation des gènes précoces (E : Early) et tardifs (L1 et L2 : late) et celle de la région LCR (long control région).

3.2. Protéines virales:

L'oncogenèse est essentiellement portée par les protéines virales oncogènes E6 et E7 et sont constamment exprimées dans les cellules tumorales. Elles induisent une prolifération, une immortalisation cellulaire, l'installation d'une instabilité chromosomique favorisant la transformation cellulaire. E5 possède aussi des propriétés transformantes, mais cette protéine n'est pas indispensable pour la transformation et le maintien du phénotype transformé. (Tableau II)

Tableau II : protéines virales et leurs principales actions(14).

Protéines virales	Caractéristiques et fonctions
E1	Hélicase. Contrôle de la réplication virale
E2	Régule négativement le promoteur du gène précoce, et , avec E1 , la réplication de l'ADN viral
E4	Peut participer à la libération des particules virales en déstabilisant le réseau de cytokératine
E5	Stimule les signaux mitotiques des facteurs de croissance
E6	Inactive de nombreuses protéines cellulaires dont p53. Oncoprotéine virale Majeure
E7	Inactive de nombreuses protéines cellulaires dont pRb. Oncoprotéine virale Majeure
L1	Protéine majeure de la capsid. Se trouve dans les vaccins dirigés contre HPV
L2	Protéine mineure de la capsid. Favorise l'encapsidation de l'ADN viral

De son côté, la protéine E7 a pour fonction, dans le cycle viral productif, de favoriser le passage de la phase G1 à la phase S, permettant la réplication du génome dans les cellules suprabasales. La protéine E7 des HPV HR interagit avec la protéine pRb, dont le rôle principal est de bloquer le passage de la cellule de G1 à S en se liant au facteur de transcription pRb. E7 favorise sa liaison à la calpaïne qui dégrade partiellement pRb, provoquant sa dégradation par le protéasome.

L'action conjointe de ces deux protéines oncogènes entre donc dans le mécanisme de carcinogénèse puisqu'elles sont impliquées dans la perte de commande de la régulation du cycle cellulaire, l'immortalisation, la transformation cellulaire et le maintien du phénotype transformé.

Dans le cas du col utérin, les HPV peuvent accéder à leurs cellules cibles directement au niveau de la zone de transformation, site de rencontre entre l'épithélium glandulaire de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'exocol ou via une microlésion présente au niveau de l'épithélium malpighien. Le génome viral se réplique sous forme épisomale dans le noyau des cellules épithéliales. Au cours de la différenciation cellulaire, le génome viral s'amplifie, puis l'expression des protéines tardives L1 et L2 est activée.

Cette phase productive est à l'origine de la production de nouveaux virions infectieux qui sont libérés dans le milieu extérieur au fur et à mesure de la desquamation des cellules épithéliales.

Il est schématisé par la figure ci-dessous (figure 7) (on peut en faire éventuellement un support de révision des connaissances sur l'expression des gènes). Elle indique les différentes étapes du cycle viral : l'attachement du virus à la membrane cellulaire (liaison au récepteur) par sa capside suivi de l'entrée du virus dans la cellule ; la décapsidation dans la cellule libérant le génome viral dans le noyau ; l'expression en premier des gènes viraux E1, E2,... E6, E7 et plus tardivement l'expression des gènes L1 et L2 ; la réplication à plusieurs reprises du génome viral ; l'assemblage des protéines L1 et L2 autour de chaque génome aboutissant à la formation de nouveaux virions et à la libération de ceux-ci.

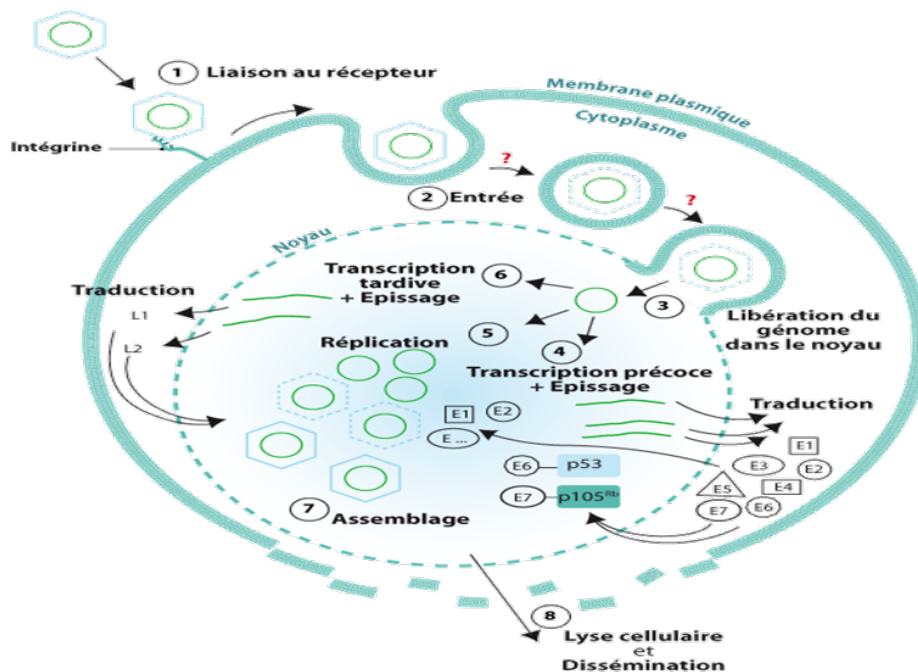


Figure 7 : Cycle viral du Papilloma virus

A vrai dire ce cycle viral se déroule durant le trajet de la cellule épithéliale parasitée depuis la base jusqu'à la surface comme l'illustre la (figure 8):

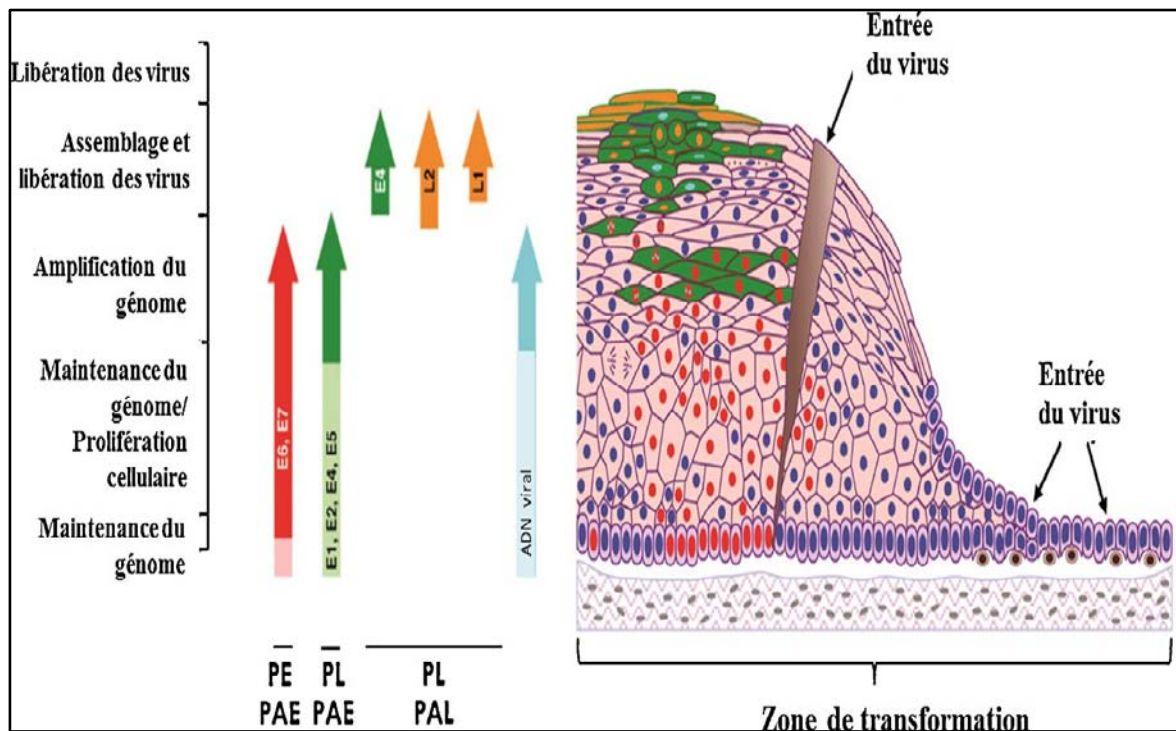


Figure 8 : Cycle viral des papillomavirus haut risque dans l'épithélium cervical. (16)

4. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain :

4.1. Modalités de transmission des papillomavirus humain :

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tout génotype confondu) (11):

- une transmission par contact direct : Pour les HPV à localisation génitale ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Les femmes étant majoritairement exposées dans les premières années de leur sexualité, ainsi, l'infection à HPV évolue inversement à l'âge de la patiente. Le taux est maximal chez les jeunes filles de moins de 20 ans ayant une activité sexuelle (jusqu'à 70%) et diminue progressivement pour atteindre environ 7,5% des patientes de plus de 50 ans.

- des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés : qui s'expliquent par la grande résistance de la capsid de ces virus nu dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus. Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Ces infections externes peuvent migrer secondairement au niveau du col, l'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration.
- Une contamination de la mère à l'enfant est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle ou in utéro par passage transplacentaire des virus. Ce fait est étayé par la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique en l'absence de rupture des membranes chez des femmes ayant une infection cervicale à HPV. Les virus HPV ne sont pas transmis par voie sanguine.

Compte tenu des modalités de transmission similaires, plusieurs types d'HPV peuvent être simultanément ou successivement inoculés à un même individu; les co-infections sont donc fréquentes.

4.2. Modes de transmission des virus HPV-16 et 18 :

Les principaux facteurs favorisant le risque d'infection liés au comportement sexuel des individus sont :

- un grand nombre de partenaires sexuels
- une activité sexuelle précoce
- un nouveau partenaire sexuel
- un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaires
- le type de rapport sexuel.

Certains facteurs tels la circoncision et l'utilisation systématique de préservatifs permettent de réduire le risque de contamination mais ne fournissent en aucun cas une

protection absolue contre la transmission des papillomavirus entre les partenaires sexuels, compte tenu du fait que ces derniers se transmettent par contact et qu'ils colonisent la peau à proximité de la région génitale.

4.3. Réponse immunitaire :

Le taux élevé de régression spontanée des lésions induites par HPV laisse supposer une immunité spécifique efficace. Lors d'une infection naturelle par le HPV, il existe une immunité basée d'une part sur la production d'anticorps neutralisants qui s'opposent à la pénétration du virus dans les cellules cibles, et d'autre part sur une réponse immunitaire cellulaire s'opposant à l'extension des lésions existantes et à leur transformation (figure 10).

Après pénétration, le virus est pris en charge par les cellules de Langerhans qui migrent vers les follicules lymphoïdes et jouent leur rôle de cellules présentatrices de l'antigène ce qui conduit à la production de lymphocytes B et lymphocytes T CD4 et CD8.

a. Réponse humorale :

La réponse immunitaire humorale se définit par la production d'anticorps qui sont dirigés contre les protéines de structure du virus, L1 et L2, et s'opposent à la pénétration des virus dans les kératinocytes cibles. Ce sont les lymphocytes B, aidés par les lymphocytes T CD4 qui sont responsables de la production d'anticorps.

Après une infection à HPV, des anticorps neutralisants sont détectés à la fois dans le sérum et dans les sécrétions vaginales. Ces anticorps sont dits neutralisants car ils agissent comme des gardiens à la surface du col pour neutraliser et éliminer les papillomavirus qui pourraient s'y présenter.

Les anticorps anti HPV sont davantage le reflet d'une infection naturelle que de véritables acteurs capables de lutter contre l'infection. En effet ces anticorps sont synthétisés tardivement, 6 à 12 mois après une infection persistante, et seulement 72% des femmes infectées de manière persistante par HPV 16 ou 18 vont synthétiser des anticorps. Ces anticorps transsudent du sérum vers les sécrétions cervicales à une concentration dix à vingt fois plus faible.

Les anticorps peuvent persister longtemps, dix à vingt ans, mais à un taux faible. L'absence de virémie est en partie responsable de cette faible réponse humorale. En effet, le virus ne circulant pas dans le sang (car il est pris directement en charge par les cellules de Langerhans), la stimulation des lymphocytes B est faible ce qui conduit à un faible taux d'anticorps et peu de cellules mémoire.

Les anticorps responsables de l'immunité humorale naturelle ne jouent donc aucun rôle dans le contrôle des infections déjà établies ou l'évolution des lésions et ont peu d'impact sur une réinfection ultérieure par le même virus.

b. Réponse cellulaire :

Cette immunité cellulaire a pour rôle d'empêcher l'extension des lésions existantes et leur transformation et, est dirigée non pas contre les protéines de structure mais principalement contre les protéines précoces du virus.

Comme pour toute infection virale, les lymphocytes T CD4 et CD8 jouent un rôle dans le contrôle de l'infection par HPV. Lors de l'infection, les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien internalisent le virus et le transportent au ganglion drainant où elles présentent les antigènes viraux aux lymphocytes T. La réponse cellulaire passe notamment par les lymphocytes CD8 qui ont la capacité de détruire les kératinocytes infectés.

Cette réponse immunitaire cellulaire est essentielle dans le processus de défense contre les HPV. En effet, on remarque que la régression des lésions génitales est associée à une forte réaction immunitaire à médiation cellulaire car les lésions qui sont spontanément régressives contiennent plus de lymphocytes T et de macrophages que les lésions qui ne régressent pas. C'est pour cela que les patients immunodéprimés VIH positifs réactivent souvent HPV et développent des cancers.

c. Echappement à la réponse immunitaire :

Le processus immunitaire contre les infections à HPV n'est pas performant et varie beaucoup d'un sujet à l'autre. C'est pourquoi il est possible qu'une infection à papillomavirus ne

soit pas éradiquée spontanément et donc que des lésions évoluent ou qu'une infection réapparaisse.

Chez certains sujets, les HPV à haut risque échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses.

Ces mécanismes d'échappement semblent liés :

- A la production de particules virales seulement dans les couches superficielles de l'épithélium,
- Au déficit de l'initiation de la réponse immunitaire par des mécanismes de défaut de présentation des antigènes viraux,
- A la faible production virale, l'infection étant productive surtout dans les lésions de type condylomes,
- A l'absence de lyse cellulaire qui s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire,

Ainsi, tous ces mécanismes concourent à limiter la réponse immunitaire ce qui va favoriser la persistance et la progression des infections génitales à HPV. Malgré cela, la guérison spontanée est l'évolution la plus fréquente, démontrant qu'un processus de défense même imparfait est capable de limiter et de bloquer l'infection virale.

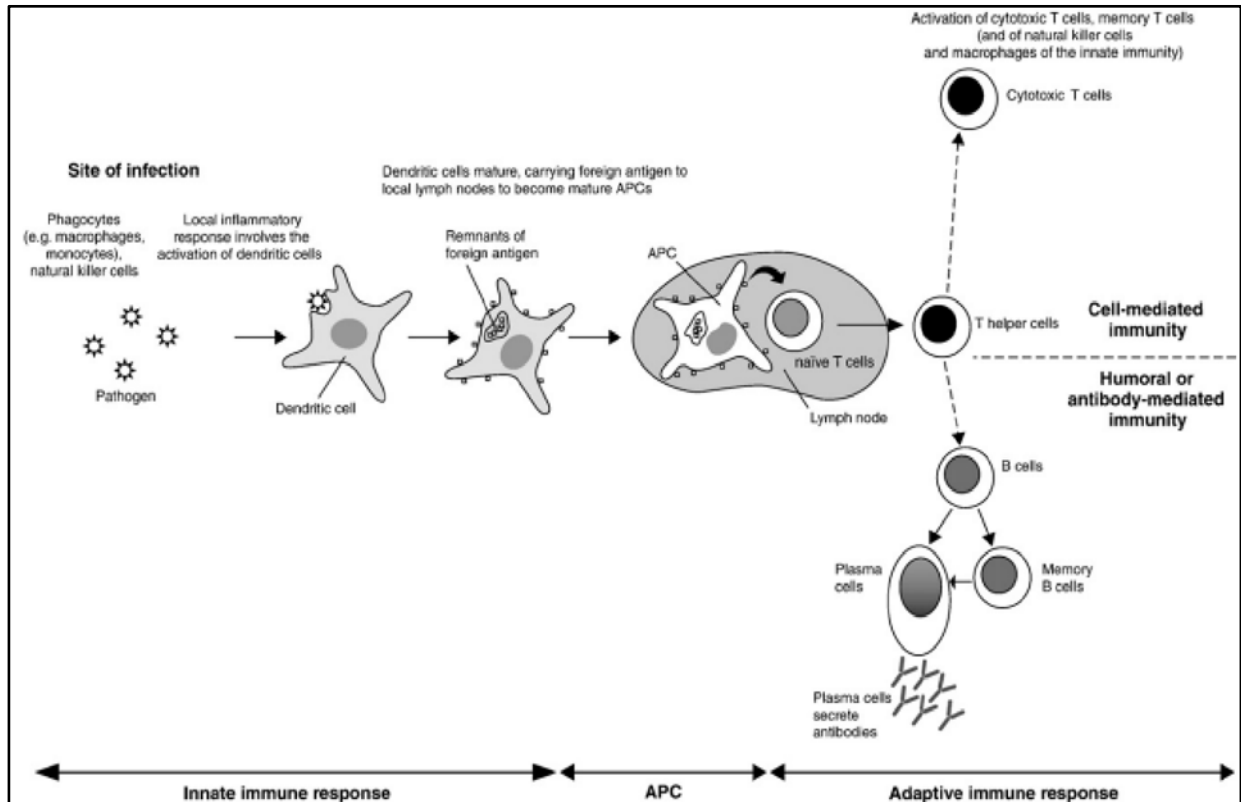


Figure 9 : Réponse immunitaire face au papillomavirus (11)

4.4. Evolution de l'infection :

L'infection peut évoluer selon deux modes : **clairance virale ou latence.**

La majorité des infections à HPV évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection (figure 10).

L'infection à HPV est généralement asymptomatique et transitoire. Elle implique souvent plusieurs géotypes d'HPV et induit une protection partielle contre une nouvelle infection chez 50 à 70% des femmes. Elle peut s'accompagner du développement de lésions bénignes, comme les condylomes ou des lésions dites de bas grade qui régressent spontanément le plus souvent.

Dans environ 10% cas, l'infection persiste et est à l'origine de lésions précancéreuses pouvant régresser spontanément ou évoluer vers un cancer après plusieurs décennies. Ces lésions sont généralement dues aux HPV à haut risque oncogène et peuvent induire des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, du pénis, du canal anal ou de la sphère ORL (17).

Les infections à HPV à bas risque sont éliminées plus facilement que les infections à HPV à haut risque. En effet, les infections à HPV 16 ou 18 sont éliminées en 16 mois environ, alors que les infections à HPV 6 ou 11 sont éliminées en 8 mois environ.

Les mécanismes responsables de la clairance virale semblent impliquer le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, ces réponses immunes seraient moins efficaces vis-à-vis des HPV à haut risque, favorisant leur persistance.

Cependant dans certains cas, l'ADN viral peut persister sous forme épisomale à l'état latent et, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit s'intégrer au génome cellulaire et entraîner par la suite des lésions cancéreuses.

Seule la persistance des infections à HPV à haut risque est susceptible de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses et plus la durée est longue, plus le risque de progresser vers un cancer est élevé.

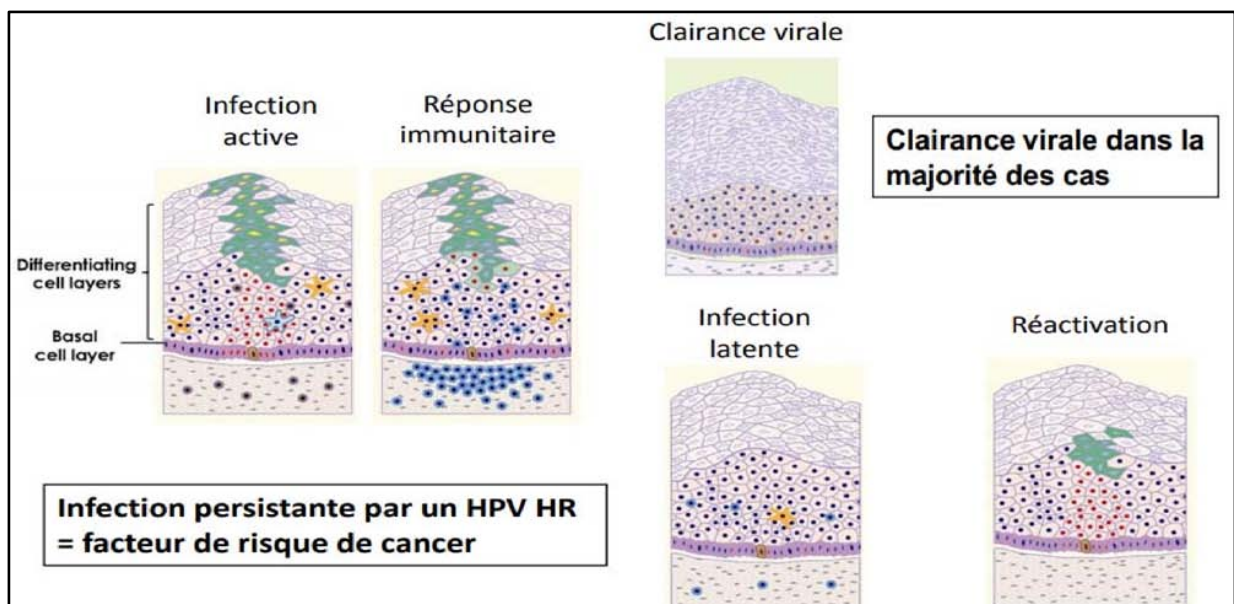


Figure 10 : Infection active, clairance, latence et réactivation (11)

5. Oncogenèse virale :

Les connaissances sur l'oncogenèse virale liée aux HPV reposent principalement sur des études effectuées sur le modèle du cancer du col de l'utérus. L'oncogenèse est essentiellement portée par les protéines virales oncogènes E6 et E7. L'augmentation de l'expression de leurs gènes est primordiale, en particulier dans les couches basales de l'épithélium infecté. E6 et E7 sont constamment exprimées dans les cellules tumorales. E5 possède aussi des propriétés transformantes, mais cette protéine n'est pas indispensable pour la transformation et le maintien du phénotype transformé. E6 et E7 interagissent avec de multiples protéines cellulaires impliquées dans plusieurs voies de signalisation, notamment des protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse immunitaire et l'angiogenèse. Par leurs multiples interactions, E6 et E7 induisent une prolifération, une immortalisation cellulaire, l'installation d'une instabilité chromosomique favorisant la transformation cellulaire.

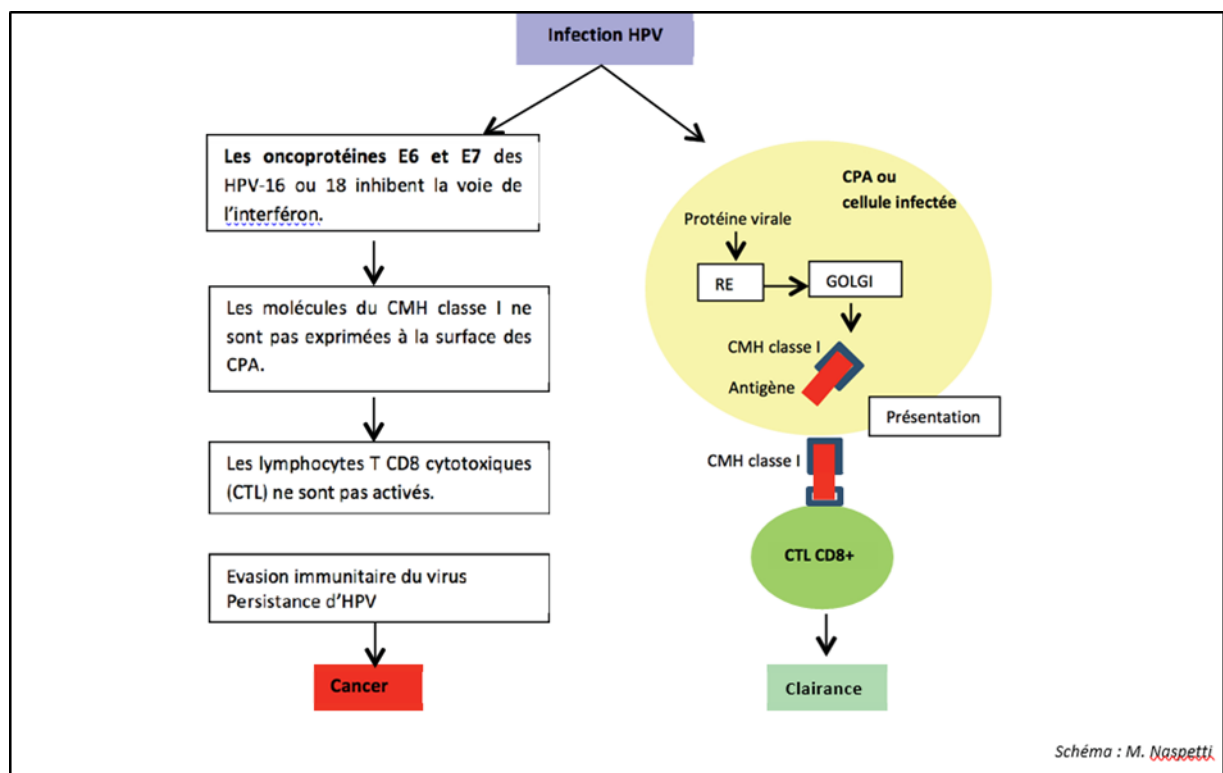


Figure 11 : Activités de l'oncoprotéine E6 et E7.

Certains types de papillomavirus humains (HPV) sont des agents étiologiques probables du cancer du col utérin et de ses précurseurs. L'infection virale et l'expression de certains gènes viraux apparaissent comme des facteurs nécessaires mais non suffisants de la transformation tumorale. Les progrès en biologie moléculaire nous éclairent sur les mécanismes par lesquels ces virus contribuent au développement du cancer. Seules les oncoprotéines E6-E7 des papillomavirus à risque (HPV 16-18) se lient spécifiquement et avec une forte affinité aux protéines p53 et pRb. Cette liaison perturbe le cycle cellulaire et conduit à une instabilité chromosomique et à une aneuploïdie. Cet événement est probablement le point de départ de l'intégration de l'ADN viral dans le génome des cellules hôtes. Ces modifications biologiques, rapportées aux événements morphologiques et aux aspects coloscopiques des dysplasies, apparaissent comme des étapes très importantes dans la pathogénie des dysplasies et des cancers du col utérin, ainsi que dans la progression tumorale (18).

L'oncoprotéine E6, en se liant à p53, contribue à la dégradation de cette dernière avec comme conséquence une altération de la fonction régulatrice du cycle cellulaire. Dans les cellules transformées par HPV16 ou 18, les taux de p53 6.






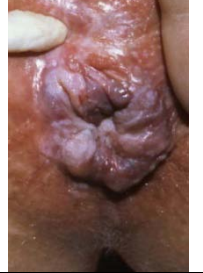

6. Infections par Papillomavirus et lésions associées :

6.1. Lésions cliniques :

Les HPV sont des virus ubiquitaires et relativement bien adaptés à leur hôte. Ils sont dits épithéliotrope car les infections liées à HPV touchent l'épithélium stratifié de la peau ou des muqueuses, selon les génotypes incriminés. La grande majorité des lésions décrites sont localisées sur trois territoires : soit au niveau de la peau, soit au niveau ano-génital, soit au niveau des VADS (Tableau III). (11)

Les infections peuvent être cliniques ou infracliniques, symptomatiques ou non. Sont très faibles. (11)

Tableau III : Types d'HPV et lésions associées.

Lésions	Principaux types HPV associés	Photos
Verrues communes	HPV 2, 4, 7	
Verrues plates	HPV 3, 10 et occasionnellement HPV 26, 29, 41	
Verrues plantaires	HPV 1, 2, 4	
Epidermodysplasie verruciforme : Verrues planes Plaques pityriasis-like Carcinome de la peau exposé au soleil	HPV 3, 10 HPV 5, 8 HPV 5, 8	
Verrues anogénitales : Condylomes Tumeur de buschke-lowenstein ou condylome acuminé géant Papulose bowénoïde	HPV 6, 11, 40,42, 43, 44, 54, 61, 71, 72, 81, 89 HPV 6 HPV 16, 55	
Pré-cancers et cancers anogénitaux	G1 : HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 G2A : HPV 68 G2B : HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 83	
Lésions orales : Papillomes oraux Papillomes laryngés Hyperplasie focale (maladie de Heck) Cancers oro-pharyngés	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57 HPV 6, 11 HPV 13, 32 HPV 16 ++, 18	 <u>Papillome buccal</u>

Les lésions associées aux HPV HR sont généralement bénignes mais une part non négligeable d'infections peut aboutir à un cancer. Les HPV sont responsables de cancers au niveau de plusieurs sites anatomiques chez les hommes et chez les femmes : **cancer du col de l'utérus, oropharyngé, anal, vulvaire et vaginal** chez la femme ; **cancer oropharyngé, anal et du pénis** chez l'homme. La proportion de cancers attribuables aux HPV varie suivant le site anatomique (Tableau IV).

Le cancer du col de l'utérus est le cancer attribuable aux HPV le plus fréquent, suivi par le cancer anal.

Tableau IV : Cancers attribuables aux HPV (8).

Cancer	Localisation	Part due au HPV
Cancer du col de l'utérus	Monde	100%
Cancer pénien	Monde	50%
Cancer anal	Monde	88%
Cancer vulvaire	Monde	43%
Cancer du vagin	Monde	70%
Cancer de l'oropharynx	Amérique du Nord	56%
	Europe du Nord et de l'Ouest	39%
	Europe de l'Est	38%
	Europe du sud	17%
	Australie	45%
	Japon	52%
	Reste du monde	13%

a. Traitement des lésions associées à l'infection au HPV :(19)

a.1. Les condylomes :

Les condylomes sont traités par des crèmes qui détruisent les lésions ou stimulent l'immunité locale, ou supprimés par divers procédés (cryothérapie, laser, électrocoagulation, exérèse chirurgicale). Bien que perçus comme bénins et disparaissant souvent de façon spontanée, les verrues et les condylomes doivent être traités car ils constituent une source de contamination. Ils ne sont pas toujours faciles à traiter comme c'est le cas, par exemple, des verrues en mosaïques ou la papillomatose respiratoire récidivante.

Le traitement des lésions varie selon leur nombre, leur localisation et leur morphologie, mais doit aussi tenir compte des préférences du malade préalablement bien informé. Certains peuvent être réalisés par le malade lui-même en ambulatoire: l'application locale de solutions ou de crèmes (Podophyllotoxine, Imiquimod) ou d'associations de produits salicylés à base de verrucide, de coricide, et de différents vernis.

D'autres traitements sont préconisés :

- La cryothérapie par application d'azote liquide à raison d'une séance toutes les deux semaines jusqu'à disparition des lésions. C'est le traitement de choix des verrues cutanées.
- L'ablation chirurgicale au laser CO2 est utilisée pour détruire les condylomes et les verrues, surtout les verrues plantaires et certaines verrues des muqueuses.
- L'exérèse chirurgicale peut aussi se faire au bistouri (curetage) ou avec une anse électrique (électrocoagulation)
- La maladie de Bowen, les condylomes et certaines verrues qui résistent aux traitements (verrues réfractaires) peuvent être une indication de la photothérapie dynamique qui consiste à administrer au malade un produit photosensibilisant et à le soumettre à une irradiation lumineuse de façon à déclencher une réaction photodynamique qui détruit les cellules. En cas de condylomes, les partenaires sexuels doivent être examinés et traités simultanément. En raison des risques de récurrences, les rapports sexuels doivent être protégés (préservatif) pendant plusieurs mois après leur ablation.

Dans 25 à 40 % des cas, le HPV demeure sur la peau saine autour des lésions d'où un taux de récurrence des verrues génitales assez élevé.

6.2. Lésions infra cliniques ou précancéreuses

Les infections du col de l'utérus à HPV se développent au niveau de la jonction pavimento-cylindrique. Elles peuvent être asymptomatiques sur le plan cytologique mais

peuvent aussi entraîner des anomalies cytologiques, au niveau de la muqueuse épithéliale ou glandulaire, détectées au FCU ou « screening » à la recherche des cellules de morphologie particulières dans un cadre de dépistage (Tableau 5).

**Tableau V : la classification des anomalies cytologiques observées au FCU
(système BETHESDA 2017) (22)**

Anomalies des cellules épithéliales :

<ul style="list-style-type: none">• Cellules malpighiennes<ul style="list-style-type: none">○ <u>Atypie</u> malpighienne de signification indéterminée (<u>ASCUS</u>)○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (<u>LSIL</u>) :<ul style="list-style-type: none">▪ HPV / <u>dysplasie</u> légère▪ CIN I *○ Lésion malpighienne intra-épithéliale de haute grade (<u>HSIL</u>) :<ul style="list-style-type: none">▪ Dysplasie moyenne▪ Dysplasie sévère▪ CIN II *▪ CIN III *▪ Carcinome in situ○ Carcinome Malpighien
<ul style="list-style-type: none">• Cellules glandulaires<ul style="list-style-type: none">○ <u>Atypie</u> glandulaire de signification indéterminée (<u>AGCUS</u>)○ Adénocarcinome (indiquer le site d'origine probable)<ul style="list-style-type: none">▪ Endocervical▪ Endométrial▪ Extra-utérin▪ Non précisé (<u>NOS</u>)

Sur le plan histologique, les lésions provoquées par l'infection sont qualifiées de Cervical Intraepithelial Neoplasia, ou CIN, anciennement « dysplasie », détectées sur biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) et classées en fonction de leur degré de sévérité :

Il n'y a pas de correspondance stricte entre la cytologie et l'histologie.

L'histologie est plus fiable +++.

La cytologie est un dépistage ou « screening », on recherche des cellules de morphologie particulières :

Table 2.1: Correlation between dysplasia/carcinoma *in situ*, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and the Bethesda terminology

Dysplasia terminology	Original CIN terminology	Modified CIN terminology	The Bethesda system (SIL) terminology (1991)
Normal	Normal	Normal	Within normal limits
Atypia	Koilocytic atypia, flat condyloma, without epithelial changes	Low-grade CIN	Benign cellular changes (infection or repair)
			ASCUS/AGUS
Mild dysplasia or mild dyskaryosis	CIN 1	Low-grade CIN	LSIL
Moderate dysplasia or moderate dyskaryosis	CIN 2	High-grade CIN	HSIL
Severe dysplasia or severe dyskaryosis	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Carcinoma <i>in-situ</i>	CIN 3	High-grade CIN	HSIL
Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma

CIN: cervical intraepithelial neoplasia; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; AGUS: Atypical glandular cells of undetermined significance

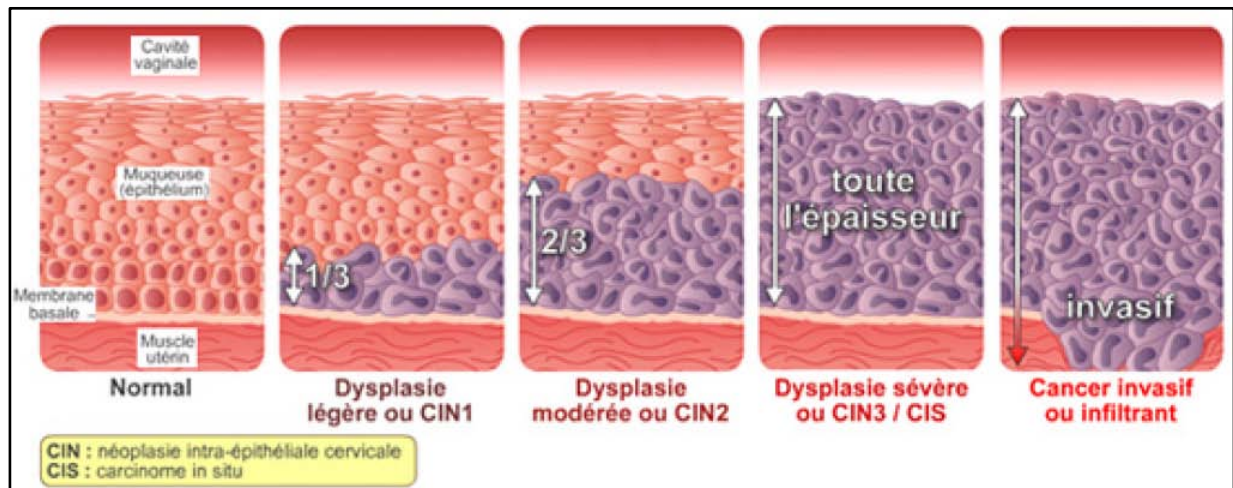


Figure 12 : EVOLUTION HISTOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR HPV VERS UN CANCER INVASIF DU COL DE L'UTERUS

a. Traitements des lésions infra-cliniques :

a.1. Pour les dysplasies ou CIN :

Les lésions CIN de grade 1 sont surveillées mais pas toujours traitées car elles peuvent se résorber spontanément.

On pratique systématiquement l'ablation des CIN de grades 2 et 3, ce qui permet d'éradiquer définitivement la lésion dans 95 % des cas. C'est dire l'importance du dépistage précoce à ce stade de la maladie.

a.2. Pour les cancers :

Pour les cancers du col de l'utérus, la colpo-hystérectomie élargie (ablation de l'utérus, de la partie supérieure du vagin et des ovaires) est la norme, associée à la radiothérapie si la tumeur est volumineuse. Dans les formes très localisées et si la femme est jeune, la conservation des ovaires peut s'envisager. La récurrence malgré un traitement chirurgical bien conduit est de mauvais pronostic. Le taux de survie à cinq ans du cancer du col de l'utérus est en moyenne de 70%. Ces vingt dernières années, la mortalité liée à ce cancer a diminué de moitié en France, notamment grâce au dépistage par frottis. Ce cancer est en effet de très bon pronostic quand il est détecté et traité à un stade précoce, avec un taux de survie à cinq ans de 91,5%.

Le traitement des cancers de l'anus a beaucoup évolué ces dernières années. La chirurgie avec amputation abdominopérinéale est aujourd'hui réservée aux lésions étendues car ses séquelles grèvent lourdement le quotidien. Le traitement est devenu conservateur : radiothérapie ciblée parfois associée à la chimiothérapie. Le taux de récurrence est élevé, entre 12 et 20% selon les études.

Les cancers des voies aérodigestives supérieures dus aux HPV sont plus sensibles à la chimiothérapie et de meilleur pronostic que ceux liés au tabac et/ou à l'alcool.

7. Prévention des infections à HPV :

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé une approche globale de la lutte contre le cancer. Cette approche globale comprend trois niveaux de prévention basés sur : **le groupe d'âge** des femmes qui comprennent **la vaccination** contre le VPH, **le dépistage**, **le traitement des lésions précancéreuses** et prise en charge **du cancer invasif** du col de l'utérus et interventions préventives pour les garçons et les filles (10). Comme information sanitaire, éducation sexuelle, circoncision masculine et promotion et fourniture de préservatifs pour ceux qui ont une activité sexuelle. Malgré la possibilité de prévention, le cancer du col utérin peuvent encore se produire et nécessitent une attention particulière pour la détection en plus d'utiliser un test de dépistage. Classification dans l'exploration de données sont largement utilisés pour le diagnostic médical où les algorithmes appropriés peuvent être appliqués l'ensemble de données qui peut aider les médecins à diagnostiquer et à fournir les meilleurs médicaments pour leurs patients (10).

7.1. Prévention spécifique : vaccin anti HPV

a. Principe (11) :

Le cancer du col peut être prévenu grâce à la vaccination contre certains génotypes d'HPV. Elle a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre l

HPV, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact.

La base de ces vaccins repose sur la propriété **d'auto-assemblage** de la protéine majeure de capsid L1 (figure 13). L'introduction du gène de la protéine L1 au sein de cellules eucaryotes aboutit à la production de pseudo-particules virales VLP, ayant un fort potentiel immunogène car possédant les mêmes épitopes, notamment les épitopes conformationnels, que la capsid native, mais non infectieuse car dénuées de matériel génétique.

Les cellules eucaryotes utilisées pour la fabrication de ces vaccins ont des origines différentes :

- Cellules d'insectes infectés par des Baculovirus recombinants pour Cervarix®
- *Saccharomyces cerevisiae* pour Gardasil®

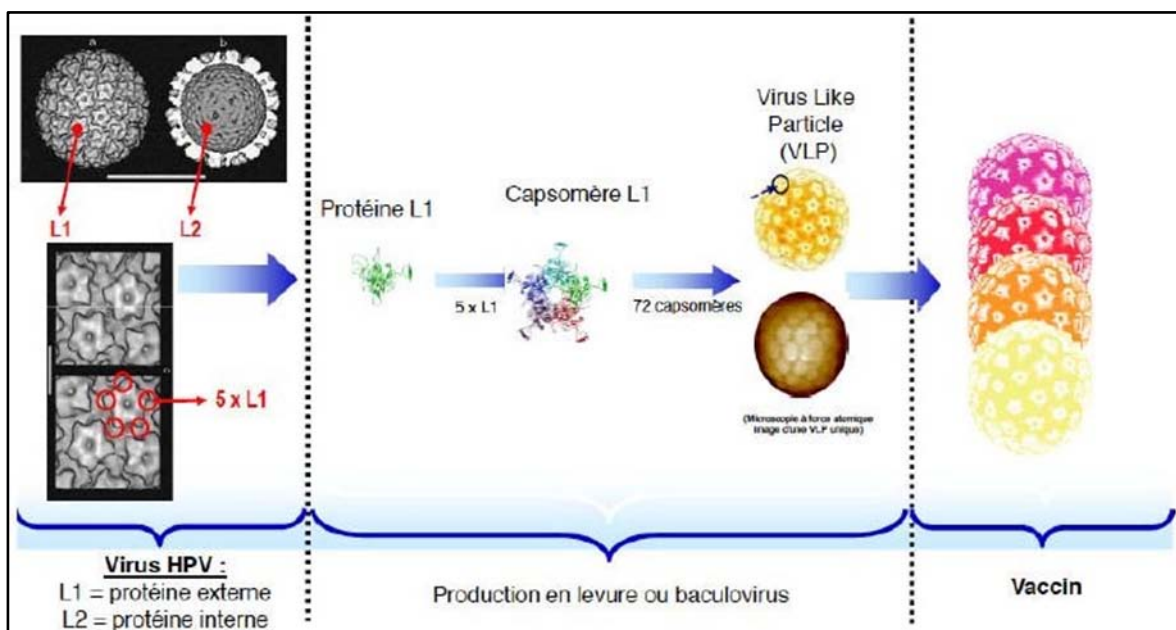


Figure 13 : Conception de VLP, bases de la vaccination contre HPV. (20)

b. Recommandations :

A l'origine, les premières recommandations sur la vaccination contre HPV publiées en 2007 conseillaient une vaccination relativement tardive : elle concernait les jeunes filles de 14 ans, mais elle pouvait également être proposée en rattrapage aux jeunes femmes de 15 à 23 ans

n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

De nouvelles recommandations du HAS conseillent la vaccination chez les filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus, chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans et chez les personnes immunodéprimées jusqu'à 19 ans. (20)

Nouveau décembre 2019 : une recommandation de vaccination élargie à tous les garçons (dans les mêmes conditions que pour les filles) a été publiée par la Haute autorité de santé. Une fiche de synthèse de cette recommandation est disponible.

Le calendrier des vaccinations 2020 valide cet avis : la recommandation de vaccination des garçons âgés de 11 à 14 ans, avec un rattrapage pour les adolescents âgés de 15 à 19 ans, sera effective à compter du 1er janvier 2021. (17)

Deux schémas vaccinaux sont recommandés : **un premier schéma avec 2 doses** espacées de 6 mois pour les jeunes filles de 11 à 13 ans révolus à la première dose pour Gardasil® et de 11 à 14 ans pour Cervarix®, **et un schéma à 3 doses** (0, 2 et 6 mois pour Gardasil® et 0, 1 et 6 mois pour Cervarix®) en rattrapage pour celles âgées de 14 à 19 ans.

Le vaccin nonavalent (appelé Gardasil 9®), dirigé contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 est développé en 2014, son impact potentiel est accru par rapport au vaccin tétravalent: il permettrait d'éviter 90% des cancers anaux et du col, des CIN2 et 3, des verrues génitales en cas de couverture vaccinale complète (22).

«GARDASIL 9 est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :

- ✓ Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- ✓ Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

La vaccination contre HPV présente des perspectives à court terme en France comme la vaccination masculine et l'élargissement de la fourchette d'âge recommandé pour la vaccination.

Aux Etats-Unis, où la vaccination masculine est déjà mise en place, **Cervasil** et **Cervarix®** sont recommandés pour les filles et garçons de 12 à 21 ans, ainsi qu' en rattrapage jusqu'à 26 ans. (11)

c. Efficacité de la vaccination contre HPV :

L'efficacité de la vaccination a été démontrée dans de nombreuses études chez des jeunes filles n'ayant pas encore été en contact avec HPV. Une forte production d'anticorps dirigés contre les géotypes retrouvés dans le vaccin est mise en évidence à des taux élevés et persistants, avec une réaction croisée variable et faible avec des géotypes non exposés quel que soit le vaccin utilisé.

Warner K Huh et al ont entrepris une étude randomisée, à double aveugle, d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance sur le vaccin anti-9VHPV sur 105 sites d'étude dans 18 pays, le vaccin anti-9VHPV prévient l'infection, les anomalies cytologiques, les lésions de haut grade et les interventions cervicales liées aux VPH 31, 33, 45, 52 et 58. Le vaccin anti-9VHPV et le vaccin qHPV avaient tous les deux un profil d'immunogénicité similaire vis-à-vis du HPV 6, 11, 16 et 18. (23)

L'efficacité du vaccin a été maintenue jusqu'à 6 ans. Le vaccin anti-9VHPV pourrait potentiellement offrir une couverture plus large et prévenir 90% des cas de cancer du col utérin dans le monde. (23.24)

Le Centre national de référence français pour le HPV (Centre national de rééducation des HPV, Institut Pasteur, Paris) déclare que l'efficacité vaccinale est de **95,93%** pour les vaccins contre les type 6, 11, 16 et 18 et **38,7%** contre les géotypes HPV à réactivité croisée 31, 33 et 45. (25)

Ces données sont conformes aux conclusions de l'Australie, où l'introduction du vaccin 4vHPV a diminué la prévalence de VPH 6, 11, 16, 18 de **37,6%** à **6,5%** chez les femmes de 18 à 24 ans. (26)

Enfin, il a été montré que les vaccins ne sont pas efficaces chez les femmes ayant déjà une infection par un HPV16 et/ou 18. (27)

7.2. Prévention non spécifique :

La prévention de la transmission d'HPV est assez délicate du fait de sa résistance dans le milieu extérieur.

La transmission des HPV se fait par voie cutanéomuqueuse, le plus souvent lors de rapports sexuels, avec ou sans pénétration, et n'est que partiellement prévenue par les méthodes de prévention habituellement efficaces contre les IST telles que le préservatif, en effet, le virus peut être présent sur la plupart de la zone pelvienne y compris sur des zones non

Protégées par le préservatif. L'infection génitale à HPV est très fréquente puisque plus de 70% des hommes et femmes sexuellement actifs rencontreront un papillomavirus au moins une fois dans leur vie, le Préservatif diminue la transmission d'HPV mais seulement partiellement, son utilisation est cependant recommandée en prévention d'une infection, tout comme pour les autres infections Sexuellement transmissibles.



MATERIEL
ET
METHODES



I. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive et analytique réalisée au sein du service de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). Des frottis cervico-vaginaux chez les femmes suivies en consultation gynécologique du centre de la santé reproductive à l'hôpital régionale de Beni Mellal.

II. Population étudiée :

Population cible :

- Femmes âgées de 25 à 65 ans se présentant en consultation gynécologique du centre de la santé reproductive.

Critères d'exclusion :

- Age < 25 ans ou > 65 ans
- Règles et saignements
- Chimiothérapie
- Cancer du col

Le nombre de cas de femmes étudiées est de 50.

L'origine des patientes est soit rurale ou urbaine au niveau de la région de Beni Mellal.

III. Phase pré-analytique :

La nature de l'étude a été parfaitement expliquée à la population étudiée, un Consentement écrit a été obtenu de la part de chaque participante. Un questionnaire (fiche d'exploitation) regroupant les renseignements cliniques et les facteurs de risque de l'infection à l'HPV est documenté (Voir annexes).

1. Réalisation des frottis cervicaux vaginaux :

1.1. Examen clinique :

L'examen en position gynécologique commence d'abord par l'inspection du périnée et de la vulve (à la recherche notamment des condylomes...).Après avoir écarté les petites lèvres, le spéculum sera introduit sans lubrifiant (qui va altérer le matériel ramené), ceci avec doigté et douceur. Le spéculum doit être de taille adéquate pour ne pas traumatiser la patiente. Le col doit être parfaitement mis en évidence et l'orifice du canal endocervical bien visible. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.

1.2. Frottis cervico-utérin :

La réalisation des frottis du col de l'utérus implique le respect d'un certain nombre de recommandations :

- Le frottis doit être réalisé en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale (48 heures au moins après la mise en place d'ovules ou de crème vaginale) ou d'infection cervico-vaginale (1 mois après le traitement antibiotique de l'infection).
- Il est préférable de réaliser le FCU en début de cycle, quand la glaire cervicale est abondante et claire.
- Il faut éviter de faire un toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant.
- Avant de faire le frottis, le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum et débarrassé des sécrétions par un essuyage doux à l'aide d'une compresse montée sur une pince languette.
- Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et interne = exocol + endocol + JPC)
- Il est important d'expliquer à la patiente le but de l'examen, la technique et de la rassurer.

a. Mise en place du spéculum non lubrifié:

Elle doit être douce et progressive pour le confort de la patiente et pour éviter un Saignement iatrogène des muqueuses. Introduit dans l'axe longitudinal de la vulve, le spéculum en prenant appui sur la fourchette entrouvre les petites lèvres, récline les vestiges hyménaux et progresse dans le tiers externe du conduit vaginal : à ce niveau une rotation d'un quart de tour replace les valves du spéculum à l'horizontale et permet de glisser sur les parois postérieure et antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal. C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités. (figure14)

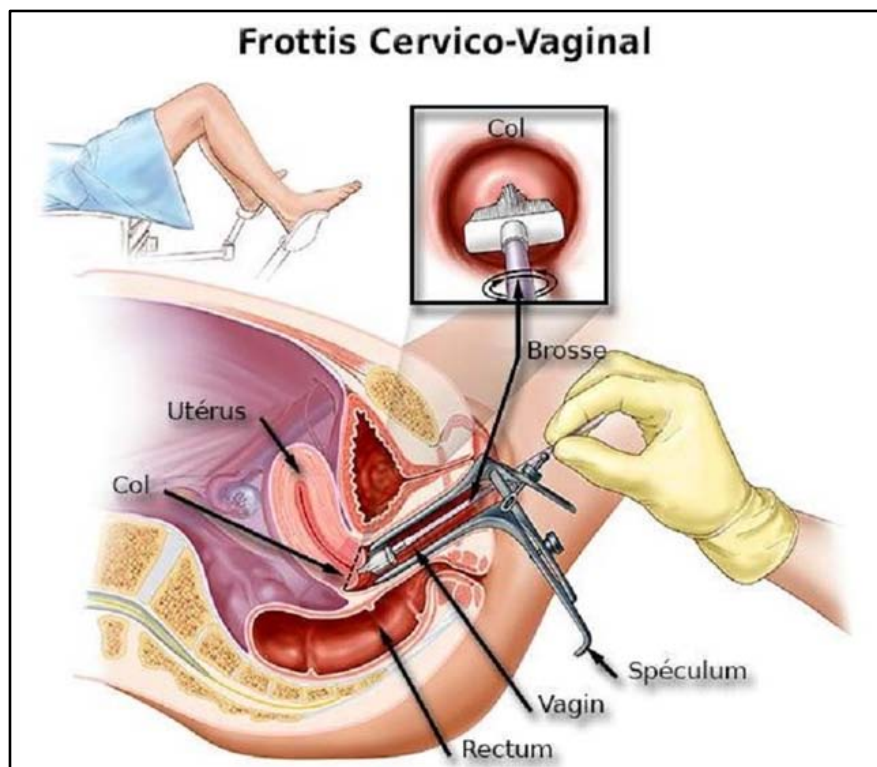


Figure.14 : Réalisation du frottis cervico-utérine

b. Prélèvement en couche mince :

L'essuyage doux du col à l'aide d'un coton monté à l'extrémité d'une pince languette le débarrasse de ses sécrétions. Ainsi exposé, le col va permettre de réaliser des frottis sur trois niveaux (endocol-exocol-jonction), le prélèvement est réalisé en utilisant une brosse, le matériel

prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut aussi être laissée dans le flacon.(Figure 15)

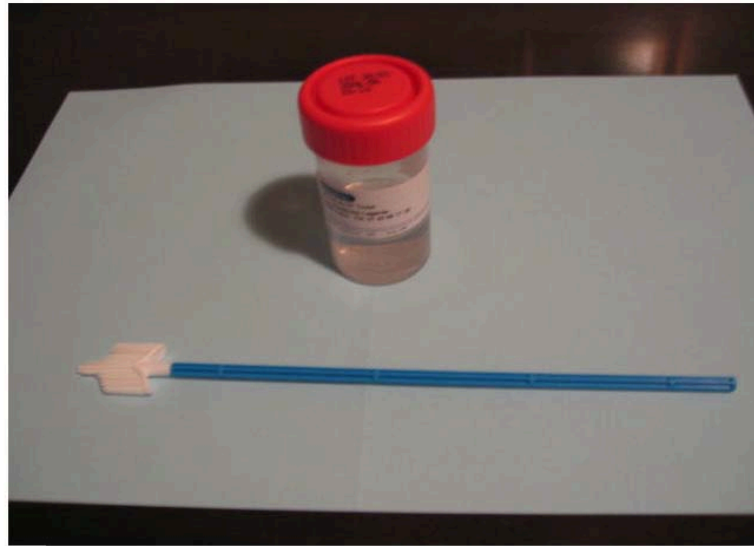


Figure 15:Frottis en milieu liquide

Les flacons peuvent être ainsi conservés à 4 ° C pendant une semaine ou à -20 ° C pendant 2 mois.

IV. Phase analytique :

1. Prétraitement des FCU :(figure 16 et 17)

- Sous la hotte, dans des ependorff vides on met 500µl du liquide où on a conservé les cyto-brosses (après avoir vortexer les flacons), on les centrifuge pendant deux minutes (2000 tr/min) puis on jette le surnageant.
- On rajoute 500µl de RNASE/DNASE-FREE DIS, ensuite on les centrifuge la 2ème fois pendant deux minutes (2000 tr/min) puis on jette le surnageant. On rajoute 300µl de RNASE/DNASE-FREE DIS, les échantillons sont ainsi préparés.

- Le volume restant peut-être conservé à 4 ° C pendant une semaine ou à -20 ° C pendant 2 mois.

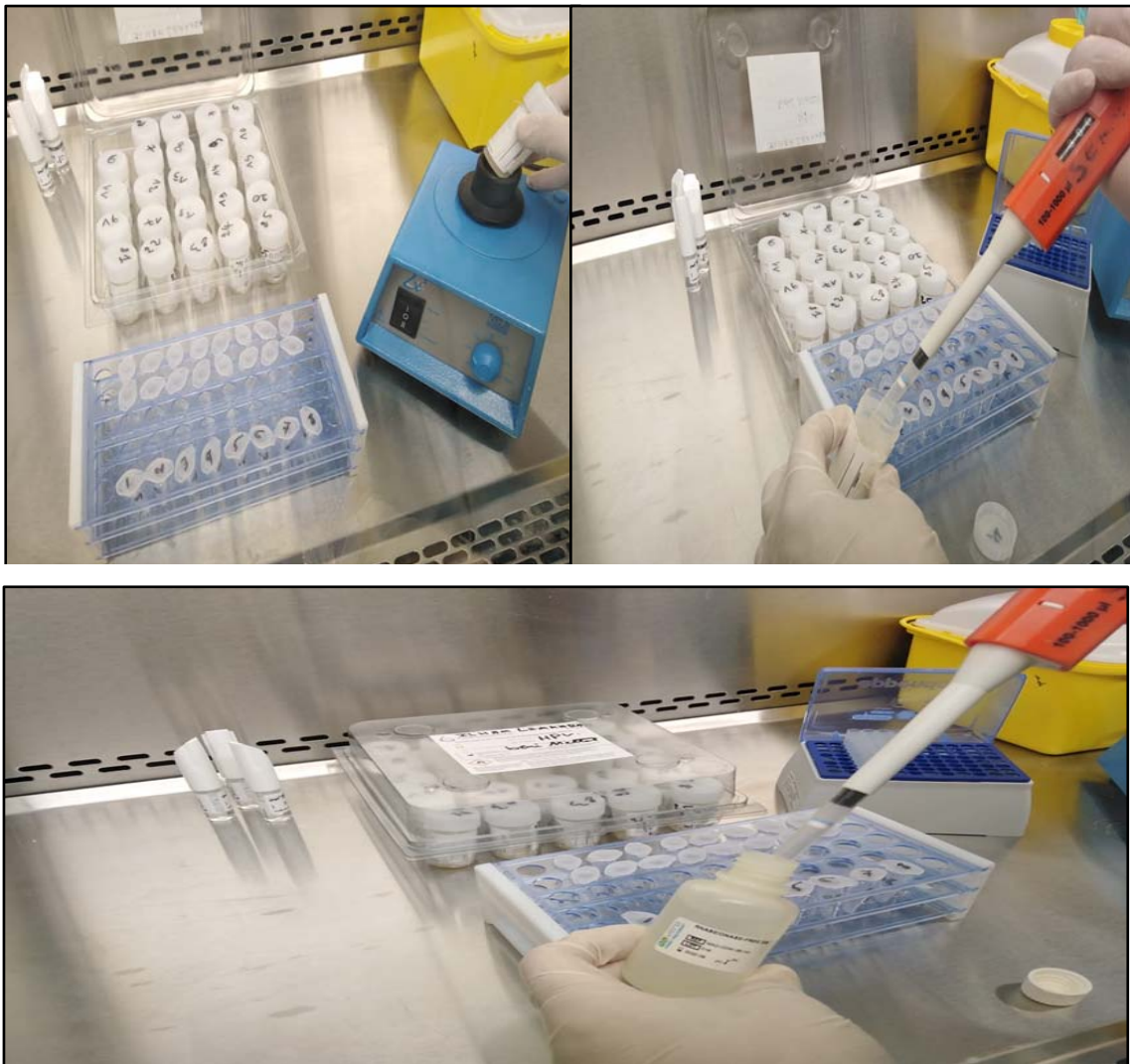


Figure 16:Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA)



Figure 17: Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

2. Technique:

Software hybrispot 12 PCR auto: est une plateforme semi-automatique DNA flow, entièrement guidé par l'écran qui fournit des instructions précises pendant le processus d'analyse, Parmi ses Caractéristiques et avantages :

- Semi-Automatique.
- Distributeur de réactifs (bras robotique).
- Contrôle de température et de temps.
- Contrôle du vide.
- Capture d'images des chips.
- Deux blocs PCR de 12 puits.
- Une chambre d'hybridation de 12 échantillons.
- Capacité à exécuter deux techniques en même temps : amplification et hybridation.
- Identification par code-barres (QR) des réactifs et des échantillons.

- Contrôle complet du processus par capteurs (vide, niveaux, température).
- Lumière UV pour la décontamination de l'ADN.
- Minimisation des risques d'erreurs et de contaminations.

3. Préparation du mix :

- Dans des ependorff qui contiennent du mix PCR sous forme d'une poudre, on met 30µl de chaque échantillon après avoir les vortexer, puis on les mélange et on les place dans le système Hybrispot 12 PCR auto.

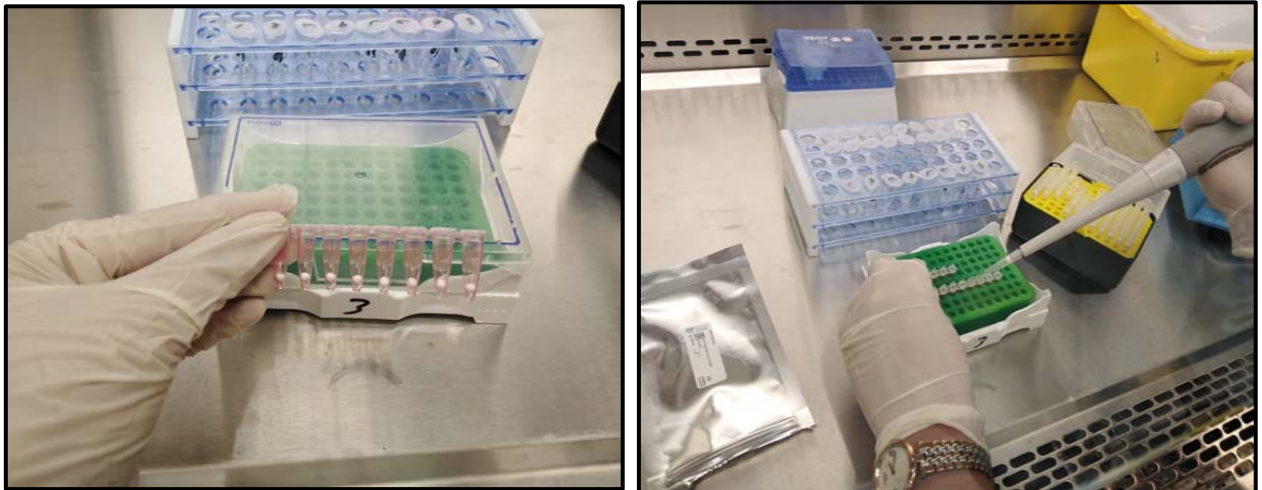


Figure 18 : préparation des ependorff qui contiennent le mix.

- ❖ On place les différents réactifs « A, B, C, D, E » dans l'automate.
 - Le réactif « A » : solution d'hybridation, sous 41°C de température.
 - Le réactif « B » : contrôle de l'hybridation
 - Le réactif « C » : contrôle de l'amplification endogène



Figure 19 : les différents réactifs utilisés.

- Puis, on numérote les chips HPV de 1 à 12, et on les place dans l'automate

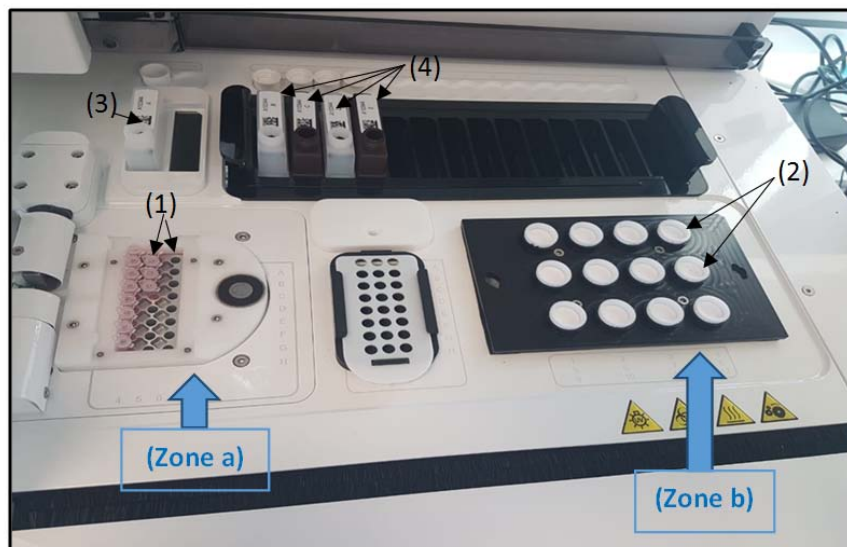


Figure 20: les ependorff, les réactifs et le chips sont bien placés dans le système hybrispot 12
PCR auto

- (Zonea) : L'amplification (Zone b) : L'hybridation
- (1) : Des ependorff néophiles
- (2) : Des chips
- (3) : Solution A à 41°C
- (4) : Réactif {B}, {C}, {D}, {E} à température ambiante

- Et enfin, on lance le programme d'amplification et d'hybridation les deux sont traitées à la fois par cet automate.

V. Phase post-analytique :

- Le résultat est obtenu après 3h35 min de traitement par l'automate, la lecture est réalisée à l'aide d'une caméra connectée à un ordinateur, les images des chips HPV sont capturées et analysées (figure 19)
- L'hybrispot 12 PCR auto reconnaît 36 géotypes d'une manière simultanée :
 - HPV à haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82.
 - HPV à faible risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 84 et 89.

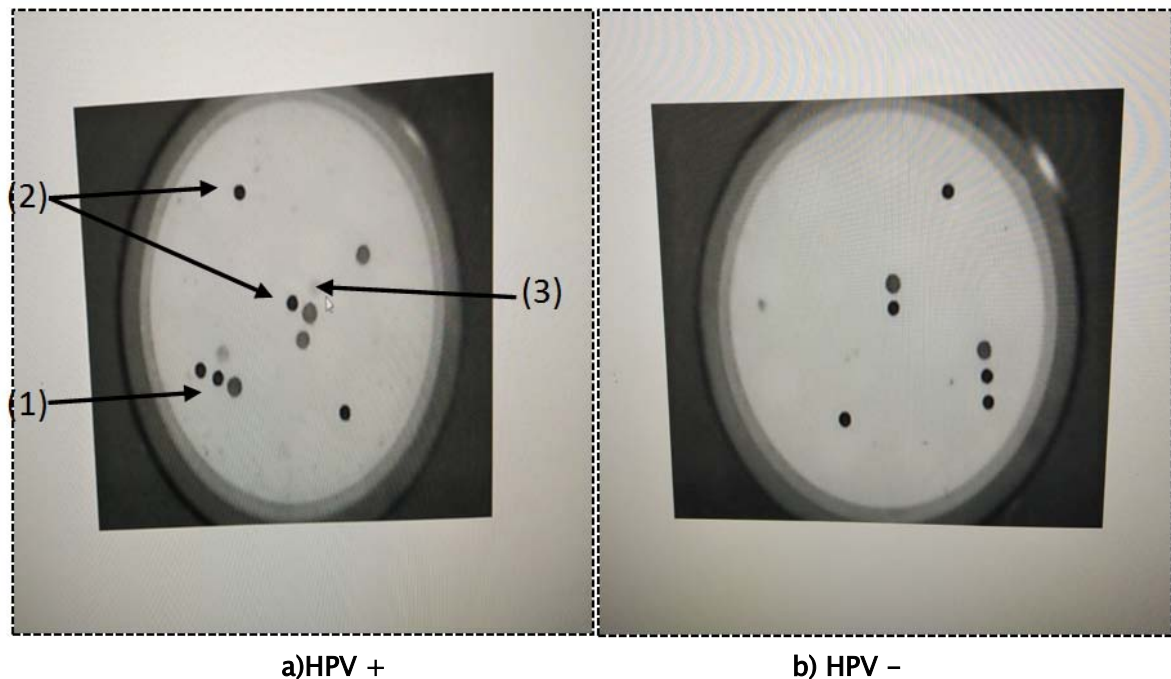


Figure 21 : les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA).

- (1) : Trois points d'amplification
- (2) : Deux points d'hybridation
- (3) : Géotype positif



Figure 22 : répartition des spots dans les chips HPV.

VI. Modalités de recueil des données :

Les données collectées des questionnaires ont été organisées dans un tableau sur feuille Excel pour faciliter leur exploitation.



RESULTATS



I. Caractéristiques de la population étudiée :

1. L'âge :

L'âge des participantes est entre 25 et 65 ans.

L'âge moyen des patientes de notre étude était de 38 ans, la tranche d'âge entre 25 et 44 ans est la plus représentée avec 72% de la population étudiée. (Tableau VI / figure23)

Tableau VI : Répartition du nombre total selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-65 ans
Nombre	16 (36%)	16 (36%)	11 (24%)	2 (4%)

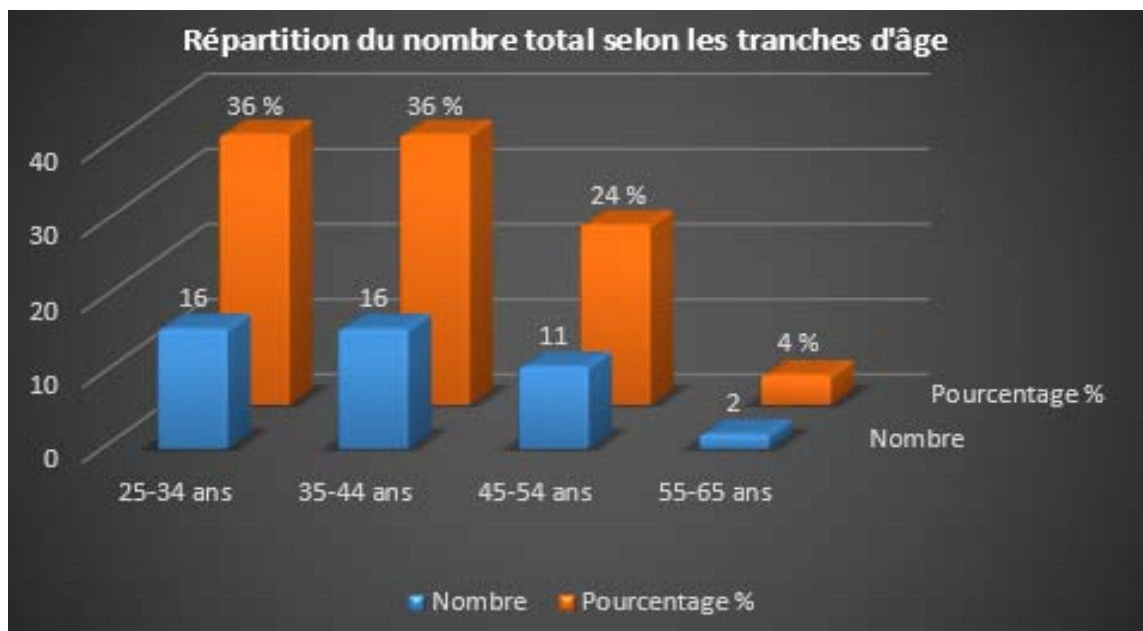


Figure 23 : répartition du nombre total selon les tranches d'âge

2. Niveau socio-économique:

Les FCV ont été réalisés en consultation gynécologique du centre de la santé reproductive à l'hôpital régionale de Beni Mellal, la majeure partie des consultantes sont sous couverture Rammed, elles appartiennent à **un niveau socioéconomique bas**.

Tableau VII : Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique

Niveau Socio-économique	Bas	Moyen	Haut
ECHANTILLON	28 (62%)	17 (38%)	0 (00%)

Répartition des patientes selon le niveau socio économique

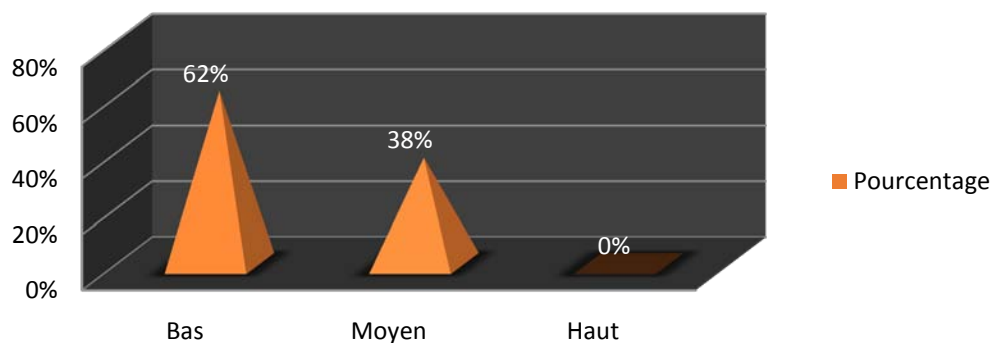


Figure 24 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique

En revanche, le taux des femmes HPV positif appartenant à un niveau socioéconomique bas est relativement plus élevé (71%) que celui des femmes HPVpositif de niveau socio-économique moyen (29%). (Tableau VIII, figure 25)

Tableau VIII : Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique

Niveau Socio Economique	Bas	Moyen	Haut
Femmes HPV+	5 (71%)	2 (29%)	0 (00%)

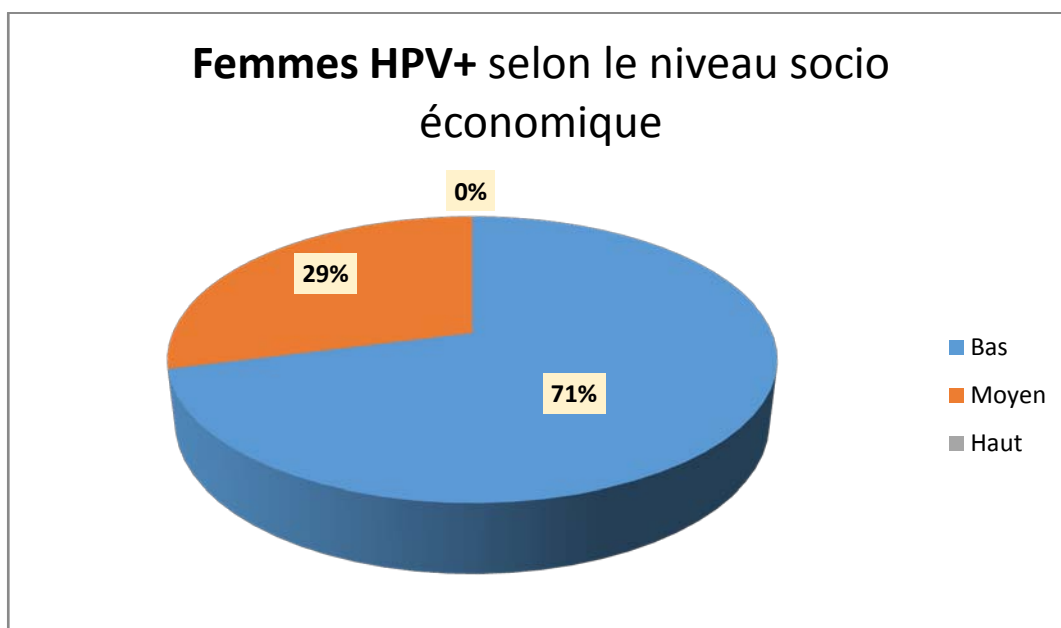


Figure 25 : HPV+ selon le niveau socio-économique

3. Contraception orale :

6 patientes n'utilisent aucune méthode contraceptive, soit 13 % de l'échantillon, et 39 patientes sont sous contraception orale. (Tableau IX, figure 26)

Parmi les patientes HPV positif la majeure partie est sous CO, soit 71% des patientes.

Tableau IX : Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO

CO	Oui	Non	Total
Nombre	39 (87%)	6 (13%)	45 (100%)
Femmes HPV +	5 (71%)	2 (29%)	7 (100%)

Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO

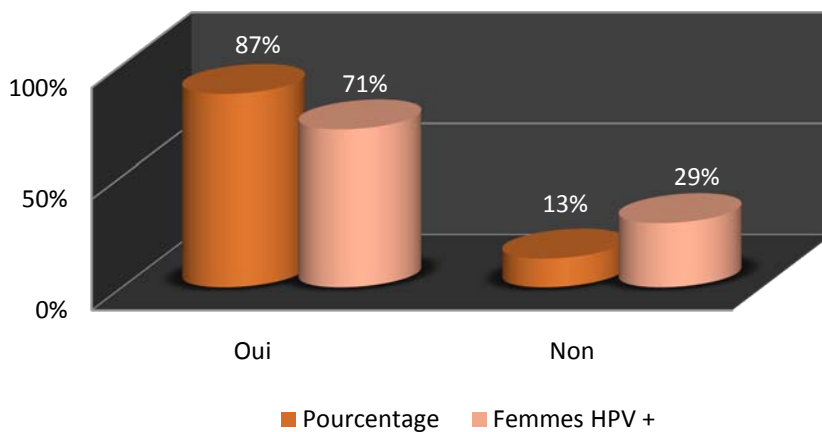


Figure 26 : Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO

4. Le tabac :

On ne peut pas donner un lien entre HPV et le tabac comme un facteur de risque parce que toutes les patientes n'étaient pas tabagiques ni actives ou passives.

5. La parité :

Dans notre étude, 31 femmes avaient plus d'un enfant, soit 69 % de notre échantillon, et 14 femmes avaient moins d'un enfant, soit 31%. (Tableau X, figure 27)

On note que 71 % des participantes HPV + ont moins d'un enfant.

Tableau X : Répartition des participantes selon la parité

Parité	≤ 1	≥ 2
Nombre de femmes	14 (31%)	31 (69%)

Parité

■ ≤ 1 ■ ≥ 2

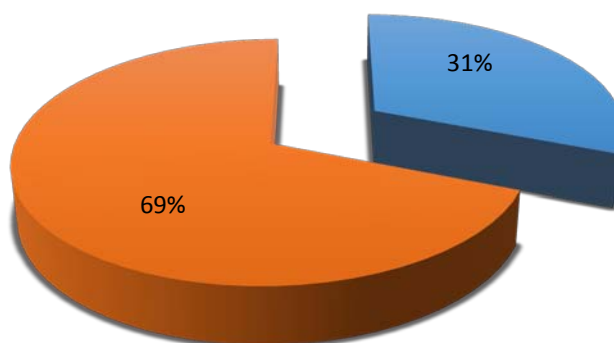


Figure 27 : Répartition des participantes selon la parité

6. Le nombre de partenaires sexuels :

37 patientes dans notre étude réclament avoir un seul partenaire sexuel, soit 82% de notre échantillon. (Tableau XI, figure 28)

8 femmes ont déclaré avoir plusieurs partenaires sexuels, soit 18% de l'échantillon.

Et parmi les femmes HPV+, une femme avait plus de deux partenaires sexuels.

Tableau XI : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels

Partenaires sexuels	Unique	Plusieurs
Nombre	37 (82%)	8 (18%)
Femmes HPV+	6 (86%)	1 (14%)

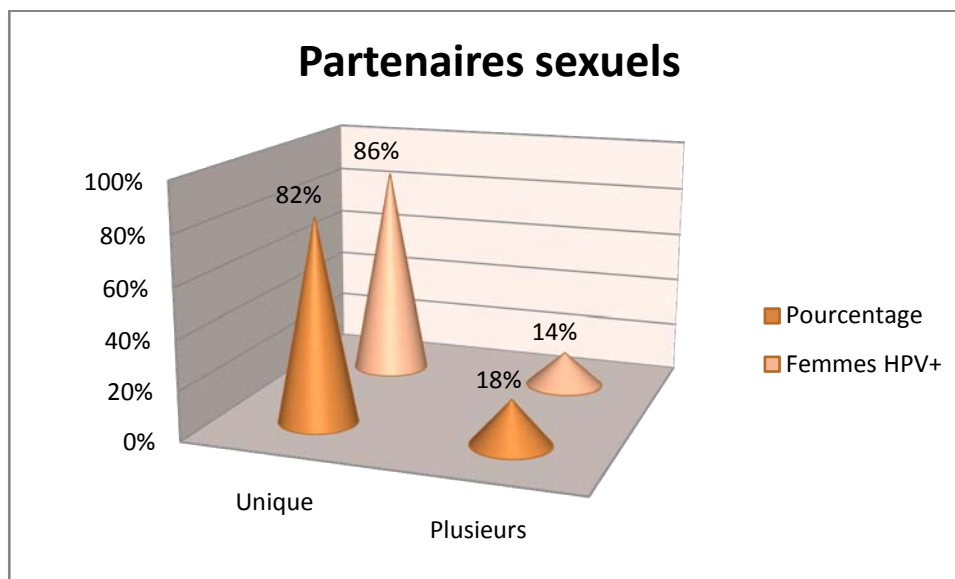


Figure 28 : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels

7. L'infection génitale :

Dans notre série étudiée, 7 participantes ont présenté des infections génitales soit 16 % de notre échantillon, dont une participante avait une infection génitale et donc 14 % des femmes HPV+. (Tableau XII, figure 29)

Tableau XII : Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale

	OUI	NON	TOTAL
Nombre d'infection génitale	7	38	45
Nombre HPV+	1	6	7
Infection génitale (%)	16%	84%	100%
HPV+ (%)	14%	86%	100%

Infection génitale

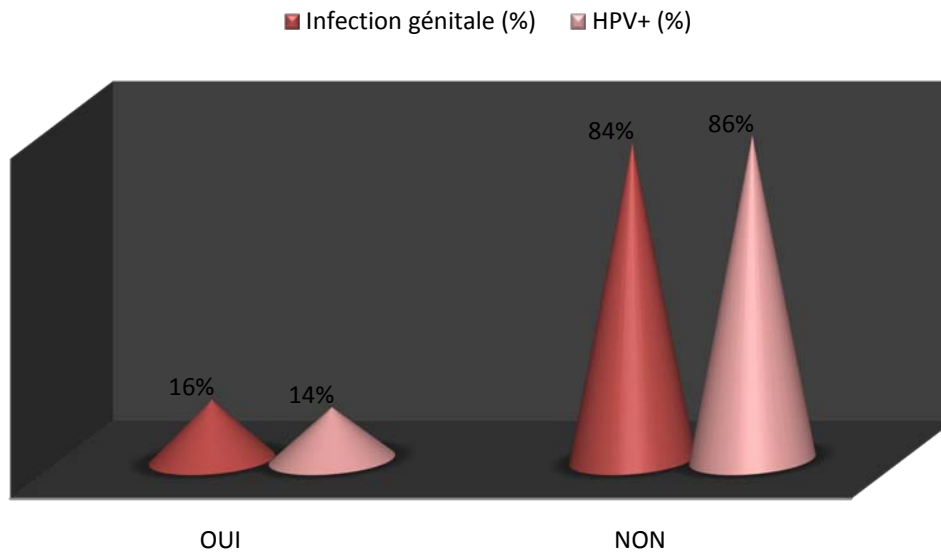


Figure 29 : Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale

8. Antécédents de cancer :

Dans notre échantillon, 1 patiente a présenté un ATCD familial du cancer du col du côté maternel et 1 patiente a un ATCD familial de cancer du sein du côté maternel.

Alors qu'aucune patiente n'a présenté un ATCD personnel du cancer du col et aucune participante à notre étude n'a présenté un ATCD d'un autre cancer de localisation gynécologique. (tableauXIII, figure30)

Tableau XIII : Répartition des patientes selon la présence du cancer du sein et du col

	ATCD Familial du cancer du col	ATCD Familial du cancer du sein	Sans ATCD du cancer du col ni cancer du sein
ECHANTILLON	1 (2%)	1 (2%)	43 (96%)

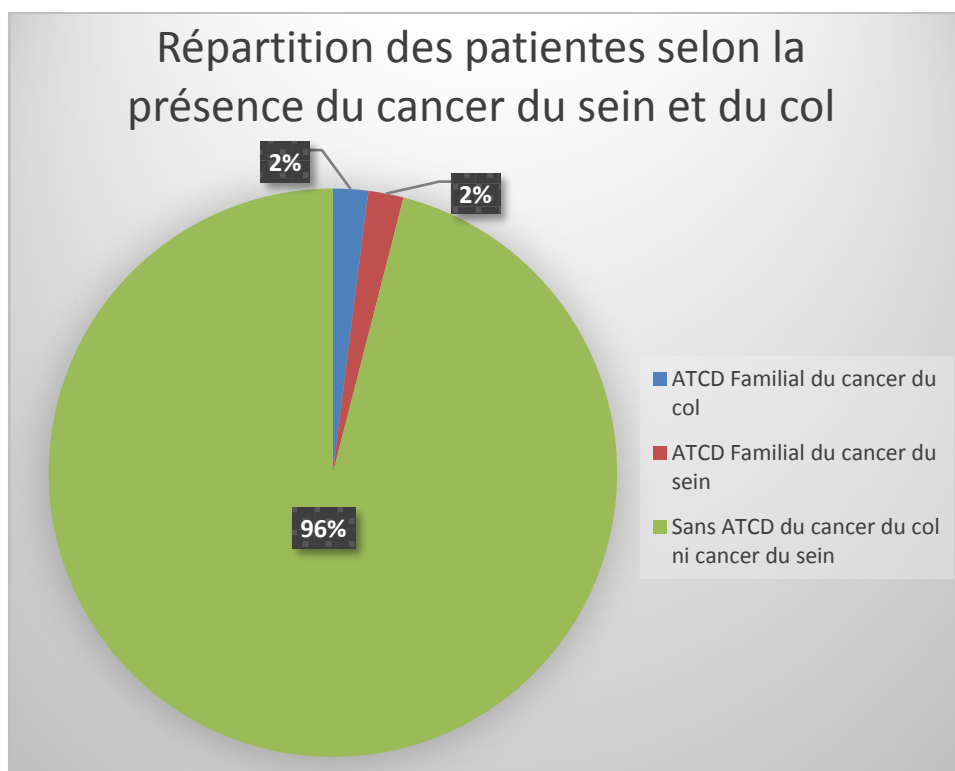


Figure 30 : Répartition des patientes selon la présence du cancer du sein et du col

9. Dépistage du Cancer du col de l'utérus par FCU :

44 patientes n'ont jamais fait un FCU et n'ont jamais bénéficié d'un dépistage du cancer du col utérin, soit 98% de l'échantillon. (Tableau XIV, figure 31)

Tableau XIV : répartition selon la réalisation du FCU.

FCV	Fait	Jamais fait
Nombre total	1 (2%)	44 (98%)
Femmes HPV+	0 (0%)	7 (100%)

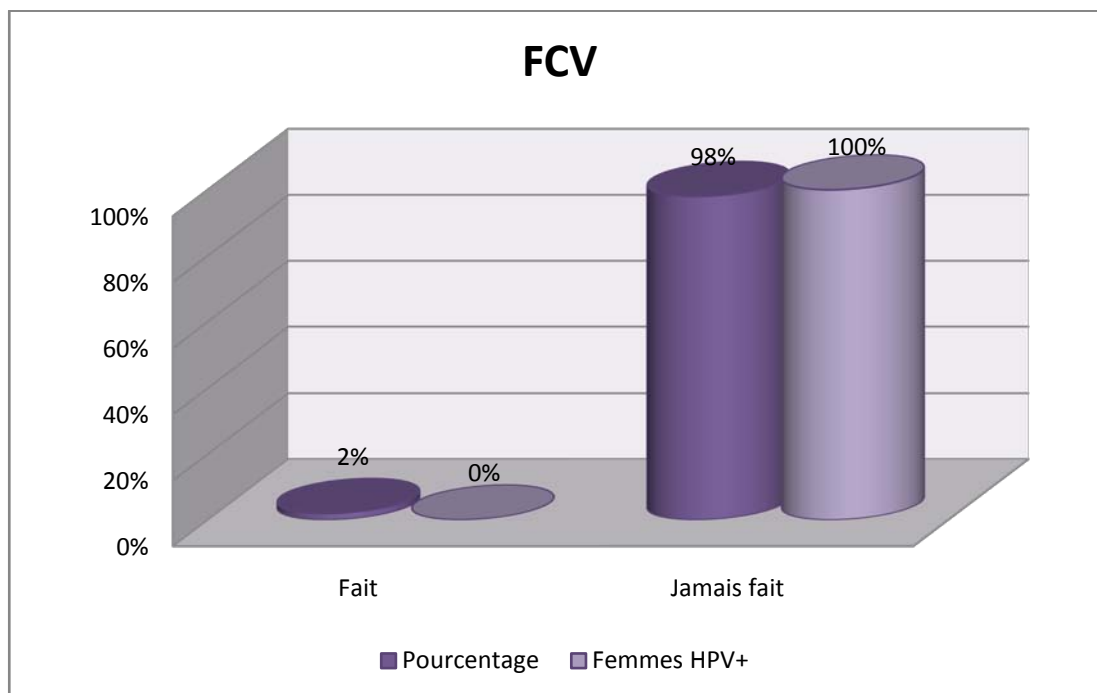


Figure 31 : répartition selon la réalisation du FCU.

II. Résultats du génotypage :

1. Résultat global :

Sur notre échantillon, 7 FCU ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale 16%, le reste ont un test HPV négatif. (Tableaux XV, figure32)

Tableau XV : Répartition des résultats du typage

	Négatif	Positif	Total
HPV	38 (84%)	7 (16%)	45 (100%)

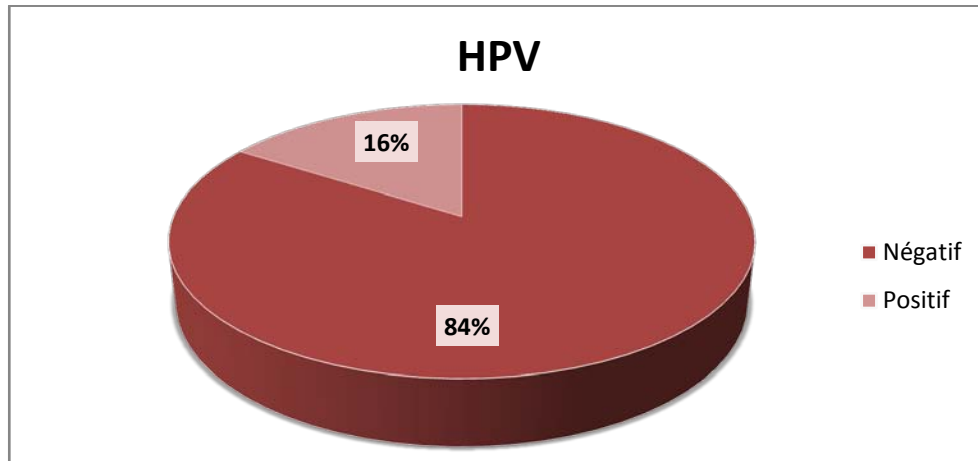


Figure 32 : Répartition des résultats du typage

2. Répartition du papillomavirus humain selon le géotype:

Parmi les 7 FCU avec un test HPV positif, 4 géotypes ont été détectés (Tableau XVI, figure 33,34).

- ✓ 4 sont des HPV à haut risque, il s'agit du géotype 31, 35, 52, 56 : 2 géotypes ont été détectés sur le même frottis dont HPV31 et HPV56.
- ✓ 3 est HPV positif de géotype non déterminé (géotype autre que les 36 détectés par HybriSpot 12 utilisé dans cette étude).
- ✓ Aucune HPV à bas risque.

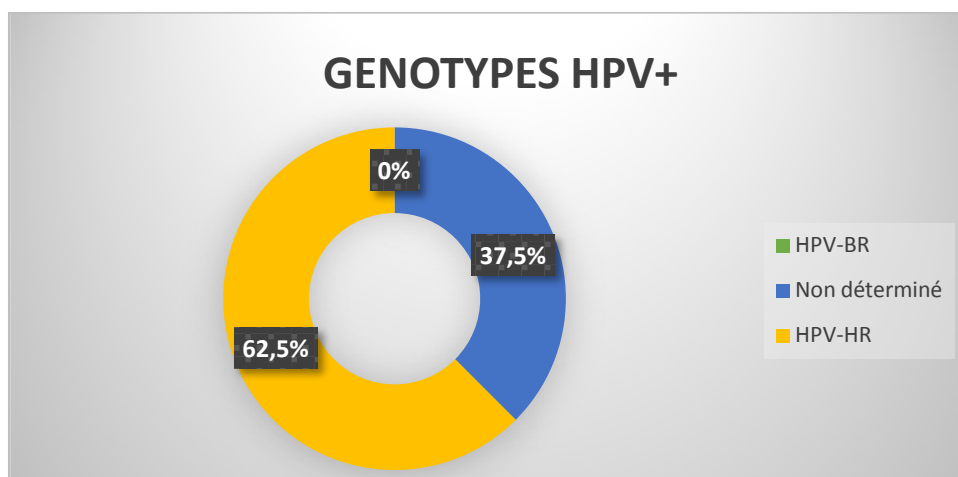


Figure 33 : répartition des géotypes HPV détectés

Tableau XVI : les différents géotypes détectés

	GENOTYPES HPV					
	HPV-HR				HPV-BR	Non déterminé
Types HPV	31	35	52	56	0	3
Nombre	2	1	1	1	0	
Pourcentage	25%	12,50%	12,50%	12,50%	0%	37,50%

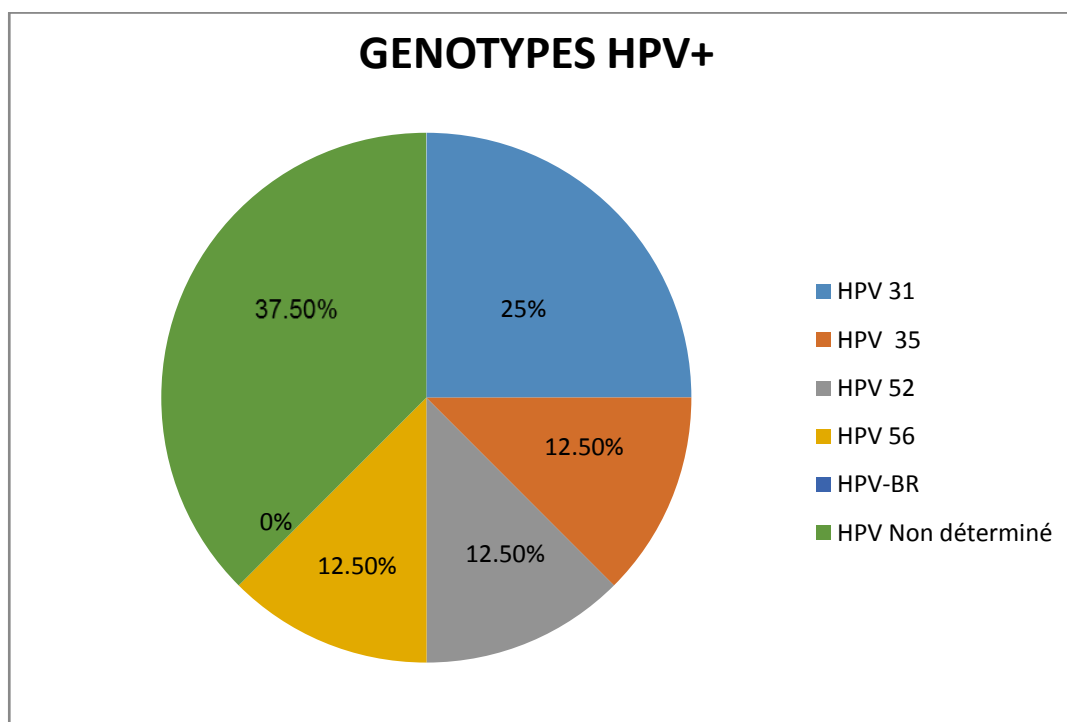


Figure 34 :répartition des géotypes HPV

3. Répartition des résultats par tranche d'âge :

Les HPV haut risque et sont plus fréquents chez les femmes dont l'âge est supérieur à 40 ans. (Tableau XVII / Figure35)

Tableau XVII : Répartition des résultats du typage par tranche d'âge

Age	<37 Ans	>40 Ans
HPV-HR	1 (12,50 %)	4 (50 %)
HPV non déterminé	2 (25 %)	1 (12,50 %)
HPV-BR	0 (0 %)	0 (0 %)

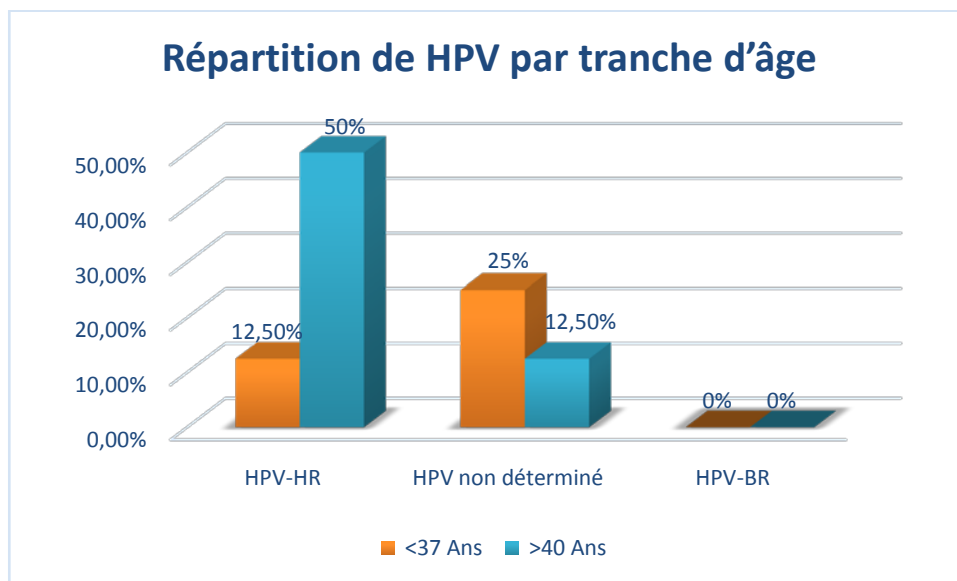


Figure 35 : Répartition de HPV par tranche d'âge

4. Résultats selon la présence des facteurs de risque :

Les facteurs de risque étudiés sont : la contraception orale, le nombre de partenaires sexuels et l'infection génitale.

Parmi les femmes HPV+, on note : (Tableau XVIII / Figure 36)

- ✓ 71% étaient sous contraception orale,
- ✓ 1 participante avait plusieurs partenaires sexuels soit 14%.
- ✓ 1 femme avait une infection génitale au moment du prélèvement soit 14%.

Alors qu'elles n'avaient pas toutes le tabac comme un facteur de risque.

Tableau XVIII : Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+

FDR	CO	INFECTION GENITALE	PARTENAIRE SEXUEL	TABAC
Femmes HPV+	71%	14%	14%	0%

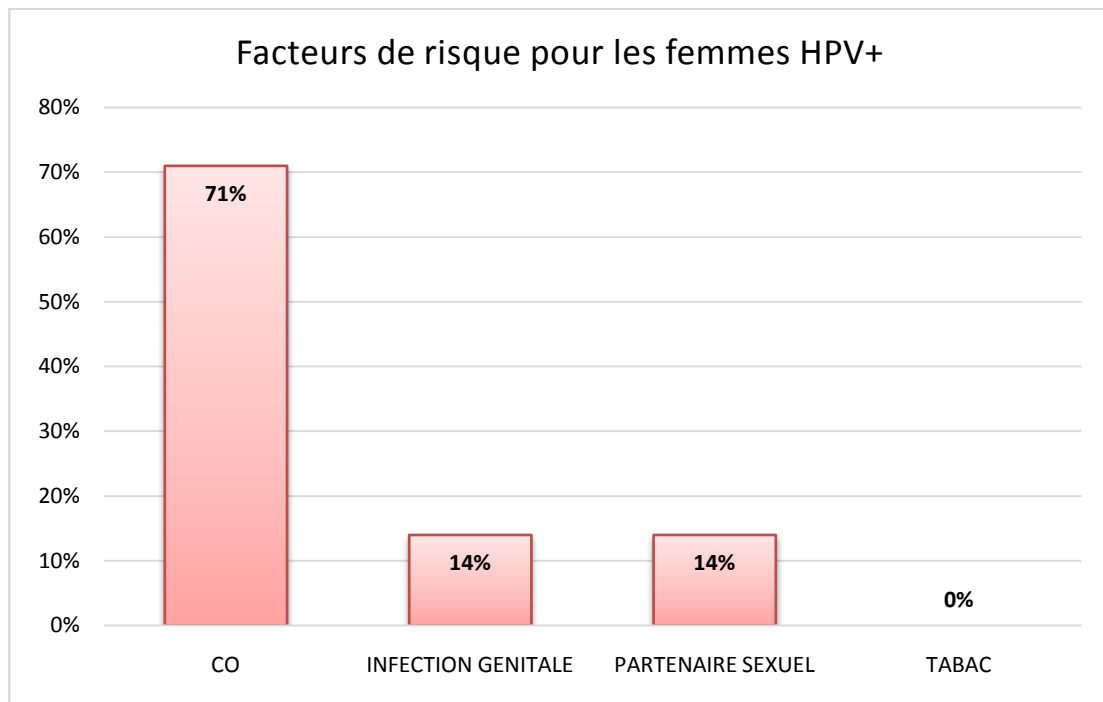


Figure 36 : Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+



DISCUSSION



I. Caractéristiques de la population étudiée :

1. Age :

Dans notre étude, l'âge des femmes était entre 25 et 65 ans. L'âge moyen était de 38.36+/-9.941 ans. La tranche d'âge entre 25 et 44 ans est la plus représentée avec 72% de la population étudiée.

62,5% des patientes HPV+ avaient plus de 40 ans statistiquement non significatif (p :0,52).

ce qui rejoint les résultats d'autres études. (Tableau XIII)

Dans l'étude de J. Yang et al, l'âge des femmes était inférieur à 65 ans, 900 femmes étaient porteuses de l'infection au HPV (soit un taux d'infection totale de 8,92%). La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de plus de 50 ans (15).

D'autres études, ont trouvé que la fréquence de l'infection au HPV était élevée chez les jeunes femmes.

Notamment, en Mexique, (Hernandez-Rosas et al. 2020)ont réalisé une étude qui a intéressé 1000 femmes dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus pour étudier la prévalence et la corrélation des génotypes du HPV avec les facteurs de risque dans les frottis. La moyenne d'âge était de 44,42 +/- 8,13 ans. 272 des femmes étaient porteuses de l'infection à HPV (soit un taux d'infection totale de 27,2%). La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de moins de 40 ans (30).

Et aussi dans les études réalisées en Paraguay (Kasamatsu. E et al. 2019 (31)), en France (C.H. Bretagne et al 2018 (32)), en Tunisie (Monia Ardhaoui et al 2018 (34)), et en Ghana (A Krings et al 2019(33)).

Tableau XIX : infection au HPV et âge.

Série d'étude	Notre étude	J.Yang et al	Hernandez-Rosas et al	Kasamatsu.E et al	A Krings et al
Pays	Maroc	La chine	Mexique	Paraguay	Ghana
Moyenne d'âge	38.36+/-9.941 ans	32 ans	44.42+/-8.13 ans	44.5+/-9.25 ans	32 ans
HPV+ par rapport à l'âge	≥ 40 ans	≥ 50 ans	36-40 Ans	30-34 Ans	25-34 Ans

Le taux d'infection élevé chez les femmes âgées est dû à plusieurs facteurs liés à certaines modifications physiologiques notamment : la réduction de la fonction ovarienne, un taux bas d'estrogènes et une diminution de l'immunité entraînent un taux de clairance plus faible et peut être expliqué par le pouvoir de l'HPV-HR à persister dans l'épithélium cervical. [35]

2. Niveau socio-économique :

Dans notre étude, 29% des femmes sont de niveau socio-économique moyen, pourtant, le taux d'infection au HPV était relativement plus élevé chez les femmes de bas niveau socio-économique (71%), ce qui laisse suggérer une association entre le niveau socio-économique et l'infection au HPV statistiquement non significative ($p : 0,3$)

Ces résultats rejoignent ceux de (Monia Ardhaoui et al. (2016)), ceux de (Yang et al (2020)) et (Hernandez-Rosas et al (2020)).

J. Yang et al ont rapporté que le niveau d'éducation avancé avec un revenu annuel élevé sont des facteurs protecteurs de l'infection au HPV (15).

D'autres études n'ont toutefois trouvé aucune association entre l'infection par le HPV et le niveau socio-économique. (Krings. A et al 2019 (33)).

L'appartenance à une classe sociale défavorisée pourrait contribuer au risque d'avoir des IST tel le HPV. Ceci peut être dû à des pratiques sexuelles à haut risque, une mauvaise hygiène génitale, un niveau d'éducation faible, un manque de sensibilisation, une stigmatisation sociale et un accès limité au dépistage et aux soins médicaux. [36]

Tableau XX : infection à papillomavirus humain et statut social.

Etude	%positivité du HPV dans différentes catégories	
Notre étude	Niveau socio-économique bas : 62% Niveau socio-économique moyen : 38%	
J. Yang et al (Chine)	Primaire	17%
	Secondaire	50%
	Universitaire	33%
	Faible revenu	10%
	Moyen revenu	61%
	Haut revenu	29%
		p : 0,041
		p : 0,012
Hernandez-Rosas et al (Mexique)	Sans emploi	15%
	Employé	8,7%
	Analphabète	0,3%
	Primaire	5%
	Secondaire	18,7%
	Universitaire	3,1%
		p : 0,041
		p : 0,012
Mona Ardhaoui et al (Tunisie)	Sans emploi	53%
	Employé	47%
	Analphabète	13%
	Primaire	17%
	Secondaire	9%

Le manque d'éducation et la pauvreté ont été associés à des pratiques sexuelles à haut risque et à une mauvaise attitude de recherche de santé à l'origine de l'augmentation des IST comme le HPV. (37)

3. Papillomavirus et contraception orale : tableau IV

Parmi les femmes HPV positif la majeure partie est sous contraception orale, soit 71%, (P : 0,166). Il n'y a pas une corrélation statistiquement significative entre l'infection par HPV et l'utilisation des contraceptifs oraux ce qui suggère son implication dans la persistance de l'infection par le HPV. Cette constatation a été approuvée par une étude australienne, (Huilan Xu et al (2018)) (38) qui suggère que l'utilisation de contraceptifs hormonaux favorise la persistance

des infections au HPV oncogènes pouvant conduire à une progression au cancer du col utérin mais n'augmente pas le risque de nouvelles infections au HPV. (37)

Par contre, selon (Monia Ardhaoui et al), ceux de (Kring. A et al (2019) il n'y a aucune association significative entre l'infection par le HPV et l'utilisation des contraceptifs oraux. (34, 33)

Tableau XXI : Contraception orale et infection à papillomavirus humain

Etude	Contraception orale utilisée	Pas de contraception orale
Notre étude	71%	29%
Kring. A et al	7%	93%
Monia Ardhaoui et al	31%	69%

4. Parité :

Dans notre étude, 71% des femmes avec un test HPV positif ont moins de 2 enfants, (p : 0,057) statistiquement non significative.

Ce qui rejoint les résultats (Kring. A et al) ont constaté que le risque d'infection au HPV plus élevé chez les femmes ayant une parité (<3). (33)

Par contre J. Yang et al (2019) ont constaté que le risque d'infection au HPV était environ 1,228 fois plus élevé chez les femmes ayant une parité plus élevée (≥3) (15).

Alors que d'autres études n'ont toutefois trouvé aucune association entre l'infection par le HPV et la parité. (Hernandez-Rosas et al (2019) (30)).

Tableau XXII : infection au HPV et la parité

Etude	% HPV par rapport aux nombres d'enfants	
Notre étude	< 2 enfants	71 %
Kring. A et al	Nullipare	17,9%
	1-2 enfants	38%
	3-4 enfants	24,4%
	5 enfants	19,5%
J. Yang et al	<3 enfants	78%
	≥3 enfants	22%

La parité est un marqueur des traumatismes cervicaux répétés prédisposant à l'infection et à sa persistance (31).

5. Papillomavirus et infection génitale :

Dans notre étude, on note la présence d'infection mycosique chez 14% des patientes HPV positif ($p : 0,704$) donc il n'y a pas une corrélation statistiquement significative et chez 16% des patientes HPV négatif, ce qui rejoint les résultats de l'étude de (Pablo Romero–Morelos et al) qui suggèrent que la présence des infections génitales est totalement indépendante de l'infection au HPV. (39)

Par contre, l'étude de Hernandez–Rosas et al (2019) et celle de Y. T. Nejo et al (2018), qui estiment que le taux d'infection par le HPV était relativement plus élevé chez les femmes présentant des infections génitales que chez celles qui n'en présentaient pas (15).

Tableau XXIII : Répartition d'infection génitale.

Etude	HPV positif	HPV négatif
Notre étude	14%	16%
Y.T.Nejo	45%	40%
Pablo Romero–Morelos and al	80%	80%

6. HPV et comportement sexuel :

Parmi les participantes HPV+ on note : 6 femmes ayant un seul partenaire sexuel soit 86%.

($P : 0,8$) Il n'y a pas une corrélation statistiquement significative. Ce qui est corrélé à l'étude de (Thakur et al) ne trouve pas d'association statistiquement significative entre le nombre de partenaire sexuel et l'infection HPV [40].

Ces résultats sont discordants avec ceux de Krings. A et al (2019) (35), Kasamatsu. E et al (2019), Hernandez–Rosas et al (2019) et de Monia Ardhaoui et al (2015). [33] [36] [30] (34) qui donne une association entre la multiplicité des partenaires sexuels et le risque d'infection HPV+.

Tableau XXIV : Nombre de partenaires sexuels et infection HPV

Etude	Nombre de partenaires sexuels	HPV+
Notre étude	<2	86%
Krings. A et al	>2	48,6%
Hernandez-Rosas et al	>2	OR=1,609
Kasamatsu .E et al	>3	48%
Monia Ardhaoui et al	>2	40%

7. Dépistage :

Les femmes n'ayant jamais été dépistées pour un cancer du col utérin avaient une plus grande prépondérance d'infection par le HPV. (P : 0,042) statistiquement significative.

Dans notre étude 100% des femmes avec un test HPV positif n'ont jamais bénéficié d'un test de dépistage, ce qui rejoint les résultats de l'étude de Y.T. Nejo et al. [41]

Tableau XXV : Dépistage et infection à papillomavirus

	FCU fait antérieurement	FCU jamais fait
Etude	0%	100%
Y.T. Nejo et al	14%	85%

La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage du col de l'utérus pour détecter des lésions CIN2/3 sont comme suit : [42]

Tableau XXVI : Performance diagnostique des tests de dépistage

Test de dépistage	Sensibilité	Spécificité
FCV en dépistage Primaire	70%	95%
Test HPV en dépistage Primaire	94%	90%

Ceci explique l'utilité du dépistage régulier du CCU qui devrait être promotionné par la mobilisation des médecins spécialistes et généralistes ainsi que la sensibilisation des femmes à se faire dépister.

II. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus:

1. Répartition de l'HPV selon le degré de risque de cancer :

Sur notre échantillon, 7 FCV ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 16%, dont 62,5% sont des génotypes à haut risque, et HPV Non déterminé soit 37,5%.

- Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de (Feiyan Xiang et al en Chine (2018)) qui ont réalisé une étude qui a intéressé 13 775 femmes sur une période de 2 ans. Le taux d'HPV était de 18% avec une supériorité des génotypes HPV-HR estimée à 79 % [43] Ce taux d'infection HPV est aussi proche de celui trouvé dans notre étude.
- A Ghana, la prévalence du HPV génital chez les femmes était de 46%, avec prédominance de l'infection HR-HPV qui représentait 70%. (33)
- Monsonego et al (2013) menée en France sur une population de femmes dépistées à Paris et qui était de 15%, avec un taux de HPV-BR à 40 %. (32)

En revanche d'autres études ont trouvé une prépondérance des HPV-BH dans leur Échantillon. En l'occurrence, l'étude de Monia Arhdaoui et al en Tunisie (2016), qui ont mené une étude transversale de 391 cas, dévoilant une prévalence globale du HPV de 13%, avec un taux du HPV-BR à 49%.

Tableau XXVII : Fréquence des infections à papillomavirus humain

Etude	Pays /Ville	HPV+	HPV HR
Notre étude	Maroc/béni Mellal	16%	62 ,5%
Monia Arhdaoui et al	Tunisie	13%	23%
Monsonego et al	France/Paris	15%	40%
Feiyan Xiang et al	Chine / Wuhan	18%	79%
Krings. A et al	Ghana	46%	70%
J.Yang et al	Chine / Yangqu	8,80%	98%

L'infection à HPV HR est la plus prépondérante soit pour les études établies sur la population générale (notre étude, l'étude Feiyan Xiang et al (43), l'étude de Monsonego et al

(32)) comme pour les études établies sur les populations à risque (N.A Jihad et al : femmes avec lésions cytologiques). Ceci est expliqué par le pouvoir d'échappement des HPV HR à la réponse immunitaire et de persistance dans les cellules cervicales sans être détectés grâce aux propriétés de la protéine E5 qui induit une diminution de l'expression des protéines virales à la surface des cellules infectées.

2. Répartition des génotypes selon les tranches d'âge :

Dans notre étude, l'infection au HPV bas risque est absent.

L'infection au HPV non déterminées plus fréquente chez les patientes dont l'âge est <37ans, alors que l'infection à HPV HR est plus fréquente chez les patientes dont l'âge est >40 ans, ceci peut être expliqué par le pouvoir des HPV HR à persister dans l'épithélium cervical. Ces résultats rejoignent celles de l'étude de (J. Yang et al) (15). Aussi l'étude de Monsonogo et al (32) .

Tableau XXVIII : Fréquence de l'infection à HPV-HR par rapport à l'âge

Etude	Pays / ville	% HPV-HR	Age
Notre etude	Marco/ benimella	50%	>40 ans
Monsonogo et al	France/Paris	25%	>35 ans
J. Yang et al	Chine / Wuhan	37%	>50 ans

3. Infection Unique/ Multiple :

Dans notre étude, parmi les 7 femmes qui étaient positives à l'HPV, 86% ont présenté une seule infection à l'HPV et 14% ont été infectées par plus d'un type de l'HPV (chez 1 patiente HPV positif on trouve Deux HPV à haut risque). Ceci concorde avec les résultats de l'étude de (Louise de Bort et al(2017), qui ont retrouvé un taux d'infection HPV unique à 56 %. Une autre corrélation a été retrouvée dans l'étude de (j. Yang et al) (2020) avec un taux d'infection unique 68% et dans l'étude de Monsonogo et al (2013) avec un taux d'infection unique à 62 %, et dans l'étude de Xiang et al avec un taux représentant 76% des HPV positif. [44] [32] [43]

Ce constat peut être expliqué par le fait que l'infection à l'HPV joue un rôle protecteur contre une nouvelle infection en provoquant une inflammation locale et donc une immunité active localement. [44]

Par contre Dans l'étude de Pablo Romero–Morelos et al, l'infection à plusieurs génotypes du HPV est plus fréquente, il est trouvé chez 63% des HPV positifs (45).

Tableau XXIX : Fréquence des infections uniques et multiples dans les différentes études.

Etude	Pays / Ville	Infection Unique	Infection Multiple
Notre étude	Maroc/Benimellal	86%	14%
Louise de Brot et al	Brazil	55%	45%
Feiyan Xiang et al	Chine / Wuhan	76%	25%
Pablo Romero–Morelos et al	Mexico	37%	63%
Daniel Boda et al	Romaine/Bucarest	55%	13%
Aaron Atkinson et al	Honduras	95%	5%
Monsonogo et al	France/Paris	62%	38%
j. Yang et al	Chine/ Yangqu	67%	33%
Krings. A et al	Ghana	70%	30%

Les prédicteurs les plus puissants d'infection par plusieurs types de l'HPV sont : le jeune âge et les partenaires sexuels multiples. La prévalence de la confection diminue avec l'âge, ce qui peut être associé au développement de la réponse immunitaire et à la disparition de l'infection. Plusieurs infections à haute charge virale sont fortement associées à des lésions cervicales. [48]

4. Génotypes les plus fréquents :

Dans notre étude, on a détecté la présence de quatre génotypes HPV–HR : HPV31, HPV35, HPV 52, HPV 56, chez 4 participantes des 7 positives.

Leurs taux étaient successivement de 25%, 12,5% ,12,5 % ,12,5%.

L'HPV 31 est le plus fréquent dans notre étude C'est pour cela qu'il fait partie des 9 HPV contre lesquels on vaccine. Tableau XXV.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude du (Hernandez-Rosas et al) qui ont trouvé une prévalence de l'HPV 31 en 3ème rang après le géotype 16 et 18. (30).

Par contre D autre étude a montré que la prévalence d HPV 31 est la moins fréquente, notamment l'étude de (j. Yang et al) sa prévalence est 0,52%(15). Ainsi l'étude de (A. Krings et al) avec une prévalence de 2,4%. (33)

Dans notre échantillon on a trouve une prévalence de 12,5% d HPV 52, alors que d'autres études effectuées sur des populations différentes sur le plan géographique et sociodémographique, ils ont trouvé que HPV52 est le plus fréquent. Notamment l'étude de (A. Krings et al) et (J. YANG et al).(33)(15) Cette répartition mondiale du HPV 52 peut être expliquée par sa capacité à se soutenir en tant qu'infection endémique. C'est pour cela qu'il fait partie des 9 HPV contre lesquels on vaccine. (50)

Cependant, il faut noter que plusieurs études ont trouvé une prévalence beaucoup moindre des HPV 35 et HPV 56 dans leurs échantillons (15,32,30), ce qui peut expliquer le fait que ces deux géotypes ne font pas partie de ceux ciblés par le vaccin nonavalent Gardasil9 utilisé actuellement. Ce constat nous renvoie vers la théorie de la répartition géographique de l'infection HPV : chaque région possède ses propres géotypes circulants (50).

Tableau XXX : Géotypes les plus fréquents dans différentes études.

Etude	Pays / Ville	HPV le plus Frequent	%	Caractéristiques de l'échantillon
Notre étude	Maroc/Béni Mellal	HPV 31 HPV 35 HPV52 HPV 56	25% 12,5% 12,5% 12,5%	Participant asymptomatique non vaccinées
Gadelkarim Ahmed et al	Yemen	HPV 31 HPV 35	6% 4%	Patientes atteintes d'un CCU
A. Krings et al	Ghana	HPV 52 HPV 35 HPV56 HPV31	7,2% 4,8% 3,9% 2,4%	Patientes asymptomatique non vaccinées
J. YANG et al	La chine	HPV 31 HPV 52 HPV56	0,52% 17% 7,2%	Patientes asymptomatique non vaccinées
Hernandez-Rosas et al	Mexique	HPV 31 HPV52 HPV56 HPV35	8,1% 2,2% 3,7% 1,2%	Patientes référées pour une symptomatologie gynécologique.

5. Forces et limites de l'étude

5.1. Forces :

- Notre étude s'inscrit dans le cadre d'un travail s'intéressant à fournir la prévalence du papillomavirus au Maroc, et particulièrement dans la région de béni Mellal.
- Nos résultats contribueront à élucider le rôle critique du comportement sexuel et du statut socioéconomique et appelleront à un soutien accru du programme de dépistage au Maroc pour la prévention du cancer du col utérin.
- Ces résultats nous permettent de déterminer les géotypes circulants de l'HPV les plus fréquents et d'évaluer le rapport coût-efficacité de la mise en œuvre d'un programme de vaccination au Maroc à l'avenir.

5.2. Limites :

- La taille réduite de notre échantillon limite la généralisation des données. Dont l'intérêt de regrouper tous les échantillons au Maroc pour donner un lien.

6. Recommandations :

A la lumière de nos résultats, on peut tirer quelques recommandations :

- La sensibilisation de la population contre l'infection quant aux facteurs de risque de l'infection à HPV et ses modalités de transmission. Cette action doit impliquer tous les professionnels de la santé.
- La formation des futurs médecins de famille, ceux des centres de santé ainsi que le personnel paramédical sur la réalisation du frottis cervico-utérin.
- L'instauration d'un dépistage systématique par frottis cervico-utérin chaque 03 ans chez toutes les femmes de 25 à 65 ans.
- L'introduction d'un vaccin anti-HPV adapté aux génotypes circulants au Maroc à l'issue d'une étude plus élargie chez les femmes saines ainsi que celles ayant développée un cancer du col de l'utérus.



CONCLUSION



L'infection au Papillomavirus humain (HPV), est la plus fréquente des maladies sexuellement transmissibles. Tandis que la plupart des infections à HPV sont asymptomatiques et transitoires, une infection génitale persistante par des géotypes oncogènes peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

Le cancer du col utérin a un caractère progressif, débutant par des lésions intra-épithéliales pouvant progresser vers un cancer in situ puis vers un cancer invasif, à la suite d'un processus de longue durée suite à la persistance de l'HPV. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses évoluent en cancer invasif ce qui fait du cancer du col une maladie relativement curable et facile à prévenir à condition qu'il soit détecté suffisamment tôt et traité correctement.

Le CCU est le 2ème cancer féminin au Maroc après le cancer du sein, alors qu'il est en 12ème position en France. Ceci est en grande partie lié aux différences du niveau de conscience de la maladie et de l'importance de son dépistage.

Ce niveau de conscience est à renforcer davantage au Maroc avec implication de l'ensemble des professionnels de santé et sensibilisation et information de la population cible sur le CCU et ses FDR, sur les moyens de dépistage disponibles et sur la prévention.

Notre étude prospective analytique, illustre une fréquence du papillomavirus estimée à 16% chez des patientes asymptomatiques où le géotype 31 est le plus prédominants en représentant 25% des HPV positifs. La taille réduite de l'échantillon empêche toute corrélation statistiquement significative. En revanche, elle constituera la base d'une étude plus élargie sur le plan national pour réaliser une carte de répartition du HPV à l'échelle du royaume du Maroc, permettant ainsi l'introduction ultérieure d'un vaccin anti- HPV adapté aux géotypes circulants.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

1. Identité :

Nom et prénom :

Age :

Résidence :

N° de téléphone : Niveau socioéconomique :

2. ATCDs personnels :

Ménarche :

Début de l'activité sexuelle : Nombre de partenaire :

Parité :

Type de contraception :

DDR :

ATCDs néoplasiques :

Infections génitales : mycoses : IST :

Dernier test de dépistage du cancer du col :

Tabac :

Immunosuppression : corticothérapie :

Médicaments :

3. ATCDs familiaux :

Cancer du col : autres :

4. Examen clinique du col utérin :

5. Résultat du géotypage :

Annexe 2 :

Dépistage et géotypage du papillomavirus humain dans la région de Béni Mellal.

Note d'information et consentement des patientes

Nom et prénom de la patiente :

N° dossier :

Madame,

Objectif de l'étude

Vous êtes invités à participer à une étude épidémiolo-moléculaire et cytologique des Frottis cervico-utérins. Le but de cette étude est de corrélérer la présence d'atypies cellulaires au géotype en portage au niveau du col utérin, et d'évaluer l'efficacité de la vaccination contre l'HPV pour prévenir le cancer du col.

Déroulement de l'étude

Dans le cadre de cette étude, un frottis cervico-utérin sera fait. Il sera traité et analysé et permettra d'identifier les géotypes d'HPV en portage au niveau du col ainsi que la présence d'atypies cellulaires. Bien entendu votre participation à cette étude n'entraînera pour vous aucun frais supplémentaire, le coût du prélèvement et son analyse sont à la charge du promoteur de l'étude.

Vous avez l'entière liberté d'accepter ou de refuser la participation à cette étude.

Paraphe investigateur

Paraphe patiente

Les données personnelles recueillies au cours de cette étude pourront être transmises dans le respect du secret professionnel au

Représentant du promoteur de l'étude et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés

Agissant

Je déclare avoir été informés par le docteur.....de la nature et du déroulement de cette étude,

avoir eu la possibilité de poser toutes les questions s'y rapportant. Je suis absolument libre de refuser ma participation. J'accepte de participer à l'étude dans les conditions décrites ci-dessus.

Nom de la patiente:

Signature :.....

Date :.....

Signature et tampon de l'investigateur :

Date



RESUMES



Résumé

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus (CCU) constitue un problème majeur de santé publique responsable de 275 000 décès chaque année. Son taux d'incidence varie d'un pays à l'autre et reste remarquablement plus élevé dans les pays en voie de développement où l'accès aux soins reste précaire, et où l'importance de la vaccination contre le HPV et du dépistage précoce du CCU demeure sous-estimée.

Dans ce travail, nous rapportons les résultats du génotypage de 45 frottis cervico-utérins réalisés au cours d'une consultation gynécologique au centre du sante productive , l'étude moléculaire étant réalisée au sein du service de Microbiologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Le but de cette étude prospective analytique est de déterminer les génotypes circulants du papillomavirus dans la région de beni mellal chez les femmes âgées de 25 ans à 65 ans.

La fréquence du papillomavirus est estimée à 16%, avec prédominance du HPV 31 qui représente 25% des HPV positifs. Le papillomavirus est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est >40 ans, ayant un bas niveau socio-économique.

Le facteur de risque le plus retrouvé dans cette série est la contraception orale représentant 71% des patientes HPV positif, 14% ont une infection génitale associée avec la multiplicité des partenaires sexuels retrouvée chez 14% des participantes HPV positif.

La majeure partie des participantes n'a jamais fait de test de dépistage du cancer du col utérin.

Notre étude a fourni une base de données initiatrice, dont l'extension doit se faire sur le plan national pour déterminer les génotypes les plus fréquents, afin de réaliser une mise au point sur la vaccination contre le HPV au Maroc.

Abstract

Globally, cervical cancer (UCC) is a major public health problem responsible for 275,000 deaths each year. Its incidence rate varies from a country to another and remains remarkably higher in developing countries where access to care remains precarious, and where the importance of HPV vaccination and early detection of CCU remains underestimated.

In this work, we report the results of the genotyping of 45 Pap smears carried out at a medical caravan in Beni Mellal. The molecular study being performed within the Microbiology-Virology Department of the Avicenne Military Hospital in Marrakech.

The purpose of this prospective analytical study is to determine the circulating genotypes of papillomavirus in the region of Rabat among women aged between 25 to 65 years old.

The frequency of the papillomavirus is estimated at 16%, with the predominance of HPV 31 which represents 25% of positive HPVs. HPV is more common in women > 40 years of age, with low socioeconomic status.

The risk factor most found in this series is oral contraception representing 71% of HPV positive patients, 14% have a genital infection associated with the multiplicity of sexual partners found in 14% of HPV positive participants.

Most of the participants have never done a cervical cancer screening test before. Our study provided an initiating database, the extension of which needs to be done at the national level to determine the most frequent genotypes, in order to achieve a focus on HPV vaccination in Morocco.

ملخص

على الصعيد العالمي، يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة رئيسية مسؤولة عن 275000 حالة وفاة كل عام. يختلف معدل حدوثه من بلد إلى آخر و يظل أعلى بشكل ملحوظ في البلدان النامية حيث لا يزال الوصول إلى الرعاية محفوفًا بالمخاطر، وحيث أهمية التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري و الكشف المبكر لا يزال أقل من الواقع.

في هذا العمل ، قمنا بالإبلاغ عن نتائج التنميط الجيني لـ45 مسحة عنق الرحم والتي تم إجراؤها على نساء في استشارة أمراض النساء في مركز الصحة الإنجابية في مستشفى بني ملال الجهوي. الدراسة الجزيئية يتم إجراؤها في قسم علم الأحياء الدقيقة و الفيروسات بمستشفى ابن سينا العسكري في مراكش. الهدف من هذه الدراسة التحليلية هو تحديد الأنماط الجينية المنتشرة لفيروس الورم الحليمي في منطقة بني ملال لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 25 و 65 سنة.

يقدر انتشار فيروس الورم الحليمي البشري بنسب 16%، مع هيمنة فيروس الورم الحليمي البشري 31 والذي يمثل 25%.

يعد فيروس الورم الحليمي البشري أكثر شيوعًا عند النساء فوق سن 40 عامًا، هذه العدوى وحيدة ولا ترتبط بأفات خلوية مشبوهة.

عامل الخطورة الأكثر شيوعًا في هذه الدراسة هو استعمال حبوب منع الحمل الذي ينتشر بنسبة 71% عند النساء الحاملات للفيروس و عدوى الفطريات 14%.

لم يتم اختبار سرطان عنق الرحم على الإطلاق لمعظم المشاركات. قدمت دراستنا قاعدة بيانات استهلاكية، و التي ينبغي توسيعها على المستوى الوطني لتحديد الأنماط الجينية الأكثر شيوعًا، من أجل تحقيق تحديث بشأن التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري في المغرب.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Christine Bergeron***
Le frottis cervical utérin, Laboratoire Cerba, 95066 Cergy Pontoise cedex 9, France.
*Auteur correspondant : bergeron@lab-cerba.com (C. Bergeron) N °518 · **JANVIER 2020**
2. **N.A. Jihad, et jack.**
Prevalence of high risk human papilloma virus among Iraqi women with abnormal cervical cytology Gene Reports 21 (2020)
3. **Herna´ ndez-Rosas et jirard b.**
Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women Experimental Biology and Medicine 2020
4. **Int. J.**
Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus in Male Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis Received: 8 August 2018; Accepted: 2 October 2018; Published: 10 October 2018
5. **Magaji Sheba J .**
“Prevalence and Risk Factors of Human Papilloma Virus Infection among Women in a Nigerian State”. EC Gynaecology 8.9 (2019): 814–823
6. **Sabeena S, Bhat PV, Kamath V**
Global human papilloma virus vaccine implementation: An update J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018;44:989–997
7. **Feiyan Xiang, Qing Guan, Xinwen Liu**
Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China J Clin Lab Anal 2018
8. **Kirvis Torres-Poveda, :**
Molecular Markers for the Diagnosis of High-Risk Human Papillomavirus Infection and Triage of Human Papillomavirus-Positive Women, **August 2020**
9. **razali et yajoo :**
Risk Factors of Cervical Cancer using Classification in Data Mining J. Phys.: Conf. Ser. 1529 022102 **MAI 2020**

10. **Robert François**
Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire.
These phar 2016 ; Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie
11. **A.-A. Mariaggi :**
Diversité génétique des papillomavirus humains : Geneticdiversity of human papillomavirus
2017 Elsevier Masson SAS.
12. **Vink et maty.**
Clinical Progression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: Estimating the Time to Preclinical Cervical Cancer From Doubly Censored National Registry Data
DOI: 10.1093/aje/kwt077 Advance Access publication: **July 28, 2013**
13. **Tommasino M.**
The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis.
Semin Cancer Biol 2014;26:13-21
14. **j .YANG et goan :**
Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China:a population-based survey of 10086 women: **06 Dec 2019.**
15. **Sandrine Beaudin ,Marianne Naspetti et Christine Montixi.**
Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances **2015**
16. **Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé.**
Has Commission de la Transparence **Avis 19 FEVRIER 2020**
<https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT15867>
17. **Joseph Monsonego**
Papillomavirus et cancer du col de l'utérus
médecine/sciences 1996 ; 12 : 733-44
18. **Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).**
Brochure de la Société Marocaine d'Infectiologie pédiatrique et de Vaccinologie
Edition 2018

19. **François DENIS, Sébastien HANTZ.**
Vaccination anti-HPV : Le point de vue du virologue –
La Lettre du Gynécologue / N° 405 **déc. 2016**
20. **Florence Gaudin – Gilles Djéyaramane.**
Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et
Un dépistage renforcé reste la priorité le 11 **oct. 2017**
21. **Riethmuller D, Jacquard A-C, Lacau St Guily J .**
Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in
France.BMC Public Health. **2015**;15:453
22. **Warner K Huh, Elmar A Joura, Anna R Giuliano .**
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human
papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial
Lancet. 2017;390:2143–2159
23. **Lee L-Y, Garland SM.**
Human papillomavirus vaccination: the population impact.
F1000Research **2017**;6:866.3T[http://dx.doi.org/10.12688/f1000re-search. 10691.13T](http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.10691.13T).
24. **Heard I, Tondeur L, Arowas L.**
Effectiveness of human papillomavirus vaccination on prevalence of vaccine genotypes in
young sexually active women in France.
J Infect Dis **2017**;215:757–63.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw639>.
25. **Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM .**
Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus
vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study.
Lancet Infect Dis **2014**;14:958–66.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70841-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70841-2).
26. **Hamsikova E, Smahelova J, Ludvikova V .**
The prevalence of HPV infections in HPV-vaccinated women from the general population.
APMIS **2017**;125:585–95.[http://dx.doi.org/10.1111/ apm.12677](http://dx.doi.org/10.1111/apm.12677).
27. **Maud Veselic-Charvat, Klaas van der Ham, Anneke van Driel-Kulker .**
The Bethesda System and Beyon Atlas for cervical cytology in BD Surepath
Germany: BD Diagnostics, **2013**:128

28. **Amrei Krings .**
Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North Tongu District,Ghana June 27, 2019
29. **Hernandez–Rosas**
Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women
Experimental Biology and **Medicine 2020**
30. **Kasamatsu. E**
Factors associated with high–risk human papillomavirus infection and high–grade cervical neoplasia: A population–based study in ParaguayJune 27, 2019
31. **C.H. Bretagne**
Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical–associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine23 March 2018
32. **Amrei Krings**
Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North TonguDistrict,Ghana
June 27, 2019
33. **Monia Ardhaoui, EmnaEnnaifer, HajerLetaief**
Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia
One. 2016
34. **Kim, J. W., S. H. Song, C. H.Jin, J. K. Lee, N. W. Lee, and K. W**
Lee. Factors affecting the clearance of High Risk Human Papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia.
35. **Cheng, E.M.Y., P.M. Atkinson,**
.Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socioeconomic condition in England. International Journal of Health Geographics 2011
36. **Huilan Xu, Sam Eggerb, Louiza S Velentziszb**
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high–grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case–control study in New South Wales, Australia
Cancer Epidemiology 2018;55:162–169

37. **Huilan Xu, Sam Eggerb, Louiza S Velentzisz**
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia
Cancer Epidemiology 2018;55:162–169
38. **Pablo Romero–Morelos, Cindy Bandala, Julián Jiménez–Tenorio**
Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano
Med Clin (Barc) 2018 disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.027>
39. **Thakur, A., B. Gupta, A. Gupta, and R. Chauhan. 2015.**
Risk factors for cancer cervix among rural women of a hilly state: A case-control study.
Indian Journal of Public Health. 59 (1): 45–8.
40. **Y.T. Nejo, D.O. Olaleye, G.N. Odaibo**
Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest
Nigeria. Arch Basic Appl Med 2018;6:105–112.
41. **Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, .**
Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Int J Gynaecol Obstet.
2016;132(3):259–65.
42. **Feiyan Xiang, Qing Guan, Xinwen Liu.**
Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China. J Clin Lab
Anal 2018;32:e22581.
43. **Louise de Brot.**
Infections with multiple high- risk HPV types are associated with high- grade and persistent low- grade intraepithelial lesions of the cervix. Cancer cytopathology.
2016, 138–143.
44. **Pablo Romero–Morelos, Cindy Bandala, Julián Jiménez–Tenorio**
Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano Med Clin (Barc) 2018 disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.027>

45. **Louise de Brot .**
Infections with multiple high- risk HPV types are associated with high- grade and persistent low- grade intraepithelial lesions of the cervix.Cancer cytopathology. 2016, 138–143.
46. **Hussain Gadelkarim Ahmed .**
Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) subtypes 31,33,35,39 and 45 among Yemeni women with cervical cancer.
Infect Agent Cancer. 2015; 10: 29
47. **Irena Aleksioska–Papestiev, VesnaChibisheva, MegiMicevska**
Prevalence of Specific Types of Human Papilloma Virus in Cervical Intraepithelial Lesions and Cervical Cancer in Macedonian Women
MED ARCH 2018;72:26–30

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

شهاداً أقول ما على والله

الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري في منطقة بني ملال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/17

من طرف

السيدة إلهام لمقدمي

المزداة في 10 ماي 1991 بتادلة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فيروس الورم الحليمي البشري- كشف- نمط جيني

اللجنة

الرئيس

ل. بوخني

السيد

أستاذ في طب النساء والتوليد

المشرف

س. زوهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

ل. ارسلان

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

ح. رايس

السيدة

أستاذة في طب التشريح المرضي

الحكام