



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

Année 2020

Thèse N° 228

# Dépistage et génotypage du papillomavirus humain dans la région de GUELMIM

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/12/2020

PAR

Mlle. **Chaimae KROUMBI**

Née Le 07/11/1993 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLÉS

Papillomavirus humain - Dépistage - Génotypage.

---

## JURY

<b>M.</b>	<b>L. BOUKHANNI</b> Professeur de Gynécologie-obstétrique	<b>PRESIDENT</b>
<b>M.</b>	<b>S. ZOUHAIR</b> Professeur de Microbiologie-virologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme.</b>	<b>L. ARSALANE</b> Professeur de Microbiologie-virologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme.</b>	<b>H. RAIS</b> Professeur d'Anatomo-pathologie	

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	Anésthésie- 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	Ophtalmologie
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 péripherique	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	LAKMICH I 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
BOURRAHOUEAT Aicha	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	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	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 Rabiya	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	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILLOUDI 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-patologique
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*

---



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et  
ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*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 MA TRÈS CHÈRE MÈRE FATIMA :*

*Quoique je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se  
doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à  
mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents  
obstacles.*

*Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et  
Bonheur.*

### *A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE DRISS :*

*Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et  
motivé dans mes études.*

*J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble  
geste comme preuve de reconnaissance de la part de sa fille pour le salut  
de son âme.*

*Puisse dieu, le tout puissant ; l'avoir en sa sainte miséricorde.*

*A MES TRÈS CHÈRES SŒURS :*

*FOUZIA, KAOUTAR, NABILA ET HAFSA*

*Vous avez été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail et tout au long de mes études, je vous en suis très reconnaissante. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu vous protéger et garder.*

*A MON FUTUR MARI ZOUHAIR :*

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler.*

*Tu me voulais toujours la meilleure. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.*

*A MA NIECE ADORABLE AYATÉ :*

*Je t'exprime à travers ce travail ma grande affection, mon grand amour et mon profond attachement.*

*A MON BEAU FRERE TARIK LOUZIZI ET SES PARENTS JAMILA ET  
HMAD :*

*Cela fait maintenant sept ans que vous partagez la vie de ma sœur, celle  
de notre famille, et la mienne par la même occasion.*

*Je vous dis merci pour votre soutien et votre accueil chaleureux et je  
vous souhaite bonheur, réussite et prospérité.*

*A MES BEAUX-PARENTS FATIHA ET MAATI :*

*Vous êtes ma seconde famille, et vous m'avez offert un formidable époux.  
Je vous dédie mon travail, un fruit de longues heures de travail coriace  
que votre fils a rendu plus supportables.*

*Merci pour vos encouragements.*

*A MES BELLES-SŒURS NEZHA ET MERIEM :*

*Vous êtes des sœurs pour moi. J'espère que je vous ai rendu fières.*

*J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.*

*A MES CHÈRES AMIES : ILHAM, DOHA, HAFIDA, NOUHAILA ET  
SOUKAINA*

*Vous êtes mes amies de tous les temps, mes fidèles compagnonnes du  
chemin qui fut dur et défiant. Je vous vois déjà des médecins humanistes  
qui serviront bien leurs semblables. Je serais toujours fière de vous.*

*A NOTRE MAÎTRE ET CO-RAPPORTEUR DE THÈSE :*

*Pr. M. MILOUDI*

*PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE*

*Je ne vous remercie énormément pour votre accueil et votre  
bienveillance.*

*J'apprécie énormément votre souci du travail bien fait.*

*Veillez croire, cher Maître, en l'expression de ma profonde  
reconnaissance et ma grande estime.*

*A Dr. BARKIA AZIZ*

*Pour sa contribution à la mise en place du projet*

*A Mr. FOUKOUS TAOUFIK, Mme. EDDEBARH BOUCHRA*

*Pour leur aide technique à la réalisation de la PCR,*

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI*

*INVOLONTAIREMENT OMIS DE CITER.*



---

*REMERCIEMENTS*

---



*NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :*

*Pr. L. BOUKHANNI*

*PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE*

*C'est pour moi un grand honneur de vous voir présider cette thèse.  
Veuillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre grande gratitude  
et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :*

*Pr. S. ZOUHAIR*

*PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE*

*J'ai été touché par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous  
m'avez accueillie.*

*Vous avez toujours été présent pour me soutenir  
sur tous les plans, renforçant ainsi en moi l'envie de me dépasser et  
créant en moi l'espoir d'effectuer encore plus de travaux auprès de vous.  
Votre dévouement à votre vocation fait de vous une véritable source  
d'inspiration.*

*Veuillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre grande gratitude  
et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :*

*Pr. H. RAIS*

*PROFESSEUR D'ANATOMIE-PATHOLOGIE*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.  
Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous  
touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde  
reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre  
estime et notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :*

*Pr. L. ARSALANE*

*PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE-virologie*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.*

*Votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incite  
d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude et de  
notre estime.*

Merci

# Liste des tableaux

<b>Tableau I</b>	: La classification des HPV en fonction de leur pouvoir oncogène <sup>8</sup>
<b>Tableau II</b>	: Protéines virales et leurs principales actions
<b>Tableau III</b>	: Types du HPV et lésions associées
<b>Tableau IV</b>	: Les cancers attribuables aux HPV
<b>Tableau V</b>	: Classification des anomalies cytologiques observées au FCU (Système BETHESDA 2001)
<b>Tableau VI</b>	: Répartition du nombre total des participantes selon les tranches d'âge
<b>Tableau VII</b>	: Répartition des participantes selon leur niveau socio-économique
<b>40 Tableau VIII</b>	: Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique
<b>Tableau IX</b>	: Répartition des participantes selon l'utilisation de la CO.
<b>Tableau X</b>	: Répartition des participantes selon le tabac.
<b>Tableau XI</b>	: Répartition des participantes selon le nombre de parité
<b>Tableau XII</b>	: Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.
<b>Tableau XIII</b>	: Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale.
<b>Tableau XIV</b>	: Répartition des participantes selon la présence d'ATCD du cancer
<b>Tableau XV</b>	: Répartition des participantes selon la réalisation du FCU
<b>Tableau XVI</b>	: Répartition du résultat de typage
<b>Tableau XVII</b>	: Répartition des HPV +
<b>Tableau XVIII</b>	: Répartition du résultat de typage selon les tranches d'âge.
<b>Tableau XIX</b>	: Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+
<b>Tableau XX</b>	: Infection à HPV et âge
<b>Tableau XXI</b>	: Infection à papillomavirus humain et statut social
<b>Tableau XXII</b>	: Contraception orale et infection au HPV et âge
<b>Tableau XXIII</b>	: Infection à HPV et la parité
<b>Tableau XXIV</b>	: Répartition d'infection génitale
<b>Tableau XXV</b>	: Nombre de partenaires sexuels et infection à HPV
<b>Tableau XXVI</b>	: Dépistage et infection à HPV
<b>Tableau XXVII</b>	: Performance diagnostique du dépistage
<b>Tableau XXVIII</b>	: Fréquence des infections à papillomavirus humain
<b>Tableau XXIX</b>	: Fréquence de l'infection HPV-HR par rapport à l'âge.
<b>Tableau XXX</b>	: Fréquence des infections HPV unique/ multiple
<b>Tableau XXXI</b>	: Génotypes les plus fréquents des différentes études

## Liste des figures

- Figure 1** : Arbre phylogénétique des HPV
- Figure 2** : Fréquence de distribution des géotypes du HPV en fonction de la séquence nucléotidique du gène
- Figure 3** : Structure de la capsid virale des papillomavirus au microscope électronique
- Figure 4** : Génome du papillomavirus 16
- Figure 5** : Cycle viral des HPV
- Figure 6** : Les modalités d'expression des gènes
- Figure 7** : Koilocytes
- Figure 8** : Réponse immunitaire déclenchée par l'infection à HPV
- Figure 9** : Infection active, latence, clairance virale et réactivation
- Figure 10** : Mécanismes d'action des oncoprotéines virales E6 et E7
- Figure 11** : Principe d'élaboration des vaccins anti-HPV
- Figure 12** : Réalisation du frottis cervico-utérin
- Figure 13** : Frottis en milieu liquide
- Figure 14** : Préparation des échantillons (photo du service de microbiologie de l'HMA)
- Figure 15** : Centrifugation (photo du service de microbiologie de l'HMA)
- Figure 16** : Préparation du mix
- Figure 17** : Les différents réactifs utilisés (photo du service de microbiologie de l'HMA)
- Figure 18** : Les ependorff, les réactifs et les chips HPV placés dans le système hybrispot 12 PCR auto.
- Figure 19** : Les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA)
- Figure 20** : Répartition des spots dans les chips HPV
- Figure 21** : Répartition du nombre total des participantes selon les tranches d'âge.
- Figure 22** : Répartition des participantes selon leur niveau socio-économique.
- Figure 23** : Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique
- Figure 24** : Répartition des participantes selon l'utilisation de la CO.
- Figure 25** : Répartition des participantes selon le tabac.
- Figure 26** : Répartition des participantes selon le nombre de parité
- Figure 27** : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.
- Figure 28** : Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale.
- Figure 29** : Répartition des participantes selon la présence d'ATCD du cancer
- Figure 30** : Répartition des participantes selon la réalisation du FCU
- Figure 31** : Répartition du résultat de typage
- Figure 32** : Répartition des HPV +
- Figure 33** : Répartition des différents géotypes détectés du HPV
- Figure 34** : Répartition du résultat de typage selon les tranches d'âge.
- Figure 35** : Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+



---

# *ABRÉVIATIONS*

---



## Liste des abréviations

<b>AND</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ASCUS</b>	: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/ cellule squameuse atypique de signification indéterminée
<b>BR</b>	: Bas risque
<b>CCU</b>	: Le cancer du col utérin
<b>CO</b>	: Contraception orale
<b>FCU</b>	: Frottis cervico-utérin
<b>FDR</b>	: Facteur de risque
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HMA</b>	: Hôpital militaire AVICENNE de Marrakech
<b>HPV</b>	: Papillomavirus humain
<b>HR-HPV</b>	: Papillomavirus humain haut risque
<b>HSIL</b>	: High-grade squamous intraepithelial lesion
<b>IARC</b>	: L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer
<b>IST</b>	: Infection sexuellement transmissible
<b>kDa</b>	: kilo dalton
<b>LCR</b>	: Long Control Region/ région de régulation non codante
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame/ cadre ouvert de lecture
<b>ORL</b>	: Oto-rhino-laryngologique
<b>PCR</b>	: Réaction en chaîne de la polymérase
<b>qHPV</b>	: Vaccin anti HPV quadrivalent
<b>URR</b>	: Upstream Regulatory Region
<b>VADS</b>	: Voies aérodigestives supérieures
<b>VIH</b>	: Virus d'immunodéficience humain
<b>VLP</b>	: Pseudoparticules virales /viral like particles



---

# *PLAN*

---



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>RAPPELS ET GENERALITES</b> .....	<b>4</b>
I. Papillomavirus humain.....	<b>5</b>
1. Historique de l'infection à HPV :.....	<b>5</b>
2. La classification :.....	<b>5</b>
3. Caractères virologiques :.....	<b>9</b>
4. Physiopathologie de l'infection à HPV :.....	<b>11</b>
5. Oncogenèse virale :.....	<b>18</b>
6. Les manifestations cliniques de l'infection à HPV :.....	<b>19</b>
7. Les lésions infra cliniques de l'infection à HPV :.....	<b>22</b>
8. La prévention de l'infection à HPV.....	<b>23</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>28</b>
I. Types et cadre d'étude :.....	<b>29</b>
II. Population étudiée :.....	<b>29</b>
III. Phase pré-analytique :.....	<b>29</b>
1. Examen clinique :.....	<b>30</b>
2. Frottis cervico-utérin :.....	<b>30</b>
IV. Phase analytique :.....	<b>32</b>
1. Prétraitement des FCU :.....	<b>32</b>
2. technique:.....	<b>34</b>
3. Préparation du mix :.....	<b>34</b>
V. Phase post-analytique :.....	<b>36</b>
VI. Modalités de recueil des données :.....	<b>37</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>38</b>
I. Caractéristiques de la population étudiée :.....	<b>39</b>
1. L'âge:.....	<b>39</b>
2. Le niveau socio-économique :.....	<b>39</b>
3. La contraception orale :.....	<b>41</b>
4. Le tabac :.....	<b>42</b>
5. La parité :.....	<b>43</b>
6. Le nombre de partenaires sexuels :.....	<b>43</b>
7. L'infection génitale :.....	<b>44</b>
8. Antécédents du cancer :.....	<b>45</b>
9. Dépistage du Cancer du col de l'utérus par FCU :.....	<b>46</b>
II. Résultats du génotypage :.....	<b>47</b>
1. Résultat global :.....	<b>47</b>
2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype :.....	<b>47</b>
3. Répartition des résultats par tranche d'âge :.....	<b>49</b>
4. Résultats selon la présence des facteurs de risque :.....	<b>49</b>

<b>DISCUSSION</b>	<b>51</b>
I. Caractéristiques de la population étudiée	52
1. Age :	52
2. Le niveau socio-économique :	53
3. Papillomavirus et contraception orale :	54
4. Parité :	55
5. Papillomavirus et infection génitale :	56
6. Comportement sexuel :	56
7. Dépistage :	57
II. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus :	57
1. Répartition du HPV selon le degré de risque de cancer :	57
2. Répartition du génotype selon les tranches d'âge :	59
3. Infection unique/ multiple :	59
4. Génotypes les plus fréquents :	60
III. Forces et limites de l'étude :	61
IV. Recommandations :	62
<b>CONCLUSION</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>65</b>
<b>RESUMES</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>72</b>



---

*INTRODUCTION*

---



Le cancer du col utérin(CCU) est l'une des principales causes de décès chez la femme dans le monde, avec environ 530000 nouveaux cas et 275000 décès par an. Il est la 4ème cause de cancer chez les femmes dans le monde. Aux Etats unis, 13240 nouveaux cas de cancer du col ont été diagnostiqués en 2018 avec un nombre de 4170 de décès a été estimé(1). Au Maroc, le CCU est la 2ème cause de cancer chez les femmes après le cancer du sein, avec environ 3388 nouveaux cas et 2465 décès par an et il représente la 3ème cause de cancer chez les femmes âgées de 15 à 44 ans. Son incidence est la plus élevée dans la région Nord-africaine avec une incidence standardisée sur l'âge de 17,2 nouveaux cas par an pour 100 000 femmes, valeur 2 fois supérieure à celle de l'Algérie et 4 fois supérieure à celle de la Tunisie (12).

Les principaux facteurs de risque associés au développement du CCU comprennent l'infection au papillomavirus humain à haut risque oncogène, ainsi que d'autres facteurs impliqués notamment des facteurs démographiques : l'âge, le niveau socioéconomique, le tabagisme actif et passif, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, la multiparité et l'utilisation prolongée de la contraception orale (1).

Et parmi ces différents facteurs de risque, l'infection persistante à HPV à haut risque oncogène semble être le principal facteur impliqué dans le développement du CCU(1)et qui est retrouvée chez 95 à 100% des cas du cancer du col. L'infection au papillomavirus humain est la plus fréquente des IST avec une prévalence de 11,7%. 216 génotypes du papillomavirus ont été identifié.la majorité d'entre eux induisent une infection aigue, de courte durée et asymptomatique(2)(3),et ils peuvent être à l'origine de certaines maladies cutanéomuqueuses bénignes ou malignes allant des verrues ordinaires aux lésions malignes et pouvant ainsi infecter les muqueuses du tractus anogénital et des voies aérodigestives(4).

Un minimum de 13génotypes du HPV à haut risque (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,53, 56, 58 et 59)sont reconnus comme étant les agents responsables du cancer du col de l'utérus et définis comme groupe 1 carcinogène par l'OMS (2). HPV16 et HPV18 sont les deux génotypes les plus prévalent dans le cancer du col utérin et sont mis en évidence dans 50 à 60 % des lésions de haut grade. Bien que la forte prévalence du HPV 16/18 dans le CCU soit commune

dans le monde entier (5), la distribution d'autres types du HPV à haut risque dans la fraction restante du CCU révèle des variations spécifiques à la région : 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 (6 ,32).

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 (33). 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 (34), 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 (33).

Les séquences d'ADN du HPV sont typiquement intégrées dans le génome de la cellule hôte conduisant à l'inactivation de divers gènes suppresseurs de tumeur d'une part et induisant un fonctionnement aberrant des promoteurs tumoraux d'une autre part. Ce déséquilibre engendré par l'infection à HPV à haut risque oncogène conduit la transformation maligne au cours des années(7).

Le 21<sup>ème</sup> siècle a été témoin de grands avancements scientifiques en oncologie préventive avec le développement des vaccins contre le HPV(8). Ces vaccins prophylactiques pourraient efficacement diminuer la survenue de CCU.

Depuis 2008, une vaccination préventive est proposée pour éviter la contamination par les deux types du HPV les plus fréquemment en cause dans le cancer invasif du col de l'utérus, à savoir le HPV16 et le 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.

La présente étude fait partie d'une étude pilote nationale. Elle a été conçue afin d'estimer la prévalence et la distribution des génotypes du HPV dans la région de GUELMIM, et en outre, identifier les facteurs de risque associés chez les femmes infectées. Un travail qui s'inscrit dans le but de fournir des données utiles qui justifieront les stratégies de vaccinations éventuelles.



---

*RAPPELS  
ET  
GENERALITES*

---



## **I. Papillomavirus humain**

### **1. Historique de l'infection à HPV :**

Du latin « papillo » signifiant « mamelon », et « Oma » désignant le caractère tumoral. La première description du HPV est réalisée en microscopie électronique en 1949 par Strauss et al, en 1975 Harald Zur Hausen a publié l'hypothèse que le virus a joué un rôle dans l'étiologie du cancer du col utérin, un travail pour lequel il a reçu le prix de Nobel de physiologie et de médecine en 2008(9).

### **2. La classification :**

Les papillomavirus sont des petits virus nus à ADN bicaténaire circulaire de la famille des papillomaviridae.

Une classification a été établie en se basant sur l'analyse de la séquence nucléotidique du gène codant pour la protéine majeure de capsid L1 (la région la plus conservée du génome des HPV et donc a été utilisée pour l'identification de nouveaux types du HPV au cours des 15 dernières années). Les HPV sont répartis au sein de cinq genres : alpha, bêta, gamma, mu, nu (figure 1).

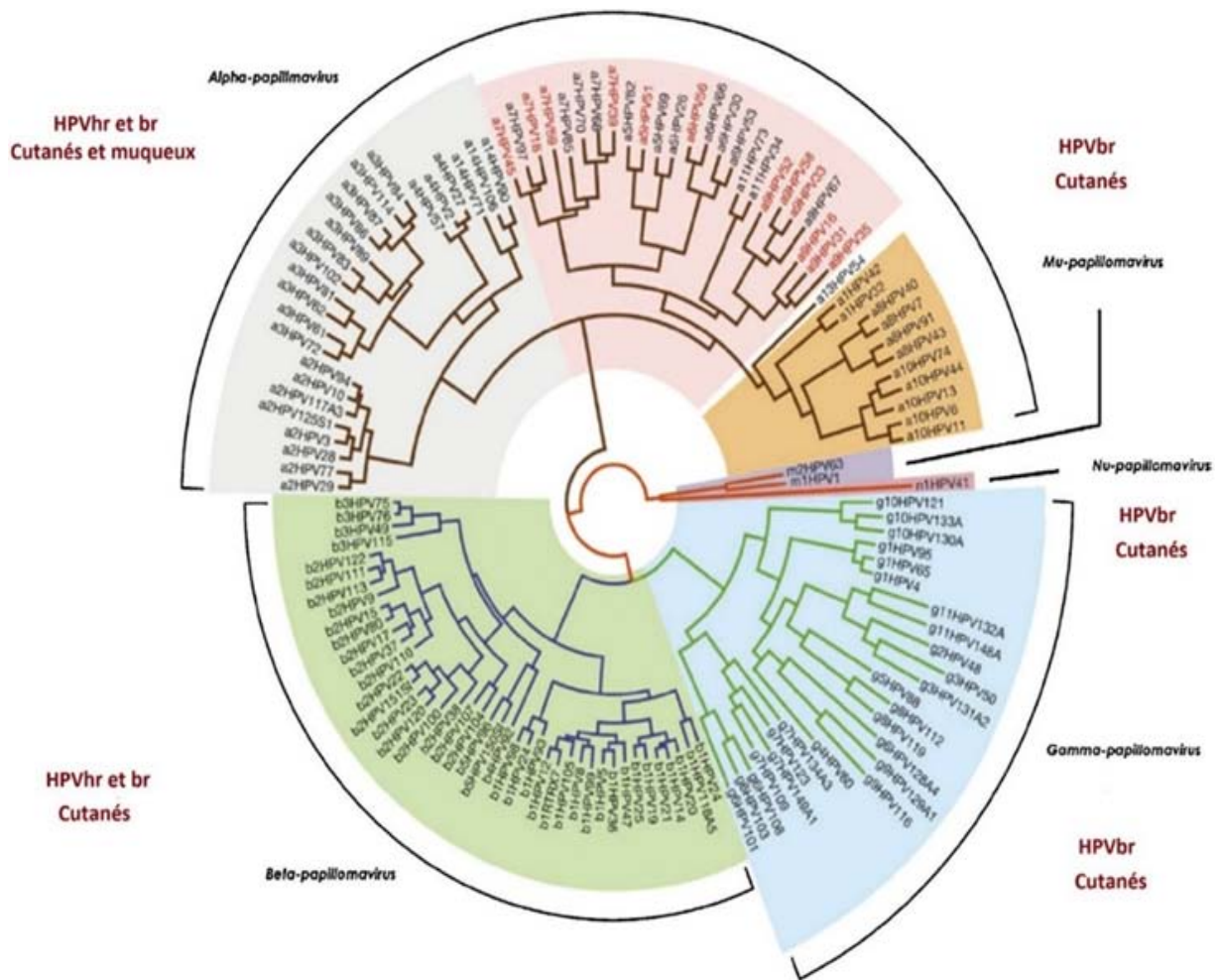
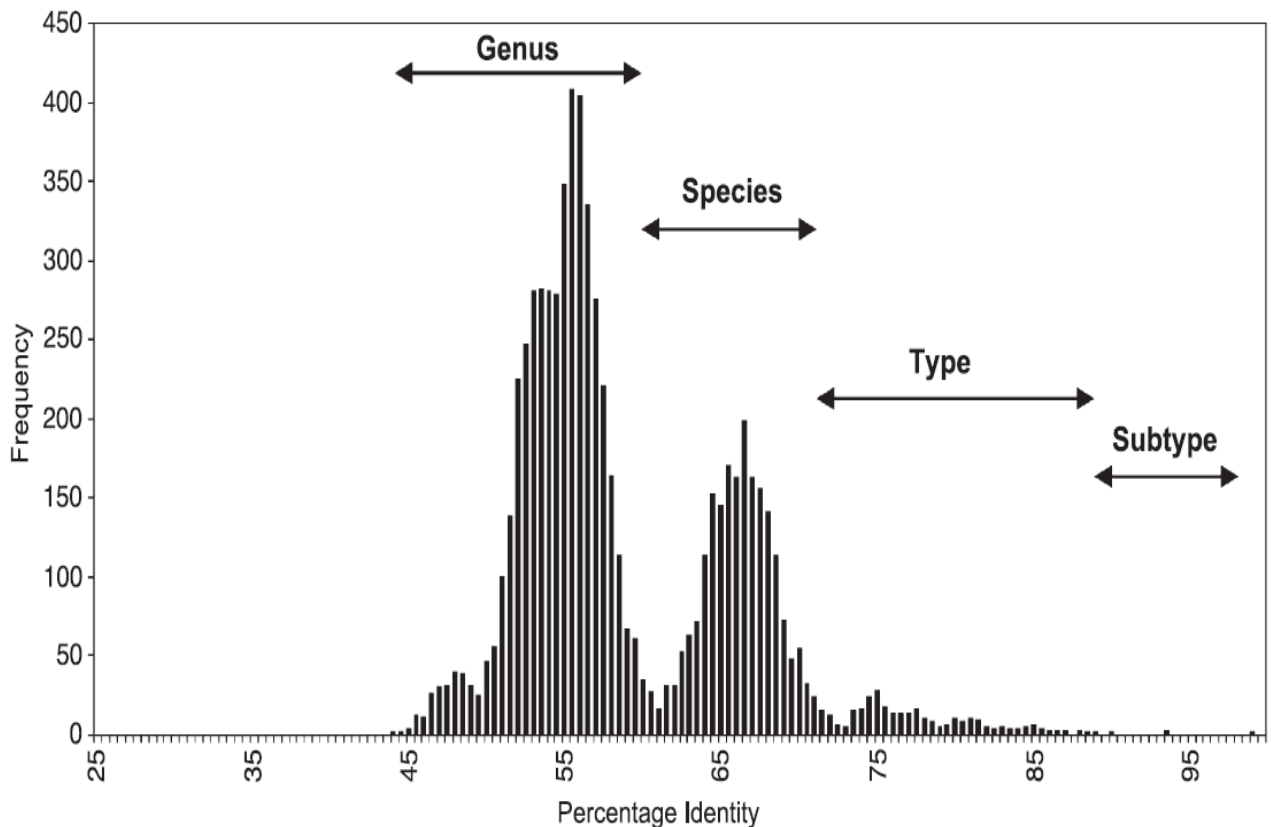


Figure 1 : l'arbre phylogénétique des HPV.(17)

Les genres du HPV partagent moins de 60% d'homologie de séquence nucléotidique L1. Ces genres unissent généralement des espèces qui sont clairement liés phylogénétiquement mais qui sont souvent biologiquement assez diverses. Les espèces au sein d'un genre partagent entre 60% à 70% d'homologie de séquence nucléotidique L1, 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) (figure 2). Aujourd'hui, 216 génotypes ont déjà mis en évidence(10).



**Figure 2 :** fréquence de distribution des génotypes du HPV en fonction du pourcentage d'homologie de la séquence nucléotidique du gène codant pour L1.

Et pour qu'un nouveau type soit reconnu, il faut que sa séquence nucléotidique L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Une deuxième classification du HPV est basée sur leur tropisme tissulaire et leur pathogénicité(11). Et vu que l'infection au HPV est strictement épithéliotrope, on peut ainsi distinguer les génotypes du HPV :

- à tropisme préférentiel cutané dits « HPV cutanés » appartenant principalement au genre bêta-papillomavirus, et qui sont responsables des lésions cutanées de type verrues.
- à tropisme préférentiel muqueux dits « HPV muqueux » appartenant au genre alpha-papillomavirus, atteignant les muqueuses urogénitales et oropharyngées.
- et, à tropisme mixte

Sur le risque de cancer du col de l'utérus. Les HPV muqueux sont divisés en:

- HPV à haut risque oncogène (HR).
- HPV à risque intermédiaire.
- Et des HPV à bas risque oncogène (BR).

Par la suite, l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) les a classées dans 4 groupes comme pour les autres carcinogènes, selon leur pouvoir oncogène : oncogènes, probablement oncogènes, possiblement oncogènes, et inclassables quant à leur potentiel oncogène (tableau I).

**Tableau I : la classification des HPV en fonction de leur pouvoir oncogène.**

Niveau de risque	Génotypes HPV muqueux	Génotypes HPV cutanés
1 (oncogènes)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59	
2A(probablement oncogènes)	68	
2B(possiblement oncogènes)	25, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 33, 34, 69, 85, 97	5, 8 (chez les patients atteinte d'Epidermodysplasie verruciforme)
3 (non classés pour leur potentiel oncogène)	6, 11	HPV des genres bêta (sauf 5 et 8) et gamma

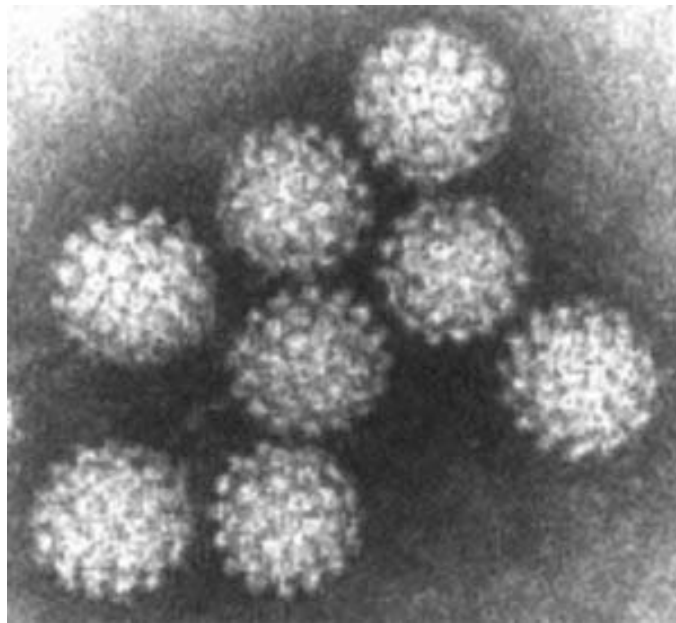
Ainsi, plus de 216 génotypes ont été identifiés, dont 13 à 15 types classés à haut risque oncogène correspondants aux groupes 1 et 2A, les premiers étant dits « oncogènes » et les seconds « probablement oncogènes ». Ces deux groupes sont impliqués dans plus de 96% des cancers du col utérin, et dont les génotypes les plus retrouvés sont : 16, 18, 45, 31 .les HPV 16 et 18 représentant à eux deux 70% des cas (HPV 16 étant responsable de 50% des cas à lui seul). Le groupe 2B « possiblement oncogènes » contient des HPV classés auparavant comme HR (HPV 66 et 82). Les HPV 6 et 11 sont classés dans le groupe 3 et sont responsables des condylomes acuminés, sont considérés comme des HPV BR(12).

### 3. Caractères virologiques :

#### 3.1. Structure du virus :

Il s'agit du virus nu, de petite taille et de diamètre de 52 à 55 nm, possédant une capsidie icosaédrique, constituée de 75 capsomères pentamères. Leur génome viral est constitué d'une seule molécule d'ADN bicaténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases (PB) avec un seul brin codant et trois régions génomiques distinctes (figure 3) :

- Une région précoce « E » (early) : codant pour les protéines non structurales (E1, E2, E4, E5, E6, E7) nécessaires à la réplication virale.
- Une région tardive « L » (late) : codant pour les protéines structurales (L1, L2) composant la capsidie.
- Une région régulatrice LCR (Long Control Region) : comportant des sites de fixation pour de nombreux facteurs de transcription cellulaire ainsi que pour certaines des protéines précoces régulant la réplication virale. C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10% du génome viral(2)(13).



**Figure 3 :** structure de la capsidie virale des papillomavirus au microscope électronique. (17).

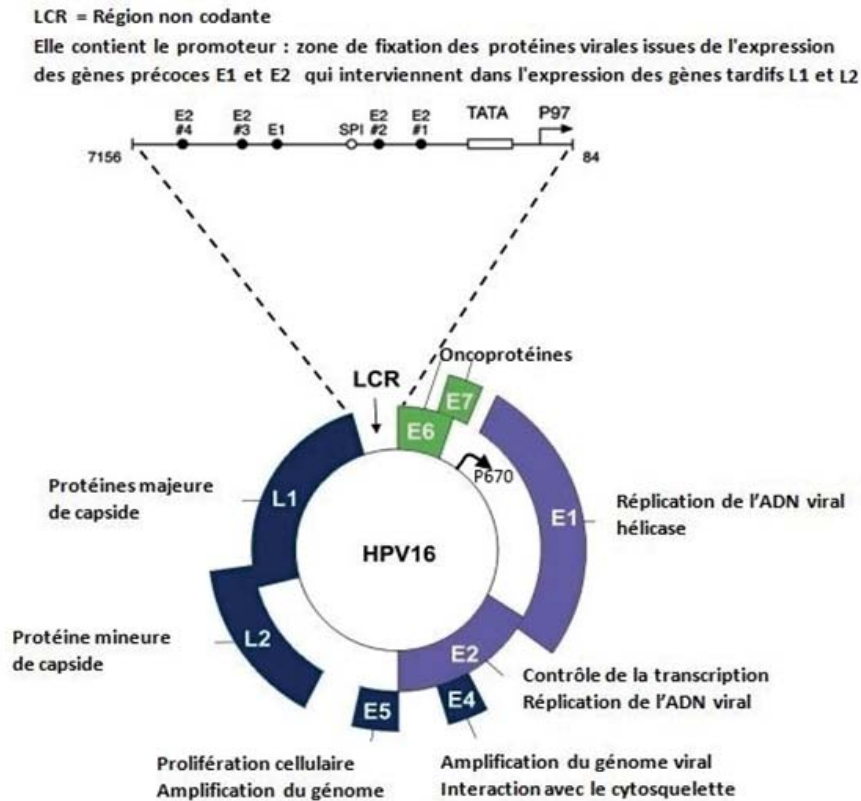


Figure 4 : Génome du HPV 16. (17)

3.2. Caractéristiques et fonctions des protéines virales(14) :

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 virale.
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 capside. Se trouve dans les vaccins dirigés contre HPV.
L2	Protéine mineure de la capside. Favorise l'encapsidation de l'ADN viral

## **4. Physiopathologie de l'infection à HPV :**

### **4.1. Le tropisme viral :**

Les HPV ont un tropisme épithélial car ils infectent les épithéliums malpighiens notamment les épithéliums malpighiens pavimenteux pluristratifiés qu'ils soient kératinisés (la peau) ou non kératinisés (les muqueuses : vaginale, du col de l'utérus (l'exocol), anale, buccale, œsophagienne).

### **4.2. Le cycle de multiplication viral : (15)**

Les HPV infectent l'épithélium malpighien pavimenteux pseudostatifié à la faveur de microlésions dans les cellules de la couche basale. Ces cellules sont accessibles directement au niveau de la zone de la jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. Il est schématisé par la figure 5. Elle indique les différentes étapes du cycle viral :

- l'attachement du virus à la membrane cellulaire (liaison au récepteur) par sa capsid 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 ;
- Et 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.

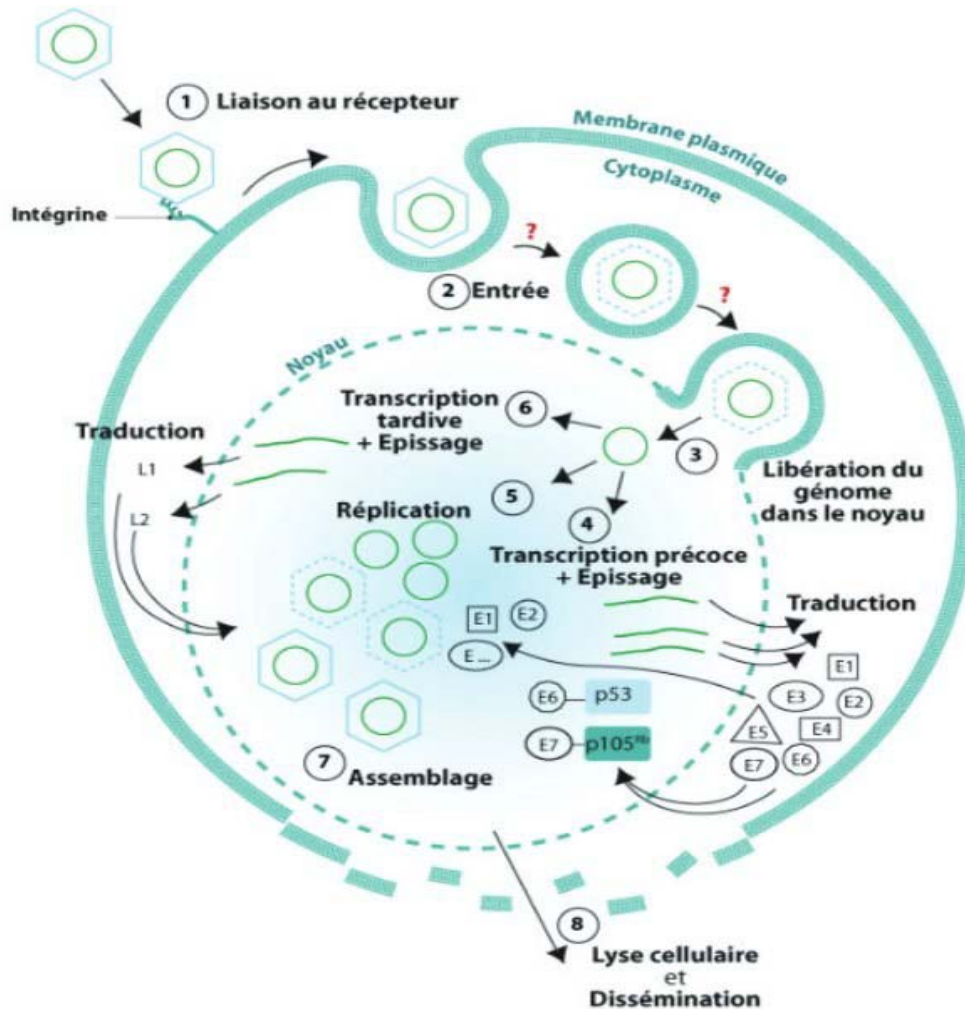


Figure 5 : le cycle viral des HPV(15).

#### 4.3. Histoire naturelle de l'infection à HPV (17):

##### a. Mode de transmission :

Le virus se transmet essentiellement par contact direct par voie sexuelle (pour les HPV à localisation génitale) : c'est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquemment rencontrée. La femme étant majoritairement exposée dans les premières années de leur vie sexuelle, ainsi, l'infection au HPV évolue inversement à l'âge de la patiente. Le taux est maximale 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.

Le HPV peut aussi se transmettre par contact indirect par l'intermédiaire d'objets contaminés (linge contaminé, bain avec individu contaminé, sol contaminé de piscines), qui s'explique par sa grande résistance dans le milieu extérieur. 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 verticale de la mère à l'enfant est également possible pendant l'accouchement, par voie naturelle ou in utéro par passage transplacentaire du virus. L'enfant pouvant alors rarement présenter une papillomatose laryngée, conjonctivale ou génitale.

**b. Infection productive :**

À la faveur d'une lésion dans le revêtement cutané ou muqueux, le virus infecte les cellules basales de l'épithélium, qui en se multipliant, migrent vers la surface tout en se différenciant.

Dans les couches basales de l'épithélium ; seuls s'expriment les gènes viraux précoces, il n'y a pas de productions des particules virales.

Seules les cellules les plus différenciées des couches superficielles, c'est-à-dire les cellules en voies de kératinisation assurent le cycle viral complet (expressions des gènes précoces non structuraux et les gènes tardifs structuraux) avec une abondance de production de particules virales.

La desquamation de ces kératinocytes infectés assure la propagation du virus.

Ces cellules sont visibles sur le frottis cervico-utérin: des cellules épithéliales squameuses, de grande taille, présentant un noyau œdémateux et à la chromatine irrégulière, ainsi qu'une vacuole intra cytoplasmique péri-nucléaire repoussant le cytoplasme en périphérie. La présence de telles cellules est un signe pathognomonique de l'infection à HPV. Ces cellules sont appelées des koilocytes (figure 7).

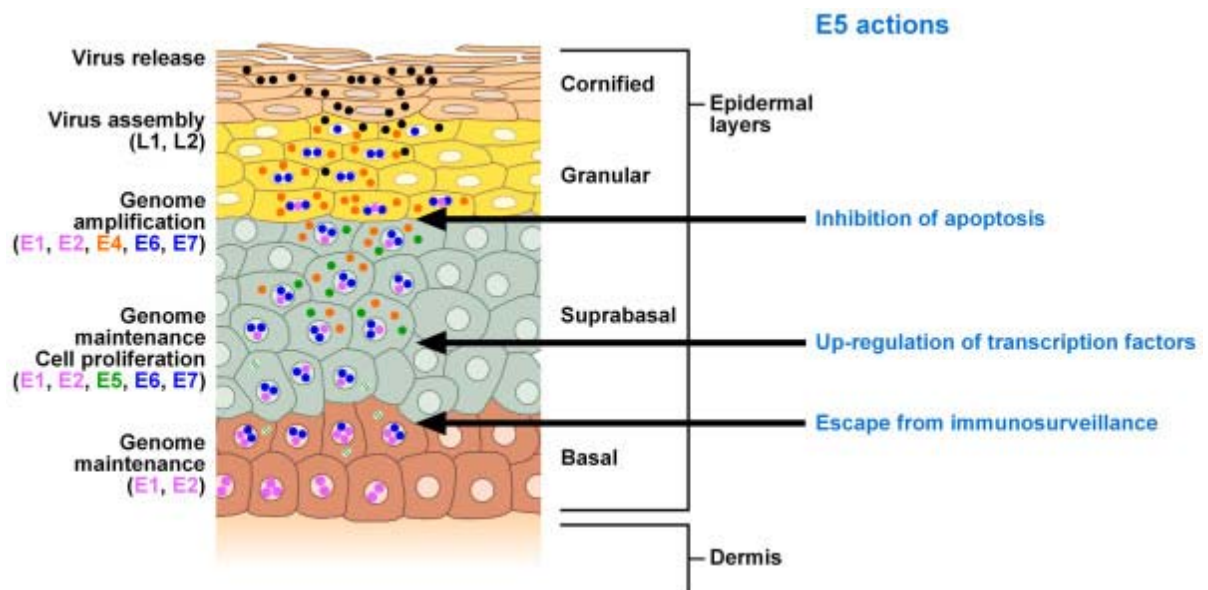


Figure 6 : les modalités d'expression des gènes. (15)

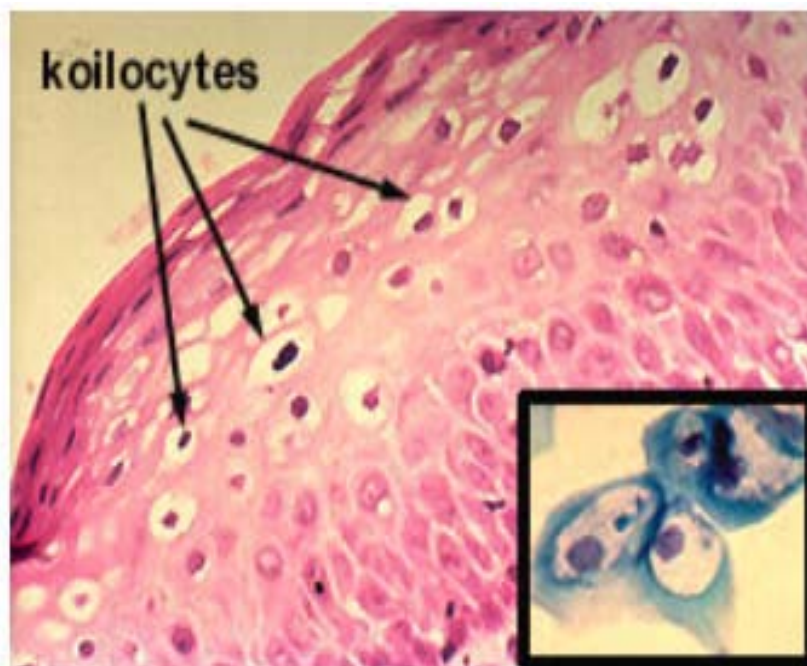


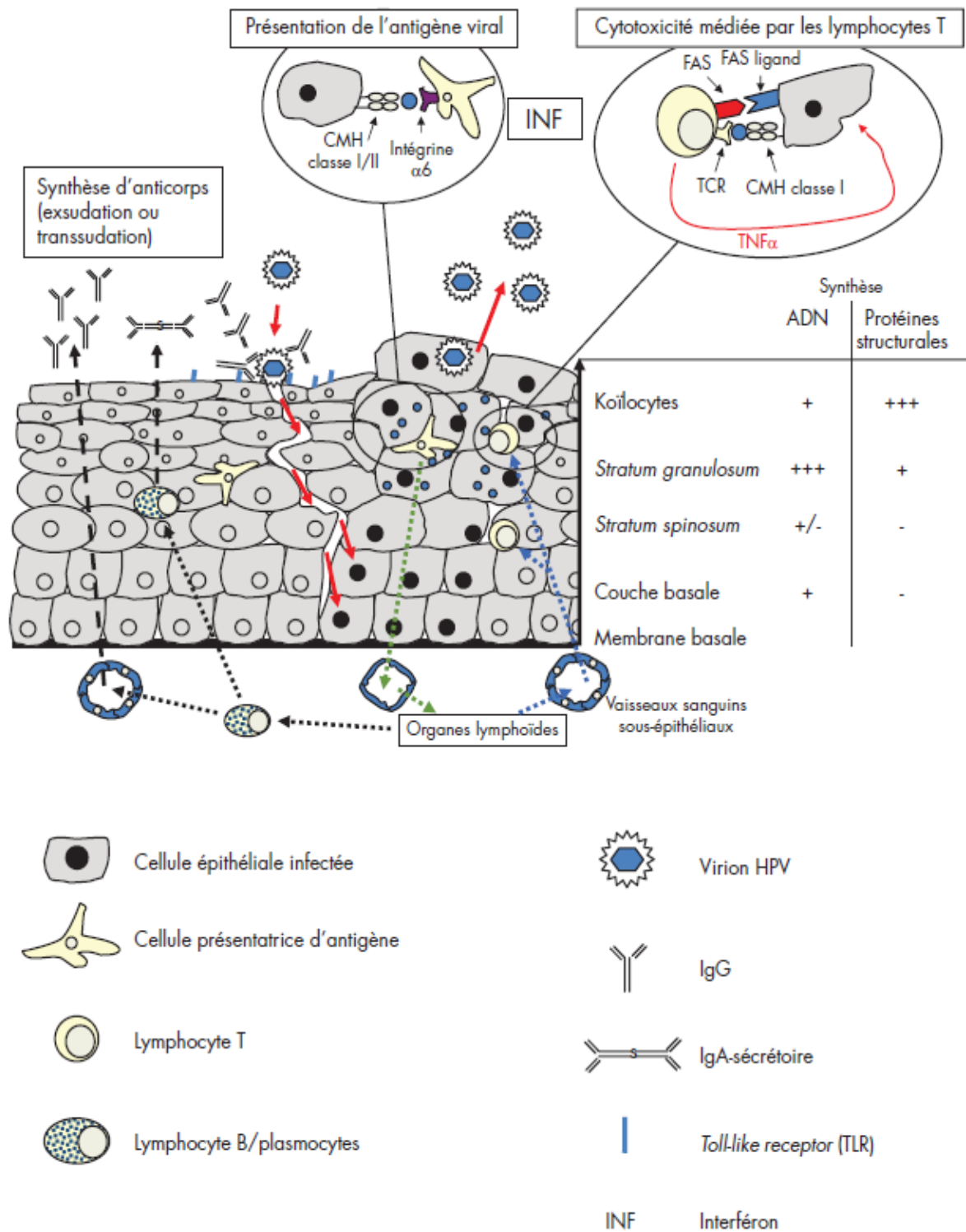
Figure 7: les koilocytes(17).

**c. La régression immunitaire :**

Le taux élevé de régression spontanée des lésions induites par le papillomavirus humain laisse supposer une immunité spécifique efficace.

La régression de l'infection à HPV est liée en grande partie à une immunité cellulaire, qui 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. Il s'agit d'une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T. 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.

L'immunité humorale, elle, est médiée par des anticorps neutralisants, 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 qui sont responsables de la production d'anticorps. 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. Comparée à la réponse cellulaire, cette réponse humorale est faible. Les taux d'anticorps circulants sont peu élevés.



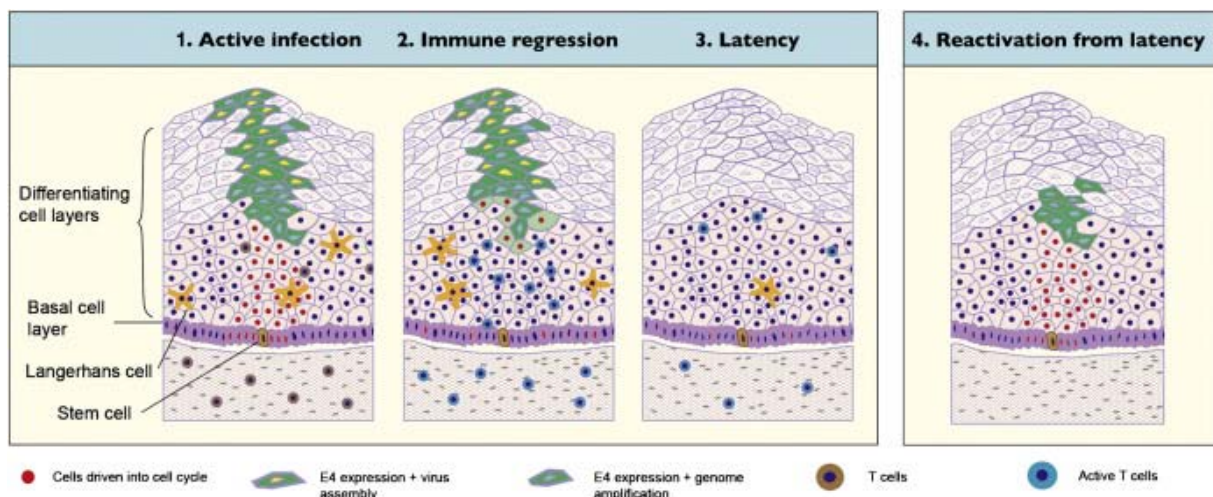
**Figure 8 :** réponse immunitaire déclenchée par l'infection à HPV.(17)

Le processus immunitaire contre les infections à HPV varie beaucoup d'un sujet à l'autre, ce qui explique la persistance des infections à HPV HR et la progression des lésions vers des formes cancéreuses et précancéreuses chez certains sujets. Malgré ça, la régression 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.

**d. la clairance virale / latence virale :**

L'infection virale peut évoluer selon deux modes : la clairance ou latence virale. L'infection à HPV est généralement asymptomatique et transitoire, dans 80 à 90% une régression de l'infection aura lieu sous l'effet de la réponse immunitaire et ne persiste pas assez longtemps pour entraîner une dérégulation du cycle cellulaire et une accumulation des anomalies génétiques. Ce phénomène s'appelle la clairance virale (figure 9).elle s'observe en 3 à 6 mois pour les HPV BR et en 12 à 18 mois pour les HPV HR.

Dans certains cas, la régression immunitaire peut ne pas aller jusqu'à la clairance virale. L'ADN viral persiste sous forme épisomale dans les cellules de la lame basale sans se répliquer ni s'intégrer. L'infection devient « silencieuse » on parle de latence virale. Il existe cependant, un risque de réactivation à distance, notamment sur un terrain d'immunodépression (infection par le VIH, la prise d'un traitement immunosuppresseur).



**Figure 9 : infection active, latence, clairance virale et réactivation. (17)**

## 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 (17, 18).

Parfois, l'infection à HPV persiste et entraîne alors l'apparition des lésions intra-épithéliales de bas grade puis de haut grade pouvant aller jusqu'au cancer.

Un certain nombre de facteurs, propre au virus (la charge virale, géotype : HPV HR) et à l'hôte (âge, le statut immunitaire, le tabac et la contraception orale, conduites sexuelles) influent sur la persistance virale. L'échappement immunitaire est l'un des principaux facteurs.

L'oncogenèse est essentiellement portée par les oncoprotéines virales et principalement, E5, E6 et E7, qui diminuent l'expression des récepteurs de surface et inhibent le système d'interféron, en contribuant à l'inefficacité de la réponse immunitaire. L'augmentation de l'expression de ces protéines est primordiale dans les cellules de la lame basale de l'épithélium infecté. E6 et E7 interagissent avec de nombreuses protéines cellulaires (p53 et pRb) et ce qui va entraîner un dérèglement des voies de signalisation, favorisant la survie et la prolifération cellulaire par inhibition de l'apoptose, l'instabilité génétique et l'échappement à la réponse immunitaire (figure 10).

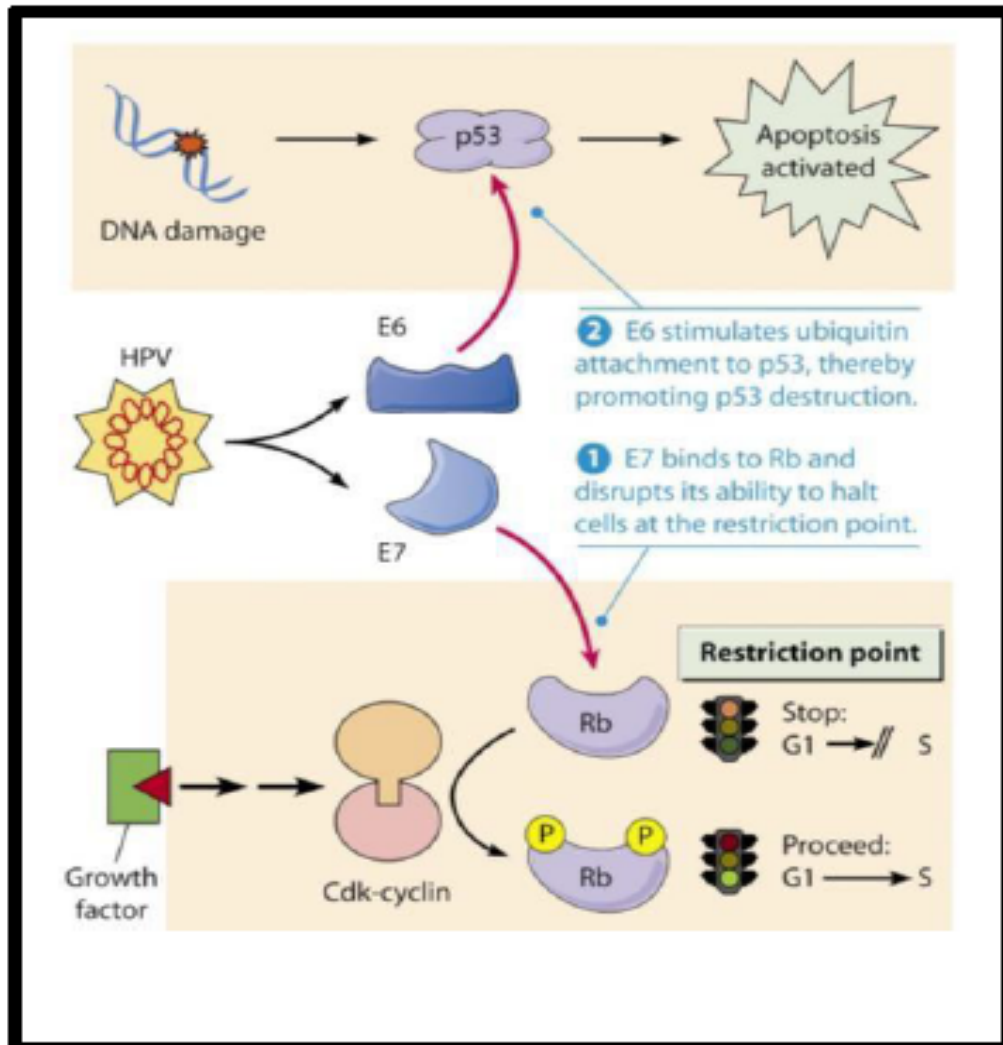






Figure 10 : les mécanismes d'action des oncoprotéines virales E6 et E7. (18)

## 6. Les manifestations cliniques de l'infection à HPV :


Les HPV sont des virus ubiquitaires, sont dits épithéliotropes car ils infectent les épithéliums malpighiens pavimenteux pseudo stratifié de la peau et des muqueuses, selon les géotypes incriminés(21).

Les infections à HPV peuvent être clinique ou infra clinique, symptomatique ou non.

**Tableau III : types du HPV et lésions associées(17,21,44)**

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	 <u>Verrue plane</u>
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	 <u>Condylome</u>
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	 <u>Cancer du col utérin</u>

**Tableau III : types du HPV et lésions associées(17,21,44) "suite"**

Lésions	Principaux types HPV associés	Photos
Lésions orales :		 <p style="text-align: center;"><u>Papillome buccal</u></p>
Papillomes oraux	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57	
Papillomes laryngés	HPV 6, 11	
Hyperplasie focale (maladie de Heck)	HPV 13, 32	
Cancers oro-pharyngés	HPV 16 ++, 18	

Les lésions associées aux HPV-HR sont généralement bénignes, mais une part non négligeable peut aboutir à un cancer. Ils peuvent être responsables de la survenue de certains cancers épithéliaux au niveau de plusieurs sites anatomiques, chez les hommes et les femmes (tableau 4)(21).

**Tableau IV : les cancers attribuables aux HPV(21)**

Cancer	Localisation	Part due au HPV
Cancer du col utérin	Monde	100%
Cancer pénien	Monde	50%
Cancer anal	Monde	88%
Cancer vulvaire	Monde	43%
Cancer du vagin	Monde	77%
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%
	Le reste du monde	13%

## 7. Les lésions infra cliniques de l'infection à HPV :

Les infections du col de l'utérus au 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 V).

**Tableau V : la classification des anomalies cytologiques observées au FCU (système BETHESDA 2014) (22).**

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

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 :

- CIN 1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère.

- CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (haut grade), anciennement dysplasie modérée;
- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (haut grade), anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ.

Selon la classification 2019 de l'OMS, les critères morphologiques des lésions intra-épithéliales :

- CIN 1 : low grade CIN " LSIL"
- CIN 2 : high grade CIN " HSIL"
- CIN 3 : high grade CIN "HSIL"
- carcinome in situ
- carcinome invasif

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 :

- ASC-US : peut correspondre à des lésions non néoplasiques (80%), à du CIN 1 (10-15%), voire à du CIN 2 ou 3 (haut grade) (5%).
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions CIN 2 ou 3 (haut grade).

## **8. La prévention de l'infection à HPV**

Le dépistage précoce des lésions précancéreuses et la vaccination prophylactique contre le HPV HR les plus fréquents sont deux stratégies efficaces pour réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus.

### 8.1. La prévention spécifique : vaccin anti-HPV

#### a. principe(21) :

La vaccination contre le HPV a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants à type d'IG g dirigés contre le HPV, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact, et donc de réduire l'incidence des lésions génitales et précancéreuses liées aux HPV.

L'élaboration du vaccin anti-HPV repose sur l'utilisation de VLP. La protéine majeure de capsid L1 des HPV est produite dans des levures ou des baculovirus. Elle est alors capable de s'auto-assembler en capsomères, constitués de cinq protéines L1 chacun, aboutissant à la formation des pseudoparticules virales VLP, qui sont hautement immunogènes car ils possèdent les mêmes épitopes, notamment épitopes conformationnels, que la capsid native et qui sont non infectieuses, puisqu'elles sont dépourvues d'ADN viral. En cas d'infection au HPV, les anticorps anti-L1 gagneront l'épithélium infecté par transsudation à partir du plasma afin de neutraliser les particules virales infectieuses présentes à ce niveau (figure 11).

Deux vaccins qui sont actuellement disponibles : Cervarix qui contient des VLP L1 des HPV 16 et 18, et Gardasil qui contient des VLP L1 des HPV 6, 11, 16,18.

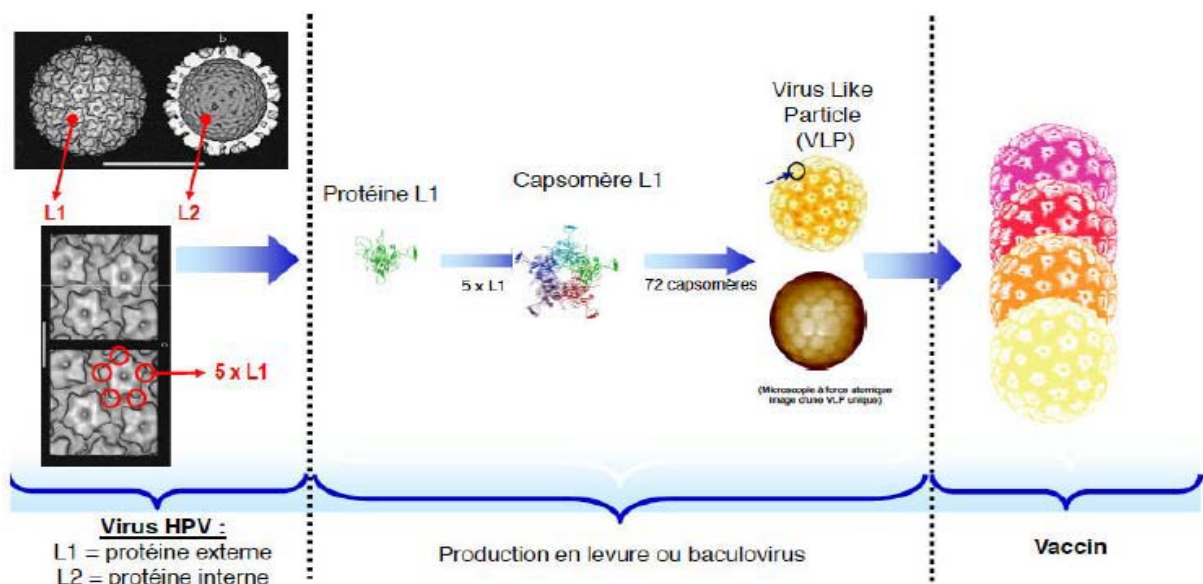


Figure 11 : Principe d'élaboration des vaccins anti-HPV(22)

**b. Les recommandations :**

Selon les recommandations initiales publiées en 2007, la vaccination prophylactique contre les HPV s'adressait aux jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage possible de 15 à 23 ans pour celles n'ayant pas eu de rapports sexuels, ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

Des nouvelles recommandations du HAS conseillent la vaccination chez les filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 20 ans (19 ans révolus), chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à 26 ans et chez les personnes immunodéprimés jusqu'à 19 ans(23).

Concernant le schéma vaccinal, deux schémas sont recommandés :

- Un premier schéma avec deux doses espacées de 6 mois pour les jeunes filles de 11 ans 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, 6 mois pour Gardasil et 0, 1, 6 mois pour Cervarix) en rattrapage pour celles âgées de 14 à 19 ans.

Le vaccin ninevalent appelé « Gardasil 9 » est dirigé contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 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 de l'utérus, des CIN 2 et 3, et des verrues génitales en cas de couverture vaccinale complète(24,32). Il est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :

- Lésions précancéreuses et cancer du col de l'utérus, de la vulve, du vagin, de l'anus dus au type u HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (condylomes acuminés) dues à des types du HPV spécifiques(25).

La vaccination contre HPV ne protège pas les individus présentant une infection évolutive ou une maladie liée aux HPV.

**c. L'efficacité de la vaccination contre le HPV :**

La vaccination contre le HPV permet de réduire la prévalence des lésions précancéreuses dans les cytologies cervicales de dépistage.

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

Le Gardasil 9 est dirigé contre 9 types des HPV HR, et offre une protection de 90% des cancers du col de l'utérus et 90% des verrues génitales secondaires aux HPV ciblés.

Le Cervarix protège contre 70% des cancers du col de l'utérus, qui sont liés aux HPV ciblés.

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 (26). 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(26,27).

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 génotypes HPV à réactivité croisée 31, 33 et 45(28).

Ces données sont conformes aux conclusions de l'Australie, où l'introduction du vaccin 4vHPV a diminué la prévalence des VPH 6, 11, 16, 18 de 37,6% à 6,5% chez les femmes de 18 à 24 ans(29).

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(30).

**d. La prévention non spécifique :**

La prévention de la transmission du HPV est assez délicate du fait de sa résistance de ce virus 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.

Le préservatif diminue la transmission du HPV mais seulement partiellement, son utilisation est cependant recommandée en prévention, tout comme pour les autres infections sexuellement transmissibles.



---

*MATERIEL  
ET  
METHODES*

---



## **I. Types et cadre d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive et analytique. Elle a été réalisée au sein du service de Bactériologie–Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

Des frottis cervico–vaginaux chez les femmes vues en consultation dans une caravane médicale et qui ont subi une étude moléculaire au laboratoire de Bactériologie–Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

## **II. Population étudiée :**

Population cible :

- Femmes âgées de 25 à 65 ans se présentant en consultation gynécologique.

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 52.

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

## **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 au HPV est documenté (Voir annexes).

➤ **Réalisation des frottis cervicaux utérins :**

**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.

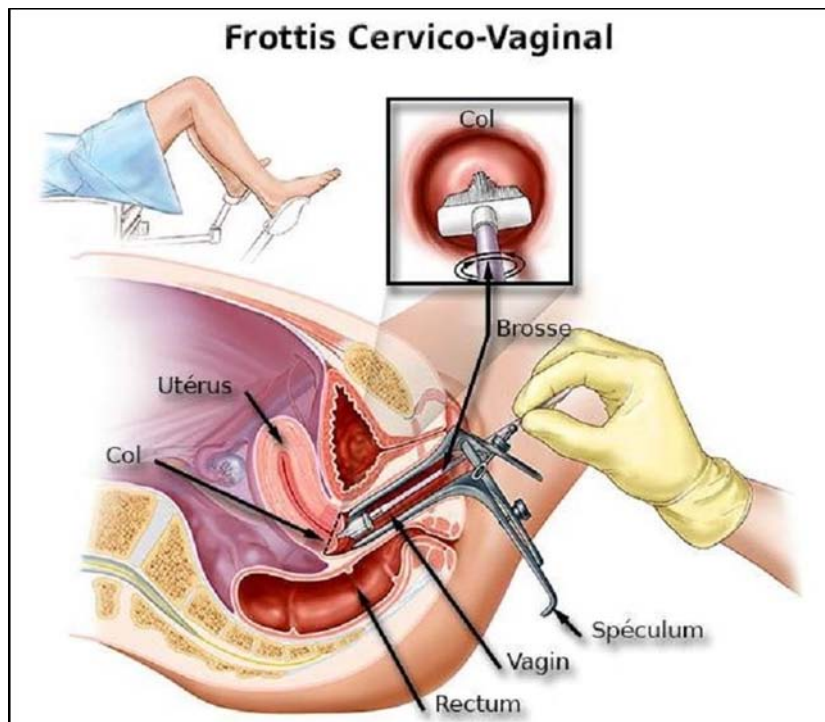
**2. Frottis cervico-utérin :**

Il est toujours réalisé avant le toucher vaginal. C'est en dehors des règles, pendant la période para ovulatoire, quand la glaire cervicale translucide produit un effet de loupe au niveau d'un orifice externe au maximum de son ouverture, que le prélèvement est conseillé. La présence de leucorrhée accompagnée d'irritation et d'une muqueuse rouge vernissée, signe cliniquement une infection et doit faire reporter le prélèvement du frottis, de même, des muqueuses atrophiques saignant au moindre contact. Ce sont la qualité du prélèvement, la quantité suffisante et la bonne conservation du matériel cellulaire qui permettront au pathologiste d'améliorer la performance de cette méthode de dépistage.

**2.1. 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

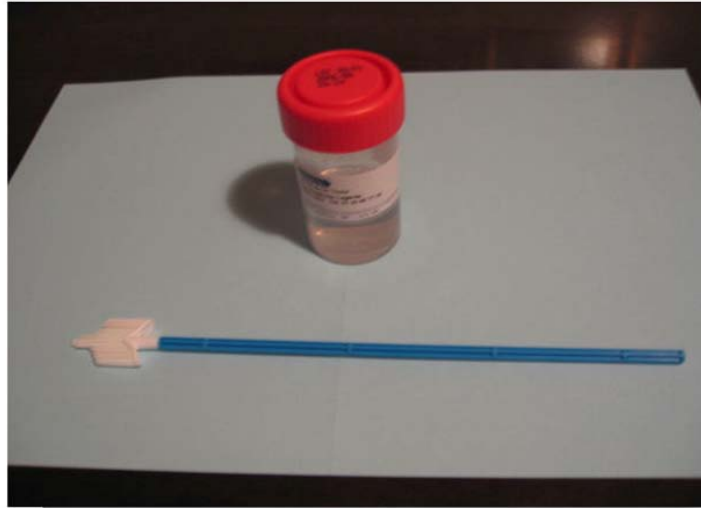
antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal. C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités. (Figure 12)



**Figure 12 : réalisation du FCU.**

## **2.2. 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 13).



**Figure 13 : frottis en milieu liquide.**

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

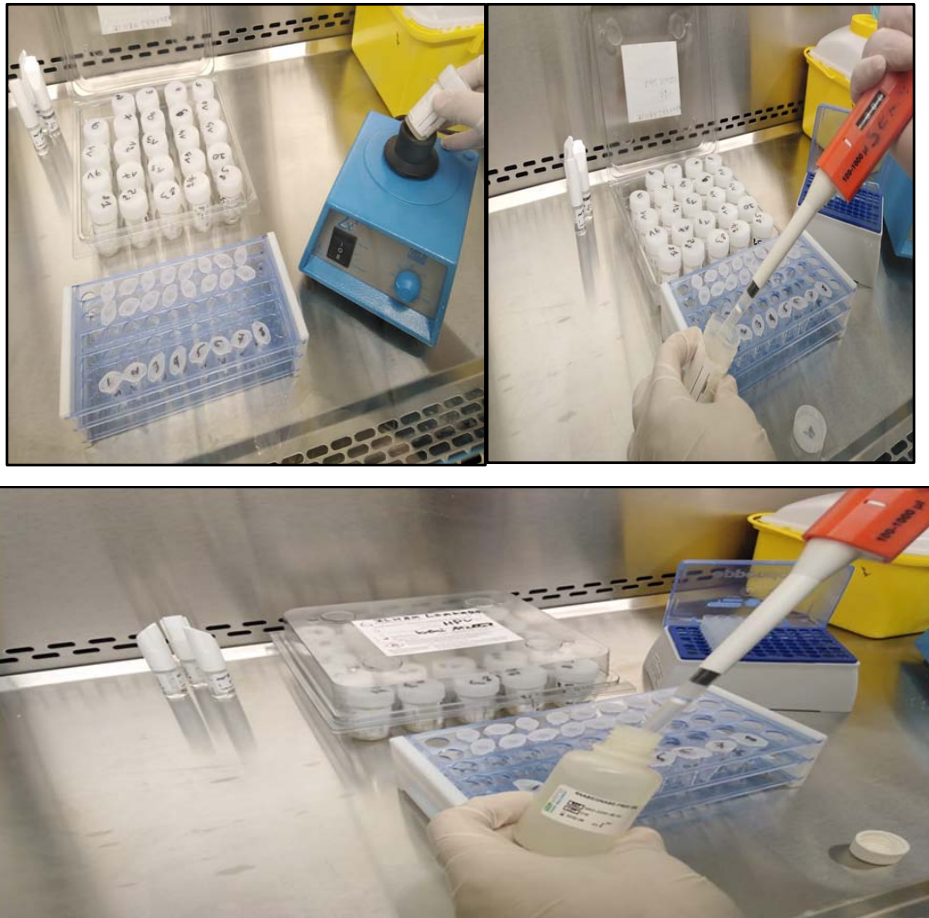
#### **IV. Phase analytique :**

Réalisée au sein du laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne.

L'étude se déroule en plusieurs étapes :

##### **1. Prétraitement des FCU:**( figure 14 et 15)

- 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 14 :** Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA).



**Figure 15 :** Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

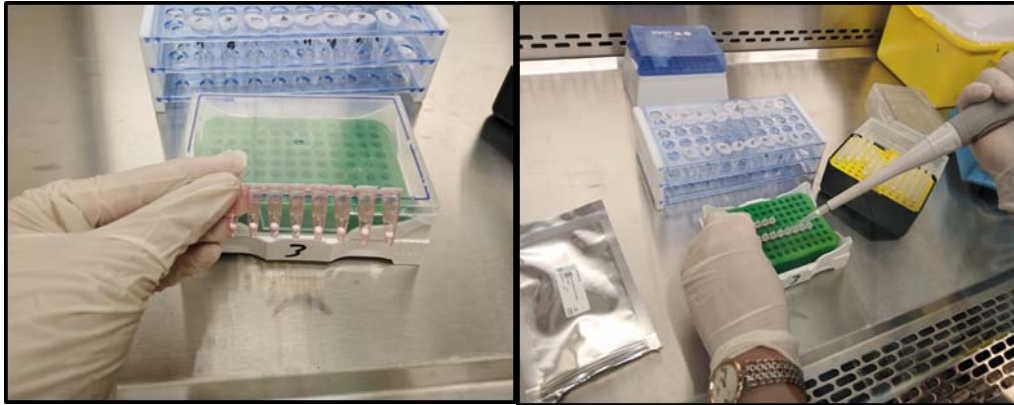
## 2. technique:

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.



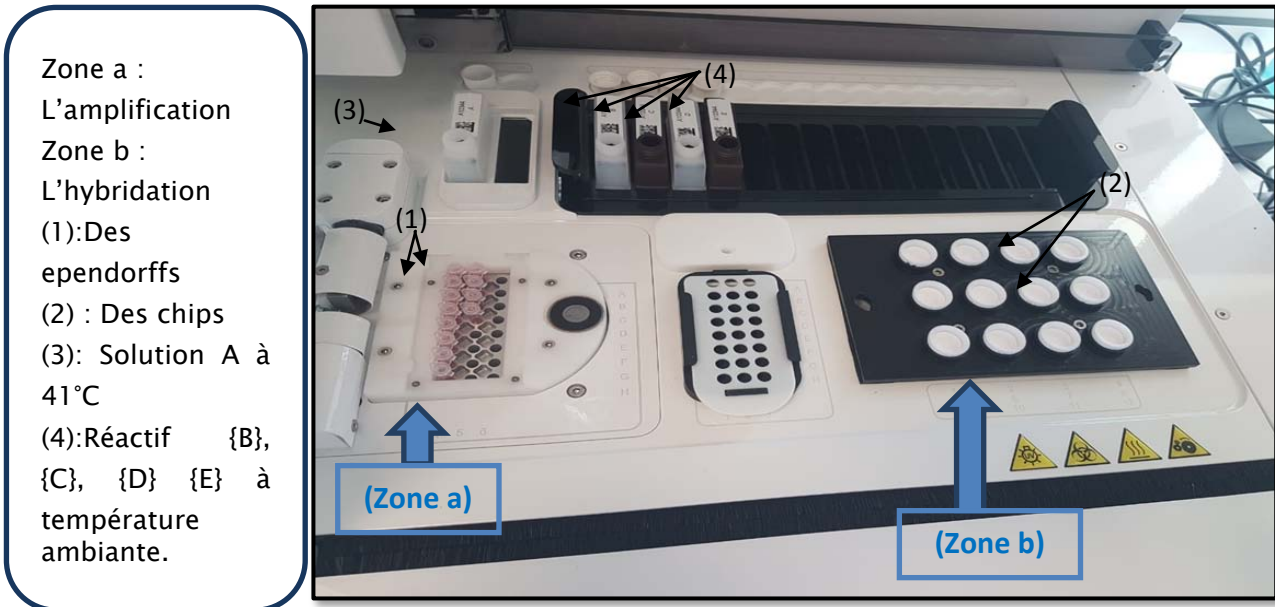
**Figure 16:** préparation du mix PCR.

- On place les différents réactifs « A, B, C, D, E » dans l'automate.



**Figure 17 :** les différents réactifs utilisés (photo du service de microbiologie de l'HMA).

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

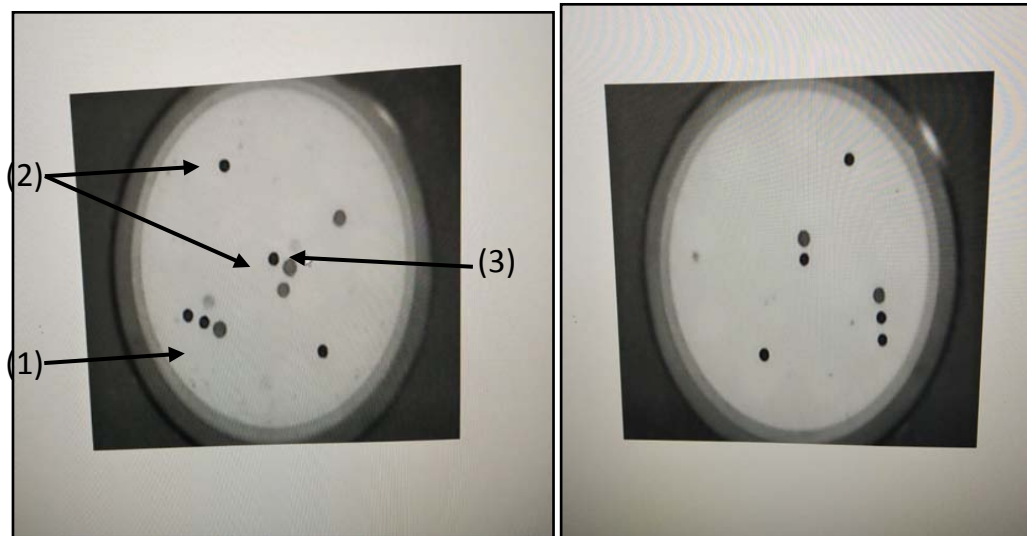


**Figure 18** : les épendorff, les réactifs et les chips sont bien placés dans le système hybrispot 12 PCR auto.

- 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 génotypes 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 19** : les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA).

- (1) : cinq points d'amplification
- (2) : Deux points d'hybridation
- (3) : Génotype positif

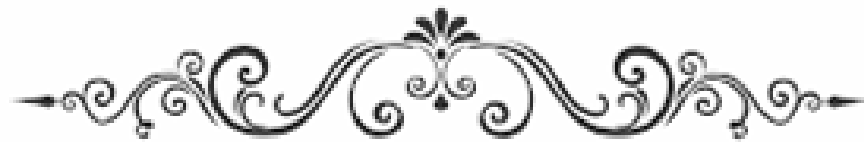
- A gauche : HPV+
- A droite : HPV-



**Figure 20** : répartition des spots dans les chips HPV  
(photo du service de microbiologie de l'HMA).

## **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:

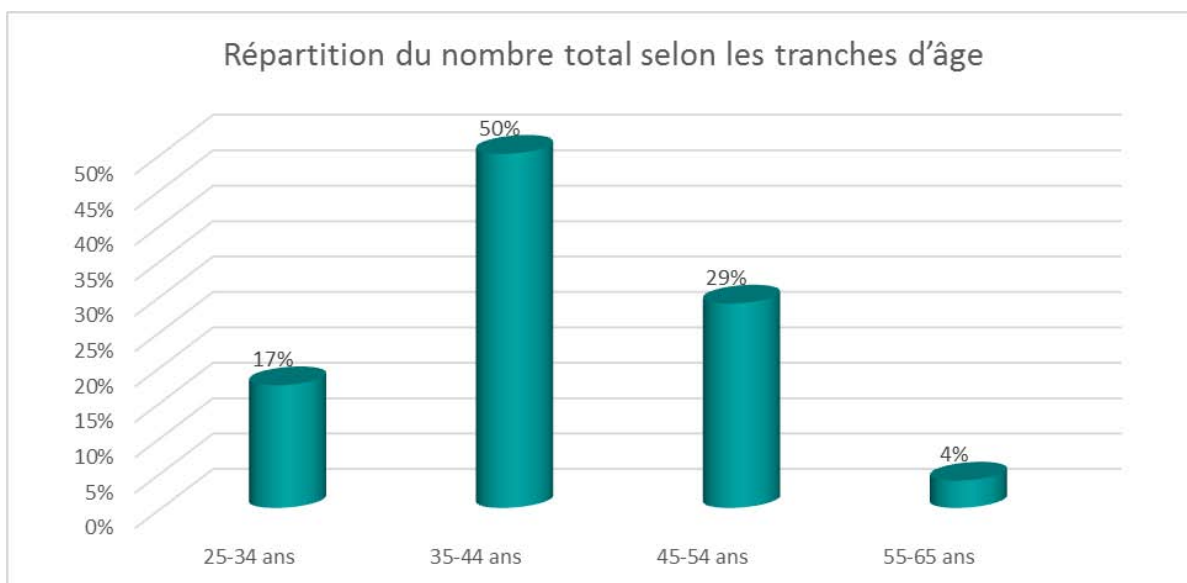
L'âge des participantes dans notre étude était entre 25 et 65 ans.

Leur moyenne d'âge était de 40,87 ans  $\pm$  7,2.

La majorité (50%) des participantes se situaient dans la tranche d'âge comprise entre 35 et 44 ans. (Figure 21 / Tableau VI)

**Tableau VI : répartition du nombre total selon les tranches d'âge.**

Tranches d'âge	25-34 ans	35-44 ans	45- 54 ans	55- 65 ans
Pourcentage	17%	50%	29%	4%
Nombre	9	26	15	2



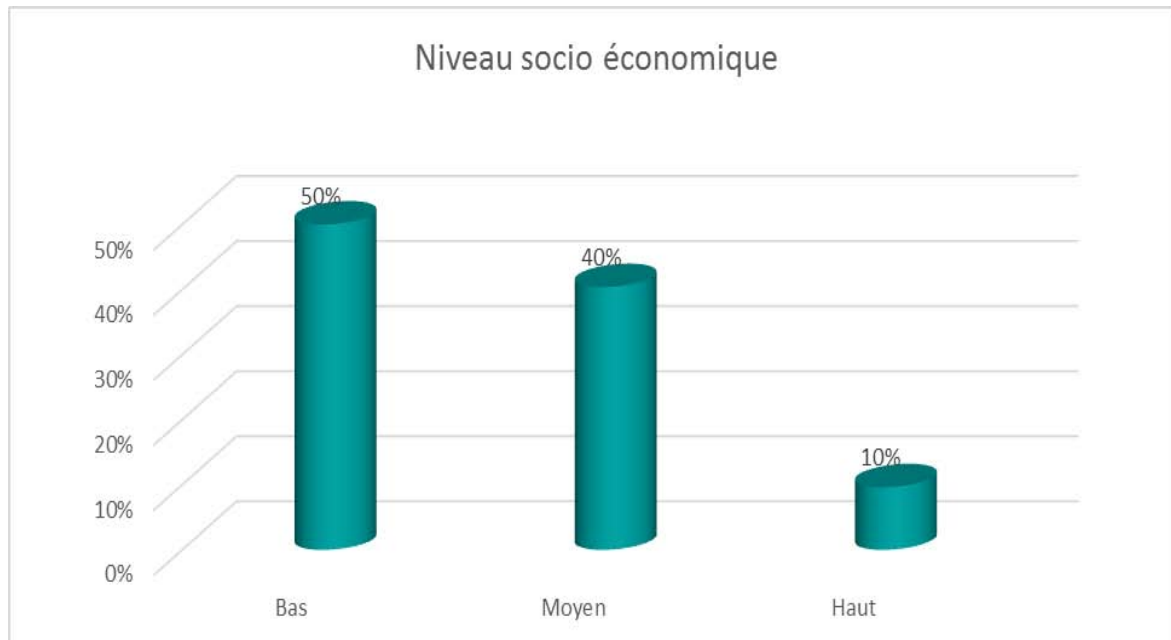
**Figure 21 : Répartition du nombre total selon les tranches d'âge.**

### 2. Le niveau socio-économique :

50% des participantes appartiennent à un niveau socio-économique bas. (Tableau VII, figure 22)

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

Niveau socio-économique	Bas	Moyen	Haut
ECHANTILLON	26 50%	21 40%	5 10%

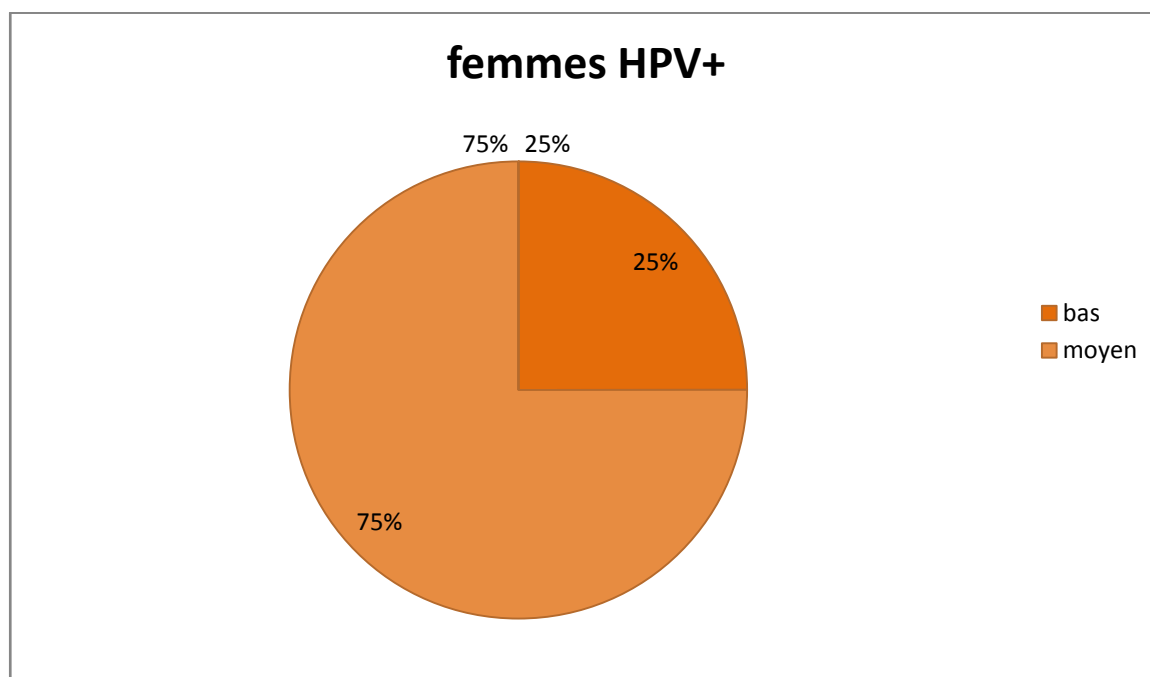


**Figure22 : Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique**

On note que 75% des participantes HPV+ ont un niveau socio-économique moyen (tableau VIII/ figure 23).

**TableauVIII : Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique**

Niveau socio-économique	Bas	Moyen	Elevé
Femmes HPV+	1 (25%)	3 (75%)	0%



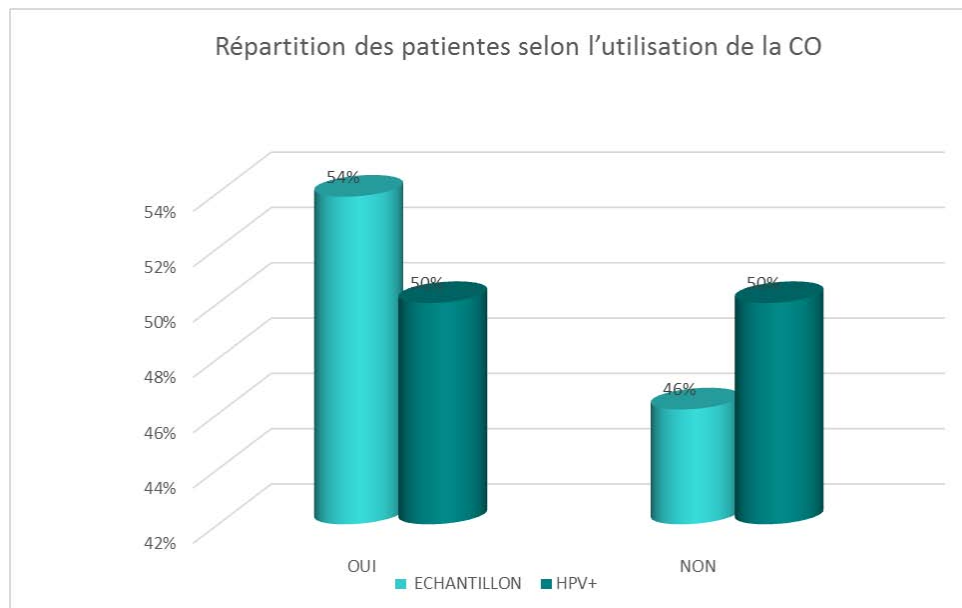
**Figure 23:** Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique.

### 3. La contraception orale :

19 patientes n'utilisaient aucun moyen contraceptif, soit 36,5% de l'échantillon, 28 patientes sont sous contraception orale (54%) et 5 patientes utilisaient des méthodes contraceptives locales (1 patiente utilisait les condoms lors des rapports sexuels, 3 patientes utilisaient un DIU et 1 seule patiente utilisait la contraception injectable).

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

CO	Oui	Non	Total
Echantillon	28 (54%)	24 (46%)	52(100%)
Patiente HPV+	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)



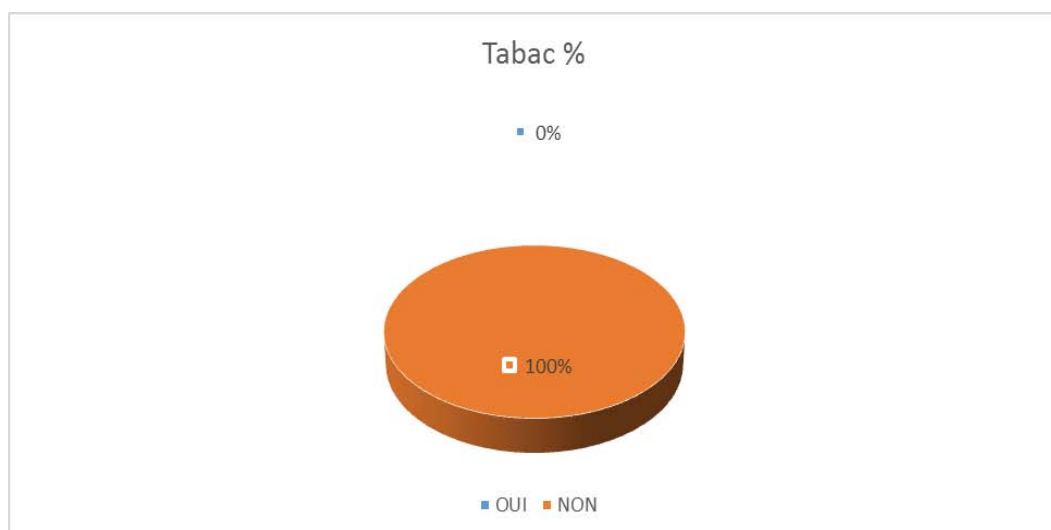
**Figure24** : Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO

#### 4. Le tabac :

Toutes les patientes n'ont pas le tabac comme facteur de risque.

**Tableau X** : Répartition des femmes selon le tabagisme.

	OUI	NON
Tabac %	0%	100%



**Figure 25** : Répartition des femmes selon le tabac

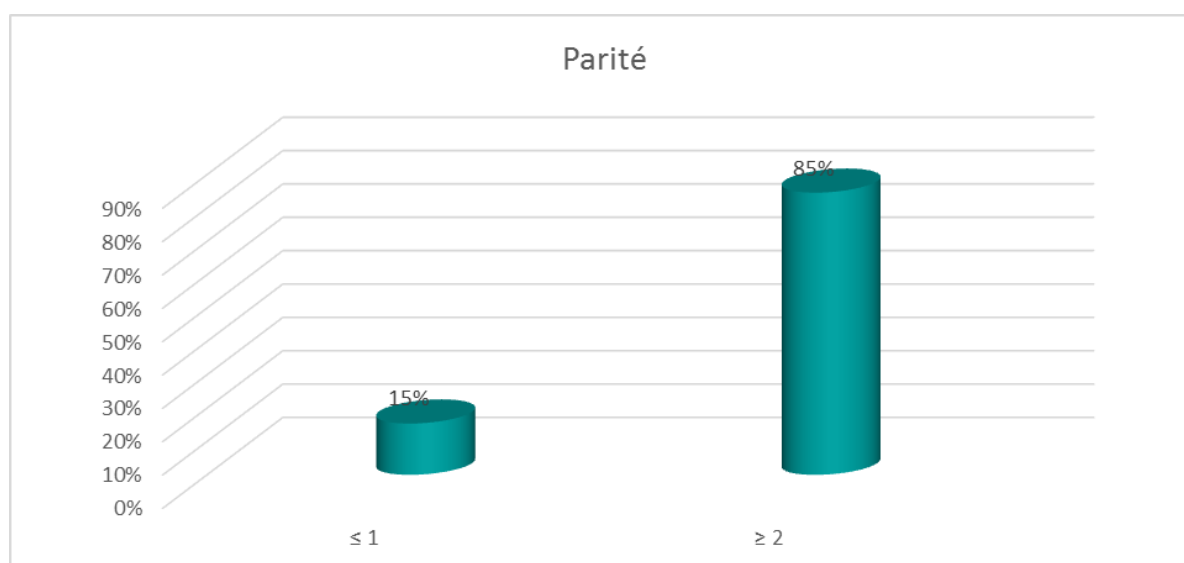
## 5. La parité :

Dans notre étude, 44 patientes avaient plus d'un enfant, soit 84,6 % de notre échantillon.

Toutes les participantes HPV + ont 2 enfants ou plus.

**TableauXI : Répartition des participantes selon la parité**

Parité	≤ 1	≥ 2
Echantillon	15%	85%



**Figure26 : Répartition des participantes et la parité**

## 6. Le nombre de partenaires sexuels :

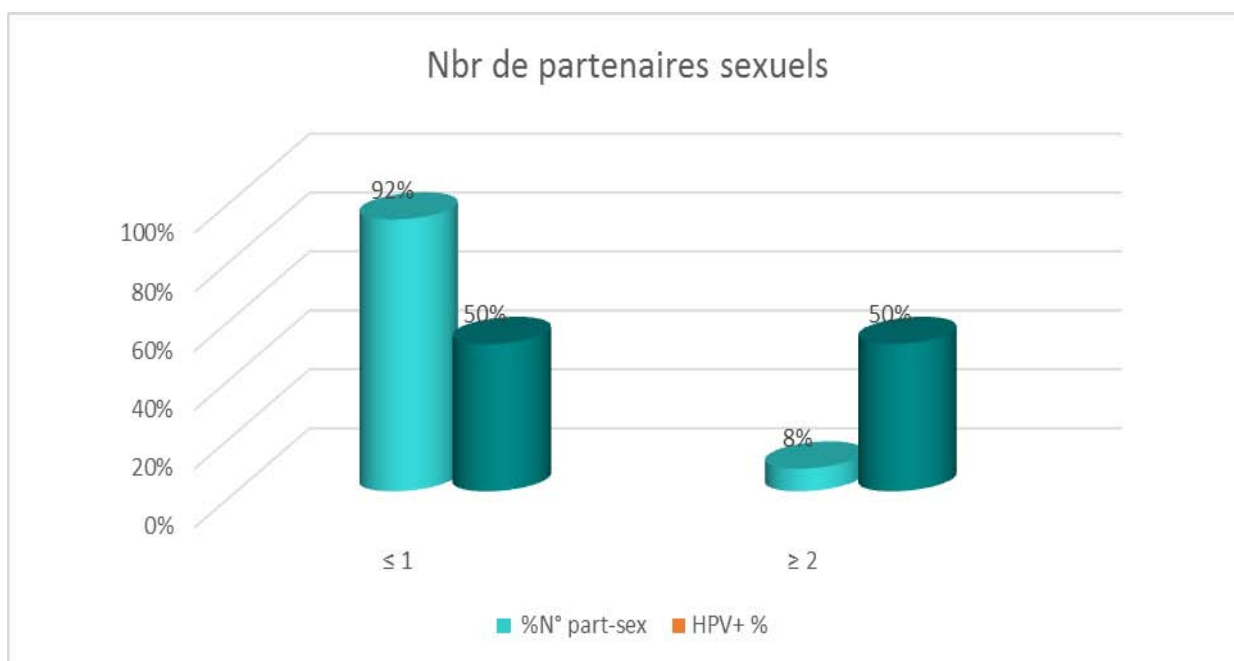
48 patientes dans notre étude réclament avoir un seul partenaire sexuel, soit 92% de notre échantillon.

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

Et parmi les femmes HPV+, 2 femmes avaient plus de deux partenaires sexuels.

**Tableau XII: Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels**

Nombre de partenaires sexuels	≤ 1	≥ 2	Total
Echantillon	48 (92%)	4 (8%)	52 (100%)
Femmes HPV+	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)



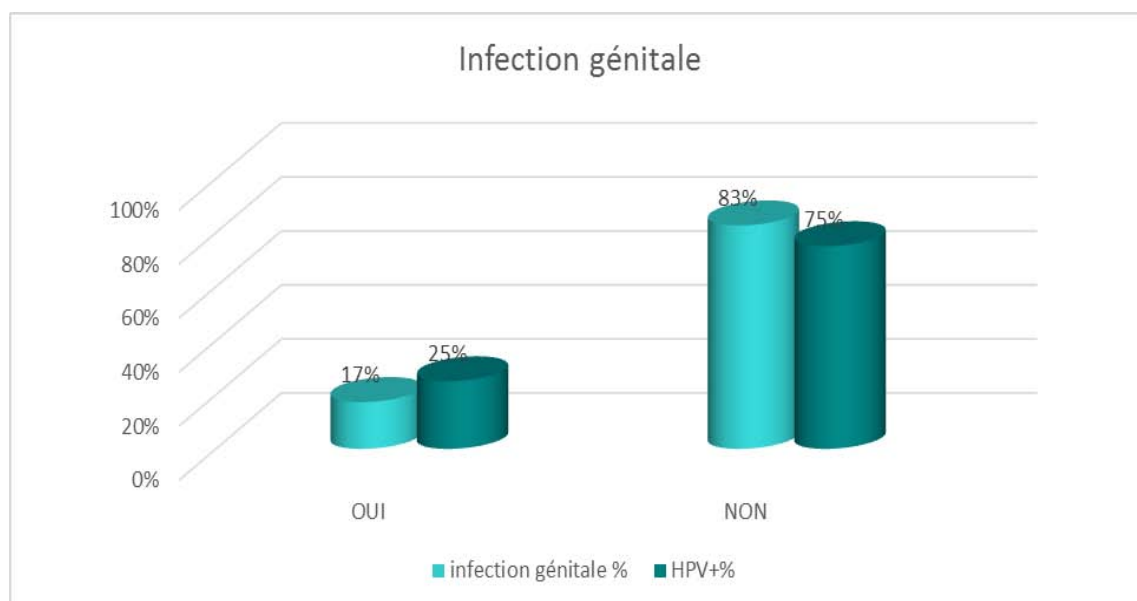
**Figure27 :** Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.

## 7. L'infection génitale :

Dans notre série étudiée, 9 participantes ont présenté des infections génitales soit 17% de notre échantillon, dont une participante avait une infection génitale et donc 25% des femmes HPV+.

**Tableau XIII :** Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale.

	OUI	NON	TOTAL
<b>infection génitale %</b>	17%	83%	100%
<b>HPV+%</b>	25%	75%	100%
<b>nombre d'infection génitale</b>	9	43	52
<b>nombre HPV+</b>	1	3	4



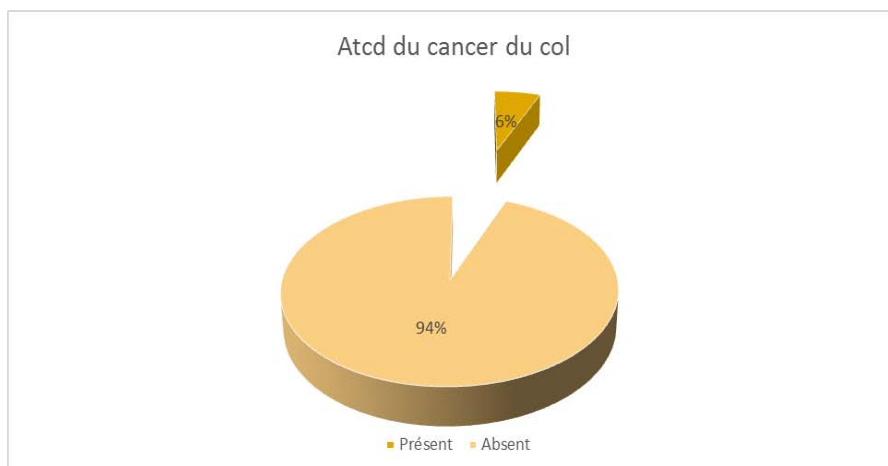
**Figure28 :** Répartition des patientes selon la présence d'infection génitale.

## 8. Antécédents du cancer :

3 patientes dans notre étude ont un ATCD familial du cancer du col du côté maternel, soit 6% de notre échantillon, 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.(tableau XIV, figure 29)

**Tableau XIV: Répartition des participantes selon la présence du cancer du col.**

	Présent	Absent
ATCD du cancer %	6%	94%
ATCD du cancer	3	49



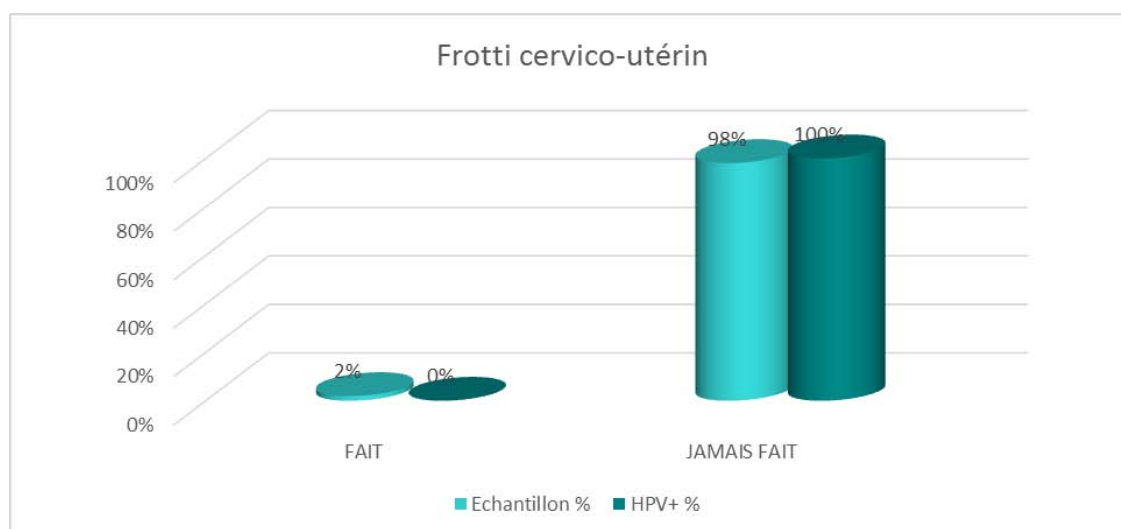
**Figure29** : répartition des patientes selon la présence de l'ATCD familial du cancer du CCU.

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

51 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 XV** : répartition selon la réalisation du FCU.

FCU	FAIT	JAMAIS FAIT
Echantillon %	2%	98%
HPV+ %	0%	100%
FCV Echantillon	1	51



**Figure30** : Répartition selon la réalisation du FCU.

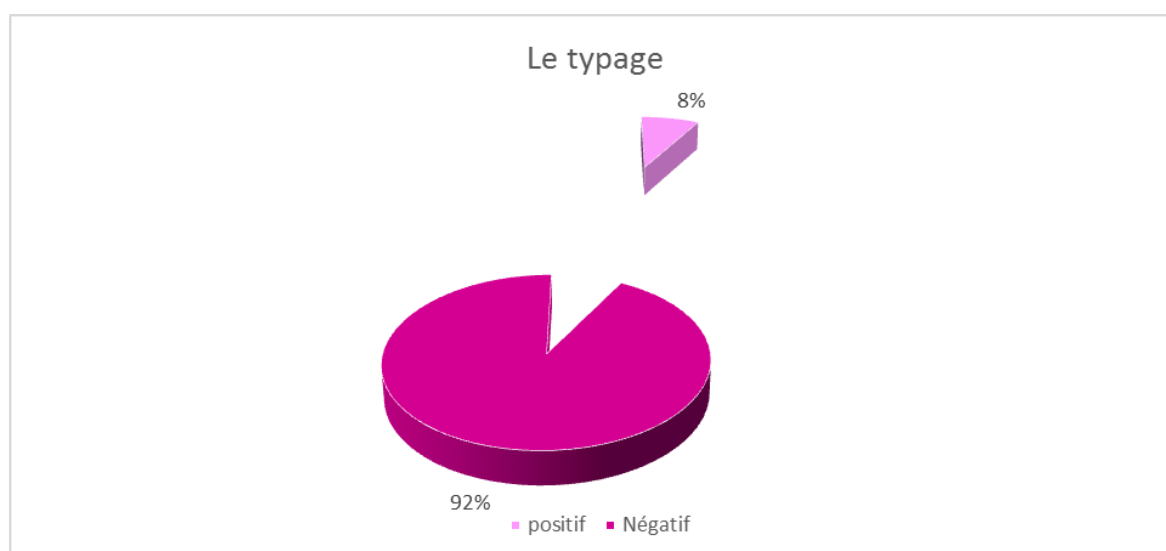
## II. Résultats du géotypage :

### 1. Résultat global :

Sur notre échantillon, 4 FCU ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 8% (tableau XVI, figure 31).

**Tableau XVI : répartition des résultats du typage.**

	Positif	Négatif	Total
HPV	4 8%	48 92%	52 100%



**Figure 31 : Répartition des résultats du typage**

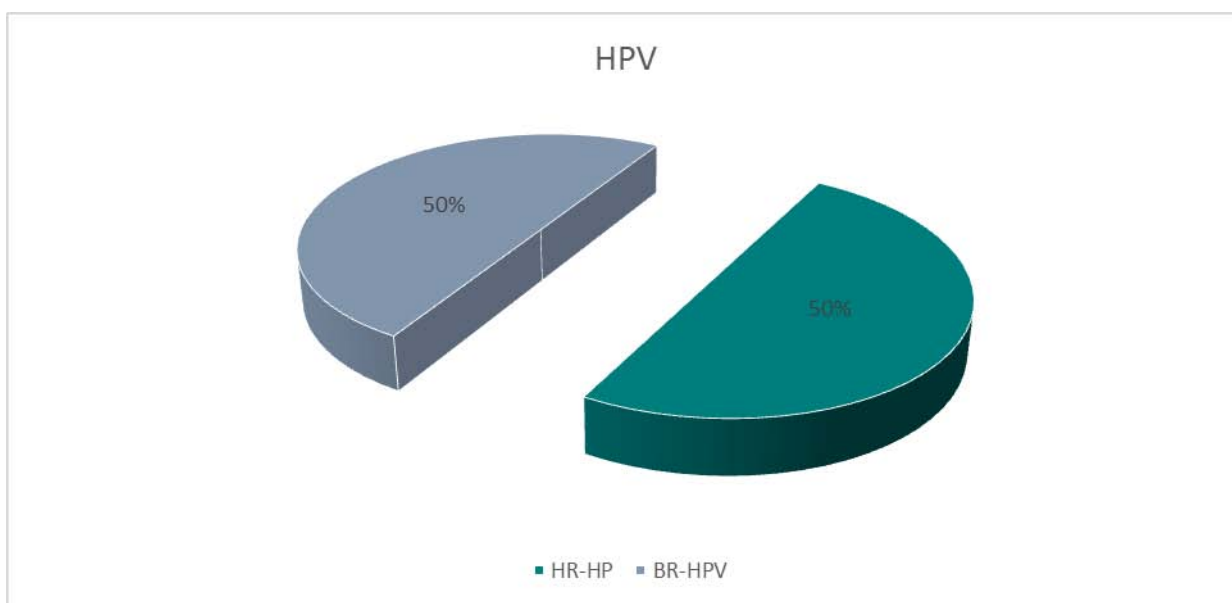
### 2. Répartition du papillomavirus humain selon le géotype :

Parmi les 4 FCU avec un test HPV positif, 5 géotypes ont été détectés :

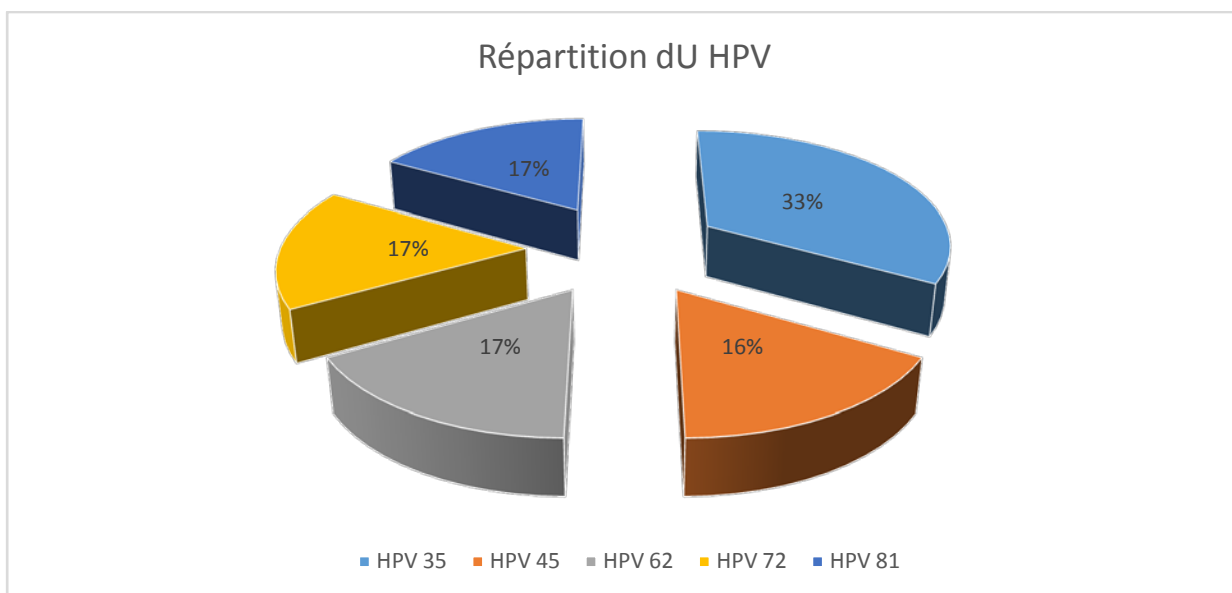
- 1 était positif au HPV 72, il s'agit d'un HPV-BR,
- 2 étaient positifs au HPV-HR : 35 et 45, et
- 3 géotypes ont été détectés sur le même frottis dont un à haut risque HPV35 avec deux à bas risque : HPV 62 et 81.

**Tableau XVII : les différents génotypes détectés**

GENOTYPE HPV				
HR-HPV		BR-HPV		
35	45	62	72	81
2	1	1	1	1
33,34%	16,67%	16,67%	16,67%	16,67%



**Figure 32 : Répartition des HPV positifs.**



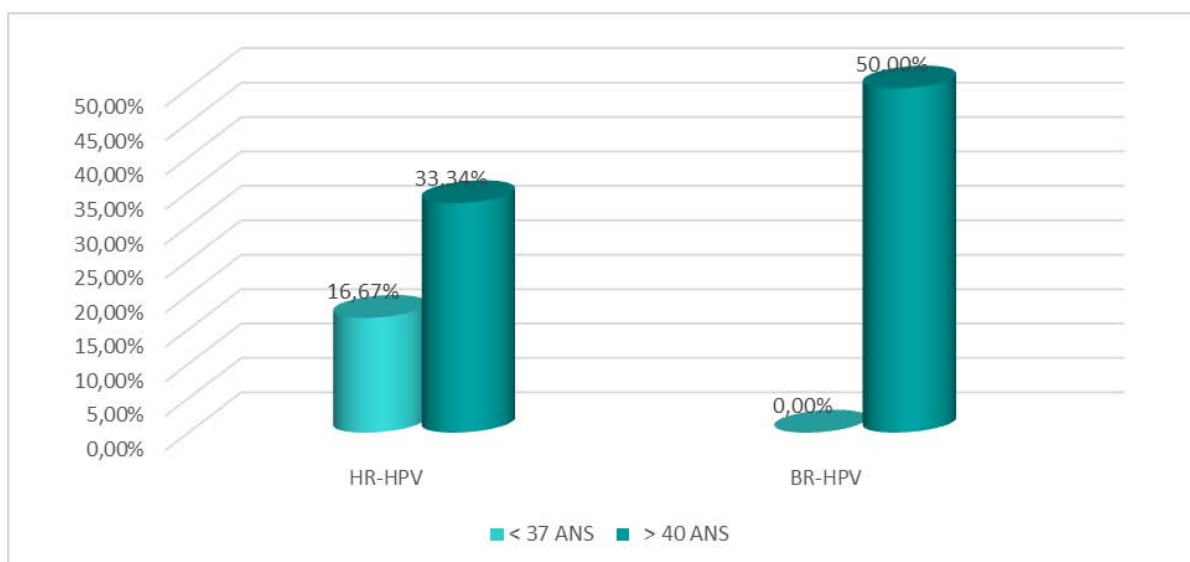
**Figure33 : Répartition des différents génotypes détectés du HPV.**

### 3. Répartition des résultats par tranche d'âge :

Les HPV à bas risque sont plus fréquents chez les femmes dont l'âge est supérieur à 40 ans. (Tableau XVIII/ Figure34)

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

Age	<37ans	>40 ans
HPV-BR	00 (0%)	03(50%)
HPV-HR	01 (16,67%)	02 (33,34%)



**Figure34 : Répartition des 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.

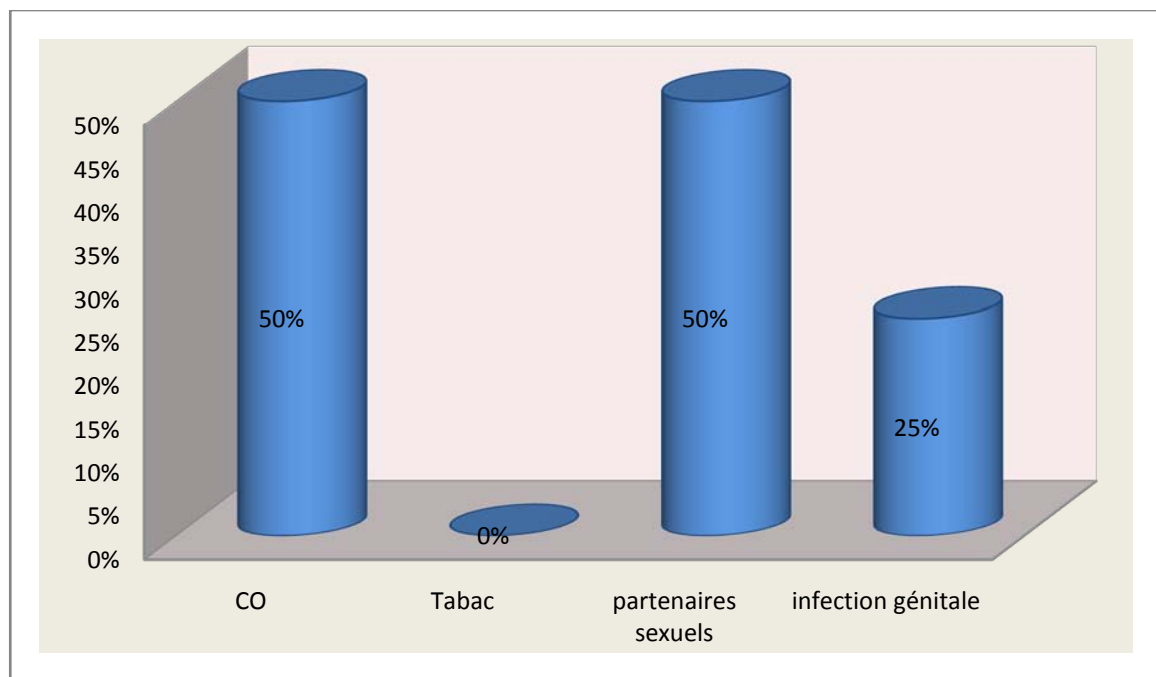
Parmi les femmes HPV+, on note :

- 50% étaient sous contraception orale,
- 2 participantes ayant plusieurs partenaires sexuels soit 50%, et

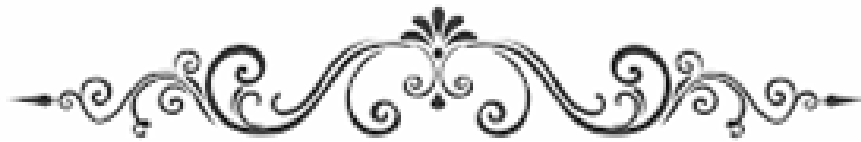
- 1 participante présentait des symptômes d'infection génitale au moment du prélèvement soit 25%,
- Alors qu'elles n'avaient pas toutes le tabac comme un facteur de risque.

**Tableau XIX : Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+**

FDR	CO	Infection génitale	Partenaires sexuels	Tabac
Femmes HPV+	50%	25%	50%	0%



**Figure 35 : Présence de facteurs de risque pour les femmes HPV+**



## ***DISCUSSION***



## I. Caractéristiques de la population étudiée

### 1. Age :

La moyenne d'âge des participantes était de 40,87ans $\pm$ 7,2, avec des extrêmes d'âge allant de 25 ans à 65 ans. La tranche d'âge entre 35 ans et 44 ans est la plus représentée avec un pourcentage de 50%.

Dans notre étude, le taux d'infection au HPV est plus élevé chez les femmes ayant plus de 40 ans (83%).

Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans l'étude de J.Yang et al, l'âge des femmes était inférieur à 65 ans, 900 femmes étaient porteuse 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 (31).

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 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(34).

Et aussi dans les études réalisées en Paraguay (Kasamatsu .E et al 2019 (36)), en France (C.H. Bretagne et al 2018 (38)), et en Tunisie (Monia Ardhaoui et al 2018 (37)).

**Tableau XX: infection au HPV et âge.**

Série d'étude	Notre étude	J.Yang et al	Hernandez-Rosas et al	Kasamatsu.E et al
Pays	Maroc	Chine	Mexique	Paraguay
Moyenne d'âge	42 ans	32 ans	44.42+/-8.13 ans	44.5+/-9.25 ans
HPV+ par rapport à l'âge	> 40 ans	≥ 50 ans	36-40 ans	30-34 ans

Le taux d'infection élevé chez les femmes âgées est du 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. Ainsi que le risque de persistance de l'infection au HPV augmente avec la durée d'exposition aux facteurs de risque(31).

## **2. Le niveau socio-économique :**

Dans notre étude, 50% des femmes sont de bas niveau socio-économique, pourtant l'infection au HPV était plus fréquente chez les patientes de moyen niveau socio-économique (75%), ce qui laisse suggérer une association entre le niveau socio-économique et l'infection au HPV. Pour J.Yang et al, le taux d'infection par le HPV était plus élevé chez les femmes de bas niveau socio-économique ce qui rejoint les résultats de Hernandez-Rosas et al(2019) et ceux de Monia Ardhaoui et al (2018) (31)(34)(37).

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 (31).

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(35)).

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. (39)

**Tableau XXI : infection à papillomavirus humain et statut social.**

Etude	%positivité du HPV dans différentes catégories	
<b>Notre étude</b>	Niveau socio-économique bas : 25% Niveau socio-économique moyen : 75%	
<b>J.Yang et al (Chine)</b>	Primaire	17%
	Secondaire	50%
	Universitaire	33%
	Faible revenu	10%
	Moyen revenu	61%
		p : 0,041
		0,012
<b>Hernandez-Rosas et al (Mexique)</b>	Sans emploi	15%
	Employé	8,7%
	Analphabète	0,3%
	Primaire	5%
	Secondaire	18,7%
		p : 0,041
		p : 0,012
<b>Mona Ardhaoui et al (Tunisie)</b>	Sans emploi	53%
	Employé	47%
	Analphabète	13%
	Primaire	17%
	Secondaire	9%

### 3. Papillomavirus et contraception orale :

19 participantes dans notre étude n'utilisaient aucune méthode contraceptive, soit 36,5 % de notre échantillon. (Tableau XXI)

Parmi les femmes HPV positif, 50% sont sous CO.

Dans les études de Krings.A et al (2019), Monia Arhdaoui et al (2016) (35) (37), ils ont constaté qu'il y a une association significative entre l'infection au HPV et l'utilisation des contraceptifs oraux.

Par contre, Huilan Xu et al (2018) suggère qu'il y a une forte association entre l'utilisation des contraceptifs hormonaux et la persistance des infections au HPV. (40)

**TableauXXII : contraception orale et infection au HPV**

Etude	Contraception orale utilisée	Pas de contraception orale
Notre étude	50%	50%
Krings.A et al	7%	93%
MoniaArhdaoui et al	31%	69%

#### 4. Parité :

Dans notre étude, toutes les femmes HPV positif ont deux enfants ou plus. Les résultats de notre étude concordent avec ceux de J.Yang et al. (31)

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) (31).

Par contre Krings .A et al ont constaté que le risque d'infection au HPV plus élevé chez les femmes ayant une parité (<3).

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) (34)).

**Tableau XXIII : infection au HPV et la parité**

Etude	% HPV par rapport aux nombres d'enfants	
Notre étude	≥2 enfants	100%
Krings .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 génitale chez 25% des patientes HPV positif, et chez 16% des femmes HPV négatif, ce qui rejoint les résultats de 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 (34).

**Tableau XXIV : Répartition d'infection génitale.**

Etude	HPV positif	HPV négatif
Notre étude	25%	16%
Y.T.Nejo	45%	40%

## 6. Comportement sexuel :

Parmi les participantes HPV+ on note : 2 femmes ayant plusieurs partenaires sexuels soit 50%.

Ces résultats se rejoignent à ceux de Krings. A et al (2019) (35), Kasamatsu. E et al (2019), Hernandez-Rosas et al (2019). [35] [36] [34]

Cependant l'étude de Thakur et al ne trouve pas d'association statistiquement significative entre le nombre de partenaire sexuel et l'infection HPV [40].

**Tableau XXV : Nombre de partenaires sexuels et infection HPV**

Etude	Nombre de partenaires sexuels	HPV+
Notre étude	≥2	50% (p : 0,026)
Krings . A et al	>2	48,6%
Hernandez-Rosas et al	>2	OR= 1,609
Kasamatsu .E et al	>3	48%

## 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.

Dans notre étude toutes les 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 XXVI: 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 XXVII : 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, 4 FCU ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 8%, dont 50% sont des génotypes à bas risque.

D'autres études ont constaté que la prévalence du HPV-HR était plus élevée que celle du HPV-BR :

- En Mexique, des prélèvements cervicaux de 1000 femmes ont été étudiés, 199 échantillons positifs au HPV-HR et 73 échantillons positifs au HPV-BR ont été identifiés. Au total 27,2% de l'échantillon étudié avait au moins une infection au HPV et 82% étaient négatifs à la fois pour HPV-HR et HPV-BR. (34)
- En Chine, J. Yang et al ont réalisé une étude qui a intéressé 10086 femmes pour étudier la prévalence et les caractéristiques de distribution des différents géotypes du HPV chez les femmes à Yangqu. 900 femmes étaient porteuses du HPV (soit un taux d'infection totale de 8,92%). Le taux d'infection à HPV-HR était significativement plus élevé que celui des infections à HPV-BR (98%). (31)
- A Ghana, la prévalence du HPV génital chez les femmes était de 46%, avec prédominance de l'infection HPV-HR qui représentait 70%. (35)
- en Tunisie, Monia Arhdaoui et al ont mené une étude transversale qui a intéressé 391 cas, la prévalence globale du HPV était de 13% avec prédominance du HPV BR représentant 49%. (37).

**Tableau XXVIII : fréquence des infections à papillomavirus humain**

Etude	Pays / ville	HPV+	HPV-HR
Notre étude	Maroc / Guelmim	8%	50%
Hernandez-Rosa et al	Mexique	27%	73%
Krings. A et al	Ghana	46%	70%
J.Yang et al	Chine / Yangqu	8,92%	98%

L'infection à HPV-HR est la plus prépondérante soit pour les études établies sur la population générale (l'étude de J.Yang et al(31), krings.A et al (35)) comme pour les études établis sur populations à risque (les femmes vaccinées (l'étude de C.H. Bretagne et al (38)) (voir tableau XXVIII). 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 du géotype selon les tranches d'âge :

Dans notre étude, l'infection à HPV à haut risque est plus fréquente chez les femmes dont l'âge est supérieur à 40ans.

Ce constat peut être expliqué par le pouvoir des HPV à persister dans L'épithélium cervical.

Ces résultats concordent avec ceux de J.Yang et al, qui estiment que Le HPV à haut risque est souvent détectés chez les femmes âgées de plus de 50 ans, et avec ceux de Hernandez-Rosas et al (2019) (31)(34)( tableau XXIX).

**Tableau XXIX : fréquence de l'infection à HPV-HR par rapport à l'âge.**

Etude	Pays /ville	%HPV-HR	Age
Notre étude	Maroc / Guelmim	33,34%	>40ans
J. Yang et al	Chine / Yangqu	37%	>50 ans
Hernandez-Rosas et al	Mexique	30%	>46 ans

## 3. Infection unique/ multiple :

Dans notre étude, parmi les 4 femmes qui étaient positives à l'HPV, 75% ont présenté une seule infection à l'HPV et 25% ont été infectées par plus d'un type de l'HPV. Ceci concorde avec les résultats de l'étude de J.Yang et al (2019), qui ont retrouvé un taux d'infection HPV unique à 67 %.(31) Une autre corrélation a été retrouvée dans l'étude de Hernandez-Rosas et al (2019) avec un taux d'infection unique à 68 %, et dans l'étude de Krings.A et al avec un taux représentant 70% des HPV positif. [31] [34] [35]

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. [31]

**Tableau XXX: Fréquence des infections HPV unique/ multiple**

Etude	Pays / ville	Infection unique	Infection multiple
Notre étude	Maroc / Guelmim	75%	25%
J.Yang et al	Chine / Yangqu	67%	33%
Krings. A et al	Ghana	70%	30%
Hernandez-Rosas et al	Mexique	68%	32%

Les prédicteurs les plus puissants d'infection par plusieurs types de l'HPV sont l'âge avancé et les partenaires sexuels multiples. La prévalence de la coïnfection augmente avec l'âge, ce qui peut être associé à la diminution de la réponse immunitaire et à la persistance de l'infection. (31)

#### 4. Génotypes les plus fréquents :

Dans notre étude, L'HPV 35 est le plus fréquent dans notre étude qui a été détecté chez 2 des 4 femmes HPV+ avec un taux de 33%. (Tableau XXXI)

Ces résultats concordent avec ceux de Krings. A et al (2019) qui ont trouvé une prévalence de l'HPV 35 en 3ème rang après le génotype 16 et 52. (35)

Dans une autre étude réalisée au Yemen par Gadelkarim Ahmed et al, le génotype 35 était le second génotype le plus fréquent chez les femmes atteintes d'un CCU. [43]

**Tableau XXXI : Génotypes les plus fréquents dans différentes études.**

Etude	Pays / ville	HPV le plus fréquent	%	Caractéristiques de l'échantillon
Notre étude	Maroc/ Guelmim	HPV 35	33%	Patientes asymptomatique non vaccinées
Krings. A et al	Ghana	HPV 16 HPV 52 HPV 35	7,4% 7,2% 4,8%	Patientes asymptomatique non vaccinées
Gadelkarimahmed et al	Yemen	HPV 31 HPV 35	6% 4%	Patientes atteintes d'un CCU

Cependant, il faut noter que plusieurs études ont trouvé une prévalence beaucoup moindre du HPV35 dans leurs échantillons (31,34, 37,38), ce qui peut expliquer le fait que ces deux géotypes ne font pas partie de ceux ciblés par le vaccin ninevalent 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.

### **III. Forces et limites de l'étude :**

➤ 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 Guelmim.
- 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 du HPV les plus fréquents et d'évaluer le rapport coût-efficacité de la mise en oeuvre d'un programme de vaccination au Maroc à l'avenir.

➤ Limites :

- La taille réduite de notre échantillon limite la généralisation des données.

#### **IV. Recommandations :**

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 du 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 8% chez des patientes asymptomatiques où le géotype 35 est le plus prédominant en représentant 33% 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 au Maroc

#### 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-vaginaux. Le but de cette étude est de corréliser la présence d'atypies cellulaires au géotype et portage au niveau du col utérin, et d'évaluer l'efficacité de la vaccination contre le 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 du HPV et 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 pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.

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 52 frottis cervico-utérins réalisés au cours d'une caravane médicale à Guelmim, 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 Guelmim chez les femmes âgées de 25 ans à 65 ans.

La fréquence du papillomavirus est estimée à 8%, avec prédominance du HPV 35 qui représente 33% des HPV positifs. Le papillomavirus est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est > 40 ans, ayant un moyen niveau socio-économique.

Le facteur de risque le plus retrouvé dans cette série est la multiplicité des partenaires sexuels retrouvée chez 50% des participantes HPV positif et 50% utilisent des contraceptifs oraux. Et la présence d'infection génitale était corrélée à un taux d'infection élevé.

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 52 Pap smears carried out at a medical caravan in Guelmim. 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 prevalence of papillomavirus is estimated at 8%, highly represented by HPV 35 representing 33% of positive HPV. Papillomavirus is more common in women whose age was > 40, with medium socio–economic status. The most common risk factors found in this series is the multiplicity of sexual partners and the use of oral contraception found in 50% of HPV–positive participants for each one of them. Genital infection was related to a high rate of infection.

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 determine the most frequent genotypes, in order to achieve a focus on HPV vaccination in Morocco.

## ملخص

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

في هذا العمل، قمنا بالإبلاغ عن نتائج الترميز الجيني لـ 52 مسحة عنق الرحم التي تم إجراؤها خلال قافلة طبية في كلميم، وهي الدراسة الجزيئية التي يتم إجراؤها في قسم علم الأحياء الدقيقة والفيروسات في مستشفى العسكري في مراكش.

الهدف من هذه الدراسة التحليلية هو تحديد الأنماط الجينية المنتشرة لفيروس الورم الحليمي في منطقة كلميم لدى النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 25 و 65 سنة.

يقدر تواتر فيروس الورم الحليمي بنسبة 8% مع انتشار فيروس الورم الحليمي البشري 35 الذي يمثل 33% من فيروس الورم الحليمي البشري الموجب. يعد فيروس الورم الحليمي البشري أكثر شيوعًا عند النساء فوق 40 عامًا مع وضع اجتماعي واقتصادي معتدل.

عامل الخطر الأكثر شيوعًا في هذه السلسلة هو تعدد الشركاء الجنسيين الموجود في 50% من المشاركين إيجابيين و 50% يستخدمون موانع الحمل الفموية وارتباط وجود عدوى تناسلية بارتفاع معدل الإصابة.

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



---

## ***BIBLIOGRAPHIE***

---



1. **Patti Olusola, Hirendra Nath Banerjee, Julie V. Philley and Santanu Dasgupta**  
Human Papilloma Virus–Associated Cervical Cancer and Health Disparities  
Cells 2019, 8, 622
2. **Megan Burley, Sally Roberts, Joanna L. Parish**  
Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle  
November 2019.
3. **Alizon S, Murall CL, Bravo IG.**  
Why human papillomavirus acute infections matter.  
Viruses 2017;9: 293.
4. **Lissouba P, Van de Perre P, Aubert B.**  
Association of genital humanpapillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and metaanalysis. Sex Transm Infect.  
2013; 89(5): 350
5. **Ping Wu , Huangguo Xiong , Mei Yang , Lin Li , Peng Wu, Cordelle Lazare, Canhui Cao , PeiPei Gao , Yifan Meng , Wenhua Zhi, Shitong Lin, Junbo Hu, Juncheng Wei, Ding Ma, JiaLiu ,Ping Yin , Hui Xing**  
Co–infections of HPV16/18 with other high–risk HPV types and the risk of cervical carcinogenesis.  
October 2019.
6. **A.Mariaggi, D.Descamps, C.Charpentier.**  
Genetic diversity of human papillomavirus. Journal des Anti–infectieux  
2017, 19, 125–133
7. **Ke Zhang, Zhanjun Liu, Ji Li .**  
Analysis of human papilloma virus type 52 integration status in exfoliated cervical cells  
Experimental and Therapeutic Medecine 2017; 14:5817–5824
8. **Sabeena S, Bhat PV, Kamath V.**  
Global human papilloma virus vaccine implementation: An update.  
J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018 ; 44:989–997
9. **Rédacteurs du EID, « Etymologia: Papillomavirus », Emerg Infect Dis [Internet], vol. 20, no 5, mai 2014.**
10. **MajLivEide, HervéDebaque.**  
Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin.  
Annales de pathologie (2012) 32, e15–e23

11. **Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJLM, Berkhof J.**  
Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data.  
Am J Epidemiol 2013; 178:1161-9.
12. **ICO/IARC HPV Information Centre**
13. **Kamal Morshed ,DorotaPolz-Gruszka , Marcin Szymański , MałgorzataPolz-Dacewicz**  
Human Papillomavirus (HPV) – Structure, epidemiology and pathogenesis  
June 2014
14. **Tommasino M.**  
The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis.  
Semin Cancer Biol 2014; 26:13-21.
15. **<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/depistage-des-cancers/cancer-du-col-de-luterus/2-le-cycle-viral-du-papillomavirus>**
16. **[https://scontent-atl3-1.cdninstagram.com/vp/57b503a633217f7a28d402b97f349218/5BF54098/t51.2885-15/e35/14027351\\_664200350395920\\_652014148\\_n.jpg](https://scontent-atl3-1.cdninstagram.com/vp/57b503a633217f7a28d402b97f349218/5BF54098/t51.2885-15/e35/14027351_664200350395920_652014148_n.jpg)**
17. **<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissances-v13b.pdf>**
18. **[https://openi.nlm.nih.gov/imgs/512/1/3101335/PMC3101335\\_gr8.png?keywords=regression,virus,immune+suppression,infection](https://openi.nlm.nih.gov/imgs/512/1/3101335/PMC3101335_gr8.png?keywords=regression,virus,immune+suppression,infection)**
19. **[https://images.slideplayer.fr/11/3347222/slides/slide\\_45.jpg](https://images.slideplayer.fr/11/3347222/slides/slide_45.jpg)**
20. **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.  
Thèse phar 2016 ; Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie
21. **<http://mediaserv.climatetmeteo.fr/users/ChristineMontixi/HPV/images/Figure35ProductionVLPVGardasil.jpg>**

22. **HAS. Haute Autorité de Santé – Cancer du col de l’utérus: une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité.** HAS HAUTE AUTORITE SANTE. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2797450/fr/cancer-du-col-de-l-uterus-une-meilleure-couverture-vaccinale-et-un-dépistage-renforce-restent-la-priorité](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2797450/fr/cancer-du-col-de-l-uterus-une-meilleure-couverture-vaccinale-et-un-dépistage-renforce-restent-la-priorité) [accessed 10.03.18]
  
23. **Riethmuller D, Jacquard A-C, Lacaou 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
  
24. **Vaccin papillomavirus humain 9-valent, recombinant, adsorbé**  
Has Commission de la Transparence Avis 13 septembre 2017  
[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15867\\_GARDASIL\\_9\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15867.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15867_GARDASIL_9_PIC_INS_Avis3_CT15867.pdf)
  
25. **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 randomized, double-blind trial  
*Lancet.* 2017;390:2143–2159
  
26. **Lee L-Y, Garland SM.**  
Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Research* 2017;6:866.  
37<http://dx.doi.org/10.12688/f1000re-search.10691>.
  
27. **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>.
  
28. **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).
  
29. **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>.

30. **Maud Veselic–Charvat, Klaas van der Ham, Anneke van Driel–Kulker**  
The Bethesda System and Beyond Atlas for cervical cytology in BD Surepath  
Germany: BD Diagnostics, 2013:128
31. **Jing Yang, Wei Wang, Zhe Wang, Zhilian Wang, Yonghong Wang, Jintao Wang, Weihong Zhao, Dongyan Li, Huiqiang Liu & Min Hao**  
Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population–based survey of 10086 women  
06 Dec 2019
32. **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
33. **Sabeena S, Bhat PV, Kamath V .**  
Global human papilloma virus vaccine implementation: An update J. Obstet. Gynaecol.  
Res. 2018;44:989–997
34. **Hernandez–Rosas .**  
Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women  
Experimental Biology and Medicine 2020; 0: 1–9.
35. **Krings A, Dunyo P, Pesic A, Tetteh S, Hansen B, Gedzah I.**  
Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North Tongu District, Ghana  
June 2019
36. **Kasamatsu.E .**  
Factors associated with high–risk human papillomavirus infection and high–grade cervical neoplasia: A population–based study in Paraguay  
June 2019
37. **Monia Ardhaoui, Emna Ennaifer, Hajer Letaief .**  
Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia  
PLoS One. 2016;11:e0157432

38. **C.H. Bretagne, V. Jooste, D. Guenat**  
Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine  
J GynecolObstet Hum Reprod 2018; 47:525–531
39. **Cheng, E.M.Y., P.M. Atkinson, and A.K. Shahani. 2011.**  
Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socioeconomic conditions in England.  
International Journal of Health Geographics .10: 51.
40. **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.
41. **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.
42. **Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R.**  
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.
43. **Hussain Gadelkarim Ahmed et al. 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.
44. **<https://www.immunize.org/photos/hpv-photos.asp>**

# قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها 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 يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# فحص وتتميط جينيفيروس الورم الحليمي البشري في منطقة كلميم

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2020/12/17  
من طرف

**السيدة شيماء كرومبي.**

المزداة في 07 / 11 / 1993 بأكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

فيروس الورم الحليمي البشري- كشف - نمط جيني

## اللجنة

الرئيس

**ل. بوخني**

السيد

المشرف

أستاذ في طب النساء والتوليد

**س. الزوهير**

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

**ل. أرسلان**

السيدة

أستاذة في علم البكتيريا والفيروسات

**ح. الرايس**

السيدة

الحكام

أستاذة في طب التشريح المرضي