



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**



ANNEE : 2021

THESE N°:138

**AUTO-PRÉLÈVEMENT VAGINAL À DOMICILE
À LA RECHERCHE DE *PAPILLOMAVIRUS HUMAIN* À
HAUT RISQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle ALAOUI MHAMMEDI Sabrina

Née le 10/12/1992 à LARACHE

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLES: Auto-prélèvement vaginal, Cancer du col de l'utérus, Dépistage,
Papillomavirus humain à haut risque

JURY

Mr Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen **Professeur Mohamed ADNAOUI**

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –Doyen de la FMPR

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril, Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique _____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

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

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

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - Directeur Hôp.Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

*** Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

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

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

*** Enseignants Militaires**

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ezzohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUADI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* **Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

*** Enseignants Militaires**

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie générale
Immunologie

Mai 2018

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

Médecine interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie –Réanimation
urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

**2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

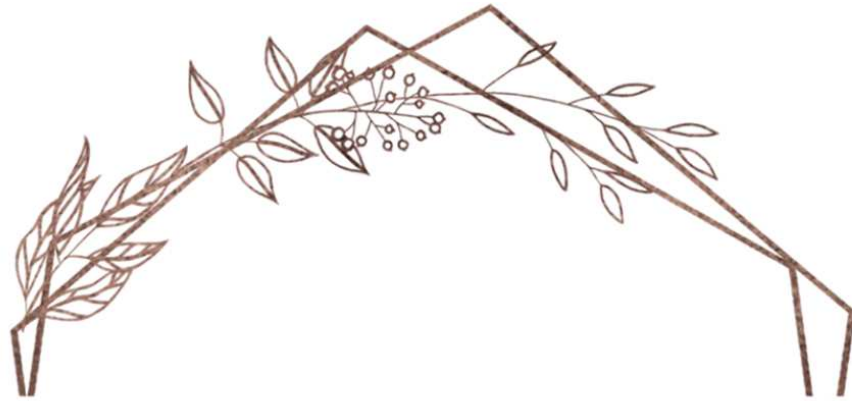
Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

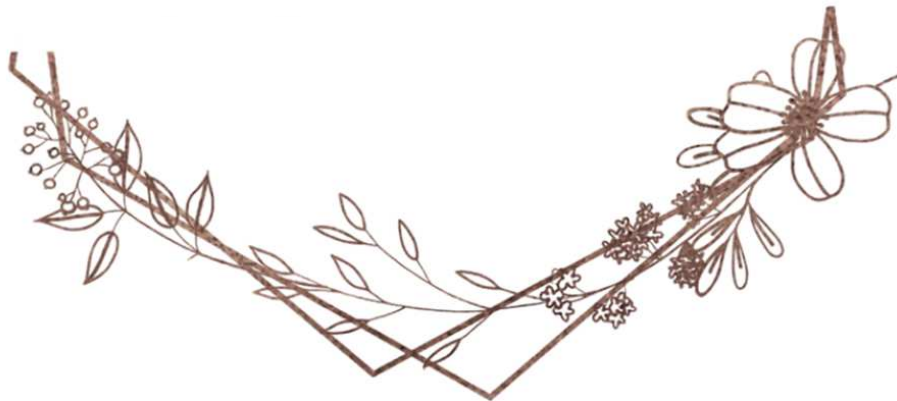
KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



DEDICACES



Je dédie cette thèse à...

A

ALLAH

Le très Haut, Le très Grand,

Le Clément, L'Omniscient, L'Omnipotent,

Le Tout Puissant, Le Très Miséricordieux

d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.

Au PROPHÈTE MOHAMMED

paix et salut sur lui.

A ma très chère mère MINA AGHOVIAN

Ma première pensée à la clôture de mes études va à ma mère qui a été le premier pilier fondateur de ce que je suis et de ce que je fais aujourd'hui.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père MOHAMMED ALAOUI MHAMMEDI

Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma reconnaissance et du respect que je vous dois.



A ma chère sœur CAMELIA

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puisse-nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi.

Que dieu te protège et te procure santé et bonheur.

A la mémoire de ma grand-mère CHAMA

J'aurais aimé que tu sois encore présente aujourd'hui mais Dieu à voulu autrement. J'espère que tu sois fière de moi là où tu es. Puisse Allah te réserver sa clémence à sa bien large miséricorde et t'accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.

A la mémoire de mon grand-père EL MOUNTASSER et de mon oncle ZOHAIR

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.



À tous les membres de ma grande famille,

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère et l'estime que je vous porte.

À ma meilleure amie ZAINAB EL KODSSI,

J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et mes secrets .Merci de me comprendre autant. Merci d'avoir toujours été présente, et de m'avoir très souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours.

En témoignage de l'amitié qui nous unit, je te dédie cet humble travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



*À mes chers ami(e)s Fatima ezzahra Gamzi, Paulo Amaral,
Ouafae, oubna, Brahim, Afaf, Archad, Yasmine, Aziz,
Nawal, José, Hadeel, Haya, Cyrille, Emy, Sarita :*

*En souvenir de tous les moments que nous avons passés
ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon
respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

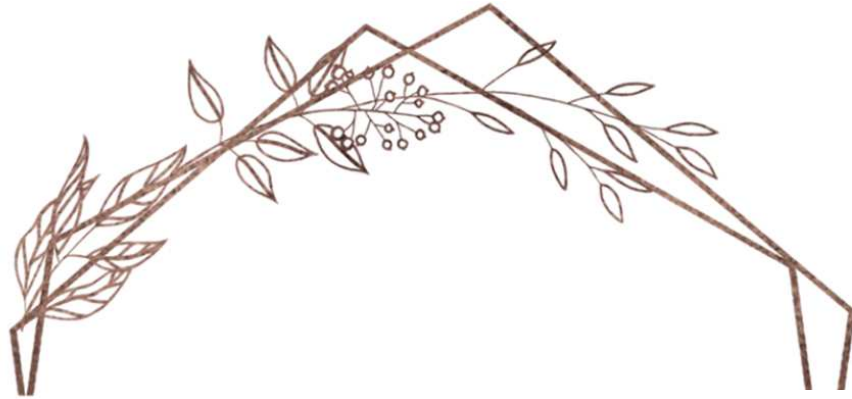
*À tous mes enseignants du primaire, collège, lycée, et de la
faculté de médecine et pharmacie de Rabat,*

*En témoignage de mon grand respect et de ma vive
reconnaissance.*

À toutes les femmes atteintes du cancer du col de l'utérus.

*Enfin, à tous ceux que j'oublie,
Qui ont fait un bout de chemin avec moi. En gros si vous vous
sentez concernés, je vous dis merci*





REMERCIEMENTS



*À notre maître et Président du jury de thèse
Monsieur le professeur ZOUHDI MIMOUN
Professeur de Bactériologie*

Chef de service de Bactériologie sérologie et d'hygiène Avicenne

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Merci pour le temps que vous nous avez accordé malgré vos nombreuses responsabilités.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver, cher Maître, le témoignage de notre profonde considération et grande estime.



À notre maître, Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur SEKHSOKH YASSINE
Professeur de Microbiologie

J'ai l'honneur de vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu m'encadrer dans ce travail.

Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités de pédagogue.

En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de mon très grand respect et profonde gratitude.



*A notre maître et juge de thèse
Madame MARIAMA CHADLI
Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.
Nous sommes très sensibles à votre simplicité et à votre accueil
très aimable.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre
reconnaissance et de notre grande estime.*



A notre maître et juge de thèse

Madame TELAL SAIDA

Professeur de Biochimie

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous
avez accepté de juger notre travail.*

*Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de
thèse.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre sincère
gratitude et nos respectueux sentiments.*



*À notre maître et juge de thèse,
Monsieur le Professeur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie*

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.
Votre gentillesse et vos qualités humaines ont toujours suscité
notre admiration.
Veuillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect, notre
reconnaissance et notre gratitude.*





LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

ALSC	: Association Lalla Salma de lutte contre les cancers.
APACHE	: Acronyme du projet « Auto-Prélèvement vaginal : une Alternative CHEz les femmes ne participant pas au dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus »).
APV	: Auto-prélèvement vaginal.
APV-Liq	: APV réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide.
APV-Sec	: APV réalisé avec un écouvillon sec.
CCU	: Cancer du col de l'utérus.
CIN 1 à 3	: Néoplasie cervicale intra-épithéliale (grade 1, 2 ou 3).
CIN2+	: Néoplasie cervicale intra-épithéliale de grade 2 ou supérieur (3 et cancer).
CRSR	: Centre de référence de santé reproductive.
FCV	: Frottis cervico-vaginal.
FIGO	: Fédération internationale d'obstétrique et de gynécologie.
HAS	: Haute autorité de santé.
HC	: Hybrid Capture.
HCSP	: Haut conseil de la santé publique.
HLA	: Human Leukocyte Antigen.
HOME	: Home-based Options to Make cervical cancer screening Easy.
HPV	: <i>Papillomavirus humain (humain papillomavirus)</i> .
HR-HPV	: <i>Papillomavirus humain</i> à haut risque oncogène (high risk).
LR-HPV	: <i>Papillomavirus humain</i> à bas risque oncogène (low risk).
IARC	: Agence internationale de recherche sur le cancer.
IC95%	: Intervalle de confiances à 95%.
ICTV	: Comité international de taxonomie des virus.
IST	: Infection sexuellement transmissible.
JPC	: Jonction pavimento-cylindrique.
KIR	: killer cell immunoglobulin-like receptor.

LCR	: Long Control Region.
MARCH	: Mexican Appraisal of Routine Cytology versus vaginal HPV screening.
NASBA	: Nucleic acid sequence based amplification.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ORF	: Open reading frame.
ORI	: Origine de la réplication virale.
PAL	: Phosphatase alcaline.
PCC-Liq	: Prélèvement cervical en milieu liquide réalisé par un clinicien.
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase.
TBS	: The Bethesda System (le système Bethesda).
URR	: Upstream Regulatory Region.
VADS	: Voies aérodigestives supérieures.
VERA	: Validation of the Evalyn brush with the Roche cobas 4800 hrHPV Test.
VLP	: Pseudo particules virales.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.

Classification cytologique des frottis (Bethesda 2001)

AGC	: Atypie des cellules glandulaires.
AIS	: Adénocarcinome in situ.
ASC	: Atypie des cellules malpighiennes.
ASC-H	: Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale de haut grade.
ASC-US	: Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée.
CIS	: Carcinome in situ.
HSIL	: Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
LSIL	: Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Arbre phylogénétique des HPV	8
Figure 2: Organisation de la capsid e d'un virion de HPV16, avec une vue montrant la protéine L2 (rouge) de la capsid e associée à la surface intérieure de la protéine L1 (bleu).	11
Figure 3: Présentation schématique du génome circulaire d'HPV16 montrant la localisation des gènes précoces (E) et tardifs (L1 et L2) et celle de la région LCR.....	12
Figure 4: Cycle de réplication du papillomavirus en parallèle de la différenciation des cellules épidermiques.	14
Figure 5: Cycle du papillomavirus.	15
Figure 6: Epidémiologie des infections à HPV	20
Figure 7 : Risque relatif par rapport aux types d'HPV	21
Figure 8: Principales étapes de la carcinogénèse associée à E7 et E6 des HPV à haut risque. 23	
Figure 9: Représentation schématique des différentes étapes des techniques de détection et de génotypage des HPV	26
Figure 10: Hybridation en phase liquide	27
Figure 11: Détection immuno-enzymatique des amplicons HPV	28
Figure 12 : Génotypage par reverse dot-blot.....	29
Figure 13 : Génotypage par puce à ADN.....	30
Figure 14 : Conception de VLP, bases de la vaccination contre HPV.....	34
Figure 15 : Incidence du CCU dans le monde (Globocan 2018) (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / Pour 100 000.....	38
Figure 16: Mortalité liée au CCU dans le monde (Globocan 2018) (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / Pour 100 000.....	39
Figure 17 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2020).....	40
Figure 18: Les 10 premiers cancers en termes d'incidence et de mortalité au Maroc.	40
Figure 19 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin.....	43

Figure 20 : Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique	43
Figure 21 : Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé.	44
Figure 22 : Epithélium cylindrique	45
Figure 23 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus	46
Figure 24: Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif.....	48
Figure 25: Résultats de test IVA.	58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Distribution des types d'HPV selon leur tropisme	9
Tableau II: Classification des HPV selon l'IARC	10
Tableau III: Protéines virales et leurs principales fonctions	13
Tableau IV: Répartition des différents génotypes d'HPV en fonction de leur pouvoir oncogène.....	19
Tableau V: Types d'HPV et lésions associées	24
Tableau VI: Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN	46
Tableau VII: Les différents termes employés pour désigner les lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance.	51
Tableau VIII : Principes du dépistage des maladies (OMS, 1968)	53

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE I : RAPPELS ET GENERALITES	5
I-PAPILLOMAVIRUS HUMAINS	6
1-Historique	6
2-Caractères virologiques	6
2.1-Classification des papillomavirus humains.....	6
2.1.1. Classification basée sur la séquence génomique	7
2.1.2. Classification basée sur le tropisme.....	9
2.1.3. Classification basée sur le potentiel oncogène	10
2.2 Morphologie	11
2.3-Génomome	11
2.4-Cycle viral.....	14
3-Epidémiologie.....	16
3.1-Modes de transmission.....	16
3.1.1-Transmission sexuelle	16
3.1.2. Autres modes de transmission	17
3.2-Facteurs de risque	18
3.3-Prévalence	19
4-Oncogenèse virale.....	21
4.1-Intégration du génome	21
4.2-Rôle des oncoprotéines E6 et E7	22
5-Infections par <i>papillomavirus</i> et lésions associées	24
6-Méthodes de détection et d'identification des HPV	25
6.1-Détection qualitative du génome HPV	26
6.1.1-Détection des HPV à haut risque, sans génotypage	26
6.1.2-Génotypage des HR-HPV	28
6.2-Détection quantitative du génome HPV	31
6.3-Détection des ARNm HPV	31
7-Traitement des lésions associées aux HPV.....	31

8-Prévention des infections à HPV	33
8.1-Prévention spécifique : vaccin anti HPV	33
8.1.1-Principe.....	33
8.1.2-Recommandations	34
8.1.3-.Efficacité de la vaccination contre HPV	35
8.2- Prévention non spécifique : Utilisation du préservatif.....	37
II-Cancer du col de l'utérus.....	38
1-Epidémiologie du cancer du col	38
1.1- Situation dans le monde	38
1.1.1-Données d'incidence	38
1.1.2-Données de mortalité.....	39
1.2-Situation au Maroc	39
1.2.1-Données d'incidence	39
1.2.2-Données de mortalité.....	40
1.3-Facteurs de risque	41
2-Col de l'utérus	42
2.1-Anatomie.....	42
2.2-Histologie.....	43
2.2.1-Différents épithéliums	43
2.2.2-Métaplasie pavimenteuse et zone de remaniement	45
3-Histoire naturelle du cancer du col utérin.....	45
4-Description des lésions cancéreuses	47
4.1-Lésions précancéreuses	47
4.2.- Lésions cancéreuses	48
5-Classification des lésions du col.....	49
5.1-Lésions précancéreuses	49
5.1.1-Classification histologique: les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN).....	49
5.1.2-Classification cytologique	50
5.2-Lésions cancéreuses	52
6-Dépistage du cancer du col de l'utérus	52

6.1-Définition du dépistage	52
6.2-Pourquoi dépister le cancer du col de l'utérus ?.....	52
6.3-Techniques de dépistage du cancer du col utérin.....	53
6.3.1-Frottis cervico-vaginal.....	53
6.3.2-Inspection visuelle par application de l'acide acétique (IVA) ou soluté de lugol (IVL).....	56
6.3.3-Place du test HPV.....	59
6.3.4-Auto-prélèvement vaginal, une alternative au frottis ?	61
<i>PARTIE II : Auto-prélèvement vaginal</i>	62
1-Une bibliographie encourageante	63
2-Objectifs.....	63
3-Matériels et méthodes	63
3.1-Type, lieu et durée d'étude.....	63
3.2-Critères d'inclusion	64
3.3-Critères d'exclusion	64
3.4-Ethique :	65
3.5-Procédure :	65
3.5.1-Protocole :	65
3.5.2-Types de dispositifs d'APV.....	65
3.5.3-Tests HPV utilisés	66
3.5.4-Communication des résultats	67
3.5.5-Suivi des résultats.....	67
3.6-Critères de jugement	67
3.7-Analyse des données	68
4-Résultats.....	68
4.1-Etude APACHE	68
4.1.1-Participation	68
4.1.2-Prévalence du HPV	68
4.1.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	68
4.1.4-Difficultés ou inconfort	69

4.2-Etude VERA	69
4.2.1-Participation	69
4.2.2-Prévalence du HPV	69
4.2.3-Génotypage du HPV	69
4.2.4-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	69
4.2.5-Difficultés ou inconfort	70
4.3-Etude suédoise	70
4.3.1-Participation	70
4.3.2-Prévalence du HPV	70
4.3.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	70
4.4-Etude Haïtienne.....	70
4.4.1-Participation	70
4.4.2-Prévalence du HPV	71
4.4.3-Comparaison des résultats de la biopsie et du test HPV	71
4.5-Essai MARCH	71
4.5.1-Participation	71
4.5.2- Prévalence du HPV	72
4.5.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	72
4.6-Etude norvégienne	72
4.6.1-Participation	72
4.6.2-Prévalence du HPV	72
4.6.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	73
4.6.4-Difficulté ou inconfort	73
4.7-Etude allemande	73
4.7.1- Participation	73
4.7.2-Prévalence du HPV	73
4.7.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	74
4.7.4-Difficulté ou inconfort	74
4.8-Etude américaine (Boston).....	74
4.8.1-Participation	74

4.8.2-Prévalence du HPV	74
4.8.3- Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	74
4.8.4- Difficulté ou inconfort	75
4.9-Etude française de Bouches-du-Rhône	75
4.9.1-Participation	75
4.9.2-Prévalence du HPV	75
4.9.3- Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV	75
4.10-Etude canadienne	76
4. 10.1-Participation	76
4. 10.2-Prévalence du HPV	76
4. 10.3-Difficulté ou inconfort	76
5-Discussion.....	76
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	78
RESUMES	80
ANNEXES	84
BIOBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	90

INTRODUCTION

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus (CCU) est le 4ème cancer le plus fréquent chez les femmes. Selon les estimations de l'International Agency for Research on Cancer (IARC), l'incidence mondiale est évaluée à 570 000 nouveaux cas et 311 000 nouveaux décès en 2018 dont plus de 80 % surviennent dans les pays en voie de développement [1].

Au Maroc, le CCU représente un problème majeur de santé publique. Il se classe au deuxième rang, après le cancer du sein chez les femmes marocaines, en termes d'incidence et de mortalité [2], avec plus de 3300 nouveaux cas et près de 2500 décès recensés chaque année.

Le CCU touche les femmes jeunes et n'est le plus souvent découvert qu'à un stade avancé. Il a la caractéristique de se présenter sous forme de lésions précancéreuses et asymptomatiques pendant de nombreuses années. Le plus souvent, ces lésions vont régresser spontanément et seul un petit nombre d'entre eux va progresser vers un cancer invasif.

La principale cause des lésions précancéreuses et du CCU est une infection persistante ou chronique par un ou plusieurs types de *papillomavirus humain* à haut risque oncogène (HR-HPV) [3,4] et en particulier les génotypes d'HPV 16 et 18 identifiés dans plus de 70 % des CCU [5].

L'infection à HPV est l'infection la plus couramment acquise au cours des relations sexuelles, elle survient généralement au début de la vie sexuelle.

Chez la plupart des femmes et des hommes infectés par le HPV, cette infection disparaît spontanément. Dans de rares cas, l'infection à HPV persiste, chez la femme, cette infection peut conduire à des lésions précancéreuses du col de l'utérus, qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent évoluer vers un cancer dans les 10 à 20 années qui suivent.

Depuis plus de dix ans, deux vaccins prophylactiques ciblant 2 génotypes d'HPV (16 et 18) sont commercialisés. Ils ont fait preuve de leur immunogénicité et de leur efficacité et ils sont par ailleurs bien tolérés. Toutefois, la vaccination anti-HPV n'est pas encore recommandée par les autorités de santé au Maroc.

La relation causale entre les HR-HPV et le CCU [3,4], l'évolution naturelle du CCU, la possibilité d'effectuer des prélèvements réguliers et la disposition d'un traitement efficace des lésions pré invasives font que ce type de cancer se prête bien au dépistage.

Le test de dépistage de référence des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-vaginal (FCV). Cette technique a fait ses preuves mais possède néanmoins certaines limites, dont une sensibilité de l'ordre de 70 % et la non-participation au dépistage d'un nombre important de femmes (40 % des femmes en France) [6,7].

Au Maroc, depuis 2010, la fondation Lalla Salma a mis en œuvre en partenariat avec le ministère de la santé un programme de lutte contre le CCU basé sur la pratique de l'inspection visuelle après application d'acide acétique permettant un dépistage et éventuellement un traitement immédiat des lésions précancéreuses[8].

L'inspection visuelle à l'acide acétique n'est pas aussi performante que le FCV, notamment en termes de spécificité, mais plus économique et plus simple à mettre en place dans des pays où les infrastructures médicales sont peu nombreuses.

Toutefois ce programme n'a pas été implémenté dans toutes les régions du pays .En plus l'efficacité de cette approche reste limitée par l'inconfort des tests de dépistage, les conséquences psychologiques et économiques des faux positifs (examens plus complexes mis en route pour aboutir à un résultat négatif), et les conséquences plus grandes encore des faux négatifs.

Le lien de causalité entre l'infection par le *papillomavirus humain* et le CCU a permis la mise au point d'un test biologique de dépistage de ce dernier reposant sur la recherche de l'ADN viral. La détection et/ou le génotypage des HR-HPV au niveau cervico-vaginal est un test sensible pour dépister les lésions cervicales de haut grade et a été proposé comme outil de dépistage primaire au niveau européen [9].

Les actions visant à augmenter le taux de couverture pour le dépistage des cancers tentent le plus souvent d'orienter les populations vers les acteurs du dépistage (centres de santé, centre de diagnostic, etc.). En revanche, il est envisageable de proposer aux femmes de réaliser un auto-prélèvement vaginal (APV) qui sera ensuite analysé dans un laboratoire de virologie afin de rechercher la présence de *papillomavirus humains* à haut risque oncogène. Cette démarche permettrait de vaincre 2 des principaux freins au dépistage du cancer du col de l'utérus : la réticence vis-à-vis de l'examen gynécologique et les problèmes matériels d'accès (coût, démographie médicale, accessibilité)

De nombreuses publications ont montré que cette approche présentait une bonne sensibilité et bonne spécificité comparée au frottis pour la détection des lésions histologiques de haut grade.

Ce travail, est composé de deux parties , la première partie porte sur des rappels et généralités concernant le CCU et le *papillomavirus humain* , la seconde partie est une revue de littérature qui fait le point sur les aspects méthodologiques de l'auto-prélèvement vaginal avec test HPV, sur les modalités de son organisation, sa performance diagnostique pour la détection des infections virales à HR-HPV en comparaison au FCV, et sur la place que pourrait avoir ce test dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin.



**PARTIE I : RAPPELS ET
GENERALITES**

I-PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

1-Historique

Le terme *papillomavirus* tient son origine des deux mots latins « papilla », signifiant « bouton, mamelon, tétine », et « oma », désignant le caractère tumoral dans son ensemble.

En **1933**, Le premier *papillomavirus* animal a été décrit par Richard Shope, qui a étudié les papillomes chez les lapins de garenne sauvages « verruqueux ».

En **1949**, La première description du HPV est réalisée en microscopie électronique par Strauss et al.

En **1975**, Harald zur Hausen a été le premier à publier l'hypothèse que le virus du papillome humain a joué un rôle dans l'étiologie du CCU, un travail pour lequel il a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en **2008** [10].

2-Caractères virologiques

2.1-Classification des papillomavirus humains

Les *papillomavirus* ont été classés initialement avec les *polyomavirus* en une seule famille : les *Papovaviridae*. Puis, deux groupes ont été différenciés car la taille, l'organisation et la séquence nucléotidique de leurs génomes étaient différentes. Le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) a donc décidé de les séparer en deux familles et de reconnaître les *Papillomaviridae* et les *Polyomaviridae* [11]. Les *papillomavirus* appartiennent à la grande famille des *Papillomaviridae*. Ils sont identifiés par l'abréviation PV et une ou plusieurs lettres indiquent leurs hôtes (HPV pour “*Human Papillomavirus*” ; CRPV pour “*CottontailRabbit Papillomavirus*” ; BVP pour “*Bovine Papillomavirus*”...).

La famille des *Papillomaviridae* comporte de très nombreux virus infectant diverses espèces de mammifères et d'oiseaux. Ces virus sont hautement spécifiques de l'espèce hôte, il n'existe donc pas d'infections croisées avec d'autres espèces [12].

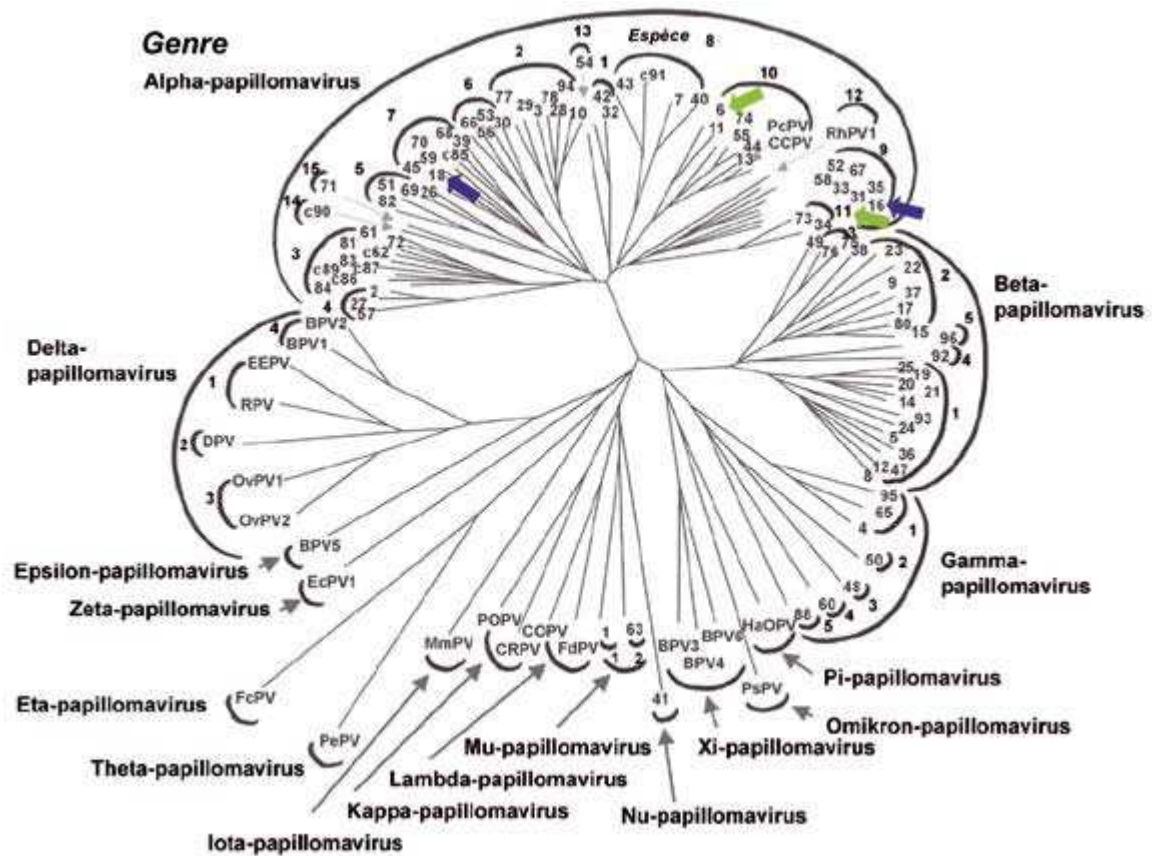
Plus de 200 génotypes ont été identifiés et on dénombre une centaine de types de *papillomavirus humains* qui ont été actuellement identifiés par séquençage complet de leur génome [13].

La classification des différents types d'HPV peut être basée sur leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène.

2.1.1. Classification basée sur la séquence génomique

La classification des *Papillomaviridae* est aujourd'hui basée sur la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la protéine majeure de la capside. Cette famille est composée de seize genres dont l'appartenance est définie par une homologie de séquence nucléotidique du gène L1 ne dépassant pas 60%. Ces seize genres sont désignés par une lettre grecque (α à π) mais seulement cinq (α , β , γ , μ et η) comportent des *papillomavirus* humains (Figure 1), les autres genres incluant uniquement des *papillomavirus* animaux. Ces genres sont ensuite subdivisés en espèces (*papillomavirus* ayant de 60 à 70% d'homologie) numérotées en chiffre arabe, puis ces espèces renferment différents types (ayant de 71 à 89% d'homologie) qui eux-mêmes peuvent être subdivisés en sous-types (différence de 2 à 10 % par rapport au type) et même en variants (différence inférieure à 2 %).

Ainsi, pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que son génome complet soit séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement. Aujourd'hui, près de 200 génotypes ont déjà été mis en évidence [14].



Légende :

BPV : *Bovine papillomavirus* (bovin).

CRPV : *Cottontail Rabbit papillomavirus* (lapin)

ROPV : *Rodent papillomavirus* (rongeur)

COPV : *Canine papillomavirus* (chien)

EEPV : *Equine papillomavirus* (cheval)

DPV : *Deer papillomavirus* (cervidés)

Les virus impliqués dans les principales pathologies humaines sont repérés par des flèches :

-Flèche mauve : HPV-16 et 18 (virus à haut risque oncogène)

-Flèche verte : HPV-6 et 11

Figure 1: Arbre phylogénétique des HPV [14].

2.1.2. Classification basée sur le tropisme

Une seconde classification des HPV est basée sur leur tropisme tissulaire. On peut ainsi distinguer les génotypes d'HPV à tropisme préférentiel cutané (dits « HPV cutanés ») et les génotypes d'HPV à tropisme préférentiel muqueux (dits « HPV muqueux ») [13]. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas de tropisme strict pour la peau ou les muqueuses (tableau I). Les HPV cutanés appartiennent surtout aux genres bêta et gamma-*papillomavirus*, alors que les HPV muqueux appartiennent au genre alpha-*papillomavirus* (Figure 1).

Tableau I: Distribution des types d'HPV selon leur tropisme [13].

Tropisme	Types d'HPV
Cutané	1, 2, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 88, 92, 93, 95, 96.
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90.
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94.

2.1.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

Les HPV peuvent également être classés en fonction de leur pouvoir oncogène. Il faut noter que cette classification prend en considération principalement des HPV à tropisme muqueux, car elle est basée sur le risque de CCU associé à HPV. Une première classification distinguait des HPV à haut risque oncogène (HR-HPV), des HPV à risque oncogène intermédiaire et des HPV à bas risque oncogène (LR-HPV). Par la suite, l'IARC les a classés dans 4 groupes, comme pour les autres carcinogènes, selon leur risque oncogène : oncogènes, probablement oncogènes, possiblement oncogènes et inclassables quant à leur potentiel oncogène (Tableau II) [13].

Tableau II: Classification des HPV selon l'IARC [13].

Niveau de risque	Génotypes HPV muqueux	Génotypes HPV cutanés
1 (oncogènes)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	
2A (probablement oncogènes)	68	
2B (possiblement oncogènes)	26, 53, 66, 67*, 70, 73, 82, 30*, 34*, 69*, 85*, 97*	5, 8 (chez les patients atteints d'une épidermodysplasie verruciforme)
3 (non classables quant à leur potentiel oncogène chez l'homme)	6, 11	HPV des genres bêta (sauf 5 et 8) et gamma

*Classés dans le groupe 2B du fait de leur analogie phylogénétique avec les HPV du groupe 1

Ainsi, les HR-HPV principaux correspondent aux HPV des groupes 1 et 2A, les premiers étant dits « oncogènes » (avec en particulier les HPV 16 et 18) et les seconds « probablement oncogènes ». Ces deux groupes sont impliqués dans 96 % des CCU, les HPV 16 et 18 représentant à eux deux plus de 70% des cas (HPV 16 étant responsable de 50% des cas à lui tout seul). Le groupe 2B (« possiblement oncogènes ») contient des HPV classés

auparavant comme HR (comme HPV 66 et 82), probablement HR ou à risque intermédiaire (comme HPV 26 et 53) et LR comme HPV 70. Les HPV 6 et 11, classés dans le groupe 3 et principaux responsables des condylomes acuminés, sont considérés comme des LR-HPV [13].

2.2 Morphologie

Les HPV sont des virus nus (non enveloppés), de petite taille, mesurant 45 à 55 nm de diamètre et possédant une capsidie à symétrie cubique constituée de 72 capsomères en structure icosaédrique. La nucléocapsidie est constituée de l'assemblage de la protéine L1 (protéine majeure) et de la protéine L2 (protéine mineure) comportant des antigènes spécifiques de genre donc communs à tous les HPV et des antigènes spécifiques de type (Figure 2). L'assemblage des capsomères se fait grâce à des liaisons ioniques mais aussi par des ponts disulfures intermoléculaires entre les extrémités C-terminales des protéines L1 entre deux capsomères opposés. La protéine de capsidie L2 joue un rôle secondaire dans l'assemblage du virion. Elle a, plutôt, un rôle facilitant l'infection de la cellule hôte [15].

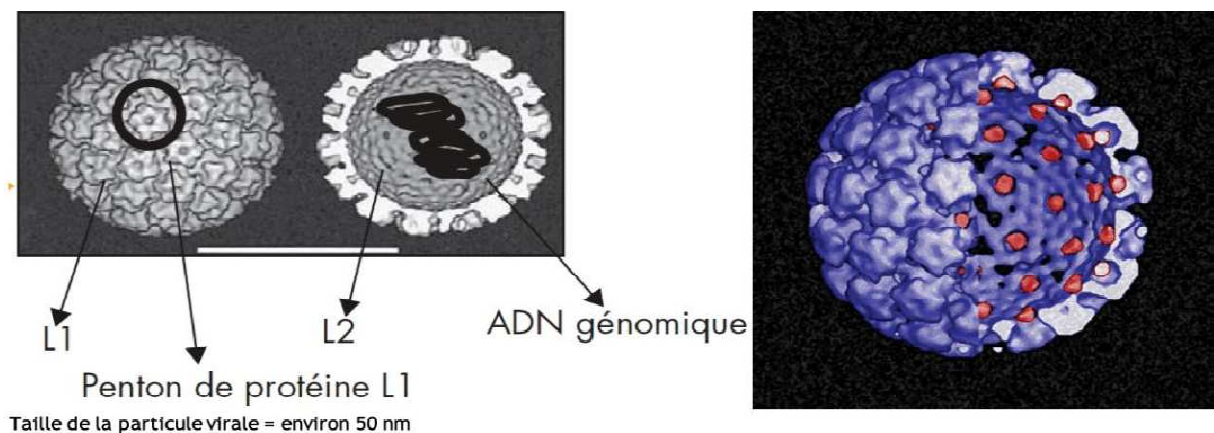


Figure 2: Organisation de la capsidie d'un virion de HPV16, avec une vue montrant la protéine L2 (rouge) de la capsidie associée à la surface intérieure de la protéine L1 (bleu) [15].

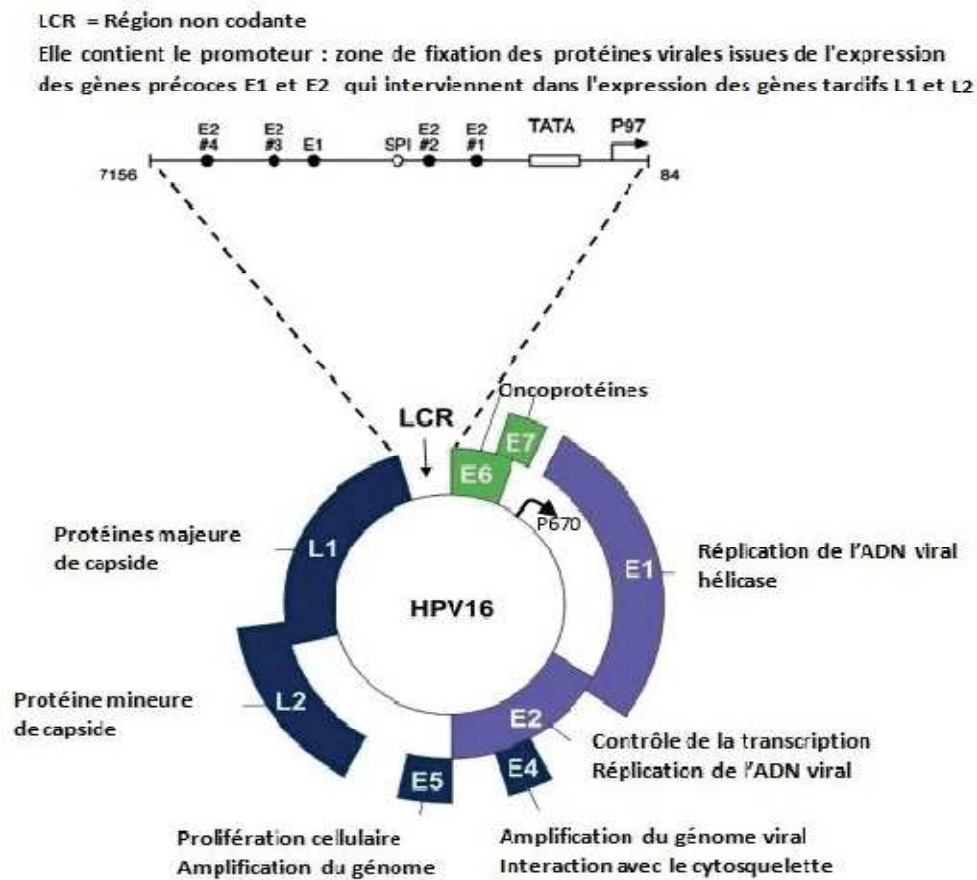
2.3-Génome

La structure du génome viral est commune à tous les *Papillomavirus* (Figure 3). Le génome est un ADN circulaire bicaténaire, superenroulé contenant environ 8000 paires de

bases dont les séquences codant pour les protéines virales sont regroupées sur un seul brin avec différents cadres ouverts de lecture ou ORF (Open Reading Frame) qui se chevauchent [16].

Les HPV ont une organisation génétique commune en trois régions (Figure 3) :

- Région de régulation non codante LCR (Long Control Region) ou URR (Upstream Regulatory Region).
- Région E (Early) codant pour des protéines régulatrices ou impliquées dans la réplication de l'ADN (E1 à E7).
- Région L (Late) codant pour les protéines de capsid (L1 et L2).



Localisation des promoteurs viraux :

P97 = promoteur viral des gènes précoces situé dans la région non codante (LCR) ; P670 = promoteur viral tardif localisé dans la région codante E1.

Figure 3: Présentation schématique du génome circulaire d'HPV16 montrant la localisation des gènes précoces (E) et tardifs (L1 et L2) et celle de la région LCR [17].

- La région précoce ou E : cette région comprend plusieurs cadres ouverts de lecture, E1, E2, E4, E5, E6 et E7 codant des protéines non structurales dont les rôles sont indiqués dans le tableau III.
- La région tardive ou L : Cette région code les protéines structurales de capsid : la protéine majeure (L1) et la protéine mineure (L2). Ces protéines forment la capsid virale et facilitent l’empaquetage du génome viral et sa maturation (tableau III).
- La région non codante URR ou LCR : C’est une région de 400 à 1000 pb (paire de bases), le LCR ne code pour aucune protéine mais il contient de nombreux éléments de régulation de l’expression des gènes viraux .Au niveau du LCR se situe l’origine de la réplication virale (ORI) ainsi que des promoteurs et des activateurs de la transcription des gènes viraux et des sites de liaison pour les protéines E1 et E2.

Tableau III: Protéines virales et leurs principales fonctions [18].

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

2.4-Cycle viral

Caractérisé par une spécificité d'hôte étroite, les *papillomavirus* présentent un tropisme pour les épithéliums cutanéomuqueux. Les cellules cibles des HPV sont les kératinocytes présents dans les couches basales des épithéliums et la progression du cycle de réplication virale va s'effectuer en parallèle de la différenciation de ces cellules épidermiques (figure 4).

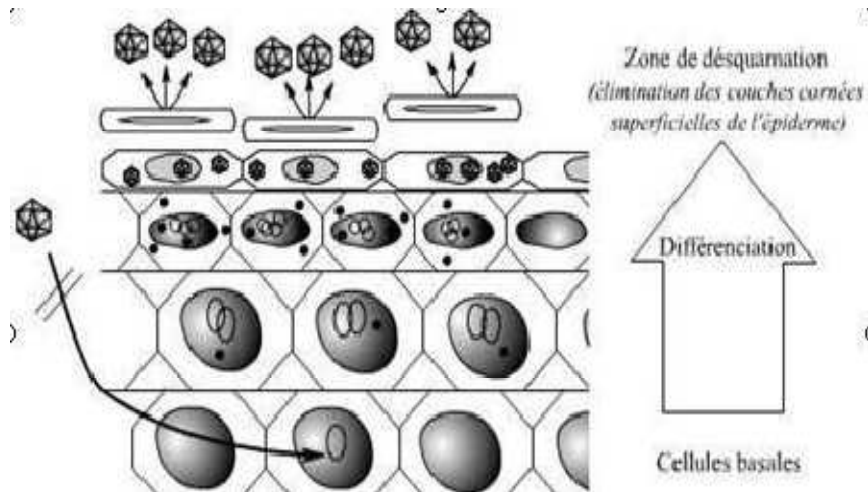


Figure 4: Cycle de réplication du papillomavirus en parallèle de la différenciation des cellules épidermiques [19].

A la suite de microlésions, les HPV pénètrent les épithéliums et infectent ces cellules basales qui sont le siège du renouvellement permanent de l'épithélium.

Après internalisation du virus au sein de la cellule, l'ADN viral est transporté jusqu'au noyau où il est maintenu sous forme d'épisome (ADN circulaire extra chromosomique). Le virus ne possédant pas les enzymes nécessaires, la réplication de son ADN est dépendante des enzymes de la cellule hôte.

Au niveau des couches basales de l'épithélium, la multiplication du génome viral dans sa forme épisomale va se faire de manière limitée à raison de 50 à 100 copies par cellules [20]. Lors de l'ascension des cellules vers la couche superficielle de l'épiderme, la réplication

virale s'intensifie. Cette phase d'amplification conduit à la réplication du génome viral de 1000 à 10 000 copies par cellule ainsi qu'à une forte expression des protéines précoces. Les promoteurs des gènes tardifs sont activés dans les couches superficielles de l'épithélium et conduisent à l'expression des protéines L1 et L2 de la capside permettant l'encapsidation du génome du virus et la formation de nouveaux virions (figure 5). Les HPV ont un cycle non lytique et les virions matures sont donc libérés dans le milieu extérieur au cours de la desquamation des couches superficielles épithéliales.

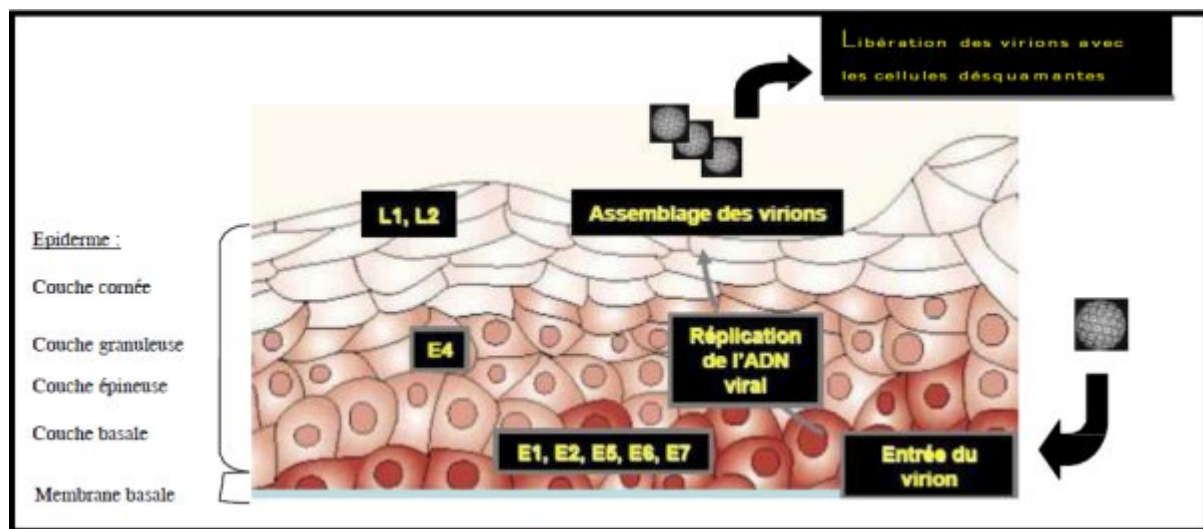


Figure 5: Cycle du papillomavirus [21].

Les virions libérés vont pouvoir se propager au sein d'un même épithélium ou être transmis à un autre individu par contact direct. La libération de virions définit une infection productive. La production virale varie selon la nature de l'épithélium infecté. Elle est très importante dans les verrues plantaires et variable dans les lésions du col utérin, selon que l'infection est clinique, infra-clinique ou latente.

L'infection virale productive se traduit par un effet cytopathogène caractéristique, la koïlocytose. Sur un frottis, les koïlocytes sont les cellules atypiques, présentant dans leur cytoplasme une cavitation périnucléaire ou un halo, qui traduisent les changements cytopathologiques liés à l'infection HPV.

Dans certains cas, le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium, son génome persistant soit sous forme épisomique, soit intégré au génome cellulaire. Dans cet état de latence, les protéines tardives ne sont pas exprimées et il n'y a donc plus de production de virions.

Le génome se retrouve sous forme épisomique dans les condylomes et les lésions de bas grade, mais majoritairement sous forme intégrée au génome cellulaire dans les lésions de haut grade et dans les cancers [22].

3-Epidémiologie

3.1-Modes de transmission

3.1.1-Transmission sexuelle

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Il s'agit en effet d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle. C'est une des trois principales IST concernant la population générale, avec l'*herpès* génital et les infections à *Chlamydia Trachomatis*.

La contamination génitale par le *papillomavirus* commence avec les premiers contacts sexuels, et c'est à partir de ce moment que la prévalence de l'infection croît rapidement. Plus de 60% des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. Le taux de contamination après un seul rapport sexuel atteint 40 à 60 %, ce qui est infiniment plus que le risque de transmission de l'hépatite ou du virus de l'immunodéficience humaine [24].

La transmission se fait le plus souvent lors d'un rapport sexuel avec pénétration mais pas exclusivement. En effet, la faible prévalence de l'infection à HPV chez les patientes vierges (2%) [28] conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais laisse supposé aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration soit par d'autres événements sans rapport avec la sexualité. Ainsi, les adolescentes qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration [29, 30].

La prévention de la transmission lors d'un rapport protégé avec un préservatif n'est que partiellement efficace, le virus pouvant être présent sur toute la zone ano-génitale non protégée. Toutefois, son utilisation systématique lors des pénétrations permet de réduire significativement l'incidence de l'infection. Une étude faite en 2006 montre une réduction de 70% de l'incidence de l'infection grâce au préservatif [31,32].

3.1.2. Autres modes de transmission

D'autres modes de transmission beaucoup moins fréquents ont été décrits (périnatal, auto contamination, objets souillés...) et peuvent être également responsables d'infections génitales. En effet, les HPV étant des virus non enveloppés, ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et peuvent être transmis par l'intermédiaire de mains ou objets souillés (linge de toilette...). Ces éléments soulignent l'importance des règles d'hygiène notamment dans le milieu médical afin d'éviter la transmission par le matériel (colposcopes, spéculums, gants...) [28].

Le virus peut se propager à un épithélium voisin au sein d'une même personne par un phénomène d'auto-inoculation. Cela explique le caractère souvent multifocal des lésions HPV, avec passage vers le tractus génital féminin inférieur (vagin et vulve) ou vers le canal anal [28].

La transmission verticale materno-foetale semble possible lors d'un accouchement, la voie vaginale semblant favoriser cette transmission par rapport à la césarienne sans que celle-ci ne protège totalement du risque. La transmission de condylomes au cours de l'accouchement a été suspectée après la constatation de cas de papillomatose laryngée juvénile présents chez les enfants quelques mois après la naissance. Sachant que les HPV 6 et 11 étaient les agents responsables de cette papillomatose et que ces types sont aussi les agents responsables des condylomes génitaux que devaient présenter la mère, cela signe la transmission verticale lors du passage génital pendant l'accouchement. Le risque pour un enfant né de mère porteuse de condylome d'avoir une papillomatose laryngée est estimé de 1/80 à 1/1500. Le risque de transmission est donc relativement faible. Le développement d'une papillomatose laryngée juvénile est donc rare mais potentiellement grave avec un traitement difficile et un risque d'asphyxie [28].

La transmission verticale in utéro, régulièrement évoquée, reste un sujet de controverse. En effet, des résultats discordants sur le fait de retrouver, ou non, HPV dans le liquide amniotique après amniocentèse ne permettent pas de considérer cette voie de transmission comme établie [33,34].

3.2-Facteurs de risque

De nombreuses études épidémiologiques confirment que le comportement sexuel de l'individu et de son ou ses partenaires sont les plus importants facteurs de risque pour l'acquisition d'HPV génitaux. De façon plus spécifique, l'âge au moment des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et le changement récent de partenaires sont les trois déterminants de l'infection génitale à HPV [35].

Ainsi les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un CCU deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre précocité des rapports et risque de cancer du col reflète une plus grande sensibilité du col pendant l'adolescence.

De même, la multiplicité des partenaires présente un facteur de risque majeur car ce nombre de partenaires sexuels est la traduction de l'exposition répétée aux HPV. Le risque de développer un CCU est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents, comparativement à celles ayant un seul partenaire [36].

L'état immunodépressif, le tabagisme et les coïnfections par *Chlamydia* ou le virus de l'herpès de type 2 constituent probablement autant de facteurs de risque en diminuant la protection immunitaire contre la pénétration des HPV ou en fragilisant les muqueuses génitales.

Plusieurs études indiquent que la circoncision diminue le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire le risque de développer un CCU chez la partenaire sexuelle [37,38], toutefois, certains pays où la circoncision est de pratique universelle sont parmi les pays avec de très fortes incidences de CCU. Le rôle de la circoncision dans la prévention de l'infection à HPV chez les hommes reste donc discuté.

3.3-Prévalence

D'après l'OMS, la prévalence mondiale des infections à HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées. L'infection virale par HPV est la plus commune des infections du tractus ano-génital, survenant le plus fréquemment chez les adolescentes et les jeunes femmes. L'étude épidémiologique menée par l'IARC sur 15 000 femmes issues de 11 pays (Niger, Inde, Vietnam, Thaïlande, Corée, Colombie, Argentine, Chili, Pays Bas, Italie et Espagne) (figure 6) montre que, tous âges confondus, la plus faible prévalence est retrouvée en Espagne (1,4%) et la plus élevée au Niger (25,6%). La prévalence en Amérique du sud (14,3%) est intermédiaire par rapport à l'Europe (10,5%) et l'Afrique (25,6%). En Asie (8,7%), les prévalences varient beaucoup selon les pays [26].

Parmi toutes les infections à HPV, quel que soit le pays considéré, la prévalence est plus élevée pour les HPV à haut risque (66,8%) qu'à bas risque (27,7%) (Figure 7). Le HPV le plus fréquemment retrouvé chez les personnes infectées est le HPV 16 à haut risque (19,7%). Une étude complémentaire conclut que les types de HPV les plus fréquents chez les femmes atteintes du cancer du col de l'utérus sont, dans l'ordre décroissant, les types à haut risque oncogène 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 et à faible risque oncogène 6 et 11 (Tableau IV).

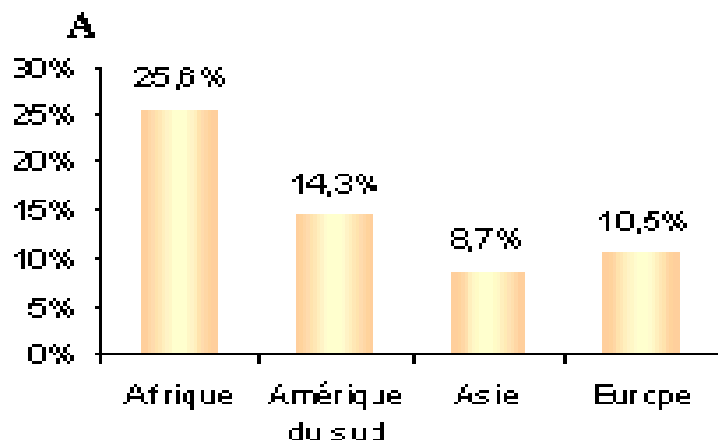
Tableau IV: Répartition des différents génotypes d'HPV en fonction de leur pouvoir oncogène [27].

Génotypes	Risque oncogène
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.	Haut risque
6, 11, 26, 34, 40, 42 à 44, 53 à 55, 62, 66.	Bas risque

Statistiquement, plus de la moitié des femmes sexuellement actives seront infectées par un HPV de haut risque au cours de leur vie, le CCU survenant parfois 20 à 30 ans plus tard.

D'après l'OMS, ce cancer résulte d'une infection génitale par HPV dans 99% des cas (de type 16 ou 18 en grande majorité), et affecte environ 1,4 million de femmes dans le monde (dont 80% vivent dans les pays en développement). Les nouveaux cas sont estimés à 409 400 par an dans les pays en développement, et 83 400 cas dans les pays développés [27].

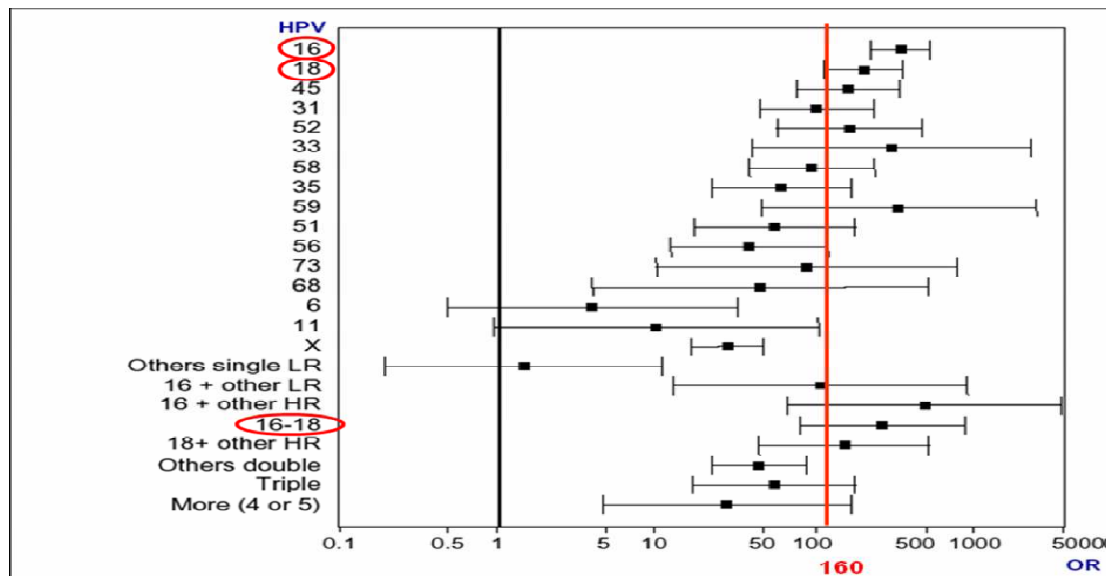
Provoquant chaque année la mort d'environ 239 000 femmes, ce cancer est le second cancer le plus mortel chez les femmes (OMS). Ceci fait des HPV à haut risque un problème de santé publique majeur et justifie les efforts déployés pour comprendre les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse induite par ces virus. Les incidences les plus élevées, calculées tous âges confondus, sont retrouvées en Amérique du Sud et en Afrique, alors que les plus basses sont observées en Europe, Amérique du Nord et surtout en Asie [25].



Légende :

A: Prévalences moyennes des infections à HPV, retrouvées dans quatre régions du monde, tous âges et types de HPV confondus.

Figure 6: Epidémiologie des infections à HPV [25].



LR: Low risk (risque faible) HR: High risk (haut risque)

Figure 7 : Risque relatif par rapport aux types d'HPV [25].

4-Oncogène virale

Le mécanisme de la carcinogénèse des *papillomavirus* est lié à une perturbation de la multiplication cellulaire qui n'apparaît que de manière tardive si l'infection par des HPV oncogènes persiste.

4.1-Intégration du génome

Dans la majorité des cancers invasifs, les séquences d'ADN d'HPV sont intégrées au génome de la cellule hôte. L'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte est un événement terminal dans le cycle du virus car une fois le génome intégré, la réplication virale ne peut plus avoir lieu. L'intégration de l'ADN n'est pas obligatoire pour un cycle de réplication normal du virus, en revanche, c'est une étape importante dans la progression vers le cancer. Cette étape ne concerne que les HPV à haut risque.

L'intégration se produit au niveau de la phase ouverte de lecture E1/E2. Il s'ensuit une perte d'expression de la protéine E2 qui n'inhibe plus l'expression d'E6 et E7. La production

exagérée des protéines E6 et E7 entraîne une instabilité génomique et une prolifération cellulaire incontrôlée [39, 40].

Dans les lésions précancéreuses cervicales, le génome viral est essentiellement présent dans les cellules dysplasiques sous forme épisomale. Ainsi, l'intégration n'est jamais observée dans les néoplasies intraépithéliales de stade 1, et n'est notée que dans moins de 5% des néoplasies plus sévères. En revanche, l'intégration est observée dans trois quarts des cancers HPV 16 positifs, avec parfois présence mixte épisomale et intégrée, et dans 100% des cancers HPV 18 positifs [41].

4.2-Rôle des oncoprotéines E6 et E7

Les protéines E6 et E7 sont responsables de la dégradation respective des protéines p53 et pRb qui sont des produits de gènes suppresseurs de tumeur et qui ont pour fonction d'empêcher la prolifération des cellules cancéreuses (figure 8).

- **Protéine E6**

La cible la plus importante de la protéine E6 est la protéine 53. E6 se lie à une protéine (E6AP) pour former un complexe ternaire avec p53, ce qui aboutit à la dégradation de la protéine 53 (figure 8).

Or p53 est la protéine « gardien du génome » : si l'ADN est lésé, la p53 arrête transitoirement le cycle cellulaire en phase G1 pour permettre la réparation de l'ADN. Si l'ADN est trop endommagé, elle engage la cellule dans un programme d'apoptose [39].

Ainsi, E6 perturbe la réponse cellulaire de p53, empêchant alors l'arrêt de la croissance et l'apoptose induits par cette protéine et contribue donc à l'accumulation des mutations génomiques dans les cellules infectées.

L'efficacité de la dégradation de p53 par E6 dépend essentiellement de la force d'interaction entre E6 et p53 donc de la nature d'E6. Dans le cas des *papillomavirus* à faible risque, cette interaction se révèle beaucoup plus faible que pour les HPV à haut risque. En

effet, dans les cellules transformées par HPV16 ou 18 on retrouve un taux de p53 très faible ce qui traduit une interaction forte entre E6 et p53 donc une forte dégradation de la p53 [39].

- Protéine E7

La protéine E7 se fixe spécifiquement à la forme hypophosphorylée de la protéine du rétinoblastome (pRb) et conduit à sa dégradation (figure 8). Or, la forme hypophosphorylée de pRb est considérée comme la forme biologiquement active qui intervient de manière similaire à p53 en bloquant le cycle cellulaire afin de permettre à la cellule de réparer des dommages créés par des agents mutagènes [43].

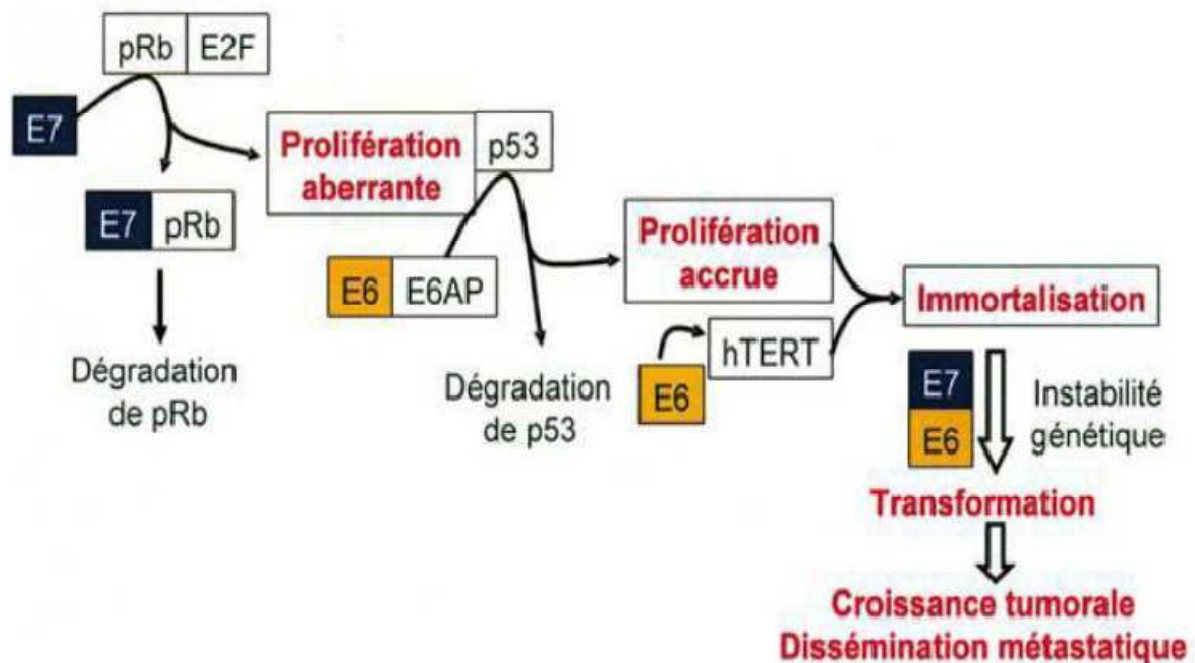


Figure 8: Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV à haut risque [42].

Si les deux protéines E6 et E7 ont des activités indépendantes, leur présence simultanée semble indispensable pour immortaliser et transformer de façon efficace les cellules. L'inhibition de l'activité des protéines p53 et pRb par ces oncoprotéines ouvre la voie à de

multiples dérégulations favorables au processus malin mais à cela s'ajoutent d'autres fonctions de E6 et E7 contribuant à diverses étapes de l'oncogenèse [44].

La protéine E5 pourrait aussi avoir un pouvoir transformant. Cependant, l'intégration du génome de HPV conduit fréquemment à la perte de son expression, ce qui suggère que cette protéine n'ait pas le plus grand rôle dans le processus de malignité des cellules [45].

5-Infections par *papillomavirus* et lésions associées

Les HPV sont des virus ubiquitaires et relativement bien adaptés à leur hôte. Ils sont dits épithéliotropes car les infections liées à HPV touchent l'épithélium stratifié de la peau ou des muqueuses, selon les génotypes incriminés. La grande majorité des lésions décrites sont localisées sur trois territoires : soit au niveau de la peau, soit au niveau ano-génital, soit au niveau des VADS (voies aéro-digestives supérieures) (Tableau V). Les infections peuvent être cliniques ou infracliniques, symptomatiques ou non [46].

Tableau V: Types d'HPV et lésions associées [46].

Lésion		Principaux types d'HPV associés
Verrues communes		HPV 2, 4, 7
Verrues plates		HPV 3, 10, occasionnellement HPV 26 à 29 et 41
Verrues plantaires		HPV 1, 2, 4
Epidermodysplasie verruciforme	Verrues planes Plaques pityriasis-like Carcinomes de la peau exposée au soleil	HPV 3, 10 HPV 5, 8 HPV 5, 8
Verrues anogénitales	Condylomes Tumeur de Buschke Lowenstein (ou condylome acuminé géant) Papulose bowénoïde	HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 71, 72, 81, 89 HPV 6 HPV 16, 55

Pré-cancers et cancers anogénitaux : cancer du col de l'utérus, anal, vulvaire et vaginal chez la femme. cancer anal et du pénis chez l'homme.	Groupe 1 (oncogènes) Groupe 2A (probablement oncogènes) Groupes 2B (possiblement oncogènes)	HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 HPV 68 HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 83
Lésions orales	Papillomes oraux Papillomes laryngés Hyperplasie focale (maladie de Heck) Cancer oropharyngé	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57 HPV 6, 11 HPV 13, 32 HPV 16 ++, 18

6-Méthodes de détection et d'identification des HPV

Compte tenu du fait que les HPV ne poussent pas dans les milieux de cultures classiques et que la sérologie les concernant est très limitée et ne permet pas de faire la différence entre une infection passée ou récente, le diagnostic d'une infection par HPV est basée sur la détection de leur acide nucléique (ADN et ARN). Ce diagnostic d'infection est réalisé par des techniques de biologie moléculaire qui permettent de détecter, quantifier ou génotyper le ou les HPV présents [47].

Schématiquement, les techniques de biologie moléculaire actuellement applicables en routine au laboratoire sont réalisées en 3 ou 4 temps (extraction, +/- amplification, hybridation, révélation), à partir d'un prélèvement effectué au niveau de la zone de jonction endocol-exocol (figure 9).

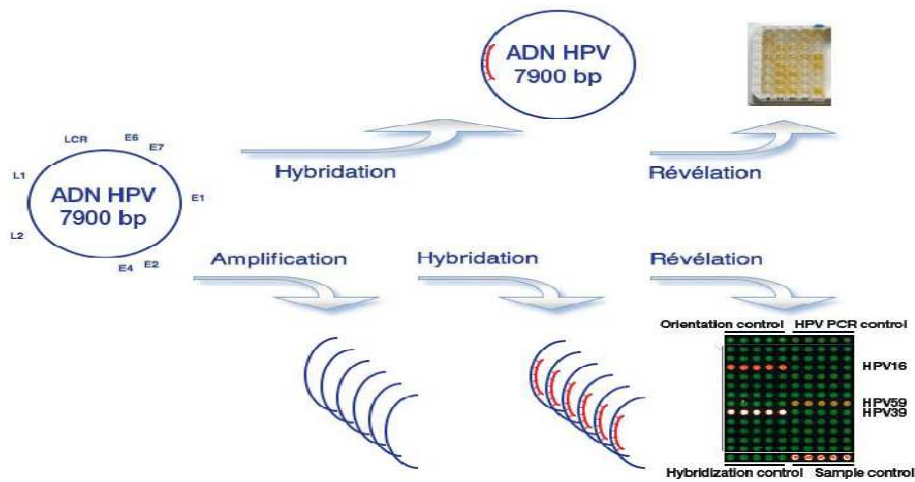


Figure 9: Représentation schématique des différentes étapes des techniques de détection et de génotypage des HPV [47].

6.1-Détection qualitative du génome HPV

Lors de la détection qualitative des HPV, deux types de résultats peuvent être obtenus : soit le résultat indique la présence (ou l'absence) de HR-HPV sans préciser le génotype exact, soit le résultat précise le génotype de l'HPV détecté. Les techniques de détection ont considérablement évolué ces 25 dernières années mais, actuellement, en routine, seules les techniques de PCR et d'hybridation moléculaire in vitro sont communément employées.

6.1.1-Détection des HPV à haut risque, sans génotypage

6.1.1.1-Hybridation en phase liquide

Aussi appelée Hybrid Capture (HC), cette méthode est simple, rapide, reproductible et donc applicable en routine à de grandes séries.

La spécificité diagnostique de cette technique ancienne repose sur une étape d'hybridation en solution, c'est une immunocapture en phase liquide. L'ADN est extrait et l'hybridation en phase liquide est réalisée entre l'ADN viral cible dénaturé et un « cocktail » de sondes ARN complémentaires de 13 HR-HPV (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 56, 58,59, 68). Les hybrides ADN/ARN formés sont stables et, grâce à des anticorps polyclonaux antiduplex ADN/ARN fixés sur la paroi des puits, ils sont captés sur la paroi de la microplaque. Après capture des hybrides, un anticorps anti-duplex couplé à une phosphatase

alcaline (PAL) réagit avec la partie libre des duplex (figure 10). En présence d'un substrat chimioluminescent, la PAL déclenche une émission de lumière détectée par un luminomètre [48]. La sensibilité de cette technique est proche de celle de la PCR [49,50] tout en étant une technique rapide, reproductible et applicable à de grandes séries.

Le rendu du résultat est qualitatif :

- Test HR-HPV positif : présence d'HPV à haut risque oncogénique,
- Test HR-HPV négatif : absence d'HPV à haut risque oncogénique.

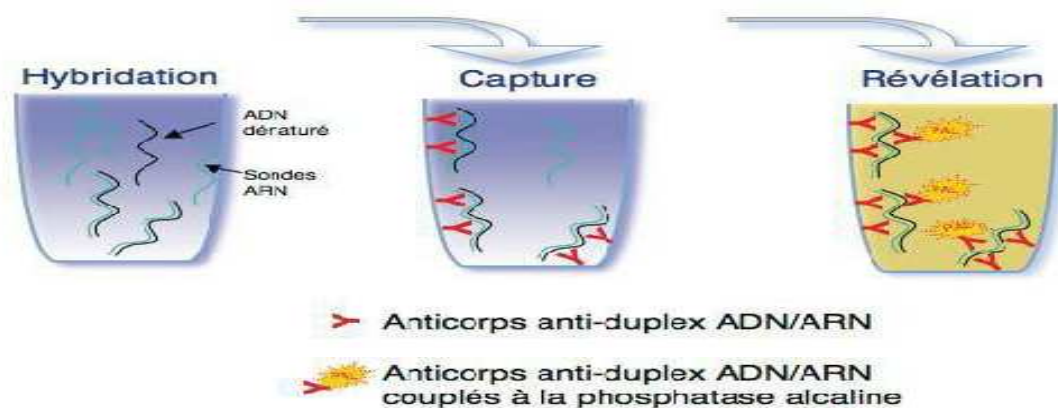


Figure 10: Hybridation en phase liquide [47].

6.1.1.2-Amplification par PCR couplée à une détection immuno-enzymatique des amplicons

De nombreuses stratégies existent, toutes utilisent une étape d'amplification d'une séquence caractéristique du génome HPV, puis une étape de révélation de ces amplicons grâce à une réaction colorimétrique [51, 52]. Ainsi sont successivement réalisées : la lyse et l'extraction de l'ADN contenu dans les cellules cervicales, puis la PCR avec des amorces biotinylées encadrant un fragment de la région L1. Le choix de cette région L1 permet une PCR de genre amplifiant le fragment ADN quel que soit le génotype d'HPV. L'amplicon est ensuite dénaturé puis hybridé, dans un puits, avec un cocktail de sondes spécifiques et complémentaires des 13 HR-HPV. Les hybrides capturés dans les puits sont révélés par réaction colorimétrique grâce au groupement biotine présent sur l'amplicon (figure 11). Le

rendu du résultat est qualitatif : présence, ou non, d'HPV à haut risque oncogénique dans le prélèvement. Dans la plupart des cas, une PCR contrôle qui amplifie une région d'un ADN cellulaire ubiquitaire est réalisée afin de valider la qualité du prélèvement et les conditions d'amplification et de révélation.

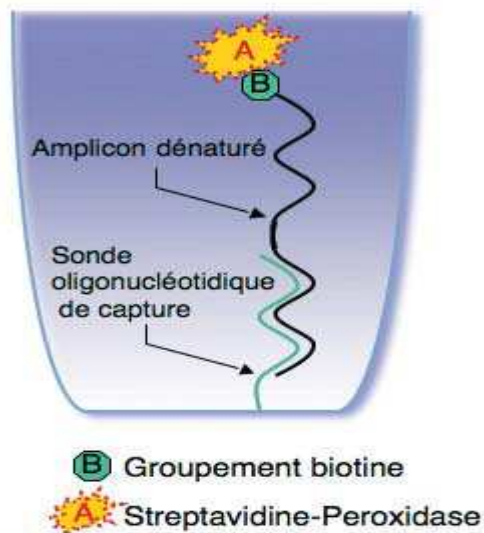


Figure 11: Détection immuno-enzymatique des amplicons HPV [47].

6.1.2-Génotypage des HR-HPV

Le patient pouvant être infecté par un seul type d'HPV ou présenter une infection multiple, ces techniques identifient le (ou les) génotype(s) d'HPV présents dans l'échantillon analysé. Elles comportent une étape d'amplification PCR d'un fragment d'ADN HPV. Le choix de la région amplifiée doit répondre à deux contraintes [53- 55] : une séquence ADN suffisamment conservée à ses extrémités afin de permettre une PCR de genre, mais divergente dans sa région interne pour autoriser le génotypage par comparaison avec des séquences de génotypes connus. La réalisation d'une PCR contrôle, à partir d'un ADN cellulaire ubiquitaire, peut valider la qualité du prélèvement et le bon déroulement des étapes d'amplification et de révélation.

6.1.2.1-Génotypage par séquençage

C'est la méthode de référence puisque c'est la séquence complète de la région L1 qui définit les différents génotypes d'HPV. Cependant, en routine, le génotype est réalisé à partir d'une plus courte séquence, celle des amplicons : région variable suivant le type qui sera alignée avec des séquences de référence des différents génotypes d'HPV [56, 57].

Cette méthode permet de détecter le génotype d'HPV majoritaire, présent dans le prélèvement, mais peut difficilement diagnostiquer les infections multiples. En revanche, elle permet de détecter des variants d'HPV (pour les HPV 16 et 18 principalement) dont la distribution varie selon les zones géographiques.

6.1.2.2-Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes

Dans cette technique, c'est lors de l'étape d'hybridation que l'on différencie les divers génotypes présents. La PCR HPV est réalisée avec des amorces biotinyllées. Les produits amplifiés sont hybridés sur une bandelette sur laquelle des oligonucléotides spécifiques de différents génotypes d'HPV ont été préalablement fixés. Les hybrides amplicon – oligonucléotide sont révélés par réaction colorimétrique grâce au groupement biotine présent sur l'amplicon (figure 12). La lecture s'effectue ensuite, par comparaison entre le profil d'hybridation obtenu et une plaquette où figurent les profils de tous les génotypes d'HPV. La localisation de la bande (ou des bandes) colorée(s) sur la bandelette permet de définir le (ou les) génotype(s) présent(s) dans le prélèvement [58, 59]. Ces techniques portent le nom de line blot assay [58], line probe assay (LiPA) [59] ou de linear array assay [60] La sensibilité de ces tests permet la détection simultanée de plusieurs génotypes d'HPV [60, 61].

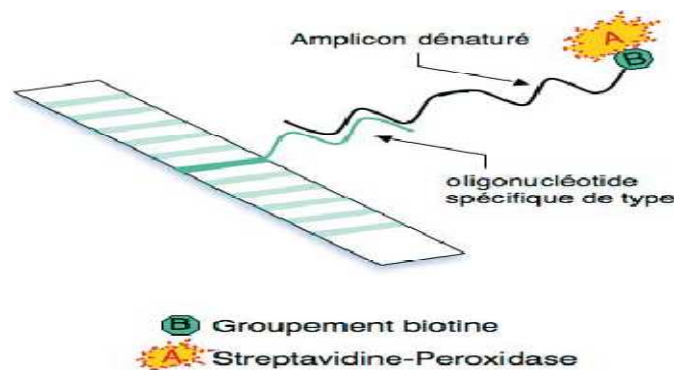


Figure 12 : Génotypage par reverse dot-blot [47].

6.1.2.3-Génotypage par puce à ADN

Cette technique de biologie moléculaire est en plein essor et permet un génotypage rapide [62- 64]. La PCR HPV de genre est réalisée avec des amorces fluorescentes, puis le produit PCR est hybridé sur une lame. Cette lame contient les sondes spécifiques des génotypes d'HPV recherchés déposées sous forme de spots bien distincts. Les puces applicables au diagnostic sont des puces de basse densité, avec 5 à 100 sondes différentes par lame. Le produit PCR étant fluorescent, aucune étape de révélation n'est nécessaire et, après lavage de la lame, la lecture se fait directement sur un scanner qui localise l'hybride cible-sonde et en déduit le génotype (figure 13). Cette technique est simple, sensible et rapide. Elle permet également de détecter les différents types dans les infections HPV multiples.

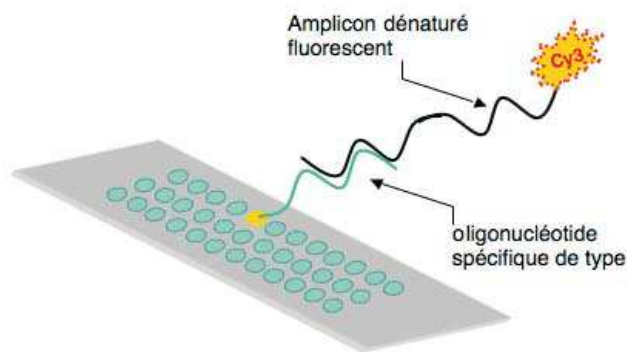


Figure 13 : Génotypage par puce à ADN [47].

6.1.2.4-Génotypage par la technologie Luminex®

La technologie Luminex® est une nouvelle technologie de cytométrie en flux permettant la détection de réactions multiples dans un même tube. Ce système multi-analytique est constitué d'un cytomètre de flux à 2 lasers et d'un ensemble de microsphères. Après amplification avec des amorces fluorescentes (PCR de genre), l'ADN amplifié est hybridé sur les microsphères recouvertes chacune d'un oligonucléotide spécifique d'un génotype d'HPV. Chaque type de microsphères est reconnaissable en cytométrie en flux par un code-couleur spécifique et l'amplicon est lui aussi marqué par un fluorophore. Il est donc possible, grâce à cette technologie, d'analyser simultanément jusqu'à 100 types de microsphères par condition et donc d'analyser rapidement les différents types d'HR-HPV présents dans le prélèvement [65].

6.2-Détection quantitative du génome HPV

Ces techniques évaluent la charge virale d'un type précis d'HPV. La quantité de virus détecté dans les frottis pourrait être liée au grade de la lésion et donc être un facteur pronostique, mais les résultats sont parfois contradictoires [66-68].

L'arrivée de la PCR en temps réel permet de nombreuses études. Cette technique donne une quantification précise (nombre de copies d'ADN) par comparaison avec des standards internes. La détection et la quantification simultanées de l'ADN cible sont possibles grâce à la mesure « en temps réel » de l'émission de fluorescence.

L'intensité de cette fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicons synthétisés et donc au nombre de cibles (génome HPV) présentes initialement dans le prélèvement.

L'analyse de la pente de la courbe de mesure de la fluorescence, au tout début de la phase exponentielle, permet la quantification de cet ADN par rapport à une gamme étalon.

6.3-Détection des ARNm HPV

Puisque les protéines oncogéniques E6 et E7 sont responsables de la carcinogénèse liée aux HPV à haut risque, la détection des ARNm E6-E7 peut être un marqueur intéressant pour apprécier le risque d'évolution vers une lésion cancéreuse. Dans la technique NASBA (nucleic acid sequence based amplification) [69, 70], les ARN viraux et cellulaires extraits des prélèvements cervicaux sont rétrotranscrits en ADN par la transcriptase inverse. L'une des deux amorces utilisées possède le promoteur de la T7-ARN polymérase et permet à cette T7-ARN polymérase de transcrire une centaine de copies d'ARN à partir d'une copie d'ADN, réalisant une amplification isotherme des ARNm. La détection de ces ARNm se fait par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques fluorescentes spécifiques de type, permettant le génotypage.

7-Traitement des lésions associées aux HPV [71]

Il n'existe pas de traitement de l'infection à *papillomavirus* latente. On surveille l'évolution et on traite les lésions associées aux HPV : condylomes, dysplasies et cancers.

- POUR LES CONDYLOMES

Les condylomes sont traités par des crèmes qui détruisent les lésions ou stimulent l'immunité locale, ou supprimés par divers procédés (cryothérapie, laser, électrocoagulation, exérèse chirurgicale).

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

- POUR LES DYSPLASIES OU CIN

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

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

- POUR LES CANCERS

Pour les CCU, la colpo-hystérectomie élargie (ablation de l'utérus, de la partie supérieure du vagin et des ovaires) est la norme, associée à la radiothérapie si la tumeur est volumineuse. Dans les formes très localisées et si la femme est jeune, la conservation des ovaires peut s'envisager. La récurrence malgré un traitement chirurgical bien conduit est de mauvais pronostic.

Le taux de survie à cinq ans du CCU est en moyenne de 70 %. Ces vingt dernières années, la mortalité liée à ce cancer a diminué de moitié en France, notamment grâce au dépistage par frottis. Ce cancer est en effet de très bon pronostic quand il est détecté et traité à un stade précoce, avec un taux de survie à cinq ans de 91,5 %.

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

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

8-Prévention des infections à HPV

8.1-Prévention spécifique : vaccin anti HPV

Le but de la vaccination anti-*papillomavirus* est de réduire l'incidence des lésions génitales à HPV et des lésions précancéreuses en administrant précocement des particules mimant le virus mais dénuées de matériel génétique. Cette vaccination ne fait pas partie du calendrier vaccinal obligatoire mais elle est recommandée par les autorités de santé publique. Les vaccins anti-HPV sont uniquement destinés à l'usage prophylactique, ils n'éliminent pas une infection existante ni ne traitent une maladie liée au HPV [72].

Les mécanismes par lesquels ces vaccins induisent une protection n'ont pas été entièrement élucidés mais semblent faire intervenir à la fois l'immunité cellulaire et des immunoglobulines G neutralisantes (= élaborées par l'organisme vis à vis de certaines substances telles que toxines, virus, bactéries, ces immunoglobulines peuvent s'opposer à l'action de ces substances) [72].

8.1.1-Principe

Elle a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre HPV, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact.

Actuellement, deux vaccins prophylactiques sont commercialisés: Gardasil® (Merck) et Cervarix® (GlaxoSmithKline) [73].

La base de ces vaccins repose sur la propriété d'auto-assemblage de la protéine majeure de capsid L1. L'introduction du gène de la protéine L1 au sein de cellules eucaryotes aboutit à la production de pseudo-particules virales (VLP), ayant un fort potentiel immunogène car possédant les mêmes épitopes, notamment les épitopes conformationnels, que la capsid native, mais non infectieuses car dénuées de matériel génétique (figure 14). Les cellules eucaryotes utilisées pour la fabrication de ces vaccins ont des origines différentes :

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

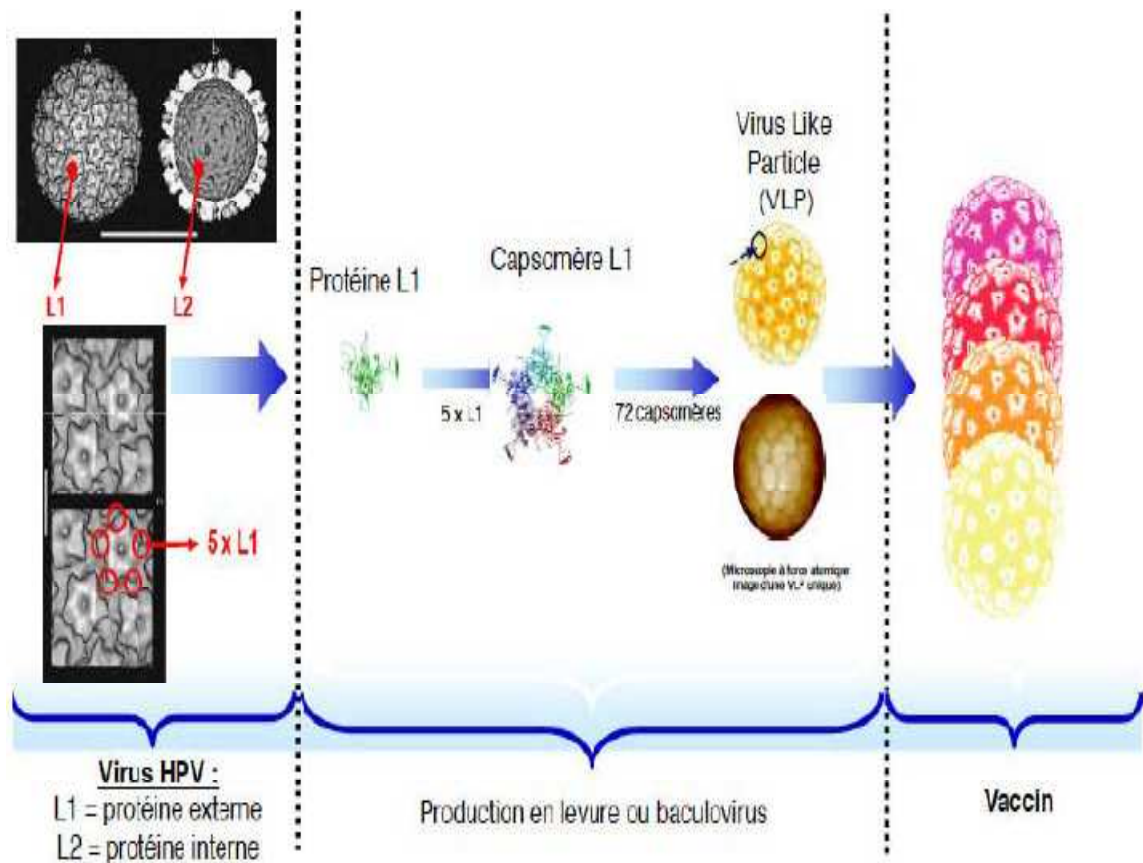


Figure 14 : Conception de VLP, bases de la vaccination contre HPV [73].

Les deux vaccins ont une composition différente. Gardasil, est un vaccin recombinant tétravalent possédant les VLP L1 des HPV oncogènes 16 et 18, mais également des LR-HPV 6 et 11, responsables de la majorité des condylomes acuminés. Cervarix, est un vaccin recombinant seulement bivalent possédant les VLP L1 des HPV16 et 18.

8.1.2-Recommandations [74]

La plupart des pays développés ont mis en œuvre des initiatives de vaccination.

De 2007 à 2012, la vaccination anti-HPV a été recommandée en France pour les filles de 14 ans, avec un rattrapage offert aux jeunes femmes âgées de 15 à 23 ans n'ayant pas encore eu leur premier rapport sexuel ou ayant vécu moins d'un an après leur premier rapport sexuel.

Depuis février 2017, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande le vaccin nonavalent (Gardasil 9®) en France. Ce vaccin cible 5 valences supplémentaires (HPV 31, 33, 45, 52 et 58). Son impact potentiel est accru par rapport au vaccin tétravalent : il permettrait d'éviter 90% des cancers anaux et du col, des CIN2 et 3, des verrues génitales en cas de couverture vaccinale complète.

Deux schémas vaccinaux sont recommandés :

1. un schéma avec 2 doses espacées de 6 mois pour les jeunes filles de 11 à 13 ans révolus à la première dose pour Gardasil® et de 11 à 14 ans pour Cervarix®
2. un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois pour Gardasil® et 0, 1 et 6 mois pour Cervarix®) en rattrapage pour celles âgées de 14 à 19 ans. Gardasil 9® est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV suivantes :
 - Lésions précancéreuses et CCU, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
 - Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques.

La vaccination contre HPV présente des perspectives à court terme en France comme la vaccination masculine et l'élargissement de la fourchette d'âge recommandé pour la vaccination. Aux Etats Unis, où la vaccination masculine est déjà mise en place, Gardasil® et Cervarix® sont recommandés pour les filles et garçons de 11-12 ans, ainsi qu'en rattrapage jusqu'à 26 ans.

8.1.3-Efficacité de la vaccination contre HPV

L'efficacité du vaccin anti *papillomavirus* contre le cancer invasif du col de l'utérus ne peut pas être actuellement démontrée puisque le délai moyen d'apparition d'un tel cancer après une infection est d'environ 15 ans. Cependant l'efficacité de ce vaccin peut être évaluée sur les lésions cervicales de haut grade (CIN2/3) qui font suite à une infection mais qui précèdent le stade de cancer invasif du col de l'utérus [72].

- Gardasil®

Deux études ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur une durée médiane de 42 mois, ont montré que l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes in situ associés à l'infection par les HPV-16 et 18 était de 98,2 % dans la population âgée de 16 à 26 ans, non infectée par les types de HPV inclus dans le vaccin et ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant le début de l'étude. L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des verrues et de 100 % dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18. En revanche, dans l'analyse incluant aussi des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial, donc qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la première injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39 %) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes in situ associés aux infections par les HPV-16 et 18[72].

- Cervarix®

Une étude ayant inclus plus de 18 000 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de 39 mois a montré que l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associées à l'infection par les HPV-16 et 18 était de 92,9 %, dans la cohorte présentant une absence d'anticorps anti-HPV-16 ou 18, une absence de détection des génomes HPV-16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) au début de l'étude et ayant reçu trois doses de vaccin [72].

A noter qu'il a été observé, pour les deux vaccins, une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV16 et 18.

- Protection croisée [72]

La protection croisée correspond à la capacité de prévenir une infection contre un type oncogène non contenu dans le vaccin. Le mécanisme physiologique n'est pas encore clairement élucidé mais il semblerait qu'il repose sur une relation phylogénétique entre ces types HPV.

HPV-16, 18, 31 et 45 appartiennent au genre *α papillomavirus*, qui est classé en espèces puis en types. HPV-16 et 31 font partie de l'espèce $\alpha 9$ et HPV-18 et 45 de l'espèce $\alpha 7$. Ces types HPV appartenant à la même espèce sont ainsi reliés phylogénétiquement entre eux,

l'homologie se base sur la séquence d'acides aminés de la protéine de structure L1. HPV-31 partage ainsi 83% d'identité de séquence avec le type 16 et HPV 45, 88% d'identité avec HPV18.

La vaccination par Cervarix® ou Gardasil® semblerait induire une protection croisée contre les types HPV31 et HPV45. La réponse humorale pour ces types oncogènes reste cependant bien inférieure à celle observée pour HPV16/18, leur taux d'anticorps est à la limite de la détection.

Malgré le progrès notable en terme de promotion de la vaccination contre le HPV en France, on considère qu'actuellement la couverture vaccinale ne dépasse pas 20 % et que l'administration des 3 doses requises de vaccin pour les jeunes filles de 14 ans entre 2012 et 2014 a été de 11 contre 86 % en Grande Bretagne . Cet état est dû à :

- La méfiance de la population et du corps médical vis-à-vis de la vaccination en général.
- La nécessité de maintenir chez les femmes vaccinées un dépistage.
- Un frein culturel en raison de la nécessité d'une vaccination avant toute contamination virale, à l'âge scolaire et pubertaire contre une maladie à connotation sexuelle.

Au Maroc, les deux vaccins sont disponibles mais n'ont pas encore été inclus dans le calendrier national de vaccination. Une telle décision devrait s'appuyer sur des estimations des données nationales sur la prévalence du HPV et sur une meilleure compréhension des principales souches en circulation.

8.2- Prévention non spécifique : Utilisation du préservatif

La prévention de la transmission d'HPV est assez délicate du fait de sa résistance dans le milieu extérieur. En effet, même les méthodes de contraception dites « de barrière » ne sont que partiellement efficaces, le virus pouvant être présent sur la plupart de la zone pelvienne y compris sur des zones non protégées par le préservatif. Le préservatif diminue la transmission d'HPV mais seulement partiellement. Son utilisation est cependant recommandée en prévention d'une infection, tout comme pour les autres infections sexuellement transmissibles [75].

II-CANCER DU COL DE L'UTERUS

1-Epidémiologie du cancer du col

1.1- Situation dans le monde

1.1.1-Données d'incidence

Dans le Monde, en 2018 le CCU est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec 569 847 nouveaux cas et 13,1 nouveaux cas pour 100 000 femmes tout âge confondu [76].

La figure 15 montre la répartition de l'incidence du CCU standardisée sur l'âge dans le monde selon les régions et les pays :

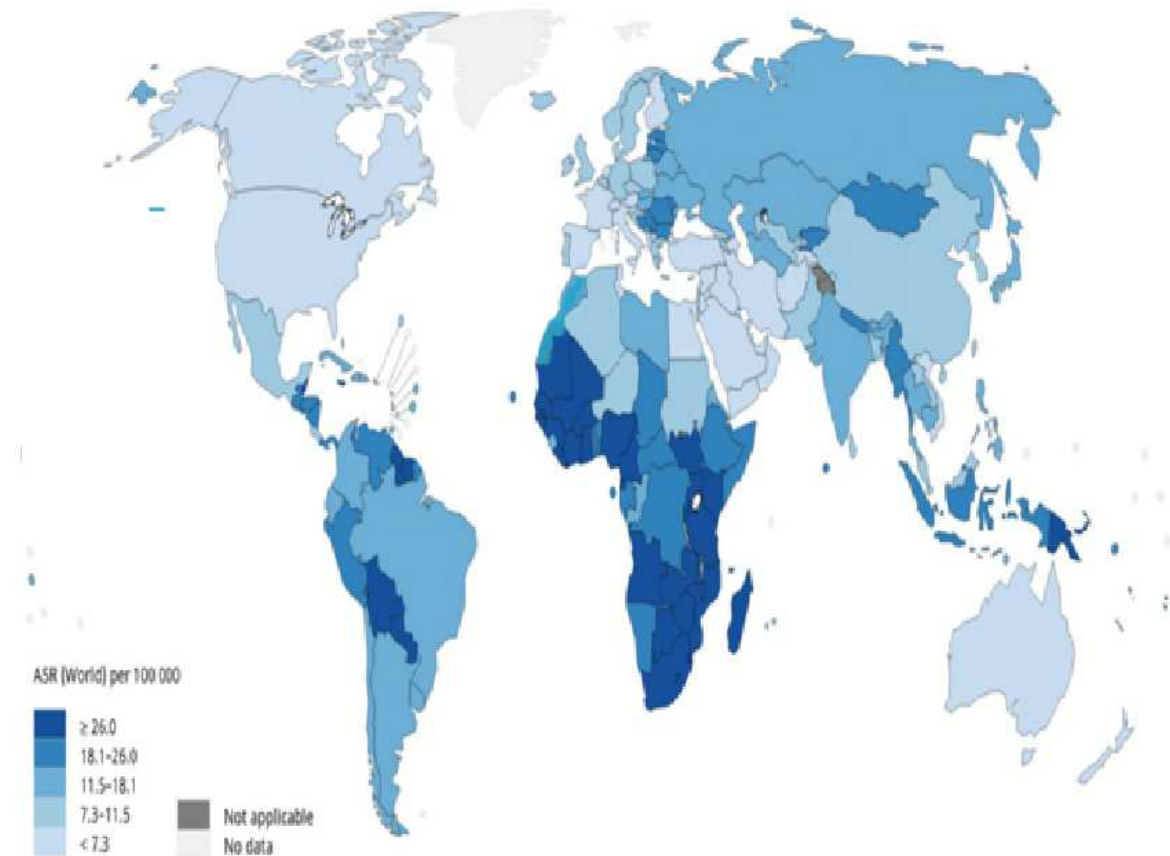


Figure 15 : Incidence du CCU dans le monde (Globocan 2018) (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / Pour 100 000 [76].

1.1.2-Données de mortalité

Dans le Monde, en 2018 la mortalité liée au CCU était de 6,9 décès par an pour 100 000 femmes ce qui correspond à 311 365 décès par an.

La figure 16 représente la répartition de la mortalité liée au CCU standardisée sur l'âge dans le monde selon les régions et les pays :

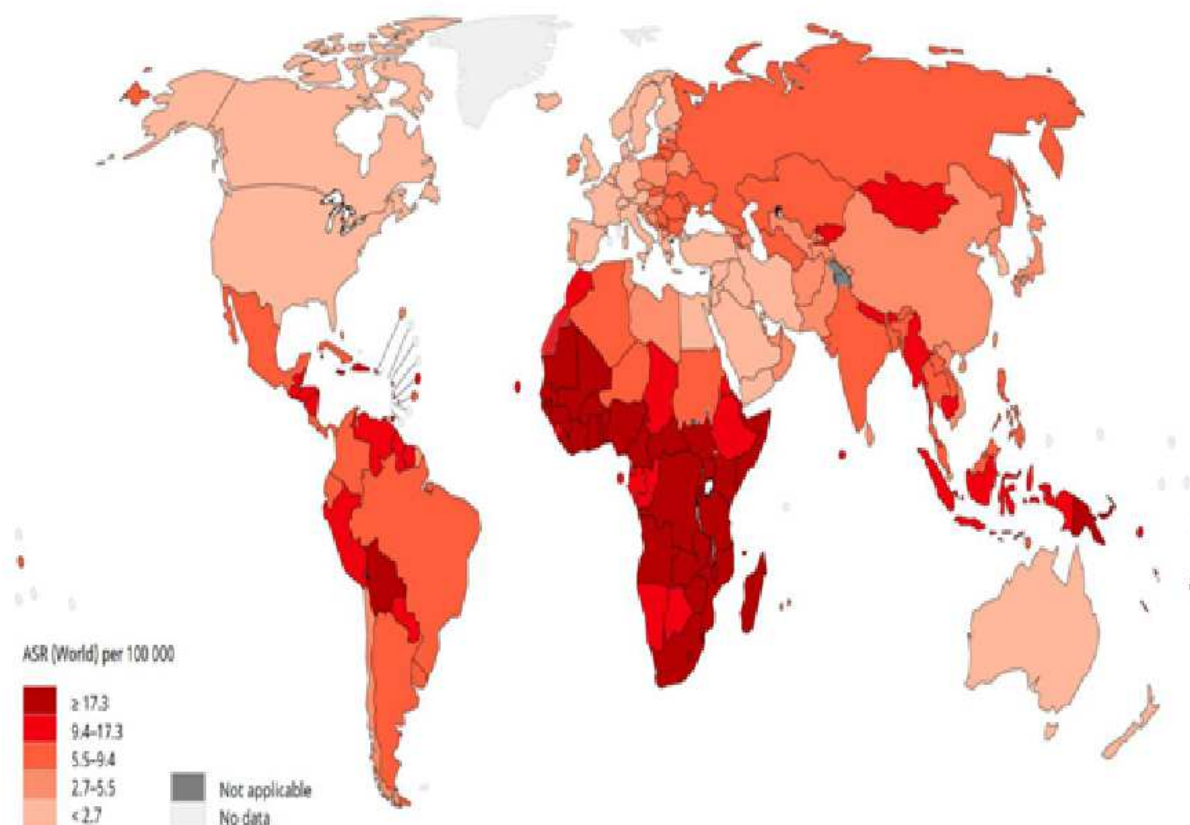


Figure 16: Mortalité liée au CCU dans le monde (Globocan 2018) (Standardisée sur l'âge - population mondiale) / Pour 100 000 [76].

1.2-Situation au Maroc

1.2.1-Données d'incidence

- Selon Globocan (2020)

Selon les estimations de Globocan [77], le CCU est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (7,2% des cancers féminins) avec une incidence

standardisée sur l'âge (population mondiale) de 10,4 nouveaux cas de CCU pour 100 000 femmes (Figure 17).

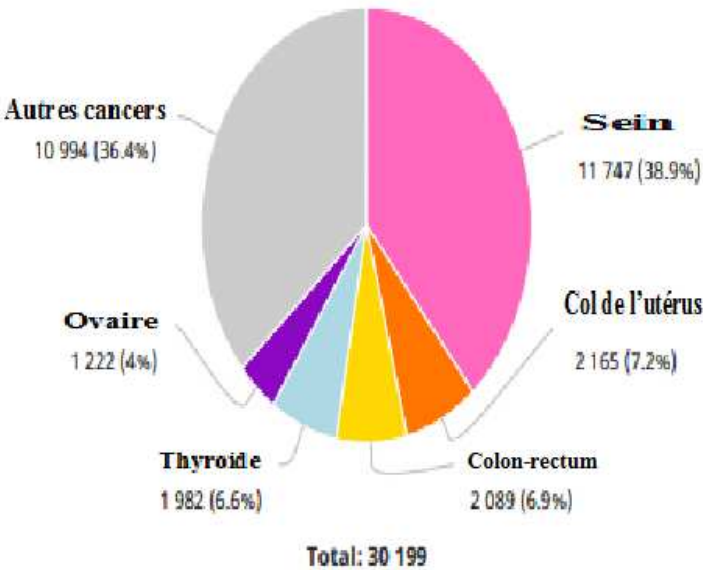
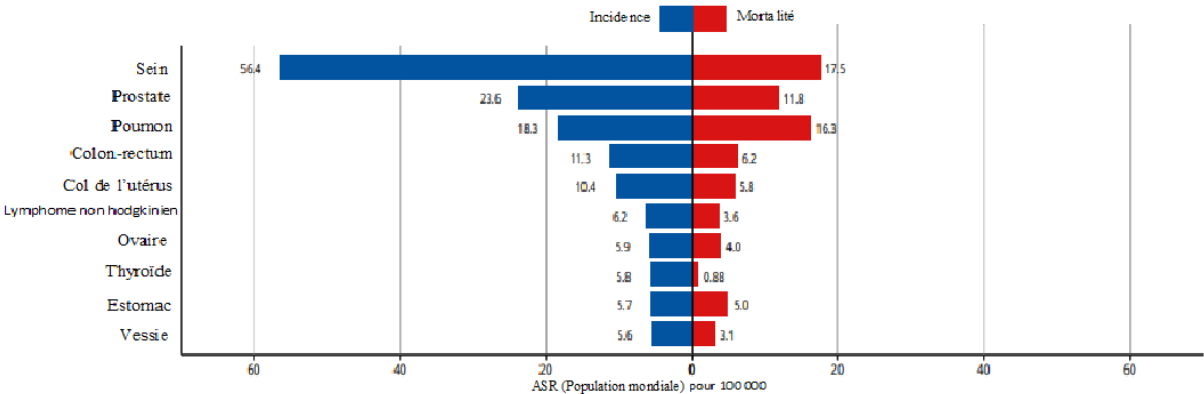


Figure 17 : Estimation du nombre de nouveaux cas de cancer chez la femme marocaine (Globocan 2020) [77].

1.2.2-Données de mortalité



ASR : (Aged Standardised incidence Ratio) le taux d'incidence standardisé sur l'âge

Figure 18: Les 10 premiers cancers en termes d'incidence et de mortalité au Maroc [77].

En l'absence d'un registre de mortalité au Maroc nous nous sommes basés pour l'estimation de la mortalité liée au CCU au Maroc sur les estimations de Globocan 2020.

Selon les données de Globocan, le taux brut de mortalité liée au CCU au Maroc est de 5,8 pour 100 000 femmes. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du sein chez la femme marocaine (Figure 18).

1.3-Facteurs de risque

Le lien entre la persistance d'une infection par un HR- HPV et l'augmentation du risque de progression vers un cancer lié à HPV est clairement démontré [78]. La plupart des études menées sur le sujet estiment à 99.8% la présence d'ADN d'HPV dans les CCU, principalement HPV16 et 18. Du fait de l'importante clairance virale, la majorité des femmes infectées par un HR- HPV ne développera pas de cancer grâce à une réponse immunitaire cellulaire efficace. L'infection par un HR -HPV est considérée comme nécessaire mais pas suffisante pour expliquer l'évolution des lésions vers une néoplasie cervicale. D'autres facteurs liés au virus, à l'hôte ou à l'environnement interviennent également.

Parmi les facteurs liés au virus, l'infection par certains génotypes de HR -HPV en particulier les HPV16 et, dans certaines études HPV 33, pour l'exocol, et les HPV18 et 45 pour l'endocol, la présence d'une charge virale élevée, l'intégration d'HPV dans le génome de l'hôte majoreraient le risque d'évolution des lésions [79-81].

Parmi les facteurs liés à l'hôte, il faut distinguer les facteurs génétiques des facteurs acquis. Parmi les facteurs génétiques, des polymorphismes des gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) de classe I et II, Tap1, Tap2 et du killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) parfois associés à une prédisposition au développement de dysplasies cervicales et de cancers ont été caractérisés : par exemple, les haplotypes HLA de classe II DRB1*150 et DQB1*0602 sont significativement associés aux cancers dus à HPV16 [82].

L'immunodépression joue aussi un rôle dans la persistance des infections à HPV et donc dans la survenue de cancer. Parmi les causes d'immunodépression, on peut noter les déficits immunitaires primitifs mais aussi les thérapies immunosuppressives en cas de greffe d'organe et l'infection par le VIH. En effet, chez femmes infectées par le VIH, de nombreux travaux montrent une fréquence plus importante des infections à HPV, d'une plus grande

persistance, d'une fréquence plus élevée d'anomalies cytologiques et d'un risque accru de dysplasies de haut grade et de cancer [83,84]. Les co-infections avec d'autres IST comme *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et les *Herpès simplex* de type 1 et 2, influenceraient l'évolution de l'infection par HPV [85].

La parité jouerait aussi un rôle dans le risque de développer un CCU, celui-ci augmentant avec le nombre de grossesses. Cela aurait un lien avec le maintien de la zone de transformation sur l'exocol mais également avec les modifications hormonales observées pendant la grossesse qui moduleraient la réponse immunitaire face à une infection à HPV. L'âge croissant serait un facteur de persistance.

Enfin, certains facteurs environnementaux, tels que l'utilisation au long cours (supérieure à 5 ans) d'une contraception par voie orale, le tabagisme ou certains facteurs nutritionnels (notamment une concentration plasmatique élevée en homocystéine), favoriseraient la persistance de l'infection et donc majoreraient le risque d'évolution de lésions vers un cancer invasif [86].

2-Col de l'utérus

2.1-Anatomie

Le col de l'utérus correspond à la partie inférieure de l'utérus. Il est grossièrement cylindrique, un peu renflé et présente deux parties (figure19) :

- Une partie haute, appelée endocol qui correspond à la partie interne du col et constitue le canal endocervical. Ce canal se poursuit jusqu'à l'isthme, point de séparation entre le col et le corps de l'utérus.
- Une partie basse, appelée exocol qui correspond à la partie externe du col et se situe dans la partie supérieure du vagin. L'exocol est visible à l'œil nu lors de l'examen gynécologique.

A la limite de l'endocol et de l'exocol, se trouve la zone de jonction. C'est ici que prennent naissance la plupart des cancers [87].

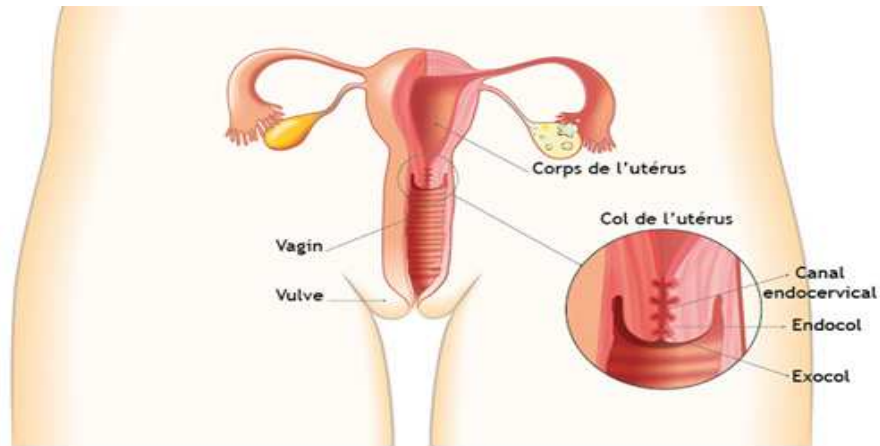


Figure 19 : Coupe frontale de l'appareil génital féminin [87].

2.2-Histologie

2.2.1-Différents épithéliums

L'exocol est tapissé par un épithélium malpighien, dit aussi épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, et l'endocol par un épithélium cylindrique (appelé aussi glandulaire). La rencontre de ces deux types d'épithélium a lieu au niveau de la zone de jonction, également appelée jonction pavimento-cylindrique (JPC). A l'origine, elle prend la forme d'une ligne droite démarquant une différence de niveaux, correspondant à la différence d'épaisseur cellulaire entre les deux épithéliums (Figure 20). Sa localisation est variable en fonction de l'âge de la femme, de son statut hormonal, du traumatisme provoqué par un accouchement ou de la prise d'une contraception orale [88].

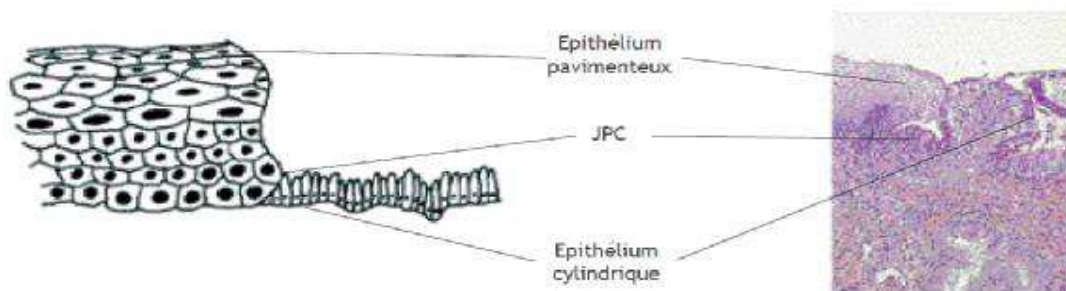


Figure 20 : Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique [88].

L'épithélium malpighien de l'exocol est constitué de plusieurs couches de cellules (normalement 15 à 20 couches) de plus en plus fines. Il apparaît opaque et de couleur rose pâle. Il forme une continuité avec l'épithélium vaginal et est assez résistant aux agressions extérieures (bactéries ou acidité locale) de par sa nature stratifiée. Son architecture histologique peut être divisée en 3 couches (Figure 21) :

- Une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales arrondies reposant sur la membrane basale, qui permet de séparer l'épithélium du stroma. Les cellules basales se divisent pour former les couches de cellules parabasales qui elles-mêmes vont se différencier pour former la couche intermédiaire.
- Une couche intermédiaire constituée de cellules polygonales (motif « en mosaïque »).
- Une couche superficielle composée de cellules aplaties, dites pavimenteuses.

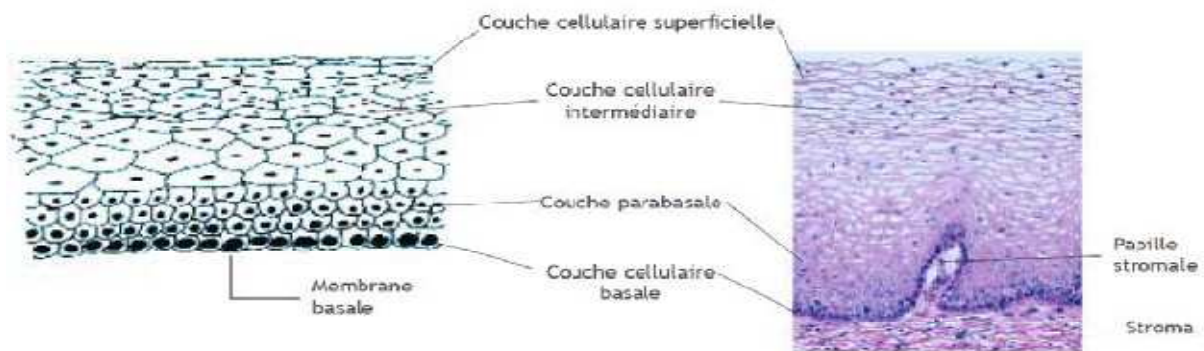


Figure 21 : Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé [88].

Après la ménopause (période induisant une réduction de l'exposition aux oestrogènes), l'épithélium pavimenteux va subir des modifications : il va s'amincir, prendre une couleur plus claire rose blanchâtre et deviendra plus fragile, et par conséquent plus sensible aux traumatismes [88].

L'épithélium cylindrique est quant à lui formé d'une unique couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale (Figure 22). Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux tapissant l'exocol. Il tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur

une portion variable de l'exocol (ectropion). Lors d'un examen gynécologique, son aspect est plutôt rouge brillant, à cause de sa finesse qui permet de voir plus facilement la vascularisation sous-jacente dans le stroma [88].



2.2.2-Métaplasie pavimenteuse et zone de remaniement

L'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé. C'est ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux qui est appelé métaplasie pavimenteuse, donnant naissance à une nouvelle jonction. La région du col s'étendant entre la jonction originelle et la nouvelle jonction (où a eu lieu la métaplasie pavimenteuse) est appelée zone de remaniement. Physiologiquement, les couches supérieures de la zone de remaniement se renouvellent sans cesse en temps normal, assurant ainsi le maintien de l'intégrité de l'épithélium, grâce à la formation constante et ordonnée de nouvelles cellules à partir de la couche basale [88].

3-Histoire naturelle du cancer du col utérin

L'histoire naturelle du CCU (figure 23) se déroule selon un continuum de lésions précancéreuses, faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène. Certains stades précancéreux sont des stades facultatifs à l'apparition d'un cancer invasif.

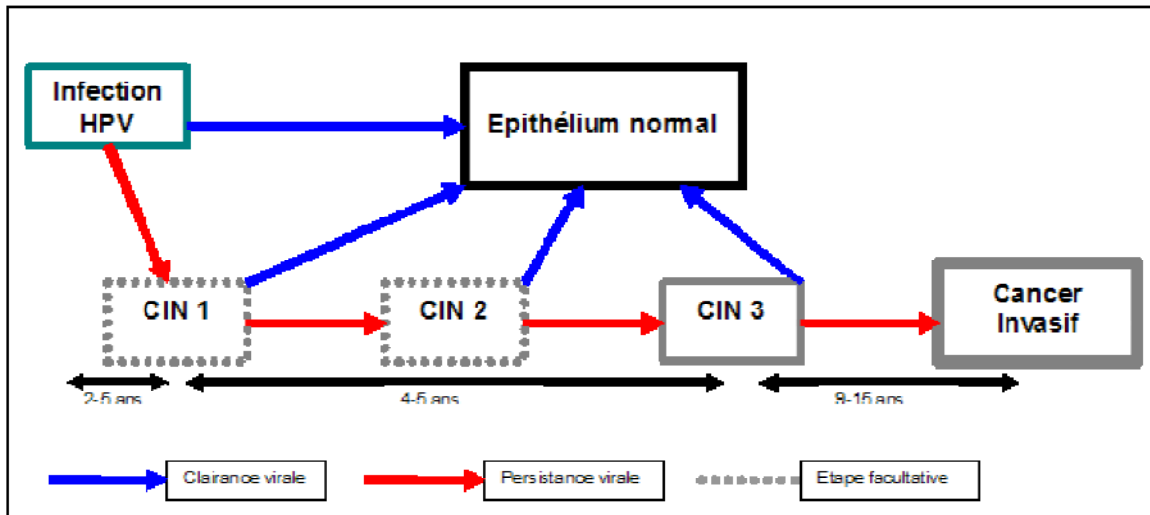


Figure 23 : Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus [89,90].

Il s'écoule un temps variable entre le moment de l'infection par HPV et le moment où un cancer se développe. Il faut généralement entre 10 à 20 ans pour que les lésions précancéreuses provoquées par le virus évoluent en cancer invasif. La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome fait du CCU une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage [90].

Le potentiel évolutif de ces lésions est fonction du grade. Une revue reprenant les résultats de 73 études prospectives montre les probabilités de progression, de persistance et de régression des entités histologiques CIN1, CIN2 et CIN3 évaluées à 24 mois (tableau VI).

Tableau VI: Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [90].

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	< 56 %	--	> 12 %

Ainsi les lésions de bas grade (CIN1) montrent une fréquence de régression élevée et une fréquence de progression vers une CIN plus sévère ou un cancer faible. En revanche, les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) régressent à un degré moindre alors que la fréquence de progression vers un carcinome invasif est élevée.

4-Description des lésions cancéreuses

4.1-Lésions précancéreuses

Le CCU est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses appelées néoplasies intra épithéliales cervicales (CIN) ou dysplasies selon les différentes classifications.

Une dysplasie est un dysfonctionnement acquis de la multiplication cellulaire, réalisant d'une part des anomalies cytonucléaires et d'autre part une modification de l'organisation tissulaire. Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des anomalies nucléaires telles qu'un noyau plus volumineux, un rapport nucléo-cytoplasmique plus important, une intensité accrue de la coloration nucléaire (hyperchromatisme) et une variation de la taille du noyau (anisocaryose) [88]. Il existe souvent une forte corrélation entre le degré d'anomalie nucléaire et la proportion d'épithélium montrant des signes de maturation. Ainsi, le grade de la dysplasie ou CIN est déterminé selon l'épaisseur de l'épithélium atteint d'anomalies :

- CIN 1 : le tiers de l'épithélium est atteint.
- CIN 2 : la moitié, ou au maximum, les deux tiers de l'épithélium sont concernés.
- CIN 3 : la totalité de l'épithélium est désorganisé.

Il existe un continuum lésionnel entre ces différents grades pouvant, à échéance, aboutir à un cancer avec effraction de la membrane basale (figure 24).

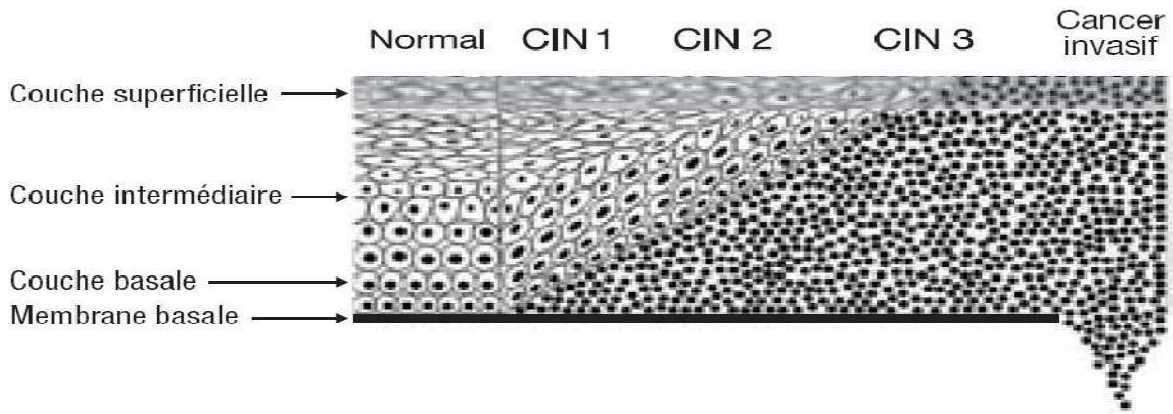


Figure 24: Evolution de l'épithélium normal vers un cancer invasif [87].

4.2.- Lésions cancéreuses

Le CCU correspond à un carcinome épidermoïde dans 90% des cas et beaucoup plus rarement, dans 10% des cas, à un adénocarcinome [91].

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium malpighien et sont dénommés différemment selon leur stade de développement : carcinome in situ, micro-invasif et invasif.

Le carcinome in situ (CIS) correspond à un stade initial de développement restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans invasion de la membrane basale. Le CIS est inclus dans les lésions précancéreuses de type CIN 3.

On parle de carcinome invasif lorsqu'il y a eu effraction de la membrane basale. La forme précoce du carcinome invasif est appelée carcinome micro-invasif. Il est défini par une pénétration dans le stroma sous jacent à la membrane basale qui ne dépasse pas 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur.

Alors que les carcinomes épidermoïdes concernent l'épithélium malpighien de l'exocol, l'adénocarcinome se développe à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol. Si les adénocarcinomes ne représentent que 10% des CCU, leur fréquence par rapport aux cancers épidermoïdes tend à augmenter en raison du manque d'efficacité de la cytologie pour détecter les anomalies glandulaires. En effet, il existe de nombreux faux négatifs de la cytologie par défaut d'accessibilité des lésions endocervicales. Une enquête française de 2006 montre que

près de la moitié des adénocarcinomes invasifs se sont développés malgré un dépistage cytologique obéissant parfaitement aux recommandations [92].

Comme pour les carcinomes épidermoïdes, l'adénocarcinome est précédé d'atypies glandulaires constituant les lésions pré-invasives et on distingue aussi l'adénocarcinome in situ de l'adénocarcinome invasif.

5-Classification des lésions du col

5.1-Lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses peuvent être identifiées à l'aide d'un frottis (méthode cytologique) ou à l'aide d'une biopsie (méthode histologique). Le frottis cervical est utilisé pour le dépistage alors que la biopsie est utilisée pour confirmer l'existence d'une lésion précancéreuse si le frottis de dépistage montre des anomalies. Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ils s'appuient tous sur la cytologie et l'histologie, mais certains sont plus utilisés que d'autres parce qu'ils tiennent compte des connaissances acquises ces dernières décennies sur l'histoire naturelle de la maladie [93].

5.1.1-Classification histologique: les néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN)

En 1953, Reagan propose une classification des dysplasies en trois stades de gravité : dysplasie légère, modérée et sévère [94]. A cette époque, le CIS est considéré comme une lésion distincte et non pas comme une étape suivante de gravité de la dysplasie.

Ce système de classification séparant dysplasie et CIS, est cependant apparu de plus en plus arbitraire suite aux résultats d'un certain nombre d'études de suivi des femmes souffrant de telles lésions du col. En effet, lors de ces études, on a observé dans certains cas, une régression de la dysplasie, dans d'autres, sa persistance, et dans d'autres encore, une évolution vers le CIS. Ce sont ces observations qui sont à l'origine du concept d'un processus de la maladie unique et continu, au cours duquel l'épithélium normal évolue vers des lésions épithéliales précurseurs et enfin vers un cancer invasif.

Suite à ces observations, la classification de Richart (1968) introduit le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) et insiste sur le fait que ces différentes lésions

représentent différentes étapes d'un même processus pathologique. Cette classification distingue trois grades de CIN [95]. Ainsi, la CIN 1 correspond à une dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspond à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

Dans les années 1980, on a su de mieux en mieux identifier des changements pathologiques tels que l'atypie koïlocytaire ou condylomateuse associée avec l'infection à HPV. Ainsi, en 1990, la classification de Richart est modifiée et se base seulement sur deux grades de la maladie. La CIN de bas grade regroupe des anomalies du genre atypie koïlocytaire et CIN 1, tandis que la CIN de haut grade regroupe les CIN 2 et 3. Les lésions de haut grade sont alors considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif [95].

5.1.2-Classification cytologique

Au fil des années, la classification de Papanicolaou s'est avérée insuffisante et c'est dans les années 1990 que l'institut national du cancer des États-Unis a élaboré un autre système de classification, le système Bethesda (TBS : The Bethesda System) [96].

Ce système, destiné uniquement au compte rendu de la cytologie, a été conçu afin de standardiser les pratiques et l'interprétation des frottis cervicaux et ainsi d'améliorer les performances de la méthode cytologique. Les anomalies cytologiques sont réparties en anomalies des cellules malpighiennes ou glandulaires et sont hiérarchisées par ordre de gravité croissante (Annexe 1). Le compte-rendu cytologique selon le système Bethesda précise aussi le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les catégories générales (frottis négatif ou présence d'anomalies).

Depuis, le TBS a été réévalué et quelques corrections lui ont été apportées. C'est la version 2001 du TBS qui est actuellement recommandée par la HAS.

D'après le système de Bethesda 2001 :

- Les anomalies des cellules malpighiennes sont séparées en atypie des cellules et lésions intra-épithéliales (SIL : Squamous Intraepithelial Lesion) de bas et de haut grade.

- ✓ Les atypies des cellules malpighiennes (ASC : Atypical Squamous Cells) sont divisées en deux classes :

- Les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).

- Les atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H : Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL).

- ✓ Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL : Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) regroupent les modifications cellulaires correspondant à l'effet cytopathogène induit par les HPV (koïlocytose) et les dysplasies légères du col utérin (CIN 1).
- ✓ Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL : High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) regroupent les dysplasies modérées et sévères (CIN2 et 3 et CIS).

- Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypie des cellules glandulaires (AGC : Atypical Glandular Cells), adénocarcinome in situ (AIS) et adénocarcinome.

Il existe une correspondance entre les classifications histologiques et cytologiques. On peut comparer la classification de Richart (classification de l'OMS) et la classification de Reagan (CIN) avec la classification cytologique du système de Bethesda (tableau VII).

Tableau VII: Les différents termes employés pour désigner les lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance [97].

Dysplasies Carcinome in situ (CIS) REAGAN, 1953	Néoplasies cervicales intra- épithéliales (CIN) RICHART, 1968	Lésions malpighiennes intra épithéliales BETHESDA, 2001
Dysplasie légère	CIN 1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3	HSIL
Carcinome in situ	CIN 3	HSIL

5.2-Lésions cancéreuses

Il existe un certain nombre de systèmes de classification du cancer. Pour classer le CCU, il est recommandé d'utiliser celui de la fédération internationale d'obstétrique et de gynécologie (FIGO), qui détermine le stade du cancer d'après la taille de la tumeur et son extension au pelvis et aux organes distants (Annexe 2) [88]. En revanche, cette classification ne concerne pas les cancers micro-invasifs du col qui, eux, sont classés en fonction de critères pathologiques de profondeur et de largeur de la lésion invasive par rapport à l'épithélium d'origine.

6-Dépistage du cancer du col de l'utérus

6.1-Définition du dépistage

D'après l'OMS , « le dépistage consiste à identifier de manière présomptive à l'aide de tests, d'exams ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passées jusque là inaperçues. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le départ entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic » [98].

6.2-Pourquoi dépister le cancer du col de l'utérus ?

Le CCU est une maladie grave et fréquente, l'histoire naturelle de la maladie est bien connue : des lésions précèdent de plusieurs années l'apparition du cancer invasif et peuvent être dépistées par un test économique. Ce test est simple, relativement acceptable par la population, économiquement réalisable et les lésions précancéreuses peuvent être traitées, empêchant ainsi le développement du cancer. Les effets « néfastes » du dépistage sont relativement limités : les tests diagnostiques faisant suite à un frottis anormal sont assez peu mutilants. Le pronostic est d'autant plus favorable que la lésion est détectée à un stade précoce. Ces éléments font de ce cancer un bon candidat au dépistage si on le confronte aux 10 critères nécessaires à la mise en place d'un programme de dépistage (tableau VIII) définis par l'OMS en 1968 [99]. L'objectif du dépistage du CCU est de diminuer l'incidence, la prévalence et la mortalité du cancer du col de l'utérus.

Tableau VIII : Principes du dépistage des maladies (OMS, 1968) [99].

- 1) La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.
- 2) Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
- 3) Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
- 4) La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
- 5) Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
- 6) L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
- 7) L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
- 8) Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
- 9) Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
- 10) La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

6.3-Techniques de dépistage du cancer du col utérin

6.3.1-Frottis cervico-vaginal

6.3.1.1-Principe :

Le frottis cervico-vaginal (FCV) est un examen médical simple, c'est le test de référence. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou [100] consiste à prélever des cellules du col de l'utérus au cours d'un examen gynécologique réalisé avec un speculum. Le matériel prélevé avec une spatule d'Ayre ou une cyto-brosse est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un liquide de conservation, dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince).

La bonne qualité du frottis se juge à la présence dans le prélèvement des trois sortes de cellules, celles du revêtement malpighien, celles du revêtement glandulaire et celles de la zone de transformation.

Ainsi, afin d'éviter les erreurs qui empêchent une interprétation correcte, le prélèvement doit respecter les conditions suivantes :

- Le col devrait être parfaitement exposé à l'aide d'un speculum.
- Il faudrait éviter de faire le toucher vaginal avant le frottis et d'utiliser un lubrifiant.
- Le FCV devrait être réalisé à distance de la période menstruelle , à distance d'un rapport sexuel de 24 à 48 heures, en dehors de toute thérapeutique locale ou d'infection, et si nécessaire, en cas d'atrophie chez la femme ménopausée, après traitement oestrogénique .

Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans un laboratoire d'anatomo-cytopathologie pour déterminer le type et le degré de gravité des éventuelles anomalies.

6.3.1.2- Indications :

Les recommandations françaises confirmées récemment par la haute autorité de santé (HAS) préconisent un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes ayant eu des rapports sexuels, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans [101]. Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux [102].

6.3.1.3-Interprétation :

Pour l'interprétation des FCV, il est actuellement recommandé aux anatomo-cytopathologistes d'utiliser le système de Bethesda 2001 (annexe 1). Selon ce système , un compte rendu de frottis doit comporter 3 parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes et/ou glandulaires. La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

6.3.1.4-Efficacité :

Le test de Papanicolaou est considéré comme étant un test très spécifique mais de sensibilité modérée. Ainsi, grâce à sa spécificité, le dépistage cytologique identifie une proportion importante de femmes qui ne manifestent pas de lésions de haut grade ou cancer. Cependant, sa sensibilité modérée (environ 60%) fait qu'il identifie seulement une proportion relativement modeste de femmes présentant des lésions de haut-grade ou le cancer. Ainsi, les frottis faux-négatifs représentent 20 à 30% des cas.

De plus, les frottis conventionnels lus sur lame après fixation sont inadéquats dans 8 % des cas. Donc, pour pallier au manque de sensibilité et à la lecture difficile des frottis conventionnels, la cytologie cervicale en couche mince a été développée mais l'apport de cette technique reste controversé.

Les partisans de la technique en milieu liquide constatent une meilleure détection des cellules atypiques, une diminution des faux négatifs et des frottis impropres à la lecture, une sensibilité et une spécificité plus grandes, et une meilleure distinction entre lésions de bas et de haut grade [103].

Cependant, la différence de qualité entre ces deux méthodes est moins évidente lorsque le frottis traditionnel est correctement prélevé, étalé et fixé. Donc, pour de nombreux auteurs, la cytologie en milieu liquide réduit le nombre de frottis ininterprétables mais le gain en sensibilité n'est pas significatif [104].

Pour la technique en milieu liquide, il se pose aussi le problème du surcoût par rapport au frottis conventionnel. Pour les uns, la diminution du nombre de frottis défectueux et la supériorité des techniques en milieu liquide justifierait cet accroissement de coût, pour d'autres, cet accroissement pourrait être consacré à impliquer davantage de femmes dans les campagnes de dépistage, à diminuer les intervalles de temps entre les contrôles cytologiques, à améliorer le système conventionnel et à financer les tests HPV [105].

La supériorité d'une technique par rapport à l'autre est donc très discutée mais le manque de sensibilité reste le gros problème de la cytologie, que ce soit la cytologie conventionnelle ou en milieu liquide. Cette sensibilité cytologique est de plus âge-dépendante, meilleure après 50 ans (79,3%) que chez les femmes plus jeunes (59,6%) alors

que le pic d'incidence des CIN2 est actuellement à moins de 35 ans et celui du cancer à 41 ans [106].

6.3.2-Inspection visuelle par application de l'acide acétique (IVA) ou soluté de lugol (IVL)

Dans des pays où les infrastructures médicales sont peu nombreuses, le dépistage cytologique pose un nombre important de défis, qui a conduit à rechercher d'autres méthodes mieux appropriées en termes de coût, notamment les méthodes d'examen visuel [107].

A l'heure actuelle, l'inspection visuelle à l'acide acétique / au lugol ou examen du col nu après leur application sont les seules méthodes économiques, envisageables dans les pays disposant de faibles ressources.

Les résultats de l'IVA et l'IVL sont immédiatement disponibles, et ne nécessitent aucun service de laboratoire.

La classification des résultats de l'IVA et l'IVL repose sur les changements de couleur observés au niveau du col [108].

6.3.2.1-IVA:

Le Maroc, à l'instar des pays en voie de développement, a adopté l'IVA comme test de dépistage, dans le cadre de son programme de détection précoce du CCU.

En 2010, le ministère de la santé en partenariat avec l'ALSC (Association Lalla Salma de lutte contre les cancers) a instauré un projet pilote de dépistage du CCU à Temara. Après évaluation de ce projet pilote, en fin 2011, une généralisation du programme a été lancée en début 2012 en commençant par cinq régions (Fès, Marrakech, Casablanca, Rabat et Errachidia) puis progressivement la généralisation du programme se fera à tout le territoire national [109].

L'âge cible pour le dépistage du CCU au Maroc est de 30 à 49 ans. Le test doit être refait tous les trois ans quand le résultat est négatif.

6.3.2.1.1- Principe :

L'acide acétique à 5% provoque une coagulation ou une précipitation réversible des protéines cellulaires. Il provoque également un gonflement du tissu épithélial au niveau de l'épithélium cylindrique et des régions présentant notamment des anomalies de l'épithélium pavimenteux. Par ailleurs, il entraîne une déshydratation des cellules et facilite la coagulation et l'élimination du mucus sur le col utérin [108].

Avant l'application de l'acide acétique, l'épithélium pavimenteux normal apparaît rose et l'épithélium cylindrique rouge, à cause de la réflexion de la lumière à partir du stroma sous-jacent richement vascularisé.

Lorsqu'on applique de l'acide acétique sur un épithélium contenant de fortes quantités de protéines cellulaires (étant donné le grand nombre de cellules indifférenciées dans les dysplasies et les cancers invasifs), la coagulation sera maximale et masquera la couleur rouge du stroma. Cette réaction acidophile se traduit par un blanchissement notable de l'épithélium malpighien comparé à la couleur rosâtre habituelle de l'épithélium cervical pavimenteux normal environnant.

6.3.2.1.2-Résultats:

L'IVA est négative quand, le col utérin ne change pas de couleur, ou quand il y a la présence d'un ectropion, d'une métaplasie, les oeufs de Naboth ou d'une lésion satellite (Figure 25a) [110].

L'IVA est positive quand le col présente : [110]

- Des zones blanchâtres distinctes, bien définies et larges avec des marges régulières ou irrégulières dans la zone de remaniement ou au niveau de l'épithélium cylindrique, les zones blanchâtres peuvent intéresser l'ensemble du col utérin (Figure 25b).
- un condylome et/ou une leucoplasie proche de la jonction pavimento-cylindrique.
- un cancer invasif avec la présence sur le col d'une tumeur ulcéro-proliférative qui blanchit sous l'effet de l'acide acétique et peut facilement saigner au toucher.

L'IVA est négative et la jonction pavimento-cylindrique est non visible (totalement ou partiellement), l'examen n'est pas concluant (Figure 25c) [110].



Figure 25a : IVA négative



Figure 25b : IVA positive



Figure 25c : IVA négative,
Jonction partiellement vue

Figure 25: Résultats de test IVA.

Si l'IVA est négative, le professionnel de santé est tenu d'annoncer le résultat à la participante en la rassurant sur le caractère normal du test et en lui recommandant de revenir pour un nouvel examen après une période de 3 ans.

Si l'IVA est positive, ou négative et la jonction pavimento-cylindrique non visible, le professionnel de santé est tenu d'annoncer le résultat de l'examen à la participante, de la rassurer et de l'orienter systématiquement vers le CRSR (centre de référence de santé reproductive) afin de bénéficier d'une colposcopie pour un diagnostic plus précis [110].

6.3.2.2-IVL

6.3.2.2.1- Principe:

L'épithélium pavimenteux est riche en glycogène. Tandis que les CIN ou encore les cancers invasifs du col de l'utérus, tout comme l'épithélium cylindrique n'en contiennent pas ou très peu.

L'iode étant glycophile, une solution iodée (comme le soluté du lugol) sera donc absorbée par un épithélium riche en glycogène. Raison pour laquelle, l'épithélium pavimenteux normal riche en glycogène prend une coloration noire ou acajou après application d'iode.

En revanche, l'épithélium cylindrique qui ne contient pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, et peut même paraître légèrement décoloré à cause de la fine pellicule déposée par la solution iodée. L'épithélium métaplasique immature, ne prend pas la coloration à l'iode ou la prend partiellement.

Les zones affectées par une CIN ou un cancer invasif sont également iodonégatives et apparaissent sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses [108].

6.3.3-Place du test HPV

Afin d'améliorer les performances de dépistage et du fait de l'étroite implication de l'HPV dans la survenue de lésions cancéreuses et précancéreuses, la détection de l'HPV a été proposée.

Le test HPV est un examen fiable et simple à réaliser reposant essentiellement sur la détection du génome viral à partir d'un prélèvement du col utérin (prélèvement dédié ou frottis en phase liquide) utilisant des techniques de biologie moléculaire, compte tenu du caractère difficilement cultivable en routine de ces virus.

Actuellement, la place du test HPV dans le cadre du dépistage du CCU est activement investiguée et parfois controversée. Pour certains, il ne doit être utilisé que pour le triage de certains frottis anormaux (ASC-US) comme l'a recommandé l'HAS en 2004 [111]. Pour d'autres, le test HPV pourrait être utilisé en dépistage primaire associé ou non au frottis cervico-vaginal.

- Triage des ASC-US

Le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (patient avec un résultat cytologique suspect ASCUS). En cas de négativité du test HPV la probabilité d'une lésion cervicale est faible, les femmes seront rassurées car les anomalies détectées ne risquent pas d'évoluer en cancer. Une simple surveillance à un an est recommandée [112]. En cas de positivité (présence d'une infection à HPV oncogène) on ne peut écarter l'existence d'une lésion histologique cervicale et il faut alors réaliser un test diagnostique (colposcopie +/- biopsie). À ce jour en France, c'est la seule indication.

- Dépistage primaire

Le type n'aurait un intérêt dans le dépistage primaire qu'à partir d'un certain âge qu'il reste encore à déterminer plus précisément (à partir de 30 ans pour la majorité des auteurs [113]) permettant par là de sélectionner les femmes présentant un portage persistant du virus et étant de ce fait à haut risque de développer une lésion intra-épithéliale de haut grade [114].

Pour de nombreux auteurs, le test HPV devrait être proposé en première intention (dépistage primaire) associé ou non au FCV. D'après ces auteurs, cela permettrait une avance au diagnostic [115] et un net gain de sensibilité par rapport au frottis [116] : la sensibilité du test HPV est estimée entre 80 et 100% selon les études et selon les méthodes contre une sensibilité comprise entre 50 et 70 % pour le FCV. La valeur prédictive négative du test HPV est excellente (entre 99 et 100 %).

D'autres auteurs, estiment que le gain de sensibilité ne justifie pas la perte de spécificité (environ 94%, soit 2 points de moins que le frottis) et de valeur prédictive positive ce qui entraînerait une augmentation du sur-diagnostic et du sur-traitement en particulier chez les sujets jeunes où les infections par HPV sont particulièrement fréquentes. L'immense majorité de ces infections HPV du sujet jeune sont transitoires et ne donnent pas de lésions cervicales [117].

Les Pays-Bas et la Finlande, qui ont des programmes de dépistage organisé depuis de nombreuses années, ont décidé récemment (2011 et 2012) d'utiliser le test HPV en dépistage primaire, en remplacement du frottis, afin d'augmenter l'impact de leurs programmes [126] . En France, 2 départements (Ardennes et Moselle), expérimentent également le test HPV en dépistage primaire, avec quelques difficultés notamment liées à la coexistence des 2 tests de dépistage [126].

Notons que l'offre commerciale en matière de tests HPV est désormais extrêmement vaste. Chaque solution commerciale a ses spécificités en termes de performance, seuil de détection, nombre de géotypes détectés, technique utilisée, type de résultat, niveau d'automatisation,... Ainsi, certains tests HPV seraient adaptés à une utilisation en dépistage primaire alors que d'autres tests seraient plutôt destinés à une utilisation à visée épidémiologique. En cas d'introduction du test HPV dans un programme de dépistage, le choix de la solution devra être réalisé avec une grande attention.

Enfin, le développement de ces tests HPV a également permis d'investiguer de nouvelles possibilités en proposant aux femmes de réaliser des auto-prélèvements vaginaux.

6.3.4-Auto-prélèvement vaginal, une alternative au frottis ?

Parmi les différentes alternatives citées pour accroître la couverture du dépistage aux patientes, l'APV permet de cibler une très grande partie de la population notamment les femmes qui ne se déplacent pas pour effectuer leur dépistage. Les freins au dépistage par frottis, d'ordre culturel ou économique sont nombreux. Le refus de l'examen gynécologique est le motif le plus fréquent de non-participation [118,119].

Plusieurs études s'intéressent à l'APV comme alternative au FCV pour le dépistage du CCU. L'intérêt des APV repose sur leur association au test HPV. En effet, les échantillons cervico-vaginaux obtenus par APV ne se prêtent pas à un examen cytologique [120].

De nombreuses études ont été menées à travers différentes populations avec une diversité de dispositifs d'auto-prélèvement individuels, démontrent systématiquement que l'APV avec test HPV, est faisable et acceptable pour les femmes [121,122] et a une sensibilité comparable aux échantillons prélevés par le clinicien pour la détection des infections à HR-HPV et les pré-cancers cervicaux [121, 122,124].

Plusieurs facteurs doivent être validés avant la mise en place à grande échelle de l'APV : le type de dispositif utilisé, la technique de détection des HPV, les modalités de mise à disposition et de retour des dispositifs, l'information des femmes, la prise en charge des femmes avec test HPV positif et, comme pour tout dépistage, le coût/bénéfice de l'approche choisie.

Cette revue fait le point sur les aspects méthodologiques de l'auto-prélèvement avec test HPV, sur les modalités de son organisation et sur la place que pourrait avoir ce test dans le cadre du dépistage du CCU.



**PARTIE II : AUTO-PRÉLÈVEMENT
VAGINAL**

1-Une bibliographie encourageante

La première étude publiée sur l'auto-prélèvement vaginal pour le dépistage du CCU remonte à 1992[125]. Les auteurs de cette étude, portant sur 25 patientes, qualifiaient cette technique de « très prometteuse ». Depuis, une importante littérature a été publiée sur ce sujet.

Les travaux sur l'auto-prélèvement vaginal dans le cadre du dépistage du CCU se sont intéressés à différents aspects (performance, acceptabilité, taux de réponse lors de l'envoi à domicile), à différentes populations (consultantes occidentales, rurales asiatiques, précaires,...) et ont utilisé différents dispositifs d'auto-prélèvement vaginal (brosses, écouvillons, tampons, serviettes, lavage vaginal).

2-Objectifs

Les objectifs des études étaient :

- Evaluer l'acceptabilité et la participation à l'auto-prélèvement vaginal fait à domicile.
- Apprécier la qualité des auto-prélèvements et comparer la performance diagnostique des méthodes d'auto-prélèvement vaginal pour la détection d'infections cervicales à HR-HPV en comparaison avec un prélèvement de référence cervical réalisé par un clinicien.

3-Matériels et méthodes

3.1-Type, lieu et durée d'étude

Lieu d'étude	Type et durée d'étude
France, département d'Indre et Loire dans 4 centres, un centre d'orthogénie, un centre de consultation de gynécologie au CHRU de Tours, et 2 centres d'examens de santé à Tours et au Mans (Institut interrégional pour la santé).	Le projet APACHE (acronyme du projet « Auto-Prélèvement vaginal : une Alternative CHEz les femmes ne participant pas au dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus ») est une étude transversale multicentrique menée entre septembre 2009 et mars 2012, Le projet s'est déroulé en 2 phases (APACHE-1 puis APACHE-2) [126].
France, département de Bouches-du-Rhône.	Campagne expérimentale menée de mai à octobre 2009 [127].
Canada, dans une communauté des	Étude pilote menée en septembre 2009 [128].

Premières Nations située dans le nord-ouest d'Ontario.	
Pays-Bas.	Étude VERA (Validation of the Evalyn brush with the Roche cobas 4800 hrHPV Test), étude transversale menée entre avril 2013 et mai 2015[129].
États-Unis, au sein de Kaiser Permanente Washington, un système mixte de prestation de soins de santé fournissant des soins de santé ou une assurance maladie dans l'État de Washington.	L'essai HOME (Home-based Options to Make cervical cancer screening Easy) est un essai randomisé contrôlé mené en février 2014 [130].
États-Unis, dans un refuge d'urgence et dans un centre de santé communautaire de Boston.	Étude transversale menée durant la période août 2013 -mars 2014 [131].
Norvège.	Étude méthodologique menée entre décembre 2014 à septembre 2016[132].
Suède, à l'hôpital universitaire de Lund	Étude transversale menée en 2012[133].
Ouganda, Kampala dans le district de Kisenyi.	Étude pilote menée du 5 septembre au 30 octobre 2011[134].
Mexique.	Essai MARCH (Mexican Appraisal of Routine Cytology versus vaginal HPV screening), essai contrôlé randomisé mené entre mars 2006 et avril 2007 [135].
Haïti à Port-au-Prince.	Essai contrôlé randomisé mené en 2014 [136].
Allemagne, Hanovre à la clinique de colposcopie et à la clinique gynécologique ambulatoire de la faculté de médecine.	Étude pilote menée en 2016[137].

3.2. Critères d'inclusion

Pour la majorité des études, la population cible était représentée par les femmes âgées de 20 à 65 ans, déclaraient ne pas être vierge, et n'avaient pas eu de frottis depuis au moins 2 ans.

3.3-Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient l'âge en dehors de la fourchette admissible, la grossesse en cours, les femmes en période de menstruation, les antécédents d'hystérectomie, de CCU et l'incapacité de fournir un consentement éclairé.

3.4-Ethique :

Les études étaient approuvées par le comité d'éthique et toutes les femmes ont signé un consentement éclairé.

3.5-Procédure :

3.5.1-Protocole :

Certaines études [126, 127, 130,135] ont choisis de diviser les participantes en deux groupes par tirage au sort, le groupe invité au frottis a reçu une invitation à faire le FCV. Le groupe invité à l'APV a reçu le kit d'APV envoyé par la poste pour recherche de HR-HPV (le kit comprenait le dispositif d'auto-prélèvement, une lettre d'invitation, un formulaire de consentement éclairé, une fiche d'information sur l'étude, des instructions d'utilisation illustrées (annexe 3) [126] et une enveloppe de retour préaffranchie). En outre, des informations sur les infections à *papillomavirus* et sur l'intérêt du test HPV en l'absence de frottis cervical ont été communiquées.

Dans d'autres études [126,129 ,131-133, 136,137], Les femmes éligibles réalisaient les APV soit à domicile, soit dans le cabinet du médecin puis un clinicien réalisait à toutes les participantes un prélèvement cervical avec une cyto-brosse qu'il plaçait dans un milieu de transport liquide (PCC-Liq).

Après les prélèvements, un court questionnaire était administré aux femmes pour évaluer la perception du processus d'APV (difficulté et douleur).

Les dispositifs d'APV étaient ensuite envoyés dans une enveloppe scellée à température ambiante au laboratoire de virologie pour test HPV.

Les PCC-Liq étaient transportés au laboratoire de cytologie où ils étaient lus et validés par un anatomo-cytopathologiste selon la classification de Bethesda 2001, puis ils étaient envoyés au laboratoire de virologie pour la recherche d'HPV.

3.5.2-Types de dispositifs d'APV

Différents dispositifs d'APV ont été utilisés :

- Le pinceau Evalyn®Brush (prélèvement sec) (annexe 4), d'environ 20 cm de longueur et consiste en un tube transparent avec des ailes. Dans le tube se trouve un bâtonnet

rose avec un piston de la même couleur à une extrémité et un pinceau blanc à l'autre bout. Au bout du pinceau, un capuchon rose peut s'emboîter sur le tube [129,132,137].

- Le dispositif de collecte Qvintip® avec milieu de transport liquide (annexe 4), développé par la société suédoise Aprovix, a une tête en plastique blanc solide d'environ 5 cm de long et 7 mm d'épaisseur. Le dispositif doit être inséré autant que possible, puis il est retiré et la tête en plastique est transférée dans un tube séparé sans toucher ni manipulation supplémentaire [137].
- Écouvillon en nylon floqué de Copan® avec et sans milieu de transport (annexe 4) [126,127].
- Écouvillon standard sec à embout en polyester de Copan® (annexe 4) [128,130-133].

3.5.3-Tests HPV utilisés

Le test Hybrid Capture® 2 HC2 : test d'hybridation moléculaire avec amplification du signal par chimiluminescence sur microplaque pour la détection qualitative de l'ADN de 18 types de *papillomavirus* à haut risque et à bas risque[128,131,136].

Le test Cobas® 4800 HPV : test qualitatif automatisé qui utilise l'amplification de l'ADN cible par PCR et hybridation des acides nucléiques pour la détection de 12 HR-HPV avec génotypage spécifique de HPV16/HPV18 [129, 130,132].

Le test RealTime HR-HPV Assay: test qualitatif basé sur la PCR qui amplifie et détecte l'ADN de 14 génotypes de HR-HPV avec une différenciation simultanée des HPV 16 et HPV 18[137].

Xpert®HPV : test automatisé basé sur la PCR qui cible les oncogènes viraux E6 et E7. Il détecte 14 génotypes d'HPV à haut risque et fournit un génotypage partiel simultané des HPV 16 et HPV 18/45 [132].

Le test INNO-LiPA HPV Genotyping Extra d'Innogenetics® : basé sur le principe de l'hybridation inverse, conçu pour l'identification de 32 génotypes différents du HPV [126].

Le test CareHPV : basé sur l'hybridation d'un cocktail de sondes ciblant 14 HR-HPV [134].

Le test Anyplex TM II HPV HR : basé sur la PCR en temps réel multiplex utilisant la technologie de marquage et de clivage d'oligonucléotides (TOCE) pour la détection et le génotypage simultané de 14 types de HR-HPV, y compris HPV16 et HPV18 [132].

3.5.4-Communication des résultats

Les prélèvements étaient classés HR-HPV+ si au moins un HR-HPV ou un probable HR-HPV était détecté et HR-HPV- dans les autres cas (aucun HPV détecté, présence d'HPV de bas risque ou de risque inconnu ou non-typable).

3.5.5-Suivi des résultats

Les femmes qui avaient des interprétations cytologiques de dysplasie légère ou pire ou un test HPV positif devaient immédiatement subir une colposcopie et une éventuelle biopsie. Les femmes HR-HPV négatives ont été invitées à revenir pour un dépistage de suivi dans un an. Dans l'étude française APACHE, Il était recommandé aux femmes ayant un test HR-HPV + de réaliser un frottis de triage dans un délai de 3 mois.

3.6-Critères de jugement

Étude	Critère de jugement
APACHE	Le critère de jugement principal était la réalisation d'une action complète de dépistage 9 mois après la randomisation (FCV, ou APV avec test HPV négatif, ou APV avec test HPV positif suivi d'un FCV de triage) [126].
VERA	Le critère de jugement principal de l'étude VERA était la concordance dans la positivité des HR-HPV entre les échantillons auto-collectés en utilisant le pinceau Evalyn®Brush et les échantillons prélevés par le médecin [129].
Essai HOME	Les principaux critères de jugement sont la détection et le traitement de la néoplasie cervicale. Les critères de jugement secondaires sont le recours au dépistage du cancer du col de l'utérus, les résultats anormaux du dépistage et les expériences et attitudes des femmes à l'égard de l'APV et du suivi des résultats HR-HPV positifs [130].

3.7-Analyse des données

L'analyse statistique était réalisée par différents types de logiciels : SAS v9.2, STATA v.11, SPSS version 18.0 (PASW). La sensibilité, la spécificité et les coefficients Kappa étaient estimés ponctuellement et par intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les valeurs de P inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

4-Résultats

4.1-Etude APACHE [126]

- APACHE1

4.1.1-Participation :

Entre le 11 septembre 2009 et le 9 mars 2011, 734 femmes ont été recrutées. L'analyse a porté sur les 722 femmes (98,4%) pour lesquelles des données complètes étaient disponibles pour les tests HPV.

4.1.2-Prévalence du HPV :

Le résultat des tests HPV était HPV-HR+ pour 151 PCC-Liq (20,9%), 177 APV-Sec (APV réalisé avec un écouvillon sec) (24,5%) et 184 APV-Liq (APV réalisé avec un écouvillon placé dans un milieu de transport liquide) (25,5%).

La sensibilité et la spécificité pour détecter un HR-HPV (ou probable HR) étaient respectivement de 88,7% (IC 95% [82,6-93,3]) et de 92,5% (IC95% [90,0-94,5]) pour l'APV-Sec, elles étaient de 87,4% (IC95% [81,0-92,3]) et de 90,9% (IC95% [88,2-93,1]) pour l'APV-Liq.

Selon la classification de Landis et Koch, les coefficients Kappa étaient presque parfaits entre les deux APV et forts entre le PCC-Liq et les APV.

4.1.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Au total, 79 femmes (10,9%) avaient un frottis anormal, chez ces femmes, le résultat des tests HPV était HPV-HR+ sur 64,6% des PCC-Liq, 65,8% des APV-Sec et 67,1% des APV-Liq.

Parmi 46 ASC-US, 21 étaient HR-HPV + sur le PCC-Liq, 21 étaient HR-HPV + sur l'APV-Sec et 23 étaient HR-HPV+ sur l'APV-Liq. Parmi les 27 LSIL, 25 étaient HR-HPV +

pour les 3 prélèvements. Parmi 6 HSIL, toutes étaient HR-HPV + pour les APV-Sec et 1 était HR-HPV- sur APV-Liq et sur PCC-Liq.

4.1.4-Difficultés ou inconfort :

Au total, 104 femmes (14,4%) déclaraient avoir rencontré des difficultés pour réaliser les APV. Elles avaient notamment des difficultés pour évaluer la profondeur préconisée de l'APV ou pour trouver où et comment introduire l'écouvillon. Une douleur ou sensation désagréable étaient rapportées chez 64 femmes (8,9%).

4.2-Etude VERA [129]

4.2.1-Participation

Les échantillons ont été collectés entre avril 2013 et septembre 2014. 2460 femmes ont été enregistrées. L'analyse a porté sur les 2049 femmes pour lesquelles des données complètes étaient disponibles pour les tests HPV.

4.2.2-Prévalence du HPV

La prévalence de HR-HPV était de 8,0% (163/2049, IC 95% [6,9- 9,2]) parmi les PCC-Liq et 10,0% (204/2049, IC 95% [8,7-11,3]) parmi les APV. La concordance globale entre les APV et les PCC-Liq étaient de 96,8%.

4.2.3-Génotypage du HPV :

Un total de 43 PCC-Liq sur 2049 (2,1%) ont montré des infections multiples par le génotype HPV-16, 12 PCC-Liq (0,6%) ont montré des infections uniques ou multiples par le génotype HPV-18 excluant toute co-infection à HPV-16. Les 108 PCC-Liq restants (5,3%) présentaient une seule ou plusieurs infections par des génotypes autres que HPV-16/18.

Dans 51 APV (2,5%), des infections uniques ou multiples par le génotype HPV-16 ont été trouvés, 11 APV (0,5%) avec des infections simples ou multiples à HPV-18 (à l'exclusion des co-infections avec HPV-16). Dans 142 APV (6,9%) des génotypes HPV non-16/18, ont été détectés

4.2.4-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Les 21 femmes avec HSIL + avaient un HR-HPV identifié sur leur PCC-Liq, tandis que

19 (90,5%) avaient également un HR-HPV détecté sur leur APV.

4.2.5-Difficultés ou inconfort :

Les femmes ont évalué l'APV comme étant pratique (97,1%), facile à utiliser (98,5%), et 62,8% ont préféré l'APV.

4.3-Etude suédoise [133]

4.3.1-Participation :

121 femmes ont été incluses dans l'étude, mais 12 femmes ont été exclues en raison de problèmes logistiques lors du transport des échantillons de la clinique au laboratoire. Une participante de plus a été exclue en raison d'un APV inadéquat. Au total, 108 femmes ont participé à l'étude.

4.3.2-Prévalence du HPV :

L'ADN de HR-HPV a été trouvé dans 65 des 108 APV testés (60%, IC95% [0,50-0,69]), tandis que le PCC-Liq a identifié HR-HPV dans 64 des 108 échantillons (59%, IC95% [0,49-0,69]).

4.3.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

La sensibilité des APV avec test HPV pour trouver HSIL était de 81% (IC 95% [67-95]) avec une spécificité de 49% (IC95% [37-60]), et la sensibilité des PCC-Liq avec test HPV pour trouver HSIL était de 90% (IC 95%: 80-100%) avec une spécificité de 53% (CI95% [42-65]).

4.4-Etude Haïtienne [136]

4.4.1-Participation :

Un total de 1845 femmes se sont inscrites à l'étude, L'analyse a porté sur les 1836 femmes pour lesquelles des données complètes étaient disponibles.

4.4.2-Prévalence du HPV :

Dans l'ensemble, 446 femmes (24,3%) étaient positives pour le HR-HPV et ont été référées pour des tests supplémentaires. Les APV ont permis d'obtenir un taux de détection plus élevé du HPV, avec 53 femmes positives sur leur PCC-Liq (11,9% des femmes positives) contre 105 (23,5%) sur leur APV. Parmi les femmes HPV positives, 288 (64,6%) ont été testées positifs par les deux méthodes. La concordance globale entre les PCC-Liq et les APV était de 91,4% (1678 sur 1836) avec une bonne concordance ($\kappa = 0,73$ [IC 95%: 0,69 - 0,77], $p < 0,001$).

4.4.3-Comparaison des résultats de la biopsie et du test HPV :

Un total de 75 femmes sur 446 à HR-HPV positives (16,8%) ne sont pas revenues pour le rendez-vous de suivi recommandé pour la colposcopie et la biopsie. Sur les 371 femmes restantes, 5 femmes ont été exclues de l'analyse, ce qui a donné un échantillon final de 366 femmes avec au moins un test HR-HPV positif qui ont subi une biopsie.

Dans l'ensemble, 25 femmes (5,6%) avaient des résultats normaux de biopsie, tandis que 165 (37,1%) avaient une dysplasie à la biopsie. Un total de 133 femmes (29,9%) avaient une CIN1, tandis que 32 (7,2%) avaient une CIN2.

La sensibilité des APV pour détecter les CIN2 était de 87,5% (IC 95% [84,1- 90,9]) comparativement à 96,9% (IC 95% [95,1- 98,7]) pour les PCC-Liq. La VPP (La valeur prédictive positive) des APV pour détecter les CIN2 était de 8,8% (IC 95% [5,9-11,7]) comparativement à 10,6% (IC 95% [7,4 -13,7]) pour les PCC-Liq.

La sensibilité des APV pour la détection des CIN1 était de 89,1% (IC 95% [85,9-92,3]) comparativement à 87,9% (IC 95% [84,5-91,2]) pour les PCC-Liq ($p = 0,75$). La VPP des APV pour la détection des CIN1 était de 46,2% (IC 95% [41,1-51,3]) comparativement à 49,5% (IC 95% [44,4 à 54,6]) pour les PCC-Liq. Les deux méthodes étaient très sensibles pour les CIN3, 18 sur 19 ayant été trouvées par les deux méthodes et le dernier cas par APV.

4.5-Essai MARCH [135]

4.5.1-Participation :

12 330 femmes ont été randomisées dans le groupe APV pour recherche de HR- HPV et 12 731 dans le groupe FCV pour la cytologie cervicale, 9202 femmes dans Le groupe APV

ont adhéré au protocole, tout comme 11 054 dans le groupe de FCV.

4.5.2- Prévalence du HPV :

La prévalence du HR-HPV était de 9,8% (IC 95% [9, 1-10,4]).

4.5.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Le taux des frottis anormaux était de 0,38% (IC 95% [0,23-0 ,45]). Le dépistage de HR-HPV a permis d'identifier 117,4 femmes avec CIN 2 ou pire pour 10 000 (95,2-139,5) comparativement à 34,4 femmes avec CIN 2 ou pire pour 10 000 (23,4-45,3) identifié par la cytologie.

La sensibilité relative du test HPV était 3,4 fois plus grande (2,4-4,9). De même, le test HPV a détecté 4, 2 fois plus (1,99-2) de lésions précancéreuses que la cytologie (30,4 pour 10 000 [19,1-41,7] contre 7,2 pour 10 000 [2,2-12, 3]). La VPP du test HPV pour détecter les CIN 2 ou pire était de 12,2% (9,9-14,5) contre 90,5% (61,7-100) pour la cytologie. Plus de cancers invasifs ont été trouvés dans le groupe HPV que dans le groupe cytologie.

4.6-Etude norvégienne [132]

4.6.1-Participation :

Au total, 953 femmes ont reçu le dossier d'étude, dont 310 (33%) ont renvoyé le consentement éclairé. La population étudiée recrutée était composée de 249 patientes présentant une lésion précancéreuse cervicale et 61 femmes présentant un carcinome ou une suspicion de carcinome. 78 patientes ont été exclues, laissant 232 patients avec des résultats des tests complets.

4.6.2-Prévalence du HPV :

208 femmes (90%) ont été testées positives au HR-HPV dans leur PCC-Liq. La positivité de HR-HPV dans les PCC-Liq était de 89% en utilisant le test Anyplex™, 86% en utilisant le test Cobas®, et 86% en utilisant le test Xpert®HPV. L'accord global entre le pinceau Evalyn®Brush d'APV et les PCC-Liq étaient de 94% ($\kappa = 0,68$) en utilisant le test Anyplex™, 91% ($\kappa = 0,64$) en utilisant le test Cobas®, et 91% ($\kappa = 0,66$) en utilisant le test Xpert®HPV. Le pinceau Evalyn®Brush a montré une concordance légèrement plus élevée avec les PCC-Liq que l'écouvillon floqué de Copan® pour tous les tests HPV.

4.6.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Le test Anyplex™ a détecté 93% des carcinomes et 96% des CIN3 lors de son utilisation sur les PCC-Liq. Les sensibilités absolues des tests Cobas® et Xpert®HPV sur les PCC-Liq pour détecter le carcinome invasif et CIN3 étaient proches de la sensibilité d'Anyplex™.

La sensibilité relative des 3 tests HPV en utilisant le pinceau d'APV Evalyn®Brush était non inférieure à celle des PCC-Liq pour tous les résultats de l'étude, alors que des sensibilités plus faibles ont été démontrées avec l'écouvillon floqué de Copan® pour les détecter les CIN3.

4.6.4-Difficulté ou inconfort :

Dans l'ensemble, les deux dispositifs ont été bien acceptés. L'APV était considéré comme facile, mais il était plus facile d'utiliser le pinceau Evalyn®Brush que l'écouvillon floqué de Copan® (95% contre 90%, P = 0,014). Dans l'ensemble, 87% des femmes ont déclaré que l'APV était plus pratique que de consulter un médecin.

4.7-Etude allemande [137]

4.7.1- Participation :

146 femmes ont été recrutées. L'analyse a porté sur les 136 femmes pour lesquelles des données complètes étaient disponibles.

4.7.2-Prévalence du HPV :

Le taux global de positivité du HR-HPV était de 55% (75/136) dans les PCC-Liq (échantillons de référence) avec la plupart des génotypes non HPV 16/18 détectés. Des infections multiples ont été trouvées dans 11 PCC-Liq.

Une très grande concordance des taux de réactivité de HR-HPV a été trouvée entre les APV et les échantillons de référence prélevés par le médecin (le pinceau Evalyn : 91,2% (kappa 0,822; IC95% [0,726 - .918]); le dispositif Qvintip: 89,0% (kappa 0,779; IC95% [0,674 - 0,885])).

4.7.3-Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Il y avait 34 CIN2, 14 CIN3 et un AIS parmi les 136 cas inclus. Tous les cas de CIN3 ont été détectés avec le pinceau Evalyn, un cas de CIN3 n'a pas été détecté avec le dispositif Qvintip.

Il y avait un taux de détection de plus de 90% pour CIN3 et de plus de 83% pour CIN2 avec les deux dispositifs d'APV. Il n'y avait pas de différence significative entre la sensibilité et la spécificité dans la détection de CIN2 + entre les PCC-Liq, le pinceau Evalyn et le dispositif Qvintip dans l'analyse per protocole.

4.7.4-Difficulté ou inconfort :

L'APV a été généralement considéré comme «facile» et non «inconfortable». La plupart des femmes (63%) étaient convaincues qu'elles étaient en mesure de recueillir un APV correct. Enfin, même si l'APV s'avérait aussi précis que le prélèvement réalisé par le clinicien, la plupart des femmes (64%) préféreraient le prélèvement réalisé par le clinicien à l'avenir.

4.8-Etude américaine (Boston) [131]

4.8.1-Participation :

47 femmes ont participé à l'étude.

4.8.2-Prévalence du HPV :

15 APV (31,9%) et 13 PCC-Liq (27,7%) présentaient un HR-HPV. En utilisant le PCC-Liq comme test de référence, l'APV avait une sensibilité de 84,6% (IC 95% [54,6-98,1]), une spécificité de 88,2% (IC 95% [72,6-96,7]), une VPP de 77,3% (IC 95% [44,9- 92,2]) et une VPN de 93,8% (IC 95% [79,2-99,2]).

4.8.3- Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Au total, 8 femmes avaient un FCV anormal (17,0%). Parmi 4 ASC-US, 3 étaient HR-HPV + sur le PCC-Liq (75,0%) et 3 étaient HR-HPV+ sur l'APV (75,0%). Parmi les 4 LSIL, 2 étaient HR-HPV + sur le PCC-Liq (50,0%) et 3 étaient HR-HPV + sur l'APV (75,0%).

4.8.4- Difficulté ou inconfort :

Parmi les femmes qui ont indiqué une préférence pour la méthode d'APV, 91,9% ont déclaré que les APV étaient plus privés, 86,8% les ont trouvés plus faciles, 74,2% les ont trouvés plus confortables, et 65,5% les préféraient au prélèvement cervical réalisé par le clinicien.

4.9-Etude française de Bouches-du-Rhône [127]

4.9.1-Participation :

9 334 femmes répondantes ont été divisées en deux groupes par tirage au sort .Le taux de participation au FCV était de 7,2 %, le taux de participation à l'APV au domicile était de 26,4% (p<0,001 ; IC 95 % [4,04-5,34]).

4.9.2-Prévalence du HPV :

Le taux de tests HPV positifs était de 6,3 % (IC 95 % [4,6-7,6]), Le taux d'HPV 16 était globalement de 46,6 % (IC 95 % [33,7- 59,3]).

La répartition des génotypes d'HR-HPV autres que 16 et 18 était la suivante : HPV 53 (n = 12), HPV 31 (n = 5), HPV 66 (n = 6), HPV 33 (n = 1), HPV 83 (n = 1), HPV 33+58 (n = 1). Le taux d'APV non interprétables était de 1,4% (IC 95 % [0,65-2,15]).

4.9.3- Comparaison des résultats des tests de cytologie et d'ADN HPV :

Le taux de frottis non interprétables était nul. Le taux de frottis d'interprétation limitée était de 4,1 %. Le taux de frottis anormaux était de 5,5 % (IC95 % [3-8]), il s'agit dans 16 cas sur 17 de lésions de type ASCUS ou bas grade.

Pour les 17 résultats anormaux de frottis, le suivi de 13 frottis anormaux a permis de confirmer trois lésions de haut grade : un CIN2 et deux CIN3.

Pour les 58 tests HR-HPV +, le suivi de 36 HR-HPV+ a permis de diagnostiquer dix lésions dont cinq de haut grade : une CIN2, quatre CIN3.

La différence des taux de détection de lésions de haut grade est en faveur de l'APV (p = 0,02) malgré un suivi plus incomplet que celui du frottis.

4.10-Etude canadienne [128]

4. 10.1-Participation :

Environ 49 femmes des Premières Nations ont accepté de participer à l'étude.

4. 10.2-Prévalence du HPV :

Dans l'ensemble, la prévalence du HPV était de 28,6% (14/49). Parmi huit cas positifs au HR-HPV examinés en utilisant la technologie Luminex, seulement quatre cas étaient positifs en utilisant la méthode HC2 moins sensible.

4. 10.3-Difficulté ou inconfort :

Pour l'acceptabilité de l'APV, 77,1% (37/48) ont trouvé l'APV facile, 16,7% (8/48) l'ont trouvé difficile. Par conséquent, 87,2% (41/47) ont indiqué leur volonté de participer à L'APV à l'avenir et 67 % (32/48) ont préféré l'APV plutôt qu'un prélèvement réalisé par professionnel de la santé.

5-Discussion

Plusieurs études ont évalué l'effet de l'envoi à domicile d'un kit d'APV en comparaison à des relances incitant à réaliser un FCV, malgré l'hétérogénéité des taux de participation selon les études, les stratégies par APV permettaient toujours d'augmenter la participation, quel que soit le contexte et le dispositif d'APV.

Les études montrent que l'APV est un moyen performant pour détecter une infection cervicale à HR-HPV en comparaison avec un prélèvement cervical réalisé par un clinicien. Ces résultats sont valables aussi bien pour un APV sec que pour un APV avec milieu de transport liquide [126].

La qualité des APV a été satisfaisante quel que soit l'âge, La qualité n'est pas non plus altérée par l'envoi postal au laboratoire. Les études mettant en évidence un haut niveau de concordance étaient toutes basées sur des tests HPV utilisant des techniques de PCR, Ainsi, si l'Hybrid Capture semble être une méthode de référence pour le dépistage primaire par test HPV sur des PCC-Liq, il semble préférable d'utiliser des tests ayant une sensibilité analytique plus élevée pour les APV.

La différence dans la prévalence plus élevée de HR-HPV dans les APV comparé aux échantillons prélevés par le médecin, peut être due à des infections aux HPV-HR situées dans le vagin et pas le col de l'utérus, mais peut néanmoins indiquer une femme à risque. D'autre part, la présence de HR-HPV seulement dans le prélèvement cervical pourrait indiquer que l'APV n'a pas atteint le col de l'utérus.

Il y a eu de nombreuses études évaluant la faisabilité et la performance de l'APV pour le dépistage de HR-HPV, mais seules quelques études ont comparé différents dispositifs d'APV les uns avec les autres. L'étude allemande comparative de deux dispositifs d'APV (le pinceau Evalyn®Brush et le dispositif Qvintip) montre une très bonne concordance des taux de positivité de HR-HPV entre le PCC-Liq et les deux dispositifs et un taux de détection de CIN3 supérieur à 90% avec les deux dispositifs [137]. L'étude norvégienne a montré une sensibilité inférieure du test HPV sur l'écouvillon floqué de Copan® comparé au pinceau Evalyn®Brush. Cela peut être dû à une concentration élevée de matériel cellulaire recueilli par les écouvillons floqués de Copan® lorsqu'ils sont mis en suspension dans 4,6 ml de milieu ThinPrep, car ils ont souvent donné un résultat concluant lorsque le test HPV a été répété sur des échantillons dilués [132].

Les échantillons prélevés à la maison peuvent être retardés avant d'atteindre le laboratoire pour diverses raisons. Dans l'étude norvégienne, la performance clinique des deux dispositifs d'APV n'était pas inférieure à celle du PCC-Liq lorsque les APV ont été traités dans les quatre semaines suivant le prélèvement. La sensibilité analytique et clinique du pinceau Evalyn®Brush était plus stable dans le temps, tandis que les retards avaient un effet notable sur la performance de l'écouvillon floqué de Copan®.

En effet, les études sur l'APV rapportent habituellement une bonne acceptabilité des APV. La seule limitation est l'incertitude sur la réalisation de l'APV correctement.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES



En conclusion, l'envoi à domicile d'un kit d'APV est une méthode innovante et efficace pour augmenter la participation au dépistage du CCU parmi les femmes non dépistées.

Certains pays, comme les Pays-Bas, considèrent que l'état des connaissances est maintenant suffisant pour commencer à utiliser l'APV dans le programme national de dépistage organisé afin d'augmenter la participation [126].

L'élaboration d'une stratégie par auto-prélèvement, nécessitera de choisir notamment le dispositif d'auto-prélèvement, le mode de transport (sec, liquide), le mode de remise (envoi au domicile, laboratoire, médecin généraliste, pharmacie,...), le type de test HPV et le test de triage (frottis, marqueurs moléculaires sur auto-prélèvement,...).Chacun de ces paramètres peut impacter la participation, la performance (sensibilité et spécificité), les aspects logistiques et le rapport coût-efficacité.

A ce jour, compte-tenu des données de la littérature, il nous semble qu'une stratégie basée sur un APV avec un dispositif de prélèvement peu coûteux de type écouvillon ou brosse, sans milieu de transport (sec), envoyé par voie postale au domicile des femmes non dépistées, avec un test HPV utilisant une méthode de PCR et triage par frottis serait un très bon compromis pour concilier participation, performance, aspects logistiques et rapport coût-efficacité. Une question clé à répondre dans les études plus larges sera comment mieux atteindre et fournir une éducation en matière de santé sexuelle aux femmes sous-évaluées.

Le rôle des chercheurs est maintenant de poursuivre les investigations afin d'optimiser chaque paramètre pour aboutir à une méthode d'auto-prélèvement la plus efficiente dans le cadre du dépistage du CCU. Les pistes de travail sont notamment l'amélioration de l'aspect des dispositifs d'auto-prélèvement pour les rendre encore plus acceptables et plus simples d'utilisation tout en maintenant un coût faible, la comparaison des différents tests HPV sur auto-prélèvement afin d'identifier les méthodes associant performance, haut niveau d'automatisation et coûts peu élevés, l'élaboration de nouvelles stratégies de triage permettant de convoquer le moins de femmes possible après un test HR-HPV positif tout en gardant un niveau de sensibilité élevé.

RESUMES



RESUME

Titre : Auto-prélèvement vaginal à domicile à la recherche de *papillomavirus humain* à haut risque

Auteur : ALAOUI MHAMMEDI Sabrina

Rapporteur : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Auto-prélèvement vaginal, Cancer du col de l'utérus, Dépistage, *Papillomavirus humain* à haut risque

Dans le monde, Le cancer du col de l'utérus (CCU) est le 4ème cancer le plus fréquent chez les femmes, avec environ 570 000 nouveaux cas et 311 000 nouveaux décès en 2018.

Le dépistage du cancer du col utérin par frottis cervico vaginal a diminué de manière spectaculaire l'incidence et la mortalité de ce cancer. Cependant ce dépistage, ne couvre pas la totalité de la population cible. La participation au dépistage de ce cancer reste insuffisante dans de nombreux pays.

La persistance d'une infection à *papillomavirus humain* à haut risque (HR-HPV) est le facteur essentiel de survenue du CCU. Une alternative pour augmenter la couverture du dépistage est de proposer aux femmes un auto-prélèvement vaginal, puis un test de détection des HR-HPV.

De nombreuses études internationales, ont validé cette approche et ont montré sa bonne sensibilité et spécificité comparativement au frottis cervico-vaginal pour la détection des lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses.

Ce travail est une revue de littérature qui fait le point sur les aspects méthodologiques de l'auto-prélèvement vaginal avec test HPV, sur les modalités de son organisation, sa performance diagnostique pour la détection des infections virales à HR-HPV en comparaison au frottis cervico-vaginal, et sur la place que pourrait avoir ce test dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin.

SUMMARY

Title: Home vaginal self-sampling for testing of high-risk *human papillomavirus*

Author: ALAOUI MHAMMEDI Sabrine

Reporter: Pr. SEKHSOKH Yassine

Keywords: Vaginal self-sampling, Cervical cancer, Screening, High-risk human *papillomavirus*

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide, with an estimated 570,000 new cases and 311,000 deaths in 2018.

Cytology-based screening has been associated with a major reduction in both, the incidence of the disease and related mortality. However, coverage of the screening remains insufficient in many countries.

Persistent infection with a high-risk type of human *papillomavirus* (HR-HPV) is a necessary cause of cervical cancer. HPV testing based on self-sampling may be a good alternative to increase screening participation.

Numerous international studies have validated this approach and have shown its good sensitivity and specificity compared to the Pap smear for the detection of precancerous and cancerous cervical lesions.

This work is a review of the literature which takes stock of the methodological aspects of vaginal self-sampling with HPV test, of the methods of its organization, its diagnostic performance for the detection of viral infections with HR-HPV in comparison to the Pap smear and on the place that this test could have in the context of cervical cancer screening.

ملخص

العنوان: أخذ العينات الذاتية المهبلية للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة

من طرف: العلوي المحمدي صبرين

المشرف: أستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: أخذ العينات الذاتية من المهبل، سرطان عنق الرحم، الفحص، فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة

على الصعيد العالمي، يحتل سرطان عنق الرحم المرتبة الرابعة بين أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بين النساء، مع ما يقرب من 570.000 حالة جديدة و 311.000 حالة وفاة جديدة في عام 2018

أدى فحص سرطان عنق الرحم عن طريق مسحة عنق الرحم إلى إنقاص نسب الإصابات والوفيات من سرطان عنق الرحم بشكل كبير. ومع ذلك، فإن هذا الفحص لا يغطي السكان المستهدفين بالكامل. تظل المشاركة في فحص هذا السرطان غير كافية في العديد من البلدان.

الإصابة المستمرة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة هو المسبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم. يتمثل أحد البدائل لزيادة تغطية الفحص في دعوة النساء لتقديم عينات ذاتية من المهبل لاختبار فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة.

أثبتت العديد من الدراسات الدولية صحة هذا النهج وأظهرت حساسيته وخصوصياته الجيدة مقارنة بمسحة عنق الرحم المهبلية للكشف عن آفات عنق الرحم السرطانية.

هذا العمل عبارة عن مراجعة للأدبيات التي تقيس الجوانب المنهجية لأخذ العينات الذاتية المهبلية مع اختبار فيروس الورم الحليمي البشري ، وطرق تنظيمها ، وأدائها التشخيصي للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة مقارنة بلطاخة عنق الرحم والمكانة التي يمكن أن يحتويها هذا الاختبار في سياق فحص سرطان عنق الرحم.

ANNEXES



Annexe 1 : Compte-rendu cytologique (système Bethesda 2001)

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis* ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un herpès simplex ;
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.
- Anomalies des cellules malpighiennes :**
 - atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
 - lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant koilocytes/dysplasie légère/CIN 1 ;
 - lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
 - carcinome malpighien.
- Anomalies des cellules glandulaires :**
 - atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
 - atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (*Not Other Specified*) ;
 - adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
 - adénocarcinome.
- Autres (liste non limitative) :**
 - cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Site Internet : <<http://bethesda2001.cancer.gov>>

Annexe 2 : Classification FIGO

Stade I : Carcinome strictement limité au col utérin.

- **Stade IA :** Cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion est limitée à l'invasion stromale ≤ 5 mm en profondeur et ≤ 7 mm en largeur.
- **Stade IA1:** L'invasion du stroma
- **Stade IA2:** L'invasion du stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur
- **Stade IB:** Lésions macroscopiquement visibles, limitées au col.
- **Stade IB1:** Lésions cliniques ≤ 4 cm.
- **Stade IB2:** Lésions cliniques > 4 cm.

Stade II : Tumeur étendue au-delà du col utérin, mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin (moins de ses deux tiers supérieurs).

- **Stade IIA :** Atteinte du tiers supérieur du vagin sans atteinte des paramètres.
- **Stade IIB :** Extension partielle de l'un ou des deux paramètres, avec ou sans atteinte du tiers supérieurs du vagin.

Stade III : Tumeur étendue à la paroi pelvienne et/ou atteinte du tiers inférieur du vagin.

- **Stade IIIA:** Pas d'extension à la paroi pelvienne, mais atteinte du tiers inférieur.
- **Stade IIIB:** Extension à la paroi pelvienne, hydronéphrose ou rein muet.

Stade IV : Tumeur étendue au-delà du petit bassin avec extension aux viscères pelviens (vessie et/ou du rectum).

- **Stade IVA:** Extension de la tumeur aux organes pelviens adjacents.
- **Stade IVB:** Extension aux organes distants.

La classification définitive peut être modifiée par l'exploration chirurgicale qui précise l'extension réelle de la maladie, notamment l'envahissement ganglionnaire.

Annexe 3 : notice APACHE-1

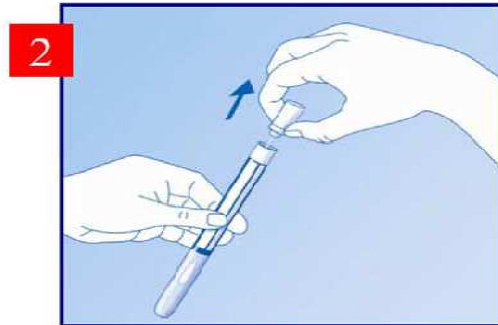


Notice pour l'auto-prélèvement vaginal **n°1**

Ouvrir l'enveloppe n°1



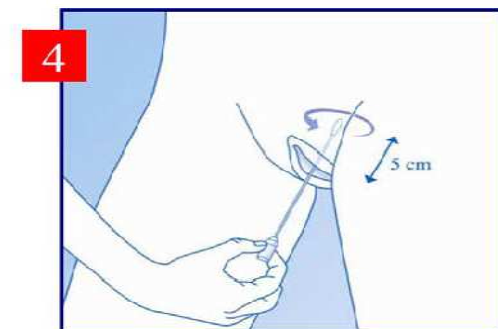
Vous disposez d'un tube contenant un coton-tige



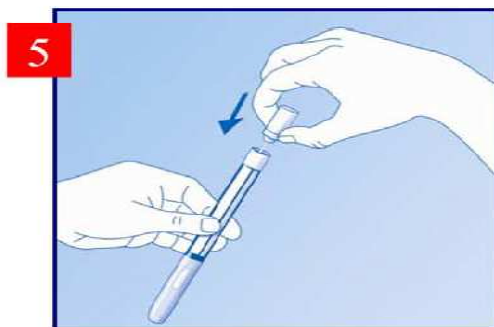
Ouvrir le tube



Introduire le coton-tige dans le **vagin**



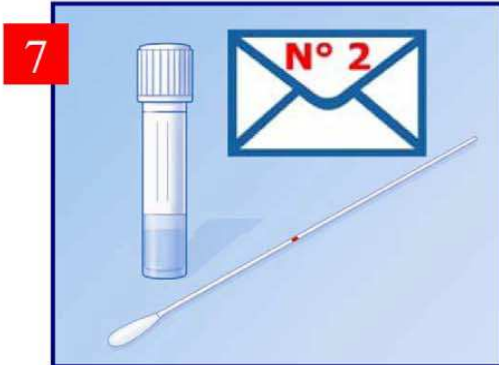
Tourner **3 fois** le coton-tige dans le vagin, puis retirer le coton-tige



Remettre le coton-tige dans le tube

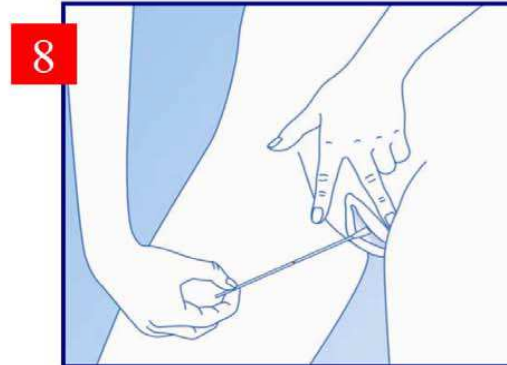


10.1.7 rev 09



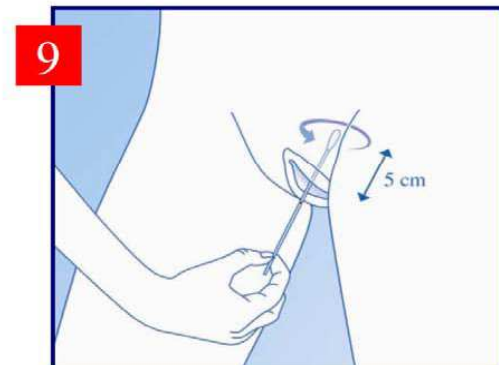
7

Vous disposez d'un coton-tige et d'un tube contenant du liquide



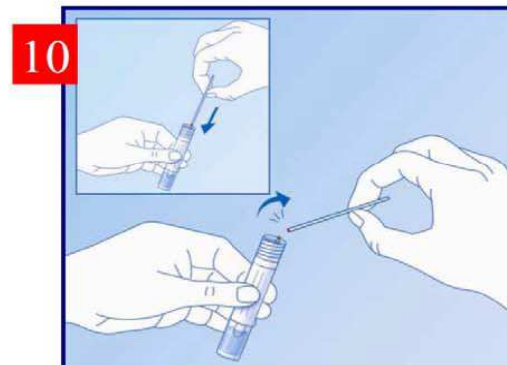
8

Introduire le coton-tige dans le **vagin**



9

Tourner **3 fois** le coton-tige dans le vagin, puis retirer le coton-tige



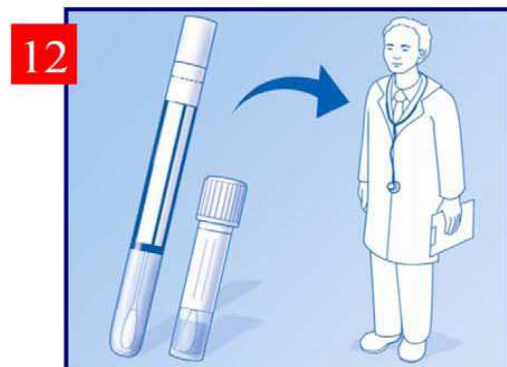
10

Introduire le coton-tige dans le tube, puis **casser** le coton-tige



11

Fermer le tube



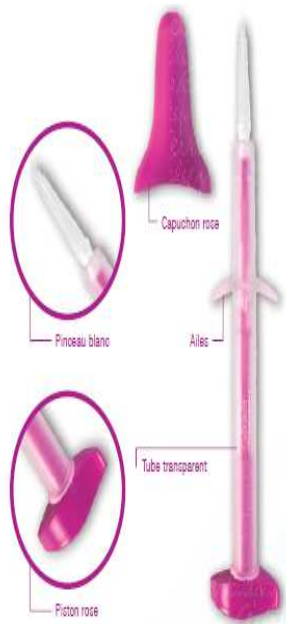
12

Donner les **2 tubes** au médecin

V2.1.7-avr-09

Nous vous remercions de votre participation

Annexe 4 : Dispositifs d'auto-prélèvement vaginal



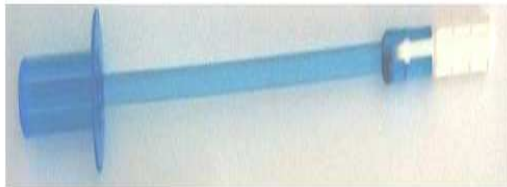
Le pinceau Evalyn® rush



Écouvillon sec en nylon floqué de Copan®



Écouvillon en nylon floqué de Copan® avec milieu de transport



Dispositif Qvintip®



Écouvillon standard sec à embout en polyester de Copan®



**BIOBLOGRAPHIE ET
WEBLOGRAPHIE**

- [1] **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394–424.
- [2] **ICO/IARC.** Human Papillomavirus and related diseases report in Morocco. Information centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Summ Rep* 2019.
- [3] **WHO/IARC.** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90 Human Papillomavirus. IARC; 2007.
- [4] **WHO/IARC.** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents. IARC; 2012.
- [5] **Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.** Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621–32.pmf.
- [6] **Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z.** Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PloS Med* 2008; 17(5(6)):e132.
- [7] **Hamers F, Dupont N, Beltzer N.** Population-based organized cervical cancer screening pilot program in France. *Eur J Cancer Prev* 2017.
- [8] **ALSC.** Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l’utérus. Royaume du Maroc, ministère de la santé ; 2011.
- [9] **Ronco G, Dillner J, Elfström K, et al.** Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European 91 randomized controlled trials. *Lancet* 2014 ; 383(9916) :524-32.
- [10] Rédacteurs du EID, « Etymologia : Papillomavirus », *Emerg Infect Dis* [Internet], vol. 20, no 5, mai 2014.
- [11] **DE Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H.** 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324, 17-27.
- [12] **Schlegel R.** Papillomaviruses and human cancer. *Semin Virol.*1990 ; 1 :297-306.
- [13] **Segondy M.**Classification des papillomavirus (HPV). *La Revue Francophone des Laboratoires.*2008 ;405 :23-5.
- [14] [Http : //www.jle.com/e- docs/00/04/57/22/article.phtml?fichier=images](http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/22/article.phtml?fichier=images)
- [15] [Http : //ccr.cancer.gov/staff/gallery.asp?profileid=5921](http://ccr.cancer.gov/staff/gallery.asp?profileid=5921)

[16] **Denis F, Hanz S, Alain S.** Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008 ; 36 : 430–440.

[17] **Agius G.** Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. Communication personnelle. 2006.

[18] **Tommasino M.** The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014 Jun;26:13–21.

[19] **ENS.Jolly S, Pinon P, Ottmann M, A C.** La famille des Papillomaviridae : tropisme cellulaire et cycle de réplication.

[Http ://biologie.enslyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3C1_Papilloma_Replic_Tropisme.b.xml](http://biologie.enslyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3C1_Papilloma_Replic_Tropisme.b.xml), consulté le 23 juin 2010.

[20] **Mougin C, Dalstein V.** Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Biotribune.*2004 ;9 :16-8.

[21] **Douvier S.** HPV : Les vaccinations.

[Http : //www.femmeetenfant.net/pages/ fichiers/congres/gilly/samedi/hpv-vaccinations.pdf](http://www.femmeetenfant.net/pages/fichiers/congres/gilly/samedi/hpv-vaccinations.pdf), consulté le 8 septembre 2010.

[22] **Denis F, Hanz S, Alain S.** Clairance, persistance et récurrence de l'infection à papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 ; 36 :430-40.

[23] **Mougin C, Dalstein V.** Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Biotribune.*2004 ; 9 :16-8.

[24] **Simon P, Noel J.** L'infection du col utérin par le papillomavirus humain. Réalités en Gynécologie-Obstétrique.2007 ; 22 :1-5.

[25] **Parkin DM, Bray F, Ferlay J et Pisani P.** Global cancer statistics, 2002. *CA: A cancer journal for clinicians.* 2005. 55; 2: 74-108.

[26] **Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S et al.** Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005. 366 ; 9490 : 991-8.

[27] **Munoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine.* N. Engl. J. Med. 2003. 348 ; 6 : 518-27.

- [28] **Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C.** Papillomavirus humain : comment ai-je attrapé ça ? *Gynecol Obstét Fertil.*2010;38:199- 204.
- [29] **Winer R, Lee S, Hughes J, Adam D, Kiviat N, Koutsky L.** Genital human papillomavirus infection:incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003; 157:218-26.
- [30] **Moscicki A.** Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolescent Health.* 2005 ; 37 :S3-9.
- [31] **Simon P, Noel J.** L'infection du col utérin par le papillomavirus humain. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique.*2007 ; 22 :1-5.
- [32] **Winer R, Hughes J, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Holmes K, et al.** Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006;354:2645-54.
- [33] **Worda C, Huber A, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, et al.** Prevalence of cervical and intrauterine human Papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig.*2005 ; 12 :440-4.
- [34] **Riethmuller D, Mougín C.** Transmission maternofoetale des human Papillomavirus. Paris : Vigot ; 2008.
- [35] **Mougín C, Dalstein V.** Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Biotribune.*2004 ; 9 :16-8.
- [36] **Riethmuller D, Schaal J, Mougín C.** Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstét Fertil.*2002 ; 30 :139-46.
- [37] **Aaron A, Tobian A, Serwadda D, Quinn T.** La circoncision protège également contre l'herpès et le HPV. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009 ; 413 :19.
- [38] **Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N, Meijer C, Shah K, De Sanjose S, et al.** Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346:1105-12.
- [39] **Mougín C, Humbley O, Gay C, Riethmuller D.** Papillomavirus humains, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *J GynecolObstetBiolReprod.* 1999 ; 29 : 13-20.
- [40] **Mougín C, Nicolier M, Decrion-Barthod A.** HPV et cancers : mécanismes de l'oncogénèse. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008 ; 405 :35-42.
- [41] **Park J, Hwang E, Park S.** Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. *Gynecol Oncol.*1997;65:121-9.

- [42] **Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K.** Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol.* 2004 Jan 11;78(21):11451–60.
- [43] 123bio.net.Les papillomavirus et la régulation de la transcription. [Http ://www.123bio.net/revues/ibouallaga/12.html](http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/12.html), consulté le 27 aout 2009.
- [44] **Mathevet P.** Papillomavirus humains et lésions précancéreuses du col utérin : implication de p53, Rb, cycline D1, PCNA, R-EGF, ras. [Th D Med]. :Lyon 1 ;2002.
- [45] **ENS.Delloye C, Gautier E, Ottmann M, Corbin A.** Oncogénèse médiée par les Papillomavirus.
- [Http : //biologie.ens-lyon.fr/ ressources/virologie/ papillomaviridae/ XML/db/ bio/viro/ metadata/ LOM_V05_3D1_Papilloma_Oncogenese.b.xml](http://biologie.ens-lyon.fr/ressources/virologie/papillomaviridae/XML/db/bio/viro/metadata/LOM_V05_3D1_Papilloma_Oncogenese.b.xml), consulté le 5 aout 2009.
- [46] **Cubie HA.** Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology.* 2013 Oct;445(1–2):21–34.
- [47] **Laurence Ollier, Valérie Giordanengo.** Méthodes de détection et d'identification des HPV. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2008 sept/oct ;(405) :51-55.
- [48] **Bergeron C, Jennel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G.** Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia, *Obstet. Gynecol.* 95 (2000) 821-827.
- [49] **Clavel C, Bory J.P, Rihet S, Masure M, Duval-Binninger I, Putaud I et al.** Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions, *Int. J. Cancer* 75 (1998) 525-528.
- [50] **Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP et al.** Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction, *Diagn Mol. Pathol.* 8 (1999) 157-164.
- [51] **Clavel C, Rihet S, Masure M, Chypre C, Boulanger J.C, Quereux C et al.** DNA-EIA to detect high and low risk HPV genotypes in cervical lesions with E6/E7 primer mediated multiplex PCR, *J. Clin.Pathol.* 51 (1998) 38-43.
- [52] **Nindl I, Lotz B, Kuhne-Heid R, Endisch U, Schneider A.** Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non-radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay, *J. Clin. Pathol.* 52 (1999) 17-22.
- [53] **Coutlée F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N et al.** Use of PGM1 primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples, *J. Clin. Microbiol.* 40 (2002) 902-907.

- [54] **Husnjak K, Grce M, Magdic L, Pavelic K.** Comparison of five different polymerase chain reaction methods for detection of human papillomavirus in cervical cell specimens, *J. Virol. Methods* 88 (2000)125-134.
- [55] **Qu W, Jiang G, Cruz Y, Chang CJ, Ho GY, Klein RS, Burk RD.** PCR detection of human papillomavirus: comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems, *J. Clin. Microbiol.* 35(1997) 1304-1310.
- [56] **Feoli-Fonseca JC, Oigny LL, Filion M, Brochu P, Simard P, Russo PA et al.** A two-tier polymerase chain reaction direct sequencing method for detecting and typing human papillomaviruses in pathological specimens, *Diagn. Mol. Pathol.* 7(1998) 317-323.
- [57] **Lee SH, Vigliotti VS, Vigliotti JS, Pappu S.** Routine human papillomavirus genotyping by DNA sequencing in community hospital laboratories, *Infect. Agent Cancer* 2 (2007) 11.
- [58] **Gravitt PE, Peyton CL, Apple RJ, Wheeler CM.** Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single-hybridization, reverse line blot detection method, *J. Clin. Microbiol.* 36) (1998) 3020-3027.
- [59] **Van Doorn L.J, Quint W, Kleter B, Molijn A, Colau B, Martin M.T et al.** Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGMY line blot assay and the SPF(10) line probe assay, *J. Clin. Microbiol.* 40 (2002) 979-983.
- [60] **Woo, YL, Damay, I, Stanley M, Crawford R, Sterling J.** The use of HPV linear array assay for multiple HPV typing on archival frozen tissues and DNA specimens, *J. Virol. Methods* 142 (2007) 226-230.
- [61] **Didelot-Rousseau MN, Courgnaud V, Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, Mayaud Pet al.** Comparison of INNO-LiPA HPV Genotyping V2 with PCR product subcloning and sequencing for identification of genital human papillomavirus genotypes in African women, *J. Virol. Methods* 135 (2006) 181-185.
- [62] **Albrecht V, Chevallier A, Magnone V, Barbry P, Vandebos F, Bongain A et al.** Easy and fast detection and genotyping of high-risk human papillomavirus by dedicated DNA microarrays, *J. Virol. Methods* 137 (2006) 236-244.
- [63] **Hwang TS, Jeong JK, Park M, Han HS, Choi HK, Park TS.** Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray, *Gynecol. Oncol.* 90 (2003) 51-56.
- [64] **Lee SA, Kang D, Seo SS, Jeong JK, Yoo KY, Jeon YT et al.** Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA Chip, *Cancer Lett.* 198 (2003) 187-192.
- [65] **Oh Y, Bae S.M, Kim YW, Choi HS, Nam GH, Han SJ et al.** Polymerase chain reaction based fluorescent Luminex assay to detect the presence of human papillomavirus types, *Cancer Sci.* 98 (2007) 549-554.

- [66] **Fontaine J, Gravitt P, Duh LM, Lefevre J, Pourreaux K, Hankins C et al.** High level of correlation of human papillomavirus-16 DNA viral load estimates generated by three real-time PCR assays applied on genital specimens, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14 (2005) 2200-2207.
- [67] **Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A et al.** High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease, *Int. J. Cancer* 121 (2007) 2787-2793.
- [68] **Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S et al.** Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer, *Lancet* 360. (2002) 228-229.
- [69] **Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB et al.** Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas, *J. Clin. Microbiol.* 44 (2006) 1310-1317.
- [70] **Molden T, Kraus I, Skomedal H, Nordstrom T, Karlsen F.** PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 Mrna from carcinogenic human papillomaviruses, *J. Virol. Methods* 142) (2007) 204-212.
- [71] <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/papillomavirus-humain-cancers/traitement-hpv.htm>
- [72] **Sandrine Beaudin Christine Montixi Marianne Naspetti.** Virus HPV, cancer et immunité.2016.
- [73] **Schiller JT, Day PM, Kines RC.** Current understanding of the mechanism of HPV infection. *GynecolOncol.* 2010Jun ;118(1 Suppl) :S12–7.
- [74] **H Bretagne, V Jooste , D Guenat et al.** Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine. *JGynecolObstet Hum Reprod* 2018; 47:525-531.
- [75] **Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, et al.** Group I.H.P.S.S. Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jan 2;15(2):326–33.
- [76] **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2018: GLOBOCAN 2018. *Int J Cancer* 2018;127(12):2893-917.
- [77] <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/504-morocco-fact-sheets.pdf>.

- [78] **Stanley M.** HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer.* 2010 Oct 20;5:19.
- [79] **Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, et al.** Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Apr2;100(7):513–7.
- [80] **Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L.** Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.*2006 Aug 21;24, Supplement 3:S1–10.
- [81] **Denis F, Hanz S, Alain S.** Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. *GynecolObstetFertil.* 2008Apr;36(4):430–40.
- [82] **Apple RJ, Erlich HA, Klitz W, Manos MM, et al.** HLA DR–DQ associations with cervical carcinoma show papillomavirus–type specificity. *Nature Genetics.*1994 Feb;6(2):157–62.
- [83] **Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, et al.** Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2013 Mar;208(3):184.e1-184.e11.
- [84] **Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Levin L, Crowley-Nowick PA, Wilson CM.** Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. *Arch PediatrAdolesc Med.* 2000 Feb;154(2):127–34.
- [85] **Bosch FX, de Sanjose S.** The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.*2007;23(4):213–27.
- [86] **Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S,** International Agency for Research on Cancer. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002 Mar 30 ;359(9312) :1085–92.
- [87] OMS. Chapitre 2 : Anatomie du pelvis féminin et histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. In :la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Genève ; OMS :2007.p27-44.
- [88] **Sellors JW, Sankaranarayanan R.** Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales : manuel à l'usage des débutants. Lyon. IARC. 2004. 142 p. ISBN : 92-832-0414-X.
- [89] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.

http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf, consulté le 4 août 2009.

[90] **Ostor AG**. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186-92.

[91] **Segondy M**. Classification des papillomavirus (HPV). *La Revue Francophone des Laboratoires*. 2008;405:23-5.

[92] **Boulangier J, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, et al**. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35:764-71.

[93] **Gompel C**. Chapitre 5: Evolution des idées concernant la classification des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. In : Gompel C. *Dépistage du cancer du col utérin*. Paris; Maloine : 2005.p27-35.

[94] **Reagan J, Seidemann I, Saeacusa Y**. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953;6(2):224-34.

[95] **Richart RM**. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gyn*. 1968; 5: 748-84.

[96] conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. *J.Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*, 1990, 19,5 bis,7-16.

[97] **Tavassoli F, Devilee P**. *Tumours of the breast and female genital organs*. Lyon; IARC Press: 2003.

[98] Commission on Chronic Illness. *Chronic illness in the United States: Volume I. Prevention of chronic illness*. Cambridge, Mass. Harvard University Press 1957; I: p.45.

[99] **Wilson JM, Jungner YG**. *Principles and practice of screening for disease*. Public Health Papers Geneva: World Health Organisation 1968; 34.

[100] **Papanicolaou GN, Traut HF**. *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear*. New York, The Commonwealth Fund 1943.

[101] Haute Autorité de santé. In: *Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. Paris: HAS; 2010. p. 1-256.

[102] **J.-J. Baldauf, M. Fender, C. Youssef Azer Akladios, M. Velten.** Le dépistage précoce du cancer du col est-il justifié ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39(2011) 358–363. Elsevier Masson. Tous droits réservés.

[103] **Gompel C.** Chapitre 7: Recommandations pour une pratique clinique appropriée concernant le frottis du col de l'utérus. In : Gompel, C. *Dépistage du cancer du col utérin.* Paris; Maloine: 2005.

[104] CNGOF. Conclusions sur les recommandations pour la pratique clinique lors des 31e journées nationales 2007.

[Http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_prev-K-col2007.pdf), consulté le 20 octobre 2009.

[105] **Broadstock M.** Liquid-based cytology - An alternative international view. *Cytopathology.* 2001;12:141-3.

[106] **Riethmuller D, Ramanah R, Pretet J, Mougin C.** Intégration du test HPV dans le dépistage primaire ?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37S:S139-51.

[107] **Monsonego J.** EUROGIN 2010 : feuille de route pour la prévention du cancer du col de l'utérus. *Journal de Gynécologie Obstétrique et fertilité* 2011 ; 39 : 462-467

[108] **Sankaranarayanan R ; Weley Ramani S.** Guide Pratique pour le Dépistage Visuel des Néoplasies Cervicales. Publication du CIRC N°41. IARC Press. Lyon, 2005.

[109] Circulaire ministérielle N° 142/DP/00 du 20 septembre 2010 : portant généralisation du Programme National de détection précoce de cancers du sein et du col de l'utérus, dans toutes les structures nationales.

[110] guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus EDITION 2011

Page 36-37.

[111] ANAES. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV)

dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. 2004.

[112] **Monsonego J.** (2007) prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, Springer. Paris. France.

[113] *Journal of virology* ; July 2013 Volume 87 Number 13.

[114] **Riethmuller D, Ramanah R, Pretet JL, Mougin C.** (2008) Integrating HPV testing for primary screening ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* ; 37:S139-51.

[115] **Bulkmans N, Berkhof J, Rozendaal L, et al.** Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a

randomised controlled implementation trial. *The Lancet* 2007; 370: 1764–72.

[116] **Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al.** Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1579–88.

[117] **Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al.** Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer* 2006;119:1095-101.

[118] **Wacogne A.** La prévention en matière de santé chez les personnes en situation de précarité : attitudes face aux campagnes et aux messages préventifs. Mémoire d'administration économique et sociale. Arcades, 2002.

[119] **Paskett ED, Rushing J, R D'Agostino Jr, Tatum C, Velez R.** Cancer screening behaviors of low-income women: the impact of race. *Women's Health* 1997 ; 3 : 203-26.

[120] **Bhatla N, Moda N.** The clinical utility of HPV DNA testing in cervical cancer screening, *Strategies. Indian Journal of Medical Research* 2009;130:261-265.

[121] **CE Schmeink, RL Bekkers, LF Massuger, WJ Melchers:** The potential role of self-sampling for high-risk human papillomavirus detection in cervical cancer screening, *Rev. Med. Virol.* 21 (2011) 139–153.

[122] **EJ Nelson, BR Maynard, T Loux, J Fatla, R Gordon, LD Arnold,** The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and metaanalysis, *Sex. Transm. Infect.* 93 (2017) 56–61.

[123] **P Petignat, DL Faltin, I Bruchim, MR Tramer, EL Franco, F Coutlée,** Are selfcollected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis, *Gynecol.Oncol.* 105 (2007) 530–535.

[124] **J Cuzick, M Arbyn, R Sankaranarayanan, V Tsu, G Ronco, MH Mayrand, et al.** Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries, *Vaccine* 26 (Suppl. 10) (2008) K29–41.

[125] **Morrison EA, Goldberg GL, Hagan RJ, Kadish AS, Burk RD.** Self-administered home cervicovaginal lavage: a novel tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections. *Am J ObstetGynecol*1992; 167: 104–7.

[126] **Haguenoer K, Giraudeau B, Gaudy-Graffin C, de Pinieux I, et al.** (2014). Accuracy of dry vaginal self-sampling for detecting high-risk human papillomavirus infection in cervical cancer screening: A cross-sectional study. *Gynecologic Oncology*, 134(2), 302–308. Doi : 10.1016 /j. ygyno. 2014 .05. 026

- [127] **Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H.** L'auto-prélèvement vaginal à domicile pour recherche de papillomavirus à haut risque. Campagne expérimentale du département des Bouches-du-Rhône. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 723-731. Doi : 10.1684/bdc.2011.1388.
- [128] **Zehbe I, Moeller H, Severini A, et al.** Feasibility of self-sampling and human papillomavirus testing for cervical cancer screening in First Nation women from Northwest Ontario, Canada: a pilot study. *BMJ Open* 2011;1:e000030. doi:10.1136/bmjopen-2010-000030.
- [129] **Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger LFAG, et al.**(2017). High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: Results of the VERA study. *Preventive Medicine*, 101(), 96–101. doi: 10.1016/j.ypmed .2017.05.021
- [130] **Winer, Rachel L, Tiro, Jasmin A, et al.** (2017). Rationale and design of the HOME trial: A pragmatic randomized controlled trial of home-based human papillomavirus (HPV) self-sampling for increasing cervical cancer screening uptake and effectiveness in a U.S. healthcare system. *Contemporary Clinical Trials*, (), S155171441 7304536–. doi:10.1016/j.cct.2017.11.004
- [131] **Harvey, Lara FB, Averbach, Sarah H, et al.** (2016). Self-collection of vaginal swabs for human papillomavirus screening among women in temporary residential programs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(4), 546–547. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.036
- [132] **Leinonen, Maarit K, Schee, Kristina, et al** (2018). Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: A methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *Journal of Clinical Virology*, 99-100(), 22–30. doi:10.1016/j.jcv.2017.12.008
- [133] **Lotten Darlin, Christer Borgfeldt, Ola Forslund, Emir Hénic, et al.** (2013). Vaginal self-sampling without preservative for human papillomavirus testing shows good sensitivity. , 56(1), –. doi:10.1016/j.jcv.2012.09.002
- [134] **Ogilvie, Gina S, Mitchell, Sheona, et al.** (2013). Results of a community-based cervical cancer screening pilot project using human papillomavirus self-sampling in Kampala, Uganda. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 122(2),118–123. doi:10.1016/j.ijgo.2013.03.019
- [135] **Eduardo Lazcano-Ponce, Attila Tibor Lorincz, Aurelio Cruz-Valdez, Jorge Salmerón, et al** (2011). Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. , 378(9806), 0–1873. doi:10.1016/s0140-6736(11)61522-5

[136] **Boggan, Joel C, Walmer, David K, Henderson, et al.** (2015). Vaginal Self-Sampling for Human Papillomavirus Infection as a Primary Cervical Cancer Screening Tool in a Haitian Population. *Sexually Transmitted Diseases*, 42(11), 655–659. doi:10.1097/olq.0000000000000345

[137] **Jentschke M, Chen K, Arbyn M, Hertel B, Noskowitz M, et al.** (2016). Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, (), S1386653216301512–. doi:10.1016/j.jcv.2016.06.016

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 138

سنة: 2021

أخذ العينات الذاتية المصلية للكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

الآنسة : العلوي المحمدي صبرين

المزادة في 10 دجنبر 1992 بالعرائش

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: أخذ العينات الذاتية من المهبل، سرطان عنق الرحم، الفحص، فيروس الورم الحليمي
البشري عالي الخطورة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد: ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد: ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد: أحمد كوزي أستاذ في طب الأطفال
	السيدة: مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية