



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

Année 2021

Thèse N° 257

Étude de la corrélation cytologique des génotypes du Papillome virus humain circulant chez les femmes au Maroc

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/12/2021

PAR

Mlle. Sara LALOULY

Née Le 13/05/1995 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Papillome virus humain – Génotypes – Cytologie

JURY

M. L. BOUKHANNI

PRESIDENT

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

M. S. ZOUHAIR

RAPPORTEUR

Professeur de Microbiologie-Virologie

Mme. L. ARSALANE

JUGE

Professeur de Microbiologie-Virologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا
عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ

سورة البقرة- الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie– réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato– orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie– réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino–laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino–laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie– réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie

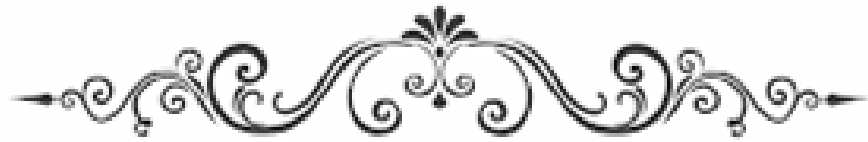
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie– embyologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro–entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto–rhino–laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie–virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie

BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie–patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie–réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie–réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SALLAHI Hicham	Traumatologie– orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie–mycologie
EL GAMRANI Younes	Gastro–entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio–vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DEDICACES



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

Marcel Proust.

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

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut..
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...*

Je dédie cette thèse...

A Mes très chers Parents : Zhangli et Abdessalam

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

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

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

A Ma chère sœur : Mounia

A tous les moments d'enfance passés avec toi, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes amis : Sophía Abdel illah, Majda Mansouri, Saloua Kanazy, Kenza lamouasni, Chaynaz Rachid, Youssef Bighouab, Ilyas El yazidi, Marouane Lamhani, Anas Kandil

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A Docteur Imane Boujúguenna :

Je vous remerci infiniment pour votre soutien, vos conseils judicieux et votre aide précieuse que vous m'avez apporté à chaque moment. Merci infiniment.

Aux internes de la 19 ème promotion : Bouhdoud, Sbíhí, El Attar, Hamdaoui, Elouardi, Hakím, Kabbaj, Nehame, Ztati, Arabí, Minoumi, Boumehdí, Cherkí, Ouazzani-touhami, Rochd, Lemkhoudem, Ouaziz, Hassani, Hamdane, Oumaíouf, Hazmiri, Afryad, Aít Elkíhal, Akrim, Alaoui, Amalguoussi, Amarai, El kaddouri, Youbi, Chadbellah, Kíal, Mansar, Almagoussi, Yassine, Youbi, Laalou, Jouahri, Katif, Barakate, Malhabí, Majhouf, Boulamaat, Ousalm, Amou, Moumen, Touílíte, Oumloul, Idam, Nafidi, El fathi ...

Ensemble nous avons traversé le meilleur comme le pire pendant cette rude épreuve que fut l'internat. Grâce à vous je n'en garde que le meilleur. Je vous souhaite du succès, du bonheur et surtout une bonne santé.

A tous mes collègues de l'association de médecins internes de MARRAKECH, c'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous. A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration travail



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr. L. BOUKHANNI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. S. ZOUHAIR

Permettez-moi de vous remercier du fin fond de mon cœur pour la bienveillance, la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail. Travailler sous votre direction était un réel honneur. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et votre intarissable bonté m'inspirent beaucoup d'admiration et de respect. Vous êtes un exemple à suivre. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance les plus sincères.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE :

Pr. ARSALANE

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

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

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



TABLEAUX ET FIGURES



Liste des tableaux :

Tableau I	: Photos de lames de FCU sous microscope optique.
Tableau II	: Répartition du nombre total selon les tranches d'âge.
Tableau III	: Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique.
Tableau IV	: Répartition des patientes selon l'utilisation de la contraception orale.
Tableau V	: Répartition des femmes selon le tabagisme.
Tableau VI	: Répartition des participantes selon la parité.
Tableau VII	: Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.
Tableau VIII	: Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale.
Tableau IX	: Répartition des patientes selon la présence d'ATCD de cancer du sein et du col.
Tableau X	: Répartition selon la réalisation de FCU.
Tableau XI	: Répartition des résultats du typage.
Tableau XII	: Les différents génotypes détectés.
Tableau XIII	: Répartition des résultats du typage par tranche d'âge.
Tableau XIV	: Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+.
Tableau XV	: Répartition des résultats de la cytologie.
Tableau XVI	: Répartition des génotypages de l'HPV selon la cytologie.
Tableau XVII	: Répartition des cytologies des FCU selon les génotypes de l'HPV.
Tableau XVIII	: Classification des HPV selon l'IARC.
Tableau XIX	: Protéines virales et leurs principales actions.
Tableau XX	: Types d'HPV et lésions associées.
Tableau XXI	: Les cancers attribuables aux HPV.
Tableau XXII	: Anomalies cytologiques observées au FCU (système BETHESDA 2014) et leur correspondance histologique (classification Richart).
Tableau XXIII	: Classification des CIN selon Richart.
Tableau XXIV	: Risques relatifs des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.

Tableau XXV	: Classification des cancers du col utérin selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).
Tableau XXVI	: Résumé du système de Bethesda 2014.
Tableau XXVII	: Infection HPV et âge.
Tableau XXVIII	: Infection HPV et statut social.
Tableau XXIX	: Infection HPV et contraception orale.
Tableau XXX	: Infection HPV et parité.
Tableau XXXI	: Répartition d'infection génitale.
Tableau XXXII	: Infection HPV et nombre de partenaires sexuels.
Tableau XXXIII	: Infection HPV et dépistage.
Tableau XXXIV	: Fréquence des infections HPV.
Tableau XXXV	: Fréquence de l'infection à HPV-HR par rapport à l'âge.
Tableau XXXVI	: Fréquence des infections HPV unique/multiple.
Tableau XXXVII	: Les géotypes les plus fréquents dans différentes études.
Tableau XXXVIII	: Les lésions cytologiques les plus fréquentes dans différentes études sur la population générale.
Tableau XXXIX	: Les lésions cytologiques les plus fréquentes dans différentes études sur les femmes HPV+.
Tableau XL	: Répartition d'HPV-HR et les géotypes les plus fréquents selon la cytologie.

Liste des figures :

- Figure 1** : Réalisation du FCU.
- Figure 2** : FCU en milieu liquide.
- Figure 3** : Hybrispot 12 PCR auto.
- Figure 4** : Les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA).
- Figure 5** : Méthode d'utilisation du Novacyt.
- Figure 6** : Étalement des cellules sur lames par Novacyt au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech.
- Figure 7** : Étapes de la coloration par technique de PAPANICOULAOU.
- Figure 8** : Les bains de la coloration par technique de PAPANICOULAOU au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech.
- Figure 9** : Répartition de la population étudiée selon l'âge.
- Figure 10** : Répartition du nombre total selon les tranches d'âge.
- Figure 11** : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique.
- Figure 12** : Répartition des patientes selon l'utilisation de la contraception orale.
- Figure 13** : Répartition des femmes selon le tabac.
- Figure 14** : Répartition des participantes selon la parité.
- Figure 15** : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.
- Figure 16** : Répartition des patientes selon la présence d'infection génitale.
- Figure 17** : Répartition des patientes selon la présence d'ATCD de cancer du sein et du col.
- Figure 18** : Répartition selon la réalisation du FCU.
- Figure 19** : Répartition des résultats du typage.
- Figure 20** : Répartition des HPV positifs.
- Figure 21** : Répartition des différents génotypes détectés d'HPV.
- Figure 22** : Répartition des HPV par tranche d'âge.
- Figure 23** : Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+.
- Figure 24** : Répartition des résultats de la cytologie.

- Figure 25** : Répartition des géotypages d'HPV selon la cytologie.
- Figure 26** : Répartition des cytologies des FCU selon les géotypes d'HPV.
- Figure 27** : Arbre phylogénétique des HPV. (12)
- Figure 28** : Fréquence de distribution des géotypes d'HPV en fonction de la séquence nucléotidique du gène.
- Figure 29** : Structure de la capside virale des Papillomavirus au microscope électronique.
- Figure 30** : Organisation du génome HPV16, d'après Doorbar et al (2012).
- Figure 31** : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien.
- Figure 32** : Infection active, clairance, latence et réactivation.
- Figure 33** : les mécanismes d'action des oncoprotéines virales E6 et E7.
- Figure 34** : Photographies des deux vaccins anti-HPV disponibles sur le marché : Gardasil® et Cervarix®.
- Figure 35** : Principe d'élaboration des vaccins anti-HPV.
- Figure 36** : L'appareil génital féminin.
- Figure 37** : Zone de jonction du col de l'utérus.
- Figure 38** : Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol.
- Figure 39** : Taux d'incidence du CCU chez la femme marocaine par rapport aux autres cancers féminins en 2019.
- Figure 40** : Taux de mortalité par cancer du CCU chez la femme marocaine par rapport à d'autres cancers féminins au Maroc en 2019.
- Figure 41** : Schéma récapitulatifs du mécanisme de cancérisation et des facteurs de risque du CCU.
- Figure 42** : Réalisation d'un FCU + étalement et la fixation sur une lame.
- Figure 43** : Colposcope.
- Figure 44** : Col de l'utérus normal sans coloration (à gauche) et après coloration au Lugol (à droite).
- Figure 45** : Col de l'utérus anormal après coloration à l'acide acétique (à gauche) et au Lugol (à droite).
- Figure 46** : Biopsie cervicale.



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ASC-H	: Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade
ASC-US	: Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée
ATCD	: Antécédent
CCU	: Le cancer du col utérin
CO	: Contraception orale
CIN	: Néoplasie cervicale intra-épithéliale
DES	: Diéthylstilbestrol
FCU	: Frottis cervico-utérin
FDR	: Facteur de risque
HAS	: Haute autorité de santé
HMA	: Hôpital militaire AVICENNE de Marrakech
HPV	: Papillomavirus humain
HPV-BR	: Papillomavirus humain bas risque
HPV-HR	: Papillomavirus humain haut risque
HSIL	: Lésions intra-épithéliale de haut grade
IARC	: L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer
IVA	: Inspection visuelle à l'acide acétique
IST	: Infection sexuellement transmissible
kDa	: Kilo Dalton
LSIL	: Lésions intra-épithéliale de bas grade
ORL	: Oto-rhino-laryngologique
PCR	: Réaction en chaîne de la polymérase
VADS	: Voies aérodigestives supérieures
VIH	: Virus d'immunodéficience humain
VIN	: Néoplasie intraépithéliale vulvaire
VLP	: Pseudoparticules virales /viral like particles



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I. Type et cadre d'étude	5
II. Population étudiée	5
III. Phase pré analytique	6
1. Examen clinique	6
2. Frottis cervico-utérin	6
IV. Phase analytique	8
1. Étude moléculaire	8
2. Étude cytologique	10
V. Modalité de recueil des données	17
RESULTATS	18
I. Caractéristiques de la population étudiée	19
1. Âge	19
2. Niveau socio-économique	20
3. Contraception orale	21
4. Tabac	22
5. Parité	23
6. Nombre de partenaires sexuels	23
7. Infection génitale	24
8. Antécédents de cancer	25
9. Dépistage du cancer du col de l'utérus par FCU	25
10. Vaccination	26
II. Résultats du génotypage	26
1. Résultat global	26
2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype	27
3. Répartition des résultats par tranche d'âge	29
4. Résultats selon la présence des facteurs de risque	29
III. Résultats de la cytologie	31
1. Résultat global	31
2. Résultats de la cytologie selon le génotypage du papillomavirus	32
DISCUSSION	36
I. Rappels sur les papillomavirus humains	37
1. Historique de l'infection HPV	37
2. Classification des HPV	37
3. Caractéristiques virologiques	40
4. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain	42
5. Oncogenèse virale	46
6. Les manifestations cliniques de l'infection à HPV	47
7. Les manifestations cliniques de l'infection à HPV	50

8. Méthodes de détection des HPV	51
9. Prévention	53
II. Rappels sur le cancer du col de l'utérus.....	57
1. Rappels anatomiques.....	57
2. Rappels histologiques du col de l'utérus	59
3. Epidémiologie	60
4. Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus	63
5. Signes cliniques et fonctionnels, classification et pronostic.....	69
6. Techniques de dépistage des lésions du col de l'utérus	70
III. Discussion des caractéristiques de la population étudiée	77
1. Âge	77
2. Niveau socio-économique	78
3. Contraception orale	79
4. Parité	80
5. Infection génitale	81
6. Comportement sexuel	81
7. Dépistage	82
IV. Discussion des caractéristiques de l'infection à papillomavirus	82
1. Répartition de l'HPV selon le degré de risque de cancer	82
2. Répartition des génotypes selon les tranches d'âge	83
3. Infection Unique/ Multiple	84
4. Génotypes les plus fréquents	85
V. Discussion de la corrélation cytologique des génotypes de l'infection à papillomavirus.....	86
1. Répartition de la cytologie	86
2. Répartition des génotypes selon la cytologie	88
VI. Forces et limites de l'étude	91
1. Forces	91
2. Limites	91
VII. Recommandations	92
CONCLUSION	93
ANNEXES	95
RESUMES	98
BIBLIOGRAPHIE.....	102



INTRODUCTION



Le cancer du col de l'utérus (CCU) représente une réelle menace pour les femmes à travers le monde, avec environ 569 847 nouveaux cas et 311 365 décès par an. Il représente le troisième cancer chez les femmes dans le monde. (1) Au Maroc, le CCU est la 2^{ème} cause de cancer chez les femmes après le cancer du sein, avec environ 3388 nouveaux cas et 2465 décès par an avec une incidence standardisée sur 17,2 nouveaux cas par an pour 100 000 femmes. (2)

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

Les HPV infectent les cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses, et sont répartis en 3 classes principales selon leur tropisme (cutané, muqueux, ou mixte). Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue les HPV à bas risque entraînant des lésions bénignes, et les HPV à haut risque qui sont responsables de cancers. (3)

Actuellement, 216 géotypes d'HPV sont identifiés dont un minimum de 13 géotypes comme étant oncogènes (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52,53, 56, 58 et 59). (4) Les types 16 et 18 sont mis en évidence dans 50 à 60 % des lésions de haut grade de ce fait sont les deux géotypes les plus prévalents dans le cancer du col utérin. La prévalence des géotypes 16 et 18 est globalement similaire quelle que soit la population étudiée. La répartition des autres géotypes à haut risque oncogène est variable en fonction des études. (5)

Les HPV affectants les muqueuses génitales sont transmis par voie sexuelle et sont fréquents dès le début de la vie sexuelle, puisqu'ils sont détectés chez un tiers des femmes entre l'adolescence et le début de la vingtaine. Il est établi que 80% de la population sera infectée à un moment de sa vie par ce virus, et certains risquent de l'être à plusieurs reprises. (6)

Les infections qu'ils génèrent disparaissent souvent spontanément et sans signe clinique. (6) La majorité des femmes éliminent le virus en huit à vingt-quatre mois. Cette clairance est d'autant plus fréquente que les patientes sont jeunes expliquant ainsi les résolutions spontanées

de certaines dysplasies cervicales. (7) Cependant, l'infection persiste chez 10% des femmes parmi lesquelles certaines développeront une lésion précancéreuse appelée néoplasie cervicale intra-épithéliale, qui est un précurseur du cancer du col de l'utérus. (8) L'intervalle entre la première transformation cellulaire liée à un HPV oncogène et l'apparition d'un tel cancer est en moyenne de 13 ans. (9) Le type d'HPV ainsi que sa persistance sont les deux principaux facteurs prédictifs de l'évolution vers des lésions intra épithéliales d'origine malpighienne. (7)

La prévention secondaire du cancer du col de l'utérus repose actuellement dans le monde sur la détection des lésions prénéoplasiques du col utérin par la réalisation de frottis cervico-utérins (FCU). Au Maroc, un programme national marocain de lutte contre le CCU a été mis en place dès 2010, basé sur l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) pour dépister les femmes âgées de 30 à 49 ans avec un intervalle de 3 ans.

Pour la prévention primaire, depuis 2008, une vaccination préventive est proposée par GARDASIL® quadrivalent ou CERVARIX® bivalent pour éviter la contamination par les génotypes d'HPV les plus fréquemment mis en cause dans le cancer invasif du col de l'utérus, et d'autres pathologies tumorales. Cette vaccination est destinée aux jeunes filles âgées de 11 à 25 ans idéalement avant le début d'une activité sexuelle. (10)

L'objectif de cette étude est :

- D'estimer la prévalence et la distribution des génotypes d'HPV identifiés par dépistage dans une population de femmes saines habitants la région de GUELMIM et BENI MELLAL.
- Et en outre, étudier sa corrélation avec les lésions cytologiques mises en évidence sur les frottis cervico-vaginaux recueillis au cours de l'étude.

Un travail qui s'inscrit dans le but de fournir des données utiles qui guideront les mesures de prévention du cancer du col de l'utérus et la recherche sur les vaccins préventifs au Maroc.



*MATÉRIEL
ET
MÉTODES*



I. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptive et analytique qui s'est déroulée en 2019. Elle a été réalisée au sein du service de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) et Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech.

Nous avons récupéré les dossiers des femmes suivies en consultation gynécologique des centres de santé régionale de Beni Mellal et Guelmim, au niveau du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) contenant les résultats du génotypage de leurs frottis cervico-vaginaux.

Nous avons également récupéré leurs frottis cervico-vaginaux pour faire une étude cytologique au niveau du service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech.

II. Population étudiée :

Population cible :

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

Critères d'exclusion :

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

Le nombre de cas de femmes étudiées est de 95.

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

III. Phase pré analytique :

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

1. Examen clinique :

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

2. Frottis cervico-utérin :

Il est toujours réalisé avant le toucher vaginal. C'est en dehors des règles, pendant la période para ovulatoire, quand la glaire cervicale translucide produit un effet de loupe au niveau d'un orifice externe au maximum de son ouverture, que le prélèvement est conseillé.

La présence de leucorrhée accompagnée d'irritation et d'une muqueuse rouge vernissée, signe cliniquement une infection et doit faire reporter le prélèvement du frottis, de même, des muqueuses atrophiques saignant au moindre contact.

Ce sont la qualité du prélèvement, la quantité suffisante et la bonne conservation du matériel cellulaire qui permettront au pathologiste d'améliorer la performance de cette méthode de dépistage.

2.1 Mise en place du spéculum non lubrifié :

Elle doit être douce et progressive pour le confort de la patiente et pour éviter un saignement iatrogène des muqueuses. Introduit dans l'axe longitudinal de la vulve, le spéculum en prenant appui sur la fourchette entrouvre les petites lèvres, récline les vestiges hyménaux et progresse dans le tiers externe du conduit vaginal : à ce niveau une rotation d'un quart de tour replace les valves du spéculum à l'horizontale et permet de glisser sur les parois postérieures et antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal.

C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités. (Figure 1)

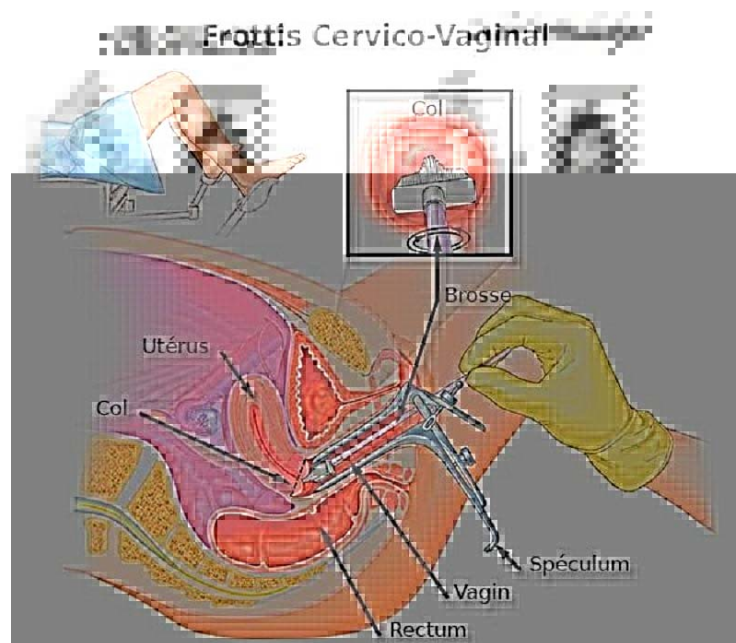


Figure 1 : réalisation du FCU :

2.2 Prélèvement en couche mince :

L'essuyage doux du col à l'aide d'un coton monté à l'extrémité d'une pince languette le débarrasse de ses sécrétions. Ainsi exposé, le col va permettre de réaliser des frottis sur trois niveaux (endocol-exocol-jonction). Le prélèvement est réalisé en utilisant une brosse. Le matériel prélevé est ensuite immédiatement rincé dans le flacon qui contient un fixateur permettant le transport au laboratoire. Une brosse sécable peut aussi être laissée dans le flacon.



Figure 2 : frottis en milieu liquide :

Les flacons peuvent être ainsi conservés à 4 ° C.

IV. Phase analytique :

1. Étude moléculaire :

Réalisée au sein du laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA), l'étude moléculaire des frottis ont été réalisé par le Software hybrispot 12 PCR auto:

C'est une plateforme semi-automatique DNA flow, entièrement guidé par l'écran qui fournit des instructions précises pendant le processus d'analyse.

Parmi ses Caractéristiques et avantages :

- Semi-Automatique.
- Distributeur de réactifs (bras robotique).
- Contrôle de température et de temps.
- Contrôle du vide.
- Capture d'images des chips.

- Deux blocs PCR de 12 puits.
- Une chambre d'hybridation de 12 échantillons.
- Capacité à exécuter deux techniques en même temps : amplification et hybridation.
- Identification par code-barres (QR) des réactifs et des échantillons.
- Contrôle complet du processus par capteurs (vide, niveaux, température).
- Lumière UV pour la décontamination de l'ADN.
- Minimisation des risques d'erreurs et de contaminations.

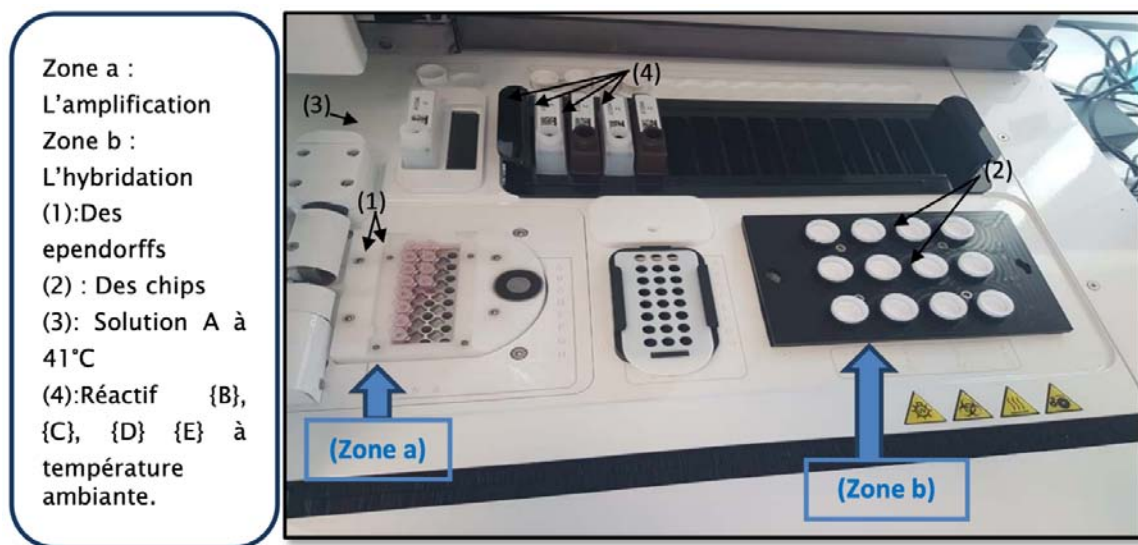


Figure 3 : Hybrispot 12 PCR auto :

Le résultat est obtenu après 3h35 min de traitement par l'automate. La lecture est réalisée à l'aide d'une caméra connectée à un ordinateur. Les images des chips HPV sont capturées et analysées. (Figure 3)

L'hybrispot 12 PCR auto reconnaît 36 génotypes d'une manière simultanée :

- HPV à haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68,73 et 82.
- HPV à faible risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81,84 et 89.

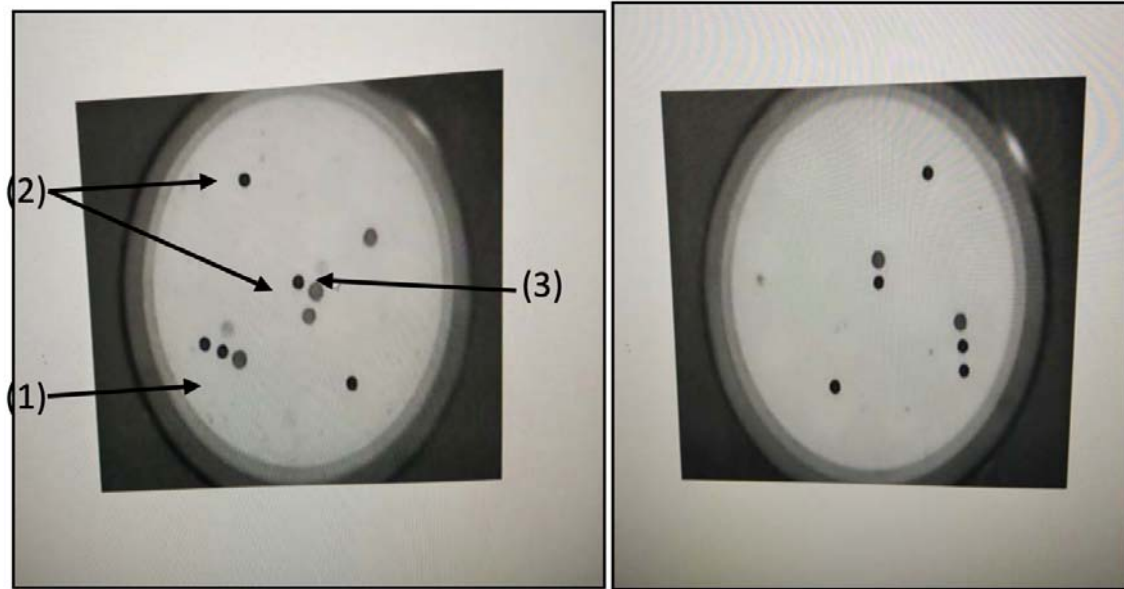


Figure 4 : Les images analysées (photo du service de microbiologie de l'HMA) :

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

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

2. Étude cytologique :

Les flacons des frottis ont été récupérés du service Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA) et acheminés au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech dans une glacière.

La cytologie a été réalisée selon les étapes suivantes :

2.1. Étalement des cellules sur des lames et les fixer :

Les frottis cervico-vaginaux en phase liquide sont traités par l'automate Novacyt qui réalise un étalement en monocouche : les cellules sont remises en suspension, concentrées et transférées sur lame en une couche.

La fixation des cellules s'est faite par séchage des lames dans l'étuve pendant 5 minutes.



METHODE D'UTILISATION DE NPS 50
Service d'anatomie pathologique
CHU MOHAMMED IV - MARRAKECH
Dr L.EL-HAMRI, Pr H.RAIS



I. Chargement des plateaux de travail

1. Charger les lames (la partie teintée est orientée vers l'extérieur)
2. Charger les flacons en controlant que le numéro de position est le même por le flacon et pour la lame (vérifier que les flacons ne comprennent pas la brosse dans l'axe central)
3. Positionnement des buvards : une bandelette par ligne de 8
4. Insertion des chambres de décantation: les bords plans de la presse vers le haut puis etourner la presse(la partie claire des chambres et la face Plane de la presse en bas).

II. Préparation des réactifs

1. Solution de décontamination: 2 ml dans 1 litre de l'eau distillée
2. Solution de l'eau de javel: 100 ml de javel+200 ml de l'eau distillée
3. Solution de Novastick: 200micl + 20ml de sérum salé
4. Solution préservative: 0.5g DTT+ 20ml de la solution préservative

Positionnement des bacs contenant les réactifs

III. Lancement du logiciel

Allumer l'apparein NPS50 et allumer l'ordinateur
Double clique sur l'icône NPS50 présente dans le bureau
Entrer le nom (user) le mot de passe (nova) et cliquer sur OK
puis cliquer sur démarrer

Effectuer les vérifications demandées avant de cliquer sur la case correspondante
Les bechers sont colorés en jaune ou en vert selon le volume (Cliquer sur ok)

Connexion de robot
Placement du plateau
Niveau de bideon d'évacuation des déchets Niveau des différentes solution préparées

Choisir le mode et le nombre de flacons pour chaque plateau

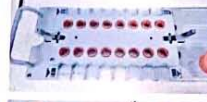
Cliquer sur démarrer et lancer le cycle

À la fin du cycle
Sortir les plateaux de l'automate
Relacher la pression de la presse
Attendre 5 minutes
Retirer les lames

Sécher les lames dans l'étuve à 55° pendant 5 min
Retirer les flacons de leur support

Colorer les lames au Papanicolaou
Monter les lames









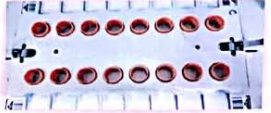



Figure 5 : Méthode d'utilisation du Novacyt :



Figure 6 : Étalement des cellules sur des lames par Novacyt au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech :

2.2. Coloration par technique de PAPANICOULAOU :

La technique de coloration utilisée est celle de PAPANICOULAOU. Cette coloration associe un colorant nucléaire l'hématoxyline de Harris, à des colorants cytoplasmiques l'orange G, et le mélange polychrome EA50 de PAPANICOULAOU.

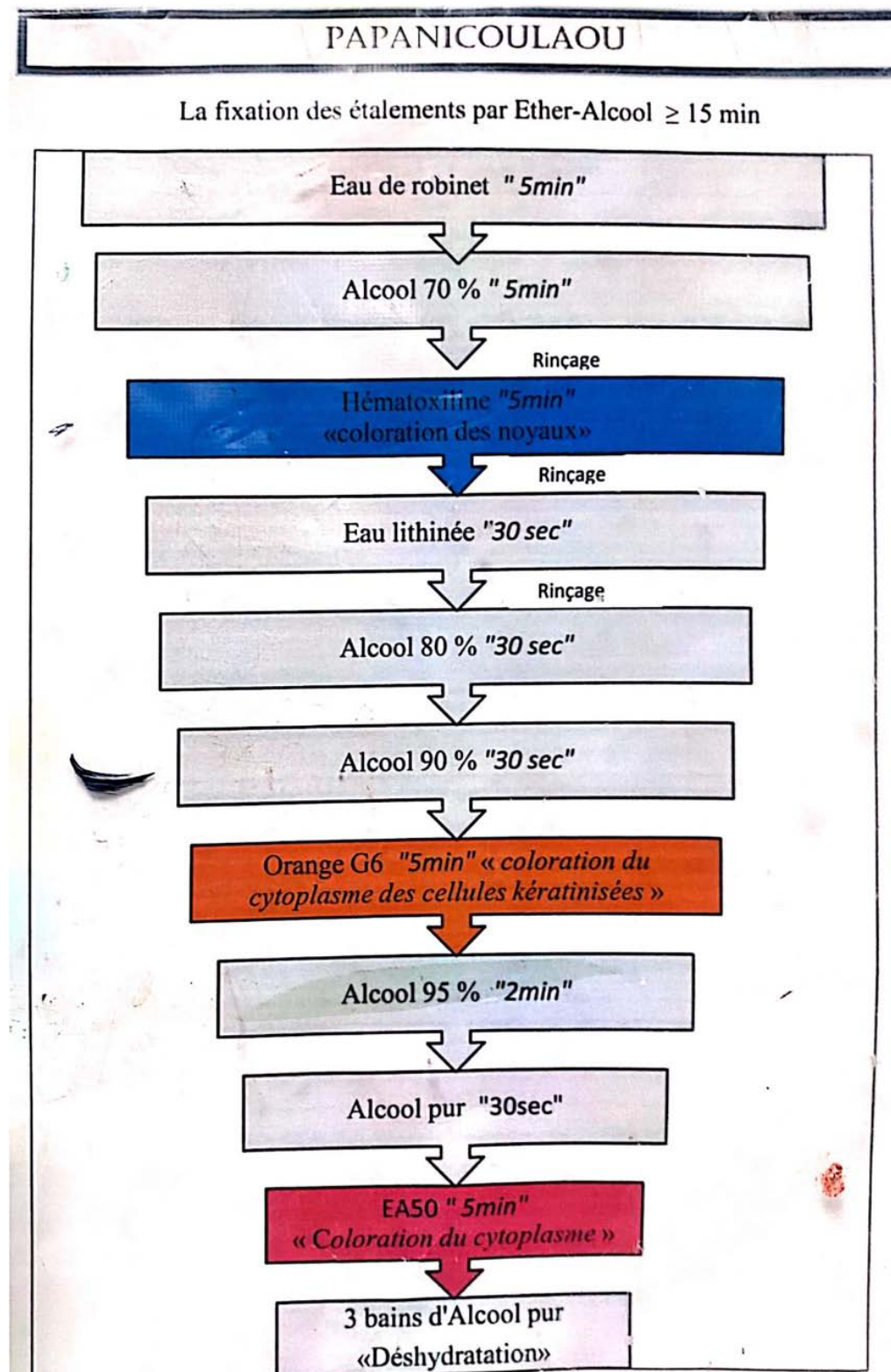


Figure 7 : Étapes de la coloration par technique de PAPANICOLAOU :



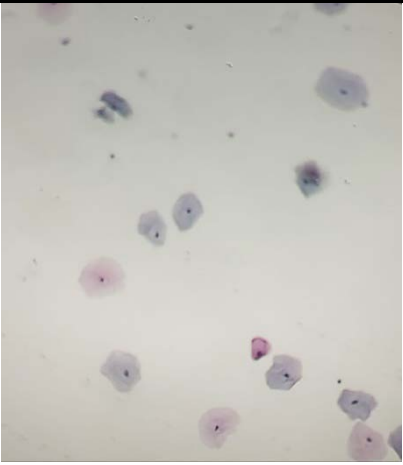
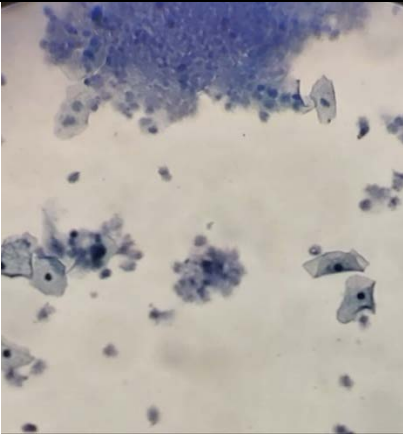
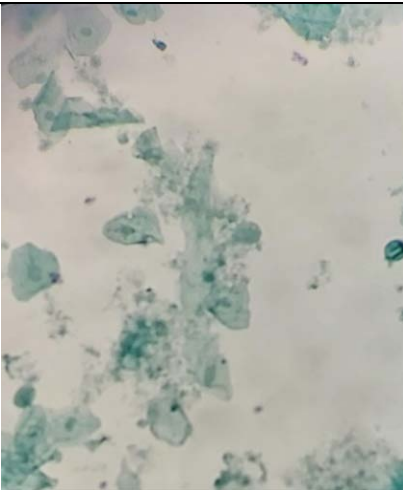
Figure 8 : Les bains de la coloration par technique de PAPANICOLAOU au service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech :

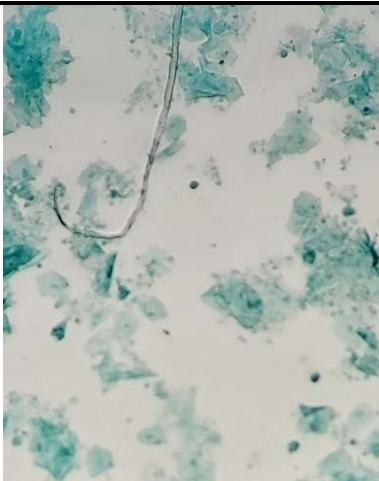
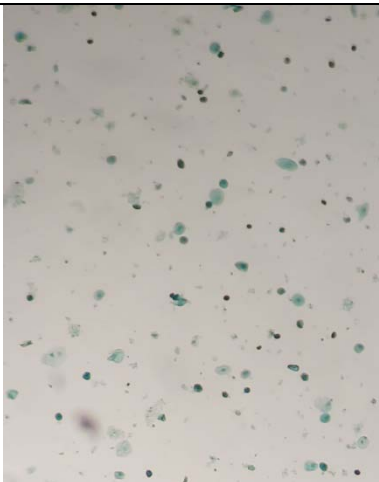
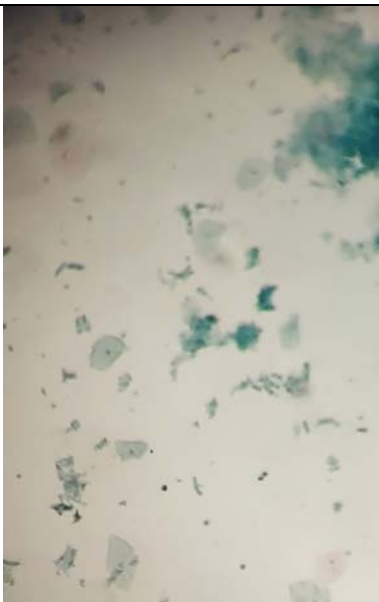
2.3. Analyse des lames par les anatomopathologistes :

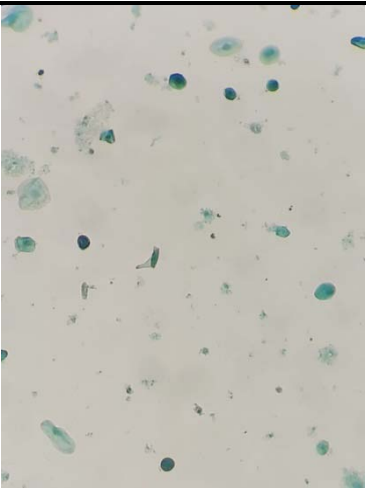
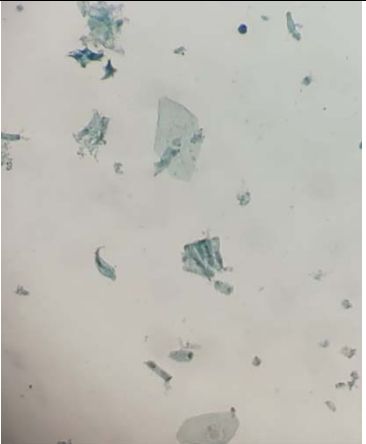
Une fois les lames correctement, fixées et colorées, la lecture a été faite par les médecins anatomopathologistes du service d'Anatomopathologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI Marrakech et les résultats sont rendus selon la classification de Bethesda 2014 :

- Un frottis de qualité non satisfaisante
- Certaines infections ou inflammations bénignes
- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normal)
- Anomalies des cellules malpighiennes :
 - o ASC-US , ASC-H
 - o Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL regroupant koilocytes, dysplasie légère ou CIN I)
 - o Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL regroupant dysplasie moyenne et sévère ou CIN II et CIN III)
 - o Carcinome malpighien (cancer)
- Anomalies des cellules glandulaires atypies des cellules glandulaires (AGC) :
 - o Atypies des cellules glandulaires en faveur d'un néoplasie
 - o Adénocarcinome endocervical in situ (AIS)
 - o Adénocarcinome

Tableau I : Photos de lames de FCU sous microscope optique :

		Lame de FCU normale sous microscope optique X25
		Lame de FCU très inflammatoire sous microscope optique X25
		Lame de FCU classé LSIL sous microscope optique X25

		Lame de FCU classé LSIL sous microscope optique X40
		Lame de FCU classé ASC-US sous microscope optique X25
		Lame de FCU classé ASC-US sous microscope optique X40

	Lame de FCU classé ASC-H sous microscope optique X25
	Lame de FCU classé ASC-H sous microscope optique X40

V. Modalité de recueil des données :

Les données collectées sont récupérées sur feuille Excel pour faciliter leur exploitation.



RESULTATS



I. Caractéristiques de la population étudiée :

1. L'âge :

L'âge des participantes dans notre étude était entre 19 et 65 ans.

Leur moyenne d'âge était de 49,63 ans $\pm$ 8,8. (Figure 29)

La majorité (42,11%) des participantes se situait dans la tranche d'âge comprise entre 35 et 44 ans. (Tableau II, figure 9)

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

Tranches d'âge	15–24 ans	25–34 ans	35–44 ans	45– 54 ans	55– 65 ans
Pourcentage	1,05%	25,26%	42,11%	27,37%	4,21%
Nombre	1	24	40	26	4

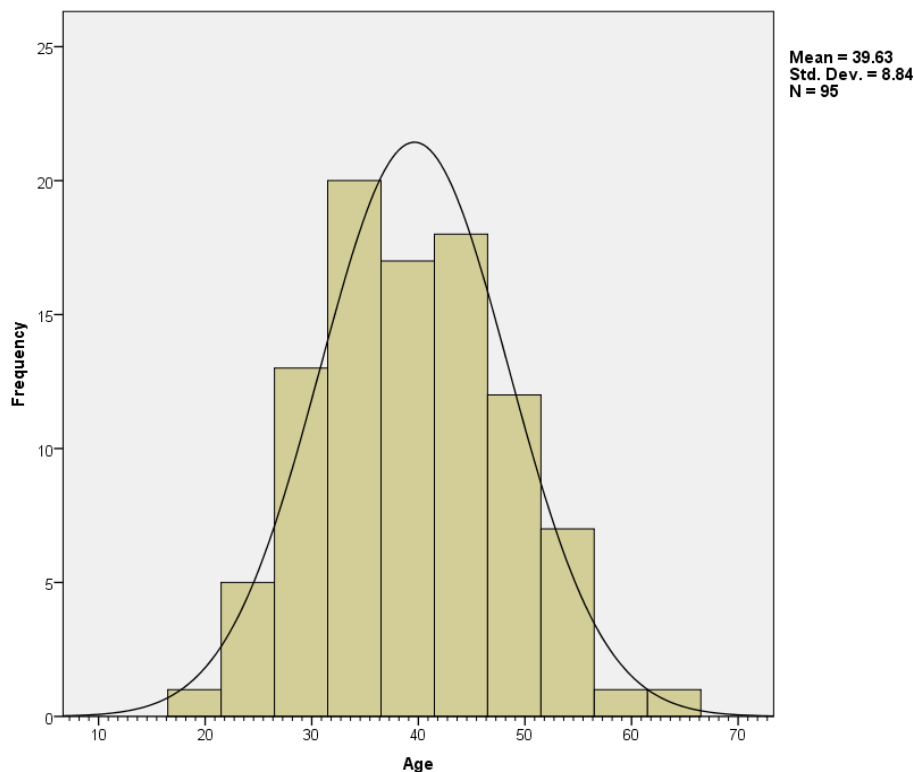


Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon l'âge :

Répartition du nombre total selon les tranches d'âge

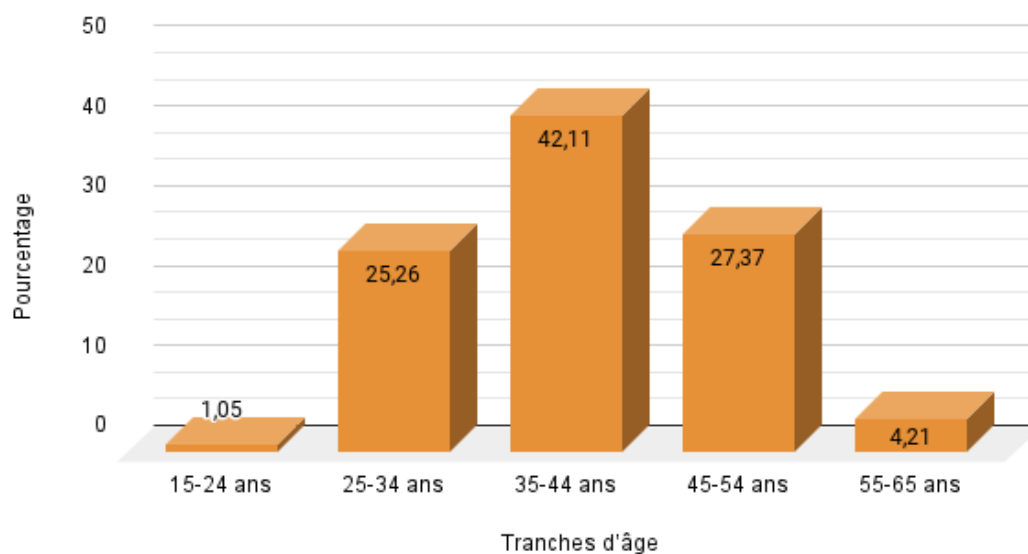


Figure 10 : Répartition du nombre total selon les tranches d'âge :

2. Niveau socio-économique :

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

(Tableau III, figure 11)

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

Niveau socio-économique	Bas	Moyen	Haut
Échantillon	54 56,84%	36 37,89%	5 5,26%

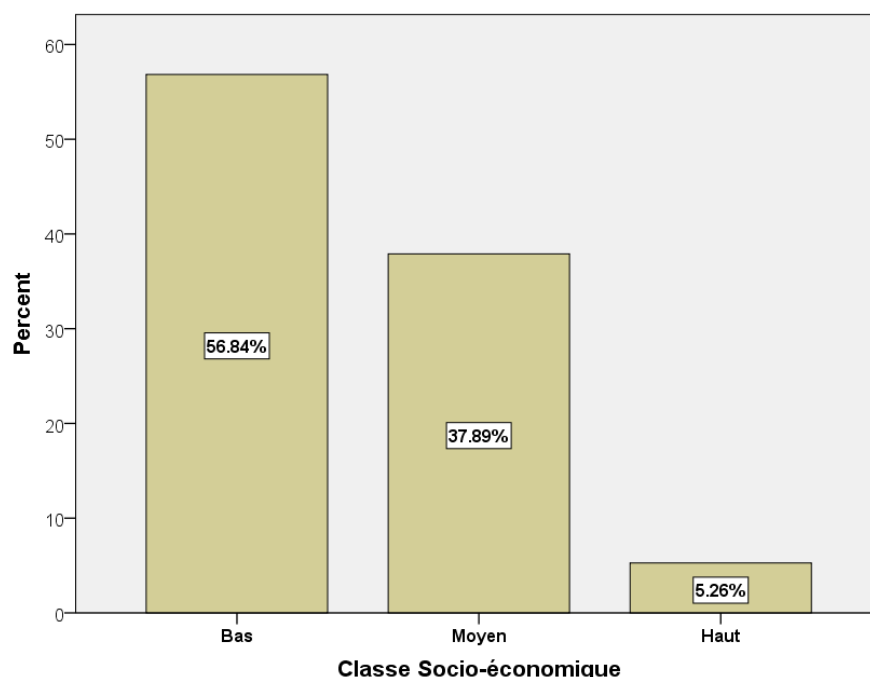


Figure 11 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique :

3. Contraception orale :

27 patientes n'utilisaient aucun moyen contraceptif, soit 28,4% de l'échantillon. 63 patientes sont sous contraception orale (66,3%) et 5 patientes utilisaient des méthodes contraceptives locales (1 patiente utilisait les préservatifs lors des rapports sexuels, 3 patientes utilisaient un DIU et 1 seule patiente utilisait la contraception injectable).

Tableau IV : Répartition des patientes selon l'utilisation de la contraception orale :

Contraception orale	Oui	Non
Échantillon	63 (66,3%)	32 (33,7%)

Contraception orale

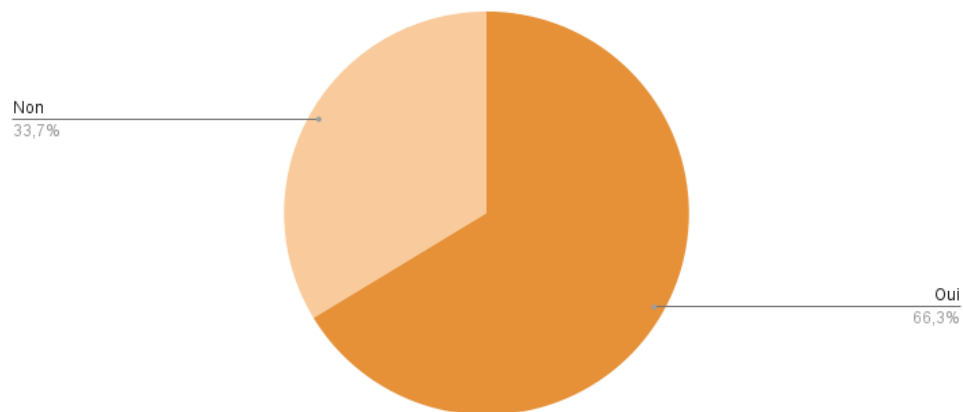


Figure 12 : Répartition des patientes selon l'utilisation de la contraception orale :

4. Tabac :

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

Tableau V : Répartition des femmes selon le tabagisme :

	OUI	NON
Tabac	0%	100%

Tabac

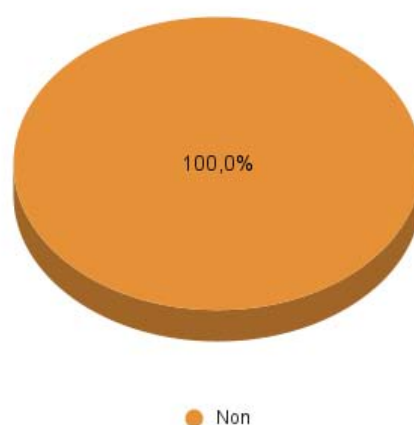


Figure 13 : Répartition des femmes selon le tabac :

5. Parité :

Dans notre étude, 73 femmes avaient plus d'un enfant, soit 76,8% de notre échantillon, et 22 femmes avaient un enfant ou moins, soit 23,2%. (Tableau IV, figure 14)

Tableau VI : Répartition des participantes selon la parité :

Parité	≤ 1	≥ 2
Échantillon	23,2%	76,8%

Parité

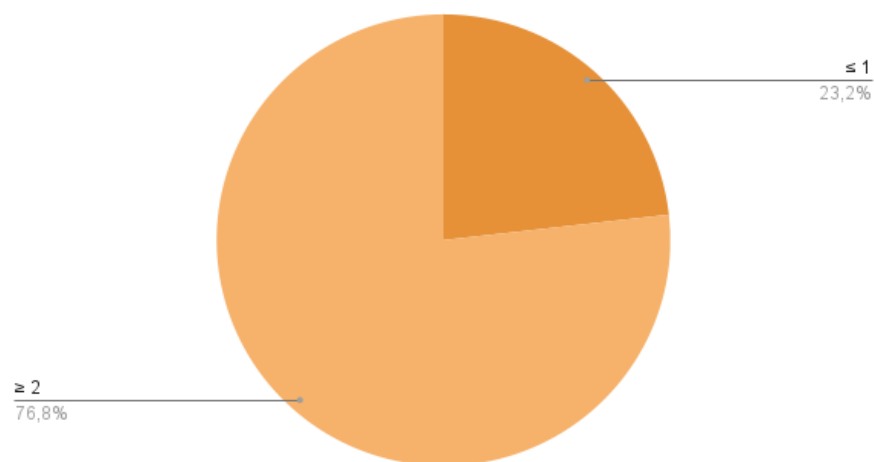


Figure 14 : Répartition des participantes selon la parité :

6. Nombre de partenaires sexuels :

84 patientes dans notre étude réclament avoir un seul partenaire sexuel, soit 88,4% de notre échantillon. 11 femmes ont déclaré avoir plusieurs partenaires sexuels, soit 11,6% de l'échantillon. (Tableau VII, figure 15)

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

Nombre de partenaires sexuels	≤ 1	≥ 2
Échantillon	84 (88,4%)	11 (11,6%)

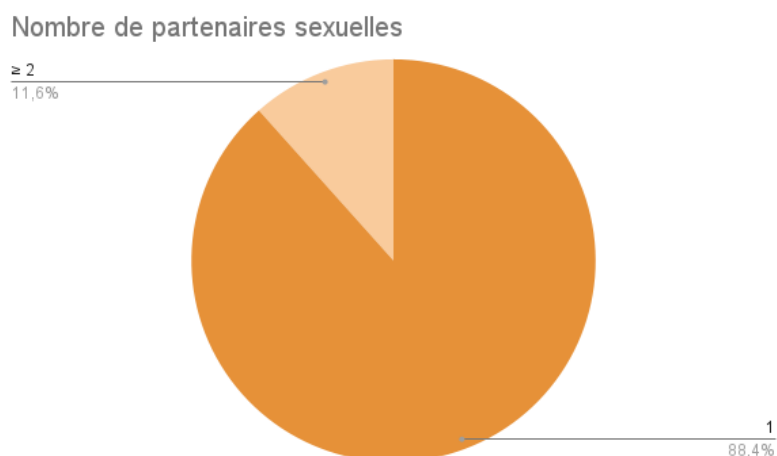


Figure 15 : Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels :

7. Infection génitale :

Dans notre série étudiée, 16 participantes ont présenté des infections génitales soit 16,8% de notre échantillon. (Tableau VIII, figure 16)

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

	OUI	NON
Infection génitale %	16,8%	83,2%
Nombre d'infection génitale	16	79

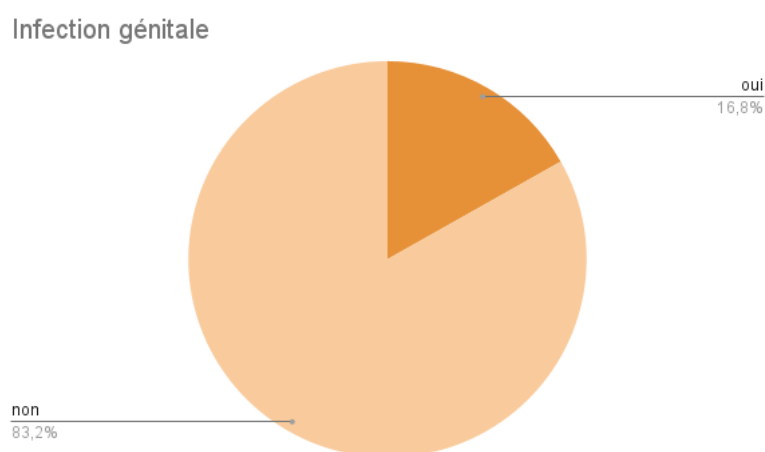


Figure 16 : Répartition des patientes selon la présence d'infection génitale :

8. Antécédents de cancer :

Dans notre échantillon, 4 patientes ont présenté un ATCD familial du cancer du col du côté maternel et 1 patiente a un ATCD familial de cancer du sein du côté maternel. Alors qu'aucune patiente n'a présenté un ATCD personnel du cancer du col et aucune participante à notre étude n'a présenté un ATCD d'un autre cancer de localisation gynécologique. (Tableau IX, figure 17)

Tableau IX : Répartition des patientes selon la présence d'ATCD de cancer du sein et du col :

	ATCD Familial du cancer du col	ATCD Familial du cancer du sein	Sans ATCD familial du cancer du col ni cancer du sein
Échantillon	4 (4,21%)	1 (1,05%)	90 (94,74%)

Répartition des patientes selon la présence du cancer du sein et du col

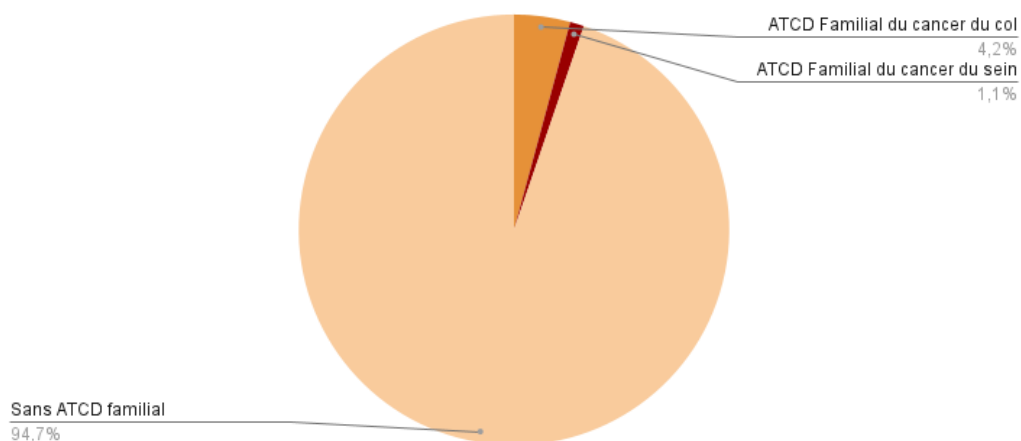


Figure 17 : Répartition des patientes selon la présence d'ATCD de cancer du sein et du col :

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

93 patientes n'ont jamais fait un FCU et n'ont jamais bénéficié d'un dépistage du cancer du col utérin, soit 97,89% de l'échantillon. (Tableau X, figure 18)

Tableau X : répartition selon la réalisation de FCU :

FCU	Fait	Jamais fait
Nombre total	2 (2,11%)	93 (97,89%)

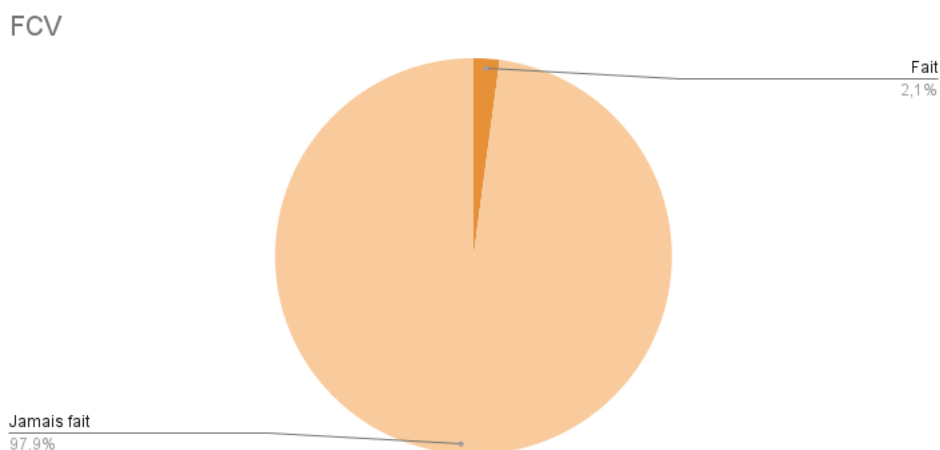


Figure 18 : Répartition selon la réalisation du FCU :

10. Vaccination :

Aucune patiente n'a jamais été vaccinée.

II. Résultats du génotypage :

1. Résultat global :

Sur notre échantillon, 11 FCU ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale 11,58%, le reste ont un test HPV négatif. (Tableau XI, figure 19)

Tableau XI : répartition des résultats du typage :

	Positif	Négatif
HPV	11 11,58%	84 88,42%

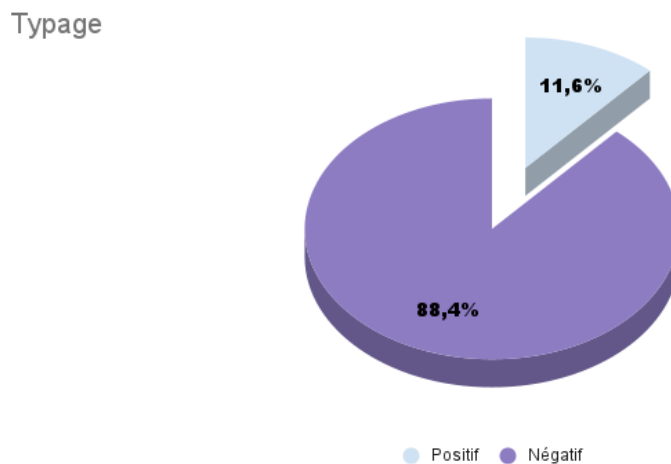


Figure 19 : Répartition des résultats du typage :

2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype

Parmi les 11 FCU avec un test HPV positif, 9 génotypes ont été détectés. (Tableau XII, figure 20 et 21)

- 8 sont des HPV à haut risque, il s'agit du génotype 31, 35, 45, 52, 56 : 2 génotypes ont été détectés sur le même frottis (HPV 31 et HPV 56).
- 3 sont des HPV à bas risque il s'agit du génotype 62, 72, 81 : 3 génotypes ont été détectés sur le même frottis dont un à haut risque HPV 35 avec deux à bas risque : HPV 62 et 81.
- 3 sont des HPV positifs de génotype non déterminé (génotype autre que les 36 détectés par HybriSpot 12 utilisé dans cette étude).

Génotypes HPV +

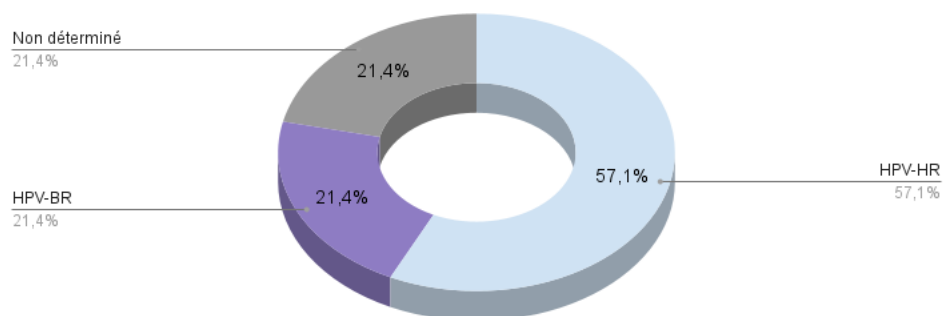


Figure 20 : Répartition des HPV positifs :

Tableau XII : Les différents génotypes détectés :

	GENOTYPES HPV								
	HPV-HR					HPV-BR			Non déterminé
Types HPV	31	35	45	52	56	62	72	81	3
Nombre	2	3	1	1	1	1	1	1	
Pourcentage	14,28%	21,44%	7,14%	7,14%	7,14%	7,14%	7,14%	7,14%	21,44%

Génotypes HPV +

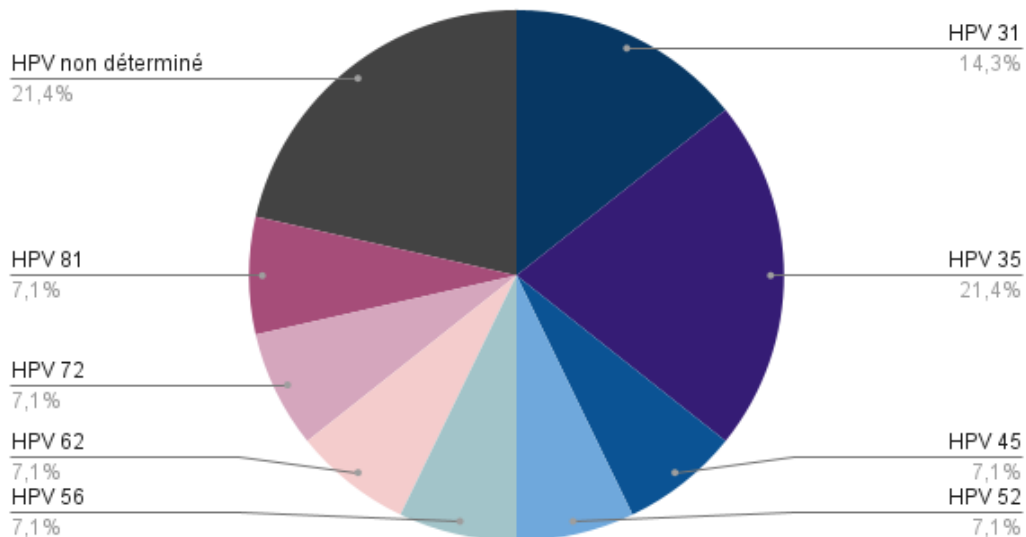


Figure 21 : Répartition des différents génotypes détectés d'HPV :

3. Répartition des résultats par tranche d'âge :

L'âge des participantes HPV positif dans notre étude était entre 26 et 53 ans.

Leur moyenne d'âge était de 39,63 ans $\pm$ 2,7.

Les HPV haut risque et sont plus fréquents chez les femmes dont l'âge est supérieur à 40 ans. (Tableau XIII, figure 22)

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

Age	<37 Ans	>40 Ans
HPV-HR	2 (28,57 %)	5 (71,43 %)
HPV non déterminé	2 (66,66 %)	1 (33,34%)
HPV-BR	0 (0 %)	2 (100 %)

Répartition de HPV par tranche d'âge

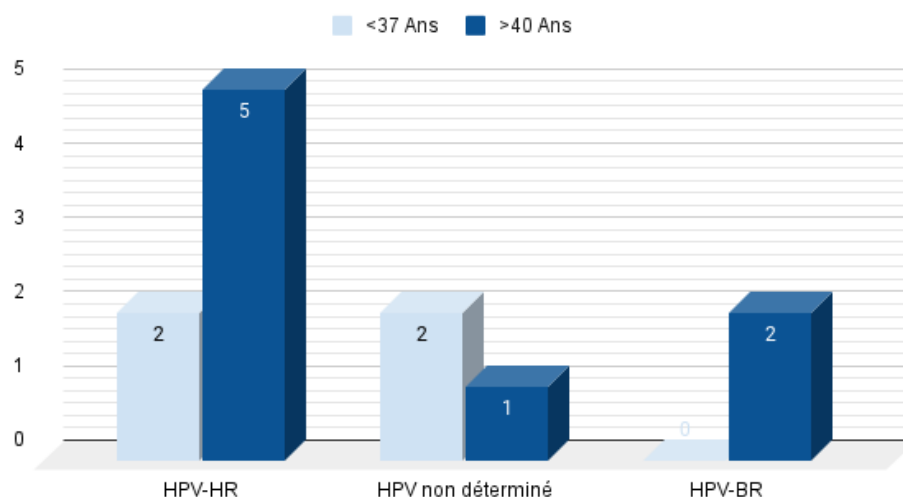


Figure 22 : Répartition des HPV+ par tranche d'âge :

4. Résultats selon la présence des facteurs de risque

Les facteurs de risque étudiés sont : le niveau socio-économique, la contraception orale, plusieurs partenaires sexuels, la multiparité, l'infection génitale et le tabac.

Parmi les femmes HPV+, on note : (Tableau XIV, figure 23)

- 72,7% appartiennent à un niveau socio-économique bas.
- 45,5% étaient sous contraception orale.
- 27,3% des participantes avaient plusieurs partenaires sexuels.
- 54% avaient 2 enfants ou plus.
- 9 femmes ont présenté des infections génitales soit 81%.
- Alors que le facteur du tabac était absent chez toutes les participantes.

Tableau XIV : Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+ :

		HPV +
Niveau socio-économique	Bas	8 (72,7%)
	Moyen	3 (27,3%)
	Haut	0 (0%)
Contraception orale		5 (45,5%)
Plusieurs partenaires sexuels		3 (27,3%)
Multiparité		6 (54%)
Présence d'une infection génitale		9 (81%)

Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+

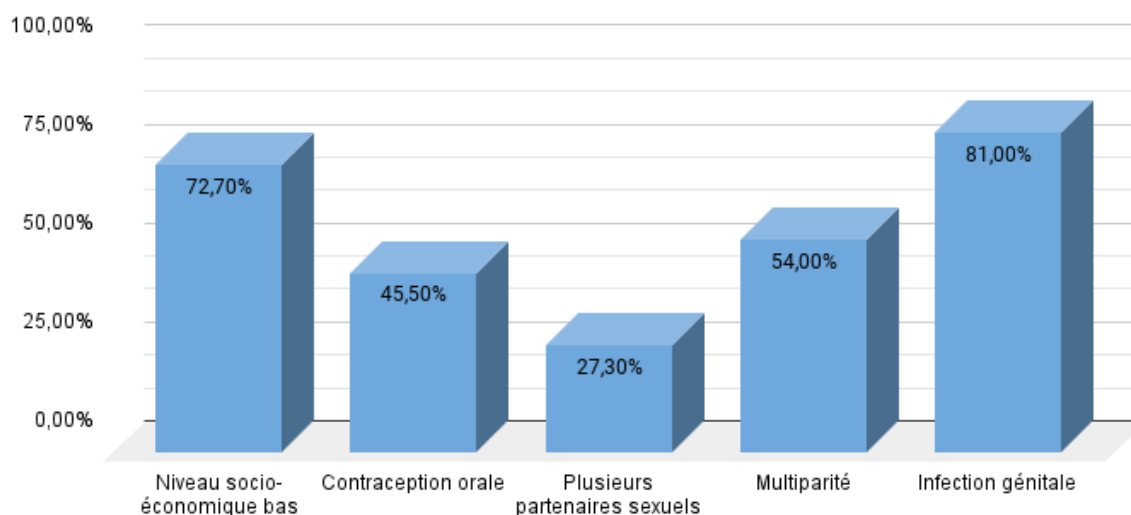


Figure 23 : Présence des facteurs de risque pour les femmes HPV+ :

III. Résultats de la cytologie :

1. Résultat global :

Sur notre échantillon, 20 FCU (21%) sont normaux, 65 FCU (68,5%) sont inflammatoires, 1 FCU (1,1%) a comme résultat LSIL, 8 FCU (8,4%) ont comme résultat ASC-US, et 1 FCU (1,1%) a comme résultat ASC-H. (Tableau XV, figure 24)

Rappel du système BETHESDA 2014:

ASC-US : Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée

ASC-H : Cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

LSIL : Lésion intra-épithéliale de bas grade

HSIL : Lésion intra-épithéliale de haut grade

Tableau XV : Répartition des résultats de la cytologie :

FCU	Échantillon
Normal*	20 (21%)
Inflammatoire*	65 (68,5%)
LSIL	1 (1,1%)
ASC-US	8 (8,4%)
ASC-H	1 (1,1%)

*Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité

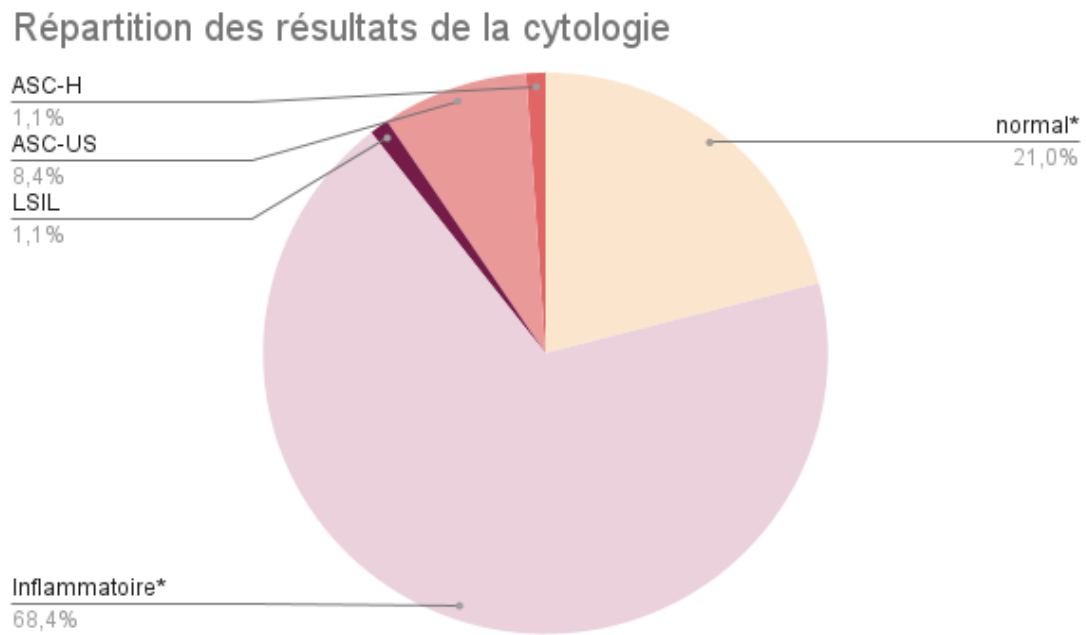


Figure 24 : Répartition des résultats de la cytologie :

2. Résultats de la cytologie selon le génotypage du papillomavirus :

Pour les HPV à haut risque : 1 FCU (14,28%) est normal, 1 FCU (14,28%) est inflammatoire, 1 FCU (14,28%) a comme résultat LSIL, 3 FCU (42,88%) ont comme résultat ASC-US, et 1 FCU (14,28%) a comme résultat ASC-H.

Pour les HPV à bas risque : 1 FCU (33,33%) est inflammatoire, et 2 FCU (66,64%) ont comme résultat ASC-US.

Pour les HPV à génotype non déterminé : 2 FCU (66,64%) sont inflammatoires, et 1 FCU (33,33%) a comme résultat ASC-US.

Pour les HPV négatifs : 19 FCU (22,62%) sont normaux, 61 FCU (72,62%) sont inflammatoires, et 4 FCU (4,76%) ont comme résultat ASC-US.

Tableau XVI : Répartition des génotypes d'HPV selon la cytologie :

	HPV génotype			HPV Négatif
	Haut risque	Bas risque	Non déterminé	
Normal*	1 (14,28%)	0	0	19 (22,62%)
Inflammatoire*	1 (14,28%)	1 (33,33%)	2 (66,64%)	61 (72,62%)
LSIL	1 (14,28%)	0	0	0
ASC-US	3 (42,88%)	2 (66,64%)	1 (33,33%)	4 (4,76%)
ASC-H	1 (14,28%)	0	0	0
Total	100%	100%	100%	100%

Répartition des génotypes d'HPV selon la cytologie

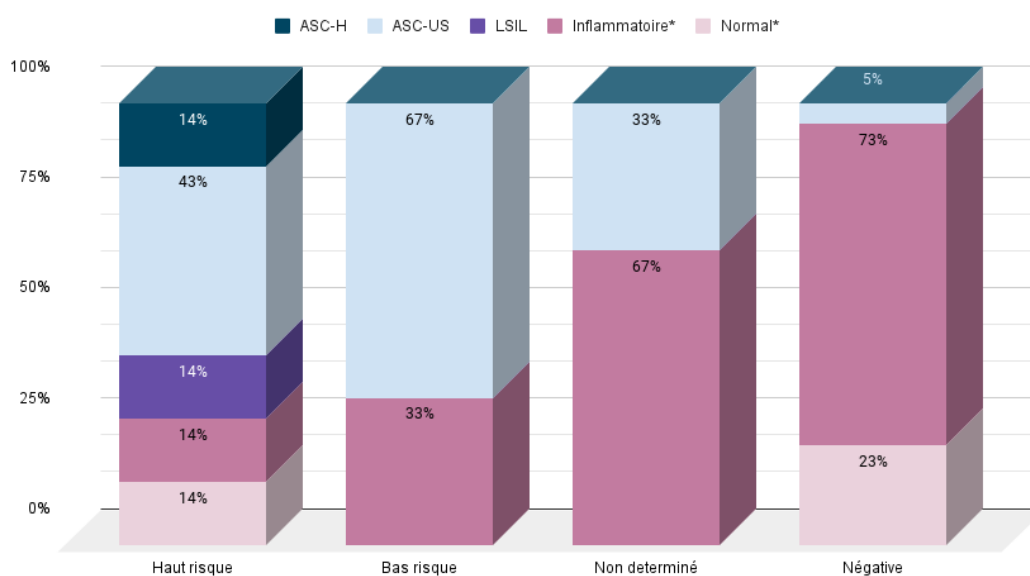


Figure 25 : Répartition des génotypes d'HPV selon la cytologie :

Parmi les cytologies normal, 1 génotype (5%) d'HPV-HR 35 a été détecté, le reste étant négatif.

Pour les cytologies inflammatoires, 9 génotypes ont été détectés :

- HPV-HR 52 a été détecté sur 1 FCU (1,53%).
- HPV-BR 72 a été détecté sur 1 FCU (1,53%).
- HPV non déterminé a été détecté sur 2 FCU (3,09%).
- Le reste étant négatif (93,85%).

Pour LSIL, 2 génotypes ont été détectés :

- HPV–HR 35 a été détecté sur 1 FCU (50%).
- HPV–BR 56 a été détecté sur 1 FCU (50%).

Pour ACS–US, 9 génotypes ont été détectés :

- HPV–HR 35 a été détecté sur 2 FCU (20%).
- HPV–HR 45 a été détecté sur 1 FCU (10%).
- HPV–BR 62 a été détecté sur 1 FCU (10%).
- HPV–BR 81 a été détecté sur 1 FCU (10%).
- HPV non déterminé a été détecté sur 1 FCU (10%).
- Le reste étant négatif (40%).

Pour les ASC–H, 1 génotype (100%) HPV–HR 31 a été détecté.

Tableau XVII : Répartition des cytologies des FCU selon les génotypes d'HPV :

	HPV génotype									HPV Négatif	Total
	Haut risque					Bas risque			Non déterminé		
	31	35	45	52	56	62	72	81			
Normal*	0	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0	19 (95%)	100%
Inflammatoire*	0	0	0	1 (1,53%)	0	0	1 (1,53%)	0	2 (3,09%)	61 (93,85%)	100%
LSIL	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	0	0	0	0	0	100%
ASC-US	0	2 (20%)	1 (10%)	0	0	1 (10%)	0	1 (10%)	1 (10%)	4 (40%)	100%
ASC-H	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100%

Répartition des cytologies des FCU selon les génotypes d'HPV

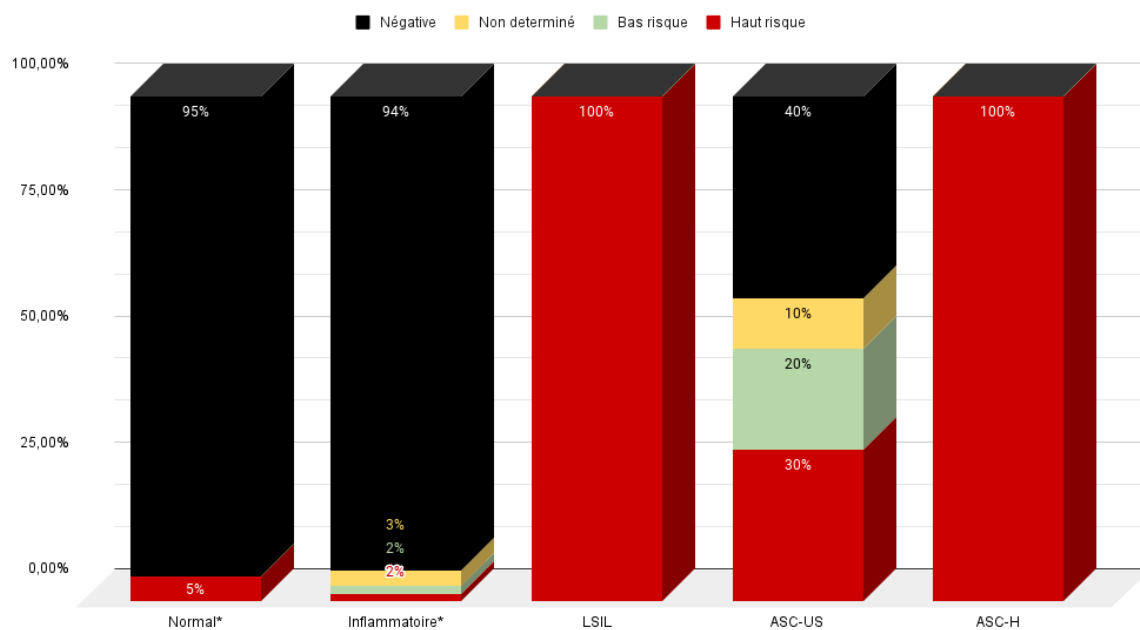


Figure 26 : Répartition des cytologies des FCU selon les génotypes d'HPV :



DISCUSSION



I. Rappels sur les papillomavirus humains :

1. Historique de l'infection HPV :

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 1949, la première description d'HPV est réalisée en microscopie électronique par Strauss et al. En 1976, Harald zur Hausen a été le premier à publier l'hypothèse d'un rôle des HPV dans l'étiologie du cancer du col utérin, hypothèse qu'il a confirmée par la suite.

Il a également largement participé à la recherche pour la mise au point d'un vaccin. Ses travaux lui ont valu le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2008. (11)

2. Classification des HPV :

Les papillomavirus humains sont des petits virus nus à ADN bicaténaire circulaire appartenant à la famille des Papillomaviridae.

La classification des Papillomaviridae est basée sur la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la protéine majeure de capsid. Cette famille est composée de seize genres dont l'appartenance est définie par une homologie de séquence nucléotidique du gène L1 ne dépassant pas 60%. Ces seize genres sont désignés par une lettre grecque (α à π) mais seulement cinq (α , β , γ , μ et η) comportent des papillomavirus humains (Figure 27), les autres genres incluant uniquement des papillomavirus animaux.

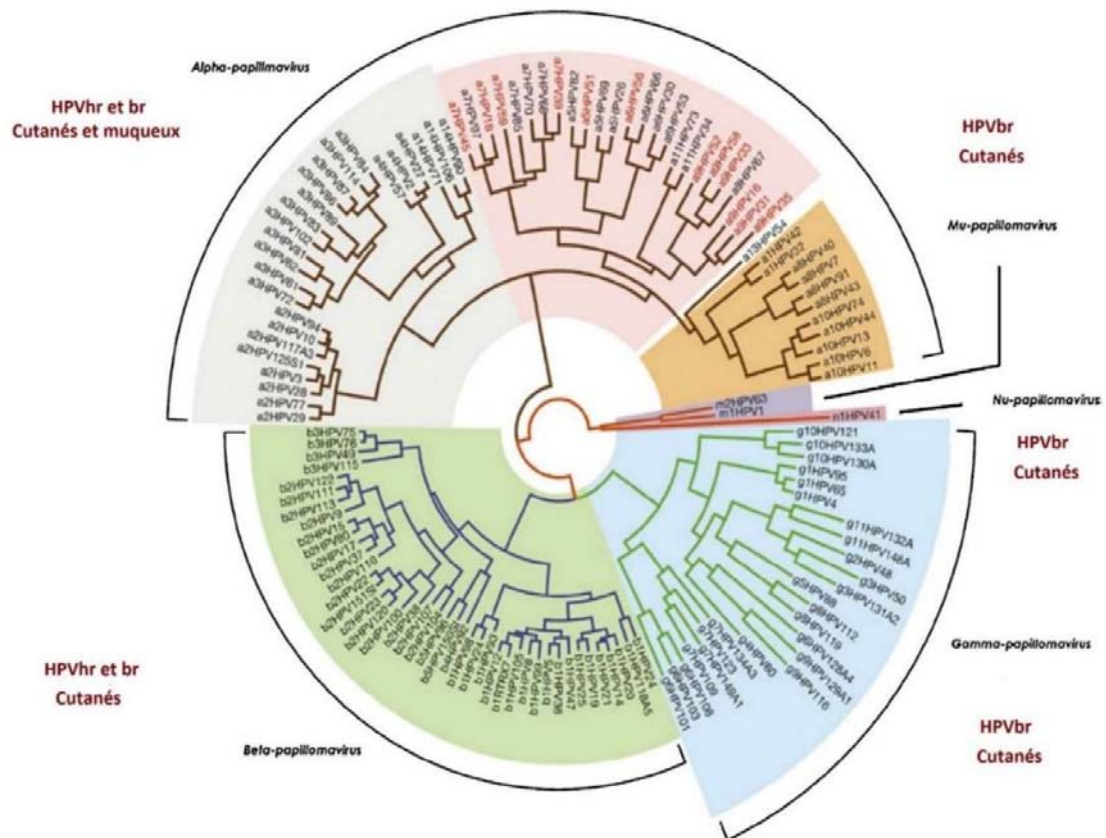


Figure 27 : Arbre phylogénétique des HPV :

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

Ces genres sont ensuite subdivisés en espèces (papillomavirus ayant de 60 à 70% d'homologie) numérotées en chiffre arabe. 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 proche génétiquement. Aujourd'hui, près de 213 génotypes ont été mis en évidence. (13)

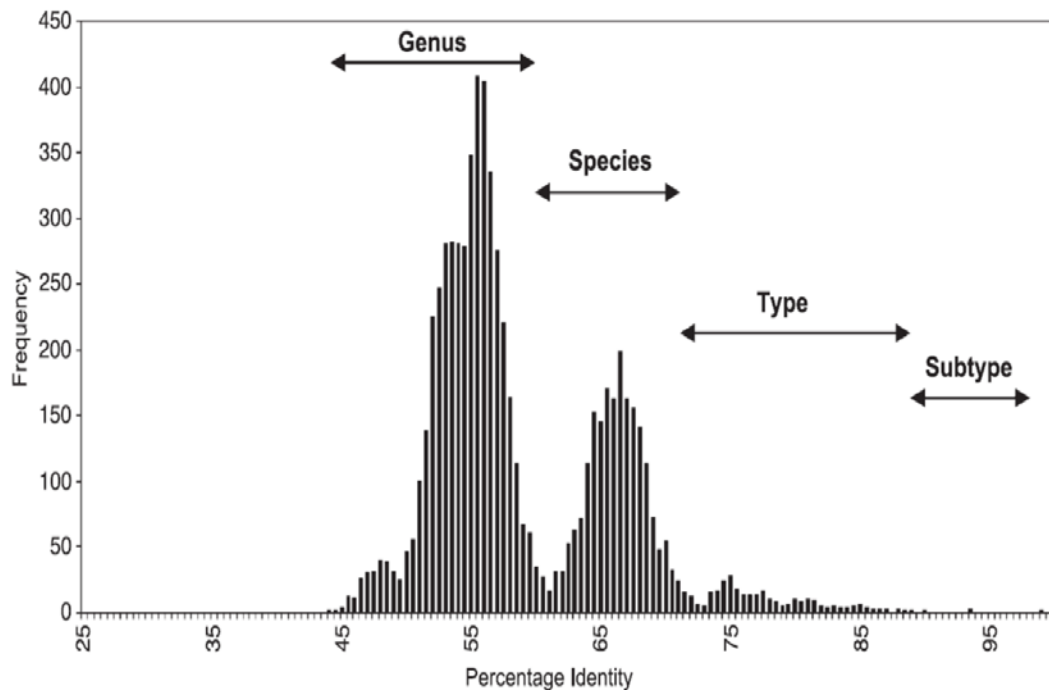


Figure 28 : Fréquence de distribution des génotypes d'HPV en fonction de la séquence nucléotidique du gène :

On peut encore classer les HPV selon leur tropisme et leur pathogénicité. (14)

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

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

Dans le tropisme muqueux, les HPV sont classés en fonction de leur pouvoir oncogène. Une première classification distinguait des HPV à haut risque (HPV-HR) oncogène, des HPV à risque oncogène intermédiaire et des HPV à bas risque (HPV-BR) oncogène.

Par la suite, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) les a classés dans 4 groupes, comme pour les autres carcinogènes, selon leur risque oncogène : oncogènes, probablement oncogènes, possiblement oncogènes et inclassables quant à leur potentiel oncogène. (Tableau XVIII)

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

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

Ainsi, les HPV-HR correspondent aux HPV du groupe 1 « oncogènes » (avec en particulier les HPV 16 et 18) avec ceux du groupe 2A « probablement oncogènes ».

Ces deux groupes sont impliqués dans 96 % des cancers du col de l'utérus. Les HPV 16 et 18 représentant à eux deux plus de 70% des cas (HPV 16 étant responsable de 50% des cas à lui tout seul).

Le groupe 2B « possiblement oncogènes » contient des HPV classés auparavant comme HPV-HR (HPV 66 et 82). Les HPV 6 et 11 sont classés dans le groupe 3 et sont responsables des condylomes acuminés, sont considérés comme des HPV-BR. (15)

3. Caractéristiques virologiques :

3.1 Structure du virus :

Les papillomavirus humains sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ce sont des virus de petite taille (55 Nm de diamètre) et nus (c'est-à-dire non enveloppés).

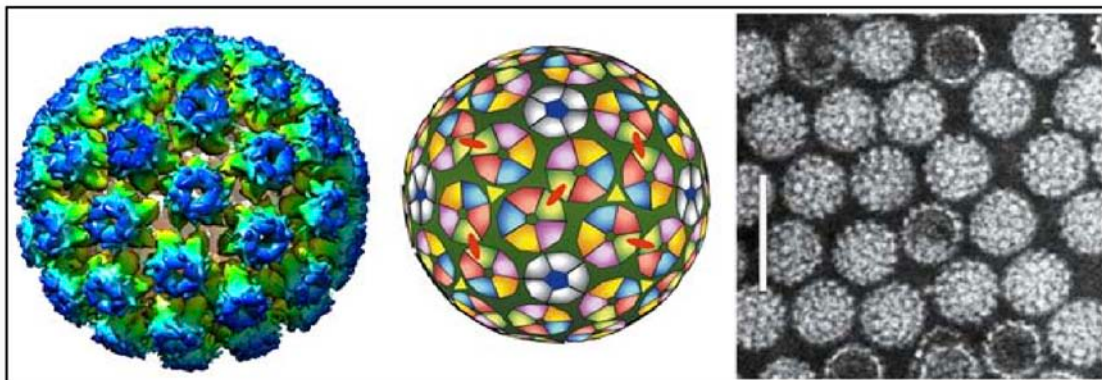


Figure 29 : Structure de la capsid virale des Papillomavirus au microscope électronique :

Ils sont composés d'une capside icosaédrique formée de 72 capsomères, et d'un génome fait d'un double brin d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de base.

Seul un seul brin est codant et il comporte 3 régions : (figure 30)

- La région précoce E (Early) : traduite précocement, subdivisée en plusieurs régions (E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7), code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage de nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.
- La région tardive L (Late) : tardivement traduite, code pour les deux protéines de structures (L1 et L2) qui composent la capside. L1 constitue 80% de la capside, elle est dite protéine majeure de la capside. L2 est dite protéine mineure de la capside.
- La région de régulation LCR (Long Control Region) : non codante, contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale. C'est une région très variable constituée de 400 à 1000 nucléotides, soit environ 10% du génome viral.

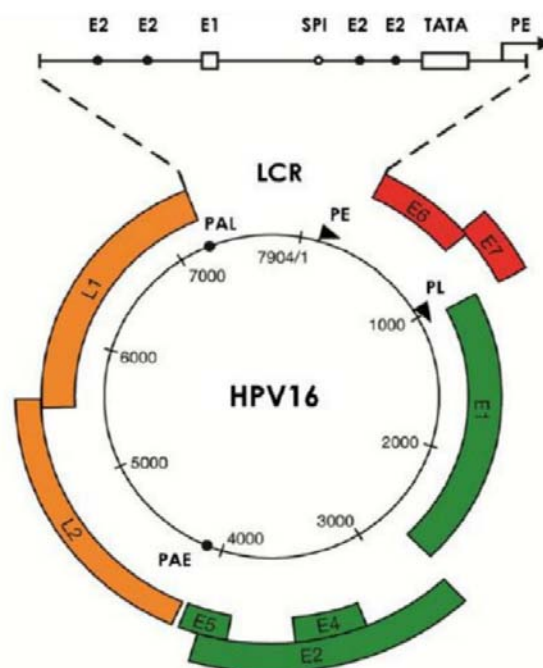


Figure 30 : Organisation du génome HPV16, d'après Doorbar et al (2012).

PE : Promoteur précoce ou p97, PL : Promoteur tardif ou p670

PAE : Polyadénylation précoce, PAL : Polyadénylation tardive

3.2 Les protéines virales :

Tableau XIX : protéines virales et leurs principales actions : (15)

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

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

4.1. Modes de contamination :

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tout géotype confondu) : (14)

- Une transmission par contact direct : Pour les HPV à localisation génitale, ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Les femmes étant majoritairement exposées dans les premières années de leur sexualité, ainsi l'infection HPV évolue inversement à l'âge de la patiente. Le taux est maximal chez les jeunes filles de moins de 20 ans ayant une activité sexuelle (jusqu'à 70%) et diminue progressivement pour atteindre environ 7,5% des patientes de plus de 50 ans.
- Des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés : qui s'expliquent par la grande résistance de la capside de ces virus nus dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linges contaminés, bain avec un

individu contaminé, sol contaminé des piscines sont donc des facteurs de transmission des papillomavirus. Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Ces infections externes peuvent migrer secondairement au niveau du col, l'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration.

- Une contamination de la mère à l'enfant est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle ou in utero par passage transplacentaire des virus. Ce fait est étayé par la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique en l'absence de rupture des membranes chez des femmes ayant une infection cervicale à HPV.
- Les virus HPV ne sont pas transmis par voie sanguine.

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

4.2. Cycle viral :

Les HPV ont un tropisme particulièrement marqué pour les épithéliums malpighiens, qui sont les seuls permissifs à l'infection. Ces épithéliums malpighiens sont situés au niveau de l'épiderme, des voies aérodigestives supérieures, du canal anal et de l'appareil génital. (16)

Les HPV pénètrent dans l'épithélium à travers des microlésions dans les cellules de la couche basale. Au niveau de col de l'utérus, la zone de jonction entre l'épithélium glandulaire de l'endocol et l'épithélium malpighien de l'exocol est la plus vulnérable. Chez les jeunes adolescentes, l'extension de cette zone de jonction pourrait également expliquer la susceptibilité de cette tranche d'âge à l'infection lors des premiers rapports sexuels. (16)

Les HPV se fixent sur des récepteurs cellulaires situés à la surface des cellules de la membrane basale exposée suite à un microtraumatisme, puis l'entrée dans la cellule se fait par endocytose. L'ADN viral est libéré de sa capside et transporté au niveau du noyau via le réseau protéique du cytosquelette où il est maintenu sous la forme d'épisome (ADN circulaire extra-chromosomique). (17)

Le cycle viral comporte 2 phases distinctes : (18)

- La première phase, non productive, est observée dans la couche basale de l'épithélium. Le génome viral subit une amplification, grâce aux protéines E1 et E2, jusqu'à atteindre 50 à 100 copies par cellule. On parle de phase non productive, car il n'y a pas de production de virions.
- La seconde phase, productive, est étroitement liée à l'état de différenciation des cellules épithéliales. Elle se déroule dans les couches superficielles de l'épithélium.

Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés dans les cellules infectées : une intensification de l'amplification du génome viral, et la transcription des gènes tardifs dans le cytoplasme. (19)

Ainsi l'expression des protéines structurales L1 et L2 dans les couches superficielles de l'épithélium permet l'encapsulation du génome viral au niveau du noyau et la production de nouveaux virions.

Les cellules chargées de virions desquament et se lysent à la surface de l'épithélium, permettant la diffusion du virus, au niveau du même épithélium, ou vers d'autres épithéliums sains, voire être transmis à un autre individu par contact direct ou indirect. (17)

Parfois, le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium. Toutefois, le cycle de réplication peut se relancer à tout moment, sous l'influence de facteurs endogènes ou exogènes.

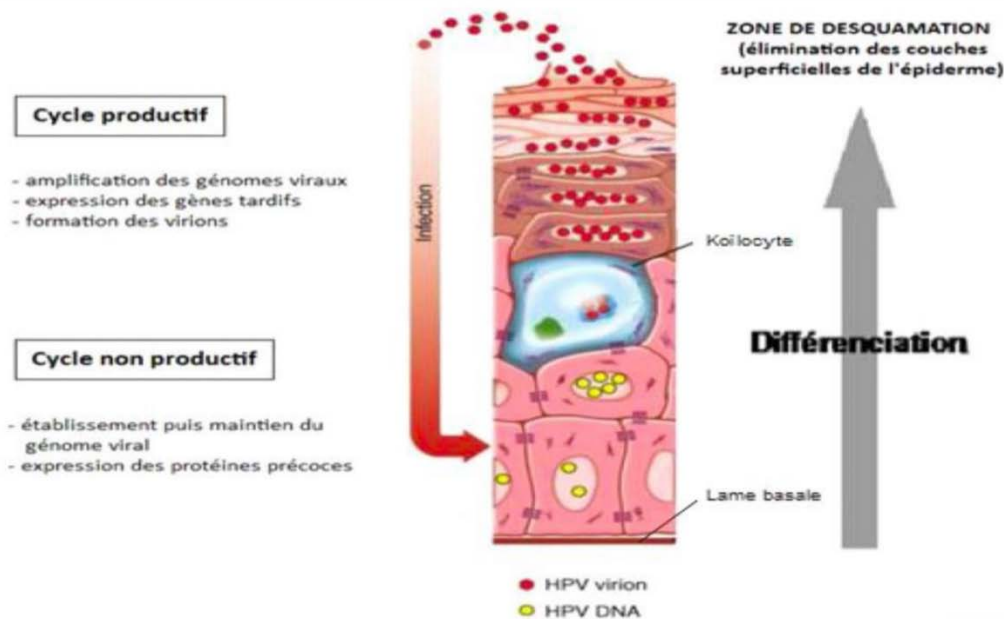


Figure 31 : Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien :

4.3. Evolution de l'infection : (20)

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

La majorité des infections HPV évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection. (Figure 32) L'infection HPV est généralement asymptomatique et transitoire. Elle implique souvent plusieurs génotypes d'HPV et induit une protection partielle contre une nouvelle infection chez 50 à 70% des femmes. Elle peut s'accompagner du développement de lésions bénignes, comme les condylomes ou des lésions dites de bas grade qui régressent spontanément le plus souvent.

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

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

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

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

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

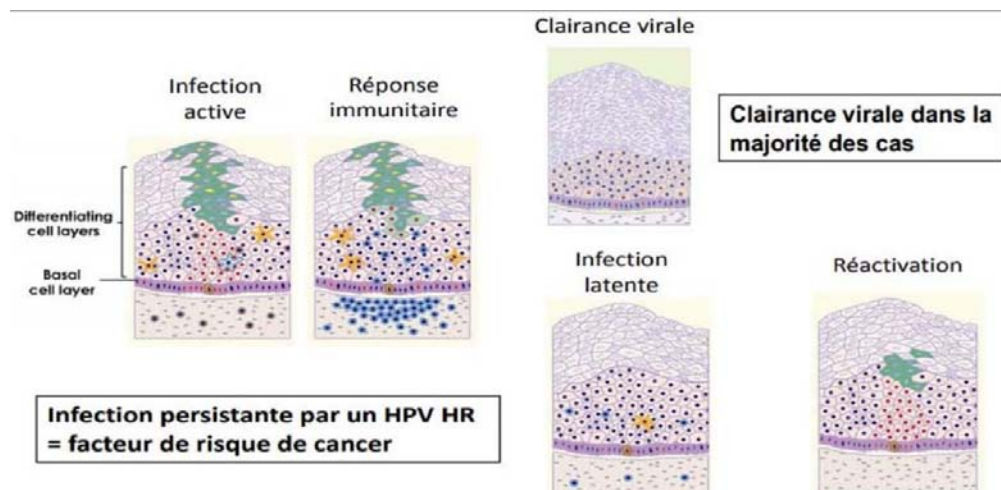


Figure 32 : Infection active, clairance, latence et réactivation :

5. Oncogenèse virale :

Les connaissances sur l'oncogenèse virale liée aux HPV reposent principalement sur des études effectuées sur le modèle du cancer du col de l'utérus. (21, 22)

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

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

L'oncogenèse est essentiellement portée par les oncoprotéines virales et principalement, E5, E6 et E7, qui diminuent l'expression des récepteurs de surface et inhibent le système d'interféron, en contribuant à l'inefficacité de la réponse immunitaire.

L'augmentation de l'expression de ces protéines est primordiale dans les cellules de la lame basale de l'épithélium infecté. E6 et E7 interagissent avec de nombreuses protéines cellulaires (p53 et pRb) et entraînent un dérèglement des voies de signalisation, favorisant la survie et la prolifération cellulaire par inhibition de l'apoptose, l'instabilité génétique et l'échappement à la réponse immunitaire. (Figure 33)

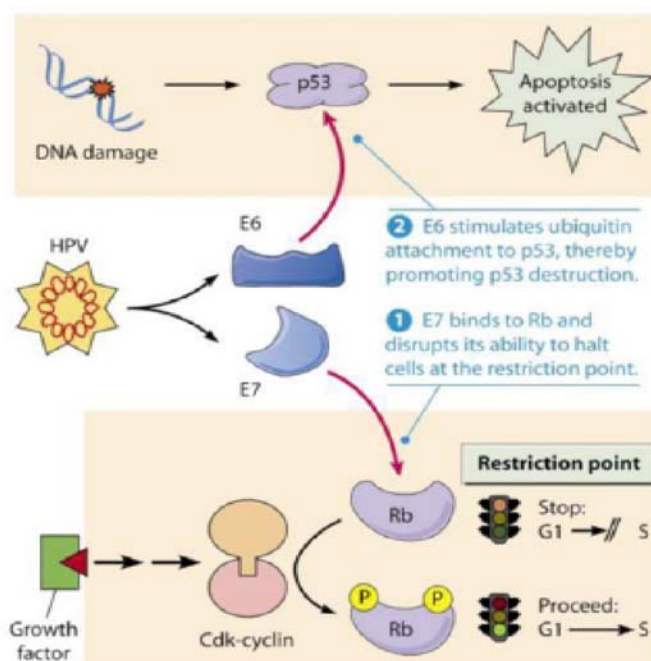


Figure 33 : Les mécanismes d'action des oncoprotéines virales E6 et E7 :

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

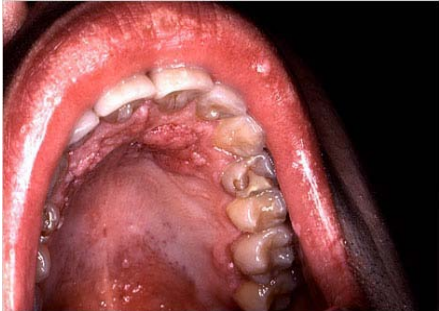
Les HPV sont des virus ubiquitaires. Ils sont dits épithéliotropes car les infections liées à l'HPV touchent l'épithélium stratifié de la peau ou des muqueuses, selon les génotypes incriminés. La grande majorité des lésions décrites sont localisées sur trois territoires : soit au niveau de la peau, soit au niveau anogénital, soit au niveau des VADS. (Tableau XX)

Les infections peuvent être cliniques ou infracliniques, symptomatiques ou non. (23)

Tableau XX : types du HPV et lésions associées : (23,24)

Lésions	Principaux types HPV associés		Photos	
Verrues communes	HPV 2, 4, 7			
Verrues plates	HPV 3, 10 et occasionnellement HPV 26, 29, 41			
Verrues plantaires	HPV 1, 2, 4			
Epidermodysplasie verruciforme :				
Verrues planes	HPV 3, 10			
Plaques pityriasis-like	HPV 5, 8			
Carcinome de la peau exposée au soleil	HPV 5, 8			
Verrues anogénitales :				
Condylomes	HPV 6, 11, 40,42, 43, 44,54, 61, 71, 72, 81, 89			
Tumeur de buschke-lowenstein ou Condylome acuminé géant	HPV 6			
Papulose bowénoïde	HPV 16, 55		<u>Condylome</u>	
Pré-cancers et cancers anogénitaux	G1 : HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52 G2A : HPV 68 G2B : HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 83		 Cancer du col utérin	

Tableau XX : types du HPV et lésions associées

Lésions	Principaux types HPV associés	Photos
Lésions orales : Papillomes oraux	HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57	 <u>Papillome buccal</u>
Papillomes laryngés	HPV 6, 11	
Hyperplasie focale (Maladie de Heck)	HPV 13, 32	
Cancers oro-pharyngés	HPV 16 ++, 18	

Les lésions associées aux HPV-HR sont généralement bénignes, mais une part non négligeable peut aboutir à un cancer. Ils peuvent être responsables de la survenue de certains cancers épithéliaux au niveau de plusieurs sites anatomiques, chez les hommes et les femmes. (Tableau XXI) (23)

Tableau XXI : les cancers attribuables aux HPV : (23)

Cancer	Localisation	Part due au HPV
Cancer du col utérin	Monde	100%
Cancer pénien	Monde	50%
Cancer anal	Monde	88%
Cancer vulvaire	Monde	43%
Cancer du vagin	Monde	77%
Cancer de l'oropharynx	Amérique du nord	56%
	Europe du Nord et de l'Ouest	39%
	Europe de l'Est	38%
	Europe du Sud Australie Japon	17%
	Le reste du monde	45%
		52%
		13%

7. Les lésions infra cliniques de l'infection à HPV : (25)

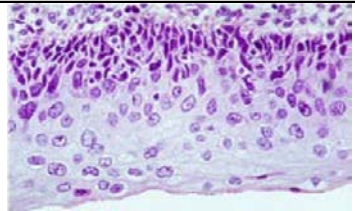
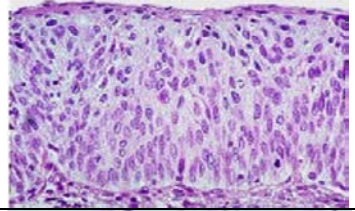
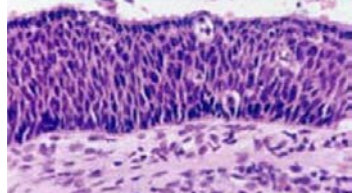
Les infections du col de l'utérus au HPV se développent au niveau de la jonction pavimento-cylindrique. Elles peuvent être asymptomatiques sur le plan cytologique mais peuvent aussi entraîner des anomalies cytologiques, au niveau de la muqueuse épithéliale ou glandulaire, détectées au FCU ou « screening » à la recherche des cellules de morphologie particulières dans un cadre de dépistage. (Tableau XXII)

Tableau XXII : Anomalies cytologiques observées au FCU (système BETHESDA 2014) et leur correspondance histologique (classification Richart) : (25)

Examen	Résultats				
Cytologie (frottis)	LSIL (Lésions intra-épithéliale de bas grade)		HSIL (Lésions intra-épithéliale de haut grade)		
Histologie (biopsie)	Infection HPV	CIN1	CIN2	CIN3 CIS	Cancer invasif du col

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

Tableau XXIII : Classification des CIN selon Richart :

LESION	CIN	HISTOLOGIE
Dysplasie légère (avec koilocytose)	CIN1	
Dysplasie modérée	CIN2	
Dysplasie sévère Carcinome in situ	CIN3	

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

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

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

8. Méthodes de détection des HPV :

Plusieurs types de test sont actuellement disponibles. Toutes les techniques moléculaires de détection des HPV reposent sur le principe de l'hybridation d'une séquence nucléotidique connue par une sonde ADN ou ARN complémentaire, avec amplification ou non.

Dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin, il existe deux grands types de techniques utilisables sur les prélèvements cervico-utérins : (26)

- Des méthodes d'amplification du signal basées sur des techniques d'hybridation in situ en phase liquide : il s'agit de dénaturer (séparer les brins) l'ADN de la cible (HPV), puis d'apposer des amorces connues marquées ciblant majoritairement la région L1 du génome des HPV.

Si le virus est présent, une réaction d'hybridation se produira entre l'ADN dénaturé et sa sonde marquée spécifique complémentaire. Le produit de la réaction d'hybridation sera visualisé via des réactions immunoenzymatiques.

- Des techniques d'amplification génique ou Polymerase Chain Reaction (PCR) : elles nécessitent une faible quantité d'ADN cible au départ. C'est une méthode sensible et relativement rapide. La mise en place de ces techniques nécessite, dans les laboratoires, des locaux adaptés et la formation des techniciens afin d'effectuer les techniques selon les normes recommandées et ainsi éviter les écueils techniques, en particulier tout risque de contamination inter-échantillons et des résultats faussement positifs.

Face à la grande diversité des génotypes d'HPV, différentes techniques d'amplifications reposant sur l'utilisation de couples amorces ont été développées.

- o Amorces spécifiques : Ces techniques de PCR amplifient une séquence génomique d'un seul type d'HPV.
- o Des PCR utilisant plusieurs couples d'amorces spécifiques dans le même milieu réactionnel (PCR Multiplexe) ont été développées, conduisant à des fragments amplifiés de tailles différentes selon le génotype.
- o Couples d'amorces consensus : Les techniques de PCR utilisant les couples d'amorces consensus ciblent essentiellement la région L1 du génome des HPV. Trois principales amorces sont essentiellement utilisées actuellement :
 - Les amorces PGMY09/11, amorces de 20 pb qui conduisent à un amplicon de 450 pb.

- Les amorces GP5+/GP6+ conduisent à un amplicon de 150 pb, et donc à une amplification de l'ADN beaucoup plus sensible.
- Les amorces SPF10 conduisent à un amplicon de 65 pb, donc à une détection très sensible.

9. Prévention :

9.1. Prévention spécifique :

a. Vaccination prophylactique :

L'étiologie virale du cancer du col de l'utérus a fortement encouragé la recherche de stratégies prophylactiques permettant de prévenir les infections par HPV et d'empêcher donc le développement des lésions précancéreuses et cancéreuses associées.

Récemment, deux vaccins prophylactiques ciblant les HPV oncogènes 16 et 18 ont été développés et commercialisés dans différents pays. L'un bivalent, Cervarix® dirigé contre les HPV16 et 18, a pour objectif la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3) et du cancer du col de l'utérus. L'autre quadrivalent, Gardasil® qui cible les HPV16 et 18 ainsi que deux HPV-BR (HPV6 et 11), a pour objectif la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus (CIN2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés). (27)



Figure 34 : Photographies des deux vaccins anti HPV disponibles sur le marché : Gardasil® et Cervarix® :

Ces vaccins sont préparés à partir de pseudo –particules virales ou Virus Like Particles (VLP) auto-assemblées et hautement purifiées de la principale protéine de la capsid L1. (Figure 8) Ces VLP ne contiennent pas d'ADN viral : elles n'ont ni la capacité d'infecter les cellules ni celle de se multiplier. Elles ne peuvent en aucun cas provoquer de lésions ou induire un cancer. (23)

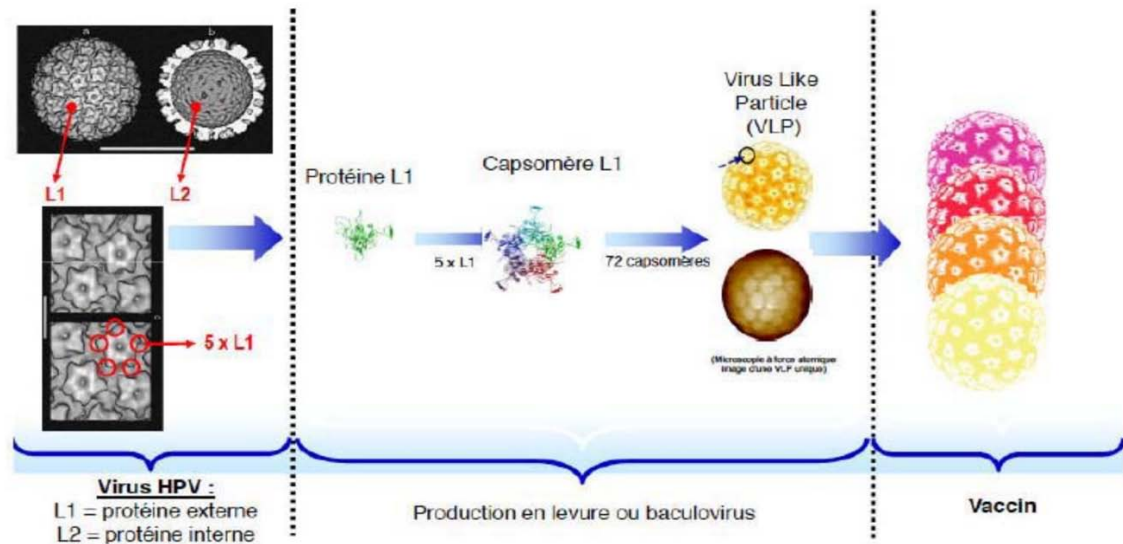


Figure 35 : Principe d'élaboration des vaccins anti-HPV

Les vaccins anti-HPV sont indiqués pour une population bien particulière. Ce sont les jeunes filles/femmes entre 9 ans et 26 ans et qui n'ont pas encore débuté leur activité sexuelle. Dans cette population, la probabilité d'avoir déjà eu une infection HPV est très minime, voire nulle, vu le mode « sexuel » de transmission du virus. (27)

Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire selon 2 schémas vaccinal : (27)

- Un premier schéma avec deux doses espacées de 6 mois pour les jeunes filles de 11 ans à 13 ans pour Gardasil quadrivalent et de 11 à 14 ans pour Cervarix bivalent.
- Et un schéma à 3 doses (0, 2, 6 mois pour Gardasil quadrivalent et 0, 1, 6 mois pour Cervarix bivalent) en rattrapage pour celles âgées de 14 à 26 ans.

Le vaccin nonovalent appelé « Gardasil 9 » (À terme, destiné à remplacer Gardasil quadrivalent) est dirigé contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, est développé en 2014, son impact potentiel est accru par rapport au vaccin tétravalent : il permettrait d'éviter 90% des cancers anaux et du col de l'utérus, des CIN 2 et 3, et des verrues génitales en cas de couverture vaccinale complète. Il est indiqué pour l'immunisation active des individus à partir de 9 ans contre les maladies dues aux HPV. (28)

Bien que l'introduction sur le marché de cette première génération de vaccins contre l'HPV représente un élément important dans la prévention du cancer, plusieurs aspects supplémentaires doivent être résolus ou améliorés pour optimiser l'efficacité du vaccin.

La spécificité de type d'HPV représente une des principales limites. En effet, l'efficacité du vaccin concerne les types d'HPV ciblés avec une protection croisée minimale contre d'autres types d'HPV oncogènes. Par conséquent, un certain nombre de cancers (20 à 30%) liés à d'autres géotypes ne pourront pas être évités.

Enfin, le coût de ces vaccins est sûrement un frein à leur application à grande échelle, dans la majorité des pays à ressources faibles ou moyennes, où le cancer du col utérin est très répandu.

b. Systèmes et programmes de vaccination anti-HPV :

Actuellement la vaccination anti-HPV est pratiquée à l'échelle mondiale. De nombreux pays industrialisés ont instauré un programme de vaccination national subventionné par l'état, avec des modalités différentes. Dans certains d'entre eux, comme l'Australie, le Portugal et le Royaume Uni, la vaccination anti-HPV est assurée gratuitement via un programme scolaire. Les estimations indiquent une couverture vaccinale atteignant les 80% de la population ciblée dans ces programmes. Dans d'autres pays, comme la Hollande, l'Italie ou le Danemark, la vaccination anti-HPV est aussi gratuite, mais assurée par les services sanitaires avec une couverture vaccinale qui varie entre 45 et 58%. (29)

En France, la vaccination anti-HPV est recommandée par la Haute Autorité de Santé pour les jeunes filles de 11 à 14 ans avec un rattrapage possible jusqu'à 20 ans. Par ailleurs, un remboursement de 65% est proposé pour cette vaccination. (27)

Dans les pays en voie de développement, là où environ 88% des cas de mortalité par cancer du col utérin surviennent, la vaccination, en général, ne rentre pas dans les programmes nationaux de vaccination. (30) Cependant, de nombreuses études ont été faites dans ces pays, afin de définir les stratégies les plus efficaces et les plus acceptables permettant une mise en place de la vaccination anti-HPV. Les études sur l'acceptabilité de la vaccination au sein de ces pays ont montré des niveaux satisfaisants voire excellents quand il s'agit d'un vaccin gratuit. Ainsi, en l'absence de programmes gouvernementaux finançant entièrement, ou en grande partie, les frais de la vaccination, le prix du vaccin constitue à ce jour la barrière principale.

Au Maroc, Les vaccins anti-HPV ont été introduits en 2008 : ils sont recommandés aux jeunes filles âgées de 11 à 25 ans, idéalement avant le début d'une activité sexuelle. (27)

Les vaccins anti-HPV prophylactiques disponibles, et dont la protection attendue contre le cancer du col est de 70%, ne protègent pas contre tous les types d'HPV. Ils ne modifient donc pas la pratique du dépistage par FCU qui doit être poursuivie.

9.2. Prévention non spécifique : (31)

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

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

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

II. Rappels sur le cancer du col de l'utérus

1. Rappels anatomiques : (32)

L'appareil génital féminin est divisé en deux catégories d'organes : les organes génitaux externes (vulve et glandes mammaires) et les organes génitaux internes (utérus, trompes, ovaires et vagin). (Figure 36)

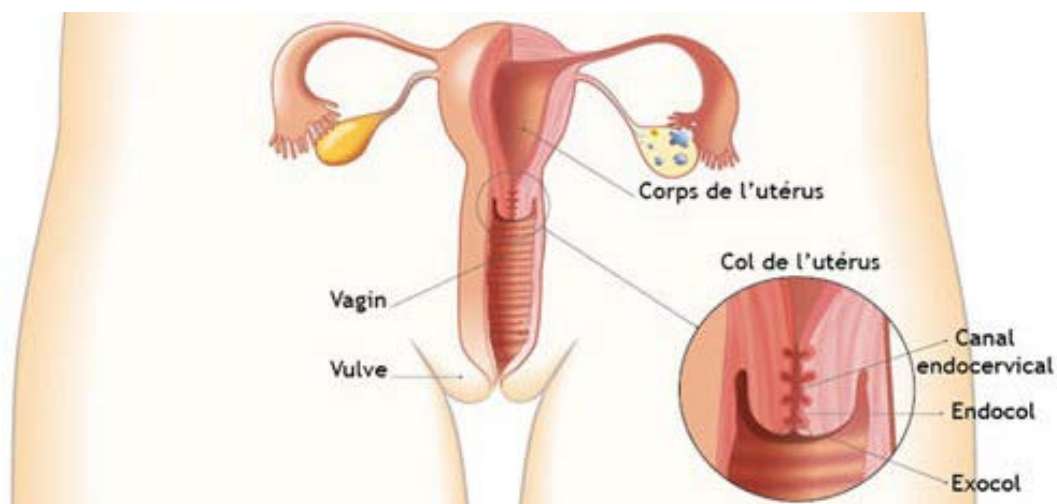


Figure 36 : L'appareil génital féminin :

L'utérus, organe musculéux creux de la forme d'une poire inversé situé au niveau centro-pelvien, mesure environ 8 cm de hauteur et 4 cm d'épaisseur. Il peut être subdivisé en trois grandes parties théoriques : le fond de l'utérus, le corps de l'utérus et le col de l'utérus.

Le fond de l'utérus correspond à l'extrémité supérieure de l'utérus, qui se prolonge latéralement par les cornes utérines puis par les trompes de Fallope en contact avec les ovaires à leur extrémité. Le corps de l'utérus correspond à la cavité utérine proprement dite, ainsi qu'à

son épaisse paroi. Cette paroi est composée d'une couche de nombreuses fibres musculaires lisses, formant le myomètre, recouverte sur sa partie interne d'une muqueuse richement vascularisée, l'endomètre.

Dans la partie inférieure de la cavité de l'utérus se trouve le col de l'utérus, véritable zone de confluence entre l'utérus et le vagin. Il est de la forme d'un cylindre mesurant environ 3 cm de longueur pour 2,5 cm de diamètre. Selon certains facteurs, comme par exemple l'âge de la femme, sa parité, son statut hormonal ou la prise d'un traitement contraceptif oral, sa forme et ses dimensions peuvent varier. Il abouche au niveau du vagin par l'orifice externe, visible lors d'un examen gynécologique à l'aide d'un spéculum, et comporte deux parties :

- L'endocol : partie inférieure du canal endocervical débouchant sur l'orifice externe,
- L'exocol : portion du col qui s'étend à l'extérieur de l'orifice externe au niveau de la partie haute du vagin et de ses parois.

La zone de transition entre endocol et exocol est appelée zone de jonction. (Figure 37)

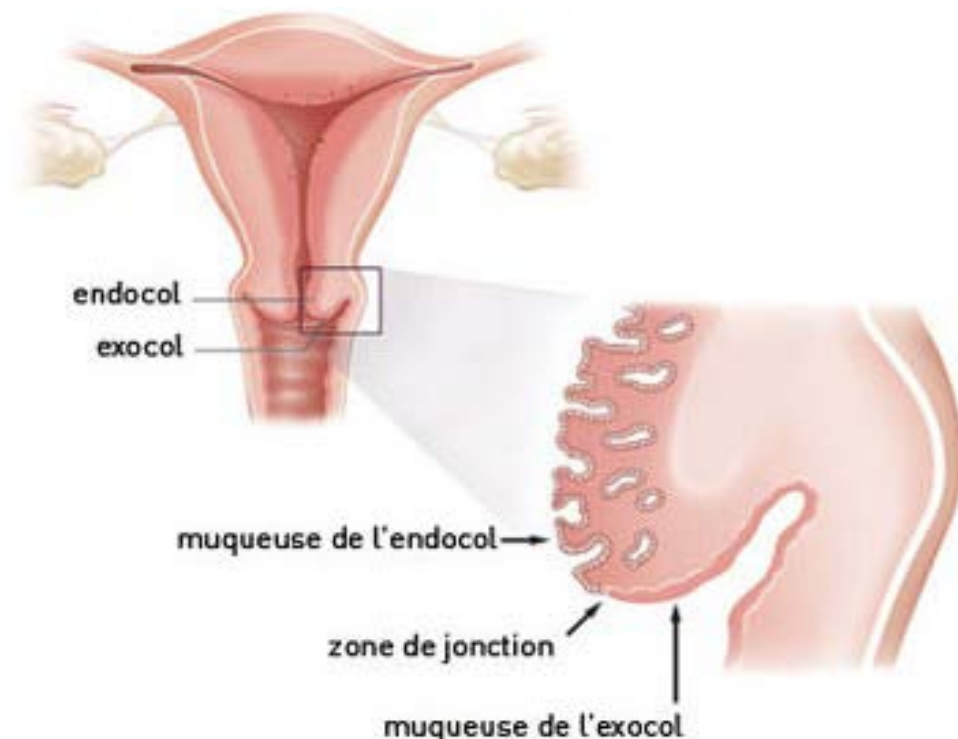


Figure 37 : Zone de jonction du col de l'utérus :

2. Rappels histologiques du col de l'utérus : (33)

Sur le plan histologique, la paroi du col de l'utérus est constituée de 3 tuniques : une tunique périphérique appelée adventice, une tunique moyenne fibromusculaire et une tunique superficielle, la muqueuse. Cette muqueuse est composée de 2 épithéliums :

- Un épithélium exocervical : c'est un épithélium pavimenteux malpighien non kératinisé pluristratifié qui recouvre l'exocol. (Figure 38)
- Un épithélium endocervical : c'est un épithélium cylindrique glandulaire unistratifié qui recouvre l'endocol. Il est principalement constitué de cellules sécrétantes, séparées du chorion par une lame basale. (Figure 38)

La zone de jonction pavimento–cylindrique : c'est la zone de rencontre entre les 2 épithéliums. Théoriquement, il s'agit d'une jonction brutale avec un passage instantané du revêtement malpighien au revêtement cylindrique. En effet, cette zone de jonction est particulièrement sensible, de par sa complexité, sa fragilité mécanique et la fréquence de ses micro–érosions, dues en particulier aux relations sexuelles. Elle a aussi été décrite comme une zone de fragilité immunitaire. Ainsi, cette zone est considérée comme la cible des HPV et le lieu de naissance de la majorité des lésions cervicales.

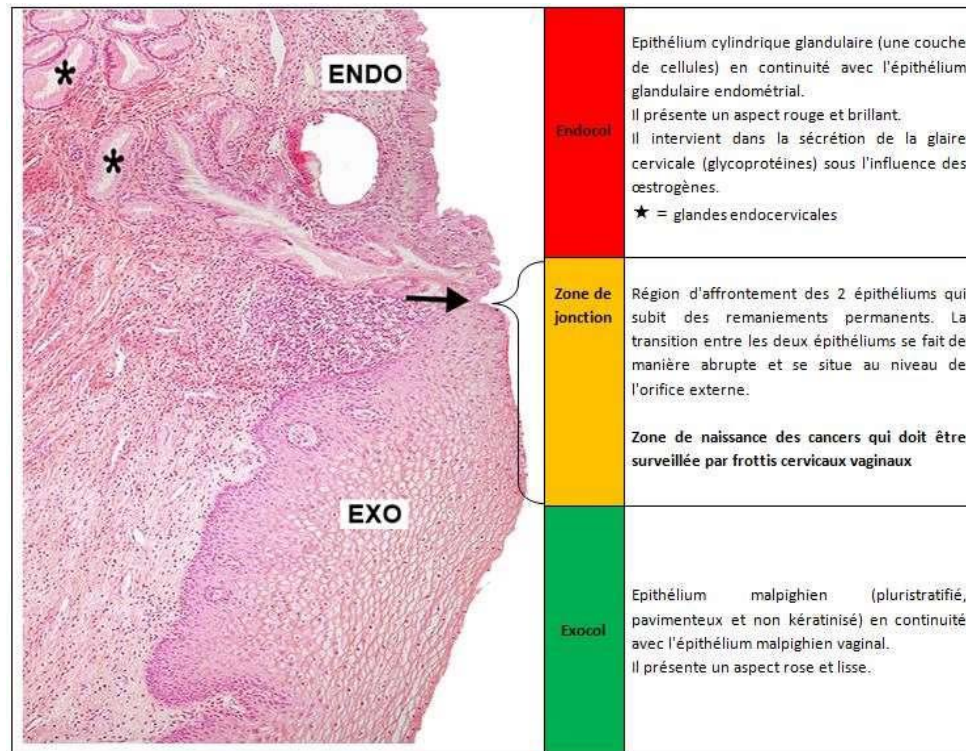


Figure 38 : Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol

3. Epidémiologie :

3.1. Situation dans le monde : (1)

a. **Données d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde :**

Chaque année, environ 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués dans le monde. Le cancer du col utérin est la 3ème cause de cancer chez les femmes dans le monde. Le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans dans le monde. La majorité des cas sont des carcinomes épidermoïdes suivis d'adénocarcinomes.

b. **Données de mortalité liées au cancer du col de l'utérus dans le monde :**

Environ 311 365 décès causés par le cancer du col utérin sont enregistrés chaque année dans le monde (estimations pour 2019). Le cancer du col utérin est la 3ème cause de décès par

cancer chez les femmes dans le monde. Le cancer du col utérin est le deuxième décès par cancer chez les femmes de 15 à 44 ans dans le monde.

Le risque moyen de décès par ce cancer avant l'âge de 75 ans est trois fois plus élevé dans les pays en voie de développement (0,9 pour 100 000 femmes) comparé aux pays développés (0,3 pour 100 000 femmes). Ceci est dû à la mise en place des stratégies de dépistage et de prise en charge thérapeutique efficaces qui résultent en une réduction spectaculaire de la mortalité dans ces pays. Ces tendances sont cependant variables d'un pays à l'autre, en raison de nombreux facteurs qui influencent l'efficacité d'un programme de dépistage.

3.2. Situation au Maroc : (2)

a. Données d'incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc :

Environ 3 388 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués chaque année au Maroc (estimation pour 2019). Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de cancer chez les femmes marocaines. Son incidence standardisée sur l'âge dans la population marocaine est de 17,2 nouveaux cas par an pour 100 000 femmes. Une valeur supérieure à celle de l'Algérie (8,1) et trois fois supérieure à celle de la Tunisie. (4)

La faible incidence du cancer du col utérin en Tunisie est bien documentée et a été attribuée à la monogamie et au respect de l'âge légal du mariage (17 ans). Au Maroc et en Algérie, la polygamie n'est pas interdite et l'âge légal du mariage pour les filles est de 16 ans en Algérie, 18 ans au Maroc depuis 2003, et 15 ans avant 2003. Le nombre de nouveaux cas le plus élevé était estimé chez les femmes entre 40 et 64 ans avec 2163 nouveaux cas de cancer pour 100 000 femmes.

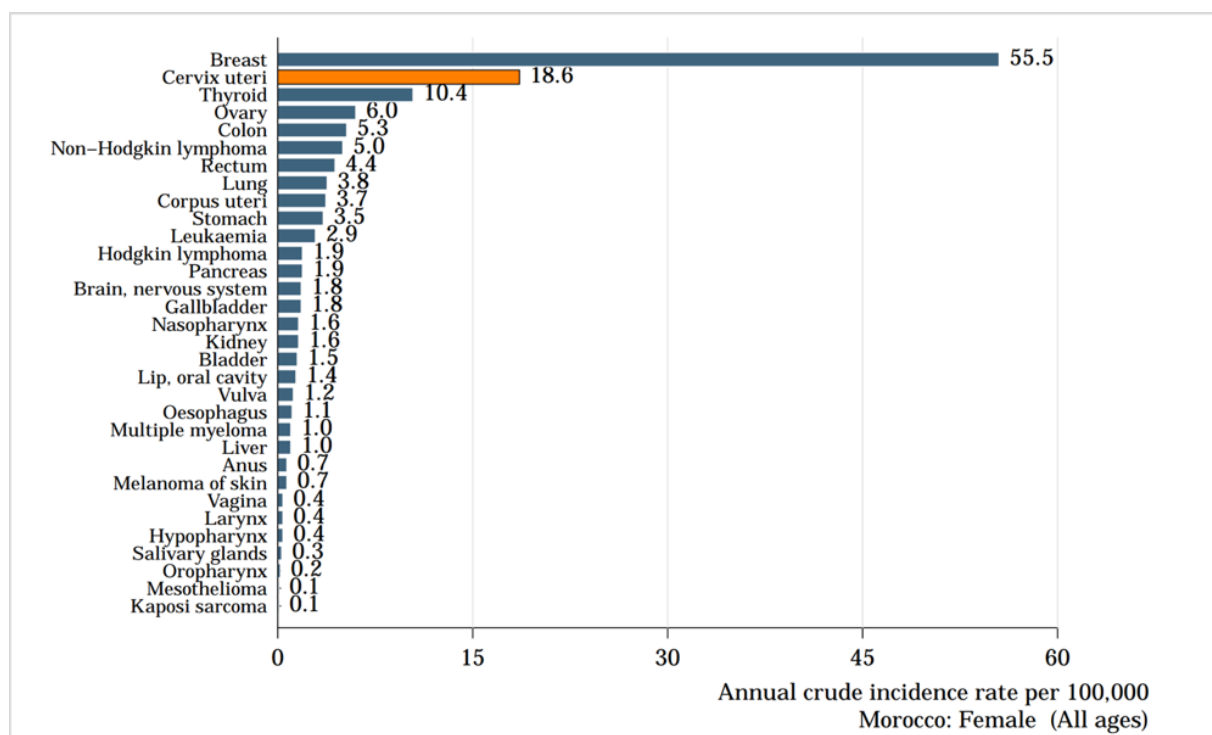


Figure 39 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport aux autres cancers féminins (tous âges confondus) en 2019 :

b. Données de mortalité liée au cancer du col de l'utérus au Maroc :

Environ 2 465 décès par cancer du col utérin se produisent chaque année au Maroc (estimation pour 2018). Le cancer du col utérin est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes marocaines.

La mortalité standardisée du cancer du col de l'utérus dans la population marocaine est de 12.6 pour 100 000 femmes par an, valeur 2.2 fois supérieure à celle observée en Algérie (5,5) et 3,4 fois supérieure à celle observée en Tunisie (2.8).

Au Maroc, le nombre de décès le plus élevé est estimé à 432 décès liés à ce cancer pour 100 000 femmes chez les femmes entre 60 et 64 ans.

Il est important de signaler que ces statistiques doivent, tout de même, être considérées avec grande précaution. En effet, selon les professionnels de santé et en l'absence d'un registre national des cancers au Maroc, l'incidence devrait être encore plus importante étant donné que les cas recensés ont été limités à quelques centres d'oncologie.

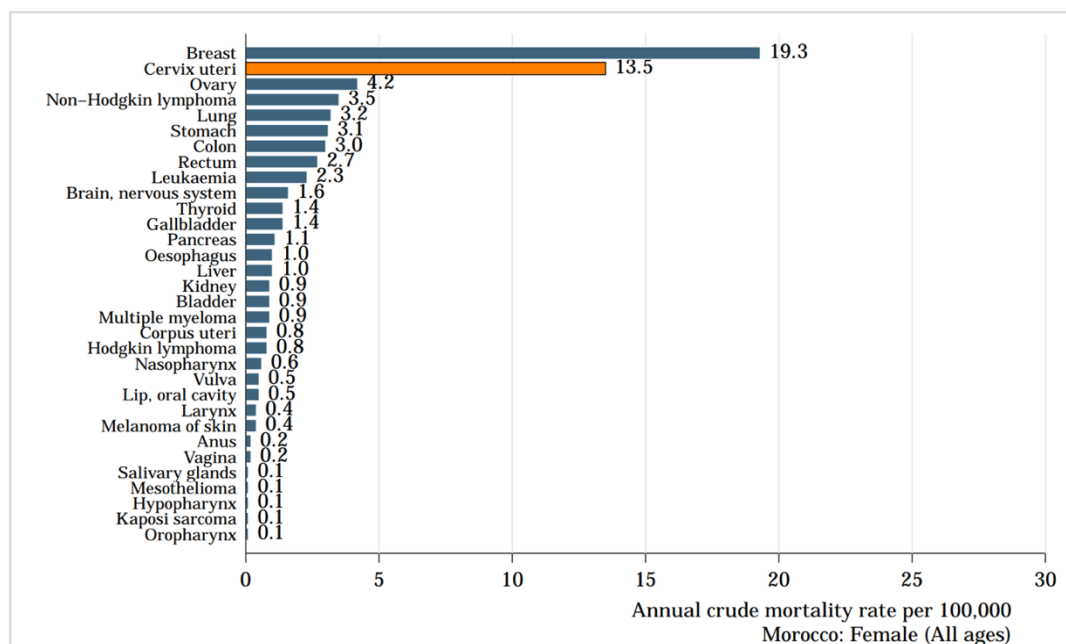


Figure 40 : Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport à d'autres cancers féminins tous âges confondus au Maroc en 2019 :

4. Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus :

Une infection par un ou plusieurs papillomavirus humains à haut risque oncogène est retrouvée dans 99% des cas de cancer du col de l'utérus : cela en constitue la cause principale. Différents facteurs favorisent la persistance de l'infection virale ou interviennent directement dans le processus de carcinogenèse : cofacteurs liés au virus, facteurs exogènes ou endogènes. (Figure 41)

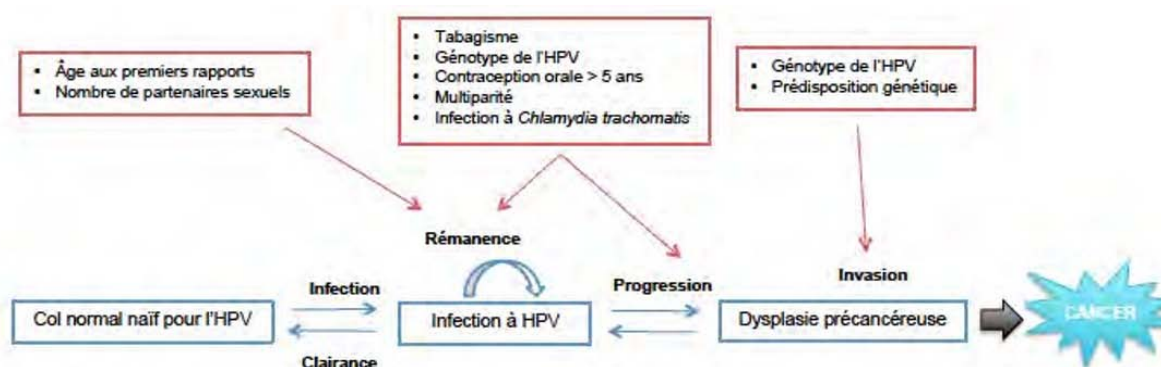


Figure 41 : Schéma récapitulatif du mécanisme de cancérisation et des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus :

Le Tableau 7 détaille les risques relatifs (RR) des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus cités dans ce chapitre. (34)

Le risque relatif (RR) mesure le risque de survenue du cancer du col entre une population saine et une population exposée à un facteur de risque. Un RR inférieur à 1 témoigne d'un effet bénéfique sur la pathologie étudiée alors qu'un RR supérieur à 1 annonce un effet aggravant dans la maladie.

Tableau XXIV : Risques relatifs des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus : (34)

Facteurs de risque non génétiques	Risque relatif
Infection à HPV	300-400
Contraception orale estroprogestative	1,9
Tabagisme actif	1,6-2,6
Infection à Chlamydia trachomatis	2,1
Séropositivité VIH	10
Greffe d'organe	2,6

4.1. Les facteurs de risques non génétiques :

a. Infection par le papillomavirus :

Parmi les treize HPV à haut risque oncogène, les HPV 16 et 18 sont les plus fréquents dans les cancers du col de l'utérus (plus de 70% des cas).

La conférence EUROGIN de 2014 (European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia) a établi un consensus sur les points suivants : (35)

La prévalence d'un virus HPV génital est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, à cause du plus grand nombre de partenaires, et d'une immunité naturelle plus développée chez les femmes que chez les hommes.

Chez l'homme, l'âge n'influence en rien la prévalence de l'HPV à l'inverse de la femme où le risque est majoré avant 35 ans.

La proportion d'HPV à haut risque (HR) et à bas risque (BR) chez la femme est quasi équivalent (HR : 15% vs BR : 18%). Chez l'homme, les infections à BR sont plus élevées (39%) que les infections à HR (30%).

Le temps de persistance d'une infection à HPV semble équivalent chez les deux sexes, avec une clairance d'élimination plus longue pour le sous-type 16.

Les pratiques sexuelles influencent la prévalence des infections : pour les femmes, la prévalence d'HPV au niveau du col (37%) est quasi équivalente à la prévalence au niveau anal (32%), selon une étude menée sur 2 000 femmes au Costa Rica. Pour les hommes, l'homosexualité expose à une plus grande prévalence d'infection anale.

Le virus HPV commence à être mis en cause dans de nombreux cancers autres que le cancer du col. (35) Il a une responsabilité dans : quasi 100% des cancers du col de l'utérus, 88% des cancers de l'anus et 70% des cancers du vagin (valeurs variables selon les régions du monde et selon le tabagisme actif ou passif). Il est également retrouvé dans les cancers du pénis et de l'oropharynx.

La vie sexuelle de la patiente est le facteur de risque le plus important d'infection à l'HPV. En effet, plus le nombre de partenaires est important, plus la femme a de risque d'être en contact avec de nouveaux génotypes HPV, pour lesquels elle n'est pas immunisée. Ce risque est d'autant plus grand si les partenaires de celle-ci sont eux-mêmes en contact avec des personnes atteintes (porteurs sains ou non). (34)

D'autre part, plus les premiers rapports sexuels sont précoces, plus le risque de ne pas éliminer le virus est élevé. Cela peut s'expliquer par une immaturité du système immunitaire de la jeune fille. (34)

Du fait de l'exposition hormonale, le nombre de grossesses et la prise de contraceptifs oraux sont liés à la persistance de l'infection à HPV. Pour l'utilisation des contraceptifs oraux, le risque relatif de cancer du col de l'utérus est estimé à 1,9 si l'utilisation est supérieure à 5 ans, et augmente avec la durée de leur utilisation. Ce risque diminue après arrêt des contraceptifs pour revenir au risque des non-utilisatrices au bout de 10 ans. (34)

b. Tabac :

Une étude japonaise en 2010 a apporté les premières preuves de ce lien (36) : 516 femmes porteuses de lésions de bas grade (LSIL) ont été suivies pendant 2 ans avec un frottis

cervical et une colposcopie (visualisation du col avec une loupe) tous les 4 mois. La moitié de la population test n'a jamais fumé, et l'autre moitié se compose de 179 femmes fumeuses et 79 anciennes fumeuses.

Les auteurs ont établi que le risque de persistance des lésions de bas grade est lié au nombre de cigarettes fumées, au temps d'exposition et à l'âge de début du tabagisme. Les femmes fumeuses ont deux fois plus de chances de conserver une infection à HPV que les femmes non-fumeuses. De plus, il a été montré que le tabagisme passif chez les jeunes femmes bloque la régression des lésions causées par l'infection à HPV.

Il est donc fortement recommandé aux femmes fumeuses ayant des lésions débutantes ou non d'arrêter de fumer.

c. Co-infection à la chlamydia :

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire, sexuellement transmissible, responsable de leucorrhées (pertes blanches) et de ménorragies (saignements).

Une étude menée en février 2016 montre que le syndrome inflammatoire chronique et les microlésions du tissu épithélial utérin causées par l'infection à Chlamydia trachomatis facilitent la persistance de l'HPV. (37)

D'autres agents infectieux sexuellement transmissibles, notamment Herpès simplex virus 1 et 2, Neisseria gonorrhoeae, Trachomatis vaginalis et Treponema pallidum, sont aussi des facteurs de risque pour le cancer du col de l'utérus. Mais aucun chiffre d'incidence n'a été publié à ce jour.

d. Immunodéficiences acquises et induites :

Une défaillance du système immunitaire de la femme favorise la persistance de l'infection HPV et, à terme, entraîne une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. C'est notamment le cas pour les femmes atteintes par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), les patientes sous immunosuppresseurs ou pour les femmes ayant des déficits immunitaires constitutionnels.

L'infection par le VIH favorise celle par l'HPV, tant au niveau de la pénétration d'HPV dans les cellules que dans ses défenses immunitaires pour échapper à l'élimination par l'hôte. Des modèles ex-vivo ont montré que lors de l'infection par le VIH dans des cellules préalablement infectées à l'HPV, les jonctions du tissu épithélial du col se rompaient pour permettre la pénétration de l'HPV dans les cellules basales épithéliales. (38)

Au niveau clinique, le VIH augmente la probabilité d'une nouvelle infection à l'HPV. Les deux virus utilisent la même voie de transmission (sexuelle) et la clairance d'élimination de l'HPV se voit fortement diminuée par la chute des lymphocytes, induite par le VIH. Plus le taux de lymphocytes type CD4 est faible, plus le risque de persistance d'une infection par HPV est important.

Ainsi, une co-infection par VIH et HPV permet, aux deux virus, d'accroître leur résistance dans l'organisme et d'accélérer le processus de cancérisation du col utérin.

Les patients greffés ont une immunodéficience induite par les immunosuppresseurs et un risque augmenté de développer des cancers liés à l'HPV (risque relatif de 3,3). Mais les dernières études ont démontré qu'il n'y avait pas de pic d'incidence dans ce type de population, prouvant l'efficacité du dépistage du cancer du col et de la précocité des traitements sur les lésions dysplasiques.

L'immunodépression, acquise ou induite, favorise le développement de lésions cervicales dysplasiques et justifie une surveillance rapprochée.

e. Exposition in utero au diéthylstilbestrol : (39)

Le diéthylstilbestrol (DES), estrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France de 1948 à 1977, sous les noms de spécialités Distilbène® et Stilboestrol- Borne®. Ses indications chez les femmes enceintes étaient, entre autres, de prévenir les avortements spontanés et les hémorragies gravidiques.

En 1971, les premiers cas de cancers chez des jeunes filles qui avaient été exposées in utero au DES apparurent aux USA. Un des premiers cas français d'adénocarcinome vaginal chez une jeune fille a été publié en 1975. Dès l'année suivante, l'indication "avortements spontanés à

répétition" a été supprimée et la contre-indication d'utilisation chez la femme enceinte a été ajoutée en 1977.

Aujourd'hui la mise sur le marché du DES limite son indication au cancer de la prostate.

Les complications liées à l'exposition au DES sont toujours d'actualité : environ 200 000 femmes ont pris du DES de 1948 à 1976, les patientes exposées in utero à cette époque ont maintenant de 30 à 65 ans. Leur surveillance est à poursuivre encore sur plusieurs années car une atteinte multigénérationnelle est à craindre.

La période d'exposition la plus à risque se situe de la 6ème à la 17ème semaine d'aménorrhée. Les principales conséquences sur le col de l'utérus chez la fille sont : adénocarcinome du col de l'utérus avec une fréquence de 1 cas pour mille patientes exposées, des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles du col de l'utérus (dans 60% des cas ectopie cervico-vaginale, dans 20 à 60 % hypoplasie du col utérin), atteinte de la fertilité avec des anomalies de la glaire cervicale.

4.2. Facteurs de risque génétiques : (40)

Les formes à caractère génétique des cancers du col de l'utérus sont rarissimes. On les retrouve dans le syndrome de Peutz-Jeghers, maladie gastro-intestinale héréditaire caractérisée par le développement de polypes du tube digestif. Il induit un risque très élevé de malignités digestives et extra-digestives chez les patients adultes : cancers colorectal, gastrique, pancréatique, du sein et de l'ovaire majoritairement. Les patientes peuvent également développer un adénocarcinome cervical en passant par des lésions précancéreuses.

Des variantes génétiques des acteurs de l'immunité sont probablement impliquées dans la réponse immunitaire contre l'HPV.

5. Signes cliniques et fonctionnels, classification et pronostic : (41)

Les symptômes faisant suspecter un cancer du col de l'utérus sont généraux et aspécifiques. Les principales manifestations sont des métrorragies, spontanées ou provoquées par les rapports sexuels, ainsi que des leucorrhées purulentes, malodorantes et parfois striées de sang. D'autres signes comme des dyspareunies, des douleurs pelviennes, une dysurie, des ténesmes voire des douleurs lombaires ont aussi été décrits. Ces signes cliniques sont très souvent tardifs. Une majorité de patientes reste donc asymptomatique, y compris dans certaines formes avancées. L'intérêt d'un dépistage régulier est donc indispensable pour prévenir l'apparition de dysplasies sévères et de cancers généralement silencieux d'un point de vue clinique.

Au niveau du col de l'utérus, des lésions peuvent être évocatrices comme : une large ulcération à bord irrégulier saignant au contact, une forme végétante ou une forme infiltrante avec une induration déformant le col. Le col peut cependant garder un aspect tout à fait normal à l'examen gynécologique, notamment quand la tumeur se développe aux dépens d'une zone de jonction non visible ou de l'endocol.

Il existe une classification des cancers du col utérin selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), la plus récente celui de 2018 :

Elle permet de caractériser le stade d'extension du cancer du col de l'utérus. L'étendue d'un cancer du col de l'utérus est déterminée par la taille de la tumeur, sa profondeur dans la muqueuse du col, son extension éventuelle aux structures ou aux organes voisins ainsi que son extension métastatique.

Ces critères permettent de définir quatre stades (contenant des sous-classes), numérotés de I à IV :

Tableau XXV : classification des cancers du col utérin selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) :

Stades	Critères
Stades I	Tumeur limitée au col de l'utérus
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
IB1	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm
IB2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm mais inférieur à 4 cm
IB3	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
Stades II	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
IIA1	Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm
IIA2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
IIB	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
Stades III	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques
Stades IV	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
IVA	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales)

La survie à 5 ans est comprise entre 84 et 93 % pour les cancers de stade I et 35 % pour les cancers de stade IV.

6. Techniques de dépistage des lésions du col de l'utérus : (27)

6.1. Dans les pays développés :

Dans les pays développés, des programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus ont été mis en place afin de repérer les lésions précancéreuses et de les traiter tôt. Ces programmes, qui prévoient de multiples visites médicales, s'appuient en général sur un dépistage basé sur la cytologie (frottis) suivi d'une colposcopie et d'une biopsie ou d'une pièce opératoire (histologie) lorsque cela est indiqué. C'est ce que l'on appelle le trépied cytologie/colposcopie/histologie.

a. Frottis cervico-utérin (FCU) :

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin repose sur un examen cytologique : le FCU.

La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus. Le matériel prélevé 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 nommé frottis en couche mince.

L'interprétation du FCU par les anatopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda (2014) (Tableau XXVI). La découverte de cellules suspectes, dysplasiques, ou de cellules tumorales doit être confirmée par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique.

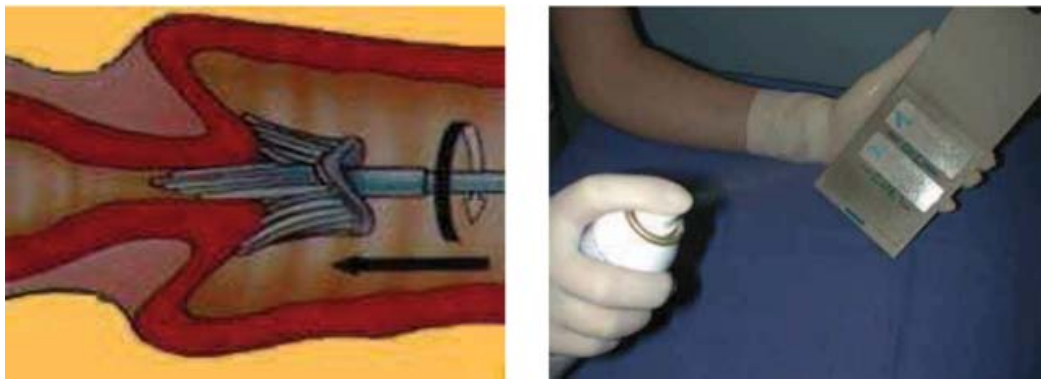


Figure 42 : Réalisation d'un frottis cervico-utérin + étalement et la fixation sur une lame :

Tableau XXVI : Résumé du système de Bethesda 2014 : (25)

INTERPRETATION/RESULT
<u>NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY :</u> NON-NEOPLASTIC FINDINGS (optional to report optional to report; list not inclusive) • Non-neoplastic cellular variations -Squamous metaplasia -Keratotic changes -Tubal metaplasia -Atrophy -Pregnancy-associated changes • Reactive cellular changes associated with: -Inflammation (includes typical repair) - Lymphocytic (follicular) cervicitis -Radiation -Intrauterine contraceptive device (IUD) • Glandular cells status post hysterectomy ORGANISMS • Trichomonas vaginalis • Fungal organisms morphologically consistent with Candida spp. • Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis • Bacteria morphologically consistent with Actinomyces spp. • Cellular changes consistent with herpes simplex virus • Cellular changes consistent with cytomegalovirus OTHER • Endometrial cells (in a woman ≥ 45 years of age) (Specify if "negative for squamous intraepithelial lesion") <u>EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES :</u> SQUAMOUS CELL • Atypical squamous cells - of undetermined significance (ASC-US) - cannot exclude HSIL (ASC-H) • Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) (encompassing : HPV/mild dysplasia/CIN 1) • High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (encompassing : moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3) - with features suspicious for invasion (if invasion is suspected) • Squamous cell carcinoma GLANDULAR CELL • Atypical - endocervical cells (NOS or specify in comments) - endometrial cells (NOS or specify in comments) - glandular cells (NOS or specify in comments) • Atypical - endocervical cells, favor neoplastic - glandular cells, favor neoplastic • Endocervical adenocarcinoma in situ • Adenocarcinoma - endocervical - endometrial - extrauterine - not otherwise specified (NOS)

b. Colposcopie :

La colposcopie consiste à faire un examen du col de l'utérus, voire du vagin à l'aide d'une loupe binoculaire grossissant de vingt à cinquante fois.



Figure 43 : Colposcope :

Cet examen se déroule en trois temps :

- Une observation sans préparation en regardant au colposcope le col, et la glaire. (Figure 43)
- Examen après application d'acide acétique afin de visualiser les cellules présentant une anomalie. L'acido-réaction permet de distinguer des lésions dites « acidophiles » qui apparaissent blanchâtres. (Figure 44, 45)
- Examen après application de Lugol (Test de Schiller) qui distingue les zones anormales (non colorées), des zones saines. Les lésions dans ce cas sont dites iodo-négatives (Figure 44, 45).

La colposcopie n'est pas recommandée comme outil de dépistage. Mais c'est le seul examen qui permet d'objectiver la zone de développement des lésions intraépithéliales, de préciser la topographie, d'apprécier la gravité des lésions et de diriger la biopsie pour aboutir au diagnostic histologique. Elle oriente aussi les gestes thérapeutiques en fonction de la visibilité ou non de la jonction.



Figure 44 : Col de l'utérus normal sans coloration (à gauche) et après coloration au Lugol (à droite) :

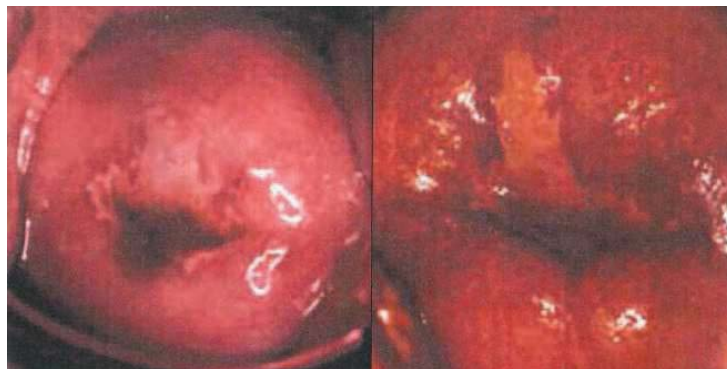


Figure 45 : Col de l'utérus anormal après coloration à l'acide acétique (à gauche) et au Lugol (à droite) :

Après ces trois étapes, on définira des complexes colposcopiques permettant de classer les cols (Monsonogo 2003) :

- Col normal.
- Transformation normale : correspond à la métaplasie, ou transformation d'un épithélium glandulaire par un épithélium malpighien.
- Transformation atypique de grade 1 (TAG 1) ou anomalie mineure : correspond le plus souvent à des lésions dystrophiques ou au maximum à des lésions de bas grade.
- Transformation atypique de grade 2 (TAG 2) ou anomalie majeure : correspond le plus souvent à des lésions de haut grade voire à des cancers micro-invasifs ou invasifs.
- Lésions diverses (ex : polypes, condylomes...).

c. Biopsie :

La biopsie cervicale représente l'étape ultime du diagnostic. La biopsie est faite sur la partie la plus suspecte de la lésion et qui se trouve la plus proche de la jonction pavimento–cylindrique. La biopsie doit ramener à la fois un épithélium de surface et un stroma sous–jacent pour permettre de porter le diagnostic d'une lésion purement intraépithéliale ou d'une lésion envahissant le stroma. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est–dire ne pas présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité.

L'examen histologique du prélèvement permet de poser un diagnostic de certitude quant au type de lésion, par étude microscopique de l'architecture cellulaire.

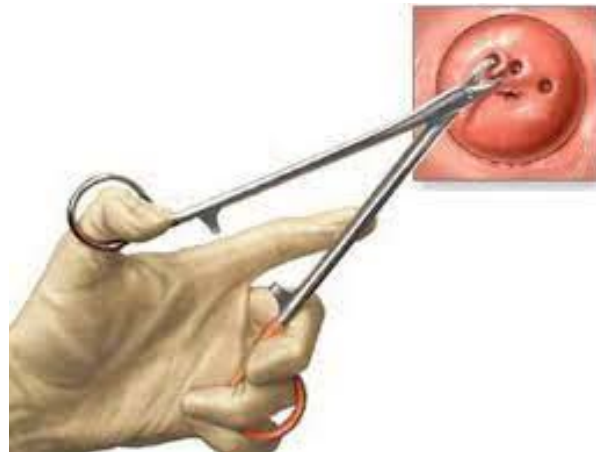


Figure 46 : biopsie cervicale :

6.2. Dans les pays en voie de développement :

Dans les pays en voie de développement, en revanche, les services de dépistage et de traitement ne sont généralement pas disponibles ou accessibles. Et là où ils sont disponibles, les programmes peuvent être inefficaces en raison des difficultés en matière de formation, de contrôle de qualité ou de logistique.

La méthode la plus recommandée et la plus accessible pour le dépistage du cancer du col de l'utérus dans ces pays est appelée inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) ou Lugol (IVL).

Il s'agit d'un examen gynécologique avec un spéculum pendant lequel un personnel de santé applique de l'acide acétique (vinaigre) dilué (à 3–5%) sur le col utérin. Le tissu anormal est visible temporairement car il blanchit lorsqu'il est exposé au vinaigre. Il s'agit d'une technique simple, facile à apprendre par tout personnel de santé non médecin, et qui nécessite un minimum d'infrastructure. Les coûts de mise en place et de maintenance sont faibles, les résultats des tests sont disponibles immédiatement ce qui rend possible le dépistage et le traitement des femmes au cours d'une même visite.

Le dépistage organisé du CCU n'était pas disponible au Maroc avant 2010. La pratique du dépistage était individuelle, laissée à l'initiative de chaque médecin et de chaque femme avec seulement des campagnes ponctuelles lancées par des organisations non gouvernementales. Par conséquent, la plupart des femmes marocaines n'avaient jamais été dépistées et 70 à 80 % de tous les cas de CCU étaient diagnostiqués à un stade avancé.

En 2010, l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) a été choisie par le ministère de la Santé du Maroc comme test de dépistage chez les femmes âgées de 30 à 49 ans avec un intervalle de 3 ans. Le recrutement des femmes se fait au niveau des structures de santé de base après avoir obtenu leur consentement.

Au total l'IVA, déjà appliquée avec succès dans des pays à ressources limitées comme l'Inde, a été choisie pour le dépistage du CCU au Maroc. Le test de Papanicolaou n'est pas préconisé, car il requiert des ressources, des infrastructures, du personnel et de multiples visites, ce qui majore les coûts de prise en charge des femmes et le risque de pertes de vue.

III. Discussion des caractéristiques de la population étudiée :

1. Age :

Dans notre étude, l'âge des femmes était entre 19 et 65 ans. L'âge moyen était de 49,63 ans $\pm$ 8,8 ans. Ainsi, La tranche d'âge entre 35 et 44 ans était la plus représentée avec 42,11% de la population étudiée.

Quant à le taux d'infection au HPV, notre étude a observé un taux plus élevé chez les femmes ayant plus de 40 ans (66,66%).

Ce qui rejoint les résultats d'autres études. (Tableau 26)

Dans l'étude de J. Yang et al, l'âge des femmes était inférieur à 65 ans, 900 femmes étaient porteuses d'infection au HPV (soit un taux d'infection totale de 8,92%). La fréquence d'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de plus de 50 ans.(42)

Toutefois, d'autres études, ont trouvé que la fréquence d'infection au HPV était élevée chez les jeunes femmes.

Notamment, en Mexique, Hernandez–Rosas et al. (2020) ont réalisé une étude qui a intéressé 1000 femmes dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus pour étudier la prévalence et la corrélation des génotypes d'HPV avec les facteurs de risque dans les FCU. La moyenne d'âge était de 44,42 ans $\pm$ 8,13. 272 des femmes étaient porteuses d'infection au HPV (soit un taux d'infection totale de 27,2%). La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de moins de 40 ans. (43)

Et aussi dans les études réalisées en Paraguay (Kasamatsu. E et al. 2019 (44)), en France (C.H. Bretagne et al 2018 (45)), en Tunisie (Monia Ardhaoui et al 2018 (46)), et en Ghana (A Krings et al 2019(47)).

Tableau XXVII : Infection HPV et âge :

Série d'étude	Notre étude	J. Yang et al	Hernandez-Rosas et al	Kasamatsu.E et al	A Krings et al
Pays	Maroc	Chine	Mexique	Paraguay	Ghana
Moyenne d'âge	49.63 ans ± 8.8 ans	32 ans	44.42 ans ± 8.13	44.5 ans ± 9.25	32 ans
HPV+ par rapport à l'âge	≥ 40 ans	≥ 50 ans	36-40 Ans	30-34 Ans	25-34 Ans

Le taux d'infection élevé chez les femmes âgées est dû à plusieurs facteurs liés à certaines modifications physiologiques notamment : la réduction de la fonction ovarienne, un taux bas d'estrogènes et une diminution de l'immunité entraînent un taux de clairance plus faible et peut être expliqué par le pouvoir de l'HPV-HR à persister dans l'épithélium cervical. (42)

2. Le niveau socio-économique :

Dans notre étude, 56,84% des femmes sont de bas niveau socio-économique, et l'infection au HPV était plus fréquente chez les patientes de bas niveau socio-économique (72,7%). Ce qui laisse suggérer une association entre le niveau socio-économique et l'infection au HPV.

Pour J. Yang et al, le taux d'infection par l'HPV était plus élevé chez les femmes de bas niveau socio-économique ce qui rejoint les résultats de Hernandez-Rosas et al (2019) et ceux de Monia Ardhaoui et al (2018). (42)(43)(46)

J. Yang et al ont rapporté que le niveau d'éducation avancé avec un revenu annuel élevé sont des facteurs protecteurs de l'infection au HPV. (42)

D'autres études n'ont toutefois trouvé aucune association entre l'infection par l'HPV et le niveau socio-économique. (Krings.A et al 2019) (47)

Tableau XXVIII : Infection HPV et statut social :

Étude	Pourcentage de positivité d'HPV dans différentes catégories			
Notre étude	Niveau socio-économique bas : 56,84% Niveau socio-économique moyen : 37,89% Niveau socio-économique haut : 5,26%			
J. Yang et al (Chine)	Primaire Secondaire. Universitaire	17% 50% 33%	} p : 0,041	
	Faible revenu Moyen revenu Haut revenu	10% 61% 29%		} p : 0,012
Hernandez-Rosas et al (Mexique)	Sans emploi	15%	} p : 0,041	
	Employé	8,7%		
	Analphabète	0,3%	} p : 0,012	
	Primaire	5%		
	Secondaire	18,7%		
	Universitaire	3,1%		
Mona Ardhaoui et al (Tunisie)	Sans emploi	53%	}	
	Employé	47%		
	Analphabète	13%	}	
	Primaire	17%		
	Secondaire	9%		

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

3. Contraception orale :

27 participantes dans notre étude n'utilisaient aucune méthode contraceptive, soit 28,4 % de notre échantillon. Parmi les femmes HPV positif, 45,5% sont sous CO.

Dans les études de Krings.A et al (2019), Monia Arhdaoui et al (2016) (46)(47), ils ont constaté qu'il n'y a aucune association significative entre l'infection au HPV et l'utilisation des contraceptifs oraux.

Par contre, Huilan Xu et al (2018) suggère que l'utilisation de contraceptifs oraux favorise la persistance des infections au HPV oncogènes mais n'augmente pas le risque de nouvelles infections au HPV. (48)

Tableau XXIX : Infection HPV et contraception orale :

Étude	Contraception orale utilisée	Pas de contraception orale
Notre étude	45,4%	54,6%
Krings.A et al	7%	93%
Monia Arhdaoui et al	31%	69%

4. Parité :

Dans notre étude, 54% des femmes HPV positif ont deux enfants ou plus. Les résultats de notre étude concordent avec ceux de J. Yang et al. (42)

En effet, J. Yang et al (2019) ont constaté que le risque d'infection au HPV était environ 1,228 fois plus élevé chez les femmes ayant une parité plus élevée (>3). (42)

Par contre Krings.A et al ont constaté que le risque d'infection au HPV est plus élevé chez les femmes ayant une seule parité. (47)

Alors que d'autres études n'ont toutefois trouvé aucune association entre l'infection par l'HPV et la parité. (Hernandez-Rosas et al (2019) (43))

Tableau XXX : Infection HPV et parité :

Étude	Répartition d'HPV selon le nombre d'enfants	
Notre étude	≥ 2 enfants	54%
Krings. A et al	Nullipare	17,9%
	1-2 enfants	38%
	3-4 enfants	24,4%
	5 enfants	19,5%
J. Yang et al	<3 enfants	78%
	≥3 enfants	22%

La parité est un marqueur des traumatismes cervicaux répétés prédisposant à l'infection et à sa persistance (42).

5. L'infection génitale :

Dans notre étude, on note la présence d'infection génitale chez 81% des patientes HPV positif, et chez 8,33% des femmes HPV négatif, ce qui rejoint les résultats de l'étude de Hernandez-Rosas et al (2019) et celle de Y. T. Nejo et al (2018), qui estiment que le taux d'infection par l'HPV était relativement plus élevé chez les femmes présentant des infections génitales que chez celles qui n'en présentaient pas (43)(49).

Tableau XXXI : Répartition d'infection génitale :

Etude	HPV positif	HPV négatif
Notre étude	81%	8,33%
Y.T. Nejo	45%	40%

6. Comportement sexuel :

Parmi les participantes HPV+, on note : 3 femmes ayant plusieurs partenaires sexuels soit 27,3%.

Ces résultats sont discordants à ceux de Krings. A et al (2019), Kasamatsu. E et al (2019), Hernandez-Rosas et al (2019) qui donnent une association entre la multiplicité des partenaires sexuels et le risque d'infection HPV+. (43)(44)(47)

Tableau XXXII : Infection HPV et nombre de partenaires sexuels :

Etude	Nombre de partenaires sexuels	HPV+
Notre étude	≥ 2	27,3%
Krings. A et al	> 2	48,6%
Hernandez-Rosas et al	> 2	OR=1,609
Kasamatsu.E et al	> 3	48%

7. Dépistage :

Les femmes n'ayant jamais été dépistées pour un cancer du col utérin avaient une plus grande prépondérance d'infection par le HPV.

Dans notre étude toutes les femmes avec un test HPV positif n'ont jamais bénéficié d'un test de dépistage, ce qui rejoint les résultats de l'étude de Y.T. Nejo et al. (49)

Tableau XXXIII : Infection HPV et dépistage :

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

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

IV. Discussion des caractéristiques de l'infection à papillomavirus :

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

Sur notre échantillon, 11 FCU ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 11,58%, dont 57,1% sont des génotypes à haut risque.

Ce qui rejoint les résultats d'autres études qui ont constaté que la prévalence du HPV-HR était plus élevée que celle du HPV-BR :

- En Mexique, des prélèvements cervicaux de 1000 femmes ont été étudiés, 199 échantillons positifs au HPV-HR et 73 échantillons positifs au HPV-BR ont été identifiés. Au total 27,2% de l'échantillon étudié avait au moins une infection au HPV et 82% étaient négatifs à la fois pour HPV-HR et HPV-BR. (43)
- En Chine, J. Yang et al ont réalisé une étude qui a intéressé 10086 femmes pour étudier la prévalence et les caractéristiques de distribution des différents génotypes

d'HPV chez les femmes à Yangqu. 900 femmes étaient porteuses d'HPV (soit un taux d'infection totale de 8,92%). Le taux d'infection à HPV-HR était significativement plus élevé que celui des infections à HPV-BR (98%). (42)

- A Ghana, la prévalence du HPV génital chez les femmes était de 46%, avec prédominance de l'infection HPV-HR qui représentait 70%. (47)
- En Tunisie, Monia Arhdaoui et al ont mené une étude transversale qui a intéressé 391 cas, la prévalence globale du HPV était de 13% avec prédominance du HPV BR représentant 49%. (46)

Tableau XXXIV : Fréquence des infections HPV :

Etude	Pays / ville	HPV+	HPV-HR
Notre étude	Maroc	11,58%	57,1%
Hernandez-Rosa et al	Mexique	27%	73%
Krings. A et al	Ghana	46%	70%
J. Yang et al	Chine / Yangqu	8,92%	98%

L'infection à HPV-HR est la plus prépondérante soit pour les études établies sur la population générale (l'étude de J. Yang et al (42), Krings. A et al (47)) comme pour les études établies sur des populations vaccinées (l'étude de C.H. Bretagne et al (45)).

Ceci est expliqué par le pouvoir d'échappement des HPV-HR à la réponse immunitaire et de persistance dans les cellules cervicales sans être détectés grâce aux propriétés de la protéine E5 qui induit une diminution de l'expression des protéines virales à la surface des cellules infectées.

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

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

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

Ces résultats concordent avec ceux de J. Yang et al, qui estiment que l'HPV à haut risque est souvent détecté chez les femmes âgées de plus de 50 ans, et avec ceux de Hernandez-Rosas et al (2019). (42)(43) (tableau 34)

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

Étude	Pays /ville	%HPV-HR	Age
Notre étude	Maroc	71,43%	>40ans
J. Yang et al	Chine / Yangqu	37%	>50 ans
Hernandez-Rosas et al	Mexique	30%	>46 ans

3. Infection Unique/ Multiple :

Dans notre étude, parmi les 11 femmes qui étaient positives à l'HPV, 82% ont présenté une seule infection à l'HPV et 18% ont été infectées par plus d'un type d'HPV.

Ceci concorde avec les résultats de l'étude de J. Yang et al (2019), qui ont retrouvé un taux d'infection HPV unique à 67 %. Une autre corrélation a été retrouvée dans l'étude de Hernandez-Rosas et al (2019) avec un taux d'infection unique à 68 %, et dans l'étude de Krings.A et al avec un taux représentant 70% des HPV positif. (42)(43)(47)

Ce constat peut être expliqué par le fait que l'infection à l'HPV joue un rôle protecteur contre une nouvelle infection en provoquant une inflammation locale et donc une immunité active localement. (42)

Tableau XXXVI : Fréquence des infections HPV unique/multiple :

Etude	Pays / ville	Infection unique	Infection multiple
Notre étude	Maroc	82%	18%
J. Yang et al	Chine / Yangqu	67%	33%
Krings. A et al	Ghana	70%	30%
Hernandez-Rosas et al	Mexique	68%	32%

Les prédictors les plus puissants d'infection par plusieurs types d'HPV sont l'âge avancé et les partenaires sexuels multiples. La prévalence de la co-infection augmente avec l'âge, ce qui peut être associé à la diminution de la réponse immunitaire et à la persistance de l'infection. (42)

4. Génotypes les plus fréquents :

Dans notre étude, L'HPV 35 est le plus fréquent. Elle a été détectée chez 3 des 11 femmes HPV+ avec un taux de 21,44%. (Tableau 36)

Ces résultats concordent avec ceux de Krings. A et al (2019) qui ont trouvé une prévalence de l'HPV 35 en 3ème rang après le génotype 16 et 52. (47)

Dans une autre étude réalisée au Yemen par Gadelkarim Ahmed et al, le génotype 35 était le second génotype le plus fréquent chez les femmes atteintes d'un CCU. (50)

Tableau XXXVII : Les génotypes les plus fréquents dans différentes études :

Étude	Pays / ville	HPV le plus fréquent	Pourcentage
Notre étude	Maroc/ Guelmim	HPV 35	21,44%
Krings. A et al	Ghana	HPV 16	7,4%
		HPV 52	7,2%
		HPV 35	4,8%
Gadelkarimahmed et al	Yemen	HPV 31	6%
		HPV 35	4%

Cependant, il faut noter que plusieurs études ont trouvé une prévalence beaucoup moindre d'HPV35 dans leurs échantillons, (42)(43)(45)(46) ce qui peut expliquer le fait que ces deux génotypes ne font pas partie de ceux ciblés par le vaccin nonavalent Gardasil9 utilisé actuellement. Ce constat nous renvoie vers la théorie de la répartition géographique de l'infection HPV : chaque région possède ses propres génotypes circulants.

V. Discussion de la corrélation cytologique des génotypes de l'infection à papillomavirus :

1. Répartition de la cytologie :

Dans notre étude, la lésion cytologique la plus fréquente quelque soit le statut de l'HPV était l'ASC-US. Elle a été détectée chez 8 des 10 femmes ayant une lésion cytologique au FCU avec un taux de 8,4%.

Ces résultats concordent avec ceux de Hernandez-Rosas et al (2020) en Mexique, Nah EH et Cho S (2017) en Corée, et C.H. Bretagne et al (2018) en France où la lésion cytologique la plus fréquente était aussi l'ASC-US :

- En Mexique, Hernandez-Rosas et al. (2020) ont réalisé une étude qui a intéressé 1000 femmes dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus. 272 des femmes étaient porteuses d'infection à HPV (soit un taux d'infection total de 27,2%). 34 femmes avaient des lésions cytologiques sur leur FCU soit un taux 3,4%. Ces lésions cytologiques étaient prédominées par l'ASC-US avec un taux à 1,6%. (43)
- En Corée, Nah EH et Cho S. (2017) ont mené une étude qui a intéressé 18815 femmes, la prévalence globale du HPV était de 27,8%. 3389 femmes avaient des lésions cytologiques avec prédominance de l'ASC-US représentant 16,2%. (51)

D'autres études ont trouvé que la fréquence des LSIL était la plus élevée des les lésions cytologiques, notamment au Brésil, dans une étude portant sur 655 femmes où le taux des lésions cytologiques était de 25% avec prédominance des LSIL représentant 9,9%. (52)

L'Arabie Saoudite quant à elle a noté la prédominance des HSIL entre les lésions cytologiques. (53)

Tableau XXXVIII : Les lésions cytologiques les plus fréquentes dans différentes études sur la population générale :

	NILM	LSIL	ASC-US	ASC-H	HSIL	AGS
Notre étude	85,5%	1,1%	8,4%	1,1%	0%	0%
Hernandez-Rosas et al/ Mexique	96,6%	1%	1,6%	0%	0,5%	0%
Nah EH et Cho S / Corée	82%	0,9%	16,2%	0,4%	0.5%	0%
Martins TR et Mendes de Oliveira C / Brésil	75 %	9,9%	8.1 %	0%	6.5 %	0%
Alotaibi H et Almajhdi F/Arabie Saudite	72.9%	3.4%	1.7%	0%	6,2%	0%

Dans notre étude, nous avons noté la prédominance de la lésion ASC-US chez les femmes ayant un test HPV positif. Notre échantillon a comporté 11 FCU HPV positif, soit un taux d'infection total de 11,58%. L'étude cytologique de 9 FCU parmi ces 11 FCU a montré la présence de lésions cytologiques. Alors que l'ASC-US a été détectée sur 6 FCU ayant le test HPV positif soit un taux de 42,85%.

Ces résultats concordent avec ceux de Fang liu, Li Chang (2021) en Chine qui ont étudié des prélèvements cervicaux de 1089 femmes ayant un test HPV positif. 430 femmes (39.49%) avaient des lésions cytologiques. Et l'ASC-US a été détectée chez 236 femmes ce qui représente 21,67% de l'échantillon étudié. (54)

D'autres études ont trouvé que les LSIL étaient les lésions cytologiques les plus fréquentes :

Notamment celle faite en Turquie de Muderris T et Afsar (2019) qui ont mené une étude intéressant 493 femmes avec un test HPV positif, le taux des lésions cytologiques était de 32% avec prédominance des LSIL représentant 12%. (55)

Tableau XXXIX: Les lésions cytologiques les plus fréquentes dans différentes études sur les femmes HPV+:

	NILM	LSIL	ASC-US	ASC-H	HSIL	AGS
Notre étude	35,71%	14,29%	42,85%	7,15%	0%	0%
Fang liu, Li Chang/ Chine	60,51%	13,86%	21,67%	0,91%	5,78%	0,36%
Muderris T et Afsar I/ Turquie	68%	12%	9.5%	2.2%	7.3	0.6%

On remarque que les lésions cytologiques sont prépondérantes pour les personnes ayant un test HPV positif. La relation entre l'infection chronique à l'HPV avec la progression des lésions cytologiques du col pouvant progresser vers un CCU a été longtemps établie et confirmée par plusieurs études. Les résultats de notre étude concordent avec ces données.

2. Répartition des génotypes selon la cytologie :

Dans notre étude, un seul FCU avait montré des lésions cytologiques correspondant à LSIL sur lequel a été détecté 2 génotypes d'HPV-HR 56 et 31. Il convient de mentionner que 30% des ASC-US retrouvées étaient porteuses d'HPV-HR (HPV 35 sur 2 FCU et 45 sur un FCU). D'autre part, l'ASC-H a été dépistée sur un seul FCU qui était porteur d'HPV 31.

La taille réduite de notre échantillon limite l'interprétation et la généralisation des données.

Toutefois d'autres études ont été faites sur des échantillons plus larges :

En Turquie, Muderris T et Afsar (2019) ont étudié 493 femmes avec un test HPV positif, le taux d'HPV-HR au niveau des HSIL était de 72,22%, un taux nettement supérieur à celui des LSIL (38,95%). (55)

Des résultats réconfortés par d'autres études : celle de Martins TR et Mendes de Oliveira C (2016) au Brésil, où le taux de l'HPV-HR au niveau des LSIL était de 67,4%, alors qu'elle était à

100% pour HSIL (52); ou celles de Fang Liu et Li Chang (2021) en Chine, et Nah EH et Cho S en Corée, qui ont trouvé des statistiques similaires. (51)(54)

On observe que le taux d'infection au HPV-HR augmente progressivement selon le grade des lésions cytologiques. Ceci est expliqué par le fait que l'infection d'HPV-HR est reconnue comme un facteur important pour la pathogenèse du cancer du col de l'utérus.

Pour les génotypes prédominants, l'HPV 16 est le plus fréquent dans le monde quelque soit la cytologie et est pourvoyeur de dysplasies de haut grade. Quant à l'HPV 18, il est classé second en fréquence et joue un rôle tout aussi important dans le risque de dysplasie cervicale de haut grade. (15)

Ceci explique les résultats des études de Muderris T et Afsar I (2019) en Turquie (55), Martins TR et Mendes de Oliveira C (2016) au Brésil (52), ainsi que Fang liu et Li Chang (2021) en Chine (54), qui ont observé que le génotype le plus fréquent était l'HPV 16, avec une prévalence plus importante dans les HSIL que les LSIL. Ces études ont aussi noté une représentation importante des HPV 52,56 et 58.

D'autres études, notamment l'étude de Nah EH et Cho S (2017) en Corée comprenant 18815 femmes, a révélé que le génotype le plus fréquent était l'HPV 53 pour LSIL, l'HPV 52 pour l'ASC-US et l'ASC-H, et l'HPV 58H pour HSIL. Alors que l'HPV 16 n'était que second génotype en termes de fréquence pour l'ASC-H et l'HSIL. Cet écart pourrait être dû à la période d'enquête couverte par cette étude (de janvier 2014 à octobre 2015) qui a été précédée en 2007 par la mise en disponibilité du vaccin anti-HPV quadrivalent contre les HPV 16, 18, 6 et 11 et du vaccin anti-HPV bivalent contre les VPH 16 et 18 ayant pu réduire le taux d'infection à l'HPV16. (51)

Ce dernier résultat met en valeur l'importance des vaccins anti-HPV dans la prévention du CCU.

Dans ce but, il a été annoncé par le responsable du programme national d'immunisation dans le congrès de la société marocaine d'infectiologie pédiatrique et de vaccinologie qui s'est déroulé le 3 decembre 2021 à Marrakech, que le Maroc travaille sur le lancement d'un programme national de vaccination contre l'HPV, à base de Gardasil quadrivalent qui va être

introduit chez les filles de 11 ans avec un schéma de deux doses espacées de 6 mois. Ce programme qui était prévu pour 2020, a été reporté en raison de la situation pandémique de covid 19 et sera relancé prochainement.

Tableau XL : Répartition d'HPV-HR et les géotypes les plus fréquent selon la cytologie :

	Répartition d'HPV-HR selon la cytologie	Géotypes les plus fréquent selon la cytologie
Notre étude	<u>LSIL</u>: HPV-HR 100% <u>ASC-US</u>: HPV-HR 30% <u>ASC-H</u>: HPV-HR 100%	<u>LSIL</u>: HPV 56H (50%), 31H (50%) <u>ASC-US</u>: HPV 35H (20%), 45H (10%) <u>ASC-H</u>: 31H (100%)
Muderris T et Afsar I/ Turquie	<u>LSIL</u>: HPV-HR 38,95% <u>ASC-US</u>: HPV-HR 53,19% <u>ASC-H</u>: HPV-HR 27,27% <u>HSIL</u>: HPV-HR 72,22%	<u>LSIL</u>: HPV 16H (22,53%) <u>ASC-US</u>: HPV 16H (34,19%), 18H (6,45%) <u>ASC-H</u>: HPV 16H (18,18%), 18H (9,09%) <u>HSIL</u>: HPV 16H (58,33%)
Martins TR et Mendes de Oliveira C / Brésil	<u>LSIL</u>: HPV-HR 67,4% <u>ASC-US</u>: HPV-HR 80,3% <u>HSIL</u>: HPV-HR 100%	<u>LSIL</u>: HPV 56H (28,8%) <u>ASC-US</u>: HPV 16H (15%) <u>HSIL</u>: HPV 16H (37,2%)
Fang liu, Li Chang/ Chine	<u>LSIL</u>: HPV-HR 88% <u>ASC-US</u>: HPV-HR 80% <u>ASC-H</u>: HPV-HR 86,66% <u>HSIL</u>: HPV-HR 97%	<u>LSIL</u>: HPV 52H (21,28%), 16H (12,23%) <u>ASC-US</u>: HPV 16H (13,66%), 58H (13%) <u>ASC-H</u>: HPV 16H (46,66%) <u>HSIL</u>: HPV 16H (41,17%), 58H (26,47%)
Nah EH et Cho S / Corée	<u>LSIL</u>: HPV-HR 80% <u>ASC-US</u>: HPV-HR 44,6% <u>ASC-H</u>: HPV-HR 93,4% <u>HSIL</u>: HPV-HR 98,9%	<u>LSIL</u>: HPV 53H (19,1%), 51H (12,9%), 56H (12,9%) <u>ASC-US</u>: HPV 52H (8,4%), 53H (7,9%), 58H (7%) <u>ASC-H</u>: HPV 52H (26,3%), 16H (22,4%), 31(14,5%) <u>HSIL</u>: HPV 58H (22%), 16H (18,1%), 33H (17%)

VI. Forces et limites de l'étude :

1. Forces :

- Notre étude s'inscrit dans le cadre d'un travail s'intéressant à fournir la prévalence du papillomavirus au Maroc, et particulièrement dans la région de Guelmim et Beni Mellal.
- Nos résultats contribueront à élucider le rôle critique du comportement sexuel et du statut socioéconomique et appelleront à un soutien accru du programme de dépistage au Maroc pour la prévention du cancer du col utérin.
- Ces résultats nous permettent de déterminer les géotypes circulants d'HPV les plus fréquents et d'évaluer leur corrélation avec les lésions cytologiques mises en évidence sur les frottis cervico-vaginaux, et déterminer les géotypes circulants d'HPV les plus pathogènes pour améliorer le programme de vaccination au Maroc.

2. Limites :

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

VII. Recommandations :

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

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



CONCLUSION



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

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

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

La sensibilisation est à renforcer davantage au Maroc avec l'implication de l'ensemble des professionnels de santé et l'information de la population cible sur le cancer du col utérin, ses facteurs de risques, sur les moyens de dépistage disponibles et sur la prévention.

Notre étude rétrospective de type descriptive et analytique, illustre une fréquence du papillomavirus estimée à 11% chez des patientes asymptomatiques avec une prédominance d'infection HPV haut risque (57%). Les deux géotypes les plus fréquents étaient HPV 35 et 31. Des lésions cytologiques ont été retrouvées sur 10 FCU (10%) avec prédominance de l'ASC-US.

La taille réduite de l'échantillon empêche toute corrélation statistiquement significative. En revanche, elle constituera la base d'une étude plus élargie sur le plan national pour réaliser une cartographie à l'échelle du royaume du Maroc, pour évaluer la répartition des HPV les plus oncogènes, permettant ainsi l'adaptation du vaccin anti-HPV aux géotypes circulants.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation :

1. Identité :

Nom et prénom :

Age :

Résidence :

N° de téléphone : Niveau socioéconomique :

2. ATCDs personnels :

Ménarche :

Début de l'activité sexuelle : Nombre de partenaire :

Parité :

Type de contraception :

DDR :

ATCDs néoplasiques :

Infections génitales : mycoses : IST :

Dernier test de dépistage du cancer du col :

Tabac

Immunosuppression : Corticothérapie :

Médicaments :

3. ATCDs familiaux :

Cancer du col : Autres

4. Examen clinique du col utérin :

5. Résultat du géotypage :

Annexe 2 :

Note d'information et consentement des patientes

Nom et prénom de la patiente :

N° dossier :

Objectif de l'étude

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

Déroulement de l'étude

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

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

.....

Paraphe investigateur

.....

Paraphe patiente

Les données personnelles recueillies au cours de cette étude pourront être transmises dans le respect du secret professionnel au représentant du promoteur de l'étude et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales.

Je déclare avoir été informés par le docteur.....de la nature et du déroulement de cette étude, avoir eu la possibilité de poser toutes les questions s'y rapportant. Je suis absolument libre de refuser ma participation.

J'accepte de participer à l'étude dans les conditions décrites ci-dessus.

Nom de la patiente :

Signature :

Date :

Signature et tampon de l'investigateur :

Date :



RESUMES



Résumé

À l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus (UCC) est un problème de santé publique majeur responsable de 311 365 décès chaque année. Son taux d'incidence varie d'un pays à l'autre et reste remarquablement plus élevé dans les pays en voie de développement où l'accès aux soins reste précaire, et où l'importance de la vaccination contre l'HPV et du dépistage précoce du CCU demeure sous-estimée.

Le but de cette étude est d'analyser la distribution du génotype du virus du papillome humain (VPH) et sa corrélation cytologique chez les femmes saines au Maroc. Des tests de cytologie cervicale et de génotypage HPV ont été réalisés sur 95 femmes à Guelmim et Beni Mellal, en 2019.

La prévalence globale d'HPV était de 11%, avec 57% d'HPV à haut risque oncogène et 21% d'HPV à bas risque oncogène. Les deux génotypes les plus fréquents étaient les HPV 35 et 31. La cytologie cervicale a révélé des lésions cytologiques sur 10 FCU (10 %). Les diagnostics les plus fréquents étaient les atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US, 8 cas, 8%). Nous avons également trouvé des lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (LSIL, 1 cas, 1%) et des atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL, 1 cas, 1%). Ainsi l'HPV à haut risque oncogène était significativement associé aux lésions cytologiques.

Notre étude a fourni une base de données initiatrice, dont l'extension doit se faire au niveau national. La détermination de la prévalence et des génotypes du HPV à haut risque oncogène jouant un rôle dans l'étiologie du cancer du col de l'utérus, guidera les mesures de prévention du cancer du col de l'utérus et la recherche sur les vaccins préventifs au Maroc.

Abstract

Globally, cervical cancer (UCC) is a major public health problem responsible for 311 365 deaths each year. Its incidence rate varies from a country to another and remains remarkably higher in developing countries where access to care remains precarious, and where the importance of HPV vaccination and early detection of CCU remains underestimated.

The present study attempted to analyze human papillomavirus (HPV) genotype distribution and its association with cervical cytology results in women in Morocco. The present retrospective analysis was performed on 94 females that underwent cervical cytology and HPV genotyping tests in Guelmim and Beni Mellal, during 2019.

Overall HPV prevalence was 11%, with 57% of high-risk HPV and 21% of low-risk HPV. The two most common genotypes were HPV 35 and 31. Cervical cytology revealed abnormal cells in 10 (10%) patients. The most common diagnoses were atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US, 8 cases, 8%). We also found low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL, 1 case, 1%) and Atypical squamous cells of cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL, 1 case, 1%). High-risk HPV was significantly associated with cytological lesions.

Our study provided an initiating database, the extension of which needs to be done at the national level. Determining the prevalence and genotypes of High-risk HPV playing a role in the etiology of cervical cancer, will be guiding for measures on prevention of cervical cancer and research on preventive vaccines in Morocco.

ملخص

يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة رئيسية مسؤولة عن 365 311 حالة وفاة سنويا على الصعيد العالمي. يختلف معدل ظهوره من بلد إلى آخر و يظل عاليا بشكل ملحوظ في البلدان النامية التي يصعب فيها الولوج إلى مصالح الرعاية الصحية الضرورية والتي تتجاهل فيها أهمية التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري و الكشف المبكر عن أعراضه.

حاولنا في هذا العمل تحليل توزيع النمط الجيني لفيروس الورم البشري و علاقته بنتائج الفحص الخلوي لخلايا عنق الرحم عند النساء في المغرب. همت الدراسة الحالية 94 امرأة و التي إستفدن من فحوصات خلايا عنق الرحم و تحليل النمط الجيني في كلميم و بني ملال سنة 2019.

تبين أن معدل انتشار فيروس الورم الحليمي البشري الإجمالي 11% مع 57% من نمط مرتفع الخطر و 21% من نمط خطر منخفض. النمطان الجينيان الأكثر شيوعا في دراستنا كانا النمط 35 و 31.

الفحوصات الخلوية لخلايا عنق الرحم أظهرت خلايا غير طبيعية في 10 حالات (10%). كان التشخيص الخلوي الأكثر شيوعا هو الخلايا الحرشفية غير النمطية ذات خطورة غير محددة (8% أي 8 حالات). كما وجدنا خلايا حرشفية منخفضة الدرجة داخل الظاهرة (حالة واحدة 1%)، وخلايا حرشفية غير نمطية بدون استبعاد الخلايا الحرشفية داخل الظاهرة عالية الدرجة (حالة واحدة أي 1%). الفيروس عالي الخطر كان أكثر مقرونا باضطرابات خلوية.

قدمت دراستنا قاعدة بيانات استهلاكية، على أمل تمديدها على المستوى الوطني. إن تحديد مدى انتشار فيروس الورم الحليمي البشري و مختلف أنماطه الجينية وعلاقته بظهور سرطان عنق الرحم قد يكون دليلا في اتخاذ التدابير الوقائية من سرطان عنق الرحم في المغرب و يشجع البحوث الخاصة باللقاحات الوقائية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ICO/IARC**
Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Human papillomavirus and related diseases in the world report. 2019.
2. **ICO/IARC**
Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Human papillomavirus and related diseases in Morocco report. 2019.
3. **Eide ML, Debaque H.**
Méthodes de détection des HPV et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. Annales de Pathologie. Décembre 2012.
4. **Megan Burley, Sally Roberts, Joanna L. Parish**
Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle November 2019.
5. **Ping Wu , Huangguo Xiong , Mei Yang , Lin Li , Peng Wu, Cordelle Lazare,Canhui Cao , PeiPei Gao , Yifan Meng , Wenhua Zhi, Shitong Lin, Junbo Hu, Juncheng Wei, Ding Ma, JiaLiu ,Ping Yin , Hui Xing**
Co-infections of HPV16/18 with other high-risk HPV types and the risk of cervical carcinogenesis. October 2019.
6. **Institut Pasteur.**
Cancer du col de l'utérus et Papillomavirus. Novembre 2019.
7. **Committee on Practice Bulletins—Gynecology.**
ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol. november 2012
8. **INCa:**
Institut National du Cancer. HPV et cancer du col de l'utérus. 25 septembre 2017.
9. **CNGOF:**
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item147: Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Tumeurs malignes du col utérin. 17 septembre 2017.
10. **Belglaiaa, E., & Mougin, C.**
Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc. Bulletin Du Cancer. (2019)

11. **Rédacteurs du EID,**
« Etymologia : Papillomavirus », Emerg Infect Dis, vol. 20, no 5, mai 2014
12. **Kirvis Torres–Poveda :**
Molecular Markers for the Diagnosis of High–Risk Human Papillomavirus Infection and Triage of Human Papillomavirus–Positive Women, August 2020
13. **Maj Liv Eide, Hervé Debaque.**
Méthodes de détection des HPVs et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. Annales de pathologie (2012)
14. **A.–A. Mariaggi**
Diversité génétique des papillomavirus humains : Geneticdiversity of human papillomavirus 2017 Elsevier Masson SAS.
15. **Tommasino M.**
The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. Semin Cancer Biol 2014
16. **Riethmiller D, Schaal J.P, Mougin C.**
Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. GynObst Fert, 2002
17. **Doorbar J.**
The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005
18. **Kadaja M, Silla T, Ustav E, Ustav M.**
Papillomavirus DNA replication – from initiation to genomicinstability. Virology 2009
19. **Judlin P.**
Infections en gynécologie. Paris: Masson, 2002, p 9–25. 8.
20. **Joseph Monsonego**
Papillomavirus et cancer du col de l'utérus médecine/sciences 1996
21. **Sandrine Beaudin, Marianne Naspetti, Christine Montixi**
Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances v13 (2015).
22. **Sandrine Beaudin, Marianne Naspetti, Christine Montixi**
« Virus HPV – Cancer et immunité » (2016)

23. <http://mediaserv.climatetmeteo.fr/users/ChristineMontixi/HPV/images/Figure35ProductionVLPGardasil.jpg>
24. **Sandrine Beaudin Marianne Naspetti Christine Montixi,**
Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique à destination des enseignants (2014-2015)
25. **Ritu Nayar David C. Wilbur**
The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Third Edition (2015).
26. **Eide, M. L., & Debaque, H.**
Méthodes de détection des HPV et techniques de génotypage dans le dépistage du cancer du col utérin. Annales de Pathologie, (2012)
27. **Belglaiaa, E., & Mougin, C.**
Le cancer du col de l'utérus : état des lieux et prévention au Maroc. Bulletin Du Cancer. (2019).
28. **Warner K Huh, Elmar A Joura, Anna R Giuliano.**
Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial Lancet. 2017
29. **Kessels, S. J. M., Marshall, H. S., Watson, M., Braunack-Mayer, A. J., Reuzel, R., & Tooher, R. L.**
Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: A systematic review. Vaccine (2012).
30. **Graham, J. E., & Mishra, A.**
Global challenges of implementing human papillomavirus vaccines. International Journal for Equity in Health (2011)
31. **Robert François.**
Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire. These phar 2016 ; Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie
32. **Kamina P.**
Anatomie gynécologique et obstétricale. 1996

33. **Maud Veselic-Charvat, Klaas van der Ham, Anneke van DrielKulker**
The Bethesda System and Beyond. Atlas for cervical cytology in BD Surepath. Germany : BD Diagnostics, 2013
34. **La revue du praticien.**
Cancers du col et du corps de l'utérus 2014.
35. **Giuliano, Anna R. et al.**
Differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. International Journal of Cancer, 2014.
36. **Matsumoto K, et al.**
Tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. Japanese cancer association. 2010.
37. **Wohlmeister D, et al,**
Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2016.
38. **Tugizov SM, et al.**
HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. Virology. Nov 2013, Vol. 378-88.
39. **Michel Tournaire, Sylvie Epelboin et Emmanuel Devouche**
Histoire du diéthylstilbestrol (2014)
40. **Anthony Turpin, Stéphane Cattan, Julie Leclerc Hereditary**
predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: Focus on the Peutz-Jeghers (2014)
41. **Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R**
Cancer of the cervix uteri (2018)
42. **Jing Yang, Wei Wang, Zhe Wang, Zhilian Wang, Yonghong Wang, Jintao Wang, Weihong Zhao, Dongyan Li, Huiqiang Liu & Min Hao**
Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women 06 Dec 2019

43. **Hernandez-Rosas.**
Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical samples from Mexican women
Experimental Biology and Medicine 2020
44. **Kasamatsu.E.**
Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay June 2019
45. **C.H. Bretagne, V. Jooste, D. Guenat**
Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine
J GynecolObstet Hum Reprod 2018
46. **Monia Ardhaoui, Emna Ennaifer, Hajer Letaief.**
Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia
47. **Krings A, Dunyo P, Pesic A, Tetteh S, Hansen B, Gedzah I.**
Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North Tongu District, Ghana
June 2019
48. **Huilan Xu, Sam Egger, Louiza S Velentzis, Dianne L O'Connell**
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia
August 2018
49. **Y.T. Nejo, D.O. Olaleye, G.N. Odaibo.**
Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria.
Arch Basic Appl Med 2018.
50. **Hussain Gadelkarim Ahmed et al.**
Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) subtypes 31,33,35,39 and 45 among Yemeni women with cervical cancer. Infect Agent Cancer. 2015.

51. **Nah E-H, Cho S, Kim S, Cho H-I.**
Human Papillomavirus Genotype Distribution Among 18,815 Women in 13 Korean Cities and Relationship with Cervical Cytology Findings. *Ann Lab Med.* Sept 2017.
52. **Martins TR, Mendes de Oliveira C, Rosa LR, de Campos Centrone C, Rodrigues CLR, Villa LL, et al.**
HPV genotype distribution in Brazilian women with and without cervical lesions: correlation to cytological data. *Virol J.* 12 août 2016
53. **Alotaibi HJ, Almajhdi FN, Alsaleh AN, Obeid DA, Khayat HH, Al-Muammer TA, et al.**
Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.* juin 2020
54. **Liu F, Chang L, Bai T, Liu X, Hu J.**
Association of human papillomavirus genotype distribution and cervical cytology: a cross-sectional study. *Epidemiol Infect* ed 2021 [cité 13 oct 2021]
55. **Muderris T, Afsar I, Yıldız A, Varer CA.** HPV genotype distribution among women with normal and abnormal cervical cytology in Turkey. *Rev Esp Quimioter.* 2019

قسم الطب



أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للسالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

دراسة حول العلاقة بين نتائج الفحص الخلوي والتركيب الجينية لفيروس الورم الحليمي البشري عند النساء في المغرب.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/12/17

من طرف

السيدة سارة العلولي

المزودة في 1995/05/13 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فيروس الورم الحليمي البشري - النمط الجيني - الفحص الخلوي

اللجنة

الرئيس

ل. بوخاني

السيد

أستاذ في طب نسائي توليدي

المشرف

س. زهير

السيد

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة - علم الفيروسات

الحكم

ل. أرسلان

السيدة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة - علم الفيروسات