



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

Année 2019

Thèses N°249

Dépistage du papillomavirus humain dans le col de l'utérus chez les femmes de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/10/2019

PAR

Mlle. Fatima_Ezzahra DRIHIM

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Papillomavirus humain - Dépistage - Génotype

JURY

M.	L. BOUKHANNI Professeur de Gynécologie-obstétrique	PRESIDENT
M.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie-Virologie	RAPPORTUER
Mme.	H. RAIS Professeur d'Anatomo-pathologie	} JUGES
M.	A. BOUKHIRA Professeur de Biochimie-chimie	
M.	Y. EL KAMOUNI Professeur de Microbiologie-Virologie	
Mme.	L. CHAKIRI Directrice régionale de la santé	MEMBRE ASSOCIE



قَالَ رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي^{٢٥}
وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي^{٢٦}
وَاحْلِلْ لِي لِسَانِي^{٢٧}
يَقْفُوا قَوْلِي^{٢٨}

سورة طه



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation

AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	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 Aïcha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAÏAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie

DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



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... ✍

Aussi, c'est tout simplement que... ✍



Je dédie cette thèse...

A ALLAH

*Le tout puissant, le très miséricordieux
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin,
Je vous dois ce que je suis devenue,
Soumission, louanges et remerciements,*

A Mes très chers Parents : MOULOUDA ET MAATI

*Aujourd'hui je crois avoir réalisé un de vos rêves
Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon
amour éternel et*

*ma considération pour les sacrifices que vous avez
consenti pour mon instruction et mon bien être.*

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

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

A Mes très chères sœurs et chers frères : Lala Houda, sidi Omar, lala Sara, sidi Mahmoud Adnane.

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

*A toute ma grande famille DRIHIM et HAMID
Avec toute mon affection et mon respect.*

A Ma tante RABHA HAMID

*Vos prières m'ont toujours été d'un soutien remarquable.
Je vous dédie ce
travail en espérant que Dieu le tout puissant vous procure
santé et longévité.*

*A Mes chers amies : SANAE CHAOUIA, NADA EBBADI,
SALMA DIRARI, ZINEB ELGHAZ.*

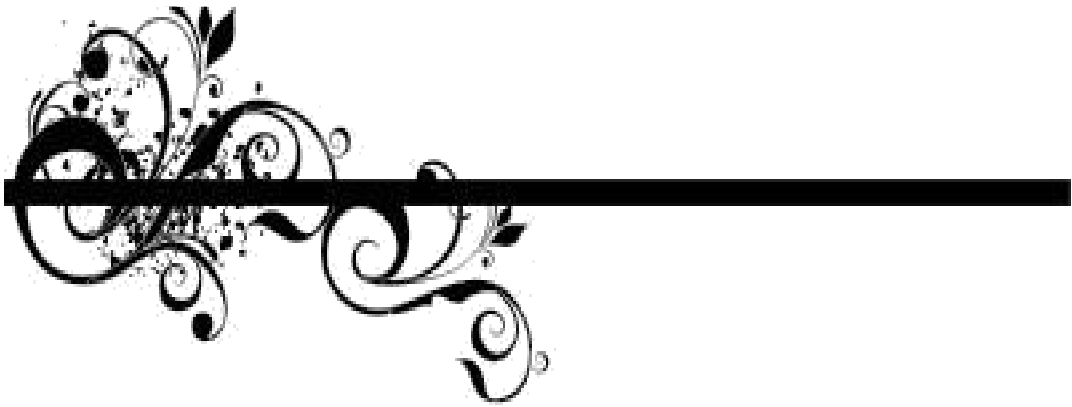
*Un souvenir des moments merveilleux que nous avons
passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand
merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.
J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes
secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous
souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans
votre vie professionnelle que privée.
Que notre amitié et fraternité soient éternelles.*

*A Tous mes enseignants du primaire, collège, lycée, et de la
faculté de médecines et pharmacie de Marrakech
Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je
vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous
les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction
et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer
santé, bonheur et longue vie.*

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



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr. L. BOUKHANNI

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

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

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :

Pr. S. ZOUHAIR

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

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

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. H. RAIS

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

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. A. BOUKHIRA

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

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. Y. EL KAMOUNI

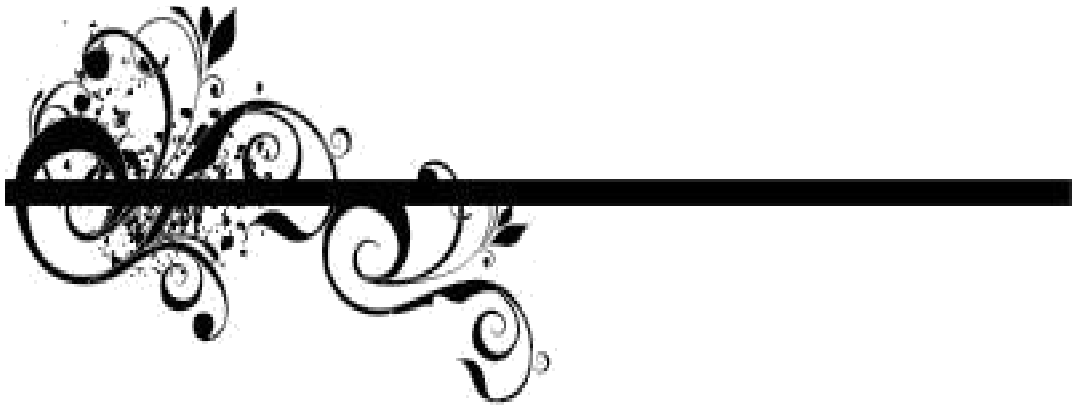
L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous sont allés droit au cœur.
Votre rigueur dans le travail, votre gentillesse et votre conscience professionnelle font de vous un praticien exemplaire. Permettez-nous, de vous adresser ici nos sincères remerciements.

A Mme. LA DIRECTRICE REGIONALE DE LA SANTE

L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'assister à notre thèse nous sont allés droit au cœur.



ABBREVIATIONS

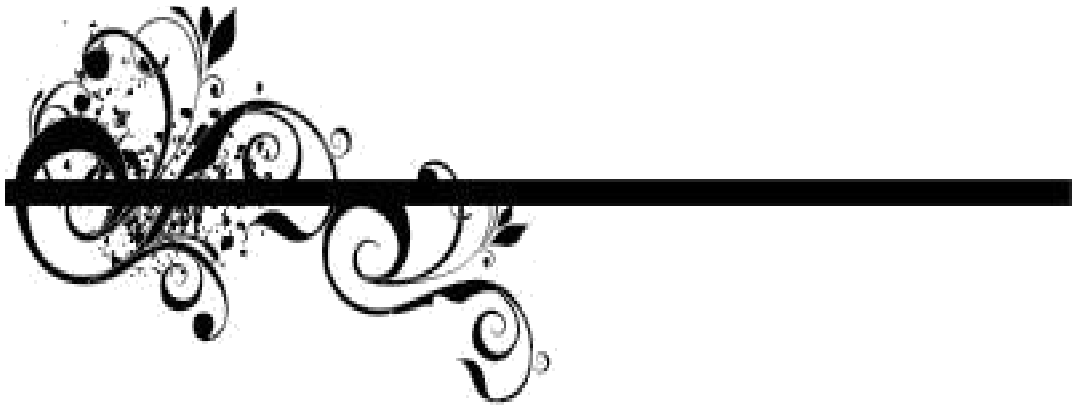


Liste des abréviations

HPV	:	Papilloma-virus humain
HR-HPV	:	Papilloma-virus humain haut risque
CC	:	Le cancer du col de l'utérus
PCR	:	Réaction en chaîne de la polymérase
FCV	:	Frottis cervico-vaginal
AND	:	Acide désoxyribonucléique
PBS	:	Phosphate Buffered Saline / l'eau distillé
HMA	:	Hôpital militaire AVICENNE de Marrakech
CO	:	Contraception orale
FDR	:	Facteur de risque
HR	:	Haut risque
BR	:	Bas risque
LCR	:	<i>Long Control Region</i> / région de régulation non codante
VADS	:	Voies aérodigestives supérieures
VLP	:	Pseudo-particules virales / <i>viral like particles</i>
IST	:	Infection sexuellement transmissible
VIH	:	Virus d'immunodéficience humain
ORL	:	Oto-rhino-laryngologique
JPC	:	jonction pavimento_cylindrique



PLAN



Partie théorique	01
Introduction	02
RAPPELS ET GENERALITES	05
I. Caractères virologiques du papillomavirus humain.	06
1. Classification.	06
2. Fiche d'identité des virus de la famille des papillomaviridae.	06
2.1. Tropisme et Lésions des HPV en fonction des génotypes viraux	07
2.2. La phylogénie	11
3. STRUCTURE DU VIRUS : EXEMPLE DU VIRUS HPV–16	13
3.1. Ultrastructure du virus	13
3.2. Organisation du génome et principales fonctions des protéines	14
4. CYCLE VIRAL DES PAPILOMAVIRUS	17
4.1. Généralités sur le cycle de réplication du virus HPV	17
4.2. Les particularités du cycle des HPV	18
II. Epidémiologie, mode de transmission et pouvoir pathogène des HPV	24
1. Mode de transmission des virus HPV	24
2. Devenirs de L'infection suite à une contamination par des HPV	25
III. Le col de l'utérus:	26
1. histologie	26
2. anatomie	30
2.1. configuration de l'utérus et du col	30
2.2. rapports du col de l'utérus	33
Partie pratique :	34
INTRODUCTION	35

MATERIELS ET METHODES	37
I. Type et cadre d'étude	38
II. Population étudiée	38
III. Phase pré-analytique	38
IV. Réalisation des frottis cervicaux vaginaux :	39
1. Examen clinique	39
2. Frottis cervico-vaginal	39
V. Etude moléculaire	41
VI. Modalités de recueil des données	52
RESULTATS	53
I. Caractéristiques de la population étudiée	54
1. L'âge	54
2. Niveau socio-économique	55
3. Contraception orale	56
4. Tabac	57
5. Antécédent de cancer	58
6. Frottis cervico-vaginal	59
II. Résultats du génotypage viral	60
1. Résultat global	60
2. Répartition du papillomavirus selon le génotype	61
3. Répartition des résultats par tranche d'âge	62
4. Résultats selon la présence des facteurs de risque	63
DISCUSSION	64
I. Caractéristiques de la population étudiée:	65
1. Age	65
2. Niveau socio-économique	66
3. Papillomavirus et contraception orale	66
4. Parité	67

5. Tabac	68
6. Papillomavirus et mycoses	69
II. Caractéristiques de l'infection à papillomavirus	70
CONCLUSION	74
RESUMES	76
ANNEXES	80
BIBLIOGRAPHIE	83



Partie
Théorique



INTRODUCTION



Le papillomavirus humain (HPV) est l'infection virale la plus courante de l'appareil reproducteur. La plupart des hommes et des femmes ayant une activité sexuelle seront infectés à un moment de leur vie et certains risquent de l'être à plusieurs reprises.

La période de contamination critique pour les femmes comme pour les hommes se situe au tout début de l'activité sexuelle. Le HPV se transmet au cours des rapports sexuels même s'il n'y a pas pénétration. Le contact génital peau contre peau est un mode de transmission bien connu.

Il existe de nombreux types de HPV et beaucoup ne posent pas de problème. Les infections à HPV disparaissent généralement sans aucune intervention en l'espace de quelques mois et environ 90% d'entre elles ont disparu dans les deux ans qui suivent la date à laquelle elles ont été contractées. Un faible pourcentage d'infections générées par certains types de HPV peut persister et évoluer vers un cancer du col de l'utérus.


Le cancer du col de l'utérus est de loin la maladie la plus courante liée à l'HPV. La quasi-totalité des cas de CC sont attribuables à l'infection à l'HPV.

Chaque année, de nouveaux cas de CC sont détectés chez ~ 528 000 femmes, et le nombre de décès dû au cancer du col de l'utérus dans le monde entier est d'environ 275000(1). L'infection à HR-HPV est la principale cause de la carcinogenèse cervicale. Plus de 200 génotypes différents du HPV ont été identifiés, il y a plus de 10% de différences dans la séquence nucléotidique L1 entre les génotypes. Un minimum de 13 génotypes du HPV à haut risque (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) est reconnu comme étant les agents responsables du cancer du col de l'utérus. HPV16 et HPV18 sont les deux génotypes les plus prévalents dans le cancer du col de l'utérus(1). Bien que la forte prévalence du HPV16 / 18 dans le cancer du col soit commune dans le monde entier, la distribution d'autres types du HPV à haut risque dans la fraction restante du cancer du col révèle des variations spécifiques à la région, notamment, dans les pays d'Asie de l'Est (y compris le Japon, la Corée du Sud, Taïwan et la


Chine), l'infection à HPV52 est plus fréquente que dans les régions européennes, nord-américaines et africaines(1)

L'infection par certains types d'HPV entraîne également un pourcentage de cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis et de l'oropharynx, qui sont potentiellement évitables en utilisant des stratégies de prévention primaire analogues à celles proposées pour le cancer du col de l'utérus.

Les types d'HPV non cancérogènes (en particulier 6 et 11) peuvent provoquer des condylomes acuminés et une papillomatose respiratoire (maladie au cours de laquelle se développent des tumeurs dans les voies respiratoires reliant le nez et la bouche aux poumons). Bien que ces affections débouchent très rarement sur un décès, elles peuvent entraîner une forte occurrence de la maladie. Les condylomes acuminés sont très courants et hautement contagieux.



**RAPPELS &
GENERALITES**



I. Caractères virologiques du papillomavirus humain (HPV).

La cause majeure de CC est l'infection par les papillomavirus humains (HPV) dits de haut risque dont on retrouve l'ADN dans 99,7 % des biopsies. C'est en 1972 que les premières expériences initiées par le prix Nobel de médecine et de physiologie 2008, le Pr. Zur Hausen, ont permis d'établir une relation directe entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par les HPV. Ce lien fut finalement reconnu en 1996 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et le NIH (National Institutes of Health). (2)

1. Classification (2, 3)

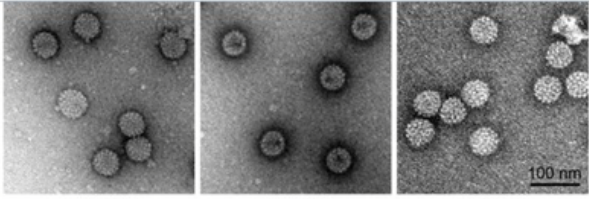
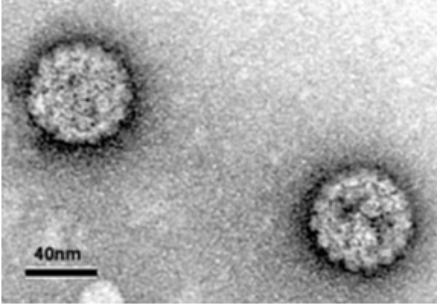
Les papillomavirus humains constituent un groupe de virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae* responsables des proliférations cutanéomuqueuses, le plus souvent bénignes, mais parfois malignes.

De 150 à 200 types viraux ont été identifiés à ce jour dans l'espèce humaine.

2. Fiche d'identité des virus de la famille des papillomaviridae (2).

Le groupe des papillomavirus est un groupe hétérogène qui présente cependant des similitudes dans la structure de la capside, dans l'organisation génomique et au niveau du cycle de réplication. Le tableau ci-après résume les principales caractéristiques des virus de cette famille.

Tableau I : Principales caractéristiques des virus de la famille de papillomaviridae

Photos et schéma	Fiche d'identité
 <p>HPV16 HPV18 HPV31</p> <p>Source : <i>Journal of virology</i> ; July 2013 Volume 87 Number 13 Figure 1a: Structure de différents virus du papillome humain.</p>  <p>Source : http://zmb.e.uni-muenster.de/institutes/imv/schelhaas/schelres_de.htm</p>	<p>- Famille : Papillomaviridae (du latin <i>papilla</i>, diminutif de <i>papula</i> signifiant bouton, et du suffixe grec -ome, désignant le caractère tumoral)</p> <p>- Tropisme : épithélial (peau et muqueuse)</p> <p>- taille : 45 à 55 nanomètres de diamètre de 8 000 paires de bases environ</p> <p>- Structure de la particule virale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - virus nu (sans enveloppe) - capside icosaédrique de 72 capsomères constituée de pentons de protéine majeure L1 associée à une protéine L2. <p>- génome : molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8kpb dont un seul brin est codant.</p> <p>Une dizaine de cadres ouverts de lecture encore nommés phases ouvertes de lecture (POL ou ORF : <i>open reading frame</i> des Anglo-Saxons) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en deux grandes régions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une région E (<i>early</i>) codant des protéines non structurales - une région L (<i>late</i>) codant les protéines de capside. <p>Du fait d'un épissage alternatif, de 12 à 15 protéines sont en fait synthétisées</p> <p>Source : http://www.ile.com/e-docs/00/00/C6/85/article.phtml</p>

2.1. Tropisme et Lésions des HPV en fonction des génotypes viraux(2).

Les HPV sont des virus extrêmement répandus, caractérisés par une spécificité d'hôte étroite, qui infectent la peau et les muqueuses, plus précisément les épithéliums malpighiens (pluristratifié, pavimenteux). Les virus HPV sont responsables de lésions fréquentes généralement bénignes telles que les verrues et condylomes (verrues localisées dans les régions génitales ou péri anales que l'on connaît aussi sous le terme de "**crêtes de coq**"). Cependant, certains génotypes des papillomavirus humains sont associés à des cancers tels le carcinome du col utérin.

In vivo, les virus HPV infectent les cellules de la couche basale des épithéliums malpighiens et ont un tropisme positif pour les kératinocytes.


Lésions bénignes Liées aux HPV	Illustration
<p>Verrue palmaire <i>source : http://www.allodocteurs.fr</i></p>	
<p>Verrue vulgaire digitale <i>source : mt pédiatrie, vol. 13, n° 1, janvier–février 2010</i></p>	
<p>Condylomes acuminés de la région inguinale (<i>source : mt pédiatrie, vol. 13, n° 1, janvier–février 2010</i>)</p>	

Figure 1 : illustration des principales Lésions bénignes Liées aux papillomavirus humains.

Le tableau ci-après résume les principales manifestations cliniques dues aux papillomavirus humains et les principaux génotypes viraux impliqués :

Tableau II : Les différents types de Lésions cutanéomuqueuses et les génotypes viraux associés.

Localisation de l'infection	Lésions	Types viraux impliqués
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63 27 et 49 chez les patients immunodéprimés
	Epidermodysplasies verruciformes	5 ⁽¹⁾ , 8 ⁽¹⁾ , 9, 12, 14 ⁽¹⁾ , 15, 17 ⁽¹⁾ , 19, 20 ⁽¹⁾ à 25, 36, 46, 47 ⁽¹⁾ , 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18 , 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 ⁽²⁾
	Lesions dysplasiques	6, 11 , 30, 40, 42 à 44, 56 à 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke–Loewenstein ⁽³⁾	6, 11 , 54
	Maladie de Bowen ⁽⁴⁾	16 , 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes larynges	6, 11, 32

Légende :

- 1 = Génotypes associés aux cancers cutanés de l'épidermodysplasie verruciforme
- 2 = Tous les génotypes de cette série peuvent aussi être détectés dans les lésions dysplasiques du col utérin
- 3 = Condylome acuminé géant
- 4 = Lésions précancéreuses (dyskératose vulvaire) de la femme ménopausée
 - cible du vaccin **Gardasil®** : HPV-6, 11, 16, 18
 - cible du vaccin **Cervarix®** : HPV-16, 18

Parmi les HPV à tropisme génital, qui retiennent toute notre attention puisque majoritairement impliqués dans le CC, on distingue :

- Les **HPV-16 et 18 à haut risque oncogène** qui sont responsables des Lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais aussi d'autres localisations ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis).

Parmi les génotypes d'HPV à haut risque oncogène, les types 16 et 18 sont les plus prévalents dans le cancer du col de l'utérus. Au niveau mondial, le virus HPV-16 est associé à plus de 50 % des cas des cancers du col de l'utérus et HPV-18 à plus de 15 % des cas.

- Les **HPV-6 et 11 à bas risque** qui sont associés à des Lésions sans potentiel d'évolution vers des Lésions de haut grade et le cancer invasif. Les génotypes HPV-35, 11, 6 sont présents dans moins de 5% des cancers du col de l'utérus (source OMS)

Les coïnfections avec plusieurs types d'HPV ne sont pas rares (20 à 30%). Les associations entre HPV à haut risque et à bas risque dans les Lésions cancéreuses sont également fréquentes et certaines associations préférentielles ont été décrites (HPV 6 et 52, HPV-16 et 68, HPV-18 et 11). L'impact de la présence de plusieurs types d'HPV sur la durée et la persistance de l'infection n'est pas bien compris à l'heure actuelle.

Les HPV ont un tropisme positif pour les kératinocytes et une spécificité pour certains sites anatomiques:

- HPV-1 est associé aux verrues plantaires et ne s'observe que dans les épithéliums très kératinisés de la paume ou de la plante des pieds
- HPV-16 est associé avec l'épithélium squameux du col utérin et n'infecte jamais la plante des pieds.

Tableau III : Relation entre le type et le tropisme viral

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

Légende :

Cible du vaccin **Gardasil®** : HPV-6, 11, 16, 18

Cible du vaccin **Cervarix®** : HPV-16, 18

2.2. La phylogénie(2)

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus très anciens qui ont évolué parallèlement à l'hôte qu'ils infectent. De ce fait, la nomenclature pour les désigner consiste à rajouter au suffixe PV (papillomavirus), l'abréviation désignant l'hôte infecté dérivée du terme anglais. Ainsi on parle d'HPV, de CRPV, de BPV (*bovine papillomavirus*) etc. De très nombreuses espèces, appartenant à des groupes taxonomiques très éloignés, sont infectées par des papillomavirus. En plus de leur spécificité d'hôte, les papillomavirus présentent une spécificité tissulaire. Ils sont **épithéliotropes stricts** et infectent les épithéliums muqueux comme cutanés. Leur tropisme tissulaire et la caractérisation de leur pouvoir pathogène ont longtemps servi de classification, cependant cette méthode ne reflétait pas correctement l'histoire évolutive des papillomavirus et ne rendait pas compte de leurs similitudes génétiques.

L'arbre phylogénétique présenté dans la figure 2 est construit sur la base de la séquence de la protéine L1 qui est très conservée au cours de l'évolution chez les différents types de papillomavirus.

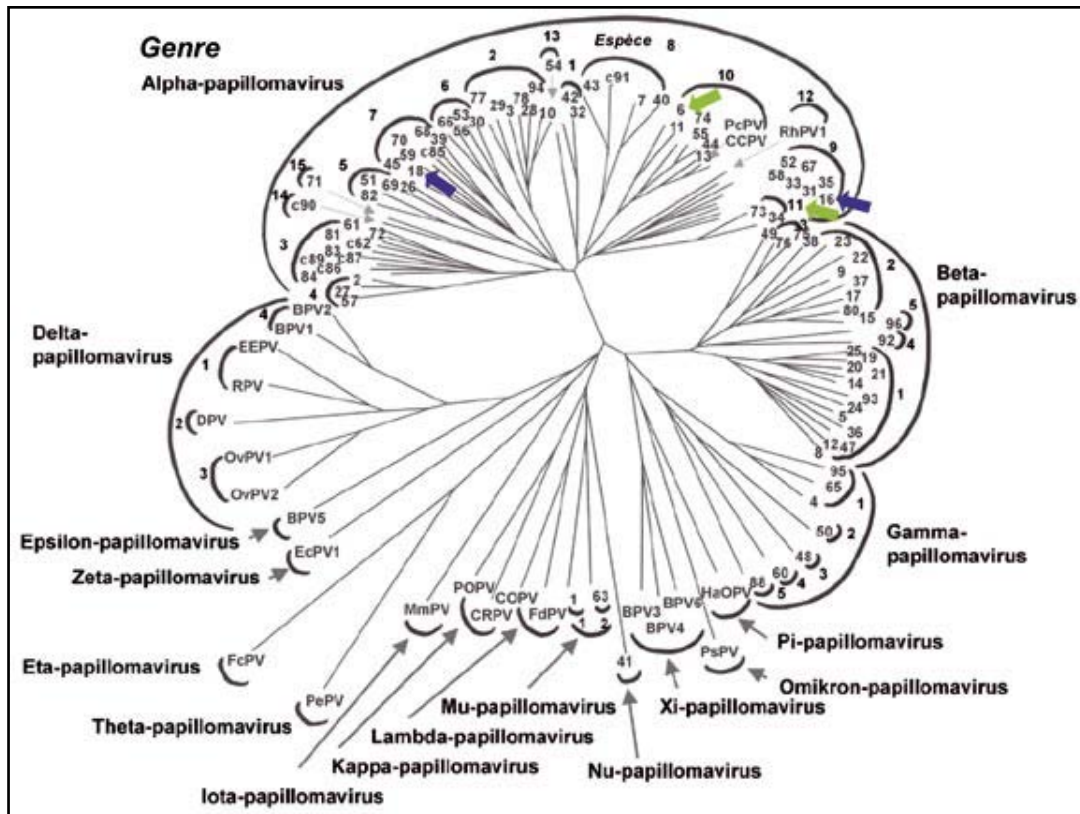


Schéma : S.Beaudin

Source : <http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/22/article.phtml?fichier=images>

Figure 2 : Classification des papillomavirus humains et animaux sur la base de la séquence du gène codant la protéine majeure de la capsid L1.

BPV : Bovine papillomavirus (bovin) COPV : Canine papillomavirus (chien) EEPV : Equine papillomavirus (cheval) DPV : Deer papillomavirus (cervidés)

On peut voir que la famille des *Papillomaviridae* est subdivisée en une douzaine de genres (variable selon les méthodes utilisées) désignés par une lettre grecque (a, b, y, etc.). Chaque genre est divisé en espèces. Celles-ci sont désignées par un chiffre. Enfin, au sein d'une espèce, les virus sont classés en types (HPV16, HPV-18 etc.). Par exemple, le papillomavirus humain HPV16, susceptible de causer un cancer du col utérin, appartient au type HPV-16, à l'espèce 9 et au genre a.

On considère que des virus appartiennent à des types distincts si leurs génomes présentent moins de 90% d'identité au niveau de la séquence nucléotidique. Au sein d'un sous-type, on peut trouver plusieurs variants et plusieurs isolats.

Les HPV pouvant infecter le col de l'utérus appartiennent au groupe alpha qui comprend soixante membres. Les HPV de type bêta, gamma, Mu et Nu sont retrouvés principalement dans les infections cutanées.

Cette classification illustre également la très grande variété des papillomavirus humains et autres animaux et montre la distance phylogénétique entre les groupes d'HPV α et β ou γ .

3. Structure du virus : exemple du virus HPV-16(2)

3.1. Ultrastructure du virus

Les premières études sur la biologie des papillomavirus ont porté sur le virus du papillome bovin de type 1 (BPM), qui a servi comme type de référence pour la caractérisation de la capsid, du génome et de la réplication virale pour l'ensemble des papillomavirus. Il a ensuite été montré que ces éléments sont très similaires entre les divers types de papillomavirus.

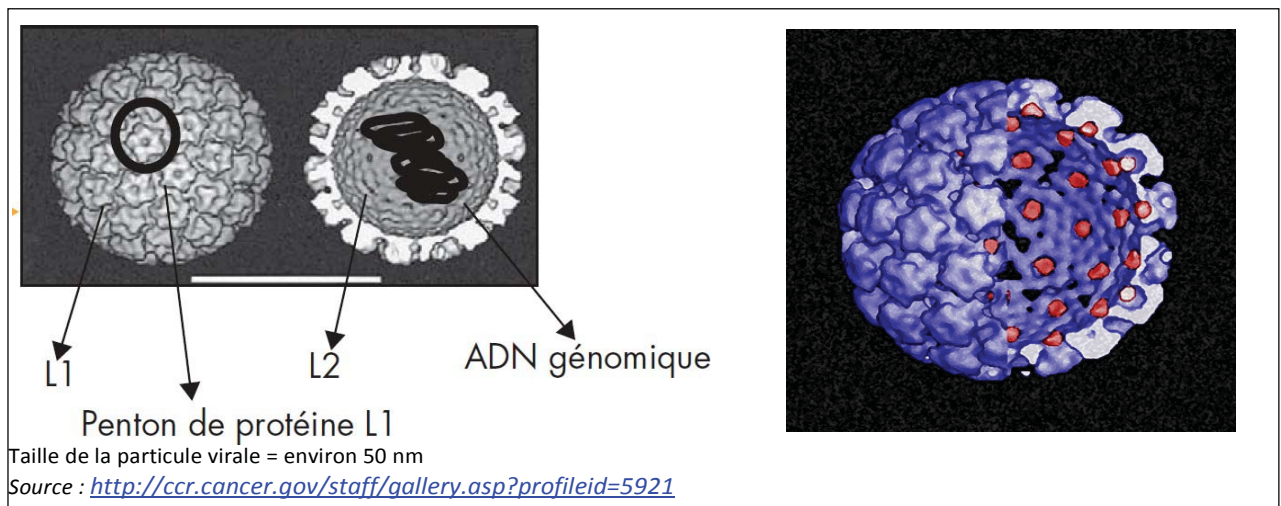


Figure 3 : Organisation de la capsid d'un virion de HPV-16, avec une vue montrant la protéine L2 (rouge) de la capsid associée à la surface intérieure de la protéine L1 (bleu).

3.2. Organisation du génome et principales fonctions des protéines

Le génome des papillomavirus est divisé en trois sections:

- La région précoce contenant les gènes E6, E7, E1, E2, E4 et E5
- La région tardive contenant les gènes L1 et L2
- La région régulatrice LCR (*long control région*).

Le génome des papillomavirus humains permet l'expression d'au moins huit protéines (E1 à E7 + L1 et L2 sans compter les protéines produites par épissage alternatif) dont la fonction est indiquée dans les figures 5 et 6.

Dans la majorité des cellules infectées, le virus est sous forme épisomale, c'est-à-dire un ADN circulaire capable de se répliquer de manière autonome mais non intégré au génome de la cellule hôte (figure 5). Dans des cas minoritaires, on le retrouve intégré au génome de l'hôte qu'il infecte, ce qui participe au processus oncogène.

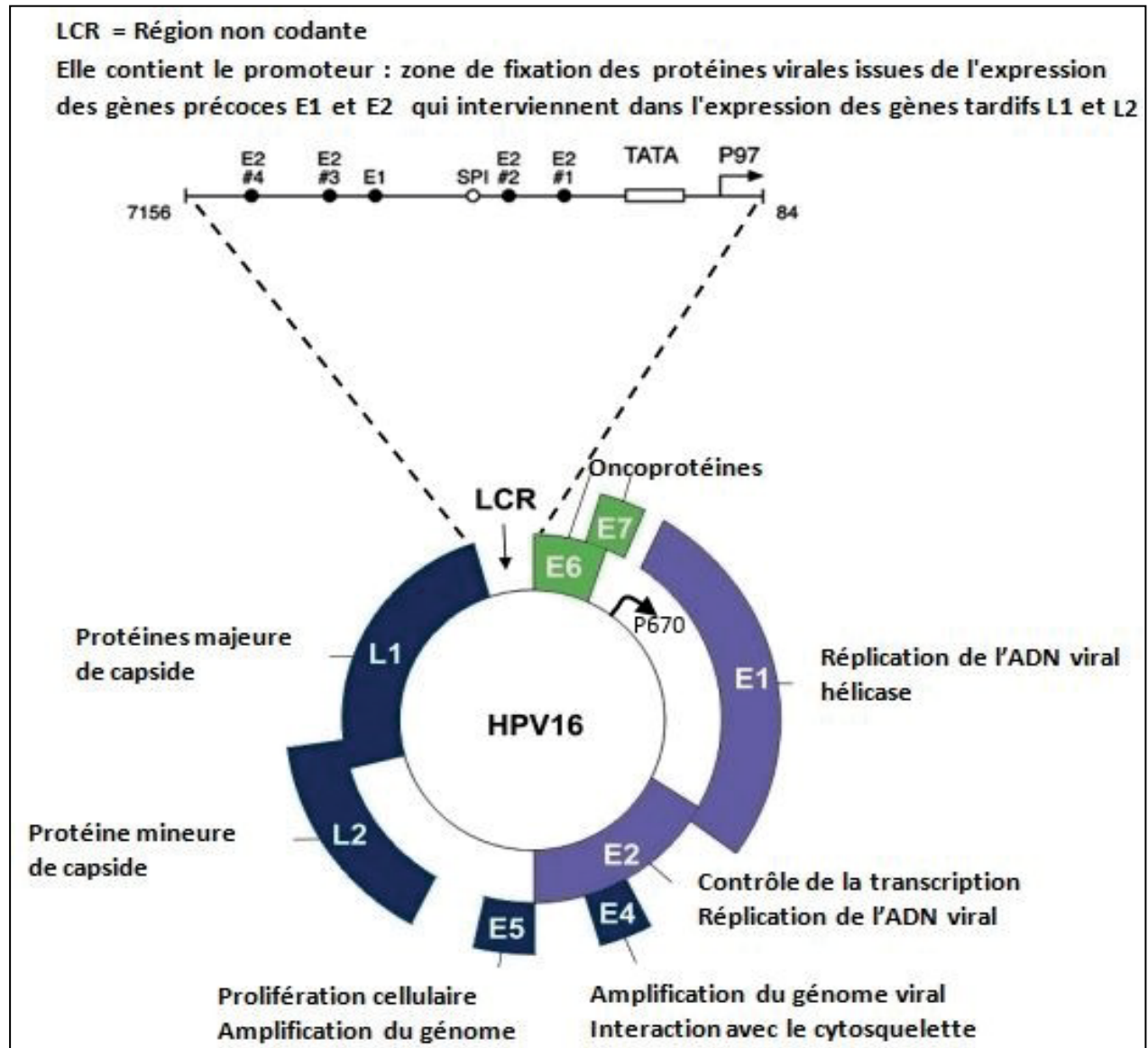


Schéma : M.Naspetti et S.Beaudin

Localisation des promoteurs viraux :

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

Figure 4: Représentation schématique du génome circulaire d'HPV-16 montrant la localisation des gènes précoces (E : early) et tardifs (L1 et L2 : late) et celle de la région LCR (long control région).

Ci-après, les principales fonctions des protéines virales : (4)

Tableau IV : Les principales protéines du papillomavirus humain de type 16 et leurs fonctions associées.

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

4. Cycle viral des papillomavirus

4.1. Généralités sur le cycle de réplication du virus du papillome humain(2)

Les HPV sont des virus spécifiques d'espèces et ont un tropisme particulièrement marqué pour les épithéliums malpighiens, qui sont les seuls permissifs à l'infection. Ces épithéliums malpighiens sont situés au niveau cutané (couche de l'épiderme), au niveau des voies aérodigestives supérieures(VADS) (Cavité buccale, pharynx, œsophage, moitié supérieure du larynx), du canal anal et de l'appareil génital.

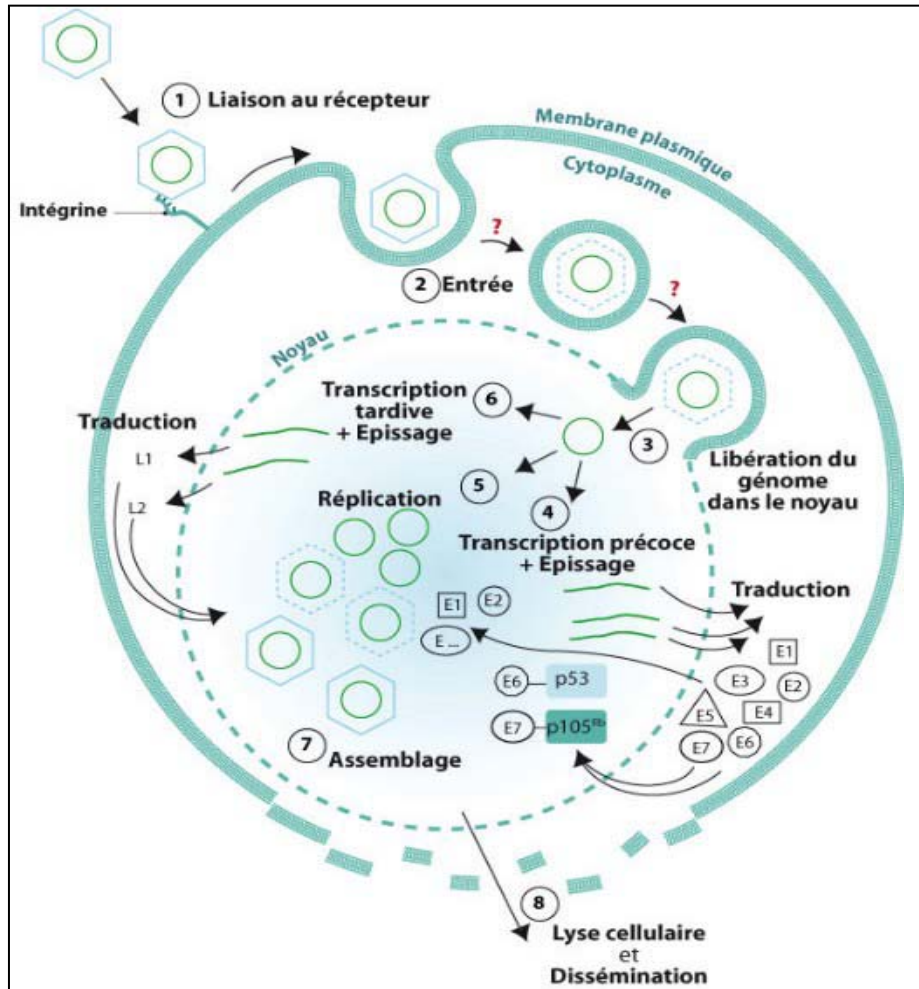
Les HPV infectent l'épithélium en pénétrant à la faveur de microlésions dans les cellules de la couche basale.

Au niveau du col de l'utérus, cette pénétration est facilitée au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exo col et l'épithélium glandulaire de l'endocol, qui est particulièrement vulnérable. L'attachement des particules virales est réalisé principalement par l'intermédiaire de récepteurs de la famille des intégrines et des héparanes sulfates présents à la surface des cellules de la membrane basale exposée suite à un microtraumatisme.

L'entrée dans la cellule se fait ensuite par endocytose, médiée par des vésicules à clathrine (HPV16 ou 18) ou par des cavéoles (HPV31).

Le cycle viral est ensuite étroitement lié à l'état de différenciation des cellules épithéliales.

Les protéines virales sont synthétisées de façon séquentielle dans l'épithélium infecté selon la différenciation cellulaire.



Source : http://www.afd-id.org/~fdp_viro/content.php?page=papillomavirus

Figure 5 : Les étapes essentielles du cycle viral, l'entrée, la décapsidation, ou encore l'assemblage et la sortie du virus.

4.2. Les particularités du cycle des papillomavirus humain

❖ Les différents types de cycles viraux(2)

Le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique l'existence d'une coordination entre l'expression des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium.

Trois principaux types d'infection peuvent être définis sur la base de l'expression des gènes viraux dans les cellules infectées :

- **L'infection latente ou phase non productive (Figure 6)** au cours de laquelle le virus pénètre au niveau des cellules basales de l'épithélium sans expression des gènes dans aucune des cellules de l'épithélium. L'épithélium apparaît sain.
- **L'infection productive ou phase productive (Figure 6)**. Sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus se réplique sans s'intégrer au génome de la cellule infectée. Cette phase est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs, L1 et L2 dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté. Cela permet la production de particules virales complètes dans les cellules superficielles de l'épithélium et la propagation du virus.
- **L'infection transformante** qui se produit après ou de manière concomitante à une infection aiguë productive dans les couches basales. L'expression des gènes viraux précoces, E6 et E7, dans les couches basales conduit à une instabilité chromosomique et à des anomalies qui persistent et peuvent conduire à un cancer invasif. Le génome viral des HPV à haut risque s'intègre alors au génome de la cellule infectée contrairement au HPV à bas risque.

Les mécanismes du maintien de l'infection latente et du passage de l'infection latente à productive ne sont pas parfaitement élucidés à ce jour.

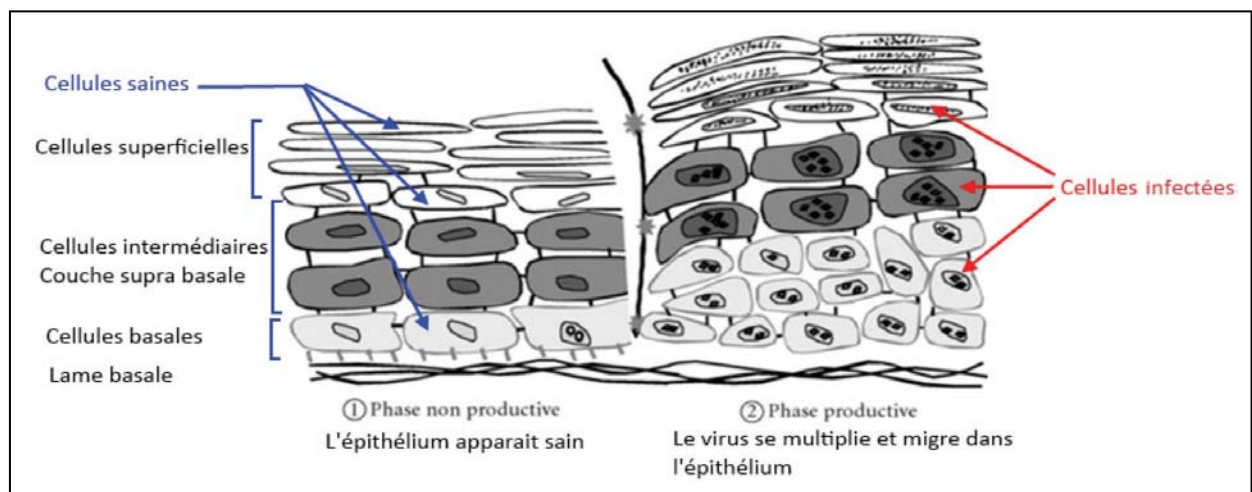


Figure 6 : Image illustrative de différents types d'infection à l'HPV

❖ **Le cycle viral dépend de l'état de différenciation de la cellule.**

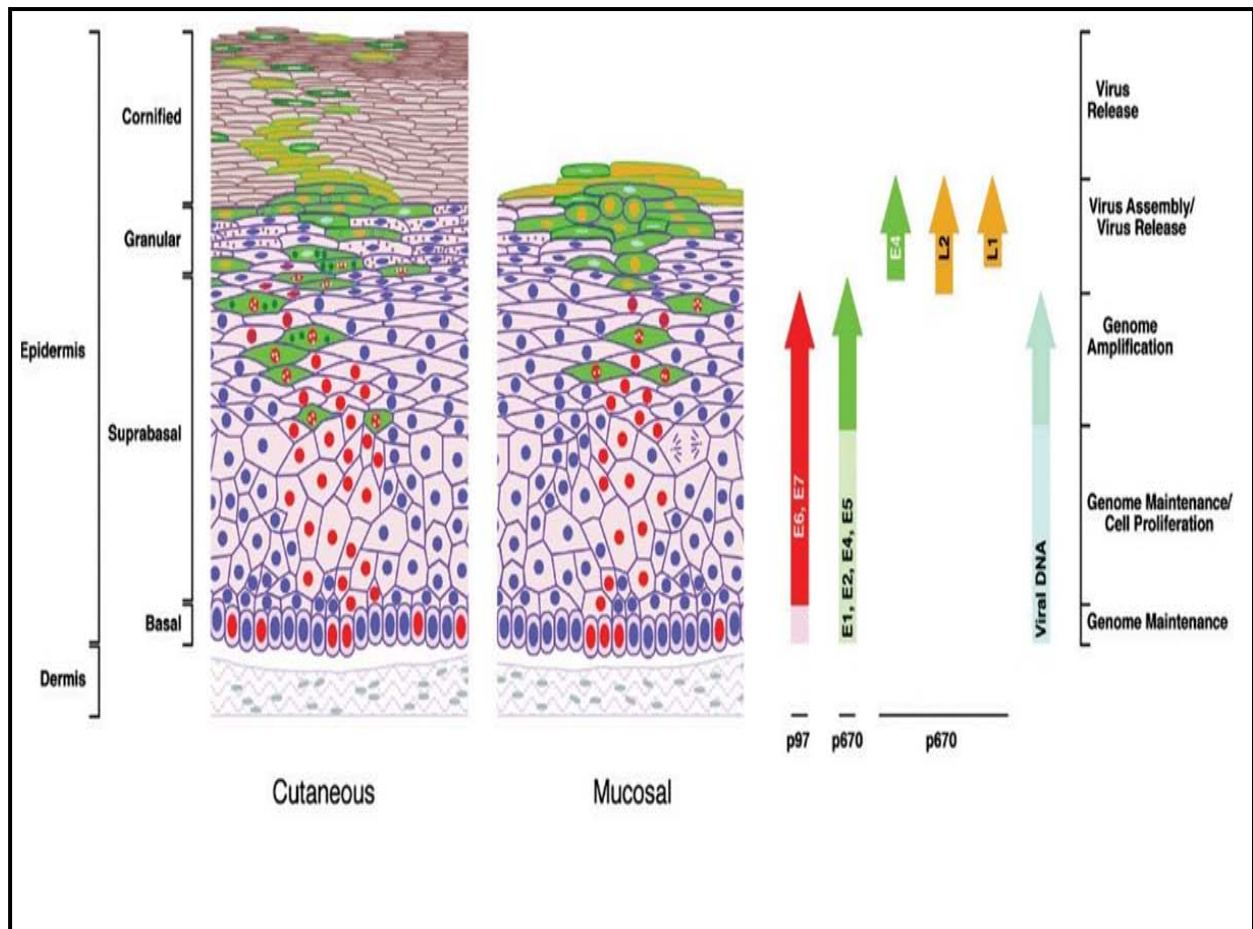
A la faveur d'une lésion dans le revêtement cutané ou muqueux **le virus infecte les cellules basales** de l'épithélium qui, en se multipliant, migrent vers la surface tout en se différenciant.

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

Seules **les cellules** les plus différenciées des couches **superficielles**, c'est-à-dire les cellules **en voie de kératinisation, assurent le cycle viral complet** (expression des gènes précoces non structuraux et des gènes tardifs structuraux) avec une **abondante production de particules virales**. La desquamation de ces kératinocytes infectés assure la propagation du virus.

Dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus, le virus peut exister soit sous forme épisomale, soit s'intégrer au génome cellulaire selon le type d'infection.

La figure 7 ci-après présente les modalités d'expression des gènes viraux.



Source : <http://www.clinsci.org/cs/110/0525/cs1100525f02.htm?resolution=HIGH>

Figure 7 : Les modalités d'expression des gènes viraux

Légende :

Les différentes couches de cellules présentes dans l'épithélium sont indiquées sur la gauche.

Les principaux événements qui se produisent après l'infection virale et les conséquences de l'expression des gènes viraux sont représentés schématiquement sur la droite.

L'épiderme est représenté en couleur et le derme sous-jacent est indiqué en gris. Les cellules de l'épiderme exprimant des marqueurs du cycle cellulaire sont représentées avec des noyaux rouges. L'apparition de ces cellules au-dessus de la couche basale est une conséquence de l'infection par le virus, et en particulier, l'expression des oncogènes viraux E6 et E7.

L'intensité de la couleur sur la flèche traduit la quantité de protéine exprimée.

- Les gènes **E6 et E7** s'expriment en faible quantité dans la couche basale (cellules peu différenciées à forte activité mitotique) et en **grande quantité dans la couche supra basale**.
- Les gènes **E1, E2, E4 et E5** s'expriment **en faible quantité** dans la **couche basale et dans la partie inférieure de la couche supra basale** mais en **forte quantité** dans la partie supérieure de la **couche supra basale**.

Ainsi l'expression de E6 et E7, en présence d'un faible niveau de E1 et E2 dans les couches basales et supra basales permet la multiplication du génome viral sous forme épisomale (**l'épisome correspondant à l'ADN viral circulaire capable de se répliquer de manière autonome mais non intégré dans les chromosomes de la cellule hôte**) en quantité relativement limitée (10 à 200 copies).

Le maintien des cellules basales et supra basales en phase de synthèse d'ADN (phase S du cycle cellulaire), indispensable au cycle viral, est assuré par les protéines E6 et E7, exprimées à faible taux.

- L'expression des protéines virales nécessaires à la réplication du génome se produit dans les cellules exprimant E6 et E7 qui suit l'activation du promoteur p670 (Figure 8) dans les couches supérieures (cellules épithéliales montrés dans le vert avec des noyaux rouges).
- L'élévation des niveaux d'expression des protéines E1, E2, E4 et E5 dans la partie supérieure la couche supra basale et dans la couche granulaire facilite l'amplification du génome viral.

- Les protéines de capsid **L1 et L2** sont exprimées en **quantité importante** uniquement au sein des cellules les plus différenciées des **couches supérieures de l'épithélium**. La formation de la protéine L2 permet à l'assemblage des particules virales, l'expression de L1 permettant la formation de virions infectieux. L'accumulation de la protéine E4 (responsable des modifications du cytosquelette associées au trafic intracellulaire des constituants viraux) à proximité de la surface de l'épithélium permet d'améliorer l'efficacité de la libération du virus.
- Les cellules chargées de virions desquament et sont lysées à la surface de l'épithélium, permettant la propagation du virus. Ces cellules, visibles sur le frottis cervicovaginal, sont nommées **koilocytes** et **sont symptomatiques d'une infection par un HPV**. L'infection productive aboutit à la production d'un très grand nombre de particules virales, favorisant la dissémination de l'infection. Lorsque l'infection productive évolue vers la persistance virale, les protéines E6 et E7 permettant le maintien de la prolifération cellulaire, sont préférentiellement exprimées. Dans les lésions précancéreuses, les phases du cycle viral sont maintenues, mais la réplication virale est très faible et l'infection virale abortive stimule la prolifération cellulaire via E6 et E7. Le nombre de cellules produisant des virions est faible, les ARN messagers E6 et E7 sont abondants, et les cellules transformées par HPV sont majoritaires. Une forte charge virale d'ADN du virus HPV, en particulier une augmentation de la charge virale de E6 et une diminution de la charge virale de E2 témoignent de l'intégration virale. La présence d'ARN messagers E6 et E7 constituent également des facteurs pronostiques d'évolution vers une lésion de haut grade ou un cancer, que ce soit au niveau des muqueuses génitales ou des muqueuses oro pharyngées (5).

II. Epidémiologie, mode de transmission et pouvoir pathogène des HPV

L'infection à HPV représente l'infection Sexuellement Transmissible (IST) la plus fréquente au monde et touche 75 à 80% des personnes sexuellement actives. On estime en 2009 qu'environ 291 millions de femmes dans le monde sont infectées par l'HPV, autrement dit qu'elles sont porteuses de l'ADN d'un ou plusieurs type d'HPV (6).

En 2014, le nombre de femmes dans le monde porteuses d'HPV sous la forme de Lésions visibles ou invisibles est estimé à 325 millions (7).

1. Mode de transmission des virus HPV

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tous génotypes confondus):

- **une transmission par contact direct** : Pour les HPV à localisation génitale ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Sont également concernés les rapports oraux et anaux.
- des **contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés** qui s'expliquent par la grande résistance de la capsid de ces virus nus dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines ... sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus.

Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. 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. La contamination de la mère à l'enfant **in utéro** par passage transplacentaire du virus a également été décrite. 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 (de l'ordre de 20 à 30 % dans la population féminine).

2. Devenirs de l'infection suite à une contamination par des HPV

Environ 75 % des femmes sexuellement actives rencontreront un HPV au cours de leur vie et seront susceptibles de développer une pathologie virónduite. On estime que 70% des infections virales disparaissent spontanément à 1 an, 90 % à 3 ans (notion de "clairance virale"). L'âge avancé, un terrain immunodéprimé, une charge virale importante, le tabagisme (avec effet temps et effet dose), un groupe HLA particulier sont associés à la persistance de l'infection et au risque d'apparition de lésions histologiques viro-induites.

Si L'infection par un HPV à haut risque est une condition nécessaire au développement d'une Lésion précancéreuse et d'un cancer génital, elle n'est pas suffisante, car cette infection guérit souvent spontanément et le cancer n'en est qu'une conséquence rare. L'issue de l'infection (de la Latence au cancer) dépend de facteurs viraux (variation du potentiel oncogène), de facteurs environnementaux et de facteurs (incomplètement identifiés) liés à l'hôte.

Des études suggèrent cependant que L'issue des Lésions génitales est sous la dépendance de facteurs génétiques de l'hôte tels certains allèles des gènes du CMH de classe II.

Ci-après, quelques **facteurs augmentant le risque de développer le cancer du col de l'utérus**:

- Les infections à HPV (en particulier par des HPV à haut risque)
- Les rapports sexuels à un âge précoce
- La multiplicité des partenaires sexuels

- La multiparité
- Le tabagisme
- L'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux
- L'immunosuppression ou certaines infections (*Chlamydia trachomatis* ou virus de l'herpès simplex de type 2, VIH).

III. Le col de l'utérus:

1. Histologie

Le col de l'utérus est tapissé par deux types d'épithélium (figure 8):

- Épithélium pavimenteux (appelé également épithélium malpighien)
- Épithélium cylindrique (appelé également épithélium glandulaire).
- Zone de jonction ou de transition séparant les 2 types d'épithélium.

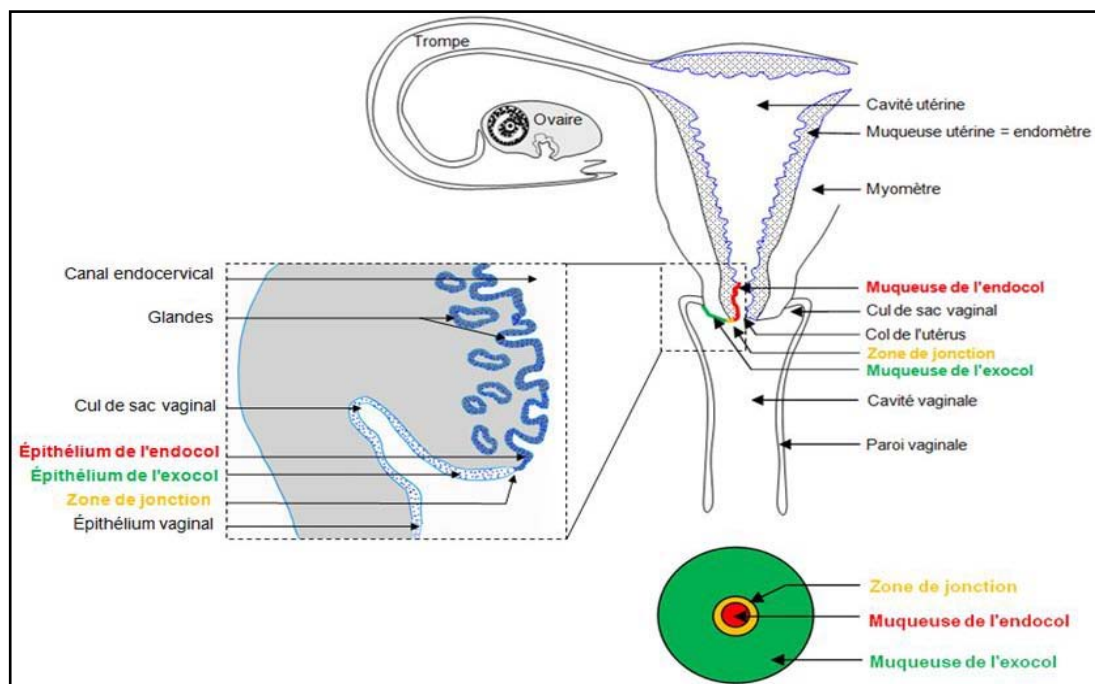


Figure 8: schéma montrant l'épithélium endocervical, l'épithélium exo cervical et la zone de transition. (8)

L'épithélium pavimenteux stratifié est constitué de plusieurs couches de cellules de plus en plus plates. Il tapisse normalement la plus grande partie de l'exocol et du vagin. Il est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause (figure 9).

Sa couche inférieure (basale), constituée de cellules rondes, est fixée à la membrane basale qui sépare l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent. Après la ménopause, l'épithélium pavimenteux s'amincit (moins de couches cellulaires), il prend une couleur rose blanchâtre et devient plus fragile, donc plus sensible aux traumatismes, ce qui se traduit souvent par de petites hémorragies ou pétéchies. (9, 10)

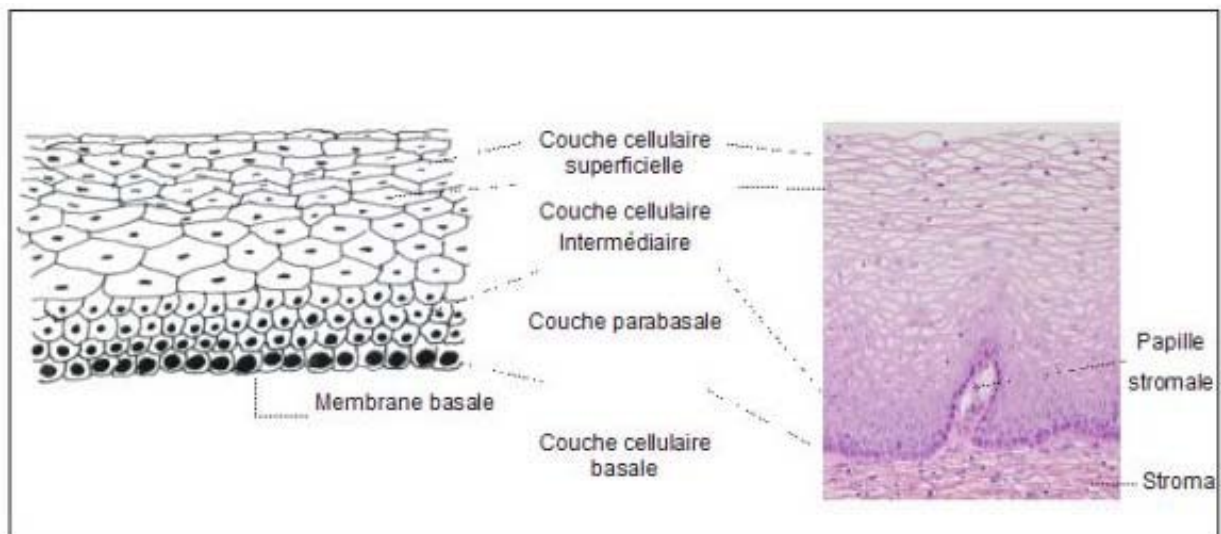


Figure n°9: Epithélium pavimenteux stratifié (x20). (11)

L'épithélium cylindrique tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol. Il est constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. Cet épithélium est donc beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux qui tapisse l'exocol. A l'examen au spéculum endocervical, il apparaît d'un rouge brillant. (9)(Figure 10)

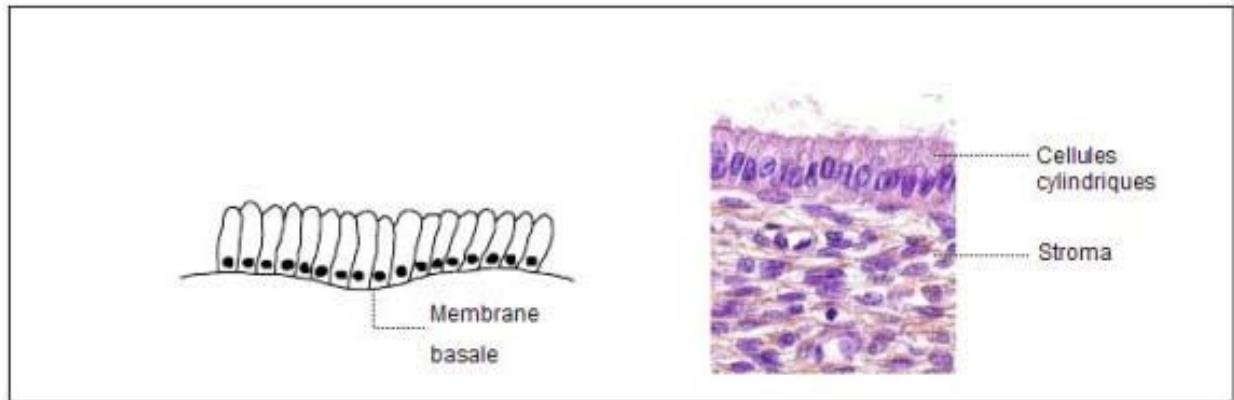


Figure n°10: Epithélium cylindrique (x40) (12)

La jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) se présente sous la forme d'une ligne étroite, marquée par une dénivellation à cause de la différence d'épaisseur entre les épithéliums pavimenteux et cylindrique. (Figure 11)

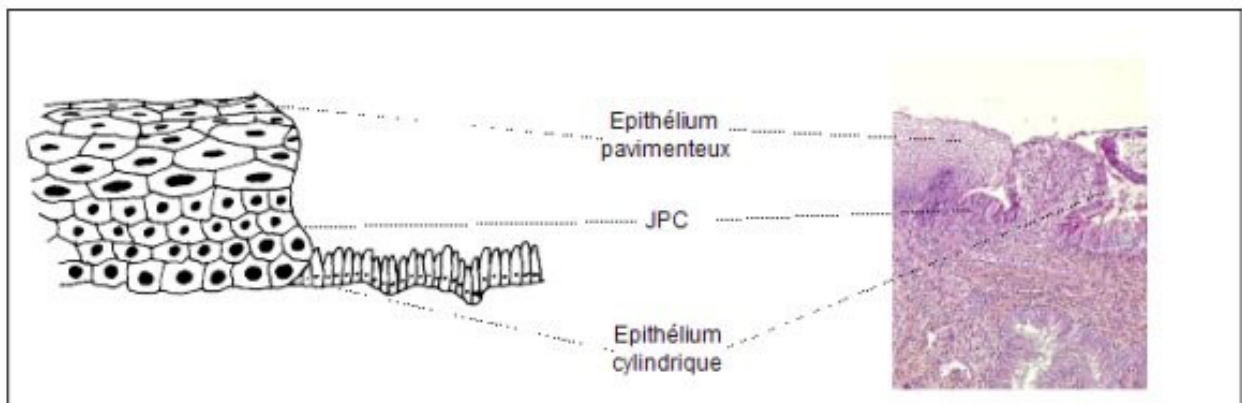


Figure n°11 : Jonction pavimento-cylindrique (x10). (13)

La localisation de la JPC originelle varie avec l'âge de la femme, son statut hormonal, le traumatisme provoqué par l'accouchement et l'utilisation ou non d'une contraception orale (9,10). (Figure 12)

Lorsqu'il est exposé à l'acidité vaginale, l'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié, constitué d'une couche basale de cellules polygonales dérivées des cellules de réserve sub-épithéliales.

C'est ce processus physiologique normal de remplacement de l'épithélium cylindrique par un épithélium pavimenteux qui est appelé métaplasie pavimenteuse et qui donne naissance à une nouvelle JPC. Une fois arrivé à maturation, l'épithélium pavimenteux nouvellement formé ressemble beaucoup à l'épithélium pavimenteux originel. Toutefois, à l'examen visuel, la JPC nouvellement formée est différente de la JPC originelle. La zone de remaniement correspond à la région du col entre la JPC originelle et la nouvelle JPC, là où s'est produite la métaplasie pavimenteuse, c'est-à-dire là où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un épithélium pavimenteux. (9, 14)

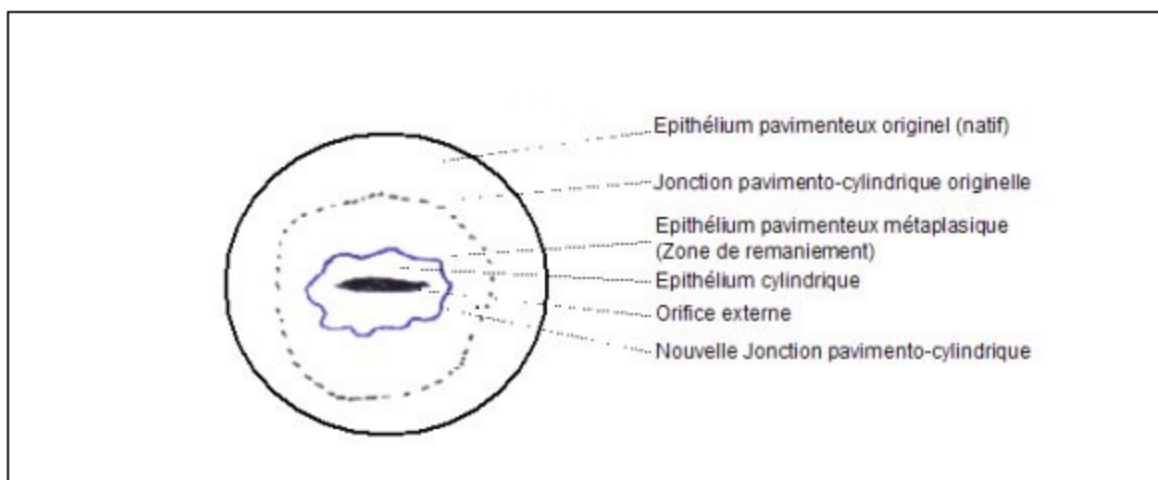


Figure n°12 : Zone de remaniement du col de l'utérus d'une femme en activité génitale. (15)

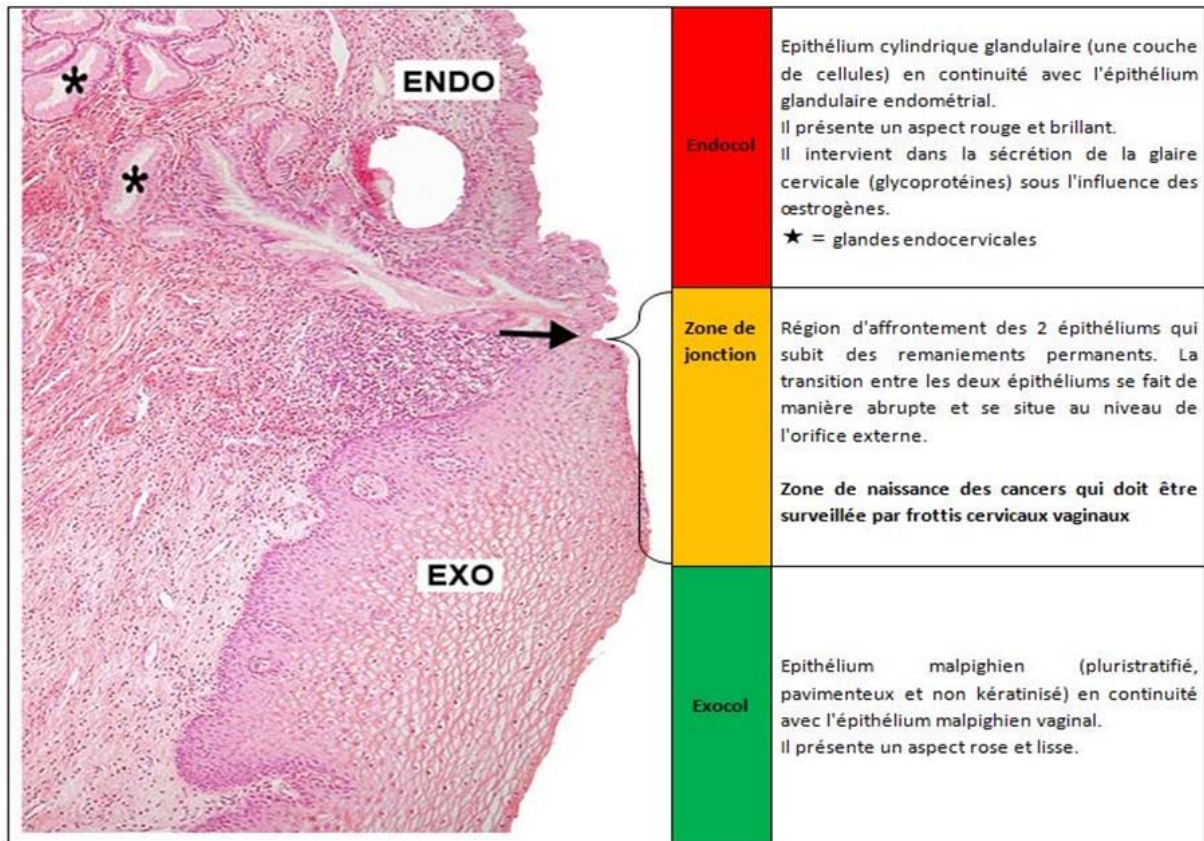


Figure n°13: les principales caractéristiques histologiques de chacune des zones du col de l'utérus (8)

2. Rappel anatomique (16, 17, 18, 19).

2.1. Configuration de l'utérus et du col de l'utérus :

L'utérus est l'organe de la gestation ; situé entre la vessie et le rectum, au-dessous des anses intestinales et du colon iléo-pelvien et au-dessus du vagin. Il représente vers sa partie moyenne un rétrécissement appelé isthme et qui le divise en 2 parties : supérieure qui est le corps et inférieure qui est le col. (16)

Le corps utérin est de forme conoïde et aplati d'avant en arrière ; le fundus de l'utérus est fortement convexe dans le sens antéropostérieur, rectiligne transversalement chez la nullipare et convexe chez la multipare.

Les cornes utérines prolongent le fundus et se continuent avec les trompes, elles donnent insertion aux ligaments ronds et propres de l'ovaire.

Le col est cylindrique et un peu enflé à sa partie moyenne. Il est divisé en deux portions par l'insertion vaginale :

- La portion supra-vaginale, prolongeant le corps.
- La portion vaginale (anciennement appelée intra-vaginale), visible au spéculum et accessible au doigt par le toucher vaginal. Celle-ci est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui donne accès au canal cervical. L'aspect en est variable : chez la nullipare, l'orifice est punctiforme ; chez la primipare, l'orifice s'allonge transversalement avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et deux incisures latérales. Chez la multipare, le canal cervical prend l'aspect d'une fente large et irrégulière. (17, 18, 19)

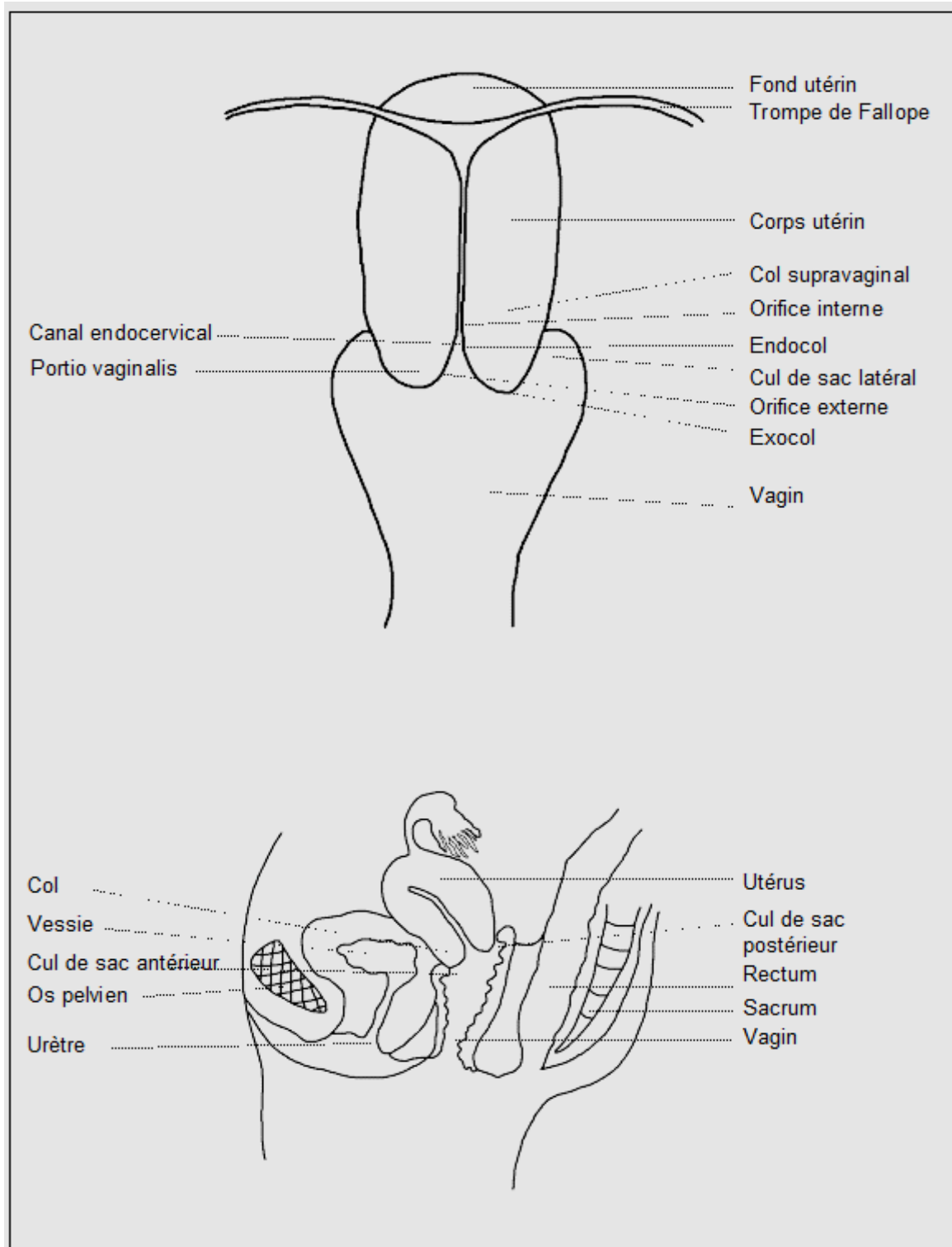


Figure n°14 : Anatomie du col utérin et ses rapports. (20)

2.2. Rapports :

L'utérus ayant dans son ensemble la forme d'un cône aplati d'avant en arrière, on lui distingue : deux faces antérieure et postérieure, deux bords latéraux, une base dirigée en haut et un sommet tourné vers le bas qu'est le col. Le col utérin répond :

- En avant : à la vessie par l'intermédiaire d'une couche de tissu cellulaire lâche, sans interposition de péritoine.
- En arrière : aux anses intestinales et au rectum, par l'intermédiaire du péritoine qui se réfléchit sur la face antérieure du rectum formant le cul de sac recto-vaginal de Douglas.
 - o Latéralement : aux ligaments larges (ou paramètres) qui sont longés par les artères et veines utérines et l'uretère pelvien.
- En haut : au corps de l'utérus duquel il est séparé par l'isthme.
- En bas : à la paroi vaginale. Le vagin s'attache sur toute la paroi du col utérin de telle sorte qu'on peut diviser le col en 2 parties : extra vaginale et vaginale



**Partie
Pratique**



INTRODUCTION



*B*eaucoup d'études épidémiologiques ont montré que la prévalence du HPV, la distribution des infections et des génotypes diffère d'une région à l'autre.

Ces études moléculaires pourraient fournir des données utiles pour justifier les stratégies de vaccination locales.

Pour cette raison, notre étude s'inscrit dans cet objectif pour mettre en évidence les génotypes du HPV circulants chez les femmes saines de la région de Marrakech.



MATERIELS & METHODES



I. Type et cadre d'étude.

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive et analytique réalisée au sein du service de Bactériologie–Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). Des frottis cervico–vaginaux chez les femmes suivies en consultation dans les centres de santé de la région de Marrakech.

II. Population étudiée :

Population cible :

- Femmes âgées de 25 à 65 ans se présentant en consultation dans les centres de santé.

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 106.

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

III. Phase pré-analytique :

La nature de l'étude a été parfaitement expliquée à la population étudiée, un consentement écrit a été obtenu de la part de chaque participante.

Un questionnaire (fiche d'exploitation) regroupant les renseignements cliniques et les facteurs de risque de l'infection à l'HPV est documenté (Voir annexes).

IV. Réalisation des frottis cervicaux vaginaux :

1. Examen clinique :

L'examen en position gynécologique commence d'abord par l'inspection du périnée et de la vulve (à la recherche notamment des condylomes...). Après avoir écarté les petites lèvres, le spéculum sera introduit sans lubrifiant (qui va altérer le matériel ramené), ceci avec doigté et douceur.

Le spéculum doit être de taille adéquate pour ne pas traumatiser la patiente.

Le col doit être parfaitement mis en évidence et l'orifice du canal endocervical bien visible. Les parois vaginales doivent être explorées en totalité sous colposcopie lors du retrait du spéculum.

2. Frottis cervico-vaginal :

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

replaces les valves du spéculum à l'horizontale et permet de glisser sur les parois postérieure et antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal.

C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités. (Figure 15)

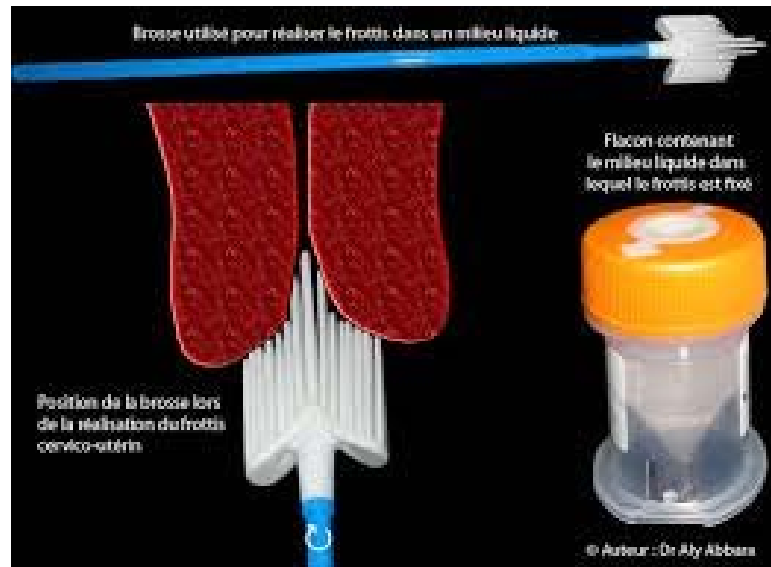


Figure 15 : Cyto-brosse introduite dans le col

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-exo col-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 16)



Figure 16: Flacon utilisé pour conservation des frottis

V. Etude moléculaire :

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

Plusieurs étapes:

→ Prétraitement des FCV (préparation des échantillons / figure 17et 18et 19)
Dans des ependorff vides on met 200 μ l du liquide où on a conservé les cyto-brosses, on les centrifuge pendant une minute puis on jette le surnageant et on ajoute 400 μ l du PBS, ensuite on les centrifuge la 2^{ème} fois pendant une minute puis on jette le surnageant et on ajoute 25 μ l du PBS, les échantillons sont ainsi préparés, on peut les conserver pendant une semaine à 4°C



Figure 17: Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

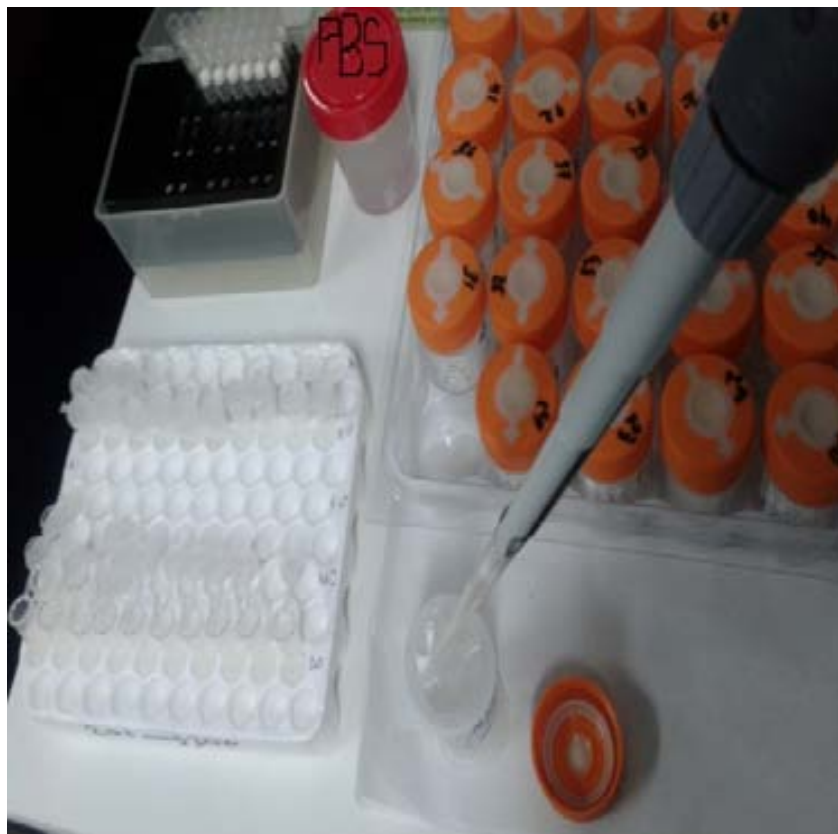


Figure 18: Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

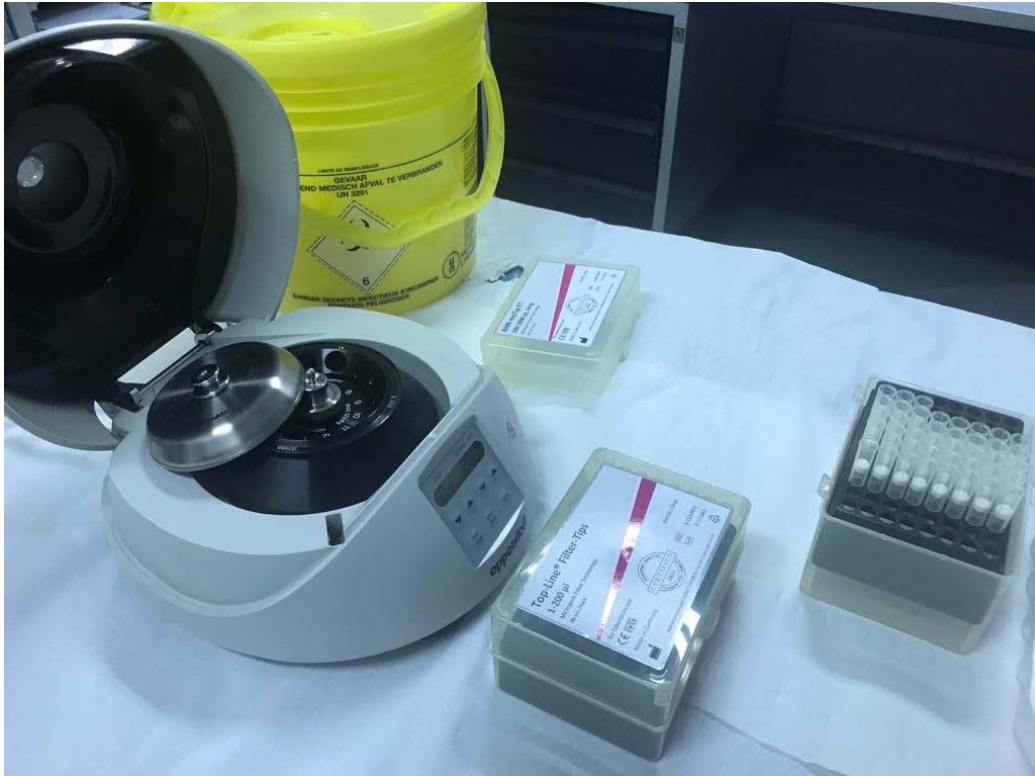


Figure 19 : Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

- Préparation du mix : (figure 20)

Réaliser sous le poste de sécurité microbiologique PSM II: (figure 21)

Décongeler le mélange PCR multiplex

Bien mélanger en retournant le flacon plusieurs fois

Ajouter au flacon de mélange PCR le volume total d'ADN polymérase et de glycosylase d'ADN uracile, bien mélanger en inversant plusieurs fois et centrifuger pendant quelques secondes

Distribuer des aliquotes de 36 μ l du nouveau mélange dans 24 tubes de PCR et conserver à -20° C



Figure 20: Sous la hotte, préparation du mix (photo du service de Microbiologie de l'HMA)



Figure 21 : Le poste de sécurité microbiologique PSM II (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

– Amplification par PCR multiplex en temps réel :

Ajouter 4 µl de chaque échantillon au 36 µl du mix, placer les dans le système de PCR en temps réel CFX 96 (figure 23) et lancer le programme d'amplification (figure 24)



Figure 23 : Système de PCR en temps réel CFX 96 de BIORAD

(photo du service de Microbiologie de l'HMA)

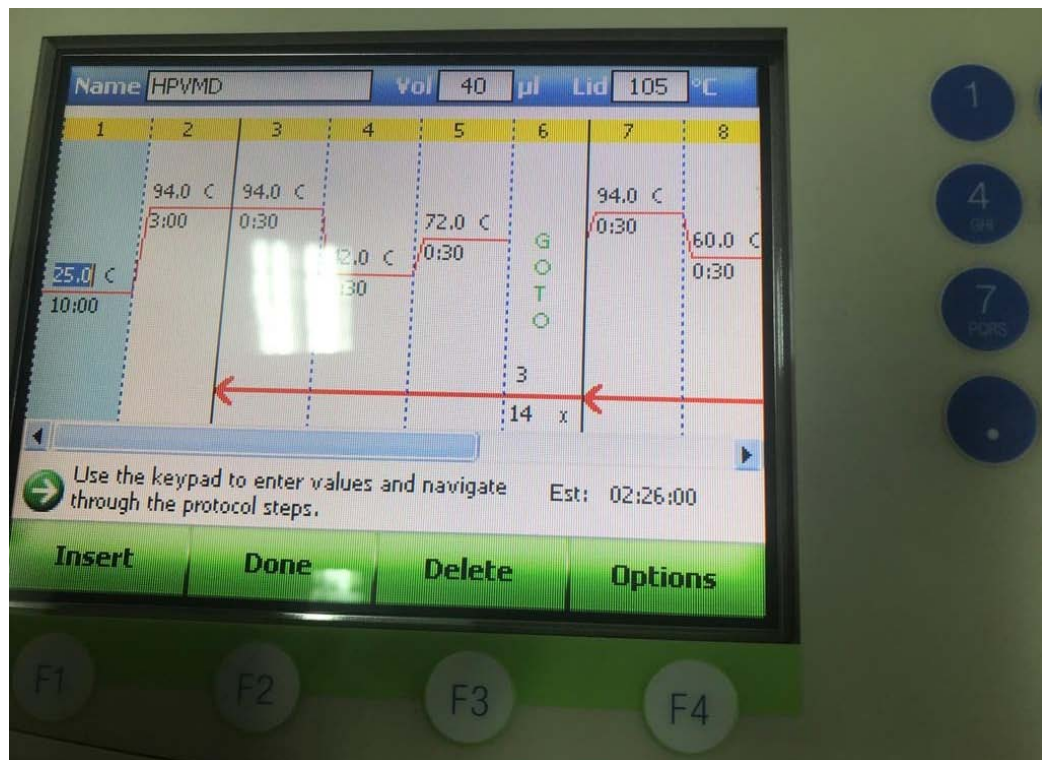


Figure 24 : Le programme d'amplification (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

Conserver les produits de PCR à 8–10°C une fois l'amplification terminée.

Les échantillons peuvent être immédiatement hybridés ou conservés dans un réfrigérateur post PCR à 8–10° C pendant 1–2jours.

Pour un stockage plus long, il est recommandé de conserver à –20 ° C.

– Incubation :

Dénaturer les produits de PCR en les chauffant à 95°C pendant 10 min dans un thermocycleur (figure 25) et en les refroidissant sur de la glace pendant au moins 2 min.

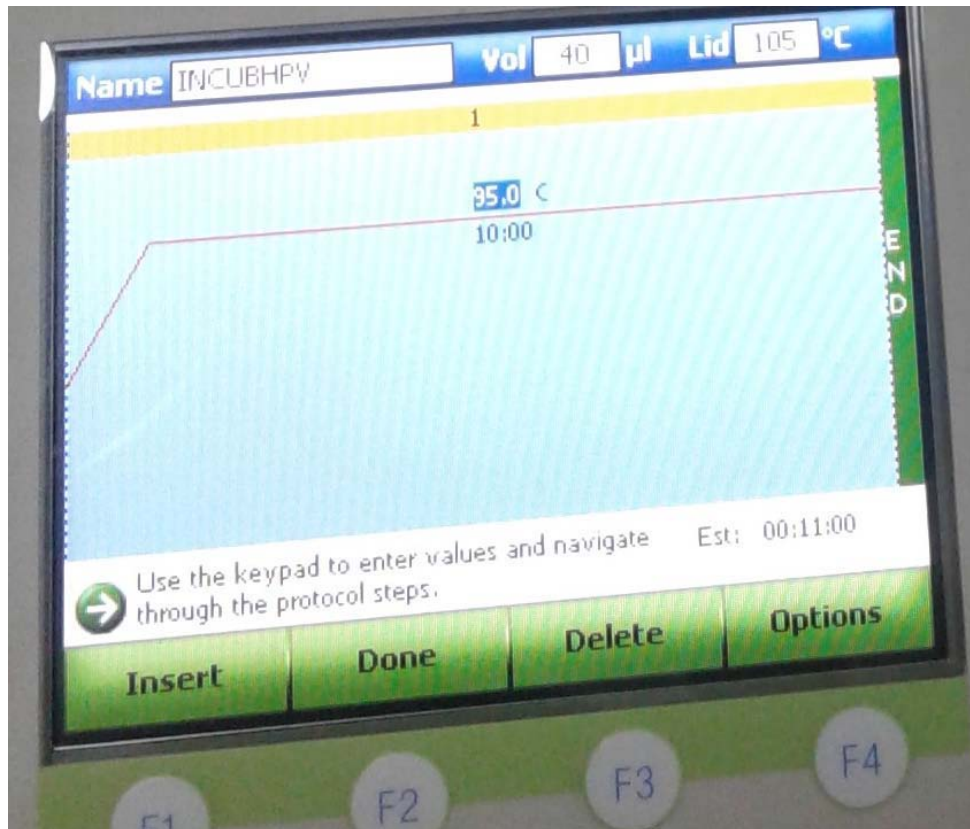


Figure 25: Incubation à 95°C (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

– Hybridation : (figure 26)

Préchauffer le réactif A (solution d'hybridation) à 41 ° C dans un bain marie. Placer chaque puce HPV dans la position indiquée dans le dispositif Hybrispot 12.



Figure 26: Pucés HPV placées dans l'Hybrispot 12 (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

Régler la température de la chambre à 41 ° C. Distribuer 300 µl de réactif A préchauffé (Solution d'hybridation) dans chaque puce, incuber à 41 ° C pendant au moins 2 min.

Retirer le réactif par le vide (appuyez sur la pompe).

Mélanger 270 µl de réactif A préchauffé (solution d'hybridation) (41 ° C) et 30 µl de chaque solution dénaturée du produit PCR. Distribuer dans la puce HPV
Remarque: Lorsque vous travaillez avec des échantillons PCR directs, certains débris cellulaires peuvent être déposés au fond des tubes de PCR; évitez de prendre ces débris autant que possible pour obtenir des pucés propres.

Incuber à 41 ° C pendant 8 min.

Retirer le réactif sous vide (assurez-vous que la pompe est connectée pendant au moins 30 s).

Effectuer 3 lavages avec 300 µl de réactif A préchauffé (solution d'hybridation) (41 ° C).

Régler la température de la chambre à 29 ° C.

Distribuer 300 µl de réactif B (solution de blocage) dans chaque puce et incuber pendant 5 min.

Retirer le réactif sous vide.

Lorsque la température atteint 29 ° C, verser 300 µl de réactif C (streptavidine-alcaline Phosphatase) dans chaque puce.

Incuber pendant 5 min à 29 ° C.

Retirer le réactif par le vide.

Régler la température de la chambre à 36 ° C.

Effectuer 4 lavages avec 300 µl de réactif D (tampon de lavage I).

Préparer le volume requis de solution de développement E en mélangeant les réactifs E1 et E2. Le tableau 5 indique les volumes requis de réactifs E1 et E2 pour différents tests:

Tableau 5: Volumes de réactifs E1 et E2 à mélanger dans le flacon E en fonction du nombre d'échantillons à traiter

	Vol (µl)/1 test	Vol (µl)/4 test	Vol (µl)/8 test	Vol (µl)/12 test
E1	200	700	1400	2200
E2	200	700	1400	2200

Dépistage du papillomavirus humain dans le col de l'utérus chez les femmes de Marrakech

Lorsque la chambre atteint 36 ° C, verser 300 µl de réactif E (solution de développement) dans chaque Puce.

Incuber à 36 ° C pendant 8 min.

Retirer le réactif par le vide.

Effectuer 2 lavages avec 300 µl de réactif F (tampon de lavage II) dans chaque puce



Figure 27: Les différents réactifs utilisés (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

→ Lecture :

A l'aide d'une caméra connectée à un ordinateur, les images des puces HPV sont capturées et analysées. (Figure 28)



Figure 28 : Système caméra-ordinateur (photo du service de Microbiologie de l'HMA)

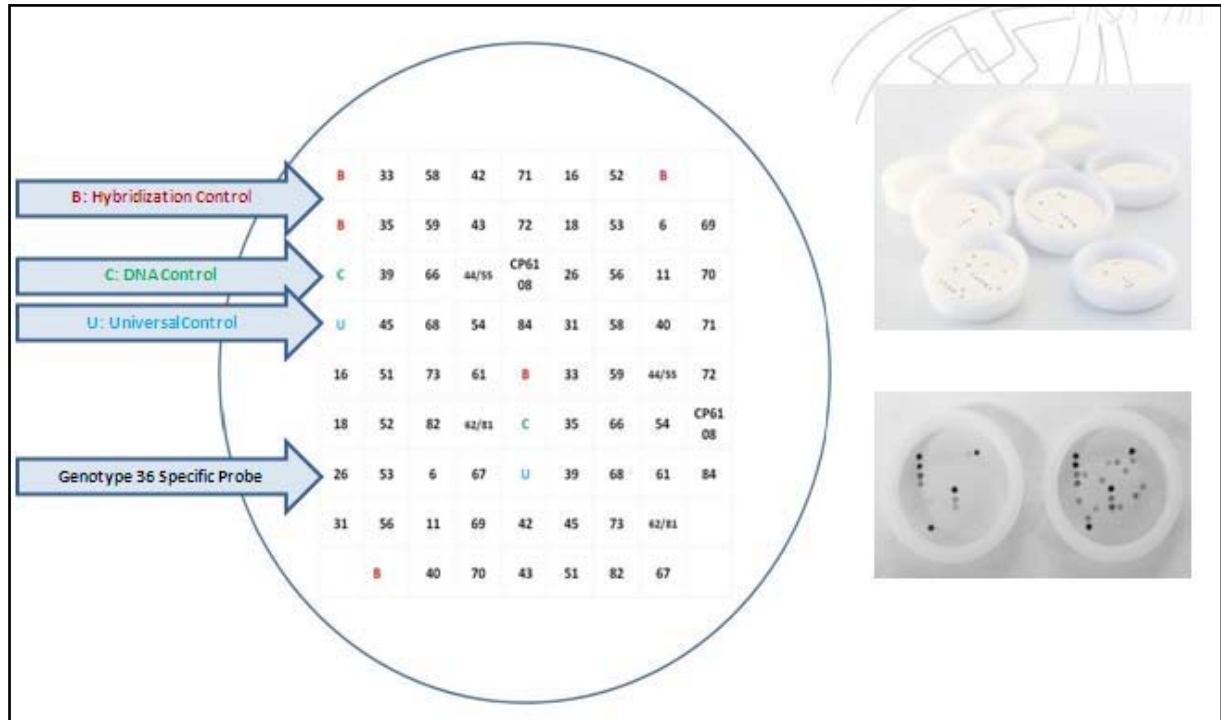


Figure 29 : montre la répartition des spots dans la puce HPV :

IV. Modalités de recueil des données :

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



RESULTATS



I. Caractéristiques de la population étudiée :

1. L'âge:

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

L'âge moyen des patientes de notre étude était de 43,3 ans, la tranche d'âge entre 35 ans et 54 ans est la plus représentée avec 60% de la population étudiée. (Tableau VI / figure30)

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

Tranche d'âge	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-65 ans
Nombre	24 (23%)	30(28%)	34(32%)	18(17%)

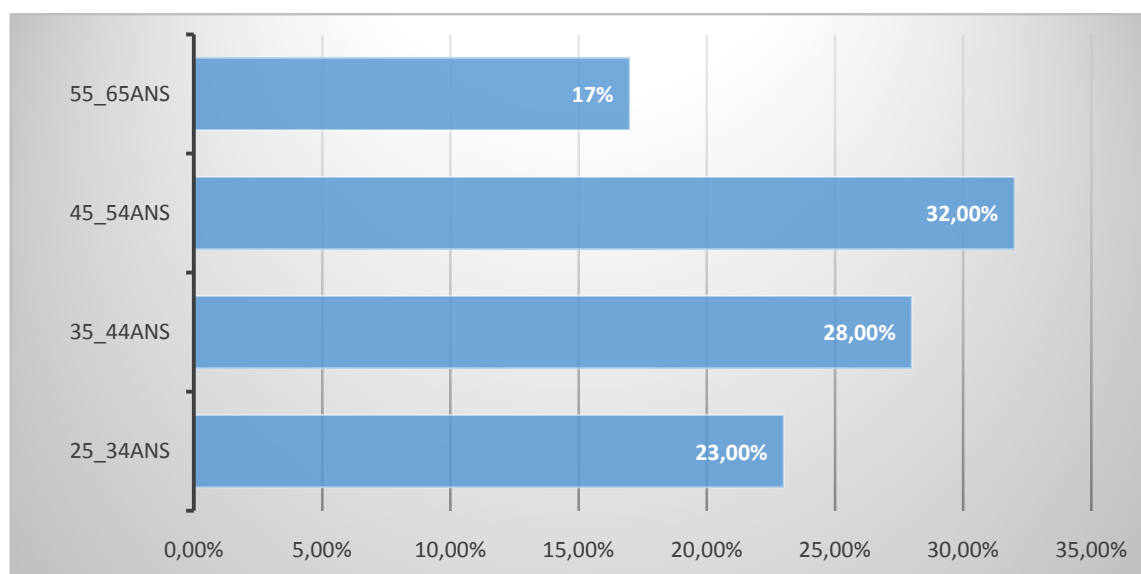


Figure 30 : Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge

2. Niveau socio-économique:

Les FCV ont été réalisés dans des centres de santé de la région de Marrakech, la majeure partie des consultantes sont sous couverture soit Rammed ou mutuelle, elles appartiennent à un niveau socio-économique moyen. (tableau VII/ figure31)

Tableau VII : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique.

Niveau Socio-économique	Bas	Moyen	Haut
Population étudiée	39 37%	66 62%	1 1%

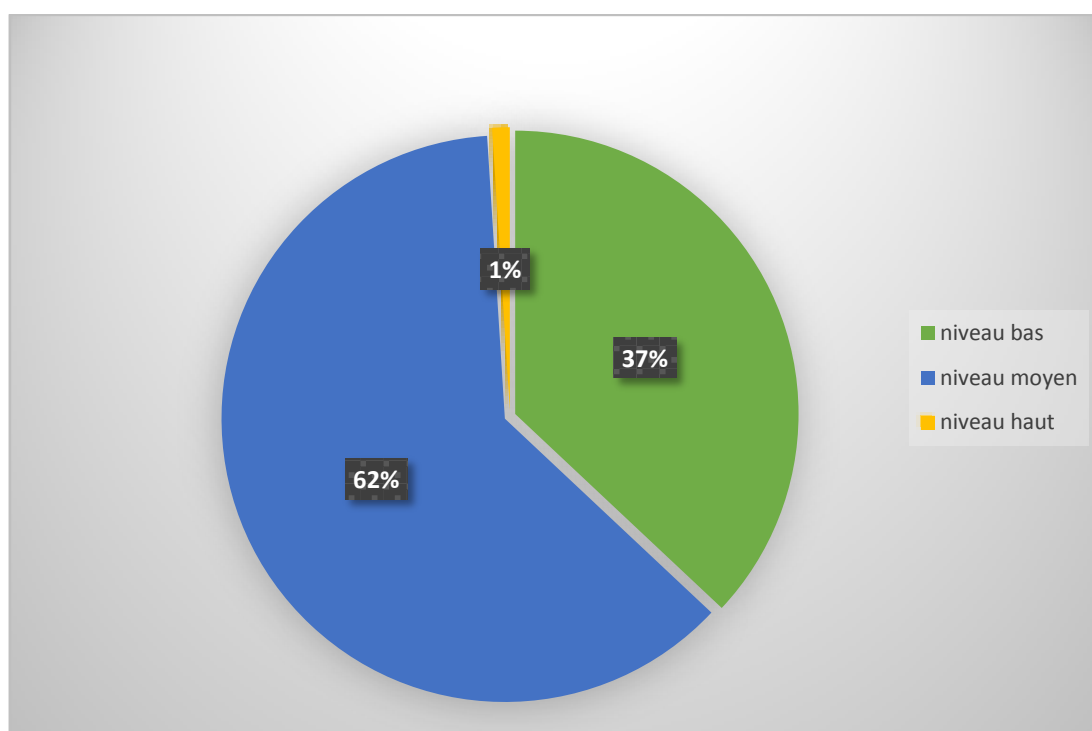


Figure 31 : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique

3. Contraception orale :

61 patientes n'utilisent aucune méthode contraceptive, soit 58% de l'échantillon, et 29 patientes sont sous contraception orale (27%).

Parmi les patientes HPV positif ,50% des patientes qui sont sous contraception orale.

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

CO	Oui	Non	Total
Echantillon	29 (27%)	77 (73%)	106(100%)
Patiente HPV +	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)

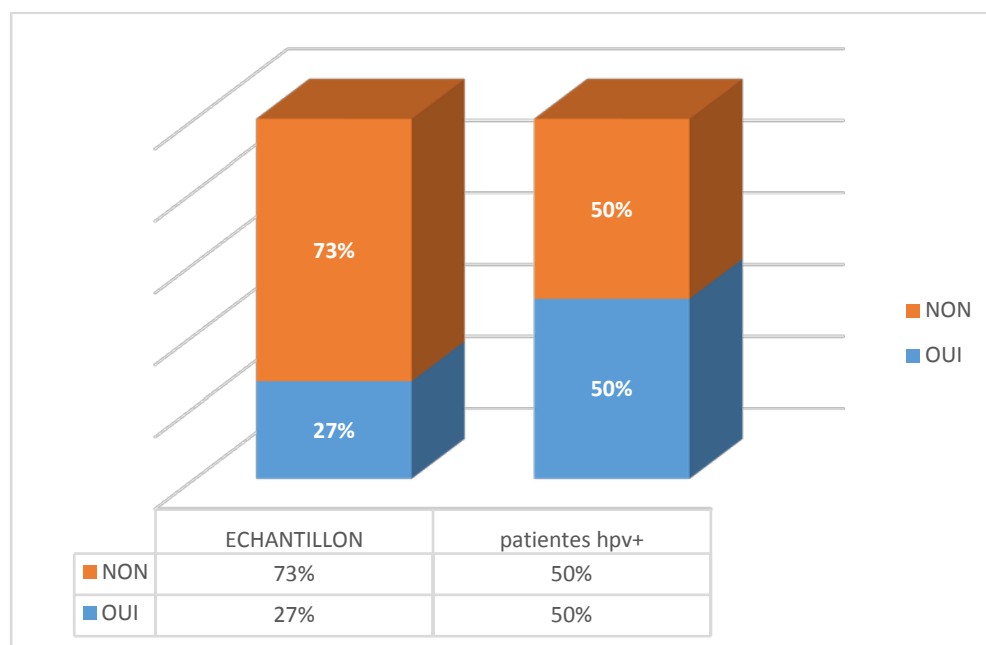


Figure 32 : Répartition des patientes selon l'utilisation de contraception orale.

4. Tabac :

Aucune patiente parmi les 106 prélevées réclame être tabagique, hors 12 sont exposées au tabagisme passif.

Parmi les 6 patientes qui sont hpv+, 2 sont exposées au tabagisme passif

Tableau IX : Répartition des patientes selon le tabagisme

Tabagisme passif	Oui	Non
Echantillon	12(11%)	94(89%)
Patientes hpv+	2(33%)	4(67%)

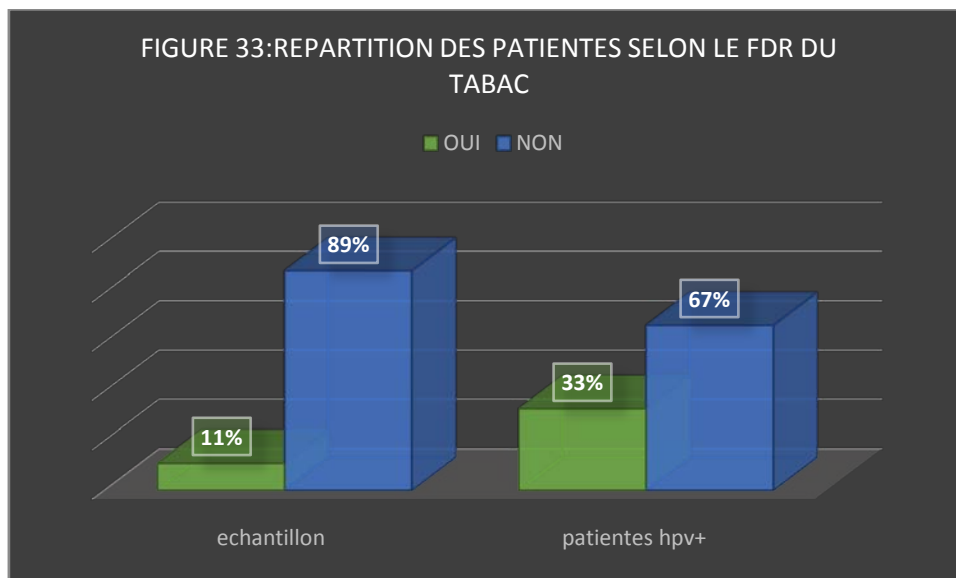


Figure 33 : Répartition des patients selon le FDR du tabac

5. Antécédents de cancer :

Dans notre échantillon, 1 patiente a présenté un ATCD familial du cancer du col et 4 patientes ont un ATCD familial de cancer du sein.

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

	ATCD familial du cancer du col	ATCD familial du cancer du sein	Sans atcds du cancer du col ni cancer du sein
Echantillon	1(1%)	4(4%)	101(95%)

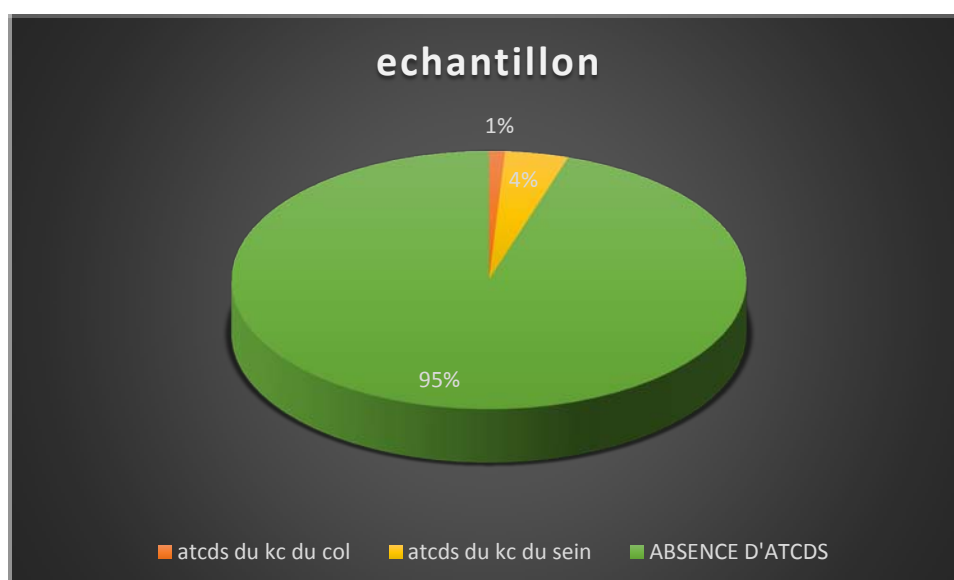


Figure 34 : Graphisme des patientes selon la présence du cancer du sein et du col

6. Frottis cervico vaginal :

89 patientes – soit 84% des participantes – n'ont jamais fait un FCV et n'ont jamais bénéficié d'un dépistage du cancer du col.

Parmi les patientes HPV positif, seule 1 patiente qui a déjà bénéficié d'un test de dépistage.

Tableau XI : Répartition selon la réalisation du FCV

	ATCDS DE FCV	NON	Total
Echantillon	17(16%)	89(84%)	106
Patientes HPV+	1(17%)	5(83%)	6

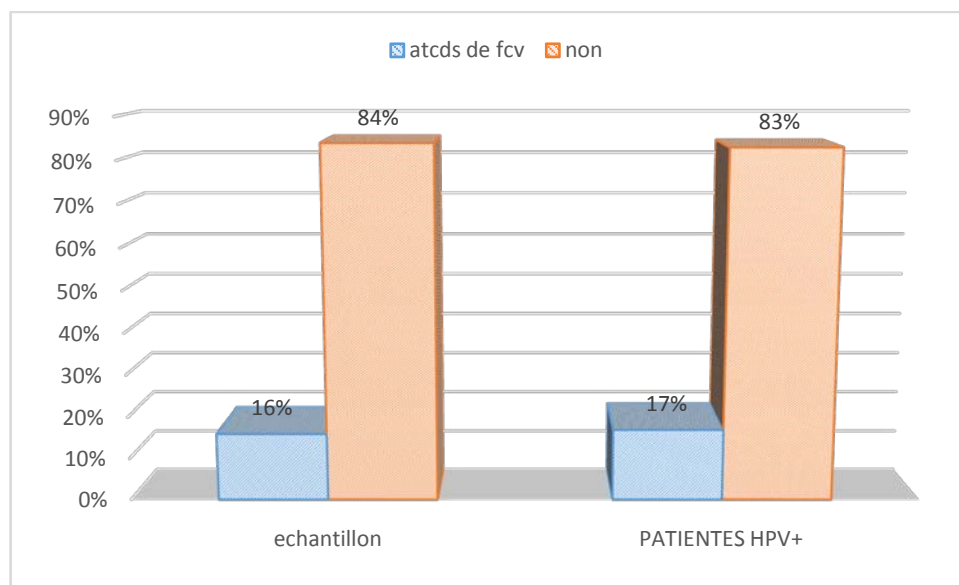


Figure 35 : Répartition selon la réalisation du FCV

II. Résultats du typage :

1. Résultat global :

Sur tout l'échantillon, seulement 6 FCV ont un test HPV positif, le reste a un test HPV négatif.

Tableau XII : Répartition des résultats du typage

	Positif	Négatif	Total
hpv	6	100	106
	6%	94%	100%

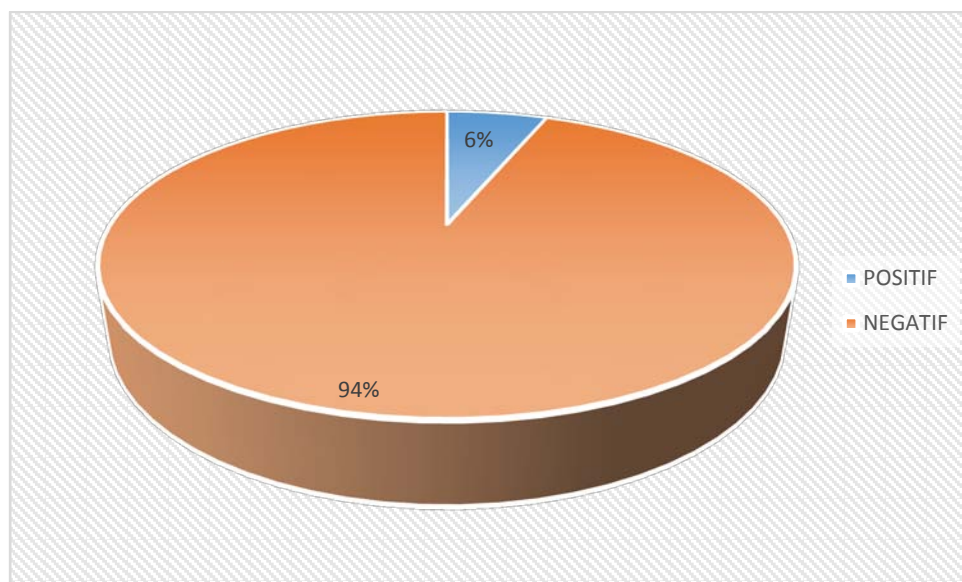


Figure 36 : Répartition des résultats du typage

2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype:

Parmi les 6 HPV positifs :

4 sont des HPV à haut risque, il s'agit du génotype 58, 66, 59, 68

1 est hpv a bas risque, il s'agit du génotype 44, 55

1 est hpv positif de génotype non déterminé (génotype autre que les 36 détectés par HybriSpot 12 utilisé dans cette étude)

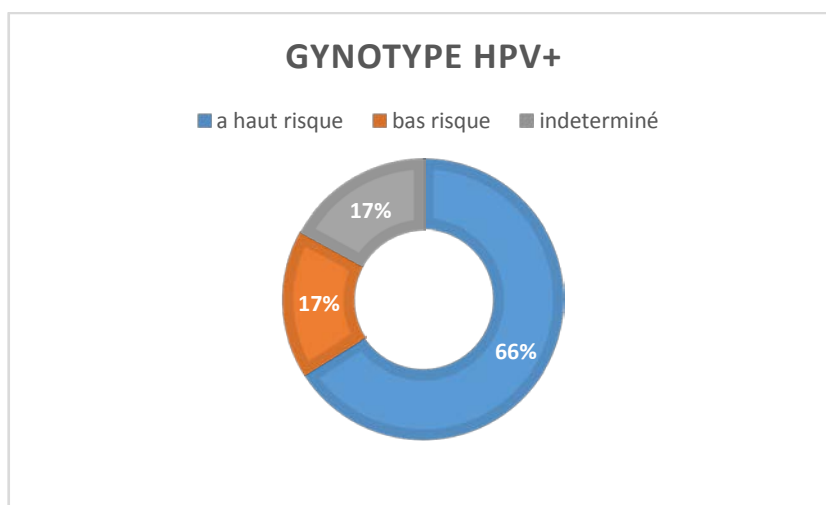


Figure 37 : Répartition des hpv+

Tableau XIII : Les différents génotypes détectés

Génotype hpv	Hpv haut risque	Hpv58	1	14 ,28%
		Hpv66	1	14 ,28%
		Hpv59	1	14 ,28%
		Hpv68	1	14 ,28%
	Hpv bas risque	Hpv44	1	14 ,28%
		Hpv55	1	14 ,28%
	Indéterminé		1	14 ,28%

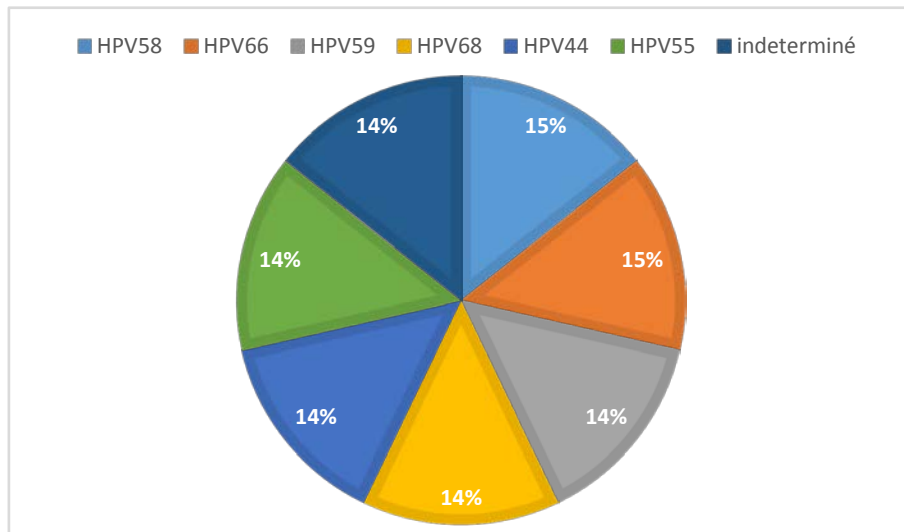


Figure 38 : Répartition des différents génotypes détectés de HPV

3. Répartition des résultats par tranche d'âge :

L'HPV haut risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est inférieur à 35, alors que hpv bas risque est vu chez une femme dont l'âge est de 45ans.

Tableau XIV : Répartition des HPV par Tranche d'Age

Age	<35Ans	>40Ans
HPV Haut risque	3(43%)	1(14%)
HPV Bas risque	0	2 (29%)
HPV Non déterminé	0	1 (14%)

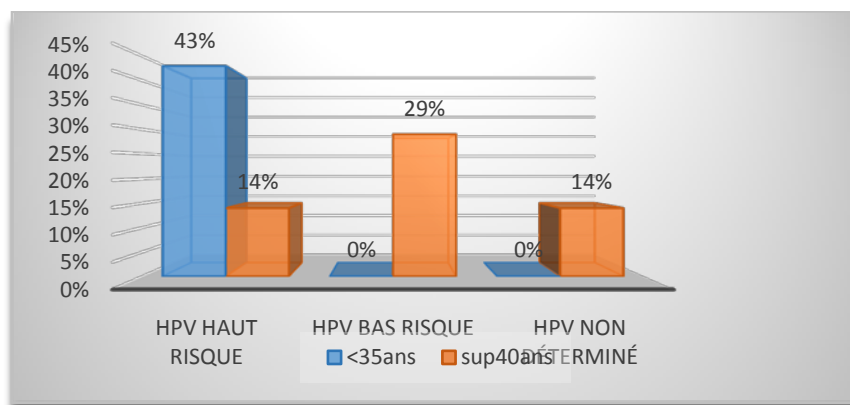


Figure 39: Répartition des HPV par Tranche d'Age

4. Résultats selon la présence des facteurs de risque:

Les facteurs de risque étudiés sont : la contraception orale, le tabac, et la présence d'infection mycosique.

On note une utilisation de 50% de la CO parmi les patientes HPV positif, alors que seulement le tiers qui est exposé au tabagisme passif, hors aucune patiente n'a présenté des symptômes d'infection mycosique au moment du prélèvement.

Tableau XV : Présence de facteurs de risque pour les patientes HPV positifs

FDR	CO	Tabac (passif)	Mycoses
HPV Positif	3 (50%)	2 (33%)	0(0%)

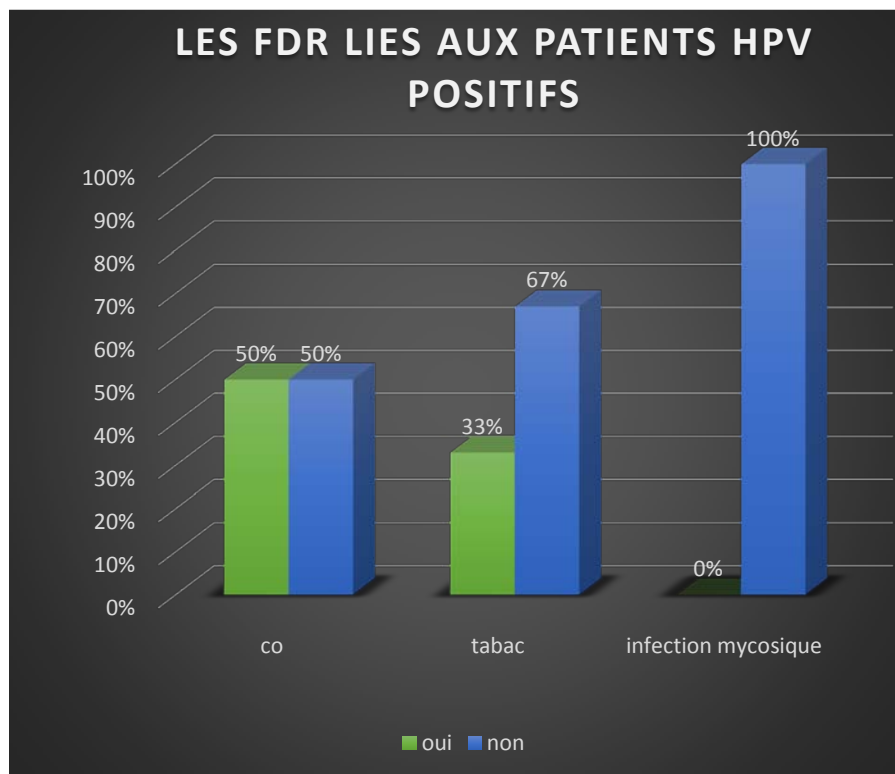


Figure 40 : Les facteurs de risque pour les patients hpv positifs



DISCUSSION



I. Caractéristiques de la population étudiée:

1. Age :

Dans notre étude, l'âge des femmes était entre 25 et 65 ans. L'âge moyen était de 43,3 ans. La tranche d'âge entre 35 et 54 ans est la plus représentée avec 60% de la population étudiée. 50% des patientes HPV positif avaient moins de 32 ans. (Tableau XVI)

Dans l'étude de Fatima ait lhaj, faite au sein du chu Med VI Marrakech, l'âge des femmes était entre 25 et 65 ans. L'âge moyen était de 42 ans. La tranche d'âge entre 25 et 44 ans est la plus représentée avec 56% de la population étudiée. 54% des patientes HPV positif avaient moins de 37 ans ce qui rejoint les résultats d'autres études. (21) (Tableau XVI)

Dans l'étude TUNISIENNE de Monia Ardhaoui et al, l'âge des femmes variait entre 18 et 65 ans. La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de moins de 30 ans. (22)

Dans l'étude de Y.T. Nejo et al l'âge des femmes variait entre 23 et 77 ans avec un âge moyen de $42,5 \pm 11,5$ ans. Le taux d'infection au HPV était plus élevé chez les femmes âgées de moins de 25 ans (23). Ces résultats concordent avec les résultats d'autres études réalisées au Nigéria (Akarolo–Anthony et al. 2014 ; Kennedy et al. 2016), en France (C.H. Bretagne et al 2018), et en Chine (Feiyan Xiang et al 2018). (24, 26,27)

Tableau XVI : Infection à papillomavirus et âge

Etude	Pays/ Ville	Tranche d'Age/Age Moyen	HPV +
Notre étude	Marrakech centres de santé /Maroc	25–65 ans	<32 ans
Fatima ait lhaj	Marrakech chu med6/Maroc	25–65 ans	<37 ans
Y.T. NEJO et al	Nigeria	23–77ans	<25 ans
C.H. Bretagne et al	France	23 ans +_ 3,3	<25 ans
Feiyan Xiang et al	Chine/ Wuhan	16–83 ans	<25ans
Monia Ardhaoui et al	Tunisie	18–65 ans	<30 ans

Le taux d'infection élevé chez les jeunes femmes coïncide avec le début de l'activité sexuelle. Certains mécanismes biologiques tels que l'immaturité cervicale, la production inadéquate de mucus cervical protecteur et l'augmentation de l'ectopie cervicale chez les jeunes femmes pourraient les rendre plus susceptibles à l'infection par le HPV. (Y.T. Nejo, D.O. Olaleye, G.N. Odaibo)

2. Niveau socio-économique :

Dans notre étude 62% des femmes sont de moyen niveau socio-économique, et l'infection au HPV était plus fréquente chez ce niveau.

En comparant avec l'étude faite au chu Med VI, 73% des femmes sont de bas niveau socio-économique, pourtant l'infection au HPV était plus fréquente chez les patientes de moyen niveau socio-économique. (21)

Pour Y.T. Nejo et al, le taux d'infection par le HPV était plus élevé chez les femmes de bas niveau socio-économique, ce qui rejoint les résultats de Kennedy et al et Monia Ardhaoui et al. (22, 23, 25)

D'autres études n'ont toutefois trouvé aucune association entre l'infection par le HPV et le niveau socio-économique. (28)

3. Papillomavirus et contraception orale :

Parmi les femmes HPV positif, 50% des femmes sont sous contraception orale .cela signifie qu'il n'y a aucune association significative entre l'infection par le hpv et l'utilisation des contraceptifs oraux. Ce qui rejoint les résultats tunisiens (22), et les résultats de Traore et al (29).

Au chu Med VI Marrakech, Parmi les femmes HPV positif la majeure partie est sous contraception orale, soit 85% ce qui suggère son implication dans la persistance de l'infection par le HPV(21). Cette constatation a été approuvée par une étude australienne qui suggère que l'utilisation de contraceptifs hormonaux favorise la persistance des infections au HPV oncogènes

pouvant conduire à une progression au cancer du col utérin mais n'augmente pas le risque de nouvelles infections au HPV. Cette étude indique également que ces risques liés aux contraceptifs oraux sont généralement réversibles, avec un retour à des niveaux de risque similaires à ceux des femmes qui n'ont jamais pris de CO(30).

Tableau XVII : Contraception orale et infection à papillomavirus humain

Etude	Contraception Orale Utilisé	Pas de Contraception Orale
Notre étude	50%	50%
Monia Arhdaoui et al (Tunisie)	31%	69%
Traore et al (Burkina-Faso)	2%	98%
Fatima ait Ihaj (Marrakech CHU Med VI)	85%	15%

4. Papillomavirus et parité

Dans notre étude, il y a de différence significative par rapport au nombre d'enfant, les deux tiers des femmes avec un test HPV positif ont 2 enfants ou moins, ce qui rejoint les résultats de Y.T. Nejo et al(23).

Par contre Kennedy et al. (2016) et Traore et al ont constaté que le risque d'infection au HPV était environ deux fois plus élevé chez les femmes ayant une parité plus élevée (3) (25, 29).

Dans les résultats de Marrakech chu Med VI, l'étude a montré qu'il n'y a pas de différence significative par rapport au nombre d'enfants(21).

Tableau XVIII : Infection à papillomavirus et parité

Etude	% HPV par rapport aux nombre d'enfants
Notre étude	Nullipare 17% 1 OU 2 enfant 50% >3 enfants 33%
Nejo et al	Nullipare 16% 1 enfant 28% 2 enfants 20% >3 enfants 18%
Kennedy et al	Nullipare 0% <2 enfants 13% 3-4 enfants 25% >5 enfants 63%
Traore et al	Nullipare 7% Primipare 15% Multipare 78%
Chu Med VI, Marrakech 2019	<2 enfants 46% >3 enfants 54%

5. Papillomavirus et tabac :

Seulement 12 patientes parmi les 106 cas étudiés sont exposées au tabagisme passif. Plus de la moitié de l'échantillon n'ont pas le tabac comme FDR, seulement 33% des femmes HPV positif sont des tabagiques passives. Ce qui rejoint l'étude faite au chu Marrakech(21).

Pour Y.T. Nejo et al, l'infection au HPV était significativement associée aux fumeurs passifs(23).

Tableau XIX : Positivité du papillomavirus chez les tabagiques

Etude	Tabagisme actif	Tabagisme Passif
Notre étude(c/s Marrakech)	0%	33%
Fatima ait lhaj(chu Med VI)	50%	31%
Nejo et al	33%	60%

Le tabagisme influe sur l'immunité en diminuant le nombre de cellules de Langerhans présentant l'antigène dans la muqueuse génitale, ce qui pourrait favoriser l'infection et la persistance du HPV contribuant ainsi à la transformation maligne (23, 31).

6. Papillomavirus et mycoses :

Dans notre étude, on note la présence d'infection mycosique chez 31% des patientes, toutes ces patientes sont hpv négatif. Alors que les patientes hpv positif n'ont pas l'infection mycosique lors du prélèvement ce qui rejoint les résultats de l'étude de Pablo Romero–Morelos et al qui suggèrent que la présence des mycoses est totalement indépendante de l'infection au HPV(32).

Pour l'étude de Fatima ait lhaj, on note la présence d'infection mycosique chez 38% des patientes HPV positif et chez 40% des patientes HPV négatif (21).

Pour l'étude de Nejo et al, ils estiment que, bien que le taux d'infection par le HPV était relativement plus élevé chez les femmes présentant des mycoses que chez celles qui n'en présentaient pas, la différence n'était pas statistiquement significative(23).

Tableau XX : Répartition d'infection mycosique

Etude	HPV Positif	HPV Négatif
Notre étude	0%	33%
FATIMA AIT LHAJ	38%	40%
Pablo Romero–Morelos and all (Mexico)	80 %	80%
Y.T. Nejo et al (Nigeria)	45%	40%

II. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus:

Sur les 106 échantillons étudiés, 6 étaient positifs au HPV (6%) dont 67% sont à haut risque. Ces résultats rejoignent ceux d'autres études.

Au chu Med 6 Marrakech, sur les 96 échantillons étudiés, 13 étaient positifs au HPV dont 64% étaient à haut risque(21).

Au Honduras, des prélèvements cervicaux de 111 femmes ont été étudiés, 27 échantillons positifs au HR-HPV et 18 échantillons positifs au BR-HPV ont été identifiés. Au total 35% de l'échantillon étudié avait au moins une infection au HPV et 64% étaient négatifs à la fois pour HR-HPV et BR-HPV(33).

En Chine, Feiyan Xiang et al ont réalisé une étude qui a intéressé 13 775 femmes sur une période de 2 ans pour étudier les caractéristiques de distribution des différents génotypes du HPV chez les femmes à Wuhan. 2436 femmes étaient porteuses du HPV (soit un taux d'infection totale de 18%). Le taux d'infection à HR-HPV était significativement plus élevé que celui des infections à BR-HPV(26).

Aux USA, en 2013–2014, la prévalence du HPV génital chez les femmes était de 40%, avec prédominance de l'infection HR-HPV qui représentait 51%(34).

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%(22)

Tableau XXI : Fréquence de l'infection hpv selon plusieurs études

Etude	Pays /Ville	HPV +	HPV HR
Notre étude	Maroc/ Marrakech centres de santé	6%	67%
FATIMA AIT LHAJ	Maroc/Marrakech chu med 6	14%	62%
Feiyan Xiang et al	Chine / Wuhan	18%	79%
Aaron Atkinson et al	Honduras	35%	62%
Géraldine MC Quillan et al	USA	40%	51%
Monia Arhdaoui et al	Tunisie	13%	23%

D'après le dépistage de l'infection hpv selon plusieurs études ; L'infection à HPV HR est la plus prépondérante (notre étude, l'étude de Fatima ait lhaj(21), l'étude de Feiyan Xiang et al(26), l'étude de Aaron Atkinson et al(33)).

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.

Tableau XXII : Répartition des infections à Papillomavirus haut risque et bas risque dans différentes études.

Etude	Pays / ville	HPV haut risque	HPV bas risque
Notre étude	Maroc / Marrakech centres de sante	67%	17%
Fatima ait lhaj	Maroc/Marrakech chu Med VI	62%	23%
Aaron Atkinson	Honduras	62%	38%
Feiyan Xiang	Chine / Wuhan	79%	21%

D'après l'analyse de nos résultats, on constate que l'infection au HPV bas risque est plus fréquente chez les patientes dont l'âge est >44ans, alors que l'infection à HPV HR l'est beaucoup

plus chez les patientes dont l'âge est <32ans. Ces résultats contrastent avec celles de l'étude de Daniel Boda et al(35) et rejoignent les résultats de Feiyan xiang et al(26).

Ceci renforce la théorie de la répartition géographique de l'infection HPV : chaque région à sa propre répartition.

Tableau XXIII : Fréquence de l'infection à papillomavirus bas risque par rapport à l'âge

Etude	Pays / ville	% HPV bas risque	Age
Notre étude	Maroc/ Marrakech centres de santé	33%	> 44ans
Fatima ait lhaj	Maroc/Marrakech chu Med VI	23%	<37 ans
Daniel Boda	Romanie / Bucarest	15%	<35 ans
Feiyan xiang	Chine / Wuhan	21%	> 56 ans

Dans notre étude, l'infection à plusieurs génotypes du hpv est trouvée chez 1 patiente HPV positif.

Dans l'étude de Pablo Romero–Morelos et al, l'infection à plusieurs génotypes du HPV est plus fréquente, il est trouvé chez 63% des HPV positifs(32).

Au contraire, au chu Med VI, l'infection au HPV a été trouvée unique, un seul type du HPV est détecté, ce qui concorde avec les résultats de plusieurs études où l'infection unique est plus fréquente, cela est expliquer par le fait que l'infection au HPV joue un rôle protecteur contre une nouvelle infection en provoquant une inflammation locale et donc une immunité active localement(21).

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

Etude	Pays / Ville	Infection Unique	Infection Multiple
Notre étude	Maroc/Marrakech centres de santé	67%	17%
Thèse 9 /2019 FMPM	Maroc/Marrakech chu med6	85%	0%
Feiyan Xiang et al	Chine / Wuhan	76%	25%
Pablo Romero-Morelos et al	Mexico	37%	63%
Daniel Boda et al	Romanie/Bucarest	55%	13%
Aaron Atkinson et al	Honduras	95%	5%

→ **Les limites de l'étude :**

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

→ **Recommandations :**

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

- La sensibilisation de la population contre l'infection au HPV dans la genèse du cancer du col de l'utérus.
- L'implication de tous les professionnels de santé dans le processus de sensibilisation.
- La formation des futurs médecins de famille, ceux des centres de santé ainsi que le personnel paramédical sur la réalisation du frottis cervico-vaginal.
- L'instauration d'un dépistage systématique par frottis cervico-vaginal chaque 02ans chez toutes les femmes de 25 à 65 ans.
- L'introduction d'un vaccin anti-HPV adapté aux génotypes circulants au Maroc à l'issue d'une étude plus élargie chez les femmes saines ainsi que celles ayant développée un cancer du col de l'utérus.

-
-



CONCLUSION

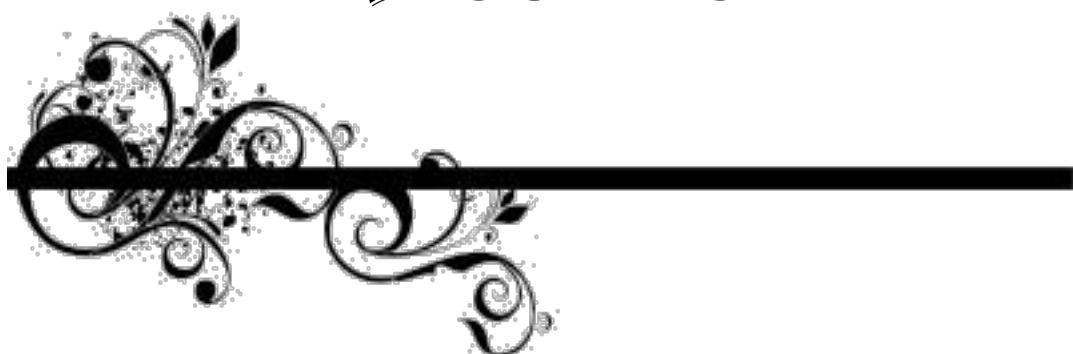


*L*es infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains géotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Ce cancer est, en fréquence, le deuxième cancer de la femme après le cancer du sein et représente donc une préoccupation actuelle de santé publique.

*N*otre étude prospective analytique, illustre une fréquence du papillomavirus estimée à 6% chez des patientes asymptomatiques avec une prédominance d'infection HPV haut risque (67%) sans aucune prédominance d'un géotype. Les résultats rejoignent ceux d'autres études même si la taille réduite de l'échantillon empêche toute corrélation statistiquement significative. En revanche, elle constituera la base d'une étude plus élargie sur le plan national pour réaliser une carte de répartition du HPV à l'échelle du royaume du Maroc, permettant ainsi l'introduction ultérieure d'un vaccin anti-HPV adapté aux géotypes circulants et pour épargner des facteurs de risques qui peuvent être impliqué dans la genèse d'une infection HPV.



RESUMES



Résumé

La prévalence de l'infection cervicale par le papillomavirus humain (HPV) chez les femmes varie grandement dans le monde entier, elle est étroitement liée au risque du cancer du col de l'utérus. La détection du papillomavirus humain à haut risque est devenue de plus en plus attrayant en tant qu'outil primaire de dépistage, en raison de sa sensibilité et de sa rentabilité.

Dans ce travail, nous rapportons les résultats génotypiques de 106 frottis cervico-vaginaux réalisés au sein des centres de santé de la région de Marrakech, l'étude moléculaire est réalisée au sein du service de Microbiologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

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

La fréquence du papillomavirus est estimée à 6%, avec prédominance du HPV haut risque représentant 67%, le papillomavirus haut risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est < 32 ans, sans la prédominance d'aucun génotype (hpv44, hpv55, hpv58, hpv66, hpv59, hpv68).

Aucun facteur de risque n'est trouvé dans notre étude, et la plupart des patientes n'ont pas de connaissance à propos du papillomavirus humain et son implication dans la genèse du cancer du col de l'utérus. Avec une fréquence de 83% des patients HPV positif qui n'ont jamais fait de test de dépistage.

En conclusion, les résultats préliminaires obtenus peuvent être élargies sur le plan national pour déterminer les génotypes les plus fréquents au Maroc. Cette étude incite à mettre le point sur la vaccination anti HPV et la sensibilisation sur l'infection à papillomavirus humain.

Abstract

The prevalence of cervical infection by human papillomavirus (HPV) in women varies widely around the world and is closely related to the risk of cervical cancer. The detection of high-risk human papillomavirus has become increasingly attractive as a primary screening tool because of its sensitivity and cost-effectiveness.

In this work, we report the molecular results of 106 cervico-vaginal smears performed in the health centers of the region of Marrakech, the molecular study is carried out within the Microbiology-Virology department of the Avicenne Military Hospital.

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

The prevalence of papillomavirus is estimated at 6%, with predominance of high risk hpv accounting for 67%, high-risk papillomavirus is more common in women <32 years old, without the predominance of any genotype.

No risk factors were found in our study, and most patients have no knowledge of the human papillomavirus and its involvement in the genesis of cervical cancer. With a frequency of 83% of hpv positive patients who have never been screened.

In conclusion, the preliminary results obtained can be broadened at the national level to determine the most frequent genotypes in Morocco. This study incites us to update HPV vaccination and human papillomavirus infection awareness.

ملخص

يختلف انتشار عدوى عنق الرحم عن طريق فيروس الورم الحليمي البشري عند النساء بشكل كبير في جميع أنحاء العالم، ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم. أصبح الكشف عن فيروس الورم الحليمي البشري عالي المخاطر جذاباً بشكل متزايد كأداة فحص أولية نظراً لحساسيته وفعاليتها من حيث التكلفة.

في هذا العمل، قمنا بالإبلاغ عن النتائج الوراثة لـ 106 عينة مخبرية لعنق الرحم المهبليّة التي أجريت في المراكز الصحية في منطقة مراكش، ويتم إجراء الدراسة الجزيئية في قسم علم الأحياء الدقيقة-علم الفيروسات بالمستشفى العسكري ابن سينا مراكش

الغرض من هذه الدراسة التحليلية المرتقبة هو تحديد الأنماط الجينية المنتشرة لفيروس

الورم الحليمي في منطقة مراكش بين النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 25 و65 سنة

يُقدّر انتشار فيروس الورم الحليمي بنسبة 6.6%، حيث يمثل فيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة نسبة 67.6%، حيث يظهر أكثر شيوعاً عند النساء أقل من 32 عاماً، مع عدم وجود النمط الوراثي السائد.

لا توجد عوامل خطر في دراستنا، وأكثر من ذلك المرضى ليس لديهم معرفة بفيروس الورم الحليمي البشري ومشاركته في نشأة سرطان عنق الرحم. مع تردد 83% من مرضى فيروس الورم الحليمي البشري إيجابية الذين لم يسبق لهم القيام بأي فحص لعنق الرحم.

في الختام، يمكن توسيع النتائج الأولية التي تم الحصول عليها على المستوى الوطني لتحديد الأنماط الوراثية الأكثر شيوعاً في المغرب. هذه الدراسة تشجعنا على تقييم التطعيم ضد فيروس الورم الحليمي البشري والتوعية من عدوى فيروس الورم الحليمي البشري.



ANNEXES



Annexes 1 :

Fiche d'exploitation

1. Identité :

Nom :

Age :

Résidence :

Téléphone : Niveau socioéconomique :

Rammed : Mutuelle :

2. ATCDS :

Ménarche :

Activité sexuelle : début : Nombre de partenaire :

Parité :

Type de contraception:

DDR :

ATCDS néoplasiques :

Infection génitale : mycoses..... IST

Tabac :

Immunosuppression : Corticothérapie :

Dernier test de dépistage du cancer du col:

Médicaments :

3. ATCDS familiaux : cancer de col : autres :

4. Examen clinique du col utérin :

5. Résultats du génotypage :

Annexe 2 :

Note d'information et consentement des patientes

Nom et prénom de la patiente :

N° dossier :

Madame,

Objectif de l'étude

Vous êtes invités à participer à une étude épidémiomoléculaire des FCV. 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-vaginal sera fait. Il sera traité et analysé et permettra d'identifier les génotypes d'HPV en portage au niveau du col. 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.

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



BIBLIOGRAPHIE



1. **Ke Zhang**, **Zhanjun Liu**, **Ji Li**
Analysis of human papilloma virus type 52 integration status in exfoliated cervical cells
Experimental and Therapeutic Medicine 2017;14:5817–5824
2. **Sandrine Beaudin**, **Marianne Naspetti**, **Christine Montixi**
Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances
www.acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunité-et-vaccination
3. **[Cours de faculté de médecine Pierre et Marie Curie + Jacques Balosso Université Joseph Fourier, Grenoble].**
4. **Tommasino M.**
The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis.
Semin Cancer Biol 2014;26:13–21
5. **[MTP Volume 13, Numéro 1, janvier –février 2010**
<http://www.jle.com/e-docs/00/04/57/22/article.phtml>]
6. **[P.Ernoux – Bull Cancer vol 96. N° 10 – Oct 2009].**
7. **[<http://www.docteur-joseph-monsonego.fr>].**
8. **Francine Walker ; Annie Cortez.**
Histologie d'un col normal et de néoplasies intra épithéliales. Disponible
sur-campus.cerimes.fr/gynécologie-et-obstétriques/diucolpo/0400.pdf.
9. **Gisela Dallenbach-Hellweg, Magnus von Knebel Doeberitz, Marcus J.Trunk.**
Color Atlas of Histopathology of the Cervix Uterin. 2 nd Edition. Springer 2011.
10. **Organisation Mondiale De La Sante.**
Chapitre 2 : Anatomie du pelvis féminin et histoire naturelle du cancer du col .la lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.
Organisation mondiale de la santé Genève 2015 :27–44.
11. **Centre national de recherche sur le cancer**
<https://screening.iarc.fr/colpofr/sfig1-4.jpg>

12. **Centre national de recherche sur le cancer**
<https://screening.iarc.fr/colpofr/sfig1-13.jpg>
13. **Mohammed Errhimini**
Thèse Profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du cancer du col utérin
à Marrakech 2009 chapitre rappel anatomique.
14. **Wolfgang Kuehnel.**
Color atlas of cytology, histology and microscopic anatomy.
4 th Edition.2003: p 416-428,
15. **IARC**
IARC handbooks of cancer prevention: cervix cancer screening.
Lyon: 2005 ; 12-7.
16. **Kamina P.**
Anatomie gynécologique et obstétricale.
17. **Nicolas Duport.**
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances.
Actualisation 2012. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/cancer_col_uterus_2008.pdf
18. **Rouvière H.**
Précis d'anatomie et de dissection. 8 ème edition, 1970.
19. **Harold Ellis.**
The female genital organs.
Clinical Anatomy, 11 th Edition 2016 : 136-149
20. **Site De De Afmed Unkin**
<http://afmed-unikin.org>
chapitre prevention du cancer dy col uterin par la vaccination des jeunes filles

21. **Fatima Ait Lhaj.**
Thèse numéro 9/2019 de médecine Marrakech Maroc
Dépistage de l'hpv chez femmes de la région de Marrakech chu Med 6
22. **Monia Ardhaoui, Emna Ennaifer, Hajer Letaief**
Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia
PLoS One. 2016;11:e0157432
23. **Y.T. Nejo, D.O. Olaleye, G.N. Odaibo**
Prevalence and Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infections Among Women in Southwest Nigeria
Arch Basic Appl Med 2018;6:105-112.
24. **SN Akarolo–Anthony, Ayo O Famooto, Eileen O Dareng**
Age-specific prevalence of human papilloma virus infection among Nigerian women
BMC Public Health 2014;14:656
25. **Nyengidiki Tamunomie Kennedy, Durugbo Ikechukwu, Bassey Goddy**
Risk factors and distribution of oncogenic strains of human papilloma virus in women presenting for cervical cancer screening in Port Harcourt, Nigeria
Pan African Medical Journal 2016;23:85
26. **Feiyan Xiang, Qing Guan, Xinwen Liu**
Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China
J Clin Lab Anal 2018;32:e22581
27. **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 Gynecol Obstet Hum Reprod 2018; 47:525-531
28. **Z. Baloch, T. Yuan, S. Yindi**
Prevalence of genital human papillomavirus among rural and urban populations in southern Yunnan province, China
Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2016;49:e5254

29. **InaMarie Angèle Traore, Théodora Mahoukèdè Zohoncon, Adama Dembele**
Molecular Characterization of High-Risk Human Papillomavirus in Women in BoboDioulasso, Burkina Faso
Biomed Res Int. 2016;2016:7092583.
30. **Huilan Xu, Sam Eggerb, Louiza S Velentzisz**
Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia
Cancer Epidemiology 2018;55:162-169
31. **S. Rachel Skinner, Cosette M. Wheeler, Barbara Romanowski**
Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study
*Int. J. Cancer*2016;138:2428-2438
32. **Pablo Romero-Morelos, Cindy Bandala, Julián Jiménez-Tenorio**
Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano *MedClin(Barc)*2018disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.027>
33. **Aaron Atkinson, PhD, Courtney Studwell**
Rural Distribution of Human Papilloma Virus in Low- and Middle-Income Countries
Exp Mol Pathol. 2018; 104: 146-150
34. **Geraldine McQuillan, Ph.D., Deanna Kruszon-Moran**
Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014
NCHS Data Brief. 2017; (280):1-8.
35. **Daniel Boda, Monica Neagu, Carolina Constantin**
HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample
*Oncology Letters.*2016;12:1779-1782



أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ
الظُرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ
وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي لِلطَّبِيبَةِ الْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبِيَّةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقًا لِإِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

الكشف عن فيروس الورم الحليمي لعنق الرحم في منطقة مراكش.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/10/30

من طرف

الآنسة فاطمة الزهراء دريهم

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فيروس الورم الحليمي البشري - كشف - نمط جيني

اللجنة

الرئيس	ل. بوخني	السيد
المشرف	أستاذ في طب النساء و التوليد س. الزوهير	السيد
الحكام	أستاذ في علم البكتريا و الفيروسات ح. الرايس	السيدة
	أستاذة في طب التشريح المرضي ع. بوخيرة	السيد
	أستاذ في الكيمياء و الكيمياء الحيوية ي. الكموني	السيد
عضو مشارك	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة و الفيروسات ل. شكيري	السيدة
	المديرة الجهوية للصحة	