



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 376

# Genotypes du papil I omavirus humain circulant chez les femmes de la région de kenitra

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Madame Soukaina EL MAAZOUZI**  
*Née le 09 Juin 1993 à Marrakech*

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

**Mots Clés** : Papillomavirus humain; Génotypage; Cancer du col utérin; Vaccination

**Membres du Jury** :

**Monsieur Saâd MRANI**

Professeur de Virologie

**Monsieur Saïd ZOUHAIR**

Professeur de Microbiologie Virologie

**Madame Aïcha KHARBACH**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**Monsieur Abdelkader BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b><i>Doyen</i></b>   | <b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b> |
| <b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i></b> | <b>Professeur Brahim LEKEHAL</b>  |
| <b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>      | <b>Professeur Toufiq DAKKA</b>    |
| <b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>   | <b>Professeur Younes RAHALI</b>   |
| <b><i>Secrétaire Général</i></b>  | <b>Mr. Mohamed KARRA</b>          |

**\* Enseignants Militaires**

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

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

### **FMPA**

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

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

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

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

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

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

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

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

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

### **Janvier 2000**

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

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

### **Novembre 2000**

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

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

\* Enseignants Militaires

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

### **Décembre 2002**

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

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

\* Enseignants Militaires

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

#### **Janvier 2004**

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

#### **Janvier 2005**

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

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

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

### **AVRIL 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

### **Marr.**

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

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

### **Octobre 2007**

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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

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

### **Mars 2009**

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

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

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

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

### **Octobre 2010**

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

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

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

\* Enseignants Militaires

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

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

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

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

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

### **Février 2013**

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

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

\* Enseignants Militaires

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

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

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

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

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

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

### **NOVEMBRE 2018**

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Pr. CHAFRY Bouchaib *            | Traumatologie-orthopédie                    |
| Pr. CHAHDI Hafsa *               | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. CHERIF EL ASRI Abad *        | Neurochirurgie                              |
| Pr. DAMIRI Amal *                | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. DOGHMI Nawfal *              | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir         | Pharmacie Galénique                         |
| Pr. EL ANNAZ Hicham *            | Virologie                                   |
| Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. EL HJOUJI Abderrahman *      | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL KAOUI Hakim *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL WALI Abderrahman *        | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. EN-NAFAA Issam *             | Radiologie                                  |
| Pr. HAMAMA Jalal *               | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale   |
| Pr. HEMMAOUI Bouchaib *          | O.R.L                                       |
| Pr. HJIRA Naoufal *              | Dermatologie                                |
| Pr. JIRA Mohamed *               | Médecine Interne                            |
| Pr. JNIE NE Asmaa                | Physiologie                                 |
| Pr. LARAQUI Hicham *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. MAHFOUD Tarik *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. MEZIANE Mohammed *           | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *       | Chirurgie Cardio-vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI Yassine *            | Ophtalmologie                               |
| Pr. NAOUI Hafida *               | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL Majdouline             | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI Abdelhakim *          | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB Rachida *             | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI Yassir *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG Omar *               | Traumatologie Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH Saad *                | Anesthésie-réanimation                      |

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie-chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika              | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes       | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Environnement, Eau et Hygiène          |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* Enseignants Militaires



# *Dédicaces*

*Je dédie cette thèse à toutes les personnes qui m'ont soutenu durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif .*



# *Remerciements*

***A notre maitre et président de thèse***

***Monsieur le professeur S.MRANI***

***Professeur de Virologie***

*Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.*

***A notre maitre et rapporteur de thèse***

***Monsieur le professeur S. ZOUHAIR***

***Professeur de microbiologie***

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération. Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration. Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout au long de ce travail. Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué. J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de cette thèse. Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame Le professeur A. KHARBACH*

*Professeur de gynécologie-obstétrique*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous lui avez porté. Votre esprit didactique et rigoureux ne nous a jamais laissé insensible, Je garde gravé dans*

*ma mémoire mon stage d'externat de 5<sup>ème</sup> année sous votre direction durant lequel j'ai pu apprécier la qualité de l'encadrement, votre savoir, votre intégrité et vos qualités humaines qui font de vous un modèle que je veux ou plutôt que j'espère atteindre un jour.*

***A notre maitre et juge de thèse***

***Monsieur le professeur A. Belmekki***

***Professeur d'Hématologie-Biologie***

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.*

*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.*



## *Liste des abréviations*

## Liste des abréviations

**BR** : Bas risque

**CCU** : Cancer du col utérin.

**CIN** : Néoplasie intra-épithéliale cervicale

**HPV** : Papillomavirus humain

**HR** : Haut risque



## *Liste des illustrations*

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1:</b> Modèle de la capside virale d'un papillomavirus. ....   | 5  |
| <b>Figure 2:</b> Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16 .....  | 6  |
| <b>Figure 3:</b> Classification des HPV selon leur tropisme .....  | 7  |
| <b>Figure 4:</b> Classification des HPV à tropisme ano-génital selon leur potentiel oncogène.....  | 8  |
| <b>Figure 5:</b> Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien.....   | 10 |
| <b>Figure 6.</b> De l'infection incidente à l'infection persistante à HPV .....  | 14 |
| <b>Figure 7:</b> Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus .....  | 16 |
| <b>Figure 8:</b> production des Vaccins contre l'HPV .....   | 23 |
| <b>Figure 9:</b> Anatomie de l'appareil génital féminin .....  | 29 |
| <b>Figure 10:</b> Schéma de l'anatomie de l'utérus en vue frontale et endovaginale.....  | 29 |
| <b>Figure 11:</b> Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol. ....   | 31 |
| <b>Figure 12:</b> Complexité cellulaire du col utérin .....  | 32 |
| <b>Figure 13:</b> Frottis cervico-utérin (cytologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (cellule normale [flèche], koïlocyte [double flèche] avec clarification périnucléaire du cytoplasme). .... | 35 |
| <b>Figure 14:</b> Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [double flèche]).....                                 | 35 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 15:</b> Histologie : épithélium exocervical avec néoplasie intra-épithéliale de grade 3 (CIN 3) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (flèche : mitose) ..... | 36 |
| <b>Figure 16:</b> Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), * = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm). La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur .....                       | 36 |
| <b>Figure 17:</b> Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres cancers féminins (tous âges confondus) en France en 2018 .....  | 39 |
| <b>Figure 18:</b> Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport aux autres cancers féminins (tous âges confondus) en 2018 .....  | 40 |
| <b>Figure 19:</b> Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport à d'autres cancers féminins tous âges confondus au Maroc en 2018 .....   | 41 |
| <b>Figure 20:</b> Réalisation du frottis cervico-vaginal. ....   | 46 |
| <b>Figure 21:</b> flacon utilisé pour conservation de frottis cervico-vaginal (photo du service de Microbiologie de l'HMA).....  | 47 |
| <b>Figure 22:</b> Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA).....   | 48 |
| <b>Figure 23:</b> Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....  | 48 |
| <b>Figure 24:</b> Sous la hotte, préparation du mix et les 24 tubes de PCR (photo du service de Microbiologie de l'HMA).....   | 49 |
| <b>Figure 25:</b> Système de PCR en temps réel CFX 96 de BIORAD (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....   | 50 |
| <b>Figure 26:</b> Incubation à 95°C pendant 10 min (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....  | 52 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 27:</b> Hybrispot 12 (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....                                  | 54 |
| <b>Figure 28:</b> Distribution des solutions dans les puces HPV (photo du service de Microbiologie de l'HMA) ..... | 54 |
| <b>Figure 29:</b> Les différents réactifs utilisés (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....              | 55 |
| <b>Figure 30:</b> Système caméra-ordinateur (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....                     | 56 |
| <b>Figure 31:</b> Analyse des images (photo du service de Microbiologie de l'HMA) .....                            | 56 |
| <b>Figure 32:</b> Répartition des spots dans la puce HPV .....   | 57 |
| <b>Figure 33:</b> Répartition du nombre des participantes selon les tranches d'âges .....                          | 59 |
| <b>Figure 34:</b> Répartition des participantes selon leur niveau socio-économique.....                            | 60 |
| <b>Figure 35:</b> Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique.                           | 60 |
| <b>Figure 36:</b> Répartition des participantes selon l'utilisation de la CO.....                                  | 61 |
| <b>Figure 37:</b> Répartition des participantes selon le tabagisme.....  | 62 |
| <b>Figure 38:</b> Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale.....                        | 63 |
| <b>Figure 39:</b> Répartition des participantes HPV+ selon leur partenaires sexuels.....                           | 64 |
| <b>Figure 40:</b> Répartition des participantes selon le dépistage antérieur d'HPV. ....                           | 65 |
| <b>Figure 41:</b> Répartition des résultats du typage .....  | 66 |
| <b>Figure 42:</b> Répartition des HPV positifs .....   | 68 |
| <b>Figure 43:</b> Répartition des différents génotypes détectés de HPV .....                                       | 68 |
| <b>Figure 44:</b> Répartition des HPV par tranche d'âge.....   | 69 |
| <b>Figure 45:</b> Présence de facteurs de risque pour les patientes HPV positif. ....                              | 70 |

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau I:</b> Types d'HPV et lésions associées .  | 17 |
| <b>Tableau II:</b> Cancers attribuables aux HPV.  | 18 |
| <b>Tableau III:</b> l'incidence du cancer cervical en France (Estimation de 2018)   | 38 |
| <b>Tableau IV:</b> Profil thermique d'amplification   | 51 |
| <b>Tableau V:</b> Volumes de réactifs E1 et E2 à mélanger dans le flacon E en fonction du nombre d'échantillons à traiter : | 55 |
| <b>Tableau VI:</b> Répartition du nombre des participantes selon les tranches d'âges  | 59 |
| <b>Tableau VII:</b> Répartition des participantes selon leur niveau socio-économique  | 60 |
| <b>Tableau VIII:</b> Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique :                                | 60 |
| <b>Tableau IX:</b> Répartition des participantes selon l'utilisation de la CO   | 61 |
| <b>Tableau X:</b> Répartition des participantes selon le tabagisme  | 62 |
| <b>Tableau XI:</b> Répartition des participantes selon le nombre de partenaires sexuels.                                    | 64 |
| <b>Tableau XII:</b> Répartition selon le dépistage par FCV  | 65 |
| <b>Tableau XIII:</b> Répartition des résultats du typage  | 66 |
| <b>Tableau XIV:</b> Les différents génotypes détectés   | 67 |
| <b>Tableau XV:</b> Répartition des HPV par tranche d'âge  | 69 |
| <b>Tableau XVI:</b> Présence de facteurs de risque pour les patientes HPV positif   | 70 |
| <b>Tableau XVII:</b> Infection à papillomavirus et âge  | 72 |
| <b>Tableau XVIII:</b> Infection à papillomavirus et statut social   | 73 |
| <b>Tableau XIX:</b> Contraception orale et infection à papillomavirus humain.   | 74 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau XX:</b> Infection à papillomavirus et parité.....                     | 75 |
| <b>Tableau XXI:</b> Répartition d'infection génitale dans l'échantillon.....     | 77 |
| <b>Tableau XXII:</b> Nombre de partenaires sexuels et infection HPV :.....       | 78 |
| <b>Tableau XXIII:</b> Dépistage et infection à papillomavirus .....              | 78 |
| <b>Tableau XXIV:</b> Performance diagnostique des tests de dépistage .....       | 79 |
| <b>Tableau XXV:</b> Fréquence des infections à papillomavirus humain.....        | 80 |
| <b>Tableau XXVI:</b> Fréquence de l'infection à HPV-HR par rapport à l'âge.....  | 81 |
| <b>Tableau XXVII:</b> Fréquence des infections HPV uniques/multiples .....       | 82 |
| <b>Tableau XXVIII:</b> Génotypes les plus fréquents dans différentes études..... | 83 |



# *Sommaire*

|  |    |
|--|----|
| <b>Introduction</b> .....  | 1  |
| <b>Partie théorique</b> .....                                      | 4  |
| I. Rappel et généralités.....                                      | 5  |
| 1. Structure du papillomavirus humain .....                        | 5  |
| 2. Classification des papillomavirus humain.....                   | 7  |
| 3. Le cycle de réplication virale .....                            | 8  |
| 4. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain ..... | 11 |
| 4.1. Modalités de transmission des papillomavirus humain .....     | 11 |
| 4.2. Modes de transmission des virus HPV-16 et 18 .....            | 12 |
| 4.3. Histoire naturelle de l'infection à HPV .....                 | 12 |
| 5. Oncogénèse virale .....   | 15 |
| 6. Infections par Papillomavirus et lésions associées .....        | 16 |
| 7. Traitement des lésions associées à l'infection au HPV .....     | 19 |
| 8. Prévention des infections à HPV .....                           | 21 |
| 8.1. Prévention spécifique : vaccin anti HPV .....                 | 22 |
| a. Principe .....  | 22 |
| b. Recommandations .....   | 23 |
| c. Efficacité de la vaccination contre HPV .....                   | 25 |
| 8.2. Prévention NON SPECIFIQUE .....                               | 27 |
| II. Le col de l'utérus .....                                       | 28 |
| 1. Anatomie du col utérin .....                                    | 28 |
| 2. Histologie .....  | 30 |

|   |           |
|---|-----------|
| 3. Composition cytologique .....  | 31        |
| 4. Systèmes de classification des lésions cervicales précancéreuses.....                          | 33        |
| 4.1. Terminologies .....  | 33        |
| 4.2. Critères morphologiques des néoplasies intra-épithéliales (classification<br>OMS 2004) ..... | 34        |
| 4.3. Correspondance cytologie/histologie .....  | 35        |
| III. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus .....   | 37        |
| 1. Situation dans le monde .....  | 37        |
| 1.1. Données d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde .....                         | 37        |
| 1.2. Données de mortalité liées au cancer du col de l'utérus dans le<br>monde .....               | 37        |
| 2. Situation en France .....  | 38        |
| 3. Situation au Maroc .....   | 39        |
| 3.1. Données d'incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc .....                              | 39        |
| 3.2. Données de mortalité liée au cancer du col de l'utérus au Maroc .....                        | 40        |
| <b>Partie pratique</b> .....  | <b>42</b> |
| I. Matériel et méthodes .....   | 43        |
| 1. Type et cadre d'étude .....  | 43        |
| 2. Population étudiée .....   | 43        |
| 3. Phase pré-analytique .....   | 44        |
| 4. Réalisation des frottis cervico- vaginaux .....  | 44        |
| 4.1. Examen clinique .....  | 44        |
| 4.2. Frottis cervico-vaginal .....  | 44        |
| a. Mise en place du spéculum .....  | 45        |

|   |    |
|---|----|
| b. Frottis en milieu liquide .....                                | 46 |
| 5. Etude moléculaire .....  | 47 |
| 5.1. Prétraitement des FCV .....                                  | 47 |
| 5.2. Préparation du mix .....                                     | 49 |
| 5.3. Amplification par PCR multiplex en temps réel .....          | 50 |
| 5.4. Incubation .....   | 51 |
| 5.5. Hybridation .....  | 52 |
| 5.6. Lecture .....  | 55 |
| 6. Modalités de recueil des données .....                         | 58 |
| II. Résultats .....   | 59 |
| 1. Caractéristiques de la population étudiée .....                | 59 |
| 1.1. L'âge .....  | 59 |
| 1.2. Niveau socio-économique .....                                | 60 |
| 1.3. Contraception orale .....                                    | 61 |
| 1.4. Parité .....   | 62 |
| 1.5. Tabac .....  | 62 |
| 1.6. Infection génitale .....                                     | 63 |
| 1.7. Nombre de partenaires sexuels .....                          | 63 |
| 1.8. Antécédents de cancer .....                                  | 64 |
| 1.9. Dépistage du cancer du col de l'utérus .....                 | 64 |
| 2. Résultats du génotypage .....                                  | 66 |
| 2.1. Résultat global .....  | 66 |
| 2.2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype ..... | 67 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3. Répartition des résultats du typage par tranche d'âge .....         | 69 |
| 3. Synthèse des résultats selon la présence des facteurs de risque ..... | 70 |
| III. Discussion .....  | 71 |
| 1. Caractéristiques de la population étudiée .....                       | 71 |
| 1.1. Age .....   | 71 |
| 1.2. Niveau socio-économique .....                                       | 72 |
| 1.3. Papillomavirus et contraception orale .....                         | 74 |
| 1.4. Parité .....  | 74 |
| 1.5. Tabac .....   | 76 |
| 1.6. Papillomavirus et infection génitale .....                          | 77 |
| 1.7. HPV et comportement sexuel .....                                    | 77 |
| 1.8. Dépistage .....   | 78 |
| 2. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus .....            | 79 |
| 2.1. Répartition de l'HPV selon le degré de risque de cancer .....       | 79 |
| 2.2. Répartition des génotypes selon les tranches d'âge .....            | 80 |
| 2.3. Infection Unique/ Multiple .....                                    | 81 |
| 2.4. Génotypes les plus fréquents .....                                  | 82 |
| 3. Forces et limites de l'étude .....                                    | 84 |
| 4. Recommandations .....   | 85 |
| IV. Conclusion .....   | 86 |
| <b>Annexes</b> .....   | 88 |
| <b>Résumés</b> .....   | 91 |
| <b>Références</b> .....  | 95 |



# *Introduction*

Le cancer du col utérin (CCU) est un processus prolifératif malin localisé au niveau du col utérin. Occupe le 3ème rang des cancers féminins à l'échelle mondiale [1][2][3]

La détection de nouveaux cas se fait chaque année chez environ 528 000 femmes, et le nombre de décès consécutifs au cancer du col utérin dans le monde est d'environ 275 000 [4][5].

Au Maroc, il constitue un problème majeur de santé publique, En raison des 2258 nouveaux cas et 1076 décès chaque année, le CCU est le 2ème cancer féminin après le cancer du sein.

Ce cancer présente une particularité biologique. Il est considéré comme la seule tumeur humaine quasi totalement viro-induite.

L'infection au Papillomavirus humain (HPV), la plus répandue des maladies sexuellement transmissibles chez les femmes jeunes sexuellement actives, est responsable du développement de la dysplasie cervicale précancéreuse et du cancer du col utérin [6][21]. Il est démontré que 80% de la population sera infectée à un moment de sa vie par ce virus [7] .

Le HPV, est à l'origine de nombreuses maladies cutanéomuqueuses bénignes ou malignes, allant des verrues ordinaires aux lésions malignes impliquant le tractus aérodigestif supérieur et la sphère ano-génitale [8] .

L'immunisation contre le HPV a été introduite comme mesure préventive du cancer du col de l'utérus dans certains pays, mais ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus. Même si cette vaccination a été signalée comme étant immunogène, sûr et efficace dans la prévention des infections au HPV et des néoplasies cervicales intraépithéliales, l'incertitude prévaut

concernant l'efficacité clinique, la sécurité générale et l'effet sur l'immunogénicité, malgré la recommandation de l'OMS de faire vacciner les filles âgées de 9-13 ans, avant le début de la vie sexuelle. Même aux États-Unis, le taux de refus parental du vaccin contre le HPV était de 28%, huit pour cent des parents retardaient le vaccin pour leurs préadolescents. L'hésitation au vaccin montrée par les parents ainsi que les professionnels de santé a conduit à un faible taux de vaccination, même dans les pays développés.[9]

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré que la prévalence du HPV, la distribution des infections et des géotypes diffère d'une région à l'autre. [10]

A propos des cancers du col de l'utérus, les HPV16 et HPV18 sont les plus fréquemment associés. Selon les régions géographiques, entre 50 % et 80 % des cancers du col de l'utérus sont attribuables à ces deux types d'HPV. Les autres HPV-HR associés au cancer du col de l'utérus sont moins prévalents et varient en fonction des continents : HPV58, HPV52 en Asie du Sud-Est ; HPV45, HPV33 en Asie Centrale et Occidentale ; HPV31, HPV33 en Europe ; HPV45, HPV31 sur le continent américain ; HPV45, HPV33 en Afrique et HPV45, HPV73 en Océanie. [11]

Ces études moléculaires pourraient fournir des données utiles pour justifier les stratégies de vaccination locales. Pour cette raison, notre étude s'inscrit dans cet objectif pour mettre en évidence les géotypes du HPV circulants chez les femmes de la région de Kenitra, et en outre, identifier les facteurs de risque associés chez les femmes infectées.

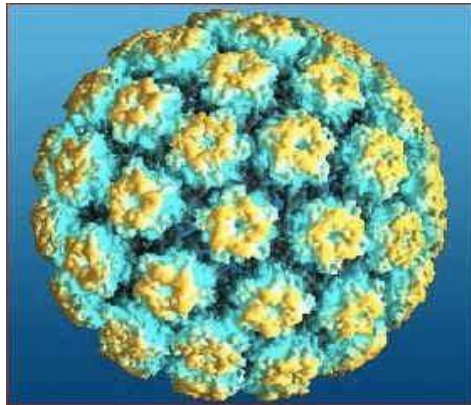


# *Partie théorique*

## I. Rappel et généralités

### 1. Structure du papillomavirus humain

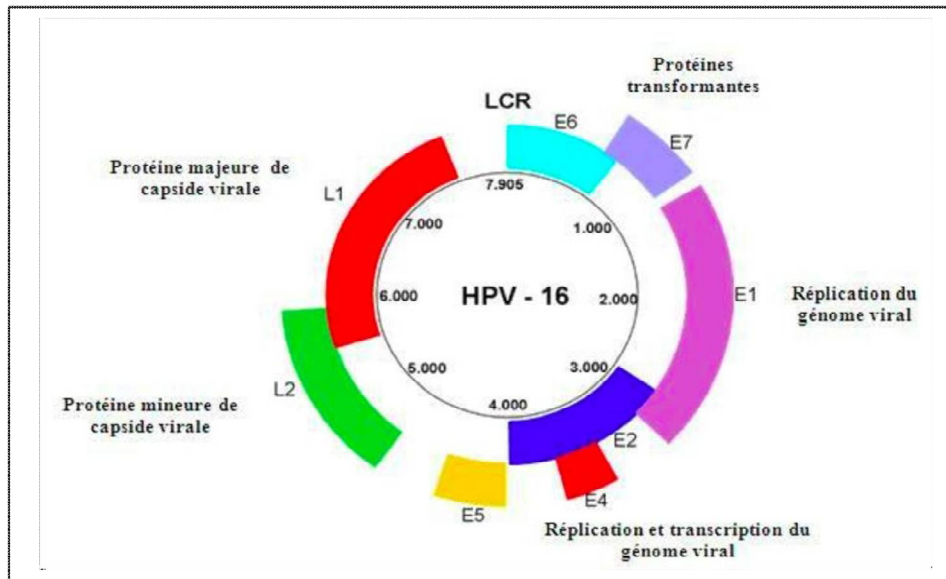
Les papillomavirus sont des virus appartenant à la famille des Papillomaviridae. Ils sont de petite taille (52 à 55nm de diamètre) et non enveloppés, donc très résistants aux conditions environnementales. Ils sont composés d'une capsidie formée de 72 capsomères et d'un génome fait d'un double brin d'ADN circulaire d'environ 8000 paires de base dont un seul brin est codant.



**Figure 1: Modèle de la capsidie virale d'un papillomavirus. [12]**

Au sein de cet ADN, on distingue 3 régions génomiques :

- La région tardive L (Late) qui code pour les deux protéines de structure (L1 et L2) qui composent la capsidie.
- La région précoce E (Early), subdivisée en plusieurs régions (E1 à E7), qui code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage de nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.
- La région LCR (Long Control Region) non codante qui contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale.



**Figure 2: Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16 . [13]**

Les papillomavirus peuvent infecter l'espèce humaine comme de nombreuses autres espèces de mammifères et d'oiseaux. Ils sont spécifiques d'espèce c'est-à-dire que chaque espèce est contaminée par des papillomavirus différents, qui lui sont spécifiques. Il n'existe pas d'infection croisée entre espèces. Les papillomavirus sont épithéliotropes, c'est-à-dire qu'ils infectent les épithéliums cutanés et muqueux. Ils ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens pluristratifiés comme la peau et les muqueuses génitale ou buccale qui sont en différenciation constante. La caractéristique principale des papillomavirus étant de favoriser la prolifération des cellules qu'ils infectent, ils peuvent être responsables de tumeurs, bénigne ou maligne.

## 2. Classification des papillomavirus humain

A l'heure actuelle plus de 200 génotypes de papillomavirus ont été identifiés, parmi lesquels 118 totalement séquencés dont 96 HPV. [14]

- Classification basée sur la séquence génomique

La comparaison des séquences nucléotidiques du gène de la protéine L1 des différents types d'HPV est la base de la classification en genres, espèces, types et variants. Une différence de plus de 10% dans la séquence permet de différencier un nouveau génotype d'HPV. Une différence comprise entre 2 et 10% définit l'appartenance à un sous type et une différence de moins de 2% définit un variant.

- Classification basée sur leur tropisme

On distingue les HPV à tropisme cutané de ceux à tropisme muqueux. Cependant il existe certains types d'HPV qui peuvent appartenir aux 2 catégories.

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

**Figure 3: Classification des HPV selon leur tropisme . [15]**

- Classification basée sur leur pouvoir oncogène

Parmi les HPV à tropisme muqueux il a été identifié une trentaine de génotypes infectant préférentiellement la sphère ano-génitale. La classification de ces HPV selon leur pouvoir oncogène est basée sur le risque de cancer du col de l'utérus qui leur est associé. On distingue ainsi les HPV à haut risque oncogène, impliqués dans les lésions de haut grade et les cancers invasifs, des HPV à bas risque que l'on retrouve dans les lésions bénignes ne présentant pas de risque d'évolution maligne.

|                        |   |
|------------------------|---|
| Haut risque oncogène   | 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59    |
| Haut risque probable   | 26, 53, 66, 68, 73, 82                            |
| Faible risque oncogène | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108 |

**Figure 4: Classification des HPV à tropisme ano-génital selon leur potentiel oncogène. [16]**

En ce qui concerne les HPV à tropisme cutané il n'existe pas à l'heure actuelle de classification selon leur pouvoir oncogène.

### **3. Le cycle de réplication virale [17]**

A la faveur d'une microlésion, les virus infectent les cellules souches basales de l'épithélium qui ont pour rôle de se différencier afin de fournir des cellules épithéliales kératinisées qui migrent vers la surface.

Le cycle de réplication virale s'effectue en parallèle de la différenciation des cellules souches de l'épithélium infecté.

- Entrée cellulaire

Les HPV se fixent sur des récepteurs cellulaires situés sur la membrane des cellules souches puis l'entrée dans la cellule se fait par endocytose. L'ADN viral

est libéré de sa capsidie et transporté au niveau du noyau via le réseau protéique du cytosquelette où il est maintenu sous la forme d'épisome (ADN circulaire extra chromosomique).

- Réplication de l'ADN viral

Le cycle viral comporte 2 phases distinctes.

La première, non productive, est observée dans la couche basale de l'épithélium. On assiste à une amplification du génome viral sous sa forme épisomale. Cette amplification est limitée afin d'obtenir 50 à 100 copies par cellule. Cette étape est sous le contrôle des protéines précoces régulatrices E1 et E2. Il s'agit de la phase d'établissement. Cette étape du cycle est dite non productive car il n'y a pas de production de virion.

La seconde phase, étroitement liée au processus de différenciation des cellules épithéliales, se déroule dans les couches superficielles de l'épithélium. Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, deux processus viraux sont enclenchés dans les cellules infectées: une intensification de l'amplification du génome viral et la transcription des gènes tardifs dans le cytoplasme. Ainsi l'expression des protéines L1 et L2 dans les couches superficielles de l'épithélium permet l'encapsidation du génome au niveau du noyau et la production de nouveaux virions. Les virions infectieux sont ensuite libérés dans le milieu extérieur avec les cellules desquamantes. Cette étape du cycle est dite productive puisque les virions sont formés. Ces virions poursuivent leur propagation au sein de l'épithélium infecté et/ou sont transmis à un autre individu par contact direct.

Le cycle viral est étroitement dépendant du cycle cellulaire. Pour maintenir les cellules en cycle les protéines régulatrices E6 et E7 sont exprimées dans les couches supra basales à un faible taux.

Dans un certain nombre de cas le virus peut rester à l'état latent dans les cellules basales de l'épithélium. Les protéines tardives ne sont alors pas exprimées et il n'y a pas de production de virion. Ces infections latentes asymptomatiques ne conduisent à aucune anomalie. Cependant il s'agit d'un réservoir viral à partir duquel le cycle de réplication peut se relancer suite à des facteurs endogènes ou exogènes et être à l'origine de lésion.

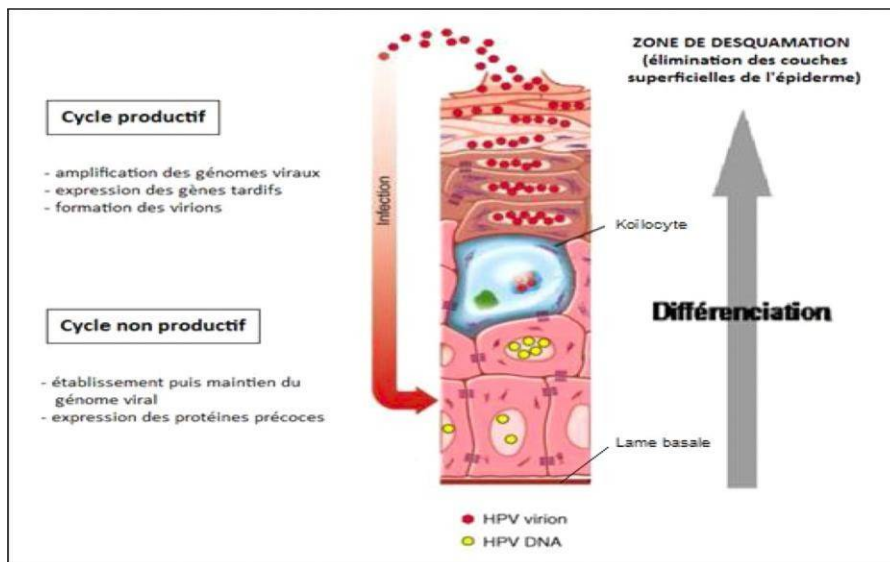


Figure 5: Représentation du cycle viral le long d'un épithélium malpighien. [18]

## **4. Histoire naturelle de l'infection à papillomavirus humain : [19]**

### **4.1. Modalités de transmission des papillomavirus humain :**

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

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

- des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés qui s'expliquent par la grande résistance de la capsid de ces virus nu dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus. Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Ces infections externes peuvent migrer secondairement au niveau du col, l'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration.

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

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

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

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

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

Certains facteurs tels la circoncision et l'utilisation systématique de préservatifs permettent de réduire le risque de contamination mais ne fournissent en aucun cas une protection absolue contre la transmission des papillomavirus entre les partenaires sexuels, compte tenu du fait que ces derniers se transmettent par contact et qu'ils colonisent la peau à proximité de la région génitale.

#### **4.3. Histoire naturelle de l'infection à HPV : [20]**

La connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à HPV est fondamentale à la compréhension et à l'utilisation du dépistage de l'HPV en pratique clinique.

Environ 75 % des femmes sexuellement actives rencontreront un HPV au cours de leur vie et seront susceptibles de développer une pathologie viro-induite. On estime que 70% des infections virales disparaissent spontanément au bout d'1 an, 90 % à 3 ans (notion de "clairance virale").

La majorité des infections à HPV sont inapparentes et ne sont décelées que par un test virologique.

L'examen cytologique ou histologique révèle, le plus souvent, des anomalies cellulaires peu graves, liées à une multiplication du virus, qui correspondent à une lésion cervicale intra-épithéliale (CIN) de bas grade. La plupart des infections sont transitoires et guérissent spontanément.

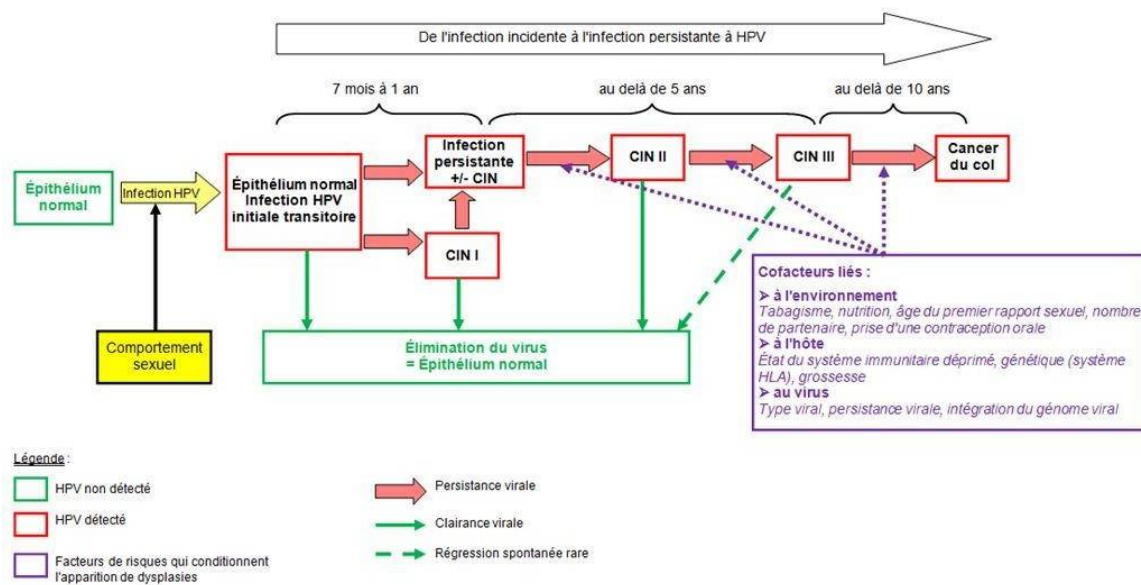
En fait, leur histoire naturelle varie selon le type de HPV. Du type de HPV dépend la probabilité qu'une infection reste inapparente ou se traduise par des anomalies cytologiques, que l'infection ou la maladie guérisse spontanément ou persiste, et que l'infection conduise à une lésion intra-épithéliale de haut grade, qui régressera ou persistera (lésion précancéreuse).

Il est important de noter que les lésions provoquées par les HPV guérissent spontanément dans l'immense majorité des cas et que la transformation en cancer invasif n'a lieu que chez un nombre restreint d'individus.

Le caractère asymptomatique et la guérison spontanée de ces infections constituent deux obstacles majeurs à la vaccination des populations qui peinent à se laisser convaincre de la nécessité d'une vaccination contre un agent pathogène dont l'infection demeure silencieuse et dont les effets ne se manifestent que des dizaines d'années après l'infection.

La persistance de l'infection par le HPV-16, le HPV-18 ou d'autres HPV à haut risque, comme les HPV -31, -33, -45, -52 et -58, est nécessaire pour qu'une lésion précancéreuse se développe et se transforme en un cancer invasif, en général, après un délai de 10 à 20 ans.

C'est l'infection par le HPV -16 (à l'origine de plus de 50% des cancers cervicaux) qui confère le risque le plus élevé. L'intégration de l'ADN viral au génome cellulaire est une étape importante du développement d'un cancer (Figure 6). Le potentiel cancérigène des HPV "à haut risque" résulte de la capacité de deux protéines virales ( E6, E7 ) de perturber les mécanismes qui règlent la division des cellules épithéliales et assurent l'intégrité de leur génome, ce qui entraîne une prolifération anormale et des altérations génétiques.



**Figure 6. De l'infection incidente à l'infection persistante à HPV[20]**

Depuis plusieurs années, on s'interroge sur la question de savoir si le virus du papillome humain (HPV) est capable d'établir une latence dans l'épithélium du col utérin humain, avec possibilité de réactivation virale pendant les périodes de déficit immunitaire. Malgré des preuves issues d'études cliniques, telles que la réapparition du HPV après un résultat de test négatif pour le HPV chez les femmes sexuellement abstraites et un risque plus élevé de maladie liée au HPV chez les personnes immunodéprimées, y compris les greffées d'organes et les

patients séropositifs pour le VIH, il n'existe toujours pas de consensus dans la communauté scientifique sur la question de savoir si le HPV est capable ou non d'établir la latence [20]

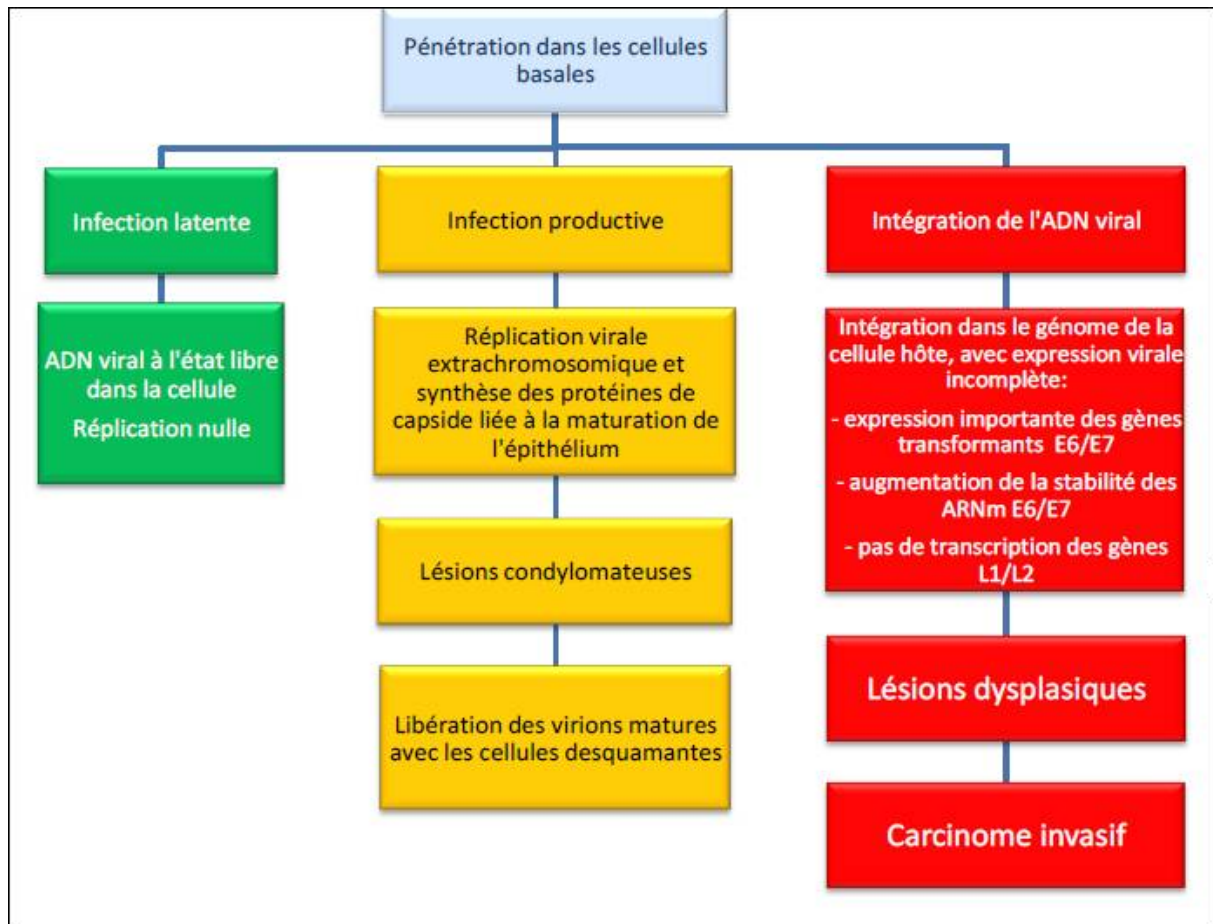
## **5. Oncogenèse virale**

Le mécanisme d'oncogenèse des HPV est lié à une perturbation de la prolifération cellulaire. Il s'agit de l'intégration du génome de l'HPV dans celui de la cellule hôte. C'est un événement qui n'apparaît que tardivement lors d'une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène.

Après un certain nombre d'années d'évolution, le génome de l'HPV passe de la forme épisomale à la forme linéaire afin de s'intégrer à l'ADN de la cellule hôte. Lors de cette intégration on assiste d'une part à l'inactivation de la protéine E2, répresseur transcriptionnel des protéines E6 et E7, et d'autre part à l'expression continue et concomitante des protéines E6 et E7 à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées. Cela est expliqué par une forte affinité entre les protéines E6 et E7 et les protéines suppresseurs de tumeurs p105Rb-hypophosphorylée et p53.

Ainsi l'action combinée des oncoprotéines virales E6 et E7 conduit à une prolifération cellulaire non contrôlée. Cette prolifération s'accompagne de l'accumulation d'anomalies génétiques qui conduisent à l'immortalisation puis à la transformation de la cellule en cellule maligne.

On rencontre ce phénomène dans la plupart des cancers invasifs et des lésions de haut grade liées aux HPV.



**Figure 7: Devenir des HPV après pénétration dans les cellules basales de l'épithélium du col de l'utérus . [21]**

## **6. Infections par Papillomavirus et lésions associées : [22]**

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

**Tableau I: Types d'HPV et lésions associées .**

| Lésion  | Principaux types d'HPV associés   |
|---|---|
| Verrues communes  | HPV 2, 4, 7   |
| Verrues plates  | HPV 3, 10<br>Occasionnellement HPV 26 à 29 et 41  |
| Verrues plantaires  | HPV 1, 2, 4   |
| Epidermodysplasie verruciforme:<br>Verrues planes<br>Plaques pytiriasis-like<br>Carcinomes de la peau exposée au Soleil | HPV 3, 10<br>HPV 5, 8<br>HPV 5, 8   |
| Verrues anogénitales:<br>Condylomes<br>Tumeur de Buschke Lowenstein (ou condylome acuminé géant)<br>Papulose bowénoïde  | HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44,<br>54, 61, 71, 72, 81, 89<br>HPV 16, 55                                      |
| Pré-cancers et cancers anogénitaux  | G1:HPV 16, 18, 31, 33, 45, 51,52<br>G2A:HPV 68<br>G2B:HPV 26, 53, 64, 65, 66, 67,<br>68, 69, 70, 73, 83 |
| Lésions orales  | HPV 2, 6, 7, 11, 16, 18, 32,57<br>HPV 6, 11<br>HPV 13, 32<br>HPV 16++, 18                               |

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

**Tableau II: Cancers attribuables aux HPV.**

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

## 7. Traitement des lésions associées à l'infection au HPV : [7]

- Les condylomes :

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

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

D'autres traitements sont préconisés :

- La cryothérapie par application d'azote liquide à raison d'une séance toutes les deux semaines jusqu'à disparition des lésions. C'est le traitement de choix des verrues cutanées.
- L'ablation chirurgicale au laser CO2 est utilisée pour détruire les condylomes et les verrues, surtout les verrues plantaires et certaines verrues des muqueuses.
- L'exérèse chirurgicale peut aussi se faire au bistouri (curetage) ou avec une anse électrique (électrocoagulation)

- La maladie de Bowen, les condylomes et certaines verrues qui résistent aux traitements (verrues réfractaires) peuvent être une indication de la photothérapie dynamique qui consiste à administrer au malade un produit photosensibilisant et à le soumettre à une irradiation lumineuse de façon à déclencher une réaction photodynamique qui détruit les cellules. En cas de condylomes, les partenaires sexuels doivent être examinés et traités simultanément. En raison des risques de récurrences, les rapports sexuels doivent être protégés (préservatif) pendant plusieurs mois après leur ablation.

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

- Pour les dysplasies ou CIN :

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

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

- Pour les cancers :

Pour les cancers du col de l'utérus, la colpo-hystérectomie élargie (ablation de l'utérus, de la partie supérieure du vagin et des ovaires) est la norme, associée à la radiothérapie si la tumeur est volumineuse. Dans les formes très localisées et si la femme est jeune, la conservation des ovaires peut s'envisager. La récurrence malgré un traitement chirurgical bien conduit est de mauvais pronostic. Le taux de survie à cinq ans du cancer du col de l'utérus est en moyenne de 70%. Ces

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

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

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

## **8. Prévention des infections à HPV : [19]**

La vaccination contre les virus à haut risque (HR-HPV) les plus fréquents et le dépistage de lésions précancéreuses sont deux stratégies efficaces pour réduire l'incidence du cancer de l'utérus.

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

semblent faire intervenir à la fois l'immunité cellulaire et des immunoglobulines G neutralisantes (= élaborées par l'organisme vis à vis de certaines substances telles que toxines, virus, bactéries, ces immunoglobulines peuvent s'opposer à l'action de ces substances).

## **8.1. Prévention spécifique : vaccin anti HPV**

### **a. Principe : [22]**

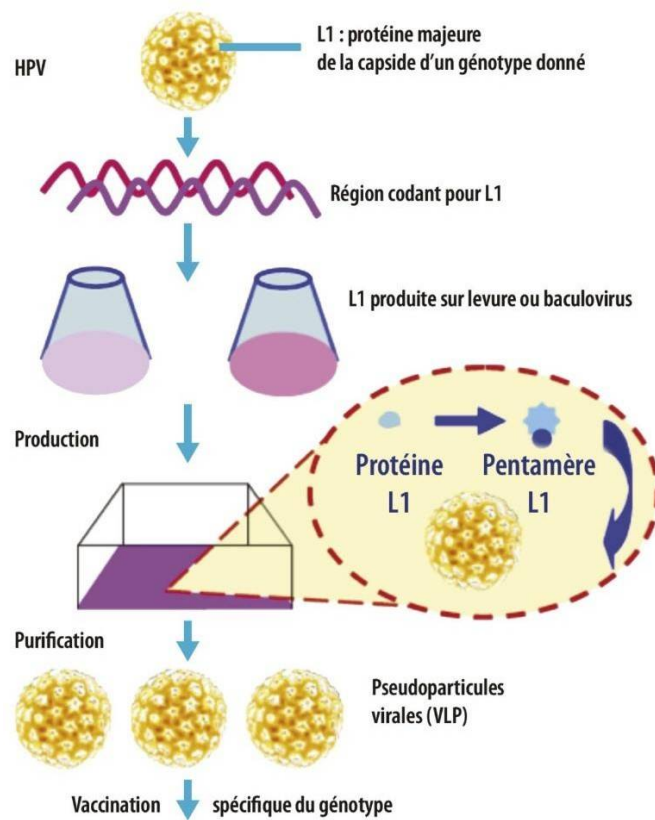
Elle a pour objectif d'induire une production d'anticorps neutralisants dirigés contre l' HPV, aboutissant à une mémoire immunitaire permettant de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact.

- HPV pose la difficulté de ne pas pouvoir se développer en culture cellulaire et les premières tentatives visant à produire cette protéine à partir de bactéries ont échoué : la protéine purifiée était le plus souvent malformée et n'induisait pas une production suffisante d'anticorps neutralisant dans les modèles animaux. Le développement a porté sur les VLP (Virus Like Particule). Les protéines L1 sont les protéines majeures de la capsid virale et elles sont capables de s'autoassembler en pseudovirions d'HPV, pseudoparticules virales nommées VLP, ayant une morphologie voisine de celle du HPV, dépourvues de matériel génétique, non oncogènes mais très immunogènes lorsqu'elles sont associées à un adjuvant adéquat. Très bien tolérées, elles ne provoquent pas d'effets secondaires différents de ceux générés par le placebo.

- C'est cette approche prophylactique qui a débouché sur le développement des 2 vaccins actuellement disponibles :

- Le vaccin de GSK qui est bivalent: CERVARIX : il contient des VLP L1 de types 16 et 18.

- Le vaccin de Merck qui est tétravalent: GARDASIL : il contient des VLP L1 de types 6, 11, 16 et 18.



**Figure 8:production des Vaccins contre l'HPV [23].**

### **b. Recommandations : [24]**

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

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

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

Deux schémas vaccinaux sont recommandés :

1. Un schéma avec 2 doses espacées de 6 mois pour les jeunes filles de 11 à 13 ans révolus à la première dose pour Gardasil® et de 11 à 14 ans pour Cervarix®
2. Un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois pour Gardasil® et 0, 1 et 6 mois pour Cervarix®) en rattrapage pour celles âgées de 14 à 19 ans.

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

- Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus dus aux types d'HPV contenus dans le vaccin.
- Verrues génitales (Condylomes acuminés) dues à des types d'HPV spécifiques. [19]

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

### **c. Efficacité de la vaccination contre HPV : [19]**

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

#### **Gardasil®**

Deux études ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur une durée médiane de 42 mois, ont montré que l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes in situ associés à l'infection par les HPV-16 et 18 était de 98,2% dans la population âgée de 16 à 26 ans, non infectée par les types de HPV inclus dans le vaccin et ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant le début de l'étude. L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des verrues et de 100 % dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18.

#### **Cervarix®**

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

A noter qu'il a été observé, pour les deux vaccins, une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV-16 et 18.

La protection croisée :

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

HPV-16, 18, 31 et 45 appartiennent au genre  $\alpha$  papillomavirus, qui est classé en espèces puis en types. HPV-16 et 31 font partie de l'espèce  $\alpha 9$  et HPV-18 et 45 de l'espèce  $\alpha 7$ . Ces types HPV appartenant à la même espèce sont ainsi reliés phylogénétiquement entre eux, l'homologie se base sur la séquence d'acides aminés de la protéine de structure L1. HPV-31 partage ainsi 83% d'identité de séquence avec le type 16 et HPV 45, 88% d'identité avec HPV18.

La vaccination par Cervarix® ou Gardasil® semblerait induire une protection croisée contre les types HPV31 et HPV45. La réponse humorale pour ces types oncogènes reste cependant bien inférieure à celle observée pour HPV16/18, leur taux d'anticorps est à la limite de la détection. Malgré le progrès notable en terme de promotion de la vaccination contre le HPV en France, on considère qu'actuellement la couverture vaccinale ne dépasse pas 20 % et que l'administration des 3 doses requises de vaccin pour les jeunes filles de 14 ans entre 2012 et 2014 a été de 11 contre 86 % en Grande Bretagne .

Cet état est dû à 4 constats :

La méfiance de la population et du corps médical vis-à-vis de la vaccination en général.

La nécessité de maintenir chez les femmes vaccinées un dépistage.

Un frein culturel en raison de la nécessité d'une vaccination avant toute contamination virale, à l'âge scolaire et pubertaire contre une maladie à connotation sexuelle.

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

## **8.2. Prévention non spécifique : [21]**

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

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

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

## II. Le col de l'utérus :

### 1. Anatomie du col utérin :

L'utérus est un organe musculaire creux composé d'un fond, un corps, un isthme et un col. Les trompes établissent des liens entre l'utérus et la surface des deux ovaires. Ils sont ouverts sur la cavité utérine et la cavité péritonéale. [25]

Le col de l'utérus, encore appelé cervix, correspond à la partie inférieure de l'utérus qui s'implante au sommet du vagin.

Le col de l'utérus se subdivise en différentes zones :

- l'endocol situé qui relie la cavité utérine et vaginale : c'est la muqueuse du canal endocervical.
- l'exocol situé en position intra-vaginale, visible à l'examen au spéculum et palpable au toucher vaginal. L'exocol comporte sur sa partie centrale l'orifice externe.
- La zone de passage entre l'exocol et l'endocol se nomme zone de jonction pavimento-cylindrique (=JPC).

La localisation de la zone de jonction pavimento-cylindrique originelle (JPC) 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.

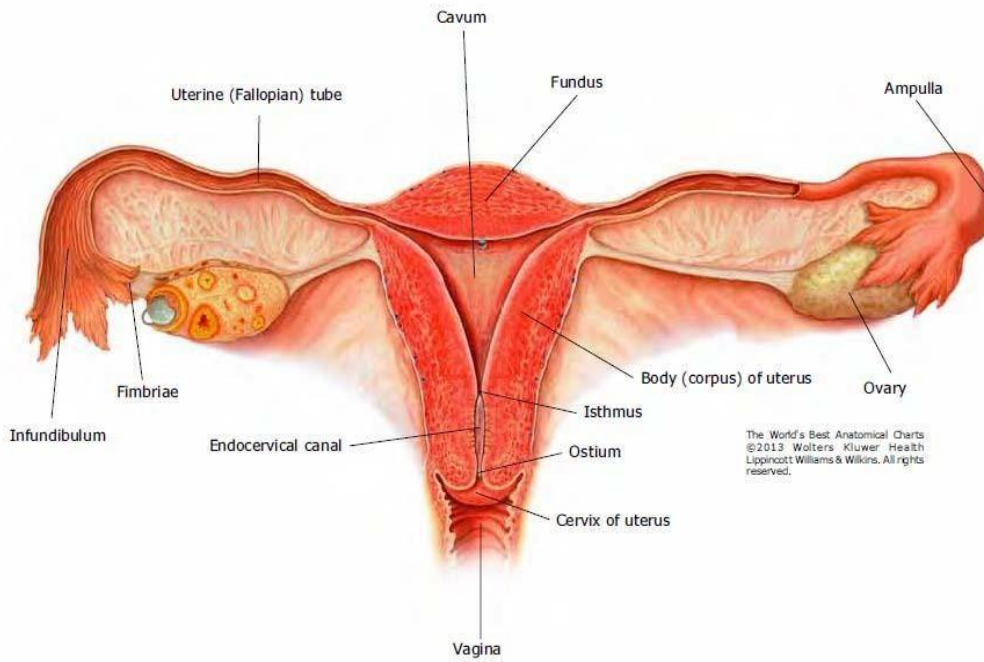
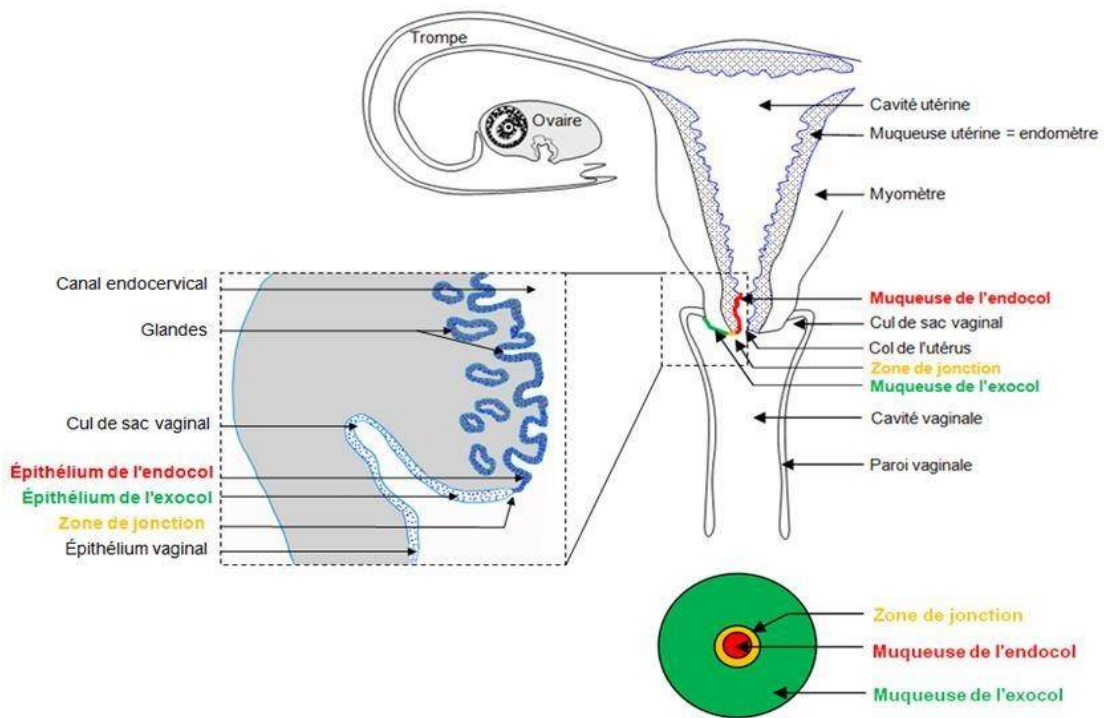


Figure 9: Anatomie de l'appareil génital féminin [25]



Source : <http://www.chups.jussieu.fr> et <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique>

Figure 10: Schéma de l'anatomie de l'utérus en vue frontale et endovaginale.

## 2. Histologie : [25]

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

- Un épithélium exocervical : c'est un épithélium pavimenteux malpighien non kératinisé pluristratifié qui recouvre l'exocol. (fig.11)
- Un épithélium endocervical : c'est un épithélium cylindrique glandulaire unistratifié qui recouvre l'endocol

Il est principalement constitué de cellules sécrétantes, séparées du chorion par une lame basale. (fig.11)

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

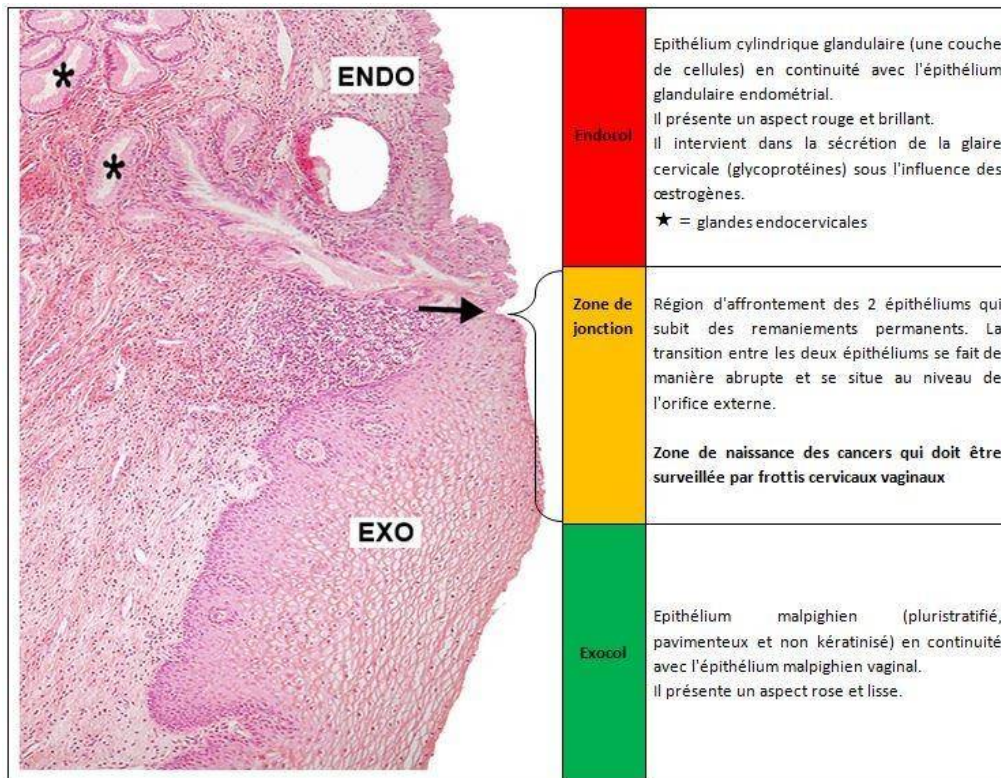


Figure 11: Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol. [19]

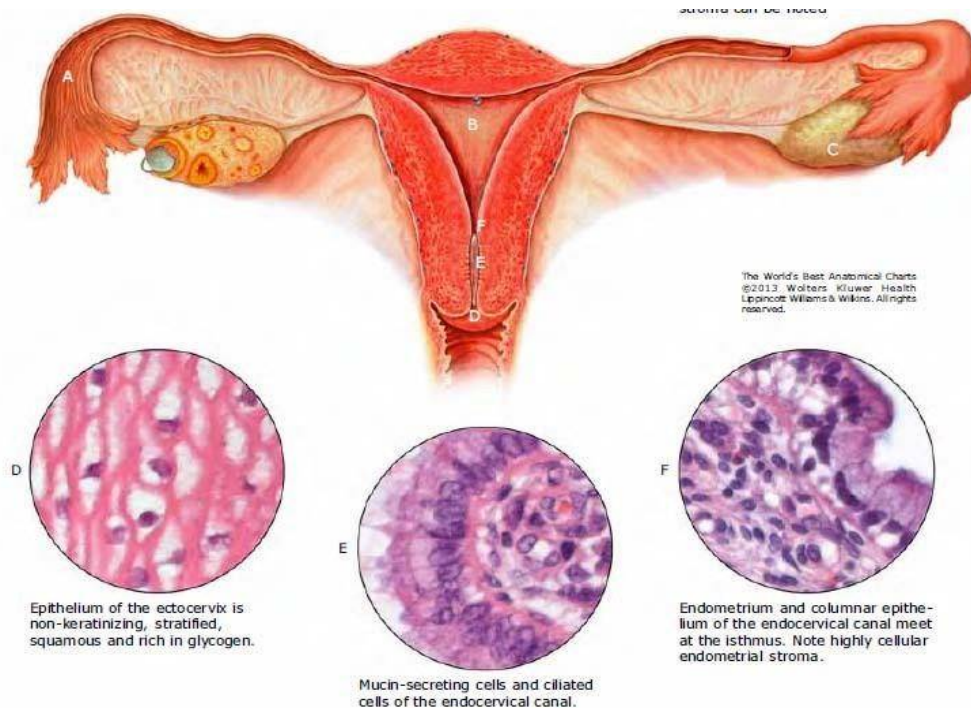
### 3. Composition cytologique : [25]

L'épithélium malpighien de l'exocol est constitué de plusieurs couches de cellules (normalement 15 à 20 couches) de plus en plus fines (figure17). Il apparaît opaque et de couleur rose pâle.

Il forme une continuité avec l'épithélium vaginal et est assez résistant aux agressions extérieures (bactéries ou acidité locale) de par sa nature stratifiée. Son architecture histologique peut être divisée en 3 couches :

- Une couche inférieure constituée d'une assise unique de cellules basales arrondies reposant sur la membrane basale, qui permet de séparer l'épithélium du stroma. Les cellules basales se divisent pour former les couches de cellules parabasales qui elles-mêmes vont se différencier pour former la couche intermédiaire

- Une couche intermédiaire constituée de cellules polygonales (motif « en mosaïque »)
- Une couche superficielle composée de cellules aplaties, dites pavimenteuses.



**Figure 12: Complexité cellulaire du col utérin [25]**

L'épithélium cylindrique est quant à lui formé d'une unique couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. Il est beaucoup plus mince que l'épithélium pavimenteux tapissant l'exocol. Il tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol(ectropion). Lors d'un examen gynécologique, son aspect est plutôt rouge brillant, à cause de sa finesse qui permet de voir plus facilement la vascularisation sous-jacente dans le stroma.

## 4. Systèmes de classification des lésions cervicales précancéreuses:[26]

### 4.1. Terminologies

**Koilocytes** : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies (figures 13 et 14).

**Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN)** : altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif (au niveau du col de l'utérus) (figure 15). Il existe trois grades de gravité croissante de CIN en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3).

**Dysplasie épithéliale** : ancienne dénomination, synonyme de néoplasie intra-épithéliale.

**Carcinome micro-invasif (au niveau du col)** : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur (figure 16).

**Carcinome invasif (au niveau du col)** : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant dépasse 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur.

Les terminologies utilisées pour les résultats de frottis ou biopsies ne sont pas les mêmes.

a. Terminologie pour les frottis cervico-utérins (cytologie)

On utilise les terminologies du système de Bethesda (2001) :

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.

- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
- ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*), atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

b. Terminologie utilisée pour biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) : histologie

On utilise les terminologies de CIN :

- CIN 1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère;
- CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (haut grade), anciennement dysplasie modérée
- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (haut grade), anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ.

#### **4.2. Critères morphologiques des néoplasies intra-épithéliales (classification OMS 2004)**

- CIN 1 : anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 2 : anomalies architecturales et cytologiques entre 1/3 et 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 3 : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.

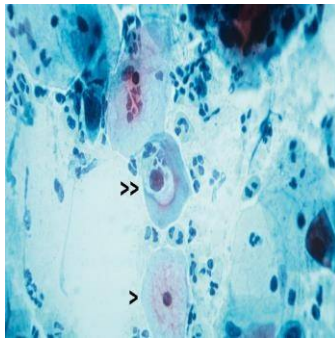
### 4.3. Correspondance cytologie/histologie

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

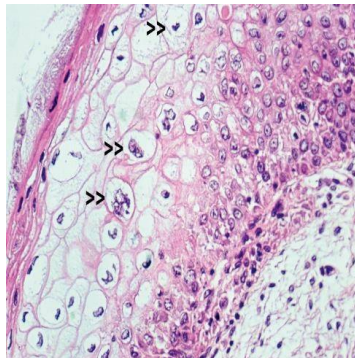
L'histologie est plus fiable +++.

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

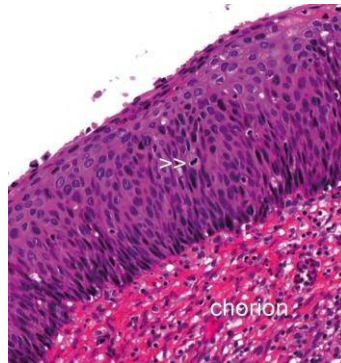
- ASC-US : peut correspondre à des lésions non néoplasiques (80 %), à du CIN 1 (10–15 %), voire à du CIN 2 ou 3 (haut grade) (5 %).
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions CIN 2 ou 3 (haut grade)



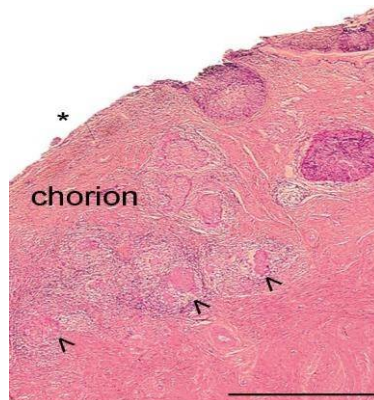
**Figure 13: Frottis cervico-utérin (cytologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (cellule normale [flèche], koïlocyte [double flèche] avec clarification périnucléaire du cytoplasme).**



**Figure 14: Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [double flèche])**



**Figure 15: Histologie : épithélium exocervical avec néoplasie intra-épithéliale de grade 3 (CIN 3) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (flèche : mitose)**



**Figure 16: Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), \* = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm). La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur**

### **III. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus :**

#### **1. Situation dans le monde : [27]**

##### **1.1 Données d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde :**

Chaque année, environ 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués dans le monde.

Le cancer du col utérin est la 3ème cause de cancer chez les femmes dans le monde.

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans dans le monde.

La majorité des cas sont des carcinomes épidermoïdes suivis d'adénocarcinomes.

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

Environ 311 365 décès causés par le cancer du col utérin sont enregistrés chaque année dans le monde (estimations pour 2018).

Le cancer du col utérin est la 3ème cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde.

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

Le risque moyen de décès par ce cancer avant l'âge de 75 ans est trois fois plus élevé dans les pays en voie de développement (0,9 pour 100 000 femmes) comparé aux pays développés (0,3 pour 100 000 femmes). Ceci est dû à la mise en place des stratégies de dépistage et de prise en charge thérapeutique efficaces

qui résultent en une réduction spectaculaire de la mortalité dans ces pays. Ces tendances sont cependant variables d'un pays à l'autre, en raison de nombreux facteurs qui influencent l'efficacité d'un programme de dépistage.

## 2. Situation en France : [28]

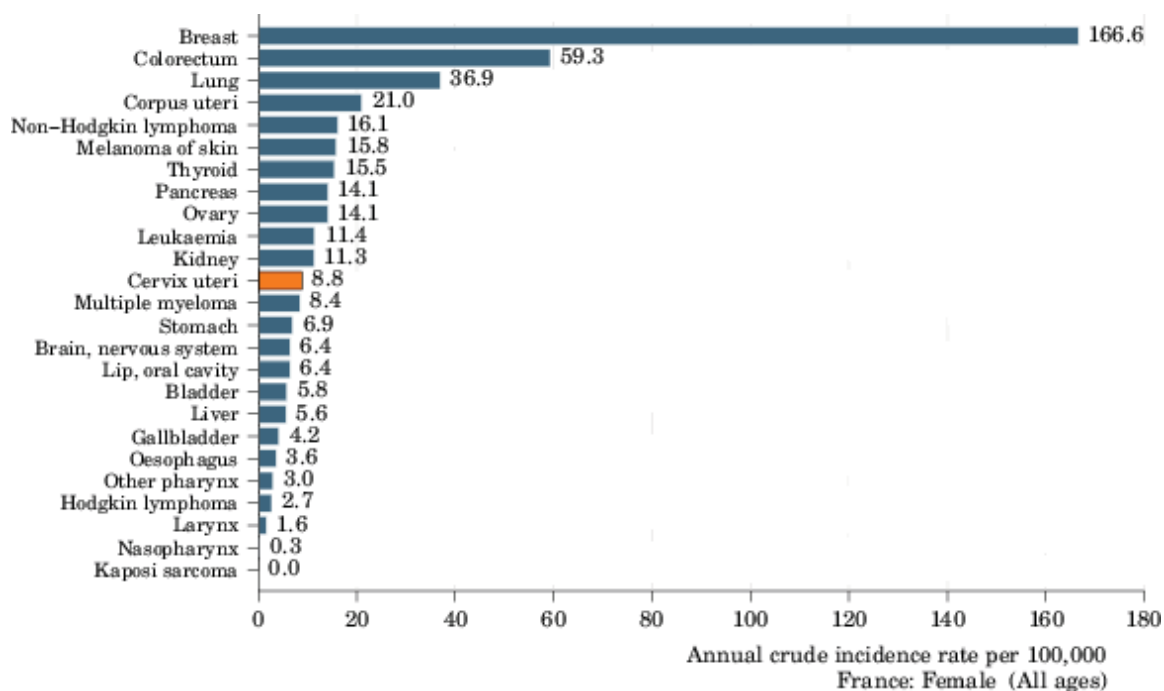
Des estimations de l'IARC (International Agency for Research on Cancer) indiquent, qu'en 2018, environ 3.067 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués chaque année en France.

Le cancer du col utérin est la 13ème cause de cancer chez les femmes françaises.

Le cancer du col utérin est le 4ème cancer féminin le plus répandu chez les femmes âgées de 15 à 44 ans en France.

**Tableau III: l'incidence du cancer cervical en France (Estimation de 2018) [28]**

| Indicateur                                       | France    | Europe de l'ouest | Monde       |
|--|-----------|-------------------|-------------|
| Nombre annuel de nouveaux cas de cancer cervical | 3,0<br>67 | 9,6<br>58         | 569,8<br>47 |
| Taux d'incidence brut                            | 9.3       | 9.8               | 15.1        |
| Taux d'incidence normalisé selon l'âge           | 6.7       | 6.8               | 13.1        |
| Risque cumulatif (%) à 75 ans                    | 0.6       | 0.7               | 1.4         |



**Figure 17: Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres cancers féminins (tous âges confondus) en France en 2018 [29]**

### 3. Situation au Maroc :

#### 3.1 Données d'incidence du cancer du col de l'utérus au Maroc :

Environ 3 388 nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués chaque année au Maroc (estimation pour 2018).

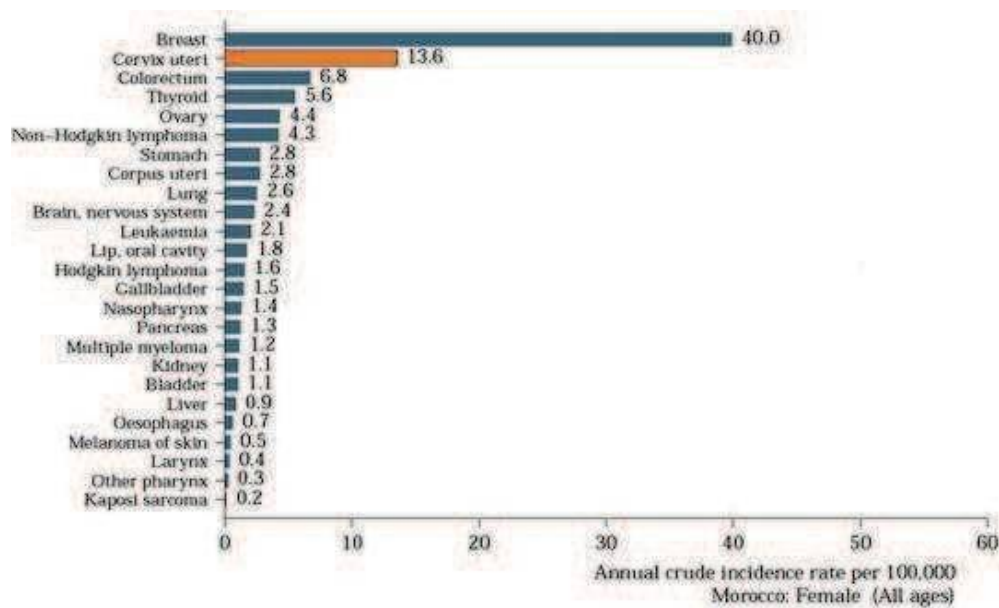
Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de cancer chez les femmes marocaines.

Son incidence standardisée sur l'âge dans la population marocaine est de 14,3 nouveaux cas par an pour 100 000 femmes [30]

L'incidence standardisée du cancer du col de l'utérus dans la population marocaine est de 14,3 pour 100 000 femmes par an, valeur supérieure à celle de l'Algérie (8,5) et trois fois supérieure à celle de la Tunisie (4,8).

La faible incidence du cancer du col utérin en Tunisie est bien documentée et a été attribuée à la monogamie et au respect de l'âge légal du mariage (17 ans) .Au Maroc et en Algérie, la polygamie n'est pas interdite et l'âge légal du mariage pour les filles est de 16 ans en Algérie, 18 ans au Maroc depuis 2003, et 15 ans avant 2003 [31].

Le nombre de nouveaux cas le plus élevé était estimé chez les femmes entre 40 et 64 ans avec 1457 nouveaux cas de cancer pour 100 000 femmes [30]



**Figure 18: Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport aux autres cancers féminins (tous âges confondus) en 2018 [30]**

### 3.2. Données de mortalité liée au cancer du col de l'utérus au Maroc

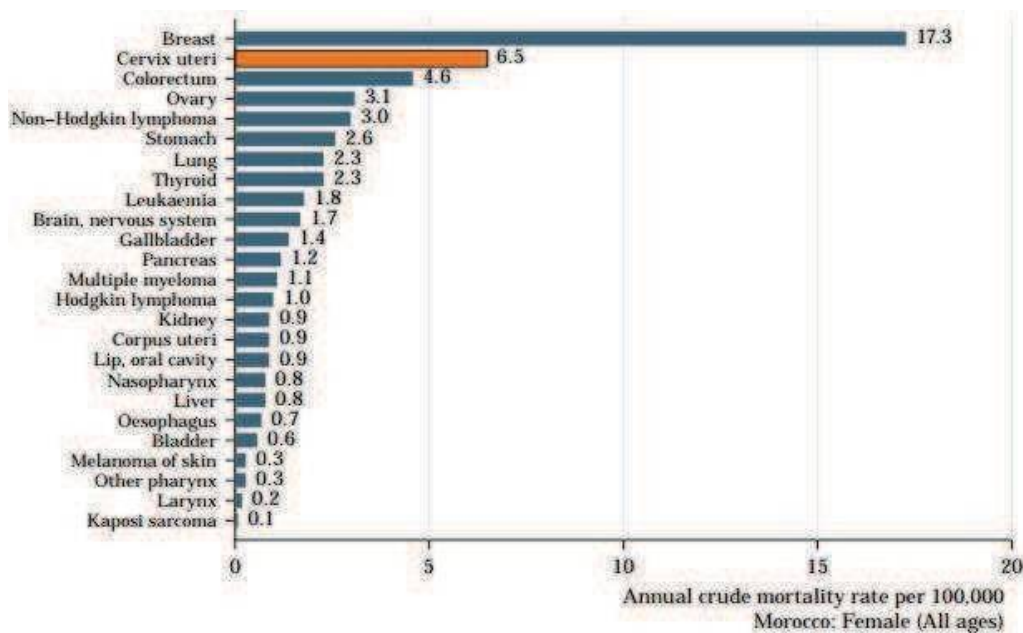
Environ 2465 décès par cancer du col utérin se produisent chaque année au Maroc (estimation pour 2018).

Le cancer du col utérin est la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes marocaines.

La mortalité standardisée du cancer du col de l'utérus dans la population marocaine est de 7 pour 100 000 femmes par an, valeur 2 fois supérieure à celle observée en Algérie (3,5) et 3,7 fois supérieure à celle observée en Tunisie (1,9).

Le nombre de décès le plus élevé est estimé à 607 décès liés à ce cancer pour 100 000 femmes chez les femmes entre 40 et 64 ans [30].

Il est important de signaler que ces statistiques doivent, tout de même, être considérées avec grande précaution. En effet, selon les professionnels de santé et en l'absence d'un registre national des cancers au Maroc, l'incidence devrait être encore plus importante étant donné que les cas recensés ont été limités à quelques centres d'oncologie [32].



**Figure 19: Taux de mortalité par cancer du col de l'utérus chez la femme marocaine par rapport à d'autres cancers féminins tous âges confondus au Maroc en 2018 [30]**



# *Partie pratique*

## **I. Matériel et méthodes :**

### **1. Type et cadre d'étude :**

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

Des frottis cervico-vaginaux chez les femmes suivies en consultation au centre de santé reproductive à Kenitra ont subi une étude moléculaire au laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

### **2. Population étudiée :**

#### **Population cible :**

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

Critères d'exclusion :

b. Age < 25 ans ou > 65 ans

c. Règles et saignements

d. Chimiothérapie

e. Cancer du col

Au cours de la période d'étude, 110 cas répondant aux critères d'inclusion avaient bénéficié d'un FCV.

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

### **3. 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).

### **4. Réalisation des frottis cervico- vaginaux :**

#### **4.1.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.

#### **4.2. Frottis cervico-vaginal :**

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

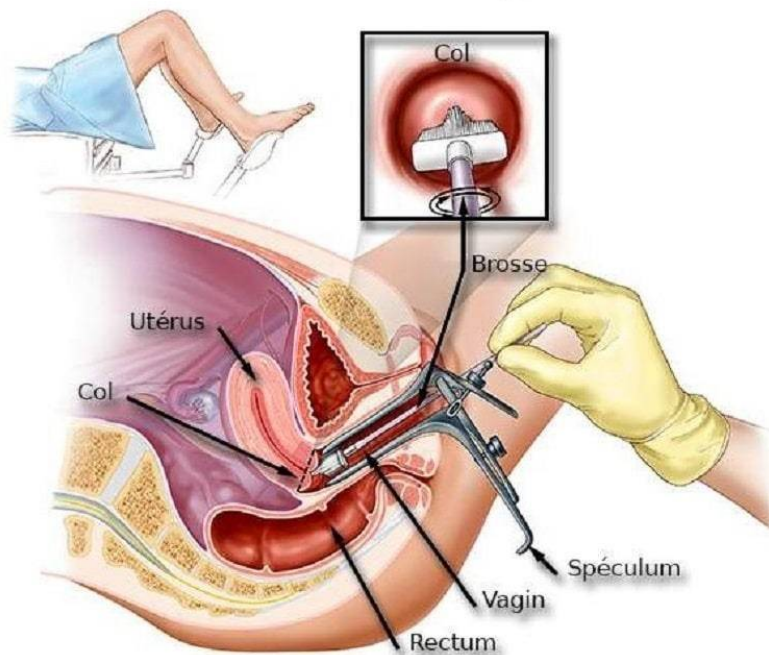
- Le frottis doit être réalisé en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale (48 heures au moins après la mise en place d'ovules ou de crème vaginale) ou d'infection cervico-vaginale (1 mois après le traitement antibiotique de l'infection).
- Il est préférable de réaliser le FCV en début de cycle, quand la glaire cervicale est abondante et claire.

- Il faut éviter de faire un toucher vaginal avant le frottis ou d'utiliser un lubrifiant.
- Avant de faire le frottis, le col doit être correctement exposé à l'aide d'un spéculum et débarrassé des sécrétions par un essuyage doux à l'aide d'une compresse montée sur une pince languette.
- Le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et interne = exocol + endocol + JPC)
- Il est important d'expliquer à la patiente le but de l'examen, la technique et de la rassurer.

**a. Mise en place du spéculum:**

Elle doit être douce et progressive pour le confort de la patiente et pour éviter un saignement iatrogène des muqueuses. Introduit dans l'axe longitudinal de la vulve, le spéculum en prenant appui sur la fourchette entrouvre les petites lèvres, récline les vestiges hyménaux et progresse dans le tiers externe du conduit vaginal: à ce niveau une rotation d'un quart de tour replace les valves du spéculum à l'horizontale et permet de glisser sur les parois postérieure et antérieure du vagin jusqu'à la sensation de ressaut du col, au fond du dôme vaginal. C'est à ce moment précis que l'on écarte lentement les valves du spéculum pour permettre l'engagement du col qui se fixe entre les deux extrémités. (figure 20)

## Frottis Cervico-Vaginal



**Figure 20: Réalisation du frottis cervico-vaginal.**

### **b. Frottis en milieu liquide :**

Appelé aussi cytologie en couche mince, il consiste à faire un 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, une brosse spéciale sera introduite dans l'orifice cervical afin de collecter simultanément, dans un geste de rotation, des cellules de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol. L'extrémité de cette brosse sera ensuite plongée dans un flacon contenant une solution de conservation, de dispersion et de transport des cellules jusqu'au laboratoire. (Figure 21)



**Figure 21: flacon utilisé pour conservation du frottis cervico-vaginal (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

## **5. Etude moléculaire :**

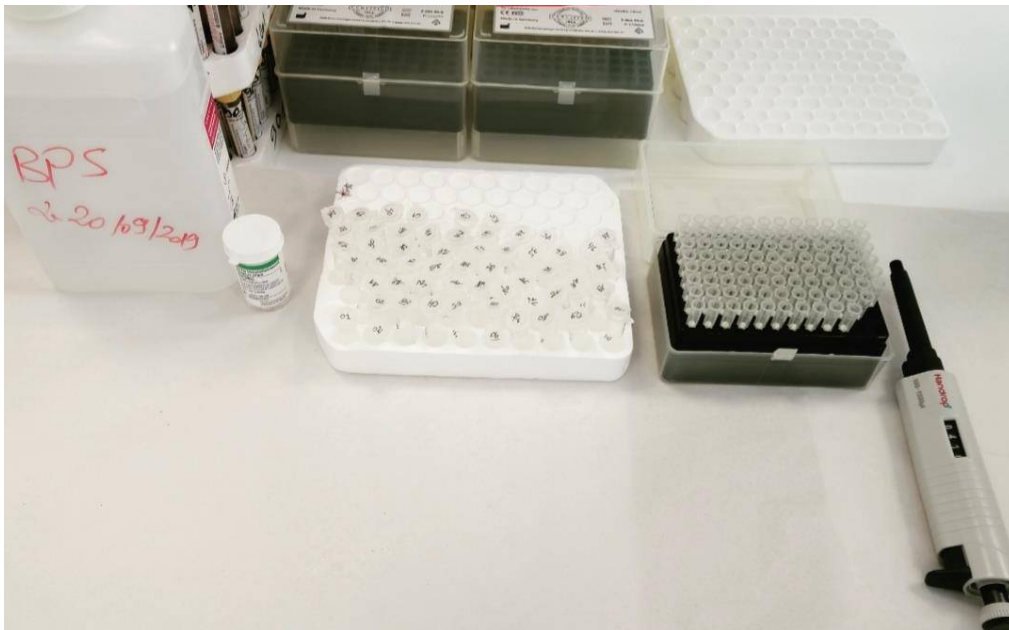
Réalisée au sein du laboratoire de Microbiologie de l'Hôpital Militaire Avicenne. L'étude se déroule en plusieurs étapes :

### **5.1. Prétraitement des FCV :**

➤ Dans des ependorff vides on met 200µl du liquide où on a conservé les cyto-brosses, on les centrifuge pendant une minute (2000 tr/min) puis on jette le surnageant.

➤ On rajoute 400µl du PBS, ensuite on les centrifuge la 2ème fois pendant une minute (2000 tr/min) puis on jette le surnageant. On rajoute 25µl du PBS, les échantillons sont ainsi préparés. ( figure 22,23)

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



**Figure 22: Préparation des échantillons (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**



**Figure 23: Centrifugation (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

## 5.2. Préparation du mix :

Le déroulement de cette étape est ainsi : (fig.24)

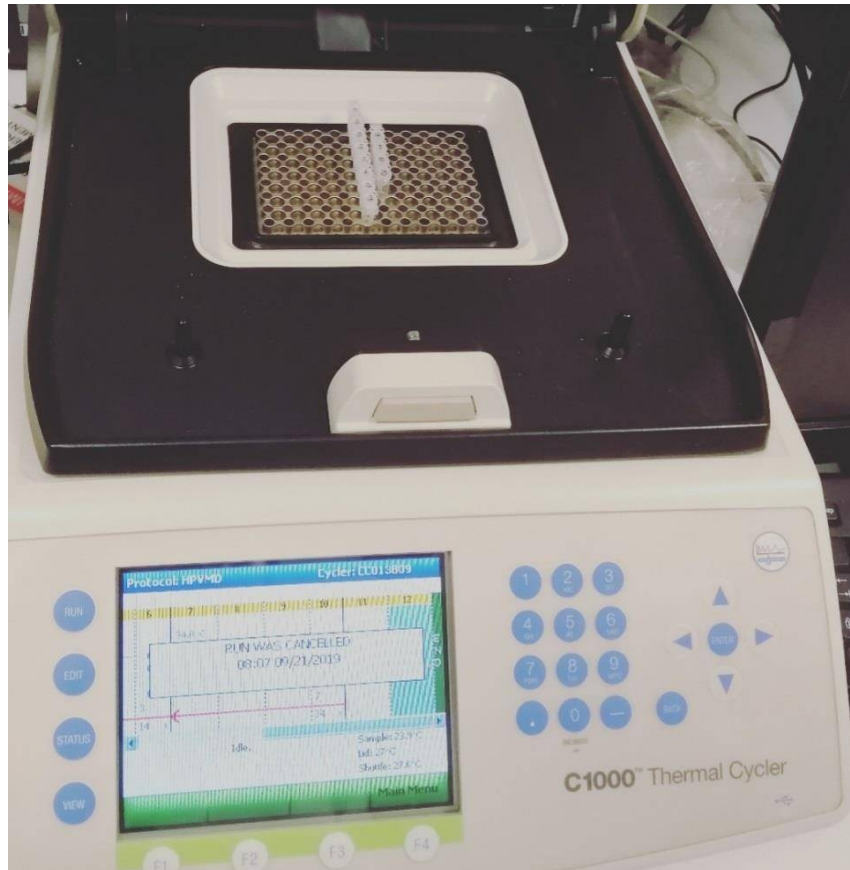
- Décongeler le mélange PCR multiplex ;
- Bien mélanger en retournant le flacon plusieurs fois ;
- Ajouter au flacon de mélange PCR le volume total d'ADN polymérase et de glycosylase d'ADN uracile ;
- Bien mélanger en retournant le flacon plusieurs fois ;
- Centrifuger pendant quelques secondes ;
- Distribuer des aliquotes de 36  $\mu$ l du nouveau mélange dans 24 tubes de PCR et conserver à -20 ° C.



**Figure 24: Sous la hotte, préparation du mix et les 24 tubes de PCR (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

### 5.3. Amplification par PCR multiplex en temps réel :

➤ On ajoute 4 µl de chaque échantillon au 36 µl du mix, puis on les place dans le système de PCR en temps réel CFX 96 et on lance le programme d'amplification (figure 25)



**Figure 25: Système de PCR en temps réel CFX 96 de BIORAD (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

**Tableau IV: Profil thermique d'amplification**

|                  |       |        |
|------------------|-------|--------|
| <b>1 Cycle</b>   | 25° C | 10 min |
| <b>1 Cycle</b>   | 94° C | 3 min  |
| <b>15 Cycles</b> | 94° C | 30 s   |
|                  | 42° C | 30 s   |
|                  | 72° C | 30 s   |
| <b>35 Cycles</b> | 94° C | 30 s   |
|                  | 60° C | 30 s   |
|                  | 72° C | 30 s   |
| <b>1 Cycle</b>   | 72° C | 5 min  |
|                  | 8° C  | ----   |

➤ On conserve 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 1-2 jours. Pour un stockage plus long, il est recommandé de conserver à -20 ° C.

#### **5.4. Incubation :**

➤ Dénaturation des produits de PCR en les chauffant à 95°C pendant 10 min dans un thermocycleur (figure 26), puis refroidissement sur de la glace pendant au moins 2 minutes.



**Figure 26: Incubation à 95°C pendant 10 min (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

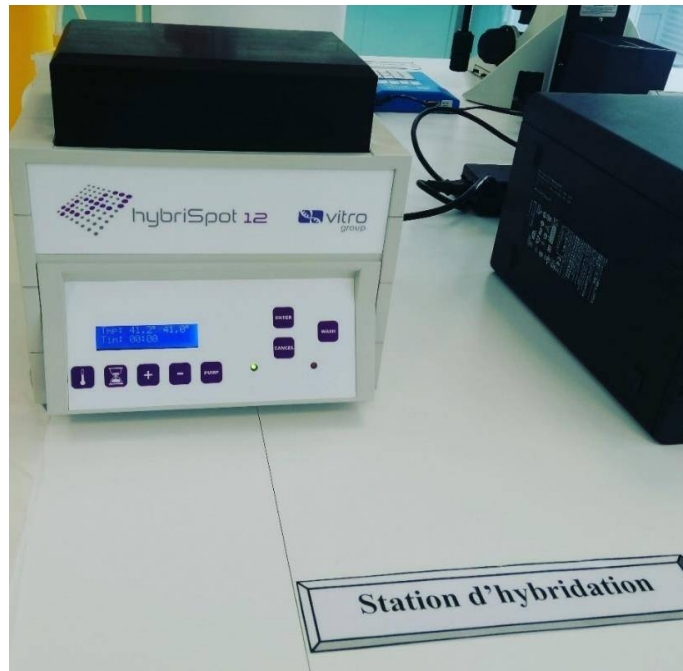
### 5.5. Hybridation : (figure : 27, 28, 29)

Se déroule en plusieurs étapes :

- 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.
- Régler la température de la chambre à 41 ° C. Distribuer 300 µl de réactif A préchauffé dans chaque puce, puis incubé à 41 ° C pendant 2 minutes.

- Retirer le réactif par le vide (appuyer sur la pompe).
- Mélanger 270  $\mu$ l de réactif A préchauffé et 30  $\mu$ l de chaque solution dénaturée du produit PCR.
- Distribuer dans la puce HPV.
- Incuber à 41 ° C pendant 8 min
- Retirer le réactif sous vide.
- Effectuer 3 lavages avec 300  $\mu$ l de réactif A préchauffé
- Régler la température de la chambre à 29 ° C.
- Distribuer 300  $\mu$ l 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  $\mu$ l de réactif C (streptavidine-alcaline Phosphatase) dans chaque puce.
- Incuber pendant 5 min à 29 ° C.
- Retirer le réactif sous vide.
- Régler la température de la chambre à 36 ° C.
- Effectuer 4 lavages avec 300  $\mu$ l de réactif D (tampon de lavage I).
- Préparer le volume requis de solution de développement E en mélangeant les réactifs E1 et E2.
- Lorsque la chambre atteint 36 ° C, verser 300  $\mu$ l de réactif E dans chaque puce. Incuber à 36 ° C pendant 8 min.
- Retirer le réactif par le vide.

- Effectuer 2 lavages avec 300  $\mu$ l de réactif F (tampon de lavage II) dans chaque puce.



**Figure 27: HybrisSpot 12 (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**



**Figure 28: Distribution des solutions dans les puces HPV (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

**Tableau V: 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             |



**Figure 29: Les différents réactifs utilisés (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**

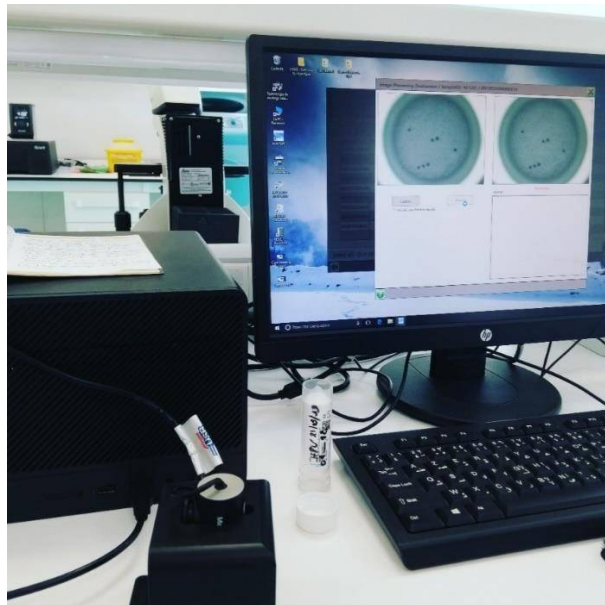
### 5.6. Lecture :

A l'aide d'une caméra connectée à un ordinateur, les images des puces HPV sont capturées et analysées. (fig. 30,31,32)

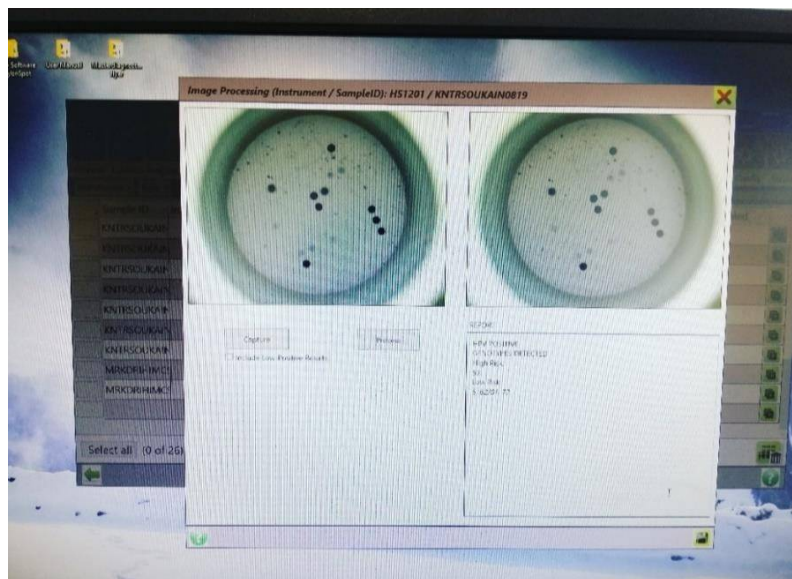
La puce HPV est conçue pour le criblage et le génotypage simultanés de 36 types d'HPV :

HPV à haut risque : 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82.

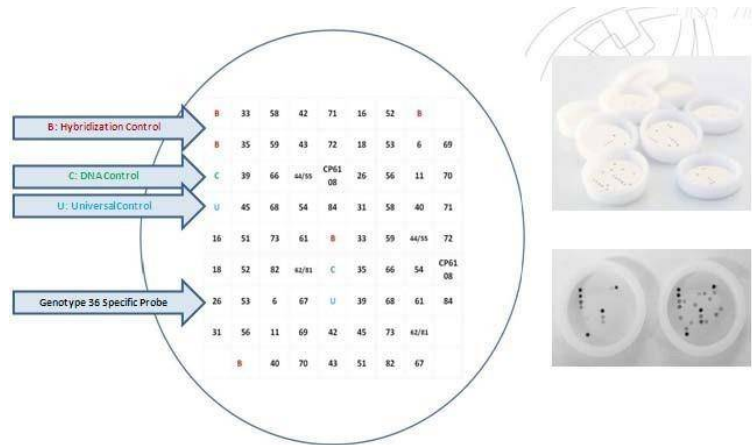
HPV à faible risque : 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 62, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 84 et 89.



**Figure 30: Système caméra-ordinateur (photo du service de Microbiologie de l'HMA)**



La figure suivante montre la répartition des spots dans la membrane de la puce HPV:



**Figure 32: Répartition des spots dans la puce HPV**

La puce HPV contient un contrôle de qualité qui garantit l'interprétation correcte des résultats. Toutes les membranes doivent être positives pour le contrôle d'hybridation (spot «B» dans la figure ci-dessus). Ce signal indique que l'hybridation a fonctionné correctement.

Un fragment de gène humain de ménage est co-amplifié pendant la PCR en tant que contrôle d'amplification interne (Spot "C"). Un signal positif indique que l'amplification a fonctionné efficacement et qu'il y avait suffisamment de matrice d'ADN dans l'échantillon clinique. Aucun signal détecté au point «C» pourrait indiquer des défaillances lors de l'amplification, un faible rendement en matrice d'ADN ou un matériel clinique insuffisant.

Les échantillons cliniques positifs pour l'infection à HPV auront un signal à l'endroit "B" (contrôle de l'hybridation), à l'endroit "C" (contrôle de la PCR), à l'endroit "U" (sonde HPV Universal) et dans la sonde de génotype HPV correspondante, tandis que les échantillons cliniques qui sont négatifs pour l'infection à HPV ne recevront des signaux qu'aux points «B» et «C».

Certains échantillons peuvent montrer une positivité pour le contrôle d'hybridation («B»), le contrôle PCR («C») et le contrôle HPV Universal («U»), mais pas pour toute sonde HPV spécifique, ce qui indique que l'échantillon est positif pour un génotype de HPV non inclus dans le panneau de détection de la puce HPV.

## **6. Modalités de recueil des données :**

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

## II. Résultats

### 1. Caractéristiques de la population étudiée :

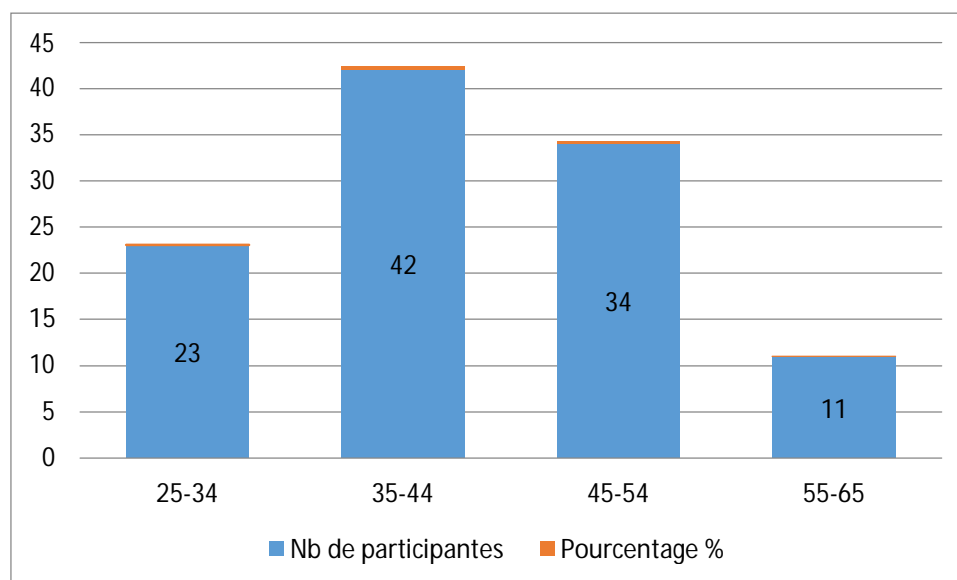
#### 1.1.L'âge:

L'âge des participantes dans notre étude était entre 25 et 65 ans. Leur moyenne d'âge était de 42 ans.

La majorité (38%) des participantes se situaient dans la tranche d'âge comprise entre 35 et 44 ans.

**Tableau VI: Répartition du nombre des participantes selon les tranches d'âges**

| Tranches d'âges | Nombre des participantes | Pourcentage % |
|-----------------|--------------------------|---------------|
| 25-34           | 23                       | 21%           |
| 35-44           | 42                       | 38%           |
| 45-54           | 34                       | 31%           |
| 55-65           | 11                       | 10%           |



**Figure 33: Répartition du nombre des participantes selon les tranches d'âges**

## 1.2. Niveau socio-économique :

56% des participantes appartiennent à un niveau socio-économique moyen.

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

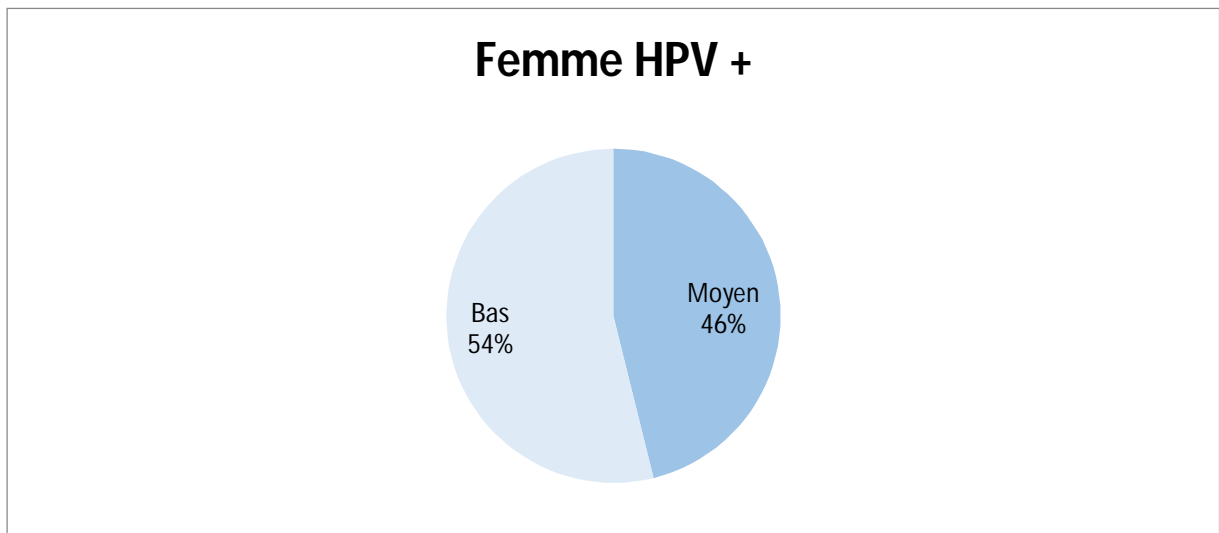
| Niveau socio-économique | Haut | Moyen | Bas |
|-------------------------|------|-------|-----|
| Nombre                  | 0%   | 56%   | 44% |

**Figure 34: Répartition des participantes selon leur niveau socio-économique**

En revanche, le taux des femmes HPV positif appartenant à un niveau socio-économique bas est relativement plus élevé (54%) que celui des femmes HPV positif de niveau socio-économique moyen (46%).(Tableau VIII, figure 35)

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

| Niveau socio-économique | Moyen  | Bas    |
|-------------------------|--------|--------|
| Femmes HPV +            | 6(46%) | 7(54%) |



**Figure 35: Répartition des participantes HPV+ selon leur niveau socio-économique**

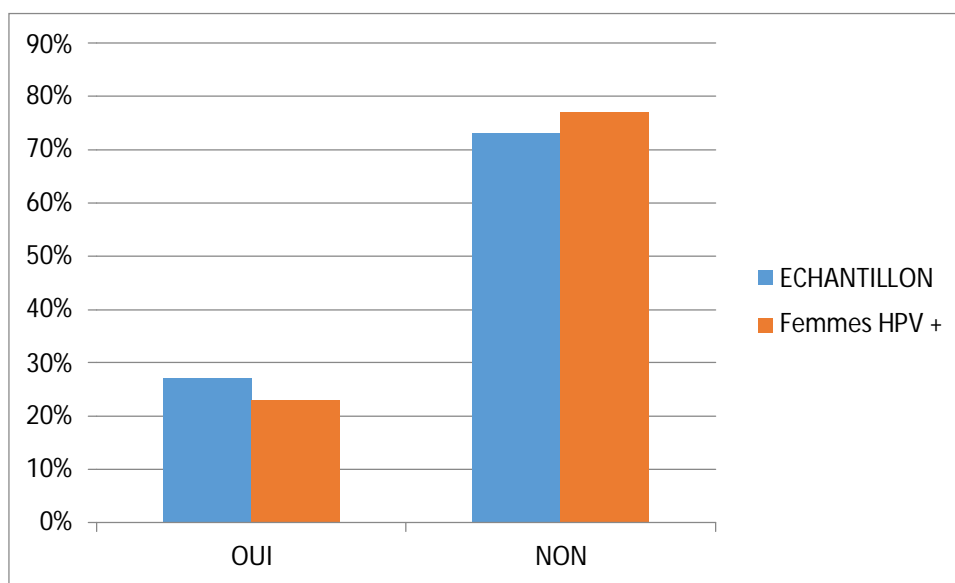
### 1.3 Contraception orale :

55 participantes n'utilisaient aucune méthode contraceptive, soit 50 % de notre échantillon. 30 patientes sont sous contraception orale, 2 sous contraception hormonale injectable, 23 patientes utilisaient des méthodes contraceptives locales.

Parmi les femmes HPV positif, 23 % seulement sont sous CO.

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

| CO           | OUI     | NON     | TOTAL     |
|--------------|---------|---------|-----------|
| ECHANTILLON  | 30(27%) | 80(73%) | 110(100%) |
| Femmes HPV + | 3(23%)  | 10(77%) | 13(100%)  |



**Figure 36: Répartition des participantes selon l'utilisation de la CO**

### 1.4 Parité :

Dans notre étude, 76 % des participantes avaient plus d'un enfant. Parmi les participantes HPV + :

- 54% de ces femmes ont deux enfants ou plus.
- 46% ont un enfant unique.

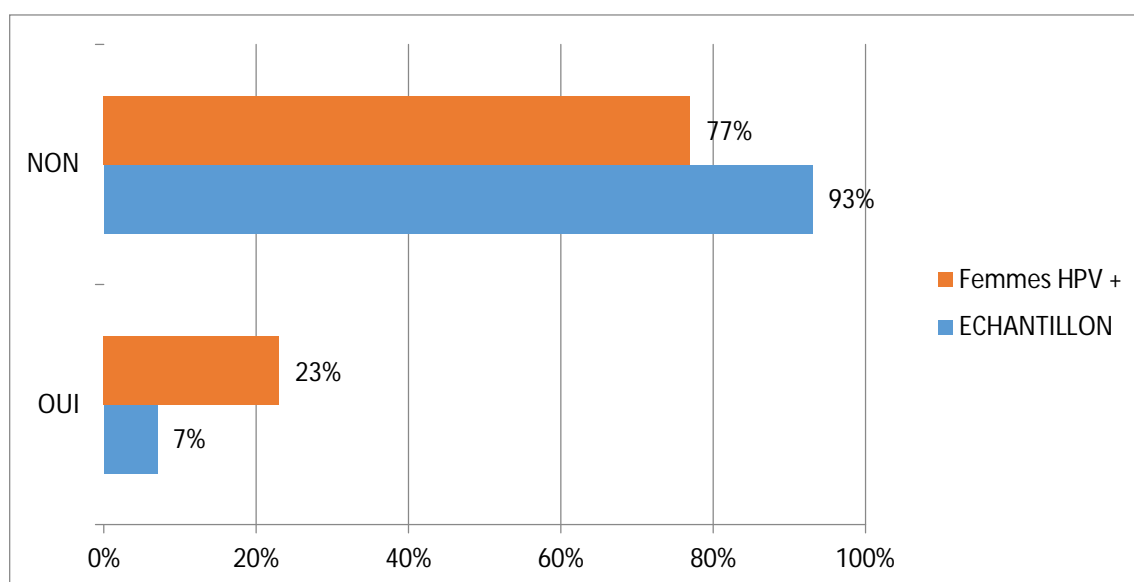
### 1.5 Tabac :

8 participantes parmi les 110 prélevées réclament être tabagiques.

3 participantes des femmes HPV positif réclament être tabagiques, soit 23%.

**Tableau X: Répartition des participantes selon le tabagisme**

| TABAC        | OUI    | NON      | TOTAL     |
|--------------|--------|----------|-----------|
| ECHANTILLON  | 8(7%)  | 102(93%) | 110(100%) |
| Femmes HPV + | 3(23%) | 10(77%)  | 13(100%)  |



**Figure 37: Répartition des participantes selon le tabagisme.**

## 1.6 Infection génitale :

Dans notre série étudiée, 34 % des participantes ont présenté des infections génitales, dont 70% parmi les femmes HPV+

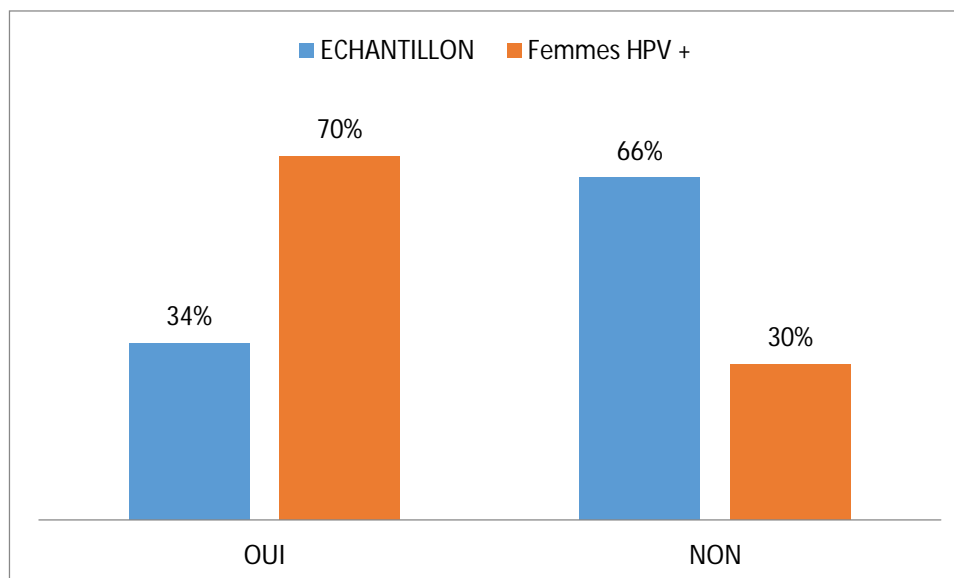


Figure 38: Répartition des participantes selon la présence d'infection génitale

## 1.7 Nombre de partenaires sexuels :

90 participantes dans notre étude réclament avoir un seul partenaire sexuel, soit 82% de l'échantillon.

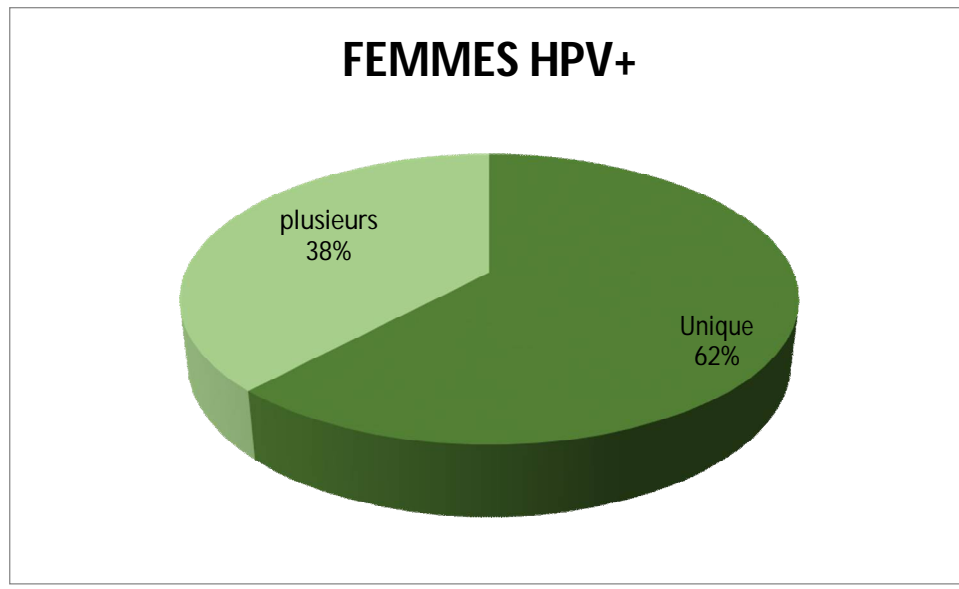
18 femmes ont déclaré avoir plusieurs partenaires sexuels, soit 25% de l'échantillon.

Deux femmes ont évoqué la multiplicité sexuelle de leur unique partenaire.

Parmi les participantes HPV+ on note : 5 femmes ayant plusieurs partenaires sexuels soit 38 %.

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

| Partenaires sexuels | Unique  | plusieurs | Unique ayant plusieurs partenaires |
|---------------------|---------|-----------|------------------------------------|
| ECHANTILLON         | 90(82%) | 18(27%)   | 2(3%)                              |
| FEMMES HPV+         | 8(62%)  | 5(38%)    | 0(0%)                              |



**Figure 39: Répartition des participantes HPV+ selon leur partenaires sexuels.**

### **1.8 Antécédents de cancer :**

Aucune participante à notre étude n'a présenté un ATCD du cancer du col soit personnel ou familial, et aucune patiente n'a présenté un ATCD de cancer gynécologique.

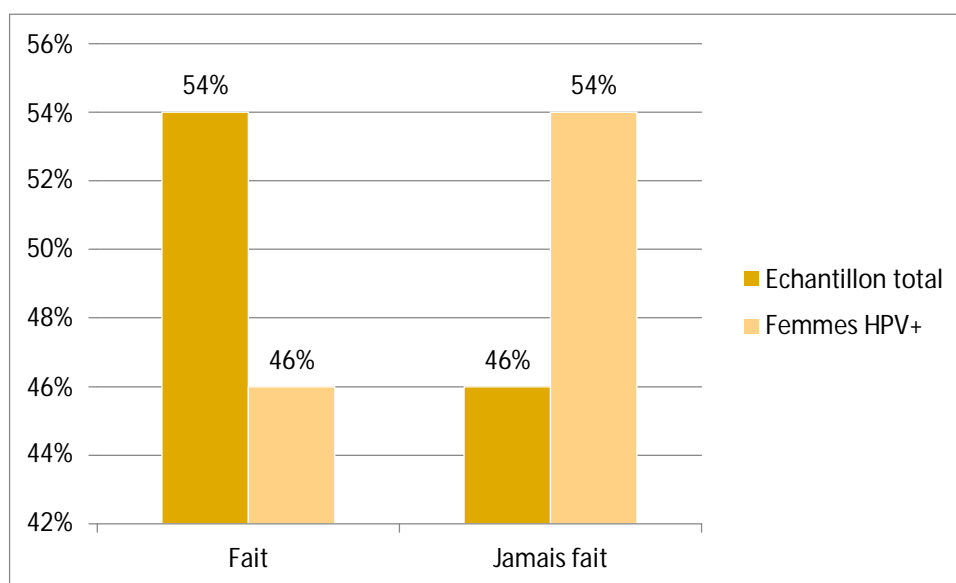
### **1.9 Dépistage du cancer du col de l'utérus :**

46% des participantes à notre étude n'ont jamais bénéficié d'un dépistage du cancer du col de l'utérus.

Parmi les femmes HPV+, 46% ont bénéficié antérieurement d'un test de dépistage.( Tableau XII, Fig.40)

**Tableau XII: Répartition selon le dépistage par FCV**

| FCV               | Fait    | Jamais fait |
|-------------------|---------|-------------|
| Echantillon total | 59(54%) | 51 (46%)    |
| Femmes HPV+       | 6(46%)  | 7 (54%)     |



**Figure 40: Répartition des participantes selon le dépistage antérieur d'HPV.**

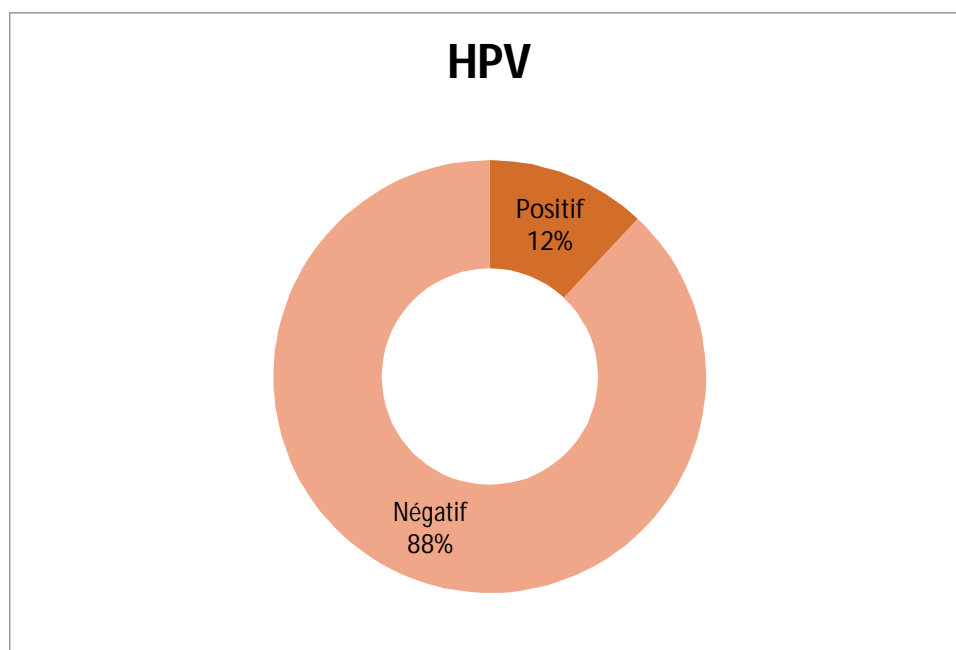
## 2. Résultats du génotypage :

### 2.1. Résultat global

Sur notre échantillon, 13 FCV ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 12%. (Tableau XIII / Figure 41).

**Tableau XIII: Répartition des résultats du typage**

|     | Positif   | Négatif   | Total       |
|-----|-----------|-----------|-------------|
| HPV | 13<br>12% | 97<br>88% | 110<br>100% |



**Figure 41: Répartition des résultats du typage**

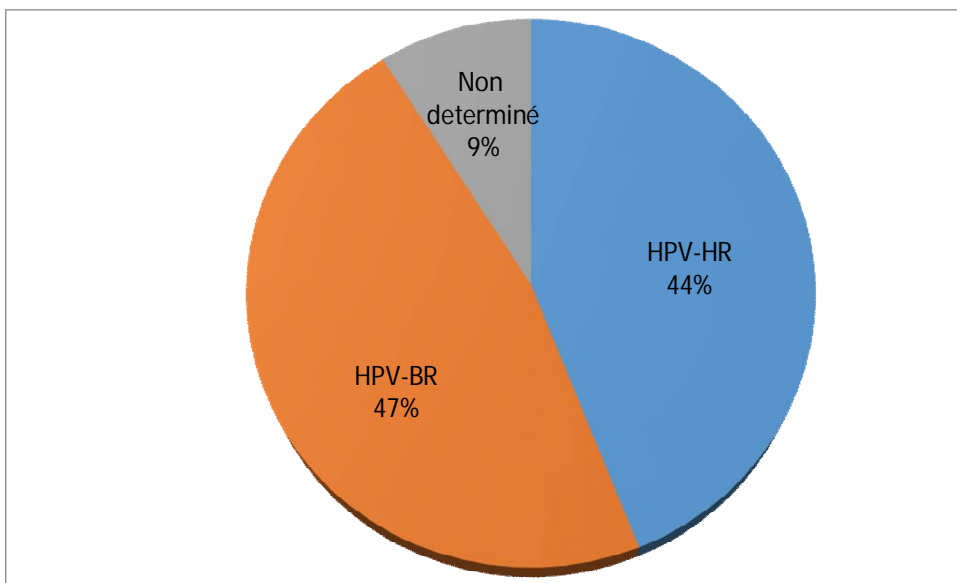
## 2.2. Répartition du papillomavirus humain selon le génotype :

Parmi les 13 HPV positifs, on a détecté les génotypes suivants :

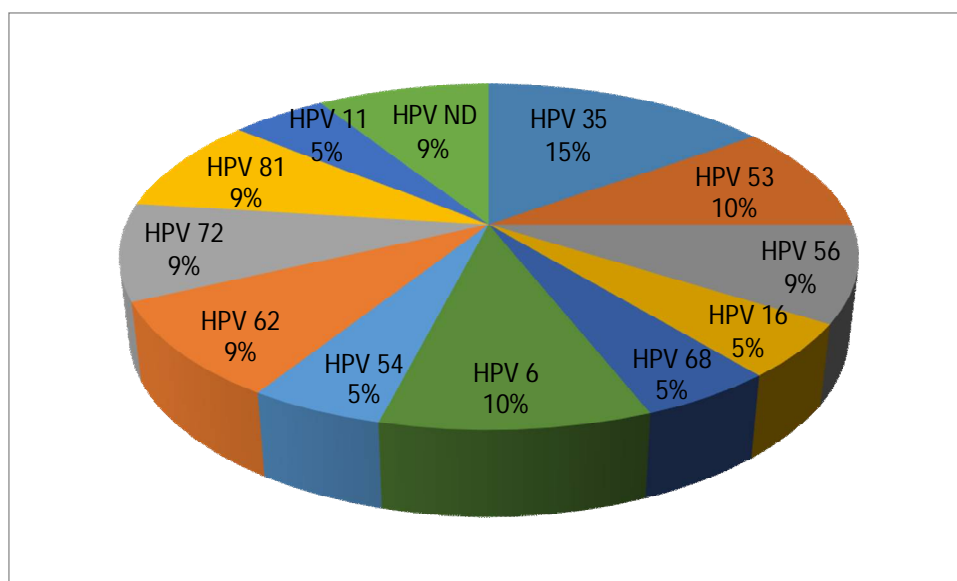
- HPV à haut risque : Génotype 35 (chez trois participantes)
  - Génotype 53 (chez deux participantes)
  - Génotype 56 (chez deux participantes)
  - Génotype 16 (chez une participante)
  - Génotype 68 (chez une participante)
- HPV à bas risque : il s'agit de l'HPV 6, 62, 81, 72, 11
- 2 HPV + étaient de génotypes non déterminés. (Non inclus dans les 36 génotypes détectables par la puce HPV)

**Tableau XIV: Les différents génotypes détectés**

| GENOTYPES HPV |     |    |    |    |        |    |    |    |    |    |               |
|---------------|-----|----|----|----|--------|----|----|----|----|----|---------------|
| HPV-HR        |     |    |    |    | HPV-BR |    |    |    |    |    | Non déterminé |
| 35            | 53  | 56 | 16 | 68 | 6      | 54 | 62 | 72 | 81 | 11 |               |
| 3             | 2   | 2  | 1  | 1  | 2      | 1  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2             |
| 15%           | 9 % | 9% | 5% | 5% | 9%     | 5% | 9% | 9% | 9% | 5% | 9%            |



**Figure 42: Répartition des HPV positifs**



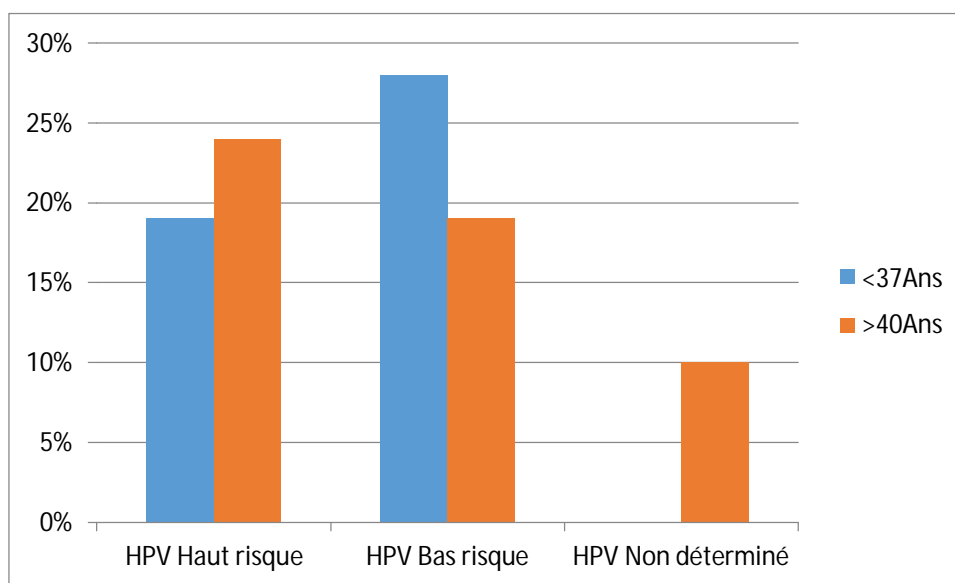
**Figure 43: Répartition des différents génotypes détectés de HPV**

### 2.3. Répartition des résultats du typage par tranche d'âge :

Le HPV haut risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est supérieur à 45ans, alors que le HPV bas risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est inférieur à 37ans. (Tableau XV/ Figure 44)

**Tableau XV: Répartition des HPV par tranche d'âge**

| Age               | <37Ans  | >40Ans  |
|-------------------|---------|---------|
| HPV Haut risque   | 4 (19%) | 5 (24%) |
| HPV Bas risque    | 6(28%)  | 4 (19%) |
| HPV Non déterminé | 0 (0%)  | 2(10%)  |



**Figure 44: Répartition des HPV par tranche d'âge**

### 3. Synthèse des résultats selon la présence des facteurs de risque :

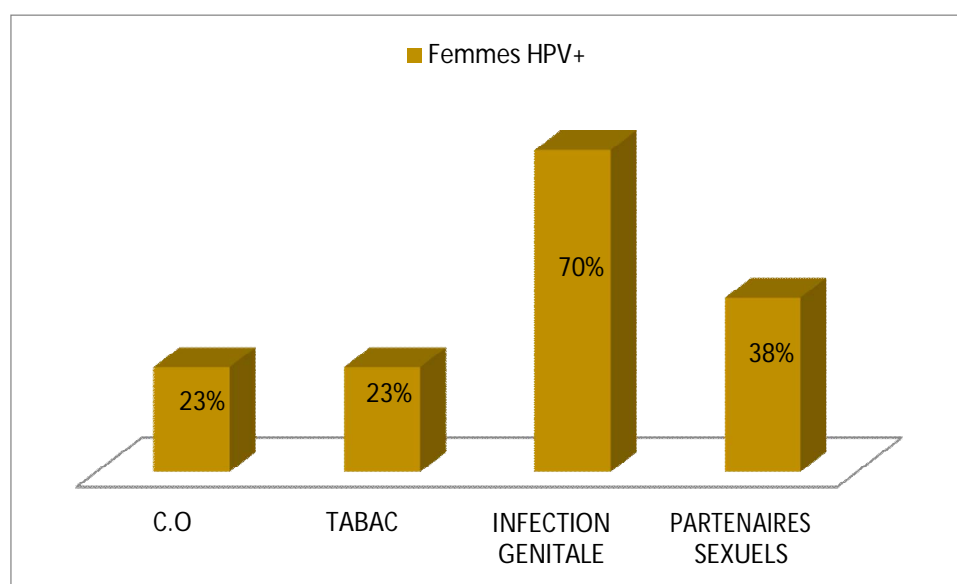
Les facteurs de risque étudiés sont : la contraception orale, le tabac, la présence d'infection génitale, et le nombre de partenaires sexuels.

Parmi les femmes HPV positif on note : (tableau XVI, figure 45)

- 23% seulement étaient sous contraception orale ;
- 23% des participantes réclament être tabagiques ;
- 70% présentaient des symptômes d'infection génitale au moment du prélèvement ;
- 38% des femmes ayant plusieurs partenaires sexuels.

**Tableau XVI: Présence de facteurs de risque pour les patientes HPV positif**

| FDR         | C.O | TABAC | INFECTION GENITALE | PARTENAIRES SEXUELS |
|-------------|-----|-------|--------------------|---------------------|
| Femmes HPV+ | 23% | 23%   | 70%                | 38%                 |



**Figure 45: Présence de facteurs de risque pour les patientes HPV positif.**

### **III. Discussion :**

#### **1. Caractéristiques de la population étudiée :**

##### **1.1.Age :**

La moyenne d'âge des participantes dans notre étude était de 42 ans avec des extrêmes d'Age allant de 25ans à 65ans. La tranche d'âge entre 35 et 44 ans est la plus représentée avec un pourcentage de 38% de la population étudiée.

Dans notre étude, le taux d'infection au HPV est relativement plus élevé chez les femmes ayant plus de 40ans (54%) statistiquement non significatif (p :0,36).

Ces résultats ne sont pas concordants avec ceux retrouvés dans les études de Kehinde et al, Tang et al , également les études de Monsonogo et al , Feiyan Xiang et al .

Dans l'étude de Kehinde et al, la moyenne d'âge des femmes était de 36.1 +/- 7.4ans. La fréquence de l'infection au HPV était plus élevée chez les femmes âgées de moins de 39 ans. [33]

Quant à la série étudiée par Tang et al, la moyenne d'âge des femmes était de 46.2 ans avec un taux d'infection HPV plus élevée chez les femmes âgées de moins de 40 ans. [34]

En France, dans l'étude de Monsonogo et al, la moyenne d'âge des femmes était de 37,1 ans, avec un taux d'infection HPV plus élevée chez les femmes âgées de moins de 34 ans. [35], et en Chine, dans l'étude de Feiyan Xiang et al, la moyenne d'âge des femmes était de 32,98+ / \_8ans avec un taux d'infection HPV plus élevée chez les femmes âgées de moins de 30 ans. [36]

**Tableau XVII: Infection à papillomavirus et âge**

| Série d'étude             | Notre étude | Kehinde et al | Tang et al | Monsonogo et al | Feiyan Xiang et al |
|---------------------------|-------------|---------------|------------|-----------------|--------------------|
| Pays                      | Maroc       | Nigeria       | Chine      | France          | Chine              |
| Moyenne d'âge (ans)       | 42,38+_8,6  | 36,1 +_ 7,4   | 46,2       | 37,1            | 32,98 +_8          |
| HPV + par rapport à l'âge | >40ans      | < 39 ans      | < 40 ans   | < 34 ans        | < 30 ans           |

Dans notre étude, le HPV à haut risque est plus fréquent chez les femmes de plus de 40 ans, ce constat peut être expliqué par le pouvoir du HPV-HR à persister dans l'épithélium cervical. [37]

### **1.2.Niveau socio-économique :**

Dans notre étude, 56% des femmes sont de niveau socio-économique moyen, pourtant, le taux d'infection au HPV était relativement plus élevé chez les femmes de bas niveau socio-économique (54%), ce qui laisse suggérer une association entre le niveau socio-économique et l'infection au HPV statistiquement non significative (p :0 ,3) .

Ces résultats rejoignent ceux de Y.T. Nejo et al (2018), ceux de Monia Ardhaoui et al. (2016), et ceux de Kennedy et al (2016) [38] [39] [45]

**Tableau XVIII: Infection à papillomavirus et statut social**

| Étude                     | % Positivité du HPV dans différentes catégories  |
|---------------------------|--|
| Notre étude               | Niveau socio-économique bas : sans emploi, analphabète 54%<br>Niveau socio-économique moyen: employé, niveau intellectuel 46%  |
| Y.T. Nejo et al (Nigeria) | Sans emploi 39%      p : 0,023<br>Employé 17%<br>Analphabètes 39%<br>Primaire 24%      p : 0,003<br>Secondaire 26%<br>Universitaire 12%<br>Faible revenu 29%<br>Revenu moyen 15%      p : 0,018<br>Haut revenu 15% |
| Kennedy et al (Nigeria)   | Analphabètes 25%<br>Primaire 50%<br>Secondaire 13%      p : 0,08<br>Universitaire 13%<br>Femmes aux foyer 38%<br>Inqualifiés 50%<br>Professionnels 13%   |
| Monia Arhdaoui et al      | Analphabètes 13%<br>Primaire 17%<br>Secondaire et universitaire 9%<br>Sans emploi 53%<br>Employés 47%  |

L'appartenance à une classe sociale défavorisée pourrait contribuer au risque d'avoir des IST tel le HPV. Ceci peut être dû à des pratiques sexuelles à haut risque, une mauvaise hygiène génitale, un niveau d'éducation faible, un manque de sensibilisation, une stigmatisation sociale et un accès limité au dépistage et aux soins médicaux. [42]

### 1.3. Papillomavirus et contraception orale :

55 participantes dans notre étude n'utilisaient aucune méthode contraceptive, soit 50 % de notre échantillon.

Parmi les femmes HPV positif, 23% seulement sont sous CO (p : 0,5). Il n'y a pas une corrélation statistiquement significative entre l'infection par HPV et l'utilisation des contraceptifs oraux. (Tableau XIX)

Ces résultats sont concordants avec ceux de Monia Ardhaoui et al (2016), et ceux de Barbara Simas Chagas et al (2015) [39] [43]

En contrepartie, selon une étude australienne, **Huilan Xu** et al (2018) suggère qu'il y a une forte association entre l'utilisation des contraceptifs hormonaux et la persistance des infections à l'HPV. [44]

**Tableau XIX: Contraception orale et infection à papillomavirus humain.**

| <b>Etude</b>               | <b>Contraception Orale Utilisée</b> | <b>Pas de Contraception Orale</b> |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Notre étude                | 23%                                 | 77%                               |
| Monia Arhdaoui et al       | 31%                                 | 69%                               |
| Barbara Simas Chagas et al | 27%                                 | 73%                               |

### 1.4. Parité :

Dans notre étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative par rapport au nombre d'enfants des participantes HPV +, 54% de ces femmes ont deux enfants ou plus. (p :0,051)

Ces résultats rejoignent ceux de **Y.T. Nejo** et al, et Baloch et al [38] [41]

Par contre Kennedy et al. (2016) a constaté que le risque d'infection au HPV était environ deux fois plus élevé chez les femmes ayant une parité plus élevée (>3) [45]

**Tableau XX: Infection à papillomavirus et parité.**

| <b>Etude</b>         | <b>% HPV par rapport aux nombres d'enfants</b> |      |
|----------------------|--|------|
| <b>Notre étude</b>   | <2 enfants                                     | 46%  |
|                      | >3 enfants                                     | 54%  |
| <b>Nejo et al</b>    | Nullipare                                      | 16%  |
|                      | 1 enfant                                       | 28%  |
|                      | 2 enfants                                      | 20%  |
|                      | >3 enfants                                     | 18%  |
| <b>Baloch et al</b>  | Primipare                                      | 41%  |
|                      | Multipare                                      | 59 % |
| <b>Kennedy et al</b> | Nullipare                                      | 0%   |
|                      | <2 enfants                                     | 13%  |
|                      | 3-4 enfants                                    | 25%  |
|                      | >5 enfants                                     | 63%  |

La parité est probablement un bon marqueur de l'environnement hormonal tout au long des années fertiles des femmes, ainsi qu'un marqueur des traumatismes cervicaux répétés prédisposant à l'infection. En outre, la grossesse induit chez la future mère un état d'immunotolérance et des changements hormonaux qui peuvent favoriser la persistance de l'infection virale HPV, et donc, augmenter le risque de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses<sup>[46]</sup>.

### 1.5. Tabac :

8 Participantes parmi les 110 prélevées réclament être tabagiques.

3 participantes des femmes HPV positif sont tabagiques, soit 23% ce qui conduit à établir un lien statistiquement non significatif entre le tabac et l'infection au HPV ( $p : 0,052$ ).

Cette proportion est proche de celle trouvée dans l'étude Tang et al (29%), et Monia Ardhaoui et al (30%).

D'un autre côté, l'étude Thakor et al (2015) n'a pas trouvé de lien associatif entre la consommation du tabac et l'infection HPV. [46]

Le tabac semble agir sur plusieurs niveaux : [44]

- Des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des nitrosamines spécifiques au tabac et ayant un potentiel carcinogène certain causent la dysplasie cervicale.
- Le tabac favorise la persistance de l'HPV avec une probabilité plus faible de disparition spontanée de HPV au niveau du col.
- Le tabac influe sur l'immunité cellulaire en causant une diminution significative des cellules de Langerhans qui jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire cellulaire au niveau cervical. Un dysfonctionnement de l'immunité qui aboutirait à la fois à diminuer la clairance cervicale et à favoriser la transformation néoplasique des cellules cervicales.

## 1.6. Papillomavirus et infection génitale :

Dans notre série étudiée, 70% des femmes HPV+ présentent une infection génitale ( $p : 0,04$ ), donc, il existe une corrélation statistiquement significative entre le taux du HPV et la présence d'infection génitale, ce qui rejoint l'étude de Nejo et al (2018) qui estiment que le taux d'infection par le HPV était relativement plus élevé chez les femmes présentant des infections génitales que chez celles qui n'en présentaient pas.

Tableau XXI: Répartition d'infection génitale dans l'échantillon

| Etude           | HPV Positif | HPV Négatif |
|-----------------|-------------|-------------|
| Notre étude     | 70%         | 30%         |
| Y.T. Nejo et al | 45%         | 40%         |

## 1.7. HPV et comportement sexuel :

Parmi les participantes HPV+ on note : 5 femmes ayant plusieurs partenaires sexuels soit 38%.

Cela laisse suggérer une corrélation entre la multiplicité des partenaires sexuels et le risque d'infection HPV, non significative statistiquement ( $p: 0,06$ ).

Ces résultats se rejoignent à ceux de Monia Ardhaoui et al (2015), Rosa Catarina et al (2016), Barbara Chagas et al (2015). [39] [40] [43]

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

| <b><u>Etude</u></b>                | <b><u>Nombre de partenaires sexuels</u></b> | <b><u>HPV+</u></b> |
|------------------------------------|---|--------------------|
| <b><u>Notre étude</u></b>          | >1  | <b><u>38%</u></b>  |
| <b><u>Rosa Catarina et al</u></b>  | >2  | <b><u>41%</u></b>  |
| <b><u>Barbara Chagas et al</u></b> | >2  | <b><u>48%</u></b>  |
| <b><u>Monia Ardhaoui et al</u></b> | >1  | <b><u>40%</u></b>  |

### **1.8. Dépistage :**

Dans notre étude , il n’y a pas de différence statistiquement significative entre les femmes dépistées antérieurement et les femmes n’ayant jamais été dépistées pour un cancer du col utérin. (p : 0,38)

Ces résultats ne sont pas concordants avec ceux retrouvés dans l’étude de **Y.T. Nejo** et al. [38] qui suggère que les femmes n’ayant jamais été dépistées pour un cancer du col utérin avaient une plus grande prépondérance d’infection par le HPV.

**Tableau XXIII: Dépistage et infection à papillomavirus**

| <b>Etude</b>          | <b>FCV fait antérieurement</b> | <b>FCV jamais fait</b> |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------|
| <b>Notre étude</b>    | <b>46%</b>                     | <b>54%</b>             |
| <b>Y.T.Nejo et al</b> | <b>14%</b>                     | <b>85%</b>             |

La sensibilité et la spécificité des tests de dépistage du col de l'utérus pour détecter des lésions CIN2/3 sont comme suit : [47]

**Tableau XXIV:Performance diagnostique des tests de dépistage**

| Test de Dépistage              | Sensibilité | Spécificité |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| FCV en dépistage primaire      | 70%         | 95%         |
| Test HPV en dépistage primaire | 94%         | 90%         |

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

## **2. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus:**

### **2.1.Répartition de l'HPV selon le degré de risque de cancer :**

Sur notre échantillon, 13 FCV ont un test HPV positif, soit un taux d'infection totale de 12%, dont 47% sont des génotypes à bas risque.

Ces résultats rejoignent ceux de Monia Adrhaoui et al en Tunisie (2016), qui ont mené une étude transversale de 391 cas, dévoilant une prévalence globale du HPV de 13%, avec un taux du HPV-BR à 49%. Ce taux d'infection HPV est aussi proche de celui trouvé dans l'étude de Monsonogo et al (2013) menée en France sur une population de femmes dépistées à Paris et qui était de 15%, avec un taux de HPV-BR à 40 %. [35] [39]

En revanche d'autres études ont trouvé une prépondérance des HPV-HR dans leur échantillon. En l'occurrence, l'étude de Feiyan Xiang et al en Chine (2018) qui ont réalisé une étude qui a intéressé 13 775 femmes sur une période de 2 ans. Le taux d'HPV était de 18% avec une supériorité des génotypes HPV-HR estimée à 79 % [36] .

**Tableau XXV: Fréquence des infections à papillomavirus humain**

| <b>Etude</b>         | <b>Pays /Ville</b> | <b>HPV +</b> | <b>HPV HR</b> |
|----------------------|--------------------|--------------|---------------|
| Notre etude          | Maroc/ Kenitra     | 12%          | 43%           |
| Monia Arhdaoui et al | Tunisie            | 13%          | 23%           |
| Monsonogo et al      | France/Paris       | 15%          | 40%           |
| Feiyan Xiang et al   | Chine / Wuhan      | 18%          | 79%           |

## **2.2. Répartition des génotypes selon les tranches d'âge :**

Dans notre étude, l'HPV à haut risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est supérieur à 37ans, alors que l'HPV à bas risque est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est inférieur à 37ans.

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

Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de Monsonogo et al et contrastent avec les résultats de Feiyan xiang et al. (Voir tableau XXVI)

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

| <b>Etude</b>    | <b>Pays / ville</b> | <b>% HPV-HR</b> | <b>Age</b> |
|-----------------|---------------------|-----------------|------------|
| Notre etude     | Maroc/ Kenitra      | 24%             | >37 ans    |
| Monsonogo et al | France/Paris        | 25%             | >35 ans    |
| Feiyan xiang    | Chine / Wuhan       | 21%             | <46 ans    |

### **2.3. Infection Unique/ Multiple :**

Dans notre étude, parmi les 13 femmes qui étaient positives à l'HPV, 54% ont présenté une seule infection à l'HPV et 31% ont été infectées par plus d'un type de l'HPV. Ceci concorde avec les résultats de l'étude de Louise de Brot et al (2017), qui ont retrouvé un taux d'infection HPV unique à 56 %. Une autre corrélation a été retrouvée dans l'étude de Monsonogo et al (2013) avec un taux d'infection unique à 62 %, et dans l'étude de Xiang et al avec un taux représentant 76% des HPV positif. [35] [36] [48]

Ce constat peut être expliqué par le fait que l'infection à l'HPV joue un rôle protecteur contre une nouvelle infection en provoquant une inflammation locale et donc une immunité active localement. [48]

Pourtant, dans l'étude de Barbara Chagas et al (2015), l'infection à plusieurs génotypes du HPV est plus fréquente, avec un taux de 60 %.

**Tableau XXVII: Fréquence des infections HPV uniques/multiples .**

| <b>Etude</b>         | <b>Pays / Ville</b> | <b>Infection Unique</b> | <b>Infection Multiple</b> |
|----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|
| Notre étude          | Maroc/Kenitra       | 54%                     | 31%                       |
| Louise de Brot et al | Brésil              | 55%                     | 45%                       |
| Feiyan Xiang et al   | Chine / Wuhan       | 76%                     | 25%                       |
| Monsonogo et al      | France/Paris        | 62%                     | 38%                       |
| Barbara Chagas et al | Brésil              | 40%                     | 60%                       |

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

#### **2.4.Génotypes les plus fréquents :**

Dans notre étude, on a détecté la présence de cinq génotypes HPV-HR : HPV35, HPV53 , HPV 56 , HPV 16, HPV 68 chez 9 participantes des 13 positives . Leurs taux étaient successivement de 15%, 9% ,9% , 5% , 5% .

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

Dans l'étude réalisée par Essaada et al (2015), qui a intéressé 232 femmes de la région de Souss-Massa-Daraa, le génotype 53 se trouve le plus fréquent après le HPV 16. [49]

Ces résultats concordent avec ceux de Monsonogo et al (2015) qui ont trouvé une prévalence du HPV 53 en 3ème rang après le génotype 16 et 51. [38]

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

| Etude                     | Pays / Ville               | HPV le plus Frequent | %    | Caractéristiques de l'échantillon                          |
|---------------------------|----------------------------|----------------------|------|--|
| Notre étude               | Maroc/Kenitra              | HPV 35               | 15%  | Participantés asymptomatiques non vaccinées                |
|                           |                            | HPV 53               | 9%   |  |
|                           |                            | HPV56                | 9%   |  |
|                           |                            | HPV 16               | 5%   |  |
|                           |                            | HPV 68               | 5%   |  |
| Gadelkarim<br>Ahmed et al | Yemen                      | HPV 31               | 6%   | Patientés atteintes d'un CCU                               |
|                           |                            | HPV 35               | 4%   |  |
| Monsonogo et al           | France/Paris               | HPV 16               | 3%   | Participantés asymptomatiques non vaccinées                |
|                           |                            | HPV 51               | 2.2% |  |
|                           |                            | HPV 53               | 2%   |  |
| Essada et al              | Maroc/Souss<br>Massa Daraa | HPV 16               | 6%   | Patientés référées pour une symptomatologie gynécologique. |
|                           |                            | HPV 53               | 4%   |  |

Cependant, il faut noter que plusieurs études ont trouvé une prévalence beaucoup moindre des HPV 35 et HPV 53 dans leurs échantillons (28,29,39,42), ce qui peut expliquer le fait que ces deux génotypes ne font pas partie de ceux ciblés par le vaccin nonavalent Gardasil9 utilisé actuellement. Ce constat nous renvoie vers la théorie de la répartition géographique de l'infection HPV : chaque région possède ses propres génotypes circulants.

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

#### ➤ Forces :

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

#### ➤ Limites :

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

#### **4. Recommandations :**

En fonction des informations fournies par notre étude, on peut tirer quelques recommandations :

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

## IV. Conclusion :

L'infection au Papillomavirus humain (HPV), est la plus commune des maladies sexuellement transmissibles.

Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par des génotypes oncogènes peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus.

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

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

Ce niveau de conscience est à renforcer davantage au Maroc avec implication de l'ensemble des professionnels de santé. Ce sont probablement eux qui permettraient d'inclure le plus grand nombre de patientes, en favorisant la communication, le déroulement et la coordination du suivi.

Notre étude prospective analytique, illustre une fréquence du papillomavirus estimée à 12% chez des patientes asymptomatiques où les génotypes 35, 53 et 56 sont prédominants en représentant 33% des HPV positifs.

La taille réduite de l'échantillon empêche toute corrélation statistiquement significative. En revanche, elle constituera la base d'une étude plus élargie sur le plan national pour réaliser une carte de répartition du HPV à l'échelle du royaume du Maroc, permettant ainsi l'introduction ultérieure d'un vaccin anti-HPV.



# *Annexes*



## Annexe 2 :

### فحص فيروس الورم الحليمي البشري بالمركز المرجعي للصحة الإيجابية بالقتيطرة

مذكرة لإعلام وأخذ موافقة المشاركات في البحث

رقم الملف :

إسم ونسب المشاركة :

سيدتي،

#### الهدف من الدراسة

أنت مدعوة للمشاركة في دراسة وبائية جزيئية و خلوية للمهبل وعنق الرحم الهدف منها هو ربط تواجد خلايا لانمطية مع النمط الجيني على مستوى عنق الرحم، وتقييم مدى فعالية اللقاح ضد فيروس الورم الحليمي البشري في الوقاية من سرطان عنق الرحم.

#### سيرورة الدراسة

في إطار هاته الدراسة، سيتم إجراء مسحة على مستوى عنق الرحم والمهبل من طرف الهيئة الطبية و ستتم معالجتها وتحليلها مما سيمكن من تحديد الأنماط الوراثية لفيروس الورم الحليمي البشري على مستوى عنق الرحم أثناء الحمل بالإضافة إلى وجود الخلايا اللانمطية. وتجب الإشارة إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة لن تترتب عليها أية تكلفة إضافية، حيث أن تكلفة أخذ العينات وتحليلها يتكافأ بها القائمون على الدراسة. كما لديكم كامل الحرية في الموافقة أو رفض المشاركة في هاته الدراسة.

التوقيع بالأحرف الأولى للمشاركة

التوقيع بالأحرف الأولى للمستفتي(ة)

من الممكن إرسال البيانات الشخصية التي يتم جمعها خلال هذه الدراسة وفقاً للسرية المهنية إلى ممثل الجهة الراعية للدراسة والسلطات الصحية بغرض التحقق من الامتثال. لهذا الغرض، سيتم نقل البيانات الطبية المتعلقة بك إلى راعي البحث أو الأشخاص أو الجمعيات التي تعمل نيابة عنه. وسيتم تحديد هذه البيانات برقم الكود و / أو الأحرف الأولى الخاصة بك.

أقر بأنني قد أبلغت من قبل الطبيب(ة)/القابلة ..... عن طبيعة وسيرورة هاته الدراسة، وأنه أتيحت لي كامل الفرص لطرح جميع الأسئلة ذات الصلة. رغم أنه لي كامل حريتي في رفض ذلك، إلا أنني أوافق على المشاركة في هاته الدراسة وفقاً للشروط الموضحة أعلاه.

إسم المشاركة : .....

الإمضاء : ..... التاريخ : .....

التاريخ :

الختم والتوقيع :



# *Résumés*

## Résumé

**Titre:** Génotypes du papillomavirus humain circulant chez les femmes de la région de Kenitra.

**Auteur:** Soukaina El MAAZOUZI.

**Mots Clés:** Papillomavirus humain, génotypage, cancer du col utérin, vaccination.

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

Dans ce travail, nous rapportons les résultats du génotypage de 110 frottis cervico-vaginaux réalisés au sein du centre de santé reproductive à Kenitra, l'étude moléculaire étant réalisée au sein du service de Microbiologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

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

La fréquence du papillomavirus est estimée à 12%, avec prédominance du HPV 35, HPV 53 et HPV 56 qui représentent 33% des HPV positifs. Le papillomavirus est plus fréquent chez les femmes dont l'âge est >40 ans, ayant un bas niveau socio-économique.

Le facteur de risque le plus retrouvé dans cette série est l'infection génitale, retrouvée chez 70% des participantes HPV positif. D'autres facteurs de risque étaient corrélés à un taux d'infection élevé, en l'occurrence, la multiplicité des partenaires sexuels et le tabagisme.

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

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

## Abstract

**Title:** The genotypes of HPV prevalent among women in the Kenitra region

**Author:** Soukaina EL MAAZOUZI

**Keywords:** Human papillomavirus, genotyping, cervical cancer, vaccination.

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

In this work, we report the results of the genotyping of 110 cervico-vaginal smears carried out at the Reproductive Health Centre in Kenitra. The molecular study being performed within the Microbiology-Virology Department of the Avicenne Military Hospital in Marrakech.

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

The prevalence of papillomavirus is estimated at 12%, highly represented by HPV 35, HPV 53 and HPV 56 representing 33% of positive HPV. Papillomavirus is more common among women > 40 years of age, with low socio-economic status. The most common risk factor found in this series is genital infection found in 70% of HPV-positive participants. Other risk factors were related to a high rate of infection, such as the multiplicity of sexual partners and smoking and genital infection.

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

## ملخص

**العنوان:** الأنماط الجينية لفيروس الورم الحلمي البشري المنتشرة لدى النساء في منطقة القنيطرة

**المؤلف:** سكيبة المعزوزي

**الكلمات الأساسية:** فيروس الورم الحلمي، سرطان عنق الرحم، التنميط الجيني، تلقيح.

يعد سرطان عنق الرحم على مستوى العالم مشكلة صحية عامة رئيسية تتسبب في وفاة 275000 شخص كل عام. يختلف معدل الإصابة به من بلد إلى آخر ويبقى أعلى بشكل ملحوظ في البلدان النامية حيث لا يزال الوصول إلى الرعاية محدوداً، وحيث لا تزال أهمية التطعيم ضد فيروس الورم الحلمي البشري والكشف المبكر غير معروفة.

في هذا العمل ، نُبلغ عن نتائج التنميط الجيني لـ 110 مسحة عنق الرحم المهبلية التي أُجريت في مركز الصحة الإنجابية في القنيطرة. الدراسة الجزيئية تم إجراؤها بقسم البكتيريا والفيروسات بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

والغرض من هذه الدراسة التحليلية هو تحديد الأنماط الجينية المتداولة من فيروس الورم الحلمي البشري في جهة القنيطرة عند النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 25 و 65 سنة.

ويقدر انتشار فيروس الورم الحلمي بنسبة 12 ٪، مع غلبة فيروس الورم الحلمي البشري 35، وفيروس الورم الحلمي البشري 53 و فيروس الورم الحلمي البشري 56 و التي تمثل 33 ٪ من فيروس الورم الحلمي البشري الإيجابي. فيروس الورم الحلمي أكثر شيوعاً بين النساء اللاتي تفوق أعمارهن 40 عاماً، ولديهن حالة اجتماعية اقتصادية ضعيفة.

أكثر عوامل الخطر شيوعاً الموجودة في هذه السلسلة هي الالتهابات التعفننية بنسبة 70٪،

كما تم تسجيل عوامل خطر أخرى كتعدد الشركاء الجنسيين والتدخين.

معظم المشاركات لم يسبق لهن القيام بأي فحص لعنق الرحم.

قدمت دراستنا قاعدة بيانات أولية، يجب أن يتم توسيعها على المستوى الوطني لتحديد الأنماط الوراثية الأكثر شيوعاً، من أجل تحديث تلقيح فيروس الورم الحلمي البشري في المغرب.



# *Références*

- [1] Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: Global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*. 2014;80:384–392. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.013.
- [2] Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011;22:2675–2686.
- [3] Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer*. 2017 Jul 22.
- [4] Nayir T, Okyay RA, Nazlican E, Yesilyurt H, Akbaba M, Ilhan B, Kemik A. Cervical cancer screening in an early diagnosis and screening center in mersin, Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:6909–6912.
- [5] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87–108. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2.
- [6] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168(2):123–37.

- [7] Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:347–56.
- [8] Lissouba P, Van de Perre P, Aubert B. Association of genital human papillomavirus infection with HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(5): 350.
- [9] Sabeena S, Bhat PV, Kamath V et al. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018;44:989-997
- [10] Feiyan Xiang, Qing Guan, Xinwen Liu et al. Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22581.
- [11] A.-A. Mariaggi, D. Descamps, C. Charpentier. Genetic diversity of human papillomavirus. *Journal des Anti-infectieux* (2017) 19, 125—133
- [12] Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J.* 2002 Sep 16;21(18):4754–62.
- [13] Monsonego J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer DL. 2006.
- [14] De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004 Jun 20;324(1):17–27.
- [15] Segondy M. Classification des papillomavirus (HPV). *Rev Francoph Lab.* 2008.

- [16] Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/110.
- [17] Monsonogo J. *Traité des infections et des pathologies génitales à papillomavirus*. Springer DL. 2007.
- [18] Aubin F, Mouglin C, Prétet J-L. *Papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale*. Editions médicales internationales DL. 2003.
- [19] Carcopino X, et al. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. *Presse Med*. (2015).
- [20] Sandrine Beaudin Christine Montixi Marianne Naspetti ; virus HPV, cancer et immunité.2016.
- [21] Mouglin C, Bernard B, Lab M. [Biology of papillomavirus infections. I. General characteristics]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1997 Dec;55(6):555–63.
- [22] Guy Cuminatto. Production du vaccin anti-HPV par la technique des VLP. *centre internationale de recherche en infectiologie* .2010.
- [23] François DENIS Sébastien HANTZ. Vaccination anti-HPV : Le point de vue du virologue. *La Lettre du Gynécologue* 2016.405.
- [24] H. Bretagne, V. Jooste , D. Guenat et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47:525-531.

- [25] Maud Veselic-Charvat, Klaas van der Ham, Anneke van DrielKulker The Bethesda System and Beyond. Atlas for cervical cytology in BD Surepath. Germany: BD Diagnostics, 2013:128.
- [26] Tumeurs du col utérin. Collège Français des Pathologistes. 2013
- [27] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Human papillomavirus and related diseases in the world report. 2019.
- [28] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
- [29] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Human papillomavirus and related diseases in France report. 2019.
- [30] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), Human papillomavirus and related diseases in Morocco report. 2019.
- [31] ALSC. 2011. Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus. Royaume du Maroc, ministère de la santé.
- [32] Alhamany, Z., M. El Mzibri, A. Kharbach, A. Malihy, R. Abouqal, H. Jaddi, A. Benomar, M. Attaleb, N. Lamalmi, and N. Cherradi. 2010. Prevalence of Human Papillomavirus Genotype among Moroccan Women during a Local Screening Program. *Journal of Infection in Developing Countries* 4 (11): 732–39.

- [33] Kehinde Sharafadeen Okunade et al. Prevalence and risk factors for genital high-risk human papillomavirus infection among women attending the out- patient clinics of a university teaching hospital in Lagos, Nigeria.PanAfrican Medical Journal.2017.
- [34] Tang et al. Epidémiologie et distribution génotypique de virus du papillome humain (VPH) dans le sud-ouest Chine: une étude transversale de cinq ans en femmes non vaccinées . Virology Journal .2017.14:84.
- [35] J. Monsonogo et al. Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implications pour le dépistage et la vaccination. Gynecologie-Obstétrique et Fertilité 41 (2013) 305–313 .
- [36] Feiyan Xiang, Qing Guan, Xinwen Liu et al.Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China.J Clin Lab Anal 2018;32:e22581.
- [37] Kim, J. W., S. H. Song, C. H. Jin, J. K. Lee, N. W. Lee, and K. W. Lee. Factors affecting the clearance of High– Risk Human Papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. The Journal of International Medical Research. 2012.40 (2): 486–96.
- [38] 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.

- [39] Monia Ardhaoui, Emna Ennaifer, Hajer Letaief et al Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia PLoS One. 2016;11:e0157432.
- [40] Rosa Catarino, Pierre Vassilakos et al. Risk factors associated with human papillomavirus prevalence and cervical neoplasia among Cameroonian women. *Cancer Epidemiology*. *Cancer Epidemiology* 40 (2016) 60–66 *Pan African Medical Journal* 2016;23:85.
- [41] Z.Baloch, T. Yuan, S. Yindi et al. 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.
- [42] Cheng, E.M.Y., P.M. Atkinson, and A.K. Shahani. 2011. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *International Journal of Health Geographics* .10: 51.
- [43] Barbara Simas Chagas et al. Association Study between Cervical Lesions and Single or Multiple Vaccine-Target and Non-Vaccine Target Human Papillomavirus (HPV) Types in Women from North eastern Brazil. *plos one*.2015. DOI:10.1371.
- [44] Huilan Xu, Sam Eggerb, Louiza S Velentzisz et al. 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.

- [45] 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.
- [46] Thakur, A., B. Gupta, A. Gupta, and R. Chauhan. 2015. Risk factors for cancer cervix among rural women of a hilly state: A case-control study. *Indian Journal of Public Health*. 59 (1): 45-8.
- [47] Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):259-65.
- [48] Louise de Brot et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix. *Cancer cytopathology*. 2016, 138-143.
- [49] Essaada BELGLAIAA. Génotypage moléculaire des papillomavirus humains chez des femmes à risque de cancer du col de l'utérus : Implication pour le dépistage et la prévention. UNIVERSITE IBN ZOHR AGADIR. 2015
- [50] Hussain Gadelkarim Ahmed et al. Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) subtypes 31,33,35,39 and 45 among Yemeni women with cervical cancer. *Infect Agent Cancer*. 2015; 10: 29.

# Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 376

سنة: 2020

# الأنماط الجينية لفيروس الورم الحلمي البشري المنتشرة لدى النساء في منطقة القنيطرة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف

السيدة سكيبة المعروزي

المزودة في 09 يونيو 1993 بمراكش

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: فيروس الورم الحلمي؛ سرطان عنق الرحم؛ التتميط الجيني؛  
تلقيح

### أعضاء لجنة التحكيم:

|      |   |
|------|---|
| رئيس | السيد سعد مراني<br>أستاذ في علم الفيروسات                     |
| مشرف | السيد سعيد الزوهير<br>أستاذ في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات |
| عضو  | السيدة عائشة خرباش<br>أستاذة في أمراض النساء والتوليد         |
| عضو  | السيد عبد القادر بلمكي<br>أستاذ في علم الدم البيولوجي         |