



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

Année 2019

Thèses N° 206

Prévalence et distribution génotypique du papillomavirus humain chez les femmes de la région Dakhla–Oued Eddahab

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/07/2019

PAR

Mr. Ribai Mouad El Majdoubi

Né le 03 décembre 1989 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Génotypage– Papillomavirus humain – Dakhla

JURY

Mr.	L. BOUKHANNI Professeur de Gynécologie– Obstétrique	PRESIDENT
Mr.	S. ZOUHAIR Professeur de Microbiologie–Virologie	RAPPORTEUR
Mme.	H.RAIS Professeur d'Anatomie pathologique	} JUGES
Mme.	N. TASSI Professeur de Maladies Infectieuses	



Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE
DES PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

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

ADMINISTRATION

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

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

AIT-SABImane	Pédiatrie	KISSANINajib	Neurologie
AKHDARINadia	Dermatologie	KOULALI IDRISIKhalid	Traumato- orthopédie
ALAOUIMustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KRATIKhadija	Gastro- entérologie
AMALSaid	Dermatologie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
AMINEMohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
AMROLamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUADInass	Néphrologie
ARSALANELamiaie	Microbiologie -Virologie	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKIHamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRIFatima	Psychiatrie	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BEN DRISSLaila	Cardiologie	MANSOURINadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENELKHAIA BENOMARRidouan	Chirurgie - générale	MOUFIDKamal	Urologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKILAbdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEBYoussef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISSYoussef	Chirurgiegénérale
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRADrissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUSMonir	Pédiatrie	NOURIHassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUMohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISIMariem	Radiologie
CHAFIKRachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIADMohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecineinterne
CHELLAKSaliha	Biochimie- chimie	QAMOUSSYoussef	Anésthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie

DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARINawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNIRachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTIImane	Rhumatologie	SARFIsmail	Urologie
EL BOUIHIMohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORANabila	Microbiologie - Virologie
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURYHanane	Traumato- orthopédie	TASSINoura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
EL HOUDZIJamila	Pédiatrie	ZAHLANEMouna	Médecine interne
EL KARIMISaloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROUKaram	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJSoumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMIMohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHABNisrine	Neurologie
BASRAOUIDounia	Radiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIRAhlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MEJDANEAbdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAIAbdeslam	Psychiatrie	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BENZAROUELDounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOATAicha	Pédiatrie	RADANoureddine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAISHanane	Anatomiepathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSIYoussef	Oto-Rhino - Laryngologie	ROCHDIYoussef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	SAJIAIHafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMATarik	Chirurgiepédiatrique
EL HAOUATIRachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSI SLITINENadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARIMina	Réanimationmédicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIBGhizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUISanaa	Pharmacologie
EL OMRANIAbdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILIWafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

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

			Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUEIAGLI NABIHFadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUKJawad	Neurologie
CHETTATIMariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMIAbdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DOUIREKFouzia	Anesthésie- réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL- AKHIRIMohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organnique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRIKarima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNIAwatif	Parasitologiemycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUIHamza	Anesthésie réanimation	WARDAKarima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDIYoussef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



DÉDICACES



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse... ✍

A mes très chers parents :

Fatiha et Abderrahim

Aucune dédicace, chers parents, ne pourrait exprimer l'affection et l'amour que je vous porte ! Vos sacrifices innombrables et votre dévouement furent pour moi la plus grande des motivations.

Merci de m'avoir inculqué ces belles valeurs qui sont aujourd'hui des principes. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime.

A ma très chère grand-mère Hnia

Qui m'a accompagné par ses prières, ses attentions particulières, sa douceur et son amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous prête longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

A mes très chers frères et sœurs :

Mosaab, Hamass, Nahid,

Rafah, Afnan,

Wassila

Al-hamdu-lillāh pour votre présence, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement. Vous êtes ce que s'offre de meilleur : des complices, des amis ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unisse pour toujours.

A mes très chers oncles et tantes :

Veillez accepter l'expression de ma gratitude et de mes sentiments de reconnaissance. Merci pour votre soutien. Merci pour votre encouragement.

A mes très chers amis et collègues :

Vous êtes ma seconde famille. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté et je vous souhaite le meilleur dans la vie. Avec tout mon respect et toute mon affection.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

À tous ceux qui ont la pénible intention d'aider, de soulager et de diminuer les souffrances.

A Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAHCEN BOUKHANNI

Professeur de gynécologie-obstétrique, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse. Merci pour le temps que vous nous avez accordé malgré vos nombreuses responsabilités. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession.

Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre thèse.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAID ZOUHAIR

Professeur de Microbiologie-Virologie, chef de service de bactériologie-Virologie et de biologie moléculaire à l'HMA de Marrakech

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans votre aide et votre encadrement exceptionnel avec autant de simplicité que de sympathie. Votre patience, rigueur et disponibilité durant la préparation de ce mémoire furent très chères à mon cœur.

Vos qualités humaines, exemplaires, vos compétences et votre dévouement font de vous un exemple à suivre par vos étudiants.

J'espère être digne de la confiance que vous m'avez accordée et vous prie, cher Maître, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Pr. HANANERAI

Professeur d'anatomie pathologique, chef de service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech

Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.

Permettez-moi, chère maître de vous exprimer mon profond respect et ma haute considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Pr. NOURATASSI

Professeur de Maladies infectieuses, chef de service de maladies infectieuses du CHU Mohammed VI Marrakech

Je suis particulièrement touché par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de la grande estime que je porte à votre personne.

Permettez nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE Pr. BOUKHANNI LAHCEN

ET A Dr. BARKIA AZIZ

Par la réalisation des prélèvements cervicaux pour le test HPV au niveau des centres de santé de la région Dakhla-Oued Eddahab, vous avez grandement contribué à ce travail de thèse et je vous en remercie.

A NOTRE MAITRE

Pr. AHL AMBASSIR

*Professeur de gynécologie-obstétrique
CHU Mohammed VI Marrakech*

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre thèse. Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Cet honneur me touche beaucoup et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

Veillez trouver dans ce travail, chère professeur, les marques de notre profonde gratitude et l'expression de notre profond respect.

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements,

*À l'ensemble des enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie
de Marrakech,*

Et à toute personne qui, de près ou de loin, a contribué à la réalisation de ce travail.

A Mr. FOUKOUS TAOUFIK ET Mme. EDDEBARH BOUCHRA
Merci pour votre accueil, votre collaboration et vos efforts fournis à la
réalisation de ce travail. Et à travers vous, j'aimerais remercier tout le
personnel du laboratoire de microbiologie de l'HMA ; Merci de m'avoir
accueilli avec tant de gentillesse.

A Mme. Fatima AIT EL HADJ

Merci pour le partage de votre travail, qui ma beaucoup faciliter la tâche.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



Liste des tableaux

<u>Tableau I</u>	: Réactifs et volumes pour la préparation de la réaction PCR	11
<u>Tableau II</u>	: Profil thermique de la PCR	12
<u>Tableau III</u>	: Volumes de réactifs E3 et E2 à mélanger dans le flacon E en fonction du nombre d'échantillons à traiter.	16
<u>Tableau IV</u>	: Protocole d'hybridation	18
<u>Tableau V</u>	: Caractéristiques de l'âge dans les deux échantillons : Marrakech et Dakhla	23
<u>Tableau VI</u>	: Répartition du nombre total des patientes selon les tranches d'âge	23
<u>Tableau VII</u>	: Répartition des patientes selon le niveau socio-économique	24
<u>Tableau VIII</u>	: Répartition des patientes selon le niveau socio-économique et l'infection HPV	25
<u>Tableau IX</u>	: Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO et l'infection HPV	26
<u>Tableau X</u>	: Répartition des patientes de l'échantillon de Marrakech selon le tabagisme et l'infection HPV	27
<u>Tableau XI</u>	: Répartition des patientes de Dakhla selon l'ATCD familial de cancer du col et l'infection HPV	28
<u>Tableau XII</u>	: Répartition des patientes selon parité et l'infection HPV	29
<u>Tableau XIII</u>	: Tableau de contingence : nombre de partenaires et Infection HPV	30
<u>Tableau XIV</u>	: Tableau de contingence : Age de début de l'activité sexuelle et Infection HPV	31
<u>Tableau XV</u>	: Répartition des patientes selon la réalisation antérieure d'un test de dépistage du cancer du col	33
<u>Tableau XVI</u>	: Répartition des patientes selon l'ATCD d'infection sexuellement transmissible	33
<u>Tableau XVII</u>	: Répartition des patientes selon l'ATCD d'infection mycosique génitale non ST	34
<u>Tableau XVIII</u>	: Distributions et OR bruts des variables étudiées	35
<u>Tableau XIX</u>	: Rapports des cotes ajustés de Marrakech et Dakhla	36
<u>Tableau XX</u>	: Odds ratios ajustés pour l'âge (Mantel-Haenszel)	37
<u>Tableau XXI</u>	: Odds ratios ajustés aux différents variables étudiées	38

<u>Tableau XXII</u>	: Résultat du modèle de la régression logistique	39
<u>Tableau XXIII</u>	: Répartition des différents génotypes des HPV	42
<u>Tableau XXIV</u>	: Distribution des patientes HPV positives en fonction des FdR étudiés	44
<u>Tableau XXV</u>	: Facteurs de risque d'infection HPV et de cancer du col utérin	54
<u>Tableau XXVI</u>	: Infection HPV et âge	56
<u>Tableau XXVII</u>	: Les facteurs de risque établis en rapports avec le comportement sexuel	59
<u>TableauXXVIII</u>	: Nombre de partenaires et infection HPV (Rong Zhang et al)	59
<u>Tableau XXIX</u>	: Méthodes contraceptives et infection HPV (Rong Zhang et al)	60
<u>Tableau XXX</u>	: Parité et infection HPV (Rong Zhang et al)	61
<u>Tableau XXXI</u>	: Tabagisme et infection HPV(Rong Zhang et al)	62
<u>TableauXXXII</u>	: Revenu et infection HPV (Rong Zhang et al)	63
<u>TableauXXXIII</u>	: Niveau éducatif et infection HPV (Rong Zhang et al)	63
<u>TableauXXXIV</u>	: Tableau de contingence : infection HPV et nombre de partenaires	76
<u>TableauXXXV</u>	: Résultats d'infection HPV et nombre de partenaires stratifiés par groupes d'âge	77
<u>TableauXXXVI</u>	: Quelques valeurs sur les échelles des : probabilités, différences logit et rapports de cotes	79

Liste des figures

Figure 1	: Cytobrosse, flacon avec le milieu liquide et cytobrosse au contact du col utérin	06
Figure 2	: Amplification simultanée de nombreux génotypes du HPV et du gène de la β -globine, avec amorces biotinylées	07
Figure 3	: Hybridation inverse des amplicons biotinylés avec les sondes spécifiques immobilisées	08
Figure 4	: Précipité violet résultat de la réaction chromogénique	08
Figure 5	: Schématisation de l'ensemble des réactions chromogènes	09
Figure 6	: Schémade lapréparation des échantillons pour la PCR	10
Figure 7	: Réalisation du mélange pour la PCR multiplex sous la hotte.	11
Figure 8	: Placement des tubes de PCR préparés dans le thermocycleur pour amplification de l'ADN	13
Figure 9	: MODE OPÉRATOIRE global pour la réalisation de la PCR-multiplex HPV	14
Figure 10	: Différents réactifs utilisés en hybridation	15
Figure 11	: Hybrispot 12 semi-automatique avec les 12 puces HPV mises en place	16
Figure 12	: Système camera lié à l'ordinateur et la carte génotypique de la puce	19
Figure 13	: Exemple de lecture automatique d'une puce positive	19
Figure 14	: Répartition des participantes selon l'âge	22
Figure 15	: Représentation des tranches d'âge au sein de l'échantillon	23
Figure 16	: Prévalence de l'infection HPV selon les tranches d'âge	24
Figure 17	: Répartition des patientes en pourcentage selon le niveau socio-économique	25
Figure 18	: Prévalence de l'infection HPV selon le niveau socio-économique	25
Figure 19	: Prévalence de l'infection HPV selon la méthode contraceptive	26
Figure 20	: Prévalence de l'infection HPV au niveau de l'échantillon de Dakhla selon la présence ou non d'un ATCD familial de cancer du col	28
Figure 21	: Répartition des patientes de l'échantillon selon la parité	29
Figure 22	: Répartition des patientes HPV positives selon la parité	30
Figure 23	: Prévalence de l'infection HPV dans les trois sous groupes de l'échantillon 1,2 et ≥ 3 partenaires	31

<u>Figure 24</u>	: Répartition des participantes selon l'âge du début de l'activité sexuelle	32
<u>Figure 25</u>	: Distribution des patientes HPV positives selon l'âge du début de l'activité sexuelle	32
<u>Figure 26</u>	: Prévalence de l'infection HPV dans l'échantillon	40
<u>Figure 27</u>	: Répartition des patientes HPV positives selon : haut risque et bas risque	41
<u>Figure 28</u>	: Prévalence et répartition haut et bas risque des tests positifs	41
<u>Figure 29</u>	: Répartition des différents génotypes HPV détectés	43
<u>Figure 30</u>	: Arbre phylogénétique bayésien basé sur la partie L1 du génome des HPV	48
<u>Figure 31</u>	: Structure génomique et carte transcriptionnelle de HPV16	49
<u>Figure 32</u>	: Histoire naturelle de l'infection par HPV et du cancer du col de l'utérus	50
<u>Figure 33</u>	: Histoire naturelle histologique de l'infection cervicale par HPV	50
<u>Figure 34</u>	: Test HPV et recommandations du dépistage du cancer du col aux Etats-Unis	52
<u>Figure 35</u>	: Prévalence de l'infection HPV en fonction de l'âge et les déterminants de la forme de la courbe	55
<u>Figure 36</u>	: Distribution de la population féminine marocaine par tranche d'âge, en milliers (2018)	57
<u>Figure 37</u>	: Forme en double pic de la prévalence de l'infection HPV selon les tranches d'âge dans notre échantillon	57
<u>Figure 38</u>	: Prévalence du HPV et intervalles de confiance de 95% (zones ombrées) par région et par âge	58
<u>Figure 39</u>	: Estimations ajustées de la prévalence du HPV par région géographique et de la prévalence spécifique à une étude par pays	65
<u>Figure 40</u>	: Distribution génotypique du HPV	67
<u>Figure 41</u>	: fréquence des génotypes HPV : comparaison de notre étude et des échantillons africains	68
<u>Figure 42</u>	: Prévalence des génotypes de HPV : notre étude et par continent	69
<u>Figure 43</u>	: Fonction et échelle logit	78
<u>Figure 44</u>	: Echelle odds	79



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASCCP	: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
BR	: Bas risque
CCU	: Cancer du col utérin
CIN	: Cervical intraepithelial neoplasia
CO	: Contraception orale
FCU	: Frottis cervico-utérin
FDR	: Facteur de risque
HPV	: Papillomavirus humain
HR	: Haut risque
HR-HPV	: Papillomavirus humain haut risque
IST	: Infection sexuellement transmissible
LBC	: Cytologie en milieu liquide
LCR	: Long Control Region/ région de régulation non codante
LR-HPV	: Papillomavirus humain bas risque
NSE	: Niveau socioéconomique
OR	: Odds Ratio/ Rapport des cotes
ORa	: Adjusted Odds Ratio/ Rapport des cotes ajusté
ORF	: Open Reading Frame/ cadre ouvert de lecture
pA	: Polyadénylation
Pb	: Paire de base
PBS	: Phosphate Buffered Saline/ Tampon phosphate salin
PCR	: Réaction en chaîne de la polymérase
URR	: Upstream Regulatory Region/ région régulatrice en amont
USPSTF	: US Preventive Services Task Force
VIH	: Virus d'immunodéficience humain



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET METHODES	03
<i>I.</i> Type et cadre d'étude	04
<i>II.</i> Population étudiée	04
<i>III.</i> Phase pré-analytique	05
<i>IV.</i> Réalisation des frottis cervico-utérins :	05
<i>1.</i> Conditions préalables	05
<i>2.</i> Technique	05
<i>V.</i> Etude moléculaire	07
<i>1.</i> Base moléculaire du génotypage	07
<i>2.</i> Mode opératoire du génotypage	10
<i>a.</i> Préparation des échantillons	10
<i>b.</i> La PCR multiplex	11
<i>c.</i> Hybridation inverse	15
<i>d.</i> La lecture	19
<i>VI.</i> Modalités de recueil des données	20
RESULTATS	21
<i>I.</i> Caractéristiques de la population étudiée en relation avec l'infection HPV:	22
<i>1.</i> L'Age	22
<i>2.</i> Le niveau socio économique	24
<i>3.</i> La contraception orale	26
<i>4.</i> Le Tabac	27
<i>5.</i> Les antécédents de cancer	27
<i>6.</i> La Parité	29

7.	Le nombre de partenaires	30
8.	L'Age de début de l'activité sexuelle	31
9.	Le frottis cervico-utérin	33
10.	Les Infections : sexuellement transmissible et mycosique	33
11.	L'immunodépression	34
//.	Résultats du génotypage viral :	40
1.	Prévalence de l'infection HPV	40
2.	Répartition des différents génotypes du HPV	40
3.	Caractéristiques des patientes HPV positives	44
	DISCUSSION	45
	GENERALITES	46
	DISCUSSION DE NOS RESULTATS	53
/.	Les facteurs de risque de l'infection HPV	54
//.	Les caractéristiques de la population étudiée et l'infection HPV	55
1.	L'âge	55
2.	Le comportement sexuel	59
3.	La contraception orale	59
4.	La Parité	61
5.	Le Tabac	61
6.	Le niveau socio économique	62
///.	Caractéristiques de l'infection à papillomavirus :	64
1.	Fréquence de l'infection	64
2.	Génotypage	66
IV.	Les limites de l'étude	70

CONCLUSION	71
ANNEXES	73
ANNEXE1	74
ANNEXE2	75
ANNEXE3	76
RESUMES	80
BIBLIOGRAPHIE	84



INTRODUCTION



Le cancer du col utérin est la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes du monde entier (la deuxième chez les femmes âgées de 15 à 44 ans), avec environ 570000 nouveaux cas et 311000 nouveaux décès en 2018. L'Asie regroupe la grande majorité des cas de cancer du col utérin et des décès, suivie de l'Afrique (99 000 nouveaux cas et 60 000 décès)(1). Au Maroc, il s'agit du deuxième cancer de la femme, les taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge ont été estimés en 2012 à 14,3 et 7 sur 100 000, respectivement(2).

Le principal facteur de risque du cancer du col est l'infection à papillomavirus humain (HPV) à haut risque oncogène (HPV 16,18, 45, 33, 31, 52, 58,35,59, 56, 51, 39, 68, 73, 82, 66,53, 26). Cette infection, très fréquente, est le plus souvent transitoire sans aucune conséquence clinique (clairance virale). Seule la persistance de l'infection à HPV expose au risque de développer une lésion intraépithéliale cervicale (LIE), qui conserve un potentiel de régression spontanée d'autant plus marqué que la LIE est de faible sévérité, pouvant progresser vers un cancer du col. Cette évolution qui passe par la persistance de l'infection HPV et les lésions précancéreuses avant l'invasion fait intervenir de nombreux autres cofacteurs.(3)

Le long délai entre l'infection et le cancer a rendu possible un dépistage efficace du cancer du col utérin. Une femme subissant un dépistage du cancer du col, entre 30 et 40 ans, verrait son risque de développer le cancer du col de l'utérus réduit de 25 à 36%(4). À l'heure actuelle, il existe trois vaccins anti-HPV qui sont très sûrs et très efficaces pour prévenir les infections à HPV.

Même s'il s'agit du seul cancer presque totalement évitable grâce à un dépistage régulier et donc à un traitement précoce, et malgré les ressources considérables consacrées à sa prévention, le cancer du col de l'utérus reste la deuxième cause de décès par cancer aux pays en voie de développement.

Par ailleurs, la connaissance épidémiologique de la distribution de l'infection à HPV dans la population générale, orientant tout programme de prévention, est primordiale. Un manque important des données épidémiologiques de l'infection HPV en Afrique du nord a été réclamé par plusieurs épidémiologistes(5)(30)(45). Pour ces raisons, notre étude s'inscrit dans l'objectif d'améliorer la connaissance épidémiologique de l'infection HPV au Maroc en étudiant la prévalence et la distribution génotypique du HPV chez une population de femmes des deux régions : Marrakech et Dakhla–Oued Eddahab.



MATERIELS ET METHODES



I. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude, descriptive et analytique réalisée au sein du service de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA). Un nombre total de 300 frottis cervico-utérins prélevés auprès de deux populations différentes de femmes : la première correspond à des patientes suivies en consultation du service gynéco-obstétrique à l'hôpital mère enfant du CHU MED VI de Marrakech(6), l'autre concerne des femmes présentées au niveau des centres de santé de la région Dakhla-Oued Eddahab. Une étude moléculaire, de détection et génotypage du HPV a été menée au laboratoire de Bactériologie-Virologie et de biologie moléculaire de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

II. Population étudiée :

❖ Population cible :

- Femmes âgées de 23 à 65 ans se présentant en consultation au niveau des centres de santé de la région Dakhla-Oued Eddahab.

- Femmes âgées de 23 à 65 ans se présentant en consultation gynécologique à l'hôpital mère enfant du CHU MED VI de Marrakech.

❖ Critères d'exclusion :

- Age < 23 ans ou > 65 ans

- Non sexuellement active

- Règles et saignements génitaux

- ATCD de Cancer du col de l'utérus

- Contrôle d'hybridation négatif à la bêta-globine (témoin de l'absence de l'ADN humain dans le prélèvement)

Le nombre total de cas de femmes incluses est de 300. La population suivie en consultation du service gynéco-obstétrique à l'hôpital mère enfant du CHU MED VI de Marrakech y contribue par 92, le reste, soit 208, est représentée par la population de la région Dakhla-Oued Eddahab présentée au niveau des centres de santé.

L'origine des patientes est soit rurale ou urbaine au niveau des deux régions, Marrakech et Dakhla.

III. Phase pré-analytique :

Une information, claire et appropriée, sur la nature de l'étude, son organisation et ses objectifs, a été parfaitement expliquée à la population étudiée. Un consentement écrit éclairé, basé sur une décision libre informée, a été obtenu de la part de chaque participante. Et un questionnaire anonyme (fiche d'exploitation) regroupant les renseignements cliniques et les facteurs de risque de l'infection à l'HPV est documenté (Voir annexes).

IV. Réalisation des frottis cervico-utérins :

1- Conditions préalables :

Il est recommandé de réaliser le frottis cervico utérin en dehors des périodes menstruelles, et à distance d'une manipulation locale : au moins 48 heures d'un rapport sexuel, d'une toilette vaginale ou d'une thérapeutique locale. L'infection cervico-vaginale constitue aussi une contre indication temporaire au FCU (1 mois après le traitement antibiotique de l'infection).

Il est préférable de réaliser le FCU en début de cycle, quand la glaire cervicale est abondante et claire.

Une explication préalable à la patiente du but de l'examen et sa technique, est recommandée, tout en la rassurant et en respectant sa pudeur. On commence toujours par l'examen général, l'inspection vulvaire avant la pose du spéculum sans lubrifiant (risquant d'altérer le matériel ramené), de même, il faut éviter de faire un toucher vaginal avant le frottis.

2- Technique :

Le FCU est réalisable selon deux techniques : celle de Papanicolaou ou encore conventionnelle, et le frottis en milieu liquide ou cytologie en couche mince ou en monocouche. Les FCU de notre étude étaient réalisés selon la deuxième technique.

Chez une patiente en position gynécologique, spéculum en place, avec un col parfaitement mis en évidence, et débarrassé des sécrétions par un essuyage doux à l'aide d'une

compresse montée sur une pince languette, et l'orifice du canal endocervical bien visible, le frottis en milieu liquide consiste à introduire une cytobrosse spéciale, Cervix-Brush (Figure 1), en respectant les parois durant le passage vaginal, dans l'orifice cervical afin de collecter simultanément, dans un geste de rotation (5 tours), 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 (PBS dans notre étude). (Figure 1)

La répartition sur lame des cellules qui proviennent de ce prélèvement sera effectuée au laboratoire et elle est proche de l'étalement monocellulaire (évitant les images de superposition) source d'une réduction significative du nombre de frottis non interprétables à l'étude cytologique.

Le prélèvement offre un matériel, en plus de l'étude cytologique, à la recherche de HPV (le but de notre étude), de la protéine P16 et du marqueur prolifératif Ki67.

Les échantillons prélevés ont été conservés à 4°C jusqu'à leur traitement moléculaire.

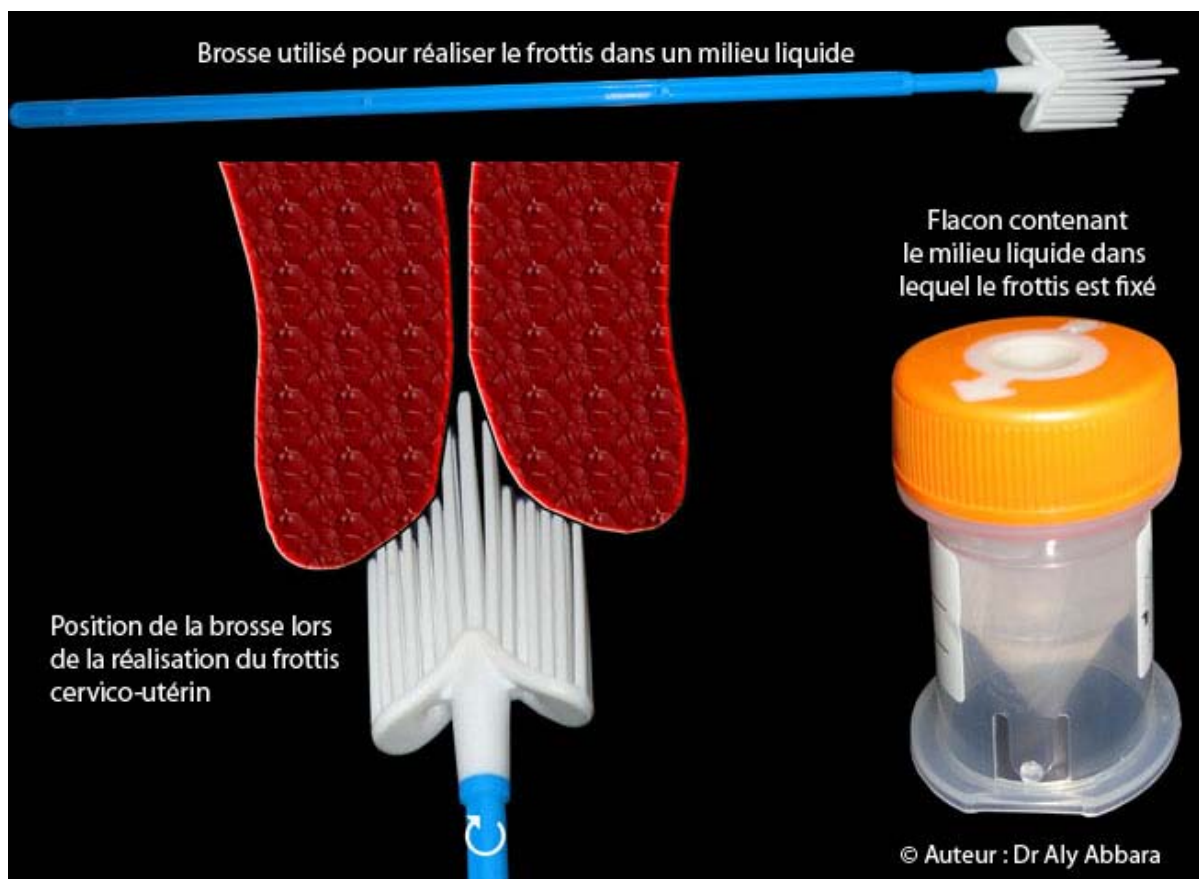


Figure1 : Cytobrosse, flacon avec le milieu liquide et cytobrosse au contact du col utérin(7)

V. Etude moléculaire :

L'étude moléculaire a été menée au sein du laboratoire de Bactériologie-Virologie et de biologie moléculaire de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

La détection et le génotypage du HPV a été réalisé par PCR suivie d'une hybridation inverse par dot blot à l'aide d'HybriSpot12 (HPV Direct Flow CHIP, Master Diagnostica, Granada, Spain), conformément aux normes en vigueur.

7- Base moléculaire du génotypage par le système "HPV Direct Flow CHIP":(8) (9) (10)

Le système "HPV Direct Flow CHIP" met en évidence l'ADN des HPV par :

- Une amplification par Polymerase Chain Reaction multiplex:

Un fragment de la région L1 du génome HPV est ciblé par des amorces spécifiques [GP5 + / GP6 +]. En ciblant le gène L1 des HPV, qui est très conservé, elle permet de détecter à partir d'une seule réaction un grand nombre de génotypes du HPV de façon simultanée sans distinction de génotype.

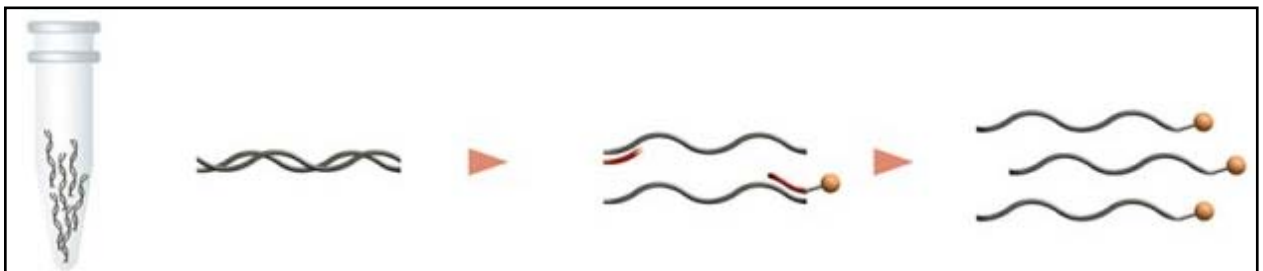


Figure2 :Amplification simultanée de nombreux génotypes du HPV et du β -globine, avec amorces biotinylées

- Une Hybridation inverse par Dot Blot :

L'hybridation inverse (Membrane flow-through reverse dot blot (blot dotting) hybridization) : consiste à déposer les produits de PCR, les amplicons biotinylés, après dénaturation pendant 10 minutes à 95°C et refroidissement dans un bain de glace pendant 2 minutes sur une puce de membrane de nitrocellulose contenant des sondes oligonucléotidiques immobilisées la détection

du HPV de façon spécifique. Le système Hybri-Spot permet aux molécules d'ADN cibles de traverser la membrane et de s'hybrider avec les sondes complémentaires.

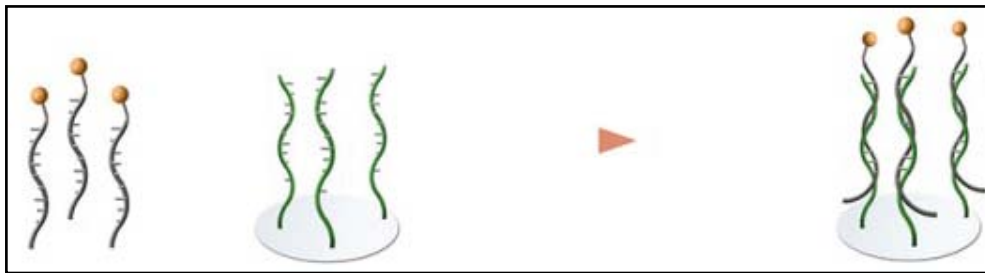


Figure3 :Hybridation inverse des amplicons biotinylés avec des sondes spécifiques immobilisées

- La détection des hybrides est obtenue par des réactions chromogéniques en ajoutant le conjugué streptavidine-phosphatase alcaline (réactif C) qui se lie à tout hybride biotinylé formé. L'incubation avec le chromogène BCIP/NBT (5-Bromo-4-Chloro-3'-Indolyphosphate P-toluidine salt/ Nitro-Blue Tetrazolium chloride) (réactif E), détectant l'activité de la phosphatase alcaline, forme un précipité violet au niveau des disques réactionnelles. Ce qui permet une interprétation optique des résultats.

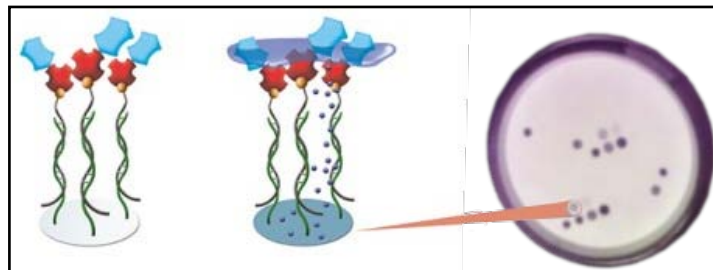


Figure4 :Précipité violetrésultat de laréaction chromogénique

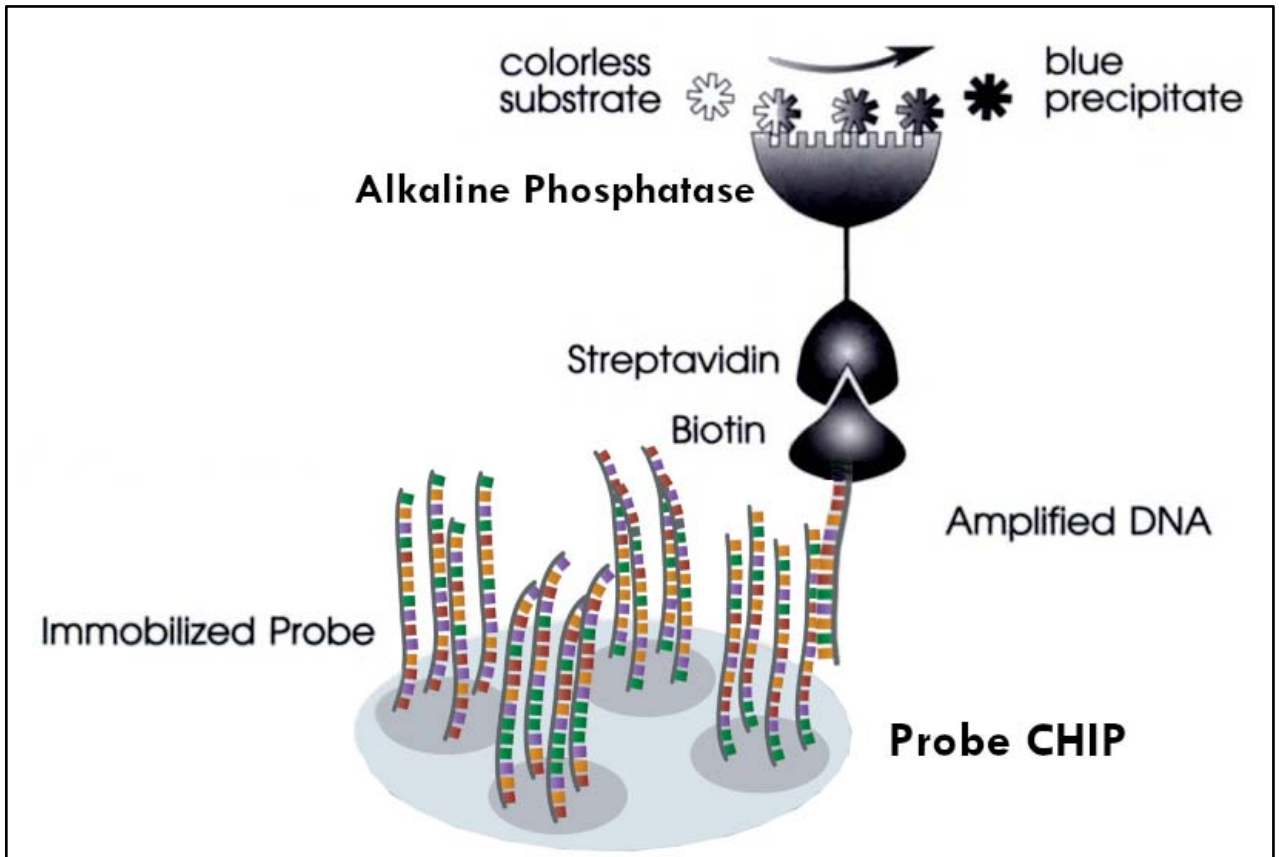


Figure5 :Schématisation des réactions chromogènes

➤ Une lecture automatisée.

Un contrôle interne de la présence d'ADN est intégré au kit permettant de co-amplifier au cours de la PCR multiplex un fragment supplémentaire (268 pb) du gène de la bêta-globine, comme témoin interne de la présence d'ADN. Il s'agit d'un gène constitutif humain permettant la synthèse de deux protéines : Low et High globin pour affirmer la qualité du matériel introduit au départ et évitant de rendre un résultat faussement négatif suite à une dégradation de l'ADN ou en raison de la présence d'un inhibiteur.

2- Mode opératoire du génotypage :

a- Préparation des échantillons pour la PCR: (Figure 6)

La préparation des prélèvements diffère selon leur nature. Pour les prélèvements par cytologie en milieu liquide le fabricant recommande de :

- Laisser les cellules se déposer au fond du flacon. Placer 150–200 μl de cette suspension cellulaire dans un tube de 1,5–2 ml.
- Centrifuger à 2000 tr/min pendant 1min. Retirez le surnageant soigneusement.
- Laver le culot cellulaire en suspendant les cellules dans 400 μl de tampon PBS. Centrifuger à 2000 tr/min pendant 1min. Retirer le surnageant avec précaution.
- Suspendre le culot cellulaire dans 25 à 50 μl de tampon PBS.
- Utiliser 4 μl de cette suspension cellulaire comme matrice d'ADN pour la réaction PCR. Le volume restant peut être stocké à 4 ° C pendant une semaine ou à -20 ° C pendant 2 mois.

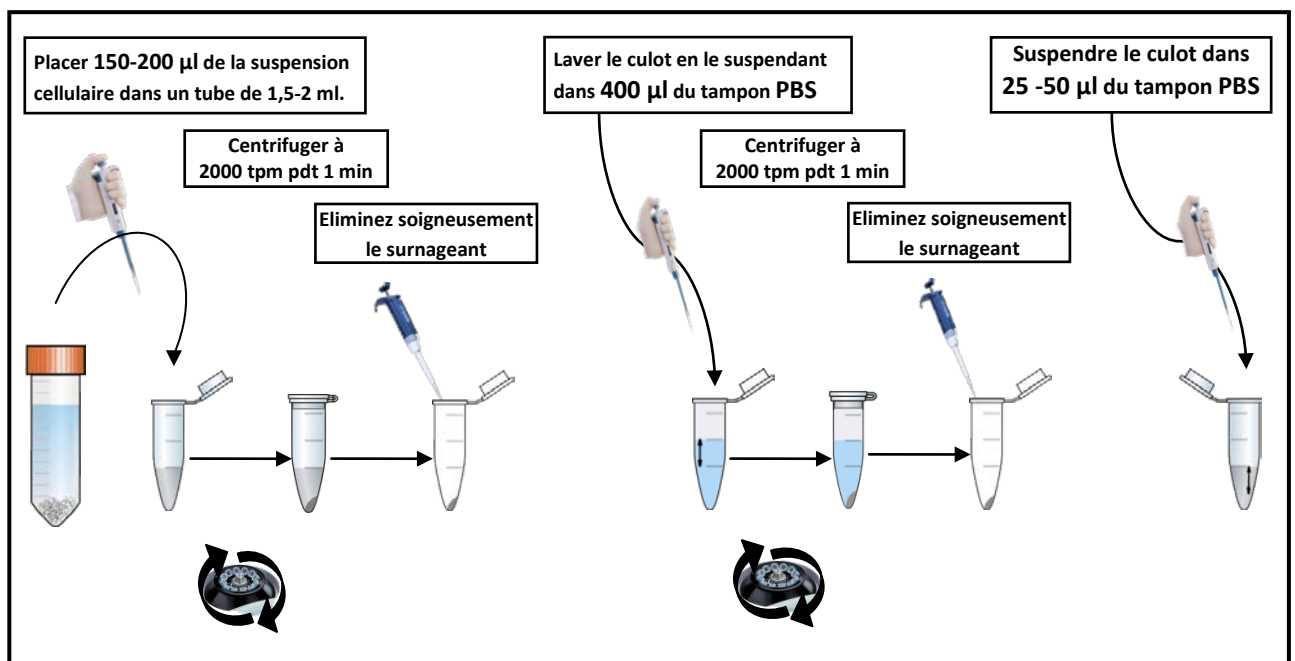


Figure6 : Schémade lapréparation des échantillons pour la PCR

b- Réaction PCR multiplex :(Figure9)

Afin d'éviter les cycles répétés de congélation et décongélation, le fabricant recommande de répartir le Mix de laPCR (Figure 7) lors de sa première utilisation selon la procédure suivante:

- Décongeler le flacon (Multiplex PCR mix) sur de la glace.
- Mélanger bien en retournant le flacon plusieurs fois.
- Ajouter au flacon (Multiplex PCR mix) le volume total du flacon (Hot Start DNA polymerase) et d' (Uracil-DNA Glycosylase), bien mélanger en inversant plusieurs fois et centrifuger pendant quelques secondes.

Lors de la préparation du Mix au moment de son utilisation pour moins de 24 échantillons, le mélange se fait selon les instructions suivantes : (Tableau I)

Tableau I : Réactifs et volumes pour la préparation de la réaction PCR.

Composant	Volume par réaction
HPV PCR Mix	34.8 µl
Hot Start DNA Polymerase	0.4 µl
Uracil-DNA Glycosylase	0.8 µl
Échantillon	5 µl

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

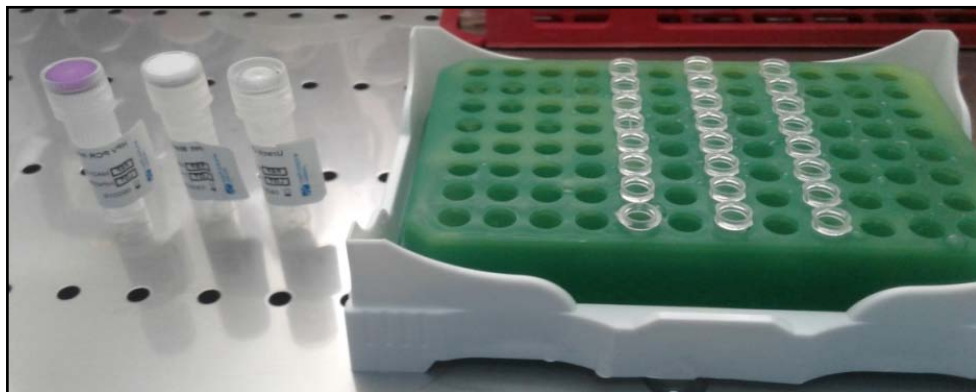


Figure7:Répartition du mélange réactionnel pour la PCR multiplex sous la hotte.(Photoau laboratoire de bactériologie-virologie de l'HMA)

- Décongeler un tube de PCR par échantillon, et ajouter 4 µl de l'échantillon préparé en suivant le protocole préparation des échantillons pour la PCR directe.
- Placer les tubes dans le thermocycleur (Figure 8) pour amplifier l'ADN selon le profil thermique dressé au Tableau II ci-dessous.

Tableau II : Profil thermique de PCR.

1 cycle	25°C	10 min
1 cycle	94°C	3 min
15 cycles	94°C	30 s
	42°C	30 s
	42°C	30 s
35 cycles	94°C	30 s
	60°C	30 s
	72°C	30 s
1 cycle	72°C	5 min
	8°C	∞

- Conserver les produits de PCR entre 8 et 10 ° C une fois la réaction 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 le conserver à -20 ° C.

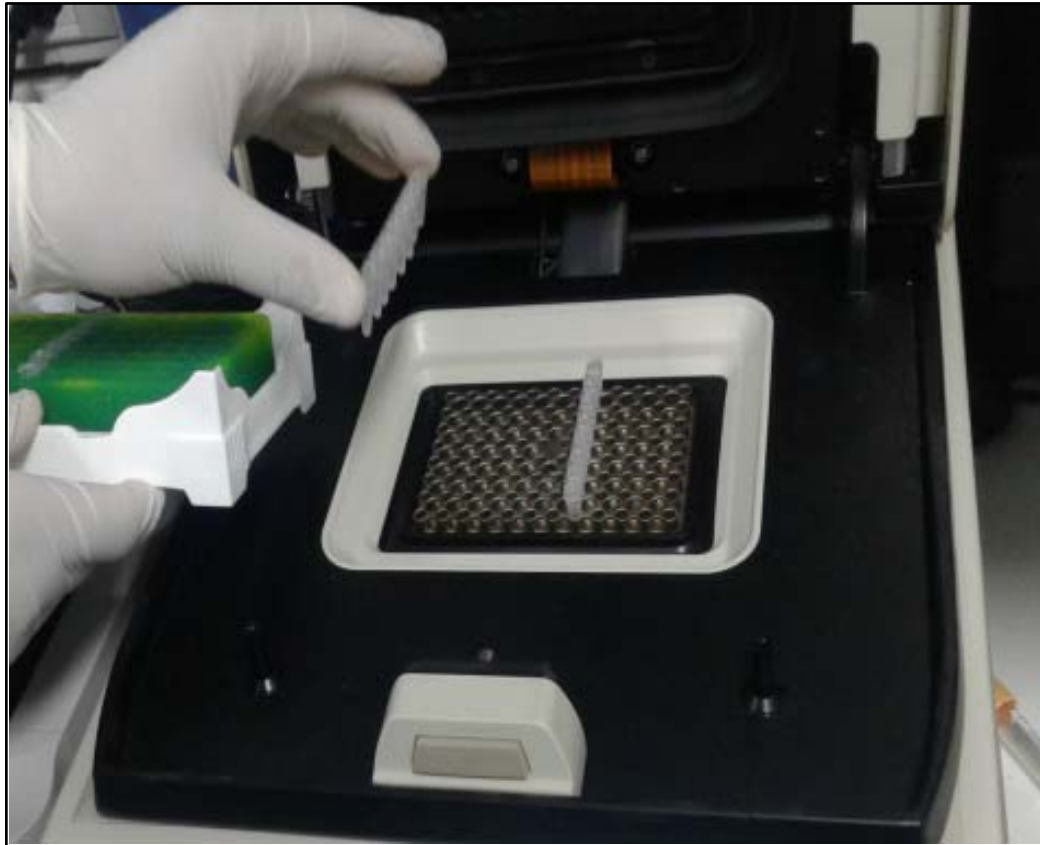


Figure 8 :Placement des tubes de PCR préparés dans le thermocycleur pour amplification del'ADN et profil thermique de la PCR

(Photoau laboratoirede bactériologie–virologie de l'HMA)

Il est important que l'ensemble du processus se déroule sur de la glace afin d'empêcher la dégradation des enzymes contenues dans les tubes PCR Multiplex.

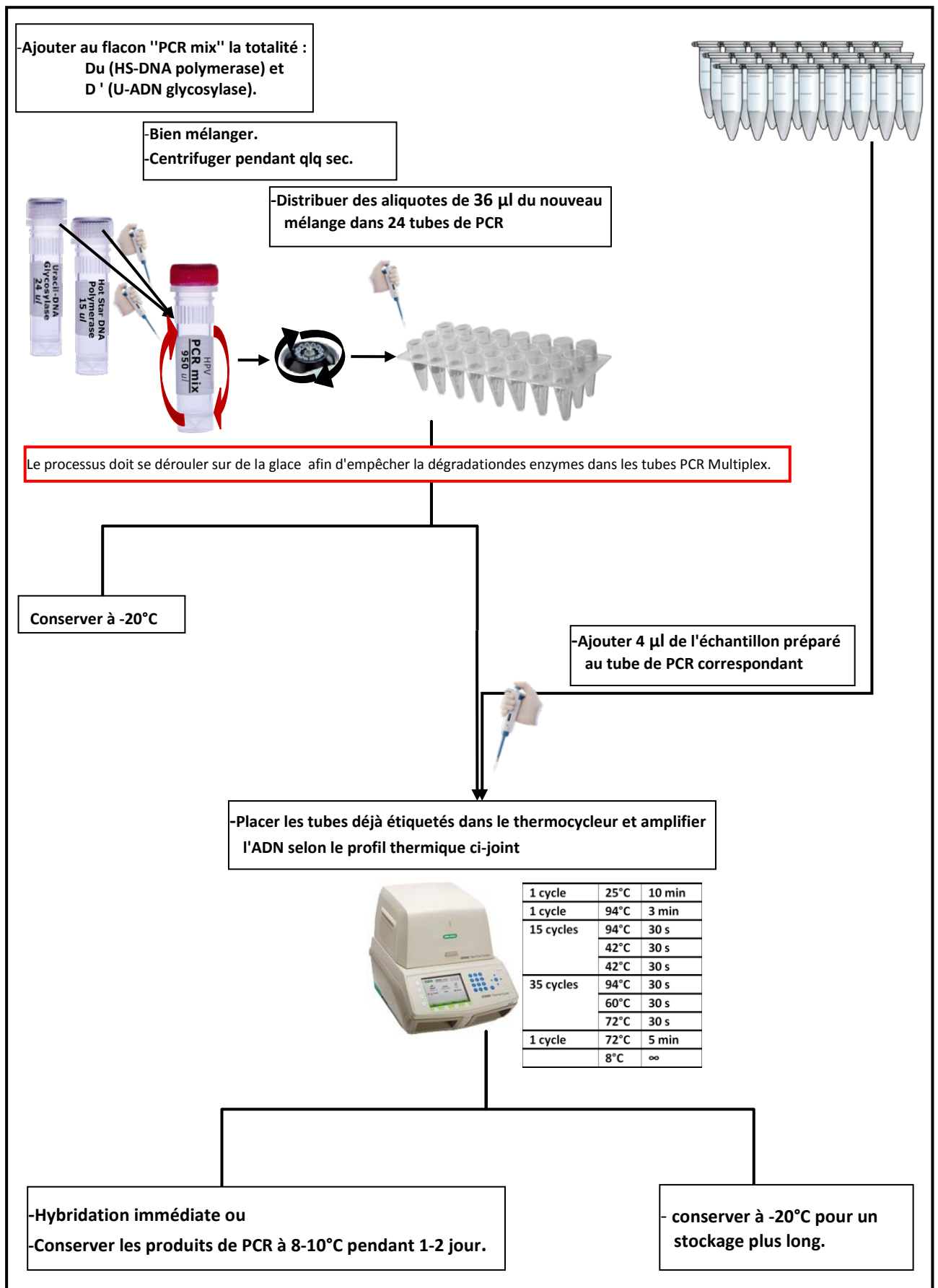


Figure9 : MODE OPÉRATOIRE global pour la réalisation de la PCR-multiplex HPV

c- Hybridation inverse: (Tableau IV)

❖ Préparation des réactifs d'hybridation :(Figure 10)

La solution de développement (chromogène) est fournie sous forme de deux réactifs (réactif E1 et E2) qui doivent être mélangés dans une proportion de (1:1) dans le flacon "réactif E" juste avant son utilisation, avec des volumes correspondant au nombre d'échantillons à traiter (Tableau III). Après chaque utilisation, le flacon doit être nettoyé avec de l'eau distillée pour éviter l'accumulation de précipités lors des utilisations consécutives.

Si le réactif E (mélange E1 + E2) n'a pas été préparé frais (mélangé juste avant son utilisation) ou le flacon "E" n'est pas nettoyé après chaque utilisation –contient le réactif E résiduel provenant d'utilisations antérieures– : une non- interprétabilité des résultats est probable par présence de chromogène précipitant dans la membrane à la fin du protocole d'hybridation.



Figure10 : Différents réactifs utilisés en hybridation

(Photo au laboratoire de bactériologie-virologie de l'HMA)

La procédure d'hybridation est effectuée de manière semi-automatique sur Hybrispot12. Le logiciel HybriSoft prend en charge la gestion d'échantillon, la capture d'image, l'analyse, le rapport, et la connexion LIS.

Des étapes avant de commencer la procédure d'hybridation :

- Dénaturer les produits de PCR en les chauffant à 95°C pendant 10 min dans le thermocycleur, et les refroidir sur la glace pendant au moins 2 min.
- Préchauffer le réactif A (solution d'hybridation) à 41 ° C.
- Placer les puces étiquetées dans leurs positions indiquées.
- Préparer le volume requis de solution de développement E en mélangeant les réactifs E1 et E2 (1 :1). Le tableau ci-dessous indique les volumes requis de réactifs E1 et E2 pour différents nombres de tests.



Tableau III : Volumes de réactifs E3 et E2 à mélanger dans le flacon E en fonction du nombre d'échantillons à traiter.

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

❖ **Protocole d'hybridation manuelle :**



Figure 11 : HybrisSpot 12 semi-automatique avec les 12 puces HPV mises en place

- Régler la température de la chambre à 41 ° C. Déposer 300 µl de réactif A préchauffé (solution d'hybridation) dans chaque puce. Incuber à 41 ° C pendant au moins 2 min. Puis retirer le réactif par le vide (appuyer sur la touche Pump).
- Mélanger 270 µl de réactif A préchauffé (solution d'hybridation) (41 ° C) et 30µl de chaque produit de PCR dénaturé. Déposer le mélange dans la puce correspondante.
- Pour obtenir des puces propres, éviter autant que possible l'utilisation des débris de cellules qui peuvent se déposer au fond des tubes de PCR.
- Incuber à 41 ° C pendant 8 min. Puis retirer le réactif par le vide (s'assurer que la pompe est connectée pendant au moins 30 secondes).
- Effectuer 3 lavages par 300 µl du réactif A (solution d'hybridation) préchauffé à (41°C).
- Régler la température de la chambre à 29°C.
- Déposer 300 µl de réactif B (solution de blocage) dans chaque puce et incuber pendant 5 min. Puis retirer le réactif par le vide.
- Lorsque la température atteint 29°C, verser 300 µl de réactif C (streptavidine–phosphatase alcaline) dans chaque puce.
- Incuber pendant 5 min à 29°C avant de retirer le réactif par le vide.
- Régler la température de la chambre à 36 ° C.
- Effectuer 4 lavages avec 300 µl de réactif D (tampon de lavage I).
- Lorsque la température atteint 36 ° C, verser 300 µl de réactif E (solution de développement) dans chaque puce, incuber à 36°C pendant 8 min, puis retirer le réactif par le vide.
- Effectuer 2 lavages avec 300 µl de réactif F (tampon de lavage II) dans chaque puce.
- La capture et l'analyse des images sont gérées par HybriSoft.

Tableau IV : Protocole d'hybridation

Dénaturer les produits de PCR en les chauffant à 95 ° C pdt 10 min dans un thermocycleur Refroidir sur de la glace pendant 2 min.			
Préchauffer le réactif A à 41 ° C			
Placez chaque puce HPV ; déjà étiquetée ; dans sa position indiquée dans la chambre.			
Préparez le volume requis du ' Réactif E ' juste avant son utilisation en mélangeant les réactifs E1 et E2 (1 :1) selon le nombre des échantillons.			
Température de la chambre	Réactif	Volume	Durée d'incubation /Lavage
41°C	Réactif A	300µl	2 min
	Vidanger (appuyer sur la touche Pump) pendant 30 sec		
	Réactif A+ produit PCR dénaturé	270µl+30 µl	8 min
	Vidanger (appuyer sur la touche Pump) pendant 30 sec		
	Réactif A	300µl 300µl 300µl	Pump 30 sec Pump 30 sec Pump 30 sec
29°C	Réactif B	300µl	5 min
Vidanger (appuyer sur la touche Pump) pendant 30 sec			
29°C (atteinte)	Réactif C	300µl	5 min
Vidanger (appuyer sur la touche Pump) pendant 30 sec			
36°C	Réactif D	300µl	Pump 30 sec
		300µl	Pump 30 sec
		300µl	Pump 30 sec
		300µl	Pump 30 sec
36°C (atteinte)	Réactif E	300µl	8 min
	Vidanger (appuyer sur la touche Pump) pendant 30 sec		
	Réactif F	300µl 300µl	Pump 30 sec Pump 30 sec
==>LECTURE			

d- La lecture :

Etape automatique basée sur la lecture des spots sur les puces par un système camera branché à l'ordinateur.

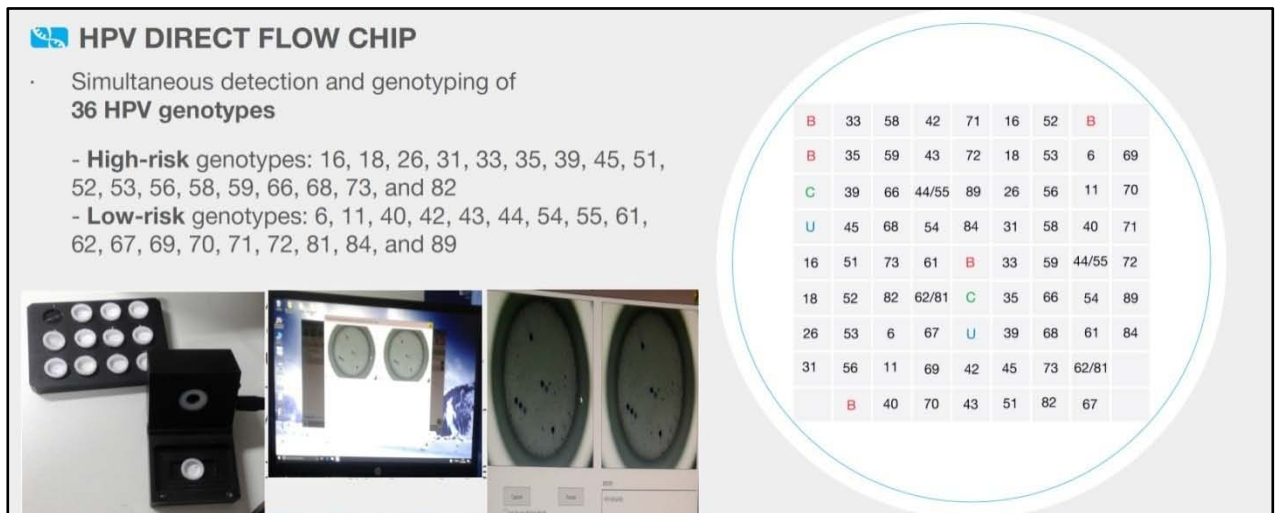


Figure 12: Système camera lié à l'ordinateur, et la carte génotypique de la puce

"**B**" : contrôle d'hybridation

"**C**" : contrôle de l'amplification (qualité de l'ADN du départ et de la PCR)

"**U**" : sonde à large spectre de génotypes HPV

"**Nombre**" : sondes spécifiques pour génotype HPV correspondant

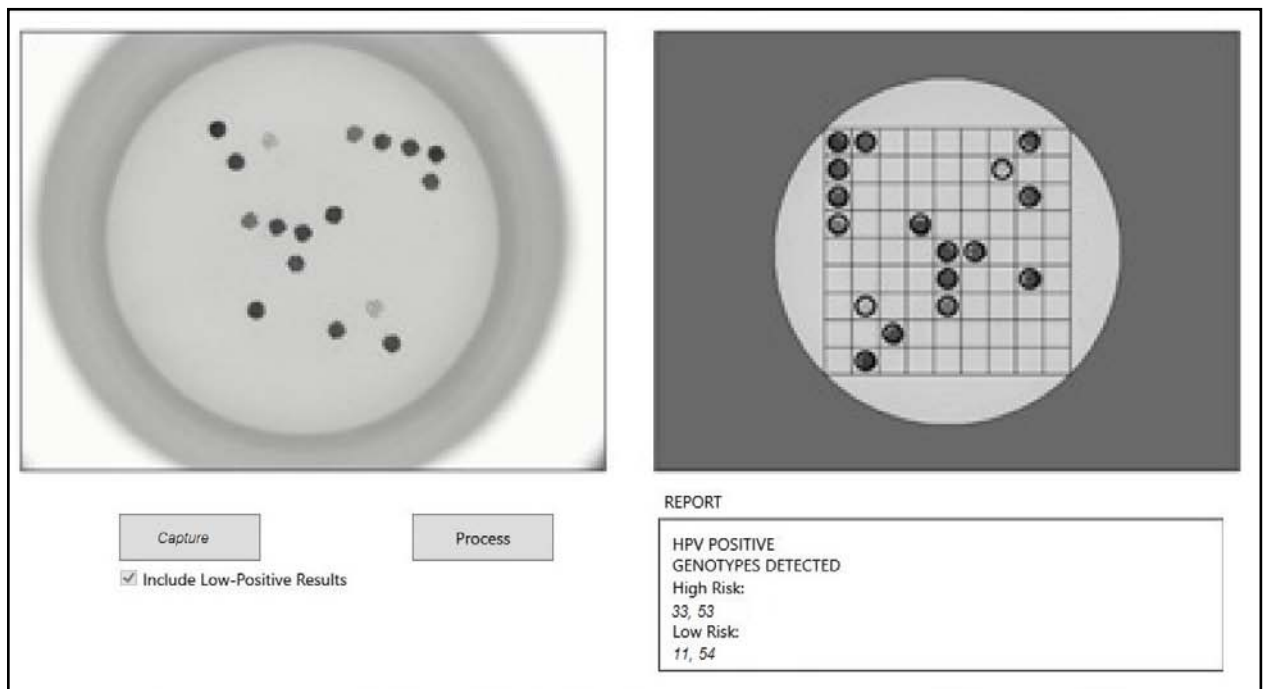


Figure 13:Exemple de lecture automatique d'une pucequadri-positive

VI. Modalités de recueil des données :

Les données collectées des fiches d'exploitation, remplies auprès des patientes, ont été regroupé sur feuille Excel. La majorité de l'étude statistique descriptive était réalisée par se dernier, hormis certains graphiques, les estimations et la régression logistique ont été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics.

Les femmes, de l'échantillon étudié, sont séparables par région (Marrakech et Dakhla-Oued Eddahab).



RESULTATS



I. Caractéristiques de la population étudiée :

1. L'Age :

La présente étude comprenait un total de 300 échantillons prélevés sur des femmes âgées de 23 à 65ans et dont l'âge moyen et la médiane étaient à 41ans et six mois.

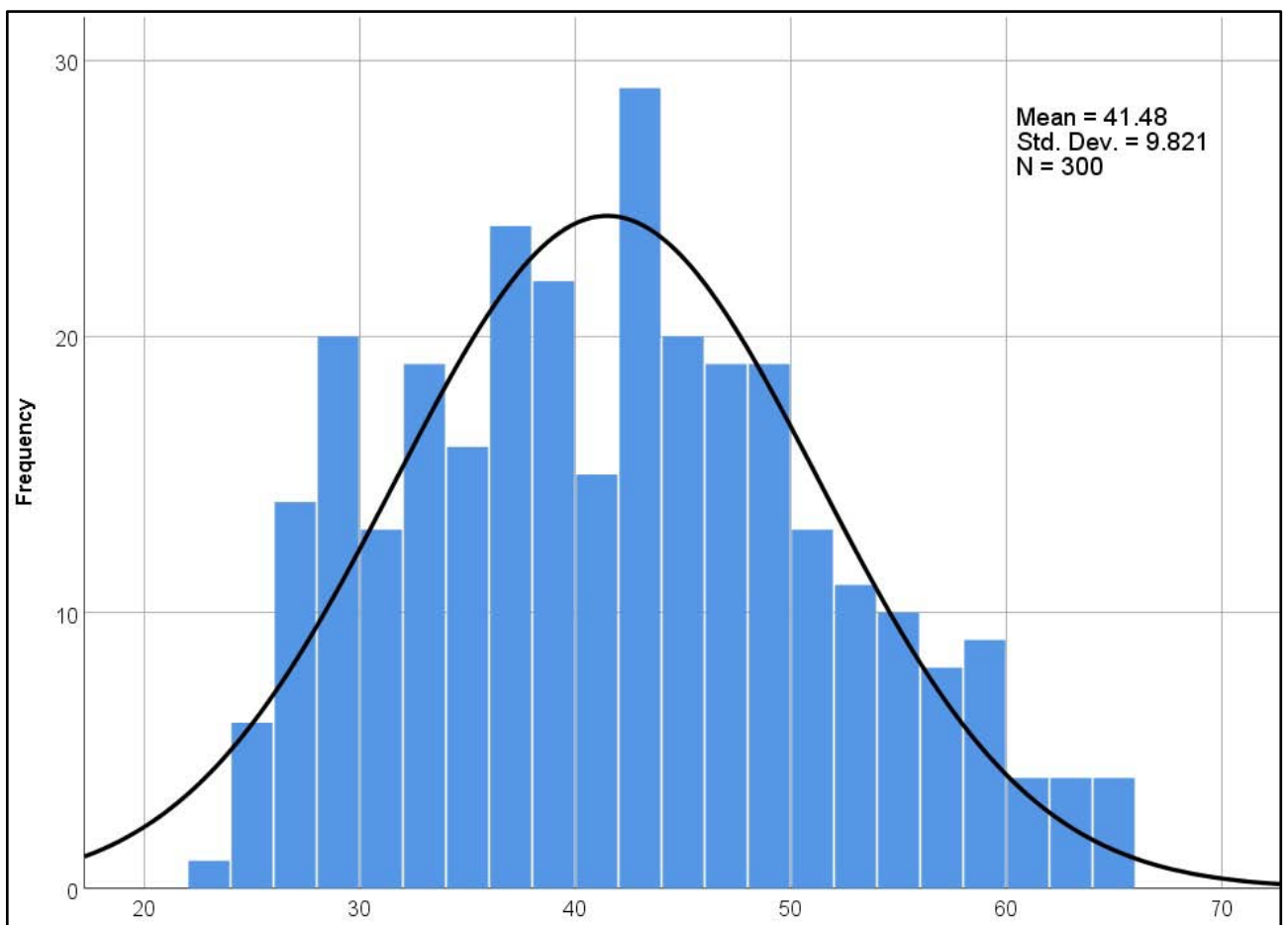


Figure 14 : Répartition des participantes selon l'âge

La tranche d'âge entre 33 et 52 ans est la plus représentée avec 67% de la population étudiée.

Tableau V :Caractéristiques de l'âge dans les deux échantillons : Marrakech et Dakhla

Caractéristiques de l'âge	moyen	médiane	écart-type	Minimum	Maximum
Echantillon Marrakech	42ans et six mois	42 ans et six mois	11 ans et six mois	23ans	65 ans
Echantillon Dakhla	41ans	40 ans et six mois	10 ans	24 ans	63 ans

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

Tranche d'âge	23-32 ans	33-42 ans	43-52 ans	53 ans ≤
Nombre	66 (22%)	101(34%)	87(29%)	46(15%)

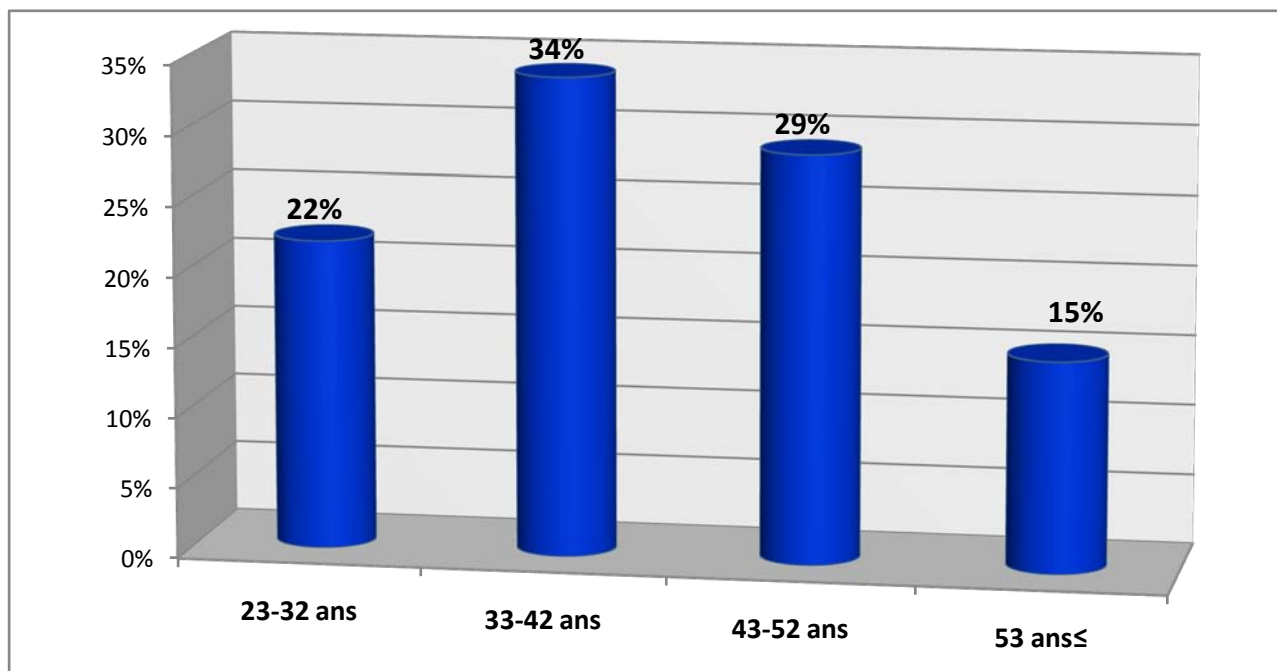


Figure 15 :Représentation des tranches d'âge au sein de l'échantillon

La moyenne d'âge des patientes HPV positives était 42 ans. La prévalence de l'infection HPV dans l'ensemble de l'échantillon était à 9%, avec une prévalence à 14% dans la tranche d'âge [23-32 ans], à 4% pour [33-42 ans], à 8% pour [43-52 ans] et 15% pour l'âge supérieur à 53 ans.

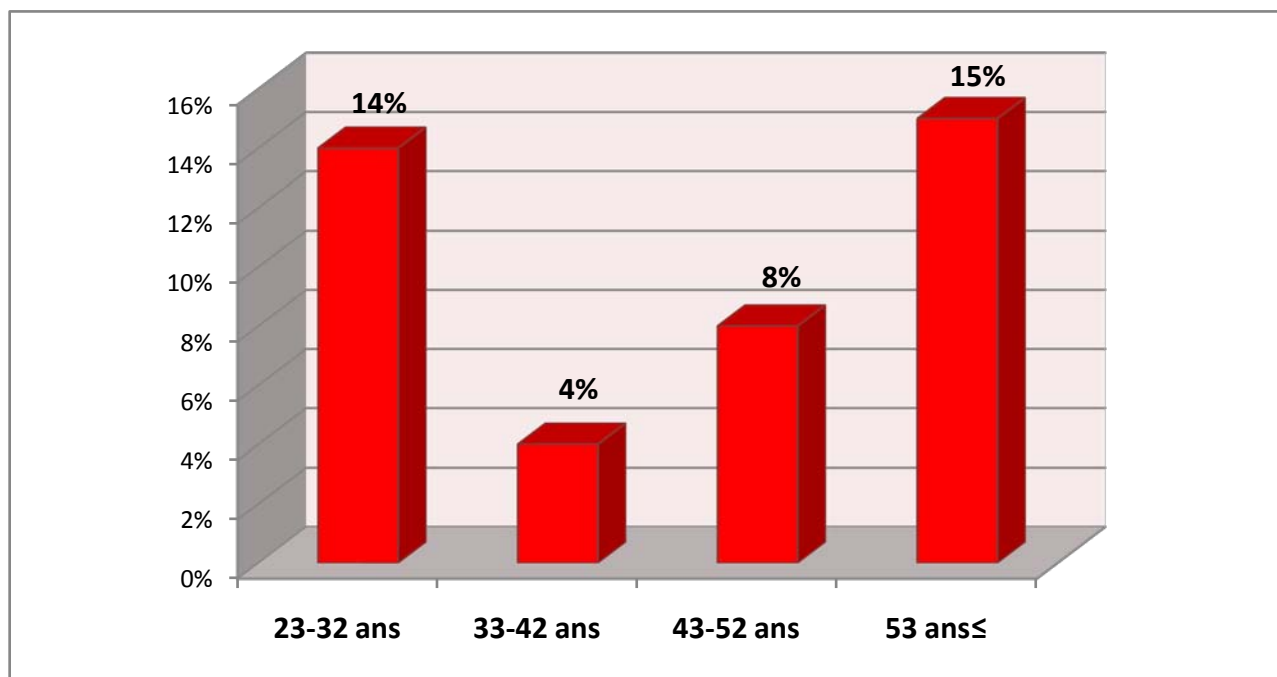


Figure 16: Prévalence de l'infection HPV selon les tranches d'âge

2. Niveau socio-économique :

La majeure partie des participantes appartiennent à un niveau socio économique bas et sont sous couverture Ramed,.

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

Niveau Socio Economique	Bas	Moyen	Haut
Nombre(%)	195(65%)	105(35%)	0(0%)

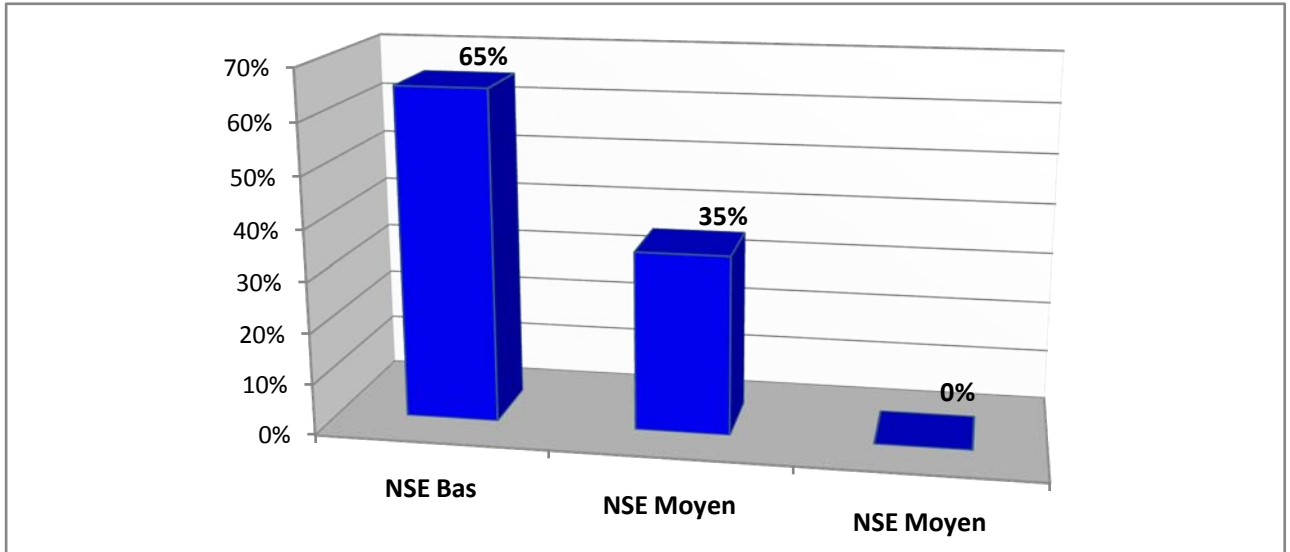


Figure 17: Répartition des patientes selon le niveau socio-économique

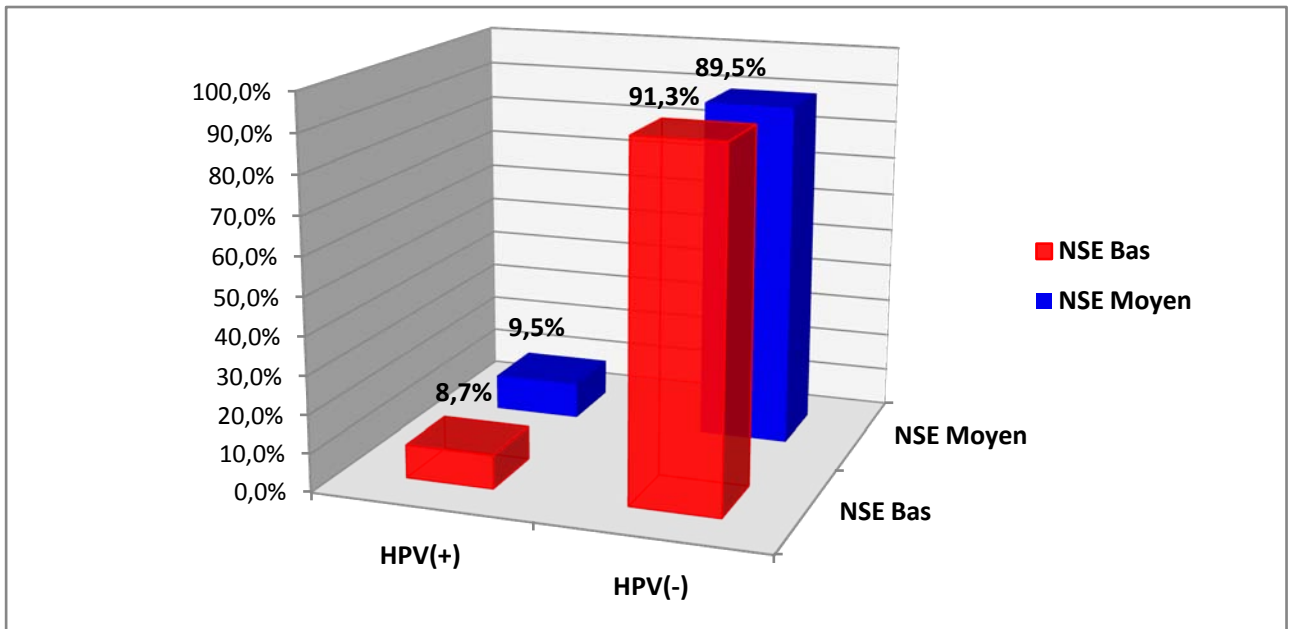


Figure 18: Prévalence de l'infection HPV selon le niveau socio-économique

Tableau VIII : Répartition des patientes selon le niveau socio-économique et l'infection HPV

	HPV+	HPV-
Niveau Socio Economique Bas	17(8,7%)	178(91,3%)
Niveau Socio Economique Moyen	10(9,5%)	95(89,5%)

L'estimation du Risque Relatif, liant le niveau socio économique bas à l'infection HPV, donne un Odds Ratio à 0,91 mais statistiquement non significatif, vu que l'intervalle de confiance à 95% = [0,39 ; 2,05] (p=0,81).

3. Contraception orale :

Dans l'échantillon, 99 patientes utilisaient une méthode contraceptive mécanique, soit 33%. 192 patientes étaient sous contraception orale, soit 64%, et 9 participantes avaient un dispositif intra-utérin, soit 3%.

Parmi les patientes HPV positives 57% sont sous contraception orale.

L'estimation du Risque Relatif, liant la contraception hormonale à l'infection HPV, donne un Odds Ratio à 1,37 mais statistiquement non significatif, vu que l'intervalle de confiance à 95% = [0,58 ; 3,24].

Tableau IX : Répartition des patientes selon l'utilisation de la CO et l'infection HPV

	HPV+	HPV-
Contraception hormonale	19(9,9%)	173(90,1%)
Mécanique, Dispositif intra-utérin ou sans	8(7,4%)	100(92,6%)

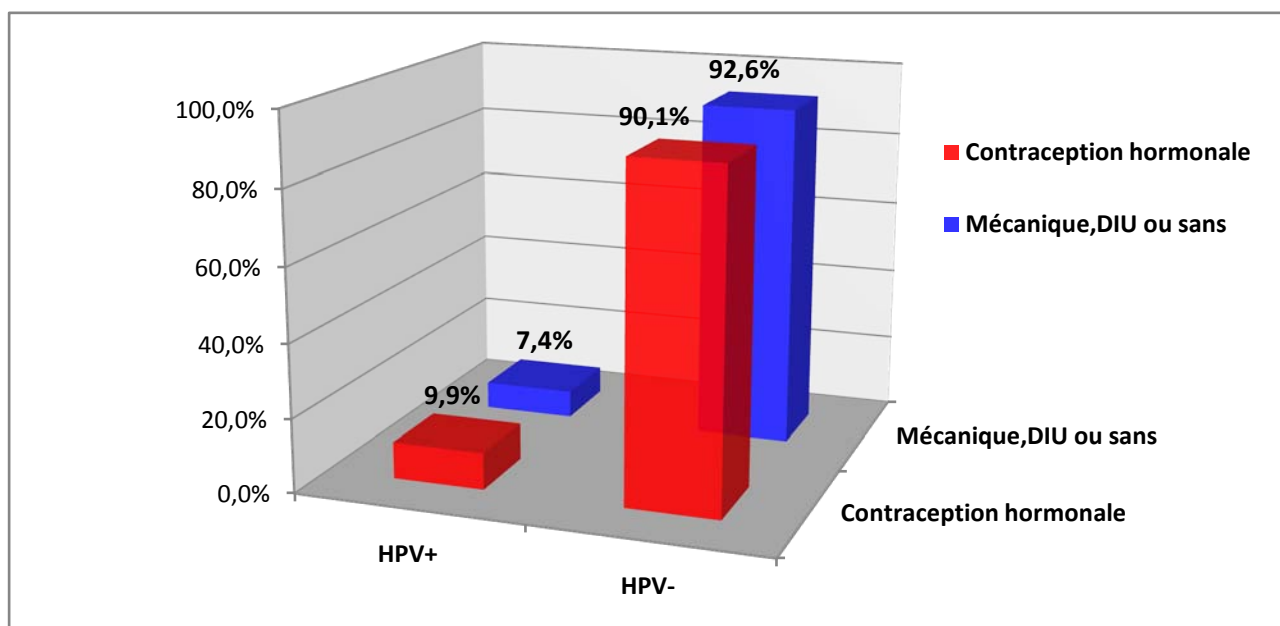


Figure 19 : Prévalence de l'infection HPV selon la méthode contraceptive

4. Tabac :

Parmi les 208 patientes prélevées de Dakhla, 04 sont tabagiques actives. Aucune des patientes HPV+ n'était tabagique active.

Deux patientes des 92 prélevées de Marrakech étaient tabagiques actives, 33 étaient tabagiques passives, et les 57 restantes n'avaient pas le tabac comme facteur de risque.

Dans l'échantillon de Marrakech, l'estimation du Risque Relatif liant le tabagisme à l'infection HPV est statistiquement non significative.

Tableau X : Répartition des patientes de l'échantillon de Marrakech selon le tabagisme et l'infection HPV

	HPV+	HPV-
Tabagisme (passif ou actif)	4	29
Pas de tabagisme	9	50

5. Antécédents de cancer :

Quinze participantes dans l'étude avaient un ATCD de carcinome mammaire, soit 5%, dont 14 appartenaient à l'échantillon de Marrakech. Mais aucune ne s'est révélée HPV positive.

Autre que l'ATCD personnel de carcinome mammaire, les ATCD familial de cancer du col ont été explorés sur l'échantillon de Dakhla, dont les résultats étaient comme suit : 6 patientes avaient un ATCD familial de cancer du col : il s'agissait dans 3 cas de la mère, parmi elles une est HPV(+), 2 cas la tante et un cas il la fille de la tante.

Neuf autres patientes avaient un ATCD familial de tumeur maligne autre que le cancer du col. Aucune d'entre elles n'était HPV positif.

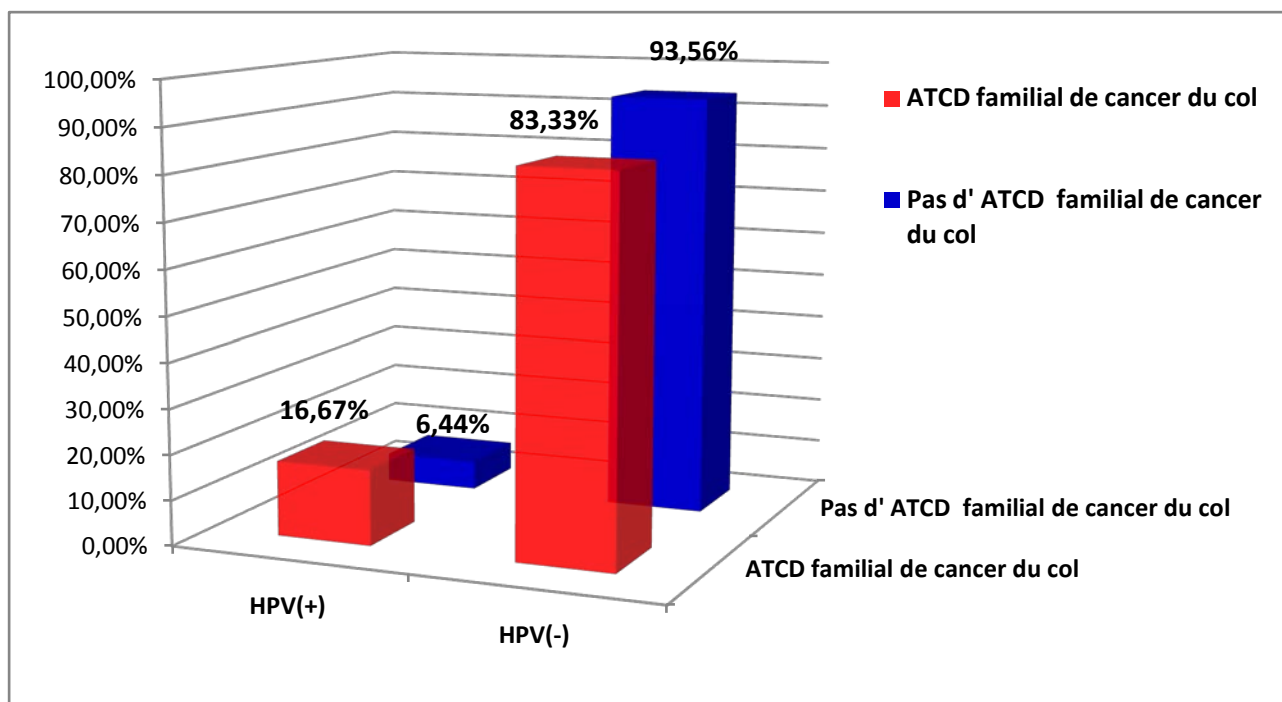


Figure 20: Prévalence de l'infection HPV au niveau de l'échantillon de Dakhla selon la présence ou non d'un ATCD familial de cancer du col

Tableau XI : Répartition des patientes de Dakhla selon l'ATCD familial de cancer du col et l'infection HPV

	HPV+	HPV-
ATCD familial de cancer du col	1 (16,67%)	5 (83,33%)
Pas d'ATCD familial de cancer du col	13 (6,44%)	189 (93,56%)

L'estimation du Risque Relatif, liant la présence d'un ATCD familial de cancer du col à l'infection HPV, est statistiquement non significative.

6. La parité :

La parité des patientes de l'échantillon variait entre [0 et 14].

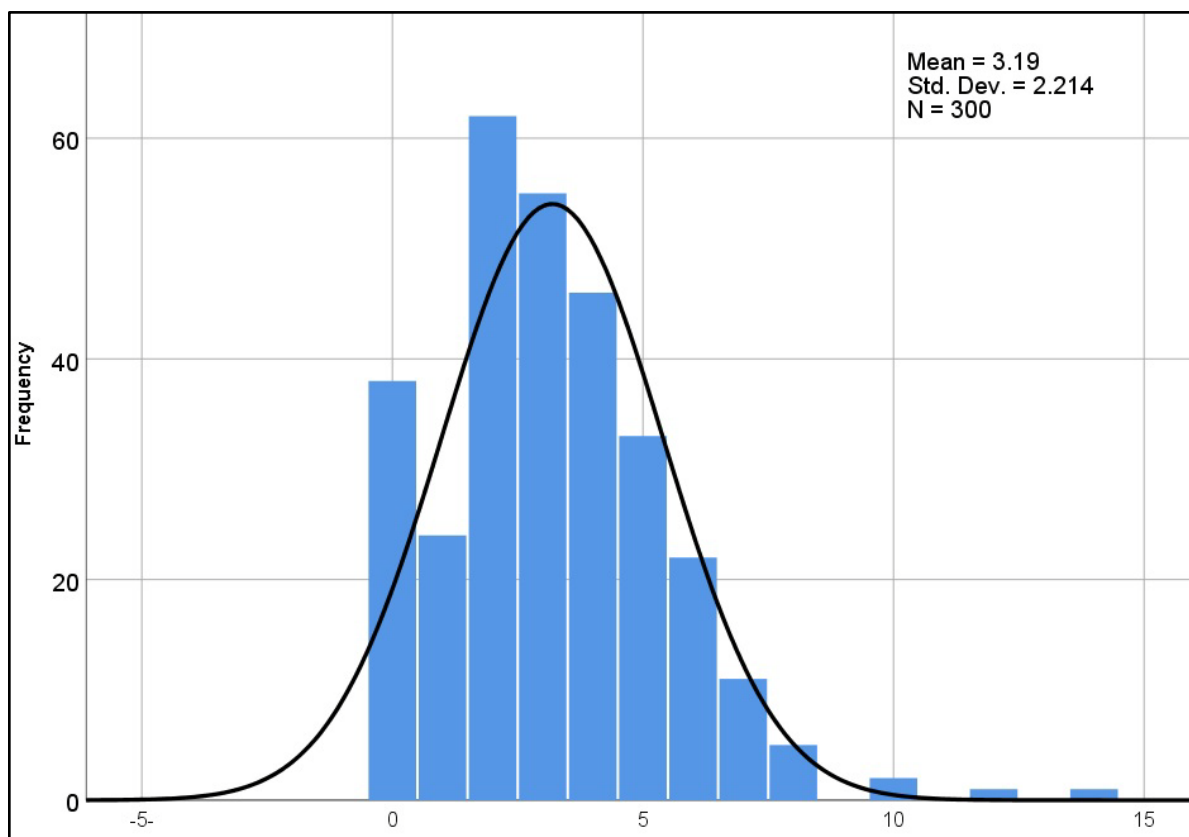


Figure 21: Répartition des patientes de l'échantillon selon la parité

L'estimation du Risque Relatif liant la parité à l'infection HPV est statistiquement non significative.

Tableau XII: Répartition des patientes selon parité et l'infection HPV

	HPV+	HPV-
Parité ≥ 4	8 (7%)	113 (93%)
Parité ≤ 3	19 (11%)	160 (89%)

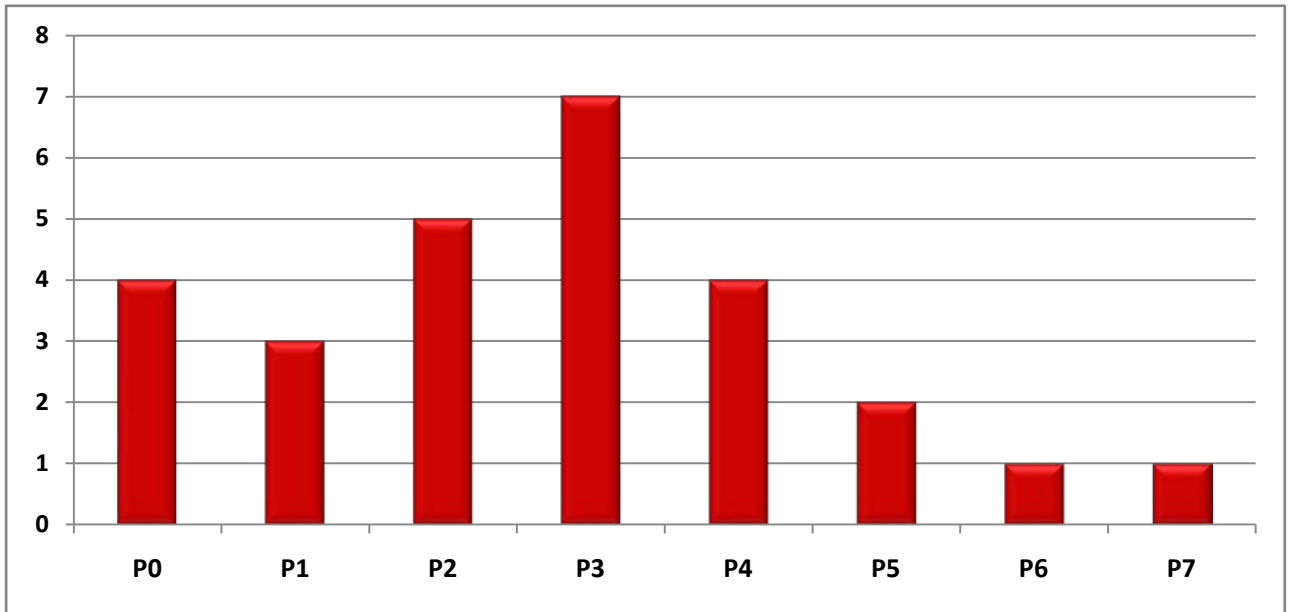


Figure22 : Répartition des patientes HPV positives selon la parité

7. Nombre de partenaires :

Parmi les 208 prélevées de Dakhla, 18 patientes avaient des partenaires multiples, soit 8,6% de l'échantillon. Trois d'entre elles étaient HPV+, soit 17%.

La seule patiente parmi les 92 prélevées de Marrakech ayant eu plusieurs partenaires, s'était révélée HPV positive.

Tableau XIII : Tableau de contingence : nombre de partenaires et Infection HPV

	HPV+	HPV-
1 partenaire	23(8%)	258(92%)
2 partenaires	3(19%)	13(81%)
partenaires ≥ 3	1(33%)	2(77%)

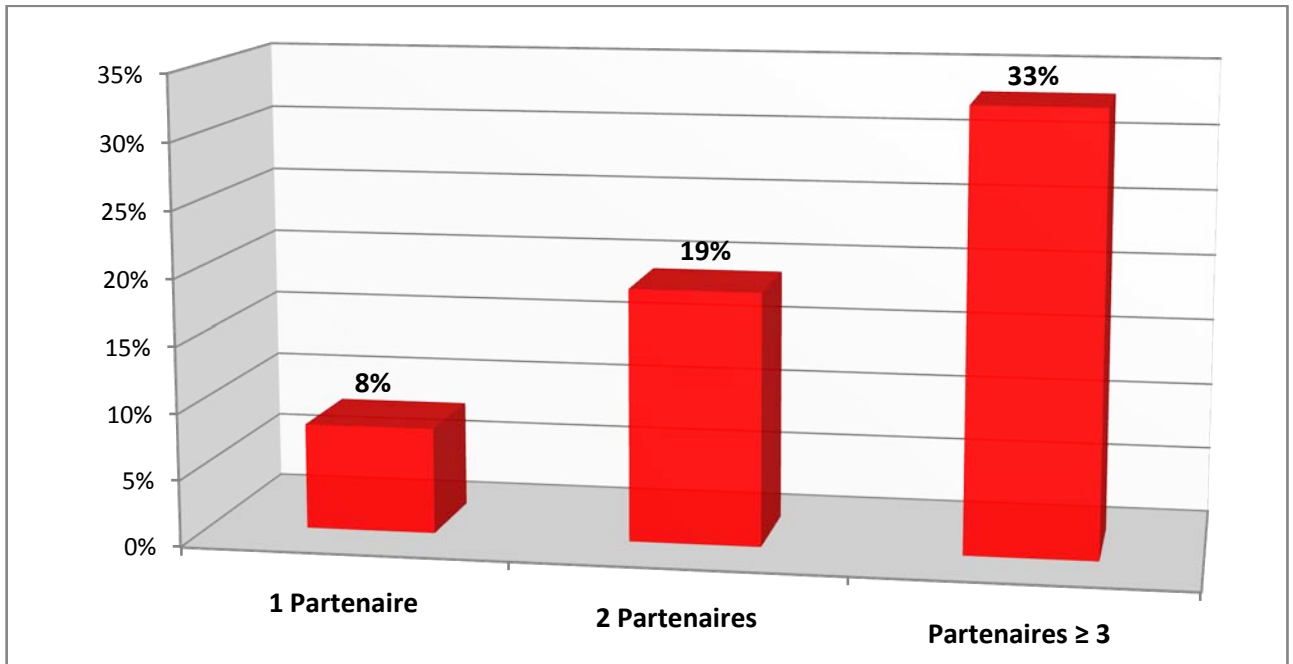


Figure 23 : Prévalence de l'infection HPV dans les trois sous groupes de l'échantillon : 1, 2 et ≥ 3 partenaires

Parmi les facteurs de risques de présence du papillomavirus étudiés seul le Nombre de partenaires a été identifié avec une estimation du risque relatif à 4. L'association entre l'infection HPV et le nombre de partenaires s'est révélée statistiquement significative.

8. Age de début de l'activité sexuelle :

L'âge moyen est de début de l'activité sexuelle dans notre échantillon est 19.6ans, avec une médiane de 18 ans et un écart-type de 7,5 ans.

Tableau XIV : Tableau de contingence : Age de début de l'activité sexuelle et Infection HPV

	Patientes HPV +	Patientes HPV -
Activité sexuelle < 18	12 (8,45%)	130 (91,55%)
Activité sexuelle ≥ 18	15 (8,1%)	170 (91,9%)

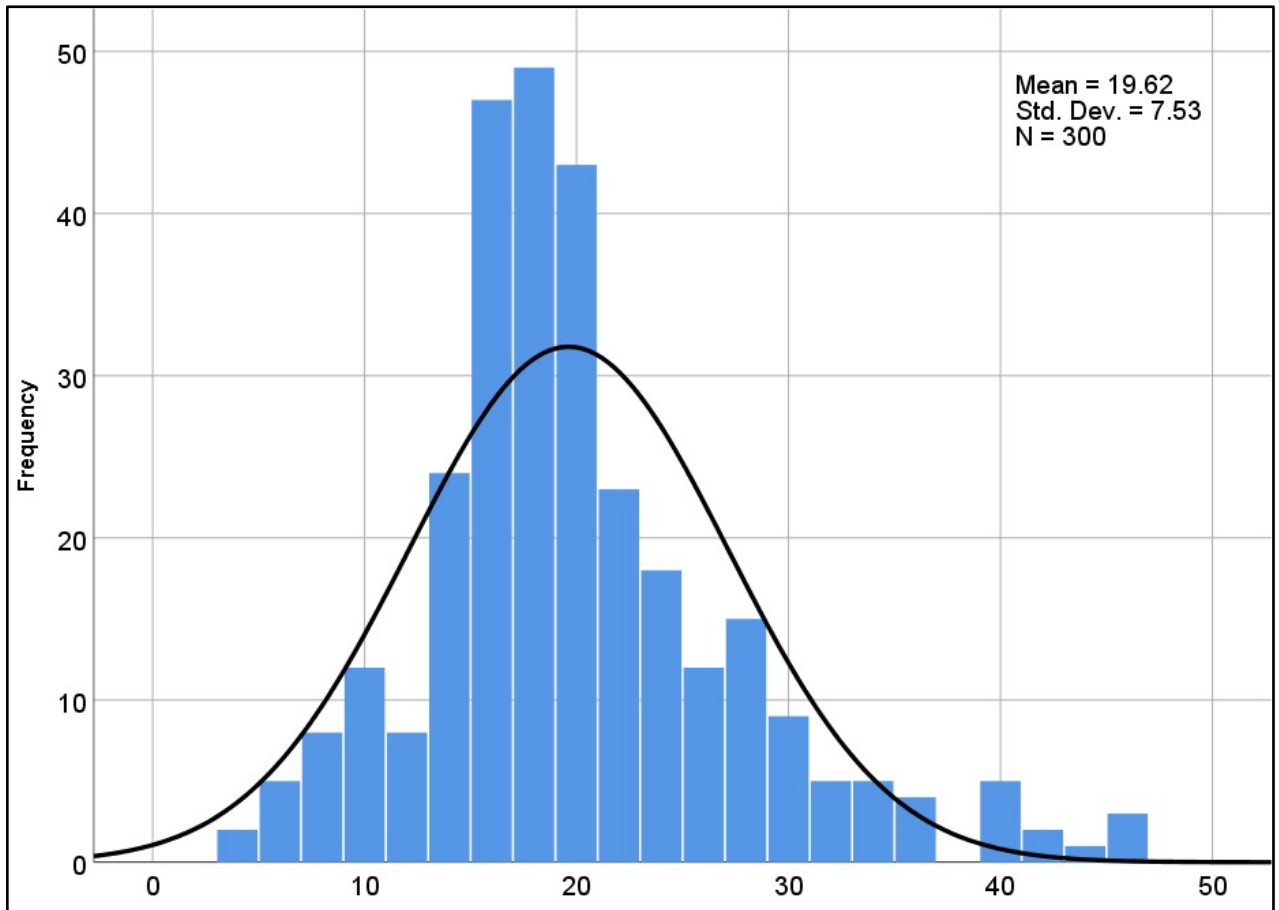


Figure 24 :Répartition des participantes selon l'âge du début de l'activité sexuelle

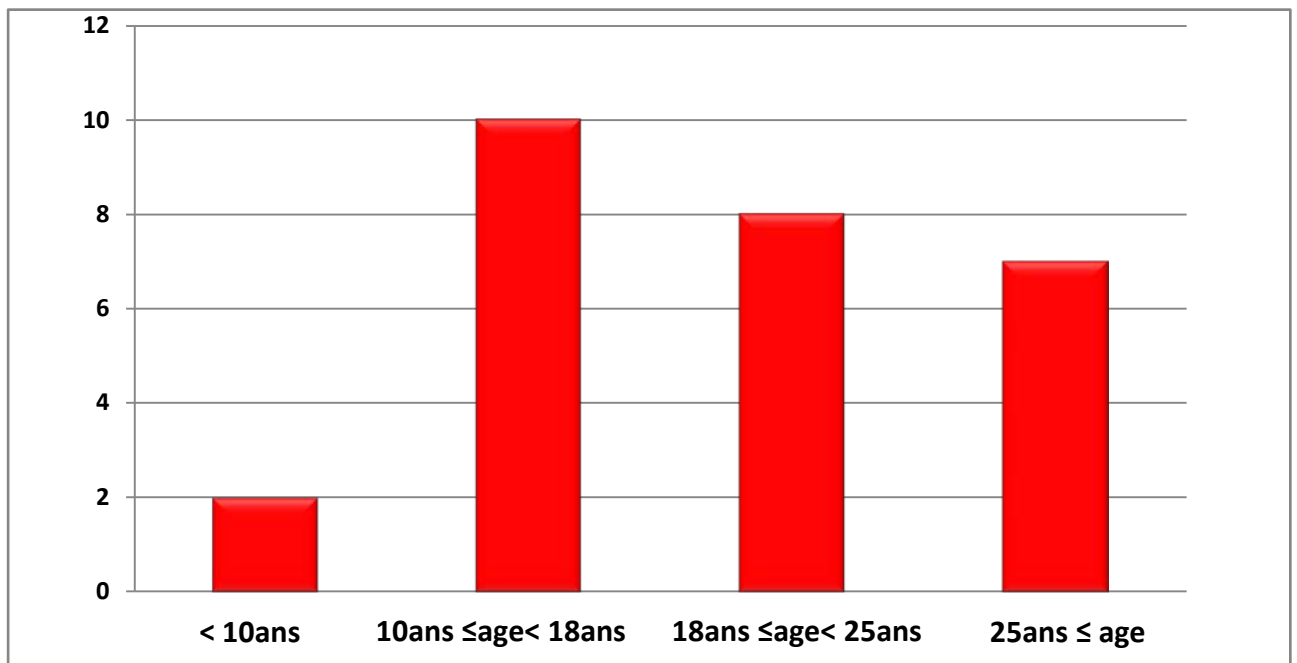


Figure 25 :Distribution des patientes HPV positives selon l'âge du début de l'activité sexuelle

9. Frotti cervico-utérin :

Deux cent trois patientes de notre étude, soit 68% des participantes, n'ont jamais fait un FCV et n'ont jamais bénéficié d'un autre test de dépistage du cancer du col.

Dans le sous-groupe des patientes HPV positives, 30% ont bénéficié auparavant d'un test de dépistage du cancer du col.

Tableau XV : Répartition des patientes selon la réalisation antérieure d'un test de dépistage du cancer du col

Un test de dépistage du cancer du col utérin	Patientes HPV +	Patientes HPV -
Ne jamais fait	19(9,36%)	184(90,64%)
Déjà fait	8 (8,25%)	89(91,75%)

10. Infections :sexuellement transmissibles et mycosiques :

Seulement 12 patientes de notre étude, soit 4% des participantes, ont réclamé avoir un ATCDd'infection sexuellement transmissible, 2 parmi elles étaient HPV+.

Tableau XVI: Répartition des patientes selon l'ATCD d'infection sexuellement transmissible

	Patientes HPV +	Patientes HPV -
PatientesIST+	2(16,67%)	10(83,33%)
PatientesIST-	25(8,7%)	263(91,3%)

L'estimation du Risque Relatif, liant l'IST à l'infection HPVest statistiquementnon significative.

Tableau XVII : Répartition des patientes selon l'ATCD d'infection mycosique génitale non ST

	Patientes HPV +	Patientes HPV -
ATCD Mycosique+	6(7,9%)	70(92,1%)
ATCD Mycosique-	21(9,4%)	203(90,6%)

L'estimation du Risque Relatif, liant l'ATCD d'infection mycosique génitale à l'infection HPV, est statistiquement non significative.

7.7. Immunodépression :

Sur l'échantillon de Marrakech, Une seule patiente était HIV positive et s'était révélée HPV positive. Une participante de Dakhla était soustraite à un immunosuppresseur, et s'était révélée HPV positive.

Aucune des participantes n'était sous une corticothérapie à long court.

Tableau XVIII : Distributions et OR bruts des variables étudiées (Annexe 3a)

	HPV+		HPV-		OR	IC 95%
	Nombre	%	Nombre	%		
Age						
23-32 ans	9	14	57	86	1.89	[0.81-4.44]
33-42 ans	4	4	97	96	0.32	[0.11-0.94]
43-52 ans	7	8	80	92	0.84	[0.34-2.08]
53 ans ≤	7	15	39	75	2.1	[0.83-5.3]
Niveau socio-économique						
Bas	17	8.7	178	92.3	0.91	[0.39-2.05]
Moyen	10	9.5	95	90.5	1.1	[0.49-2.5]
Contraception orale						
Non	8	7.4	100	92.6	0.31	[0.31-1.72]
Oui	19	9.9	173	90.1	1.37	[0.58-3.25]
Tabagisme (Marrakech N=92)						
Non	9	15	50	85	1.31	[0.37-4.62]
Oui	4	12	29	88	0.77	[0.22-2.71]
ATCD fam.Kc.col(Dakhla N=208)						
Oui	1	16.7	5	83.3	2.91	[0.32-26.76]
Non	13	6.4	189	93.6	0.34	[0.04-3.16]
Parité						
≤1	7	11	55	89	1.39	[0.56-3.45]
2 à 3	12	10	105	90		
4 à 5	6	8	73	92		
≥ 6	2	5	40	95	0.47	[0.11-2.04]
Nombre de partenaires						
1	23	8	258	92	0.55	[0.17-1.79]
2	3	19	13	81	2.5	[0.67-9.39]
≥ 3	1	33	2	67	2.5	[0.46-59.43]
Début de l'activité sexuelle						
<10 ans	2	8.7	21	91.3	0.96	[0.21-4.33]
10A≤ et <18A	10	9.3	97	90.7		
18A≤ et <25A	8	7.3	101	92.7		
25A≤	7	11.5	54	88.5	1.42	[0.57-3.53]
ATCD d'IST						
Non	25	8.7	263	91.3	0.48	[0.57-3.53]
Oui	2	16.7	10	83.3	2.1	[0.44-10.14]
ATCD de candidose vulvo-vaginale						
Non	21	9.4	203	90.6	1.21	[0.47-3.11]
Oui	6	7.9	70	92.1	0.83	[0.32-2.14]
Test de dépistage du cancer du col						
Ne jamais fait	19	9.4	184	90.6	1.15	[0.48-2.73]
Déjà fait	8	8.2	89	91.8	0.87	[0.37-2.07]

Tableau XIX : Rapports des cotes ajustés de Marrakech et Dakhla (Annexe 3)

	Marrakech		Dakhla	
	ORa	IC 95%	ORa	IC 95%
Age				
23–32 ans	1.26	[0.15–10.65]	3	[0.45–19.91]
33–42 ans	0.77	[0.09–6.77]	0.17	[0.01–1.81]
43–52 ans	1		1	
53 ans ≤	1.58	[0.19–12.89]	1.47	[0.26–8.39]
Niveau socio-économique				
Bas	1		1	
Moyen	2.69	[0.56–12.92]	0.37	[0.09–1.48]
Contraception orale				
Non	1		1	
Oui	3.99	[0.39–40.77]	1.49	[0.36–6.09]
Tabagisme				
Non	1		–	–
Oui	0.74	[0.13–4.06]	–	–
ATCD familial du cancer du col				
Oui	–	–	3.58	[0.24–53.87]
Non	–	–	1	
Parité				
≤1	1		1	
2 à 3	1.34	[0.20–8.83]	0.48	[0.08–2.94]
4 à 5	0.52	[0.04–6.66]	1.53	[0.26–9.01]
≥ 6	–	–	0.81	[0.09–7.10]
Nombre de partenaires				
1	–	–	1	
2	–	–	8.52	[1.26–57.71]
≥ 3	–	–	–	–
Début de l'activité sexuelle				
<10 ans	–	–	1.08	[0.09–12.98]
10A ≤ et <18A	1.62	[0.31–8.48]	1.40	[0.26–7.64]
18A ≤ et <25A	1		1	
25A ≤	1.56	[0.22–11.30]	1.65	[0.29–9.40]
ATCD d'IST				
Non	–	–	1	
Oui	–	–	0.58	[0.04–7.87]
ATCD de candidose VV				
Non	1		1	
Oui	0.66	[0.12–3.50]	0.3	[0.03–2.66]
Test de dépistage du kc du col				
Ne jamais fait	1		1	
Déjà fait	1.44	[0.27–7.84]	0.55	[0.12–2.58]

Tableau XX : Odds ratios ajustés pour l'âge(Mantel–Haenszel) (Annexe 3b)

	ORa	IC 95%
Partenaire Multiples	3.21	[0.95–10.9]
ATCD d'IST	2.07	[0.43–9.88]
Contraception orale	1.37	[0.58–3.26]
Niveau socio–économique Moyen	1.06	[0.46–2.45]
Jamais de test de dépistage du CCU	1.00	[0.41–2.48]
ATCD de candidose vulvo–vaginale	0.79	[0.31–1.99]
ATCD fam.Kc.col(Dakhla N=208)	2.13	[0.22–20.67]
Tabagisme (Marrakech N=92)	0.78	[0.22–2.71]

Tableau XXI :Odds ratios ajustés aux différents variables étudiées

L'infection HPV	Odds Ratio ajusté	P>z	[95% Conf.Interval]
Nombre de partenaires ^a	4.06	0.043	[1.04–15.77]
Infection Sexuel.Trans. ^b	2.41	0.360	[0.36–15.94]
Contraception orale ^c	2.04	0.180	[0.72–5.76]
ATCD de candidose VV ^d	1.39	0.545	[0.48–4.04]
ATCD familial du cancer du col ^e	1.29	0.842	[0.10–16.31]
TABAC ^f	1.21	0.772	[0.34–4.29]
Niveau Socioéconomique ^g	1.15	0.764	[0.46–2.91]
ATCD de dépistage ^h	1.14	0.798	[0.42–3.10]
Age ≤32 ⁱ	4.39	0.034	[1.11–17.27]
43≤Age ≤53	2.51	0.180	[0.65–9.59]
Age ≥53	5.13	0.019	[1.31–20.16]
Parité≤1 ^j	3.36	0.175	[0.58–19.39]
2≤ Parité ≤3	2.99	0.194	[0.57–15.66]
4≤ Parité ≤5	2.54	0.282	[0.46–13.96]
Age d'activité sexuelle ^{2k}	2.08	0.416	[0.35–12.18]
Age d'activité sexuelle ³	1.54	0.645	[0.24–9.66]
Age d'activité sexuelle ⁴	2.44	0.367	[0.35–17.05]

^aClassé comme "un seul partenaire" (de base) et "partenaire≥2"

^bClassé comme "pas d'ATCD d'infection sexuellement transmissible" (de base) et "ATCD d'IST "

^cClassé comme "pas d'utilisation de contraception orale" (de base) et "sous contraception orale "

^dClassé comme "pas d'ATCD de candidose vulvo-vaginale " (de base) et "ATCD candidose vulvo-vaginale"

^eClassé comme "pas d'ATCD familial de cancer du col utérin" (de base) et "ATCD familial de cancer du col utérin "

^fClassé comme "non tabagique" (de base) et "tabagique active ou passive"

^gClassé comme "niveau socioéconomique bas" (de base) et " niveau socioéconomique moyen"

^hClassé comme "Jamais de test de dépistage" (de base) et "ATCD d'un test de dépistage"

ⁱClassé comme "Age≤32" ; "33≤Age ≤43" (de base) ; "43≤Age ≤53" et "Age ≥53 "

^jClassé comme : parité "≤1" ; "=2ou3" ; "=4ou5" et ">6"(de base)

^kClassé commedébut : "<10 ans" (de base) ; "10≤ et <18" ; "18≤et<25" et "≥25"

Tableau XXII :Résultat dumodèle de la régression logistique(Annexe 3c)

L'infection HPV	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.Interval]
Nombre de partenaires ^a	4	2.7	2	0.046	[1.02–15.05]
Infection Sexuel.Trans. ^b	2.53	2.28	1	0.303	[0.43–14.84]
Contraception orale ^c	2.07	1.1	1.37	0.170	[0.73–5.87]
TABAC ^d	1.07	0.66	0.12	0.904	[0.32–3.59]
Niveau Socioéconomique ^e	1.09	0.5	0.21	0.834	[0.45–2.64]
Parité≤1 ^f	3.23	2.87	1.32	0.186	[0.57–18.45]
2≤ Parité ≤3	2.95	2.48	1.3	0.197	[0.57–15.33]
4≤ Parité ≤5	2.59	2.24	1.1	0.271	[0.47–14.15]
Age d'activité sexuelle2 ^g	2.03	1.82	0.8	0.426	[0.35–11.71]
Age d'activité sexuelle3	1.5	1.37	0.42	0.671	[0.24–9.08]
Age d'activité sexuelle4	2.41	2.36	0.9	0.37	[0.35–16.45]
Age ≤32 ^h	4.11	2.78	2.1	0.037	[1.1–15.49]
43≤Age ≤53	2.39	1.62	1.3	0.18	[0.63–9.04]
Age ≥53	5.32	3.69	2.41	0.016	[1.36–20.70]
La constante	0.00	0.00	-4	0.000	[0.00–0.06]

^a Classé comme "un seul partenaire" (de base) et "partenaire≥2"

^b Classé comme "pas d'ATCD d'infection sexuellement transmissible" (de base) et "ATCD d'IST "

^c Classé comme "pas d'utilisation de contraception orale" (de base) et "sous contraception orale "

^d Classé comme "non tabagique" (de base) et "tabagique active ou passive"

^e Classé comme "niveau socioéconomique bas" (de base) et " niveau socioéconomique moyen"

^f Classé comme : parité "≤1" ; "=2ou3" ; "=4ou5" et ">6 "(de base)

^g Classé comme début : "<10 ans" (de base) ; "10≤ et <18" ; "18≤et<25" et "≥25"

^h Classé comme "Age≤32" ; "33≤Age ≤43" (de base) ; "43≤Age ≤53" et "Age ≥53 "

//. Résultats du géotypage :

1. Prévalence des HPV :

La présente étude comprend un total de 300 échantillons cervicaux.

Dans l'ensemble, 27 femmes, soit 9%, étaient positives à HPV.

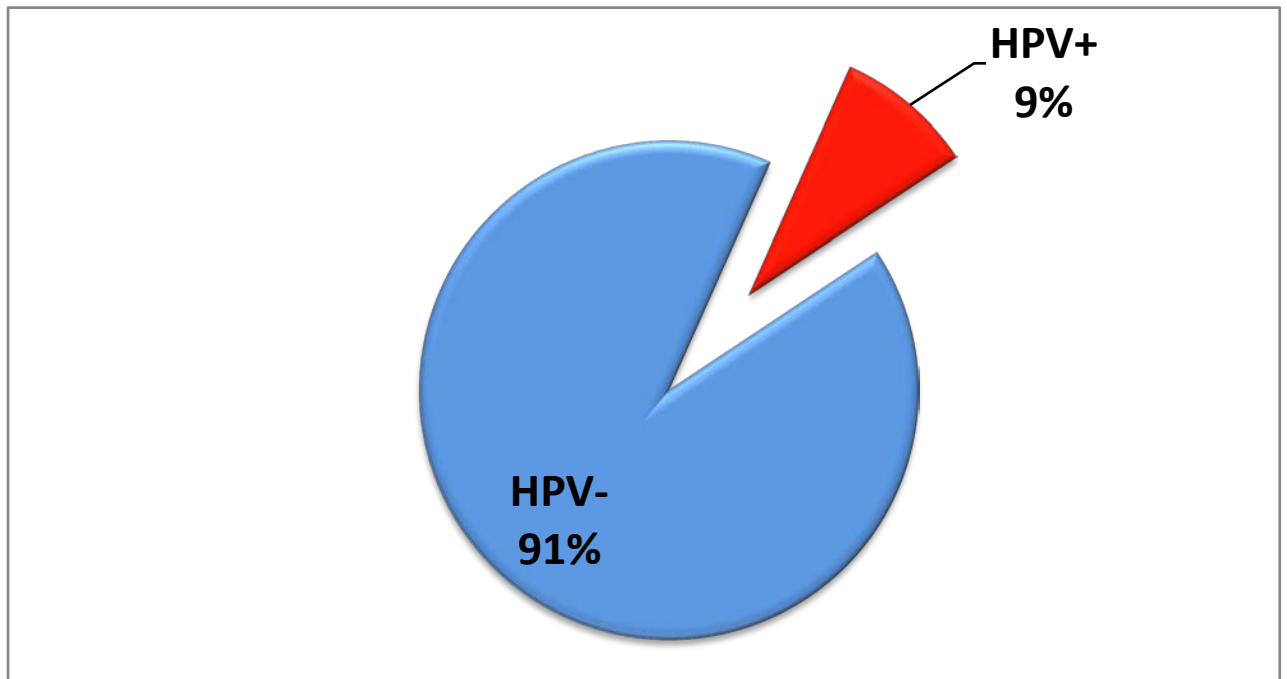


Figure 26 : Prévalence de l'infection HPV dans l'échantillon

2. Répartition des différents géotypes du HPV :

Parmi les 27 femmes infectées HPV+, une triple infection aux géotypes 56-62-81 et une double aux HPV 44-55 ont été constatées.

Les géotypes à hauts risques détectés dans l'échantillon étaient : HPV 16-18-31-45-52-56-68-73-82 et représentaient 47% de l'ensemble des géotypes. Les géotypes bas risque détectés étaient : HPV 11-42-44-55-62-70-72-81 et représentaient 53% de l'ensemble des géotypes.

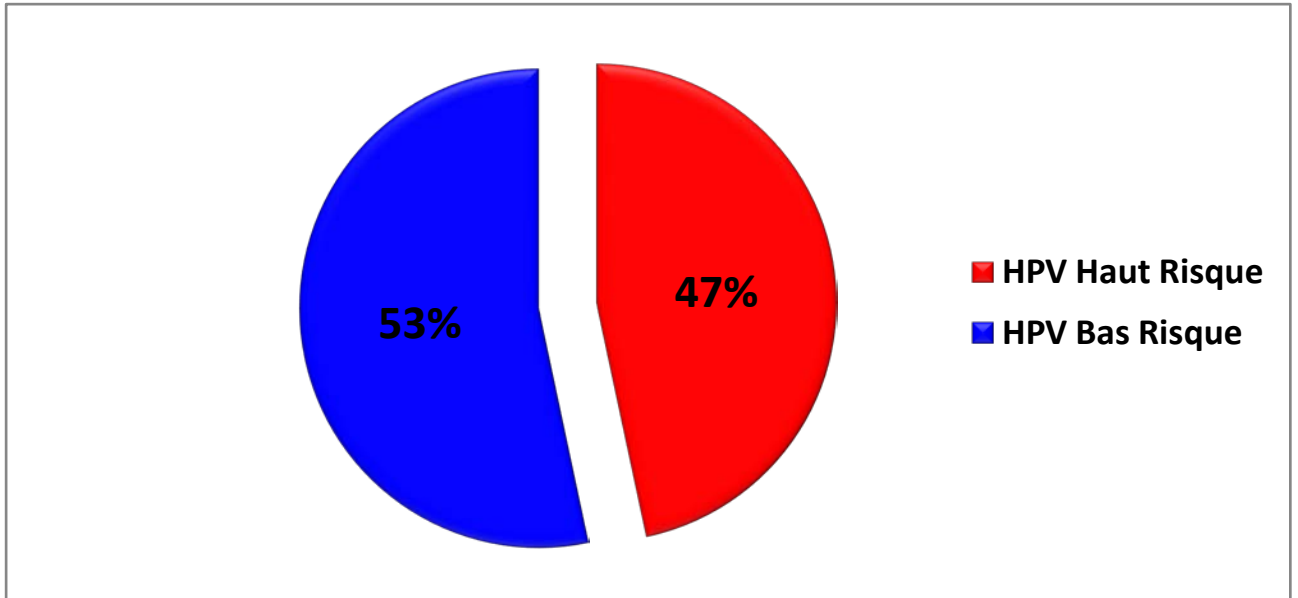


Figure27 : Répartition des patientes HPV positives selon : haut risque et bas risque

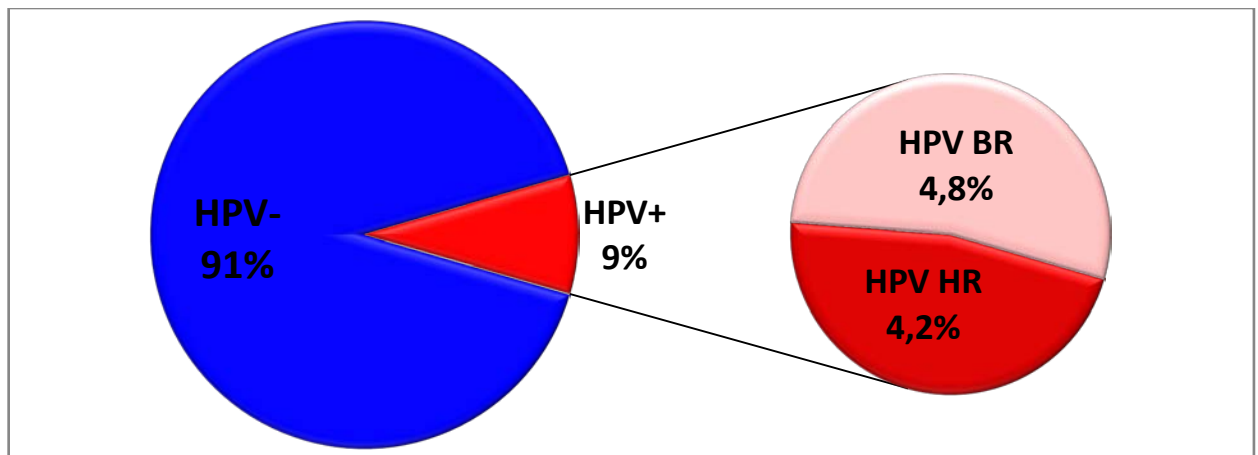


Figure28 : Prévalence et répartition haut et bas risque destests positifs

TableauXXIII: Répartition des différents géotypes desHPV (Pourcentages tronqués aux nombres naturels les plus proche)

Le Géotype de HPV	Haut Risque	HPV52	4	13.33%	13%
		HPV68	2	6.67%	7%
		HPV56	2	6.67%	7%
		HPV82	1	3.33%	3%
		HPV73	1	3.33%	3%
		HPV45	1	3.33%	3%
		HPV31	1	3.33%	3%
		HPV18	1	3.33%	3%
		HPV16	1	3.33%	3%
	Bas Risque	Autres Géotypes bas risque	6	20.00%	20%
		HPV72	2	6.67%	7%
		HPV42	2	6.67%	7%
		HPV81	1	3.33%	3%
		HPV70	1	3.33%	3%
		HPV62	1	3.33%	3%
		HPV55	1	3.33%	3%
		HPV44	1	3.33%	3%
		HPV11	1	3.33%	3%

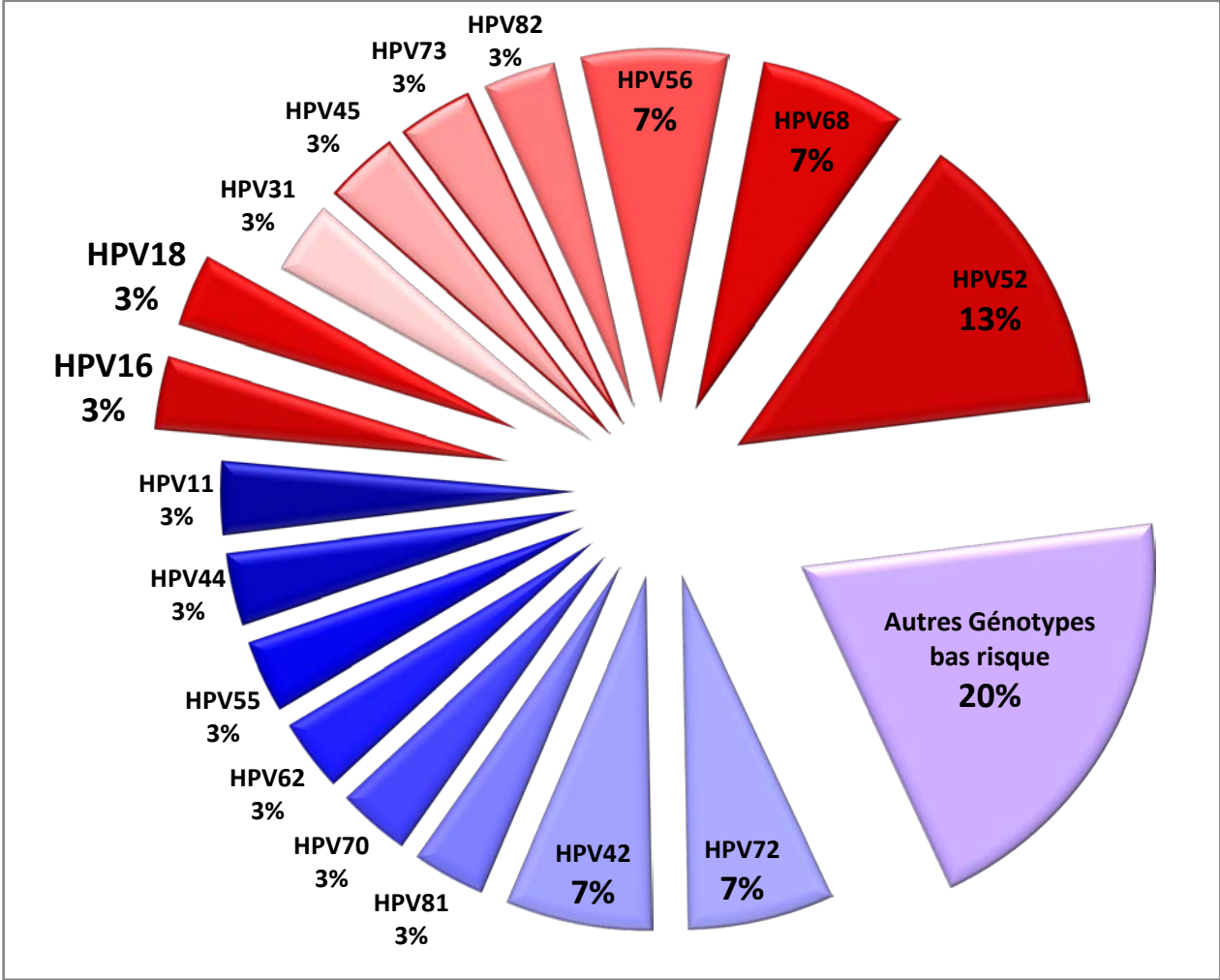


Figure 29 : Répartition des différents génotypes HPV détectés

3. Caractéristiques des patientes HPV positives :

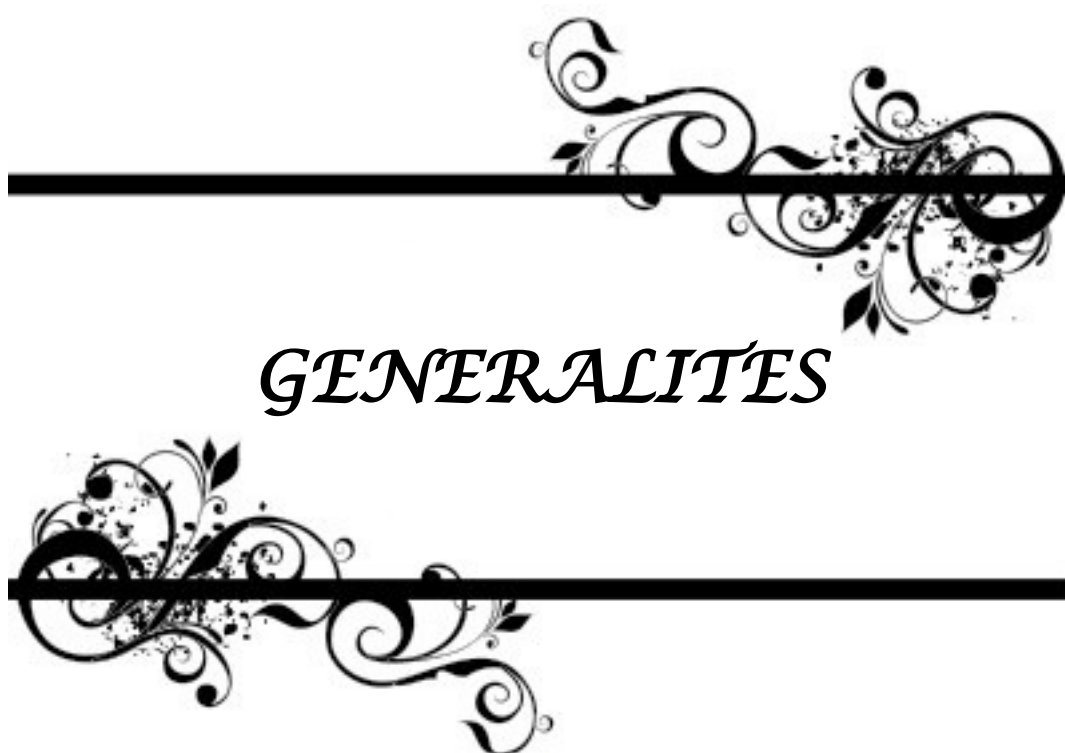
TableauXXIV :Distribution des patientes HPV positives en fonction desFdR étudiés

	HPV Haut Risque		HPV Bas Risque	
	Nombre	%	Nombre	%
Age				
23-32 ans	3	33	6	67
33-42 ans	2	50	2	50
43-52 ans	5	71	2	29
53 ans ≤	4	57	3	43
Niveau socio-économique				
Bas	8	47	9	53
Moyen	6	60	4	40
Contraception orale				
Oui	11	58	8	42
Non	3	38	5	63
Tabagisme (Marrakech N=92)				
Oui	2	50	2	50
Non	6	67	3	33
ATCD fam.Kc.col(Dakhla N=208)				
Oui	0	0	1	100
Non	6	46	7	54
Parité				
≤1	3	43	4	57
2 à 3	6	50	6	50
4 à 5	5	83	1	17
≥ 6	0	0	2	100
Nombre de partenaires				
1	13	57	10	43
2	1	33	2	67
≥ 3	0	0	1	100
Début de l'activité sexuelle				
<10 ans	1	50	1	50
10A≤ et <18A	4	40	6	60
18A≤ et <25A	6	75	2	25
25A≤	3	43	4	57
ATCD d'IST				
Oui	0	0	2	100
Non	14	56	11	44
ATCD de candidose vulvo-vaginale				
Oui	3	50	3	50
Non	11	52	10	48
Test de dépistage du cancer du col				
Ne jamais fait	8	42	11	58
Déjà fait	6	75	2	25



DISCUSSION





GENERALITES

Les HPV, appartenant à la famille des Papillomaviridae, sont de petits virus (taille d'environ 50 nm) non enveloppés, dotés d'un génome à ADN double brin, d'environ 7900 paires de bases. On distingue dans ce génome les gènes L (late), tardifs, codant les protéines de structure (L1 et L2), et les gènes E (early), précoces, codant des protéines régulatrices ou impliquées dans la réplication de l'ADN (E1 à E7). (11)

Un génotypique de papillomavirus code de sept à huit protéines. Les protéines les plus conservées sont les protéines régulatrices E1 et E2 et les protéines structurelles L1 et L2. En plus de cet ensemble de protéines de base, la plupart des virus codent pour les protéines E6 et E7, qui optimisent le milieu cellulaire pour le cycle viral. Certains virus expriment également de petites protéines hydrophobes appelées E5 ou E10. La protéine E4, la plus abondante des protéines de papillomavirus et principalement tardive, est imprimée dans le cadre ouvert de lecture (ORF) E2. La région régulatrice en amont (URR), également appelée région de contrôle longue (LCR), est située entre les ORF : L1 et E6 et contient des éléments cis-régulateurs impliqués dans la transcription et la réplication. (12)(Figure 31)

La famille Papillomaviridae forme un groupe de virus vaste et diversifié, avec de nouveaux types trouvés en permanence. La classification taxonomique des papillomavirus est basée sur la similarité des nucléotides dans le cadre ouvert de lecture codant pour la protéine de capsid L1. Pour être désigné comme nouveau type, un type de PV individuel ne peut pas partager une similarité supérieure à 90% avec tout autre type de PV connu. Les types de papillomavirus humains (HPV) établis, jusqu'à HPV226(13), appartiennent à 49 espèces appartenant à cinq genres : α , β , γ , μ , et ν -papillomavirus. (Figure 30)

Les HPV provoquent un large éventail de maladies, allant des lésions bénignes aux tumeurs invasives. Les types de HPV oncogènes muqueux du genre α -papillomavirus (dites Hauts Risque), sont une cause majeure de cancer du col utérin, ainsi que de cancers de l'anus, de la vulve, du pénis, du vagin et de la bouche. Il existe également des types bénins de HPV à tropisme muqueux, du genre α -papillomavirus, (dites Bas Risque) qui causent des condylomes génitaux bénins. (14)

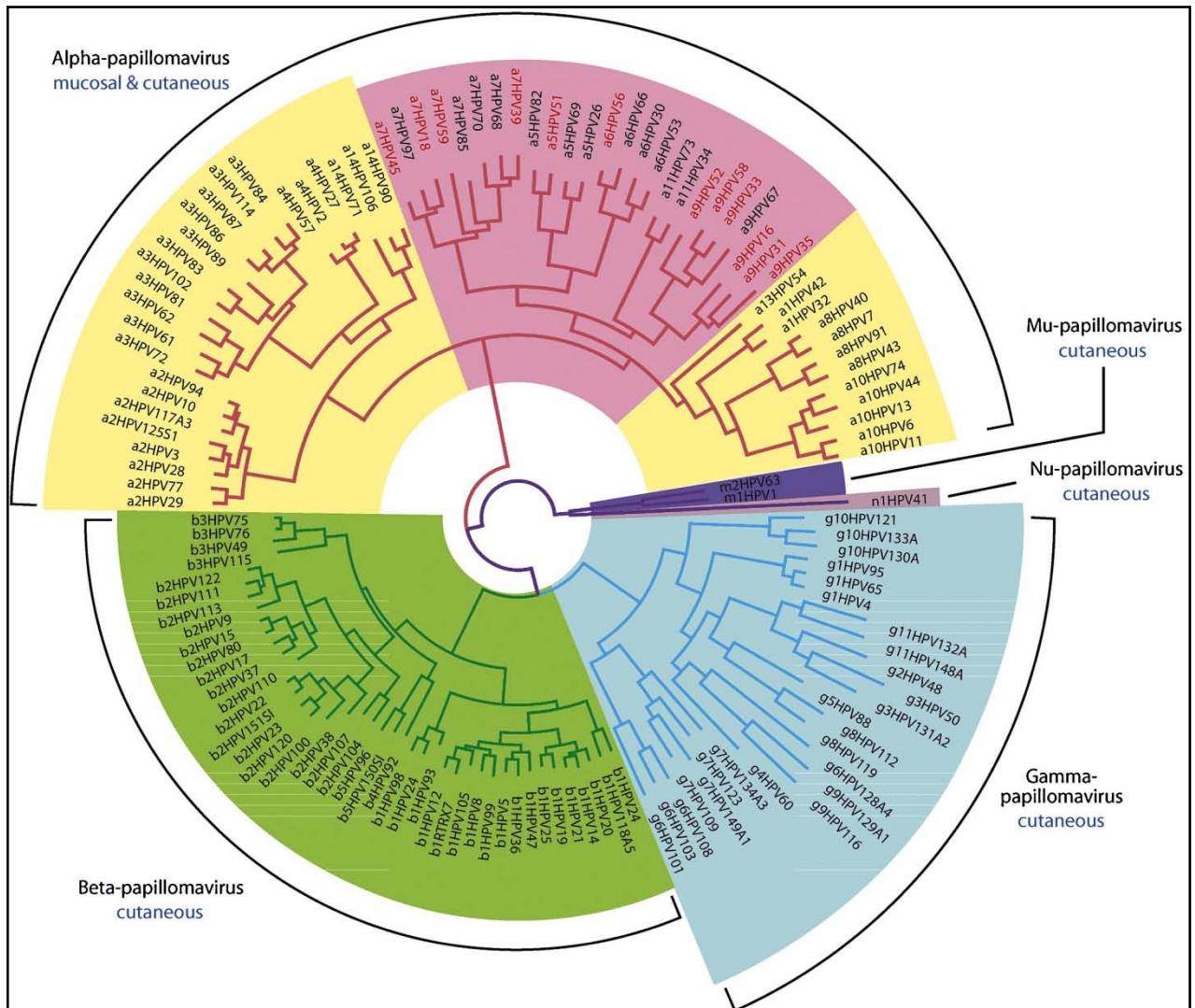


Figure 30 : Arbre phylogénétique bayésien basé sur la partie L1 du génome des HPV (15)

L'isolement initial des HPV16 et HPV18 et leur lien avec le cancer du col utérin ont grandement stimulé la recherche sur les papillomavirus. Depuis l'attribution des ORF des deux premiers génomes complètement séquencés de papillomavirus : HPV-1a et BPV-1, la compréhension du potentiel de codage de chaque ORF et de la fonction protéique correspondante des différents types de HPV, notamment les HPV à haut risque, a considérablement révolutionné la connaissance sur la biologie du papillomavirus et de nombreux principes importants des interactions virus-cellules et de l'oncogénèse virale.



Figure31: Structure génomique et carte transcriptionnelle du HPV16(16)

Le génome de HPV d'environ 8000 pb, peut être divisé en trois grandes régions : une région de contrôle précoce, une région de contrôle tardif et une longue région de contrôle (LCR ou région non codante (NCR)). Les trois régions de tous les papillomavirus sont séparées par deux sites de polyadénylation : le site de pA (AE) précoce et de pA tardif (AL). La région précoce du génome des papillomavirus occupe plus de 50% du génome du virus, et code six cadres de lecture ouverts communs (E1, E2, E4, E5, E6 et E7). La région tardive, couvrant près de 40% du génome du virus, se situe en aval de la région précoce et code les ORF L1 et L2 pour la traduction des protéines de capsides majeures (L1) et mineures (L2). La région LCR, un segment d'environ 850 pb (10% du génome de HPV), n'a pas de fonction de codage protéique, mais porte l'origine de la répllication ainsi que de multiples sites de liaison aux facteurs de transcription qui jouent un rôle important dans la régulation de l'ARN polymérase.(17)

L'histoire naturelle de l'infection par un HPV HR est étroitement liée à celle des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Le pic d'incidence des infections par un HPV HR, observé pour la tranche d'âge 15–25 ans, précède celui des lésions précancéreuses, noté une décennie plus tard (tranche 25–35 ans), qui lui-même précède le pic d'incidence des cancers invasifs constaté 10 années après (tranche 35–45 ans). (Figure 32)

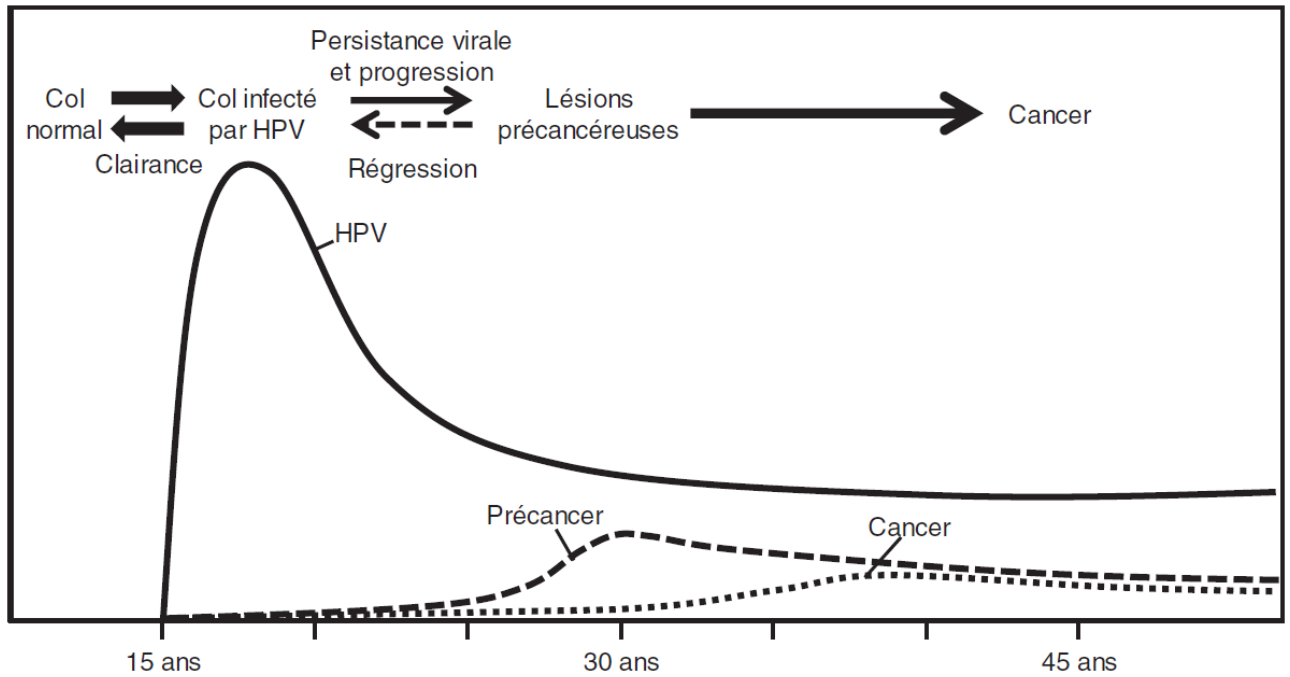


Figure 32: Histoire naturelle de l'infection par HPV et du cancer du col de l'utérus (18)

Les infections à HPV HR sont transitoires dans plus de 90 % des cas et éliminées en 12 à 16 mois. Seules les infections persistantes sont susceptibles de conduire à l'apparition de lésions intraépithéliales du col de l'utérus puis d'un cancer invasif.

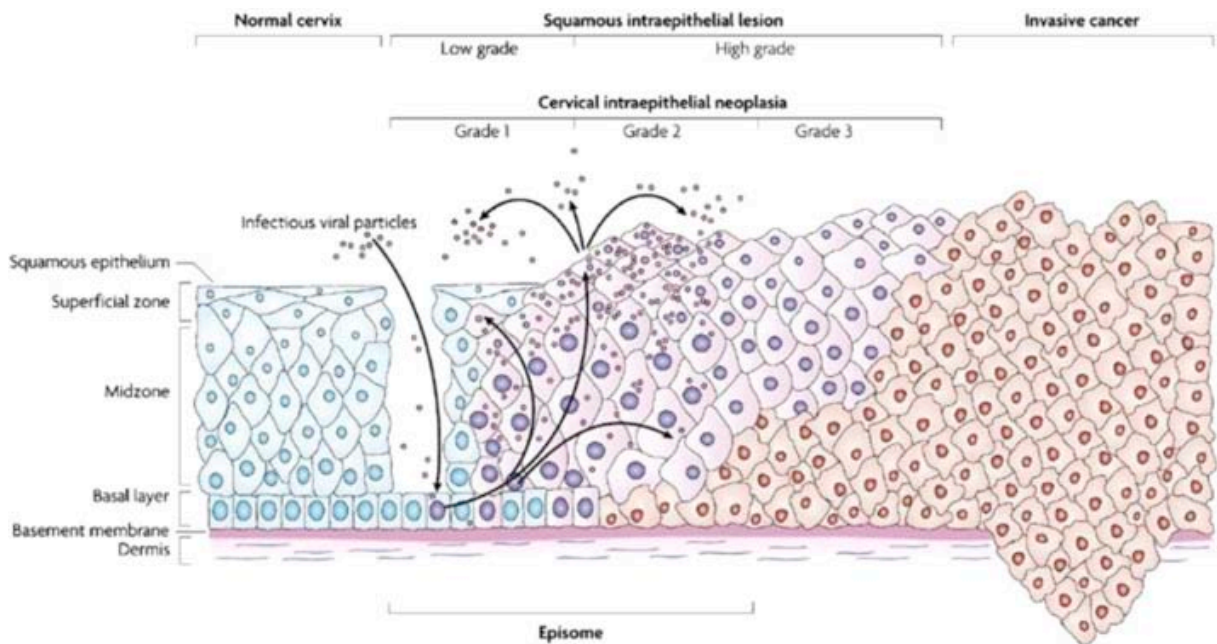


Figure 33: Histoire naturelle histologique de l'infection cervicale par HPV (19)

Des progrès remarquables ont été accomplis dans la réalisation de l'objectif ultime consistant à prévenir le cancer du col utérin induit par le papillomavirus à haut risque.

La prévention secondaire par le dépistage basé sur le Paptest, puis la cytologie en milieu liquide (LBC), a incontestablement réduit la morbidité et la mortalité par cancer du col utérin dans les pays développés. En dépit de leur succès, il s'agit d'une méthode subjective avec une grande sensibilité à la variabilité intra-individuelle et interindividuelle dont la validité diagnostique, en matière de sensibilité et de spécificité, montre d'importantes lacunes.

Dans les pays en voie de développement, et en raison des contraintes économiques, logistiques et de formation, la méthode de dépistage la plus utilisée est l'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA) ou Lugol (IVL) caractérisée par un taux élevé de fautes positives et une sensibilité discutée. La couverture de la population cible est souvent très basse (6.6% en 2015 et 7.7% en 2016 au Maroc (2)),

L'établissement du HPV en tant que cause centrale et nécessaire du cancer du col utérin a été exploité pour le développement de technologies moléculaires de détection virale afin de surmonter les limites liées au dépistage cytologique du col utérin. L'amélioration et l'extension des stratégies de dépistage existantes constituent un objectif principal des recommandations pour les programmes de dépistage dans le monde. Le test HPV identifie les femmes à risque de développer une néoplasie cervicale sans la subjectivité inhérente à l'évaluation cytologique du col utérin. Par conséquent, ce test a été suggéré pour le dépistage (Figure 34), le triage des frottis équivoques ou les lésions de bas grade et le suivi après traitement pour CIN.

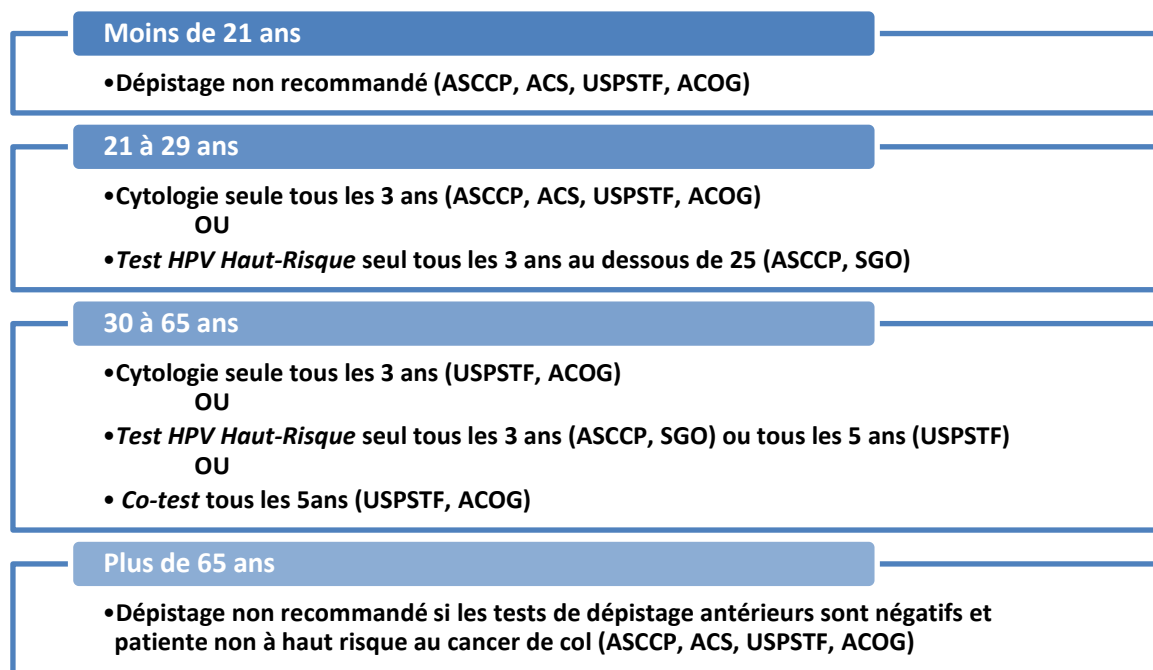


Figure34 :Test HPV et recommandations du dépistage du cancer du col aux Etats-Unis(20)

Trois vaccins sont maintenant approuvés pour la prévention primaire de l'infection par le HPV. Sûre et efficace, la vaccination est recommandée systématiquement pour les femmes et les hommes à partir de 11 ou 12 ans, et est largement introduits dans les pays occidentaux.L'adaptation des stratégies de dépistage et l'introduction du test HPV est de plus en plus recommandée. (21)

Les études épidémiologiques ont montré que la prévalence du HPV, et la distribution des génotypes diffèrent d'une région à l'autre. Ces études moléculaires pourraient fournir des données utiles pour justifier les stratégies de vaccination locales. Et leurs résultats fournissent des informations importantes pour le dépistage du cancer du col utérin et permettent d'évaluer le rapport coût-efficacité des programmes d'immunisation anti-HPV.



DISCUSSION DE
NOS RESULTATS



I. Les facteurs de risque de l'infection HPV :(22)

Les principaux facteurs de risque d'infection génitale à HPV chez les femmes établis sont l'acquisition de nouveaux partenaires masculins, un nombre croissant de partenaires sexuels chez les femmes et leurs partenaires masculins, et avoir des partenaires masculins non monogames.

D'autres facteurs non directement liés au comportement sexuel ont été identifiés comme facteurs de risque d'infection HPV. Un risque accru d'infection par le virus a également été associé à une utilisation prolongée de contraceptifs oraux, à une ethnie noire ou hispanique et à des antécédents d'infections à Chlamydia.

Quant au cancer du col utérin, l'infection à HPV, l'agent causal et le facteur nécessaire du cancer du col utérin, est une condition obligatoire mais non suffisante de l'évolution vers le cancer. Cette évolution, passant par la persistance de l'infection HPV et les lésions précancéreuses avant l'invasion fait intervenir de nombreux autres cofacteurs.

Tableau XXV : Facteurs de risque d'infection HPV et de cancer du col utérin

FDR d'infection HPV	FDR du cancer du col utérin
Nouveaux partenaires masculins	Partenaire masculin HPV positif
Nombre de partenaires sexuels à vie chez les femmes et leurs partenaires masculins.	Nombre de partenaires à vie et avoir comme partenaire des professionnels du sexe.
Partenaires masculins non monogames	Cofacteurs augmentant le risque de cancer du col utérin chez les femmes HPV positives : <ul style="list-style-type: none"> • Contraception orale à long terme (≥5ans) • Parité élevée (≥5 grossesses à terme) • Tabagisme • Traitement immunosuppresseur • Coïnfection HIV • Coïnfection par d'autres IST et virus de l'herpès simplex de type 2
Augmentation de la différence d'âge entre les femmes et leur premier partenaire sexuel.	
Contraception orale à long terme	
ATCD des infections à Chlamydia	

Dans notre étude seul le Nombre de partenaires a été identifié. Les autres facteurs de risque n'ont pas été mis en évidence en raison du manque de puissance. Cela n'enlève en rien les précautions à prendre pour éviter les facteurs de risque de contamination par le papillomavirus identifiés par plusieurs études.

// Les caractéristiques de la population étudiée et l'infection HPV :

1. L'âge :

La présente étude comprend un total de 300 échantillons prélevés sur des femmes âgées de 23 à 65ans et dont l'âge moyen est de 41,48 ans avec une médiane de 41,50 ans et un écart-type de 9,82 ans. La tranche d'âge entre 33 et 52 ans est la plus représentée avec 67% de la population étudiée.

Il a été démontré que la prévalence de l'infection génitale par le HPV est très variable selon les régions géographiques et l'âge, en fonction du comportement sexuel et du contrôle du virus par l'hôte. L'incidence des HPV génitaux augmente fortement après l'âge moyen du premier rapport sexuel de la population. Les nouvelles infections se propagent rapidement chez les femmes et les hommes sexuellement actifs car ces virus sont hautement transmissibles et sont généralement asymptomatiques et inaperçus. Puis la clairance virale et la faible exposition à de nouveaux partenaires engendre une importante décroissance de l'incidence. La prévalence du HPV dépend à la fois de l'incidence et de la persistance de l'infection (Figure 35). Cela explique la prévalence élevée au dessous de 30ans justifiant la recommandation du test HPV pour dépistage du cancer du col au-delà de cet âge, où l'infection transitoire commune baisse la valeur prédictive positive du test. (23)

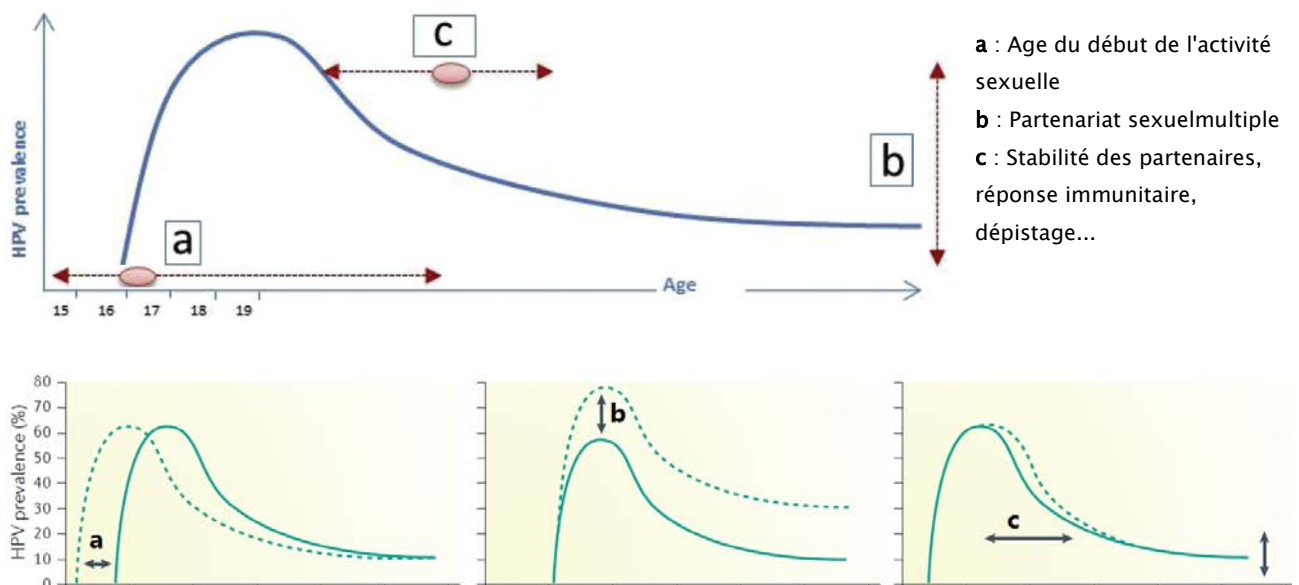


Figure 35 : Prévalence de l'infection HPV en fonction de l'âge et les déterminants de la forme de la courbe (19)(24)

Parmi les patientes HPV+ dans notre étude ,13 femmes soit 48%, avaient moins de 37 ans ce qui peut être expliqué par le fait que cette tranche d'âge ne représente que 38% de notre échantillon, vu que la prévalence de l'infection HPV dans cette tranche était 11% tandis que celle au-delà des 37ans atteint 7%. Par contre, chez les patientes de Marrakech, bien que cette tranche d'âge ne représentait que 37% de l'échantillon de Marrakech, 54% des patientes HPV positives avaient moins de 37 ans ce qui rejoint les résultats d'autres études.(Tableau XXVI)

Dans l'étude d'Alhamanyet al(25), à Rabat, où l'âge variait entre 17 et 84 ans, avec une moyenne de 42ans. La tranche d'âge <30 ans ne représentait que 9,6%.La fréquence de l'infection à HPV était plus élevée chez les femmes âgées de plus de 30 ans (15.8% contre 13.33% chez les moins de 30 ans).

TableauXXVI : Infection HPV et âge

Notre étude	Dakhla	Tranches	24-33 ans	34-43 ans	44-53 ans	54-63 ans				
		Prévalence	10%	2%	5%	19%				
	Marrakech	Tranches	23-32 ans	33-42 ans	43-52 ans	53-65 ans				
		Prévalence	15%	15%	12%	14%				
Alhamany et al.(25)	Rabat	Tranches	≤30	30<						
		Prévalence	13.33 %	15.80%						
Souho T et al. (26)	Fès	Tranches	<30 ans	30-60 ans		>60 ans				
		Prévalence	35.9%	41.6%		60%				
M.Ardhaoui et al(27)	Tunisie	Tranches	≤30	31-40	41-50	>50				
		Prévalence	20.0%	12.2%	11.0%	17.0%				
P.Zhao et al(28)	Chine	Tranches	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
		Prévalence	27%	22%	15%	16%	22%	28%	29%	23%

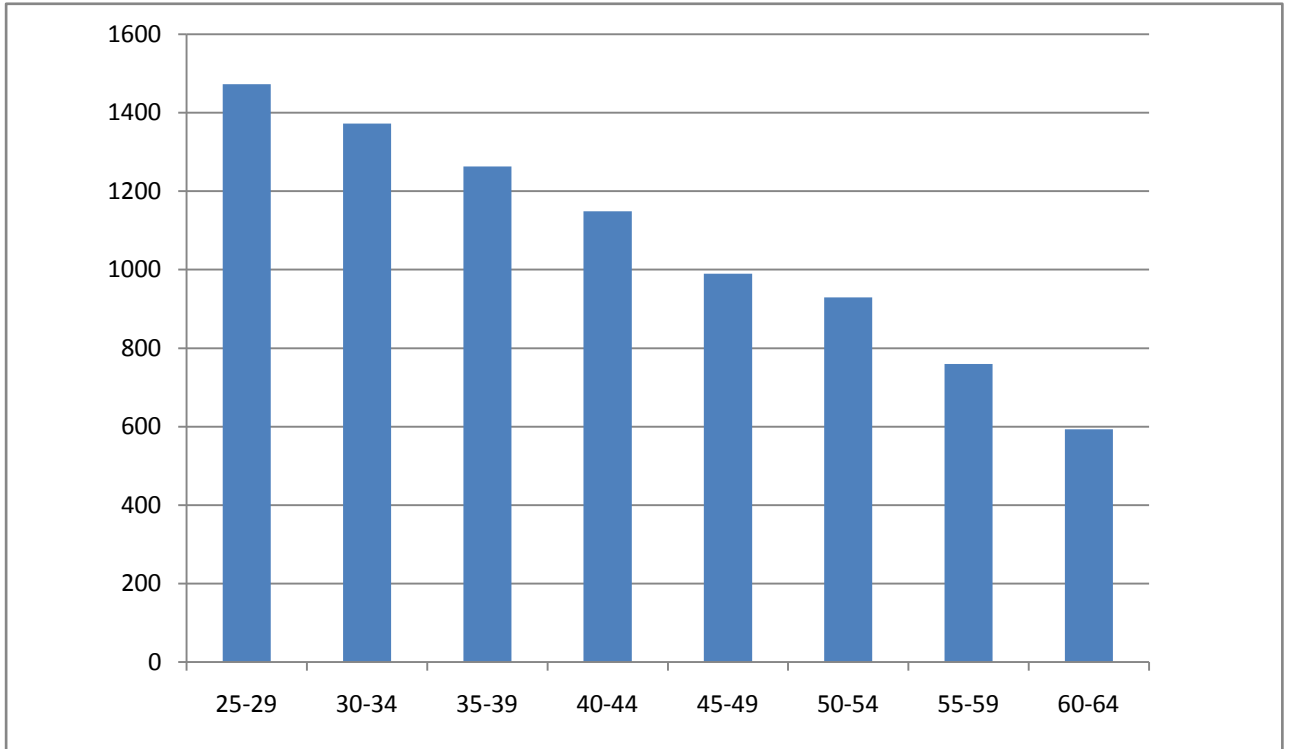


Figure36 : Distribution de la population féminine marocaine par tranche d'âge, en milliers (2018)

(29)

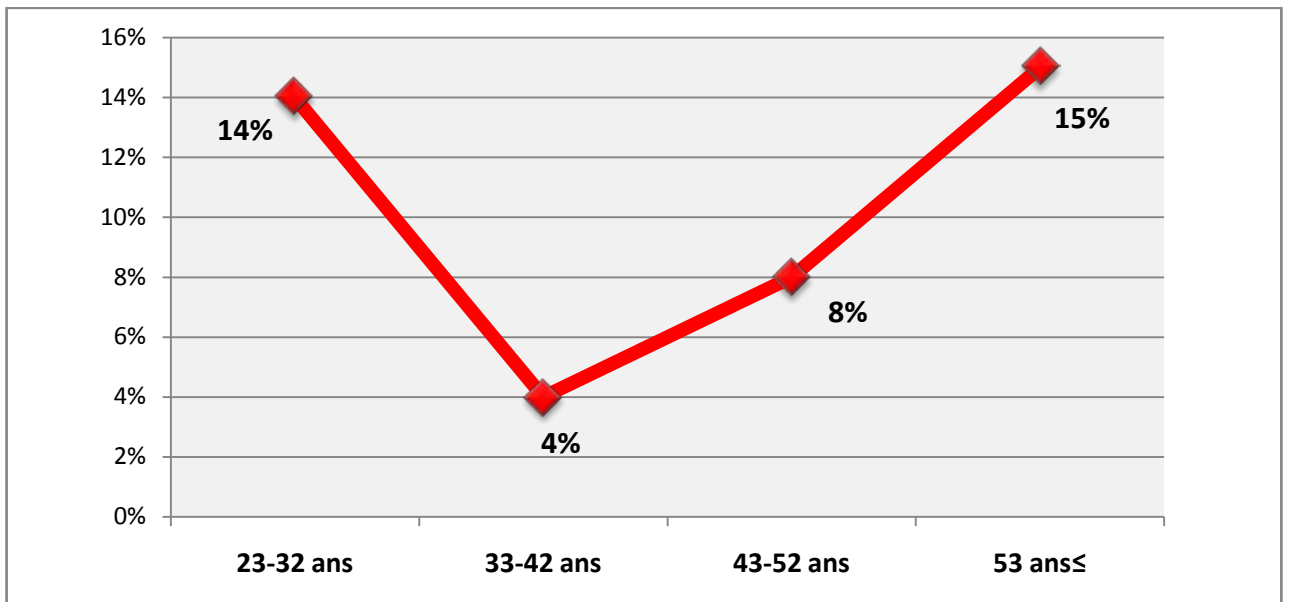


Figure 37 : Forme en double pic de la prévalence de l'infection HPV selon l'âge dans notre échantillon

La forme en U (forme en deux pics) rencontrée dans notre étude (Figure 37) est observée surtout en Afrique et en Amérique (Figure 38).

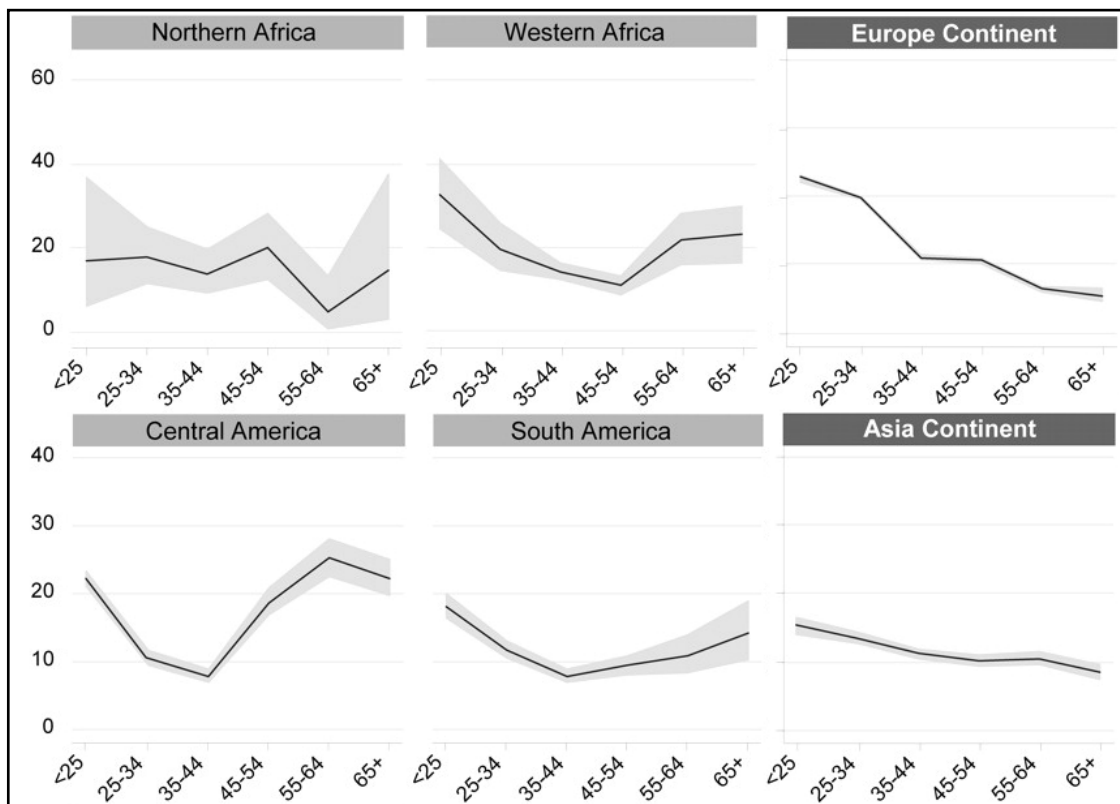


Figure 38 :Prévalence du HPV et intervalles de confiance de 95% (ombrées) par âge et région (30)

Le premier pic est ubiquitaire et traduit l'âge moyen d'initiation de l'activité sexuelle, dans la population, et le taux d'échange de partenaires. Le contrôle des infections acquises par l'immunité cellulaire et la participation partielle de l'immunité humorale contre les réinfections, associées à un échange réduit de partenaires sexuels, sont probablement des explications d'une baisse rapide de l'incidence 5 à 10 ans après le pic initial(19).

Les infections persistantes durant la phase plateau sont liées à un risque accru de développer une lésion précancéreuse ou un cancer. L'utilisation généralisée du dépistage du cancer du col de l'utérus au cours de ce plateau cible ces lésions et ces infections à potentiel évolutif cancéreux important.

Le second pic, retrouvé dans certaines régions, est expliqué par une réactivation d'une éventuelle infection HPV latente, un taux plus élevés de persistance de l'infection HPV aux âges avancés, les changements du comportement sexuel au cours de l'âge moyen et qu'il soit multifactorielle.(31)

2. Comportement sexuel :

Il s'agit du principal facteur de risque d'infection par le HPV.

TableauXXVII : Les facteurs de risque établis en rapports avec le comportement sexuel

- Acquisition de nouveaux partenaires masculins.
- Nombre de partenaires antérieurs et actuels chez les femmes et leurs partenaires masculins.
- Augmentation de la différence d'âge entre la femme et leur premier partenaire sexuel.
- ATCD des infections sexuellement transmissibles.

Il a été démontré que le nombre de partenaires sexuels était l'un des facteurs de risque les plus importants pour la transmission du HPV. Les femmes qui ont 6, 9 et 10 partenaires ou plus ont un risque 5 et 11 fois plus d'être infectées HPV+ (Ley Cet al. (32)).

Dans notre étude la prévalence de l'infection HPV dans les groupes 1, 2 et ≥ 3 partenaires était respectivement : 6%, 17% et 33%.

Dans la large étude chinoise, **Rong Zhang et al(33)**, l'association entre le nombre de partenaires et l'infection HPV était statistiquement significative.

TableauXXVIII : Nombre de partenaires et infection HPV (Rong Zhang et al)

Nombre de partenaires	HPV+(%)	HPV-(%)	P=0.001
0-1	1218 (12.4)	8574 (87.6)	
≥ 2	39 (18.75)	169 (81.25)	

3. La Contraception orale :

Plusieurs études n'ont montré aucun lien entre l'utilisation de contraceptifs oraux et l'infection HPV. **Goodman MT et al.(34)**, sur une cohorte menée auprès de 972 femmes aux USA, ont révélé que le risque d'infection HPV variait en fonction de l'utilisation initiale ainsi que de la durée d'utilisation de contraception orale avec un effet protecteur marqué. L'étude a également montré une diminution significative de l'incidence de l'infection avec le nombre d'années d'utilisation antérieure de CO.

Une étude cohorte en 2001 (Rachel L. Winer et al(35)) a objectivé qu'une femme sous contraception hormonale avait 1,4 fois plus de risque de développer une infection à HPV.

TableauXXIX: Méthodes contraceptives et infection HPV (Rong Zhang et al)

Méthode contraceptive	HPV+(%)	HPV–(%)	P=0.001
Aucune	244 (13.0)	1631 (87.0)	
CO	54 (16.0)	284 (84.0)	
DIU	815 (13.0)	5459 (87.0)	
Préservatif	144 (9.5)	1369 (90.5)	

Rong Zhang et al(33), ont objectivé une association statistiquement significative entre la méthode contraceptive et l'infection HPV (tableau XXIX). L'estimation de l'effet protecteur des préservatifs était à 0,7.

Sur une revue de 8 études cohortes évaluant l'utilisation de CO et l'infection HPV(36),seulement deux études ont identifié une relation statistiquement significative entre l'infection HPV et la CO. Les deux associations ont été opposées. Bien que les cohortes soient relativement grandes, Deese J. et al.(36) affirmaient que l'établissement d'une éventuelle relation est limité par plusieurs facteurs : les mesures grossières et variantes de l'utilisation de CO entre les études. La comparabilité des preuves est très limitée en raison des différences entre les groupes de comparaison, des intervalles variables entre les mesures des résultats et du contrôle différentiel des facteurs de confusion. Les résultats étaient également incohérents pour les études évaluant la persistance de l'infection.

Une augmentation de la durée de l'utilisation de contraceptifs oraux combinés a été associée à un risque accru de développer un cancer invasif du col utérin (37). Dans une étude multicentrique du centre international de recherche sur le cancer, parmi les femmes HPV positives qui ont participé à 10 études cas-témoins les utilisatrices de contraceptifs oraux pendant cinq ans ou plus étaient plus susceptibles d'avoir le cancer du col utérin que les "Nonutilisatrices".(38)

Dans notre étude l'estimation du risque relatif liant la CO et l'infection HPV est statistiquement non significative.

4. La Parité :

L'étude de **Rong Zhang et al** a objectivé une association statistiquement significative entre la parité ≥ 2 et l'infection HPV (tableau XXX).

L'étude de **Alhamany et al**(25) a trouvé une prévalence légèrement augmentée chez le groupe parité ≥ 3 (15,21 contre 15,83 chez "les ≤ 2 ") avec un Odds Ratio pour la parité ≥ 3 à 1,05 (IC95%: [0.37-1.49] ; $p=0.87$).

TableauXXX : Parité et infection HPV (**Rong Zhang et al**(33))

Parité	HPV+(%)	HPV-(%)	P=0.014
0-1	1115 (12.3)	7932 (87.7)	
≥ 2	140 (14.9)	801 (85.1)	

La parité est plus établie comme un cofacteur de risque de développement du cancer du col. La Collaboration Internationale en Etudes Epidémiologiques sur le Cancer du Col de l'utérus (ICESCC) en combinant 25 études épidémiologiques a constaté que l'augmentation de la parité et la diminution de l'âge à la première grossesse sont des facteurs de risque indépendants du cancer du col utérin(39).

Dans notre étude la parité s'est révélée un facteur de risque non significatif pour l'infection HPV.

5. Le Tabac :

Pour le tabagisme, dans notre échantillon, est statistiquement non significatif.

L'étude de **Rong Zhang et al**(33), n'objective pas d'association statistiquement significative entre le tabagisme et l'infection HPV (Tableau XXXI). La prévalence la plus élevée de l'infection est observée chez les fumeuses passives (17%).

TableauXXXI : Tabagisme et infection HPV(Rong Zhang et al)

Tabagisme	HPV+(%)	HPV–(%)	P=0.095>0,05
Jamais	905 (12.4)	6402 (87.6)	
Passive	41 (17.1)	199 (82.9)	
Active	302 (12.7)	2073 (87.3)	

Alhamany et al, n'avaient pas exploré le tabagisme comme facteur de risque.

Là aussi, le tabagisme est beaucoup plus établi comme facteur de risque de persistance de l'infection HPV et cofacteur du développement de lésions précancéreuses et du cancer du col. Une étude de cohorte menée auprès de femmes âgées de 18 à 35 ans aux États-Unis a révélé que, comparativement à celles qui n'avaient jamais fumé, les femmes fumeuses ont maintenu les infections à HPV pendant une durée beaucoup plus longue(40). Sur un échantillon,aux États-Unis, de 1800 femmes HPV positives aux génotypes oncogènes au départ d'une étude prospective, l'intensité du tabagisme chez les fumeuses durant l'étude était associée à un risque accru de développement de CIN3 et de cancer du col utérin(41).

Dans notre échantillon ce facteur n'a pas été rigoureusement étudié.

6. Le Niveau socio économique :

Dans notre étude l'estimation du Risque Relatif, liant le niveau socio économique moyen à l'infection HPV est statistiquement non significatif.

Pour Alhamany et al(25), le seuil de définition des deux groupes (bas et moyen niveau socioéconomique) était : un revenu familial équivalent à 240\$. La prévalence dans le groupe haut revenu était plus importante à 16.76% (contre 12,4% dans le bas). Dans leur échantillon d'une taille de 938 l'Odds Ratio pour le revenu >240\$ était 1.18 (IC95% [0.77–1.81], p=0.1226).

Une large étude chinoise portée sur 10000 femmes(33)n'a pas objectivé une association statistiquement significative entre le niveau économique (revenu) et l'infection HPV (tableau XXXII).

TableauXXXII : Revenu et infection HPV (Rong Zhang et al)

Revenu mensuel	HPV+(%)	HPV–(%)	P=0.186
<150\$	201 (11.6)	1535(88.4)	
150–300\$	675 (13.2)	4458(86.8)	
>300\$	350(12.1)	2534(87.9)	

La même étude a objectivé une association statistiquement significative entre le niveau éducationnel (niveau d'étude) et l'infection HPV (tableau XXXIII) avec une estimation de l'effet protecteur du niveau universitaire par OR à 0,62.

TableauXXXIII : Niveau éducatif et infection HPV (Rong Zhang et al)

Niveau éducatif	HPV+(%)	HPV–(%)	P=0.045
Universitaire	302(11.3)	2382(88.7)	
Secondaire	250(13.5)	1604(86.5)	
Primaire : maternel/élémentaire	687(12.9)	4634(87.1)	

///. Les caractéristiques de l'infection à papillomavirus :

1. Fréquence de l'infection :

Sur les 300 échantillons prélevés, 27 étaient positifs à HPV soit 9% (27/300), IC95%: [5,76% ; 12,24%]). En scindant les deux composantes de notre échantillon, la prévalence est à 14% au CHU de Marrakech et 7% dans la région Dakhla–Oued Eddahab.

L'étude de Rabat (**Alhamany et al(25)**) a une fréquence de 15,6% et demeure plus élevée que celle de notre échantillon.

Ces prévalences basses rejoignent celles d'autres études concernant l'Afrique du nord, où la prévalence de l'infection HPV est beaucoup moins importante par rapport aux prévalences retrouvées en Afrique subsaharienne, Amérique du sud, et Asie du sud-est (Figure 39). D'une manière plus générale, la région qui comprend l'Afrique du Nord, le Moyen-Orient et les États du Golfe, en plus de l'Iran, la Turquie, le Pakistan et l'Afghanistan, se caractérise par des sociétés partageant des cultures et des religions comparables et considérées comme ayant un comportement sexuel plus conservateur que les sociétés occidentales. Dans la plupart des pays de la région "Extended Middle East and North Africa" (EMENA) l'incidence du cancer du col utérin, bien que difficile à évaluer avec précision, est estimée faible par rapport au reste du monde.(42)(43)

Dans une large étude en Turquie, **Kulhan M et al(44)**, portée sur 11 624 femmes, la prévalence de l'infection HPV était 2,79% (325/11 624) avec l'IC à 95% = [2.5%–3.1%].

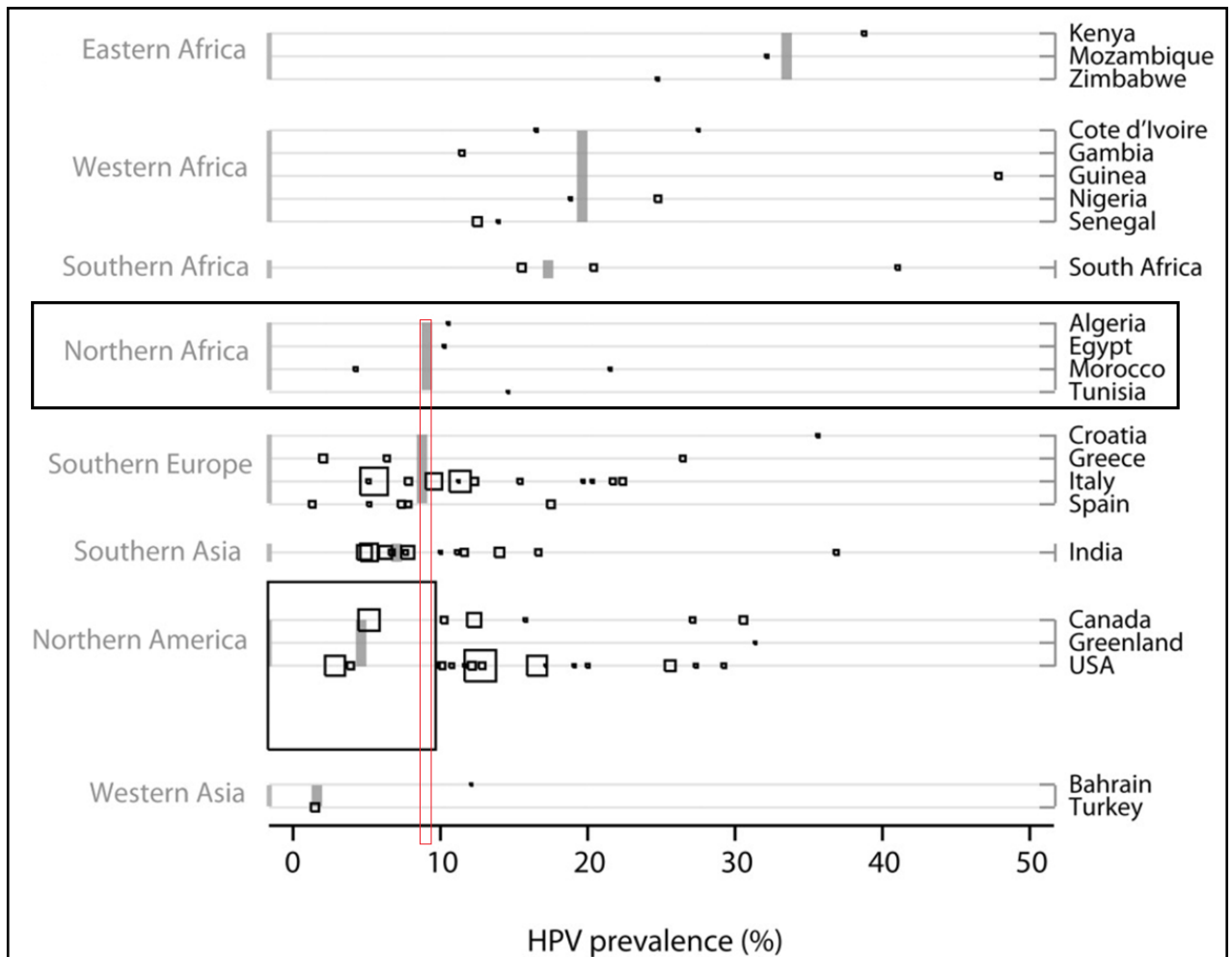


Figure 39: Estimations ajustées de la prévalence du HPV par région géographique et de la prévalence spécifique à une étude par pays(30).

La prévalence basse, de l'infection HPV, constatée en Afrique du Nord est expliquée par le fait que la majorité de la population d'Afrique du Nord partage des traditions culturelles et religieuses similaires, et est connue pour avoir des points de vue plus conservateurs à l'égard du comportement sexuel que les pays d'Afrique subsaharienne.

L'âge de vaccination pour les filles nord-africaines devrait se situer entre 16 et 18 ans par rapport aux recommandations actuelles de l'OMS (entre 9 et 13 ans)(46) plus adapté aux occidentaux. (45)

2. Génotypage :

Bien que notre étude rejoigne les deux méta-analyses, africaine et mondiale, en matière de la prévalence de l'infection HPV, des différences importantes ont été constatées en matière de génotypage.

Parmi les 27 femmes infectées par le HPV, 2 avaient une infection multiple (0.7%, 2/300) : HPV 56-62-81 et HPV 44-55. Ce qui rejoint les résultats constatés au niveau de l'Afrique du Nord dans l'étude (Ogembo RK et al.) (45) où la prévalence des infections multiples est aussi basse, 0.8%. Cette différence est expliquée, toujours, par la différence à l'égard du comportement sexuel. (Figure 41)

Dans notre étude les génotypes bas risque, autres que ceux génotypés par le système "HPV Direct Flow CHIP", étaient les plus répandus (20%, 6/30), suivis par HPV 52 (13%, 4/30), puis HPV 56, 68, 72 et 42 (7%, 2/30). Les autres génotypes : HPV16, HPV18, HPV31, HPV45, HPV73, HPV82, HPV11, HPV44, HPV55, HPV62, HPV70, et HPV81 : étaient détectés en mono infection.

Dans une étude de génotypage HPV (Chaouki et al.) (47) réalisée, à Rabat, sur un échantillon de 186 prélèvements biologiques de cancer du col utérin invasif, parmi les 92% échantillons HPV+, le génotype 16 était le prédominant (67,7%) suivi du 18 (8,5%).

Dans notre étude l'infection à HPV-16 et HPV-18 était relativement rare (3%). Cela s'explique par les critères d'inclusion qui ont pour objectif de répertorier les génotypes circulants chez les femmes saines et qui excluent toutes les femmes ayant un ATCD de cancer du col de l'utérus.

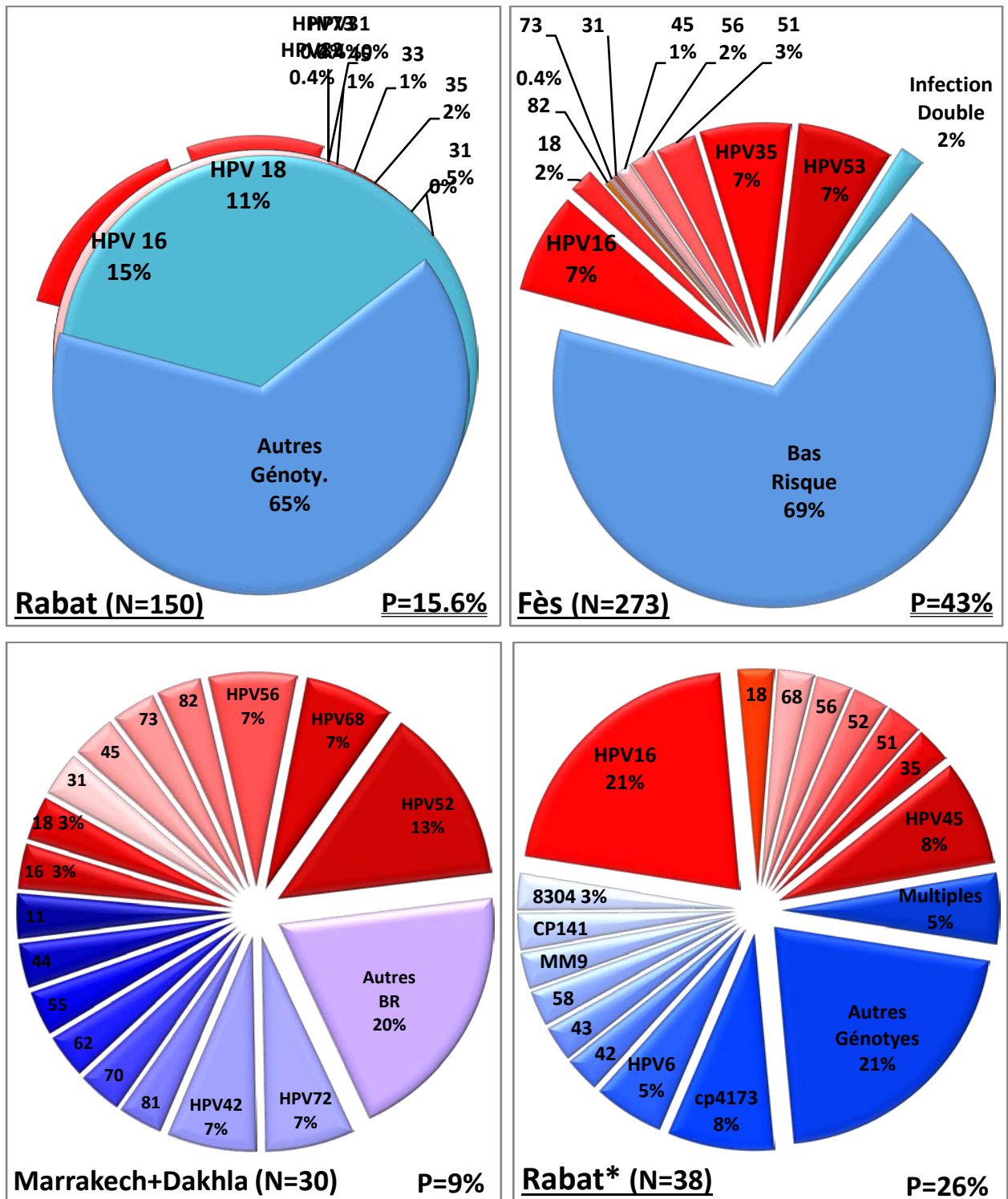


Figure 40 :Distribution génotypique du HPV

- Marrakech+Dakhla : Notre étude
- Rabat : Alhamany et al.(25)
- Fès : Souho T et al.(26)
- Rabat* : Bras témoin de l'étude Chaouki N. et al.(47)
- N : Nombre des génotypes HPV
- P : Prévalence de l'infection HPV

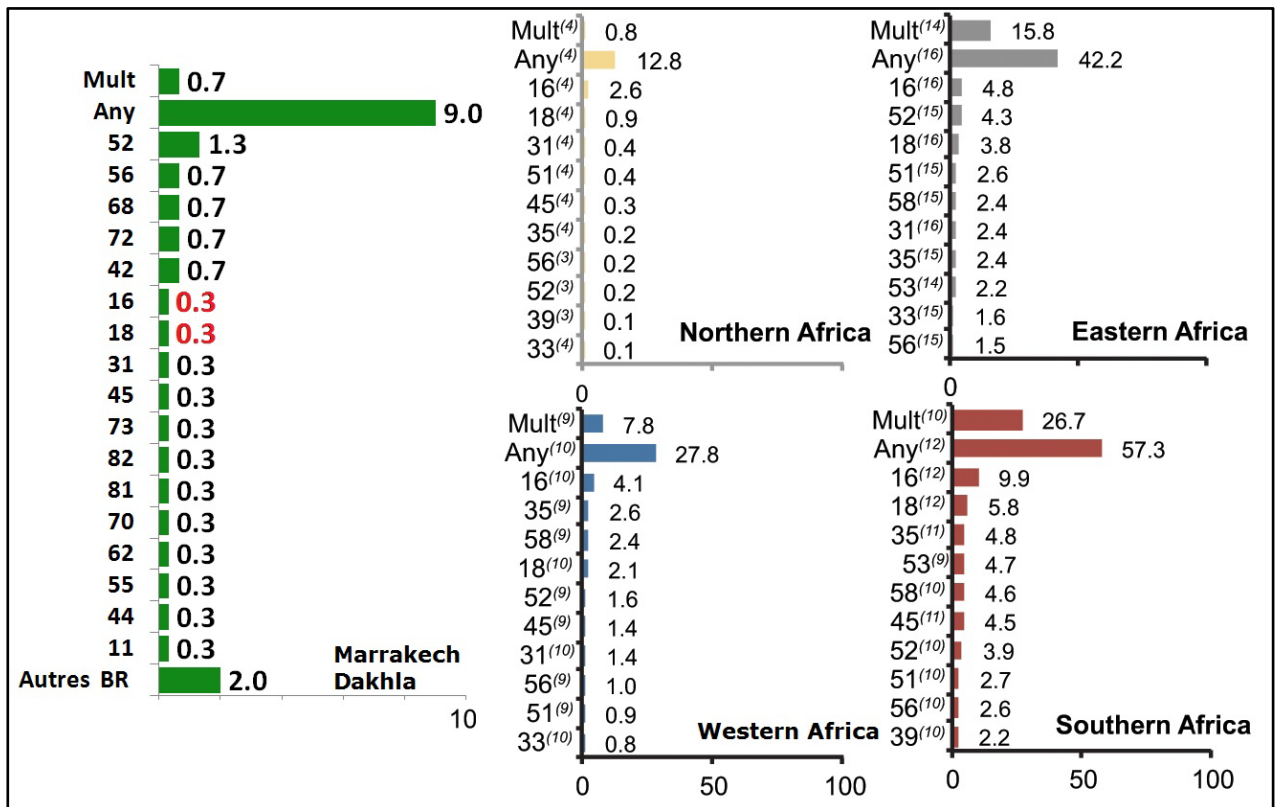


Figure 41 : fréquence des génotypes HPV : comparaison de notre étude et des échantillons africaines (méta-analyse : Ogembo RK et al)(45)

Par rapport aux autres régions de l’Afrique, l’Afrique du Nord est connue pour avoir la prévalence la plus basse de l’infection HPV.

La répartition des génotypes HPV en Afrique du nord est caractérisée par une fréquence basse des infections multiples et une prévalence relativement moins importante des génotypes HPV 16 et 18 dans la population générale contrastant avec leur Prévalence élevée dans les cancers du col utérin estimée à 84 %.(45)

La prévalence de l’infection HPV dans le monde est estimée à 11.7%. Les génotypes 16 et 18 sont les premiers génotypes mondialement. Le génotype 52, le plus fréquent dans notre étude, est particulièrement répandu en Afrique.(30)(Figure 42)

Les différences de distribution des génotypes dans notre série de la population générale, devrait susciter des études de grande envergure avec des échantillons représentatifs afin de mieux préciser la place des génotypes à haut risque oncogènes autres que le 16 et 18, et de mieux clarifier leurs persistance et prévalence dans les différentes lésions du col utérin.

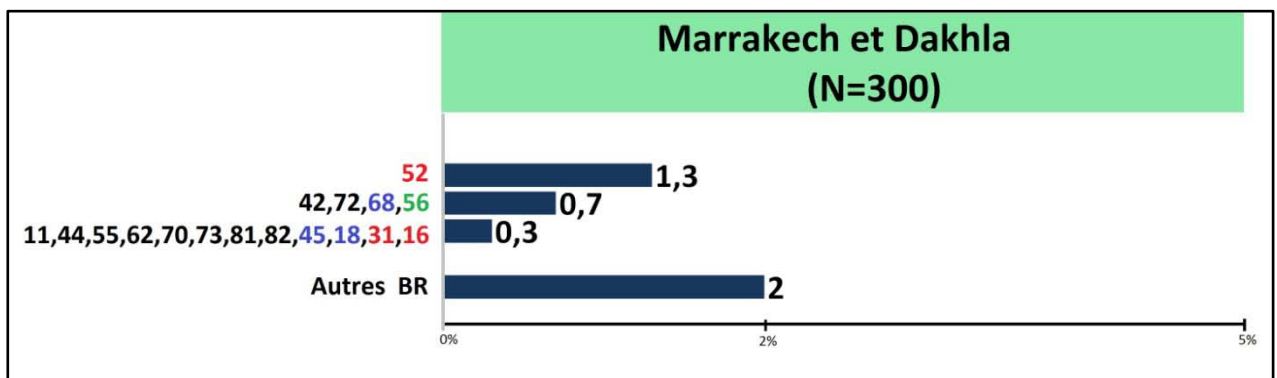
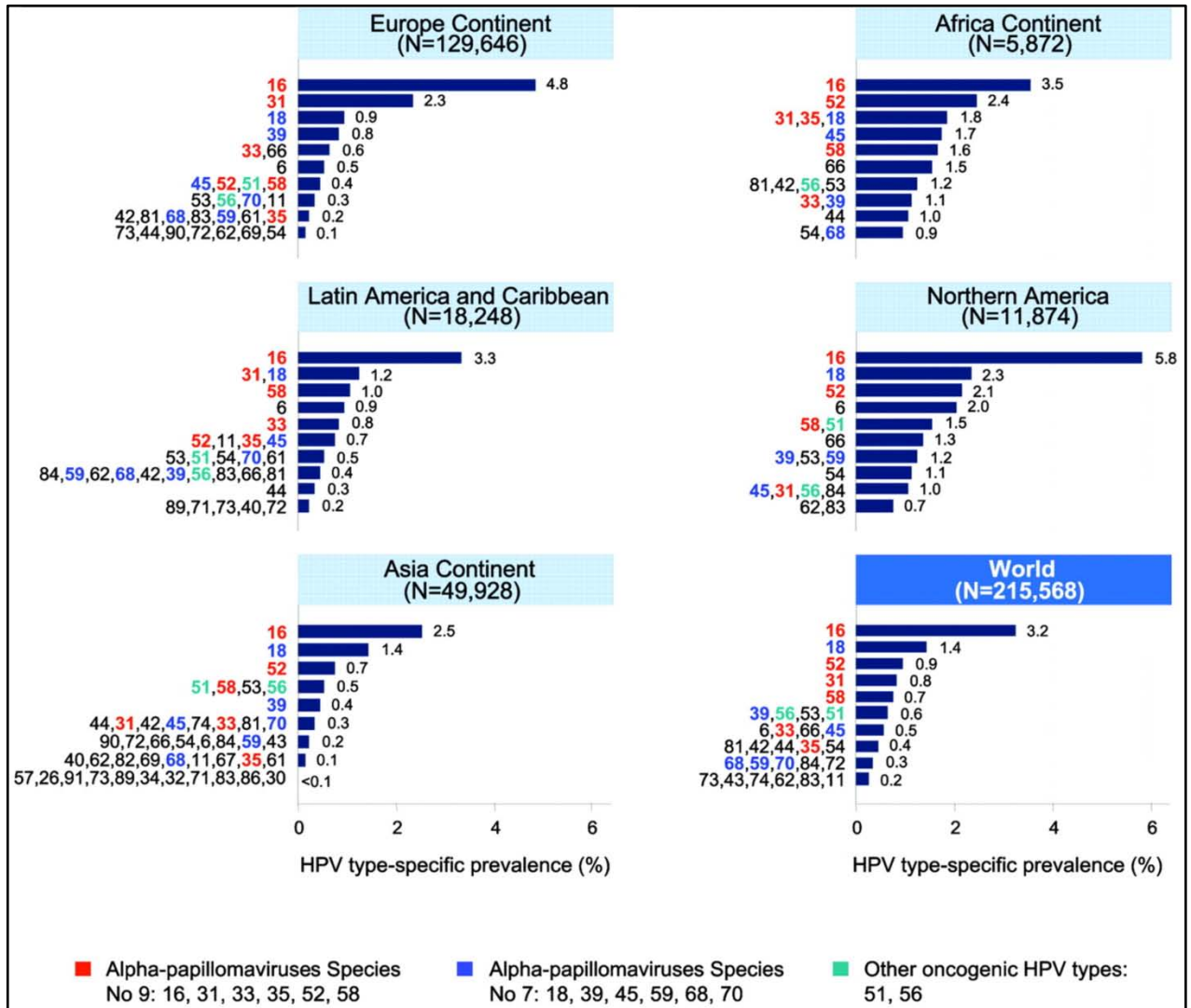


Figure42 :Prévalence des génotypes duHPV : notre étude et par continent (méta-analyse:Laila Bruni et al(30))

IV. Les limites de l'étude :

La taille réduite de l'échantillon limite la généralisation de certains résultats. Aussi le manque d'exploration de certains facteurs de risques établis dans la littérature de l'infection HPV (le nombre de partenaires chez le partenaire masculin par exemple), vu les barrières socioculturelles, limite la performance du modèle proposé.



CONCLUSION



Conclusion:

L'infection à papillomavirus humain (HPV) représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Ce cancer est, en fréquence, le deuxième cancer de la femme et représente donc une préoccupation actuelle de santé publique.

Le cancer du col de l'utérus est précédé par l'apparition de lésions précancéreuses qui se développent suite à la persistance de l'infection génitale par le 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 justifie donc son dépistage.

Notre étude, descriptive et analytique, met en évidence une fréquence de l'infection HPV entre les femmes de Marrakech et Dakhla à 9%(27 sur 300), où les génotypes à bas risque oncogène sont légèrement plus fréquents, et le génotype HPV52 est prédominant représentant 13%. Pour améliorer la connaissance épidémiologique de la distribution de l'infection HPV dans la population générale, d'autres études sont nécessaires sur le plan national pour réaliser une carte de répartition du HPV à l'échelle du royaume du Maroc, permettant ainsi la discussion sur une introduction éventuelle ultérieure du vaccin anti-HPV adapté aux génotypes circulants.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

Code de la patiente :

N° attribué :

1. Identité :

- ❖ Age :
- ❖ Résidence :
- ❖ Téléphone :
- ❖ Niveau socioéconomique :
- ❖ Ramed : Mutuelle :

2. ATCDS :

a. Personnels:

- ❖ Ménarche :
- ❖ Activité sexuelle :début : Nombre de partenaires :
- ❖ Parité :
- ❖ Type de contraception:
- ❖ DDR :
- ❖ Dernier test de dépistage du cancer du col:
- ❖ Infection génitale : mycoses: IST:.....
- ❖ Tabac :
- ❖ ATCDs néoplasiques :
- ❖ Immunosuppression : Corticothérapie :
- ❖ Médicaments :

b. familiaux :

- ❖ Cancer de col : Autres :

3. Examen clinique du col utérin :

4. Résultats du génotypage HPV :

Annexe 2 :

Note d'information et consentement des patientes

PREVALENCE ET GENOTYPAGE DU PAPILOMAVIRUS DANS LES DEUX REGIONS : MARRAKECH ET DAKHLA

Nom et prénom de la patiente :

N° dossier :

Madame :

Objectif de l'étude

Vous êtes invités à participer à une étude épidémiomoléculaire des FCV. Le but de cette étude est d'étudier la prévalence de l'infection par HPV au niveau du col utérin et ses différents géotypes et d'évaluer les différents facteurs de risque de cette infection.

Déroulement de l'étude

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

Votre participation est volontaire et nécessite la signature de ce consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez mettre un terme à votre participation en informant les investigateurs. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer à l'étude n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins ni sur vos relations avec les investigateurs.

Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.

Paraphe investigateur

Paraphe patiente

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

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

Je déclare avoir été informés par le docteur.....de la nature et du déroulement de cette étude, avoir eu la possibilité de poser toutes les questions s'y rapportant. Je suis absolument libre de refuser ma participation. J'accepte de participer à l'étude dans les conditions décrites ci-dessus.

Nom de la patiente:.....

Signature:.....Date:.....

Signature et tampon de l'investigateur :.....Date :.....

Annexe 3 :(48)(49)(50)

a) Exemple pour rapport des cotes et son intervalle de confiance :

TableauXXXIV : Tableau de contingence : infection HPV et nombre de partenaires

	HPV+	HPV-
Partenaires Multiples	4(a)	15(b)
Un seul partenaire	23(c)	258(d)

Formules	Applications numériques
$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$	$OR = \frac{4 \times 258}{15 \times 23} = 2.99$
$SE \ln(OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$	$SE \ln(OR) = \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{1}{15} + \frac{1}{23} + \frac{1}{258}} = 0.6033$
$\ln(OR)$	$\ln(OR) = \ln(2.99) = 1.095709$
$\ln(OR) \text{ 95\%IC} = \ln(OR) \pm 1.96 \times \{SE \ln(OR)\}$	$\ln(OR) \text{ 95\%IC} = \ln(2.99) \pm 1.96 \times \{SE \ln(OR)\}$ $= 1.095709 \pm 1.96 \times 0.6033$ $= [-0.086839, 2.278258]$
$95\%CI \text{ for } OR = [e^{\ln(OR) \pm 1.96 \times \{SE \ln(OR)\}}]$	$95\%CI \text{ for } OR = [e^{2.278258}, e^{-0.0868393}]$ $= [0.91682, 9.75967]$

b) Exemple pour rapport des cotes ajusté et intervalle de confiance (Mantel-Haenszel) :

TableauXXXV : résultats d'infection HPV et nombre de partenaires stratifiés par groupes d'âge

Stratum	Age (ans)	a _i	b _i	c _i	d _i	N _i	a _i d _i / N _i	b _i c _i / N _i
1	23-32	1	2	8	55	66	0.83	0.24
2	33-42	1	6	3	91	101	0.90	0.18
3	43-52	1	5	7	75	88	0.00	0.40
4	53 ≤	2	2	5	37	46	1.61	0.22
Total		4	15	23	258	300	3.34	1.04

Formules

$$OR_{MH} = \frac{\sum a_i d_i / N_i}{\sum b_i c_i / N_i}$$

$$v_i = \frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}$$

$$SE \ln(OR_{MH}) = \sqrt{\frac{\sum (b_i c_i / N_i)^2 v_i}{(\sum b_i c_i / N_i)^2}}$$

$$\ln(OR_{MH})$$

$$IC\ 95\% \ln(OR_{MH}) = \ln(OR_{MH}) \pm 1.96 \times \{SE \ln(OR_{MH})\}$$

$$IC\ 95\% OR = [e^{\ln(OR_{MH}) \pm 1.96 \times \{SE \ln(OR_{MH})\}}]$$

Applications numériques

$$OR_{MH} = \frac{\sum a_i d_i / N_i}{\sum b_i c_i / N_i} = \frac{3.14}{1.04} = 3.21$$

$$\ln(OR_{MH}) = 1.6627$$

$$v_1 = 1/1 + 1/2 + 1/8 + 1/55 = 1.643$$

$$v_2 = 1/1 + 1/6 + 1/3 + 1/91 = 1.510$$

$$v_3 = 1/1 + 1/5 + 1/7 + 1/75 = 1.356$$

$$v_4 = 1/2 + 1/2 + 1/5 + 1/37 = 1.227$$

$$SE \ln(OR_{MH})$$

$$= \sqrt{\frac{(0.24)^2 \times 1.64 + (0.18)^2 \times 1.51 + (0.40)^2 \times 1.35 + (0.22)^2 \times 1.22}{(0.24 + 0.18 + 0.40 + 0.22)^2}}$$

$$= \sqrt{0.388777} = 0.62351$$

$$\ln(OR_{MH})\ 95\%IC = 1.16 \pm 1.96 \times 0.62 = [-0.0544, 2.3897]$$

$$IC\ 95\% OR = [e^{-0.0544}, e^{2.3897}] = [0.95, 10.9]$$

c) La régression logistique :

Les modèles de régression résumant la relation entre une variable de résultat (variable dépendante) et plusieurs variables explicatives (indépendantes) sous forme d'équation mathématique. La forme générale de cette équation est :

$$\text{Variable de résultat} = \text{fonction}(\text{variables explicatives})$$

Dans un modèle de régression logistique, on modélise la probabilité que Y (la variable dépendante) prenne la valeur 1 en fonction des covariables (dépendantes) : x_1, x_2, \dots, x_n . On note $\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)$: la probabilité conditionnelle d'observer $Y = 1$ étant donné les valeurs de la covariable x_1, x_2, \dots, x_n . Et vu que la probabilité que Y prenne la valeur 1 est un nombre compris entre 0 et 1, on s'aide de la transformation dite logit ($\text{logit}(\pi) = \log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)$) pour obtenir le modèle de la régression logistique.

Les paramètres de régression, dans un modèle de régression logistique, ne décrivent pas, directement, un changement dans la valeur attendue de Y , mais le changement dans la probabilité d'observer $Y = 1$ exprimée, soit sur l'échelle logit :

$$\text{logit}(\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)) = \log\left(\frac{\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)}{1 - \pi(x_1, x_2, \dots, x_n)}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

donc, si on compare des sujets avec des valeurs de covariable identiques à l'exception d'une différence de Δ dans la covariable x_i , alors la probabilité conditionnelle $\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)$: d'observer $Y = 1$ diffère sur l'échelle logit de $\Delta \times \beta_i$.

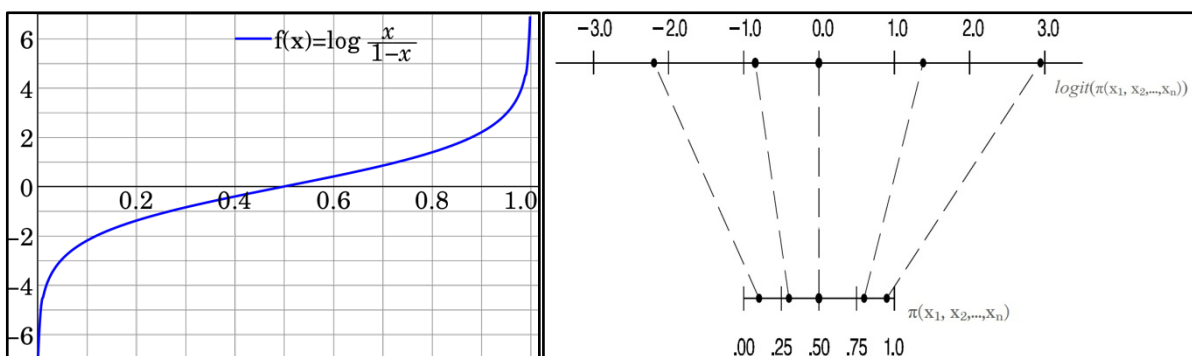


Figure 43 : Fonction et échelle logit

Les résultats du modèle de régression logistique peuvent être présentés aussi sous forme de rapports de cotes :

$$odds(\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)) = \frac{\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)}{1 - \pi(x_1, x_2, \dots, x_n)} = e^{\beta_0} e^{\beta_1 x_1} e^{\beta_2 x_2} \times \dots \times e^{\beta_n x_n}$$

$$odds(\pi(x_1, x_2, \dots, x_n)) = e^{\beta_0} (OR_1)^{x_1} (OR_2)^{x_2} \times \dots \times (OR_n)^{x_n}$$

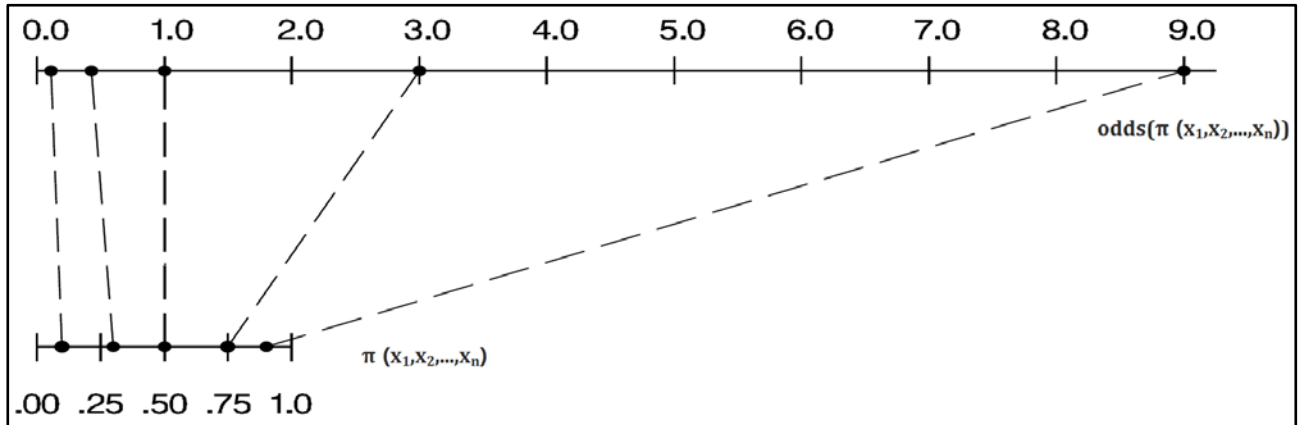


Figure 44 :Echelle odds

Les rapports de cotes sont plus faciles à interpréter que les différences sur l'échelle logit, car un rapport de cotes signifie que les cotes d' $Y = 1$ sont multiplié par le rapport des cotes, si on compare des sujets différant de 1 à la covariable correspondante. Cependant, les odds ratios ont l'inconvénient d'être asymétriques en ce qui concerne les effets positifs et négatifs. Pour cette raison, de nombreux auteurs essaient de coder ou de recoder leurs covariables de manière à ce que tous les rapports des cotes estimés soient supérieurs à 1 à la fin.

TableauXXXVI :Quelques valeurs sur les échelles des : probabilités, différences logit et rapports de cotes

Probabilités		Différence logit	Rapport des cotes
π_1	π_2	$logit(\pi_2) - logit(\pi_1)$	$OR = \frac{\pi_2}{1 - \pi_2} / \frac{\pi_1}{1 - \pi_1}$
50%	60%	0.41	1.5
65%	75%	0.48	1.62
80%	90%	0.81	2.25
40%	60%	0.81	2.25
55%	75%	0.9	2.45
70%	90%	1.35	3.86
30%	70%	1.69	5.44
40%	80%	1.79	6
50%	90%	2.2	9



RÉSUMÉ



Résumé :

Malgré lalourde morbidité et mortalité du cancer du col utérin au Maroc, les études sur la prévalence et la distribution génotypique du HPV chez les femmes sont très limitées. Cette étude vise à estimer la prévalence, la distribution des génotypes, et à identifier les facteurs de risque associés à l'infection HPV chez les femmes de Marrakech et de Dakhla. Les femmes éligibles pour cette étude étaient celles âgées de 23 à 65 ans, sexuellement actives, consultant les centres de santé à et le département de gynécologie de CHU Med VI à Marrakech, et qui avaient donné leur consentement écrit. Un échantillon de frottis en milieu liquide a été obtenu à l'aide de brosse cervicale. Un total de 300 échantillons ont été analysés par le système HPV Direct Flow CHIP, qui comprend une PCR suivie d'une hybridation inverse pardot blotà l'aide d'HybriSpot12. La prévalence del'infection HPV était à 9%, avec une distribution des génotypes comme suivant: HPV52 (13%), HPV68, HPV56, HPV72 et HPV42 (7%), suivis de HPV16, HPV18, HPV31, HPV45, HPV73, HPV82, HPV11, HPV44, HPV55, HPV62, HPV70 et HPV81 (3%). L'âge moyen des femmes HPVpositives était 42 ans. Les facteurs de risque d'infection HPV étaient : les partenairesmultiples,l'ATCD d'IST,la contraception hormonaleetl'ATCD familial de cancer du col utérin. Cette étude fournit une estimation nationale de la prévalence du HPV au Maroc. Nos constatations contribuent à la mise en évidence de lacharge de l'infection HPV, du rôle critique du comportement sexuel et appellent à une meilleure connaissance épidémiologique de la distribution de l'infection HPV dans la population générale et au soutien du programme de dépistage au Maroc pour prévenir le cancer du col utérin. Les résultats de cette étude fournissent des informations importantes pour le dépistage du cancer du col utérin et nous permettent d'évaluer le rapport coût–efficacité d'un éventuel programme de vaccination anti–HPV au Maroc.

Abstract :

Despite the high burden of cervical cancer morbidity and mortality in Morocco, studies on prevalence and genotype distribution of HPV among women are very limited. This study aims to estimate the prevalence and to identify risk factors associated with HPV infection among women from Marrakech and Dakhla–Oued Eddahab. Eligible women for this study were those aged 23– 65 years, sexually active, who sought medical attention at their primary health care centre in Dakhla and Department of Gynecology of Med VIUHC in Marrakech, and who gave written consent. A liquid-based Pap smear sample was obtained from all women using a cervical brush. All 300 specimens in the study were analyzed by the HPV Direct Flow CHIP system, which includes a PCR and reverse dot blot hybridization. Overall HPV prevalence was 9%, with the following distribution of HPV genotypes: HPV52 (13%), HPV68, HPV56, HPV72 and HPV42 (7%), followed by HPV16, HPV18, HPV31, HPV45, HPV73, HPV82, HPV11, HPV44, HPV55, HPV62, HPV70, and HPV81, (3%). Mean age of HPV positive women was 42 years. Independently associated risk factors of HPV infection were: multiple sexual partners, history of STI, hormonal contraception and family history of cervical cancer. This study provides a national-based estimate of HPV prevalence in Morocco. Our findings contribute to the evidence on the current burden of HPV infection, the critical role of sexual behavior and call for increased epidemiological knowledge of the distribution of HPV infection in the general population and support for the screening program in Morocco to prevent cervical cancer. The findings in this study provide important information for cervical screening and allow us to evaluate the cost-effectiveness of HPV vaccine program implementation in Morocco in future.

ملخص:

من خلال الاعتلال والوفيات المرتبطة به, يشكل سرطان عنق الرحم في المغرب عبئا كبيرا , و على الرغم من ذلك, فان الدراسات حول انتشار فيروس الورم الحليمي البشري توزيع أنماطه الوراثية بين النساء محدودة للغاية. تهدف هذه الدراسة إلى تقدير مدى انتشار كما تحديد عوامل الخطر المرتبطة بعدوى الفيروس بين النساء النشيطات جنسيا في جهتي مراكش و الداخلة وادي الذهب , المتراوحة أعمارهن بين 23 و 65 سنة؛ و اللواتي سعين للحصول على رعاية طبية في المراكز الصحية بالداخلة وقسم أمراض النساء للمستشفى الجامعي مراكش, و أدلين بموافقة كتابية على المشاركة في الدراسة. تم الحصول على 300 عينة أطاقخة عُقِرِ رَحِمٍ من النساء المشاركات باستخدام فرشاة عنق الرحم. ليتم بعد ذلك تحليل جميع العينات بواسطة نظام HPV Direct Flow CHIP الذي يتضمن تفاعل بوليميراز متسلسل و تهجين معكوس للحمض النووي. كان إجمالي انتشار فيروس الورم الحليمي البشري 9%, و توزيع الأنماط الجينية للفيروس على النحو التالي: HPV52 ب% 13, و HPV68 و HPV56 و HPV72 و HPV42 ب% 7, ثم HPV16 و HPV18 و HPV31 و HPV45 و HPV73 و HPV82 و HPV11 و HPV44 و HPV55 و HPV62 و HPV70 و HPV81 ب% 3. متوسط عمر النساء المصابات بفيروس الورم الحليمي البشري كان 42 سنة. كانت عوامل الخطر المرتبطة بعدوى فيروس الورم الحليمي البشري كما يلي: تعدد الشركاء الجنسيين, و سوابق للإصابة بعدوى منقولة جنسيا, و وسائل منع الحمل الهرمونية , و سوابق عائلية للإصابة بسرطان عنق الرحم. تقدم هذه الدراسة تقديراً وطنياً لانتشار فيروس الورم الحليمي البشري في المغرب. و تُجَلِّي نتائجنا العبء الحالي لعدوى الفيروس, و الدور الحاسم للسلوك الجنسي, و تحثُّ على زيادة المعرفة الوبائية لتوزيع عدوى فيروس الورم الحليمي البشري في عموم السكان ودعم برنامج الفحص في المغرب للوقاية من سرطان عنق الرحم. توفر هذه الدراسة معلومات مهمة لفحص عنق الرحم , كما تسمح , مع مثيلاتها , بتوجيه و تقييم برنامج مبرم تقبل القاح فيروس الورم الحليمي البشري.



BIBLIOGRAPHIE



Bibliographie

- 1. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L.**
Epidemiology and burden of HPV-related disease.
Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2018Feb;47:14–26.
- 2. Selmouni F, Belakhel L, Sauvaget C, Abousselham L, Lucas E et al.**
Evaluation of the national cervical cancer screening program in Morocco: achievements and challenges.
Journal of Medical Screening 2019Jan16:969141318824627
- 3. B.Courbiere, X.Carcopino**
KB GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE (2016)
Chap.63:Cancer de col p:497
- 4. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C et al.**
Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries.
The new england journal of medicine 2005Nov 17;353(20):2158–68.
- 5. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al.**
Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.
Lancet Infect Dis 2007Jul;7(7):453–9.
- 6. Fatima AIT EL HADJ**
Dépistage du papillomavirus humain dans la région de Marrakech.
Thèse N°009/2019;FMPPM

7. **Dr Aly Abbara.** frottis cervico utérin.http://www.alyabbara.com/livre_gyn_obs/images/gif/frottis_cervico_uterin_liquide_materiel.html

8. **Elsa Herraéz–Hernandeza, Alvarez–Perez A. , Navarro–Bustosc G. et al.** HPV Direct Flow CHIP: A new human papillomavirus genotyping method based on direct PCR from crude–cell extracts. Journal of Virological Methods 193(2013)9–17

9. **MASTER DIAGNÓSTICA** HPV Direct Flow CHIP Kit : Screening and genotyping of HPV based on PCR amplification and reverse dot blot hybridization <http://www.masterdiagnostica.com/Portals/0/MAD003930M%20FT%20EN%202014–09.pdf>

10. **BIO SB** bioscience for the world Products and Technology for Molecular Pathology, VisionArray HPV Chip <http://www.biosb.com/visionarray–hpv–chip>

11. **Burd EM, Dean CL.** Human papillomavirus. MicrobiolSpectrum2016;4(4):DMIH2–0001.

12. **Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, Xirasagar S, Maes P, Kaminsky D et al.** The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. Nucleic Acids Research, 2017, Vol.45, Database issue D499–D506

13. **Latsuzbaia A, Arbyn M, Dutta S, Fischer M, Gheit T, Tapp J et al.** Complete Genome Sequence of a Novel Human Gammapapillomavirus Isolated from a Cervical Swab in Luxembourg. Genome Announc. 2018 Mars 15;6(11).

- 14. Pina Brianti, Eduardo De Flammis, Santo Raffaele Mercuri**
Review of HPV-related diseases and cancers
New Microbiologica 2017Apr;40(2):80-85
- 15. Nagayasu Egawa, John Doorbar.**
The low-risk papillomaviruses.
Virus Research 231(2017)119-127
- 16. Koenraad Van Doorslaer, Zhiwen Li, Sandhya Xirasagar, Piet Maes et al.**
The Papillomavirus Episteme: a major update to the PV sequence database.
pave.niaid.nih.gov
- 17. Zhi-Ming Zheng, Carl C. Baker**
Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation
Frontiers in Bioscience 2006Sep1;11:2286-302.
- 18. D. Guenat, D. Riethmuller, R. Ramanah, A. Morel, F. Aubinet al.**
Molecular diagnosis of human papillomaviruses (HPV): What test(s) in clinical practice?
Journal de Gynécologie-Obstétrique et Biologie de la Reproduction(2016)Volume 45, n°9,1009-1019
- 19. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA**
The natural history of human papillomavirus infection
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018 Feb;47:2-13
- 20. Sarah E. Stumbar, MPH, Maria Stevens, Zoe Feld.**
Cervical Cancer and Its Precursors : A Preventative Approach to Screening, Diagnosis, and Management.
Prim Care. 2019 Mar;46(1):117-134.

- 21. MeganMcNamara, Pelin Batur, JudithM. E.Walsh, Kay M. Johnson.**
HPV Update: Vaccination, Screening, and Associated Disease
J Gen Intern Med. 2016 Nov;31(11):1360–1366
- 22. Carol Chelimo , Trecia A. Wouldes, Linda D. Cameron, J. Mark Elwood.**
Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer.
Journal of Infection (2013);66,207e217.
- 23. Paul K.S. Chan, María Alejandra Picconi, Tak Hong Cheung et al.**
Laboratory and clinical aspects of human papillomavirus testing.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2012 Aug; 49(4):117–136
- 24. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJet al.**
Carcinogenic human papillomavirus infection.
Nature Reviews Disease Primers 2016;volume2,Article number:16086
- 25. Z. Alhamany, M. El Mzibri, A. Kharbach,A. Malihy, R. Abouqal et al.**
Prevalence of human papillomavirus genotype among Moroccan women during a local screening program.
The Journal of Infection in Developing Countries2010;4(11):732–739
- 26. Souho T, El Fatemi H, Karim S, El Rhazi K,Bouchikhi C, Banani A, et al.**
Distribution of Carcinogenic Human Papillomavirus Genotypes andAssociation to Cervical Lesions among Women inFez (Morocco).
PLoS ONE 2006 11(1): e0146246.
- 27. Ardhaoui M, Ennaifer E, Letaief H, SalsabilR, Lassili T, Chahed K, et al.**
Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors for Cervical Human Papillomavirus Infection in the Grand Tunis Region, Tunisia.
PLoS One. 2016;11(6):e0157432

- 28. Pingsen Zhao, Sudong Liu, Zhixiong Zhong, Jingyuan Hou et al.**
Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China.
BMC Infectious Diseases 2018;18:204.
- 29. Le Haut Commissariat au Plan : www.hcp.ma**
Rétroprojection sur la base des résultats des RGPH, 2018.
- 30. Laia Bruni, Mireia Diaz, Xavier Castellsague, Elena Ferrer et al.**
Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta–Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings.
The Journal of Infectious Diseases 2010; 202(12):1789–1799
- 31. Mark Schiffman, John Doorbar, Nicolas Wentzensen, Silvia de Sanjosé, et al.**
Carcinogenic human papillomavirus infection.
Nature Reviews Disease Primers 2016;volume2,Article number:16086
- 32. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, et al.**
Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. J Natl Cancer Inst;83(14): 997e1003.
- 33. Rong Zhanga, Ting–Yan Shie, Yuan Rena, Huan Luc, Zhen–Hong Weic, et al.**
Risk factors for human papillomavirus infection in Shanghai suburbs:A population–based study with 10,000 women.
Journal of Clinical Virology (2013) ;58:144– 148
- 34. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X et al.**
Prevalence, acquisition, and clearance of cervical human papillomavirus infection among women with normal cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study.
Cancer Res. 2008;68(21):8813–8824.

35. Rachel L. Winer, Shu-Kuang Lee, James P. Hughes, Diane E. Adam et al.
Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students.
American Journal of Epidemiology 2003;157:218-226
36. Jennifer Deese, Hannah Goetz, Subarna Pradhan, Charles Morrison.
Contraceptive use and the risk of sexually transmitted infection: systematic review and current perspectives.
Open Access J Contracept 2018 Nov 12;9:91-112.
37. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. et al.
Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment.
Lancet Oncol 2005;6(8):552e3
38. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, et al.
Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study.
Lancet 2002; 359(9312):1085e92
39. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al.
Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study.
Lancet 2002;359(9312):1093e101
40. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harris R, Baldwin S, Papenfuss MR, et al.
Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States).
Cancer Causes Control 2002;13(9):839e46.

41. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al.
A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women.
J Natl Cancer Inst 2002;94(18):1406e14.
42. Salvatore Vaccarella, Laia Bruni, Muhieddine Seoud
Burden of human papillomavirus infections and related diseases in the extended Middle East and North Africa region.
Vaccine.2013Dec30;31Suppl6:G32-44.
43. Elmi AA, Bansal D, Acharya A, Skariah S, Dargham SR, Abu-Raddad LJ, et al.
Human Papillomavirus (HPV) Infection: Molecular Epidemiology, Genotyping, Seroprevalence and Associated Risk Factors among Arab Women in Qatar.
PLoS ONE 2017;12(1):e0169197
44. Kulhan M, Kulhan NG, Seven Y, Nayki UA, Nayki C, Ata N, Ulug P.
Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women
Contemp Oncol (Pozn)2017;21(3):218-223
45. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS-M, Bain PA, et al.
Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes among African Women with Normal Cervical Cytology and Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis.
PLoS ONE 2015;10(4): e0122488.
46. WHO (2013)
Comprehensive cervical cancer prevention and control: A healthier future for girls and women. WHO, Geneva.
47. Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, El Gueddari B, et al.
The Viral Origin Of Cervical Cancer In Rabat, Morocco.
Int. J. Cancer 1998;75, 546-554.

48. Isabel dos Santos Silva

Cancer epidemiology : principles and methods

Chapter14:Dealing with confoundingin the analysis

49. Susan M. Hailpern, Paul F. Visintainer

Odds ratios and logistic regression: further examples of their use and interpretation

The Stata Journal (2003)3Number3pp213-225

50. De Werner Vach

Regression Models as a Tool in Medical Research

Chapter6:Logistic regression38-53

قسم الطيب

أقسم بالله العظيم

أن أقبال المهني هنتي.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها

في كالظروف والأحوال

بأذ لا وسعيفيأ نقادها من الهلاك، والمرضو الألمو القلق.

وأنأ حفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون نعلادو آمنو سائلر حمة الله، مسخر

كلر عايتي الطبية للقرىو البعيد، للصالحو الطالح، والصديقو العدو.

وأنأأبر علطبالعلم المسخر لنفع الإنسان، لا لأذاه.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكونأخال كلز ميل

في المهنة الطبية، متعاونين نعلالبرو التقوى.

وأنأكون حياتي صدأقايما نيفيسريو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الهور سول هو المؤمنين.

والله علما أقول شهيد.

سنة 2019 أطروحة رقم 206

انتشار وتوزيع الأنماط الجينية لفيروس الورم الحليمي البشري بين نساء جهة الداخلة وادي الذهب

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/04

من طرف

السيد ربيعي معاذ المجدوبي

المزاد في 03 دجنبر 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

نمط جيني- فيروس الورم الحليمي البشري- الداخلة

الجنة

الرئيس	السيد	ل. بوخني
		أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيد	س. الزوهير
		أستاذ في علم البكتريا و الفيروسات
الحكام	السيدة	ح. رايس
		أستاذة في التشريح المرضي
	السيدة	ن. طاسي
		أستاذة في الأمراض المعدية