

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

RÉPUBLIQUE DU MALI

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTE DE MEDECINE ET D'OTONTOSTOMATOLOGIE

Année Universitaire 2013-2014

Thèse N° /___/

**ETUDE DE L'INFECTION CERVICALE
A PAPILLOMAVIRUS HUMAIN
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GABRIEL TOURE
DU DISTRICT DE BAMAKO.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../2014
Devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Akoro DOLO

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury:

Président	:	Professeur	Samba O.	SOW
Membres	:	Professeur	Adama	DIAWARA
	:	Professeur	Cheick B.	TRAORE
Codirecteur	:	Docteur	Ibrahima	TEGUETE
Directeur	:	Professeur	Amadou Ingré	DOLO



*DEDICACES ET
REMERCIEMENTS*

DEDICACES

Bismilahi Rahamani Rahimi

-Je dédie tout ce travail au bon DIEU, le tout puissant; Le Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent. Que sa grâce, son pardon, ses bénédictions, soient accordés au meilleur de ses créatures notre Prophète Mohamed ; Paix et Salut sur lui, sur toute sa famille et sur tous ses compagnons. Dieu, merci d'avoir veillé sur moi, de m'avoir permis, de mener à bien, ce travail et de voir ce jour que j'attendais tant. J'implore ALLAH, le maître de toutes les créatures, détenteur du destin, de nous donner une longue vie pleine de succès, de santé de prospérité et de nous guider sur le bon chemin, amen.

A tonton Abdoulaye Coulibaly

Aujourd'hui les mots me manquent pour t'exprimer ma profonde gratitude. Plus qu'un logeur, tu es comme un père adoptif pour moi. Toton tu as cru en moi, tu m'as donné ta confiance et l'opportunité de compétir avec mes camarades, je te dois ce travail et sois en fier.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements :

-A tous mes maîtres du primaire, secondaire, et de la FMPOS, voici le fruit de votre œuvre commune. A vous ma profonde gratitude pour la qualité de l'enseignement dont j'ai bénéficié.

-A Docteur Téguété Ibrahima

Votre disponibilité, votre soutien indéfectible et votre sympathie ont accompagné la réalisation de ce travail; vous avez été comme un grand frère pour moi, rigoureux, simple, gentil et aimable et surtout objectif. Les moments que j'ai passés avec vous, m'ont été une véritable école de la vie. J'ai vu en vous un grand homme, imperturbable quelles que soit les circonstances. Très cher Maître les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance et toute mon affection. Merci pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble et mes excuses pour tout le tort que je vous ai causé.

-A mon père : Feu Tiguèlan Dolo

Père tu m'as appris le sens de l'honneur, la dignité, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur, la loyauté et la foi. Voilà cher père un grand jour et un jour de joie pour ton fils et pour toute ta famille, la joie à laquelle tu es privé par la volonté de Dieu. Ainsi va la vie, que ton âme repose en paix, amen.

-A ma mère : Yado Dolo

Maman exemplaire, source de ma vie et pionnière de mon éducation ce travail est le fruit de ta bonne foi. Tu m'as toujours conseillé d'être patient et croire au bon dieu et que chaque chose à son temps. Tes prières et tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Tes sacrifices pour tes enfants et les enfants d'autrui feront de nous ce que tu souhaites inchallah.

-Papa et Maman ; Sachez que Je ne saurai jamais vous rendre un hommage à la hauteur de vos efforts consentis, vous êtes et serez nos fiertés de tout le temps.

Au nom de tous mes frères, je vous dis encore merci, merci pour tout.

-A mes grands frères : Kimbassa, Domo, Boubacar, et Oumar

En aucun cas vous ne m'avez fait sentir que Papa était une personne âgée et vous m'avez toujours répondu au moment opportun. Je vous dis tout simplement merci mes frères.

-A ma grande sœur Djénéba saches que je suis très fier de toi. Je te dis merci pour tes soutiens infinis.

-A Hogon Dagalou Amounon Dolo

Détenteur et guide de la tradition de Sangha ogo, c'est une immense joie pour moi de finir ce travail pendant ton règne. Merci pour tes bénédictions.

-A Mme Coulibaly Kadiatou Diallo

Ce n'est pas toutes les femmes qui allaitent les enfants d'autrui, Kadiatou c'est l'occasion pour moi aujourd'hui de te dire merci pour ton soutien sans faille.

-A Maria Coro Barandiaran Echequia : merci pour ton soutien et tes conseils.

-A feu Mme Téguété Awa Dougnon

Toi qui m'as toujours conseillé d'être courageux et que tout n'est qu'une question de temps, je voulais tant partager ce moment avec toi mais dieu en a décidé autrement. Merci pour tes conseils et ta compréhension et que ton âme repose en paix.

-A mes belles sœurs, mes cousins, cousines, mes neveux et nièces

Je m'abtiens de vous citer. Recevez toute ma gratitude.

-A mes amis:

- ✓ **Kalifa Coulibaly** : ami et frère, considère tout ce travail comme le fruit de ton effort, et que grâce à toi je suis devenu un médecin.

✓ *Modibo Dolo, Aly Gandori Dolo, Hamadoun I Dolo, Yacouba Camara, Amadomo Dolo.*

Merci pour vos encouragements et vos conseils. Avec vous j'ai compris le sens de l'amitié.

-A mes grands frères Docteurs :

Feu Amagolou Dolo, Oumar Gandori, Bourèma Ouologuem, Laya dolo, Akouni Dolo, Oumar Amon Dolo, Aboubakre Tékété, Samba Tounkara. Vous faites partie de nos formateurs, en souvenir des moments passés avec vous, je vous dis merci pour votre aide et pour toutes les compléments.

-A Kotou Sangaré : merci ta bonne collaboration pour l'accomplissement de ce travail

-A tous ceux avec qui j'ai partagé ma vie à la FMPOS, vous serez toujours gravé dans ma mémoire.

-A M^{me} Maïga Awa Koné secrétaire du service de gynécologie-obstétrique : merci pour ta compréhension et mes excuses pour tous les dérangements que je t'ai causés.

-A tous les CES et internes de la gynéco-obstétrique, principalement à Abdoulaye Sissoko et Mohamed Djiré, merci pour votre encadrement.

-A tout le personnel du laboratoire privé ALGI, votre collaboration a été déterminante pour réalisation de ce travail, merci infiniment.

-Aux familles: Coulibaly, Feu Amaingré Dolo, Amadimè Dolo, Feu Gandori Dolo, Anidjou Dolo, Anagaly Dolo et je m'abstiens de tout citer. Recevez ma profonde gratitude.

-Ramata Coulibaly « Batenin » : c'est l'occasion aujourd'hui pour moi de te remercier pour ta compréhension, tes bénédictions, et tes conseils.

-A tous mes camarades de Sangha, de Niono, de Missira et de Medina-coura, je vous remercie pour tous ces bons moments vécus avec vous.

-A Karim Dolo, ses frères et tous ses amis : merci pour vos actes sociaux,

-A Lesserou dolo : merci pour ton soutien matériel et financier.

- Sérou Dolo et famille, Michel Dolo et Famille, Mr Fabrice et famille : merci à vous tous pour vos encouragements.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, du début à la fin de mes études, mes sincères gratitude.



*HOMMAGES AUX
HONORABLES MEMBRES DU JURY*

HOMMAGE AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A Notre maître et Président du Jury,

Professeur Samba SOW

-Directeur du centre National Universitaire d'appui à la lutte contre les maladies au Mali(CNUAM).

-Directeur CVD Mali (Centre de développement de vaccins du Mali).

-Premier membre africain de la Comed (Commission médicale et scientifique de la fondation Raoul Follereau).

-Membre de la gouvernance de l'alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination(GAVI), l'instance de décision sur les vaccins à travers le monde.

Vous nous faites un insigne honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, votre souci du travail bien fait, votre abord facile, vos qualités humaines forcent notre admiration.

Cher maître, veuillez accepter nos humbles remerciements et trouvez ici l'expression de notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre Maître et membre du jury

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- Maître de conférence agrégé en anatomo-cyto-pathologie à la FMOS,***
- Chercheur et collaborateur du registre de la lutte contre le cancer du col de l'utérus,***
- Chef de service d'anatomocytopathologie du CHU du Point G.***

Cher Maître la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse malgré vos multiples et importantes occupations, votre disponibilité, votre facilité à transmettre vos connaissances et vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un maître admiré de tous.

Recevez cher maître l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge

Professeur Adama DIAWARA,

-Maître de conférences en Santé Publique à la FMOS.

-Ancien Secrétaire général du Ministère de la santé.

-Ancien Directeur Général de l'Agence Nationale d'Evaluation des Hôpitaux du Mali(ANEH).

-Ancien Chef de Division Assurance Qualité et Economie du Médicament à la Direction de la Pharmacie et du Médicament.

-Ancien Médecin Chef chargé au Centre National d'Immunisation.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous avons apprécié votre rigueur scientifique et votre exigence du travail bien fait, témoins de vos amples connaissances.

Nous sommes fiers d'être votre élève.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Professeur Cheick Bougadari Traoré,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous avons apprécié votre rigueur scientifique et votre exigence du travail bien fait, témoins de vos amples connaissances.

Nous sommes fiers d'être votre élève.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Codirecteur de thèse

Docteur Ibrahima TEGUETE,

- Gynécologue-obstétricien au CHU Gabriel Touré,

- Maître-assistant en Gynécologie-obstétrique à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie,

- Ancien secrétaire général adjoint de la Société Africaine de Gynécologie-obstétrique (SAGO),

-Membre de la Fédération Internationale de la Gynécologie-Obstétrique(FIGO).

Vous avez quotidiennement tenté de nous inculquer les règles de la gynécologie et de l'obstétrique avec compétence et rigueur, témoins de vos amples connaissances.

Vous nous avez initiés à la recherche. C'est avec patience et disponibilité que vous avez dirigé ce travail.

Soyez rassuré, cher maître de notre dévouement et notre grandiose admiration.


*A notre maître et Directeur de thèse
Professeur Amadou Ingré DOLO*

- Professeur titulaire de Gynécologie-obstétrique à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako,*
- Coordinateur du D.E.S de gynécologie obstétrique du Mali ,*
- Chef du service de Gynécologie-obstétrique du CHU Gabriel Touré,*
- Président du Réseau national de lutte contre la mortalité maternelle,*
- Père fondateur de la Société Malienne de Gynécologie et d'Obstétrique,*
- Point focal de la vision 2010-2015 au Mali,*
- Chevalier de l'ordre national du Mali.*

Vous nous faites un insigne honneur en acceptant de siéger ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, votre souci du travail bien fait, votre abord facile, vos qualités humaines forcent notre admiration.

Cher maître, veuillez accepter nos humbles remerciements et trouvez ici l'expression de notre reconnaissance et notre plus grand respect.



ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

ADC : adénocarcinome invasif

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la santé

AIS : adénocarcinome in situ

ARN : Acide Ribonucléique

ASC-H : Atypical Squamous Cells can not exclude HSIL : cellules malpighiennes atypiques ne permettant pas d'exclure une HSIL

ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée

CAE : Condylomes Acuminés Externes

CE : carcinome épidermoïde invasif

CES : Certificat d'Etudes Spécialisées

CHU GT : Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré

CIN/NCI : **Cervical Intraepithelial Neoplasia** / Néoplasie Cervicale Intra - Epithéliale

CIS: Carcinoma in Situ

FDA: Food and Drug Administration

HLA : Human Leucocyte Antigen

HPV/VPH : Human Papillomavirus/Virus du Papillome Humain

HPV-HR : papillomavirus humains à haut risque oncogène

HPV-BR : papillomavirus humains à bas risque oncogène

HSIL/HGSIL: High grade Squamous Intraepithelial Lesion: lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (appelée également LMIEHG)

HSV: Herpes Simplex Virus

IARC/CIRC : International Agency for Research on Cancer/ Centre International de Recherche sur le Cancer

IST : Infection Sexuellement Transmissible

IV : Inspection Visuelle

IVA : Inspection Visuelle du col après application d'Acide acétique

IVL : Inspection Visuelle du col après application du Lugol

LSIL ou LGSIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Lésion Malpighienne Intra-épithéliale de Bas Grade (appelée également LMIEBG)

LCR: Long Control Region

OR: odds ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction ou Réaction en Chaîne par Polymérase

POL : Phase Ouverte de Lecture

PRb : protéine du rétinoblastome

RAD : résection à l'anse diathermique

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive



SOMMAIRE

SOMMAIRE

I- Introduction.....
II- Objectifs.....
1- objectif général.....
2- objectifs spécifiques.....
III- Généralités.....
A- De l'infection à HPV au cancer du col de l'utérus.....
1-Epidémiologie de l'infection à HPV.....
a) Caractéristiques des papillomavirus.....
b) Prévalence.....
c) Mode de contamination.....
d) Types de HPV et lésions provoquées.....
e) Facteurs influençant la contamination par HPV.....
2- Histoire naturelle de l'infection à HPV.....
a) élimination spontanée
b) évolution possible vers un cancer.....
3- Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....
B-Dépistage et diagnostic des lésions gynécologiques dues à HPV.....
1-Méthodes de dépistage et de diagnostic.....
a) Le test HPV
b) Interprétation du test HPV.....
2- Apport de la détection des HPV-HR dans le dépistage du cancer du col.
.....
a) Dépistage primaire.....
b) Dépistage secondaire.....
c) Suivi post traitement.....
IV- Patientes et méthodes.....
V- Résultats.....

VI- Discussion.....

VII- Conclusion et recommandations.....

VIII- Annexes.....

IX- Références

Liste des figures

Figures

Figure 1 : Structure des papillomavirus.....	
Figure 2 : Cycle cellulaire des papillomavirus.....	
Figure 3 : Prévalence de l'infection à HPV dans le monde tous âge et tous type d'HPV confondus.....	
Figure 4 : Répartition globale des HPV oncogènes dans le cancer du col de l'utérus.....	
Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection.....	
Figure 6 : Fréquence de l'infection à HPV selon les tranches d'âges.....	
Figure 7 : Résultats du dépistage primaire par les tests moléculaires HP.....	
Figure 8 : Résultats du dépistage secondaire par les tests moléculaires HPV.....	
Figure 9 : Prévalence de l'ADN d'HPV dans les cancers.....	

Liste des tableaux

Tableaux

Tableau I: Classification des papillomavirus :.....	
Tableau N°II: Maquette de tableau à quatre (4) cases.....	
Tableau III : Fréquence globale d'HPV oncogènes.....	
Tableau IV: Répartition selon le type d'HPV oncogènes.....	
Tableau V: Répartition selon le portage d'HPV oncogène.....	
Tableau VI: Prévalence du portage d'HPV oncogènes selon la gestité.....	
Tableau VII: Relation entre polygamie et portage d'HPV oncogènes.....	
Tableau VIII: Relation entre l'utilisation de la contraception et le portage d'HPV oncogènes.....	
Tableau IX: Performance du test Abbott Real Time comparée aux résultats histologiques (test de référence) pour le dépistage primaire.....	
Tableau X: Performance du test Abbott Real Time comparée aux résultats histologiques (test de référence) pour le dépistage secondaire.....	
Tableau A: Prévalence générale des génotypes d'HPV selon les pays.....	
Tableau B: Prévalence d'HPV chez les femmes avec cytologie normale.....	
Tableau C: Prévalence d'HPV chez les femmes avec cytologie anormale.....	
Tableau D: Prévalence d'HPV chez les femmes avec lésion précancéreuses (CIN).....	
Tableau E: Prévalence d'HPV chez les femmes avec cancer cervical.....	



INTRODUCTION

I-INTRODUCTION

Le cancer du col est un problème de santé publique important surtout dans les pays en développement.

Dans le monde, c'est le 2^{ème} cancer touchant les femmes après celui du sein. Il représente 15% des cancers de la femme- [10].

Plus de 500 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année dans le monde, et 85% de ces cas vivent dans les pays en développement, avec plus de 80% des cas diagnostiqués à un stade inopérable et 250 000 décès.

C'est le cancer le plus répandu parmi la population féminine dans les pays en développement où il représente la 1^{ère} cause de la mortalité chez les femmes d'une cinquantaine d'années et la 2^{ème} cause après la mortalité maternelle chez la jeune et la multipare [11, 14].

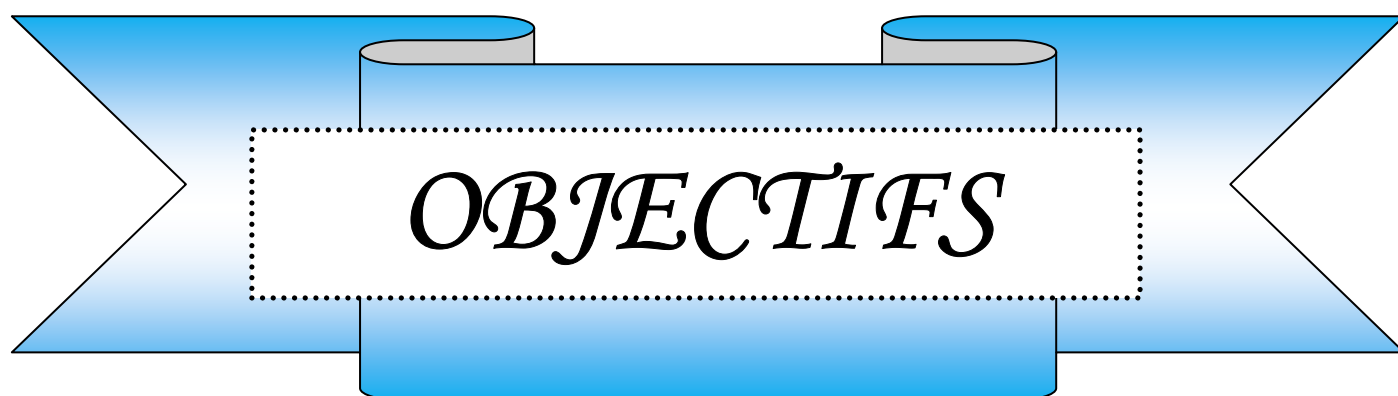
Au Mali, le cancer du col occupe le 1^{er} rang des cancers féminins avec une incidence de 35,9 pour cent mille femmes [94].

L'infection par le papillomavirus humain est considérée comme la plus courante des infections sexuellement transmissibles. Il est maintenant clairement établi que l'infection par les HPV de type oncogène est une cause nécessaire sous l'influence des cofacteurs pour la genèse du cancer du col de l'utérus; 99,8% des produits pathologiques du cancer du col de l'utérus contiennent au moins un type d'HPV oncogène [107]. HPV est présent dans près de 95% des cancers infiltrants, 90% des lésions de haut grade et 70% des lésions de bas grade [73].

Plus de 100 types d'HPV ont été identifiés dont 40 sont propres aux organes génitaux masculins et féminins. HPV-16 et HPV18 sont responsables de plus de 70% des cancers du col de l'utérus [107].

L'évolution lente de cette infection (10-15 ans) pour aboutir au cancer du col de l'utérus permet un dépistage par le trépied cytologie-colposcopie-histologie des lésions précancéreuses. Mais le taux de couverture moyen de ces méthodes ne permet pas de dépister tous les cancers et les types viraux impliqués, de plus la mauvaise sensibilité de la cytologie est à l'origine d'un coût et d'une morbidité non négligeable. Une approche comme la détection des Papillomavirus Humains (VPH) oncogènes a été ainsi proposée pour améliorer le dépistage.

Au mali, une étude pilote sur 202 femmes urbaines jamais dépistées avait rapporté une fréquence de l'infection cervicale de 12% [100]. La même équipe a retrouvé chez 212 femmes rurales une fréquence de 23% [92]. Il y a eu aussi une étude sur la prévalence de type de HPV sur une centaine de pièces pathologiques de cancers de col, et cette étude rapporta que HPV-16 était retrouvé dans 50% des produits de cancer de col, HPV-18 dans 12,7 %, HPV-45 dans 11,1% et HPV-51 dans 6,3% [94]. Il nous est donc paru important de contribuer à la mise en place des données épidémiologiques sur cette infection et de préciser les implications cliniques de la mise en évidence des types d'HPV oncogènes chez les patientes dans notre contexte. L'existence d'un laboratoire à la pointe de la technologie a favorisé cela. En effet, depuis 2009, le laboratoire privé ALGI a mis en place les moyens techniques permettant le typage viral HPV. En collaboration avec ce laboratoire ; nous avons proposé le typage viral HPV aux femmes en bonne santé apparente et dans la surveillance après traitement des lésions précancéreuses. Les examens gynécologiques et l'analyse des données ont été faits dans le service de gynécologie et obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré et le typage viral a été effectué au laboratoire privé ALGI.



OBJECTIFS

II-Objectifs

1-Objectif général :

-Etudier l'infection cervicale par le HPV chez les femmes admises dans le service de gynécologie - obstétrique du CHU Gabriel Touré de Bamako

2-Objectifs spécifiques :

- Déterminer les principales caractéristiques des femmes avec une infection cervicale à HPV dans notre étude.
- Déterminer les options d'utilisation des tests moléculaires à HPV
- formuler des recommandations pour l'utilisation des tests moléculaires d'HPV en pratique de routine.



GENERALITES

III-GENERALITES :

A- De l'infection à HPV au cancer du col de l'utérus :

1-Epidémiologie de l'infection à HPV :

a) Caractéristiques des papillomavirus :

Les papillomavirus sont des petits virus nus et résistants de 50 à 55 nm de diamètre dont la capside est composée de 72 capsomères formant une structure icosaédrique. Leur génome viral est constitué d'un ADN double brin circulaire dont un seul brin codant d'environ 8000 paires de bases.

Il est décrit plusieurs régions génomiques :

- Une région précoce dite E (Early) codant pour des protéines non structurales impliquées dans la réplication de l'ADN viral (E1 et E2), la régulation de l'expression des gènes viraux (E2), la formation des virions (E4), et pour les HPV à haut risque seulement, dans des phénomènes de carcinogénèse (E5, E6, E7).
- Et une région tardive dite L (Late) codant pour les protéines structurales L1 et L2 qui composent la capside.

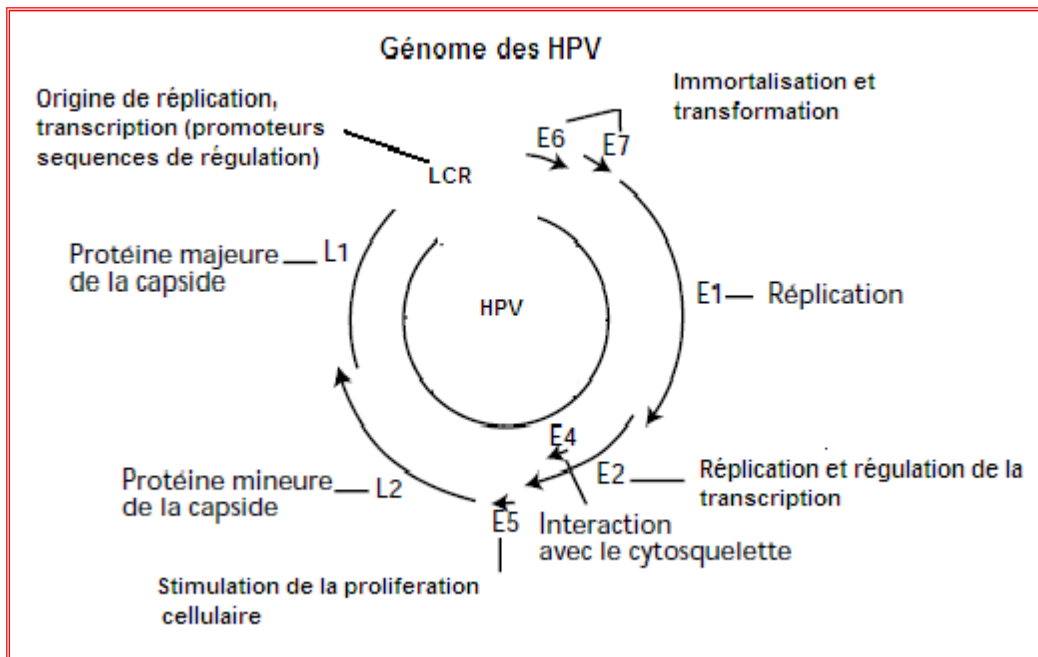


Figure 1 : Structure des papillomavirus [31].

Lors d'un rapport contaminant, les HPV vont infecter les cellules souches de l'épithélium malpighien. Les virus atteignent leurs cellules cibles soit de manière directe, au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, zone de fragilité composée d'une seule et unique couche de cellules basales, ou bien de manière indirecte, par l'intermédiaire de microlésions présentes au niveau de l'exocol. Les cellules souches de l'exocol possèdent des récepteurs reconnaissant certaines protéines de la capsid virale facilitant la phase de pénétration cellulaire.

Le cycle viral dépend étroitement du cycle cellulaire. Le génome du virus est répliqué sous une forme épisomale dans les couches basales de l'épithélium. Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient et par le biais d'expression de facteurs cellulaires impliqués dans la différenciation épithéliale, le cycle viral se poursuit et conduit à l'expression des gènes viraux L1 et L2 participant à l'élaboration de la capsid, enveloppe protéique qui entoure le matériel génétique du virus. Les virus matures sont ainsi libérés à la surface et peuvent se propager au sein du même épithélium, ou alors, ils sont transmis par contact à un autre partenaire lors de rapports sexuels.

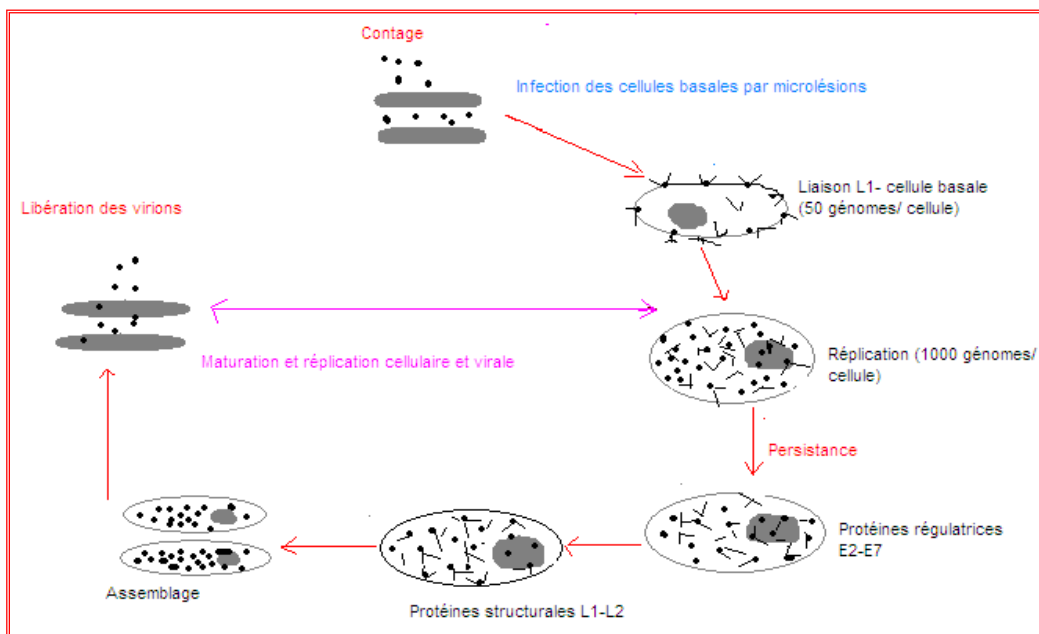


Figure2 : cycle cellulaire des papillomavirus [31].

L'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule épithéliale s'observe exclusivement dans les HPV à haut risque, impliquant l'expression des gènes codant pour les protéines E6 et E7, responsables d'une dérégulation du cycle cellulaire et de la transformation des cellules épithéliales en cellules cancéreuses [31,12].

b) Prévalence :

-Répartition mondiale :

D'après l'O.M.S la prévalence mondiale des infections aux HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées. L'infection virale par HPV est la plus commune des infections du tractus ano-génital, survenant le plus fréquemment chez les adolescentes et les jeunes femmes. L'étude épidémiologique menée par International Agency for Research on Cancer (IARC) sur 15000 femmes issues de 11 pays (Nigeria, Inde, Vietnam, Thaïlande, Corée, Colombie, Argentine, Chili, Pays Bas, Italie et Espagne (fig. 3), montre que, tous âges confondus, la plus faible prévalence est retrouvée en Espagne (1,4%) et la plus élevée au Nigeria (25,6%). La prévalence en Amérique du sud (14,3%) est intermédiaire par rapport à l'Europe (10,5%) et l'Afrique (25,6%). En Asie (8,7%), les prévalences varient beaucoup selon les pays [27].

Au Mali, une étude pilote sur 202 femmes urbaines jamais dépistées avait rapporté une fréquence de l'infection cervicale de 12% [100]. La même équipe a retrouvé chez 212 femmes rurales une fréquence de 23% [92]. Il y a eu aussi une étude sur la prévalence de type de HPV sur une centaine de pièces pathologiques de cancers de col, et cette étude rapporta que HPV-16 était retrouvé dans 50% des produits de cancer de col, HPV-18 dans 12,7 %, HPV-45 dans 11,1% et HPV-51 dans 6,3% [94]. Il est donc important de contribuer à la mise en place des données épidémiologiques sur cette infection dans notre pays.

Parmi toutes les infections aux HPV, quel que soit le pays considéré, la prévalence est plus élevée pour les HPV à haut risque (66,8%) qu'à bas risque (27,7%).

L' HPV le plus fréquemment retrouvé chez les personnes infectées est le HPV16 à haut risque (19,7%). Une étude complémentaire [75] conclut que les types de HPV les plus fréquents chez les femmes atteintes du cancer du col de l'utérus sont, dans l'ordre décroissant, les types à haut risque oncogène 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 et à faible risque oncogène 6 et 11.

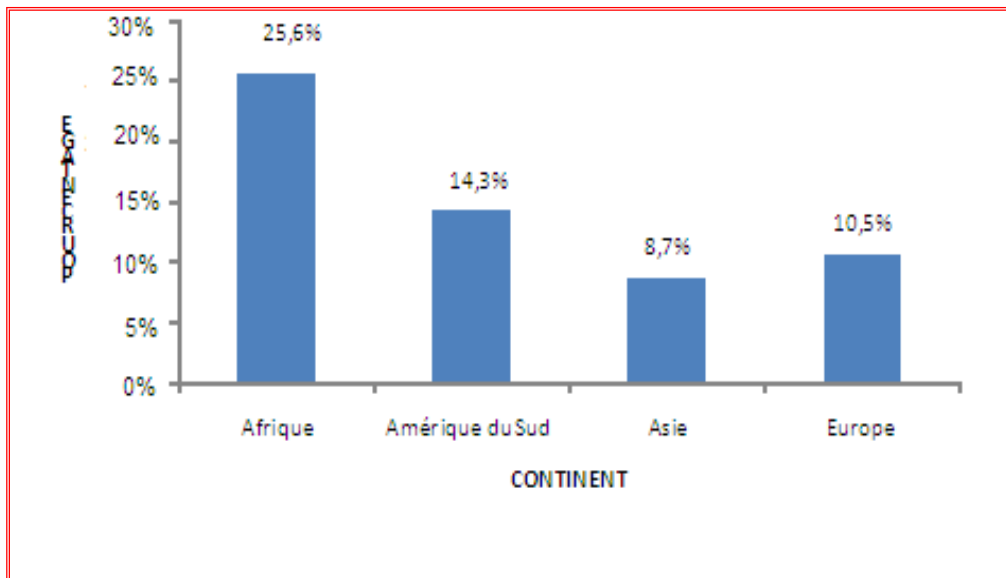


Figure3 : Prévalence de l'infection à HPV dans le monde, tous âges et tous types d'HPV confondus [27].

c) Mode de contamination :

La transmission se fait par contact direct et plus particulièrement par contact sexuel, même non pénétrant, pour les HPV anogénitaux. Le risque de transmission homme-femme est de 60-70 % après un rapport sexuel avec un partenaire infecté [12, 98].

Mais ces virus très résistants aux écarts de température, peuvent être transmis par des vecteurs comme l'eau, le linge, le matériel et les gants souillés, il existe également une contamination lors de l'accouchement.

La zone de transition entre l'épithélium malpighien et l'épithélium glandulaire présente une fragilité mécanique à cause des microlésions dues aux rapports sexuels, ainsi qu'une fragilité immunitaire. Elle constitue ainsi le principal site d'infection des HPV [98].

d) Types d'HPV et lésions provoquées :

Plus de 120 génotypes de papillomavirus humains ont été identifiés au cours des 20 dernières années. Les génotypes sont classés en fonction de leur tropisme (peau, muqueuses) et de leur potentiel oncogène.

Famille hétérogène : 120 génotypes

Tableau I : classification des papillomavirus humains [31].

Tropisme	Type d'HPV	Lésions
Cutané	HPV 1, 4	Verrues vulgaires
	HPV 5, 8, 47	Epidermodysplasie verruciforme
Muqueuse	Bas risque : HPV 6, 11	Condylomes
	Haut risque : HPV 16,18, Autres	Cancer du col de l'utérus, du vagin de la vulve et anal

Deux grandes classes de papillomavirus humains sont répertoriées :

-Les HPV préférentiellement associés aux lésions cutanées. Les HPV de types 1 et 4 par exemple sont fréquemment retrouvés dans les verrues, alors que les HPV de types 5 et 8 sont incriminés dans l'épidermodysplasie verruciforme.

-Les HPV infectant les muqueuses anogénitales (col utérin, vulve, vagin, pénis et anus), oropharyngées et œsophagiennes.

Parmi la quarantaine de virus ayant ce tropisme, certains sont dits à bas risque ou à faible potentiel oncogène : c'est le cas des HPV 6 et 11 communément retrouvés dans les condylomes génitaux, alors que d'autres sont dits à haut risque : c'est le cas des HPV 16 et 18 impliqués dans la carcinogenèse du col utérin. Dans ce dernier groupe, sont aussi inclus des HPV dits à risque intermédiaire, il s'agit des HPV 31, 33, 35, 51...fréquemment détectés dans les lésions anogénitales [86, 18].

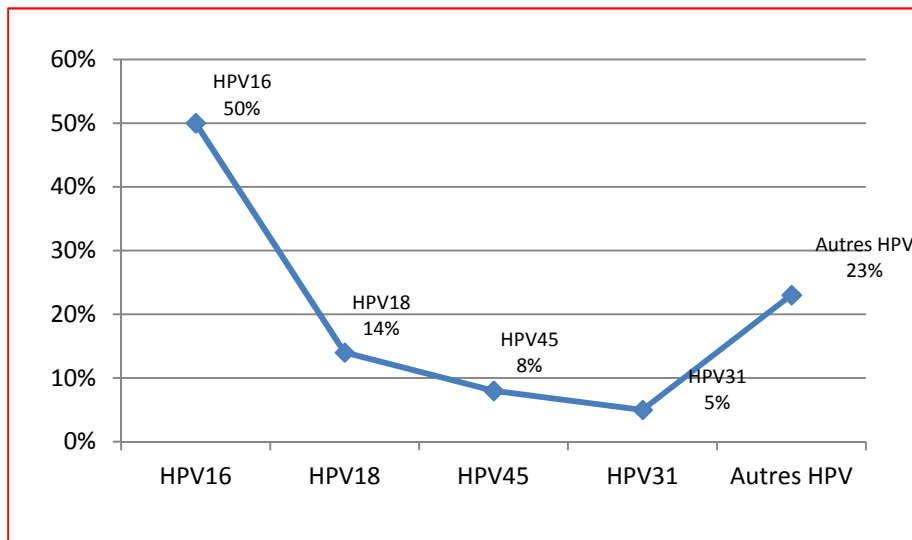


Figure4 : Répartition globale des HPV oncogènes dans le cancer du col utérin [86].

En Europe, près de 70 % des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16. En Asie du Sud-est, les HPV 18 sont présents avec une fréquence élevée, de l'ordre de 32 %. En Amérique Centrale et du Sud, les HPV 39 et 59 sont retrouvés dans près de 5 % des cancers du col, alors qu'ils ne sont pratiquement jamais retrouvés dans le reste de la population mondiale et les HPV 31 et 33 représentent plus de 10 % des types impliqués dans la carcinogenèse. En Amérique du Nord et en Afrique, les HPV 45 sont détectés en moyenne dans 13 % des lésions malignes. Les HPV à bas risque oncogénique, dont les représentants les plus courants sont HPV 6 et 11 sont rarement retrouvés dans les cancers du col utérin, ou alors associés aux HPV oncogènes [86].

Ainsi l'on remarque que la répartition et l'incrimination des différents types de HPV, dans le cancer du col utérin, diffèrent selon les régions du monde.

e) Facteurs influençant la contamination par HPV :

Le risque de transmission de l'infection augmente chez les femmes jeunes (<25 ans), avec la précocité des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaires, l'existence d'IST concomitantes, l'existence d'un tabagisme ou l'utilisation de contraceptifs hormonaux [12, 10, 17] :

- **L'âge :**

Il existe un pic de fréquence des HPV oncogènes entre 20 et 25 ans, âge de la grande vulnérabilité de la zone de jonction exo-endocol par où pénètrent les HPV [12, 86, 17].

- **Précocité du premier rapport sexuel:**

Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col utérin deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans.

Cette relation entre la précocité du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col pourrait refléter la plus grande sensibilité du col utérin à l'action de différents carcinogènes pendant l'adolescence [87]. Selon certains auteurs, chez les femmes jeunes, l'infection à HPV serait plus « un marqueur de l'activité sexuelle qu'un stigmate de lésion cervicale » [86, 12].

- **Nombre de partenaires:**

Selon les études, le nombre de partenaires annuel aboutissant à une majoration du risque infectieux est de 3-4 [12]. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents, comparées à celles ayant un seul partenaire [86].

- **Autre IST :**

La fréquence de ces infections est plus élevée dans la population dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou d'IST (notamment HSV 2, chlamydia trachomatis, VIH) [86]. La prévalence chez les femmes VIH est très élevée, aux alentours de 50% (mais d'autres facteurs semblent influencer ces chiffres : faible nombre de CD4, jeune âge, pays en voie de développement, peu d'utilisation du préservatif) [86, 12].

- **Tabagisme :**

L'étude de Boulanger et al. [12] montre l'existence d'une augmentation très nette du portage de HPV chez les fumeuses lequel est étroitement corrélé à l'importance du tabagisme.

- **Contraception hormonale :**

Les résultats des études sont divergents quant à son influence sur les infections à HPV, un grand nombre d'études ne retrouvent pas ce lien [12].

2-Histoire naturelle de l'infection à HPV :

a) élimination spontanée :

La plupart des infections à HPV sont infracliniques et transitoires, 40% des jeunes femmes sont infectées dans les deux années qui suivent les premiers rapports sexuels [88].

Seul un très faible pourcentage de ces infections génitales à HPV va aboutir à des lésions malignes. Le taux de progression des infections génitales à HPV sans dysplasie vers des lésions intraépithéliales est de 8 à 13%. L'évolution naturelle de l'infection génitale à HPV est la guérison, avec une clairance virale de trois à six mois pour les HPV à bas risque et de 12 à 16 mois pour les HPV à haut risque [86, 31].

Malgré la fréquence de la prévalence de l'infection à HPV chez la jeune femme, les CIN à cet âge sont relativement rares. Ainsi entre 15 et 25 ans, la prévalence de l'infection à HPV est de 30 à 35 %, celle des atypies koilocytaires est d'environ 4%, les CIN 3 représentent 1 cas sur 10000 et les cancers du col étant pratiquement inexistant [54].

La majorité des infections à HPV, en particulier des HPV à haut risque, sont transitoires avant 35 ans. Les femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée [54].

Les lésions précancéreuses peuvent persister pendant plusieurs années, mais peuvent aussi régresser pour donner des formes infracliniques, voire des formes latentes.

La charge virale diminue progressivement et de façon linéaire de la forme clinique à la forme infraclinique puis latente. Les lésions infracliniques et latentes, plus difficiles à détecter, sont probablement les plus courantes.

Les lésions de bas grade incluant les condylomes plans et les CIN 1 et les lésions indéterminées ou ASCUS seraient les plus fréquentes. Ces lésions apparaissent en général un à deux ans après le début de l'infection [86].

En cas de portage transitoire de l'HPV, le risque de progression de telles lésions est nul, alors qu'en cas de portage persistant, défini par la présence d'un même type d'HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an au moins d'intervalle, le risque est de 7,7%. *C'est donc bien le portage persistant et non pas l'infection en elle-même, qui représente le facteur de risque de progression lésionnelle, ce dernier représente 10 à 20% des infections à HPV [86].*

b) évolution possible vers un cancer :

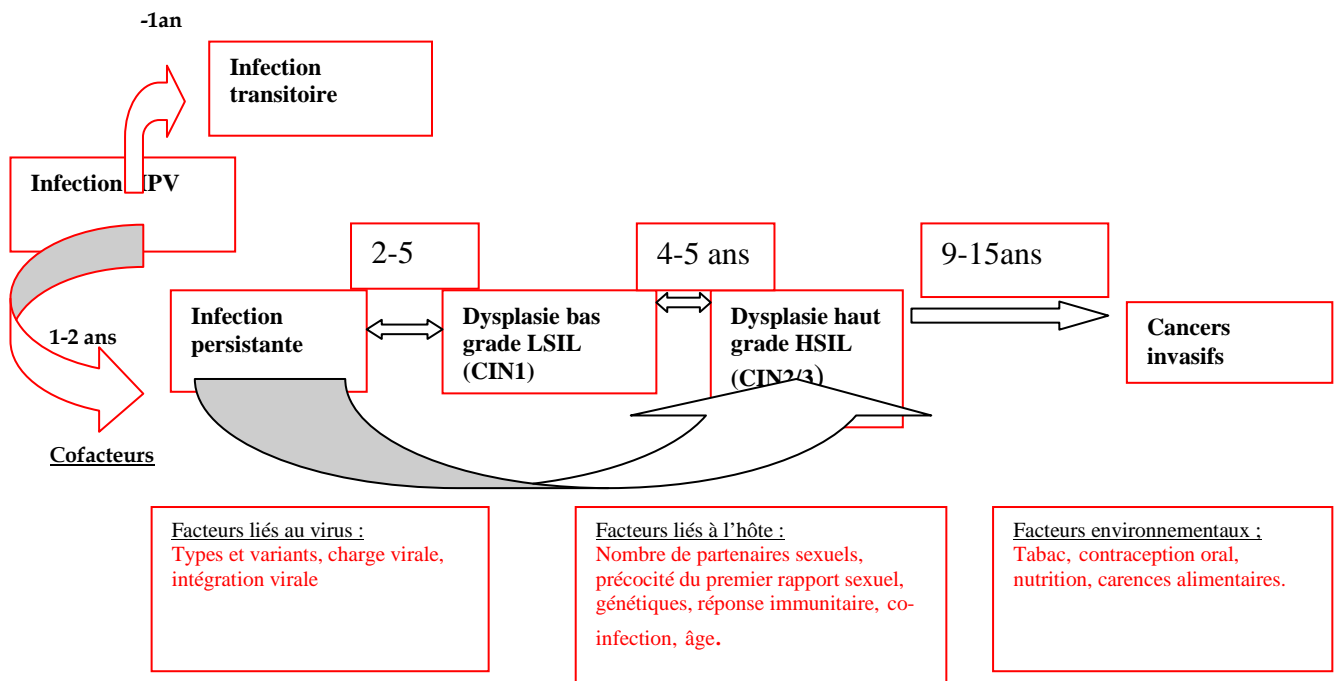


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection HPV [31]

Chez certaines patientes, le virus va persister et entraîner des néoplasies intra-épithéliales de bas grade puis de haut grade.

Le cancer est précédé de lésions précancéreuses classées en :

-*Dysplasies de bas grade LSIL* comprenant les CIN1 (dysplasie légère) et les condylomes plans.

-*Dysplasies de haut grade HSIL* comprenant les CIN 2 (dysplasie modérée) et 3 (dysplasie sévère ou carcinome in situ).

De nombreux facteurs sont susceptibles d'influer sur la clairance virale, d'accroître la persistance des HPV et ainsi de conduire au cancer du col utérin :

- *des facteurs liés à l'hôte* : constitutifs telle une susceptibilité génétique ou acquise comme l'âge, l'immunodépression

- *des facteurs environnementaux ou exogènes* : l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux (plus de 5 ans), le tabagisme actif ou passif, l'existence d'autres IST, certains facteurs nutritionnels

- *des facteurs viraux* : génotype (dont HPV 16 voir 18), une infection par certains variants viraux, une charge virale élevée [31, 37].

3-Epidémiologie du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col utérin est le second cancer féminin en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, plus de 500 000 nouveaux cas par an dans le monde (chiffres 2005) dont les trois quarts dans les pays en voie de développement, avec plus de 80% des cas diagnostiqués à un stade inopérable et 250 000 décès.

C'est le cancer le plus répandu parmi la population féminine dans les pays en développement où il représente la 1^{ère} cause de la mortalité chez les femmes d'une cinquantaine d'années et la 2^{ème} cause après la mortalité maternelle chez la jeune et la multipare [11, 14] .

Au Mali, il occupe 1^{er} rang des cancers féminins avec une incidence de 35,9 pour cent mille femmes [94].

Il est au huitième rang des cancers féminin en France en termes d'incidence avec 3 200 nouveaux cas par an et au cinquième rang en terme de mortalité avec 1 600 décès annuels [86, 31]. Ce cancer est le second chez la femme jeune (15-44 ans) en termes de mortalité.

La répartition par âge de l'incidence des cancers invasifs du col utérin indique une fréquence croissante à partir de 20 ans, jusqu'à 40-44 ans, suivie d'une diminution jusqu'à 50 ans, puis d'une stabilisation jusqu'aux âges les plus élevés. L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans.

B-Dépistage et diagnostic des lésions gynécologiques dues à HPV :

1-Méthodes de dépistage et de diagnostic :

Le diagnostic est porté avec une fiabilité à 95% par le trépied suivant [65]:

- Frottis (cytologie) + test HPV → dépiste
- Colposcopie → localise
- Biopsie (histologie) → diagnostique

a) Le test HPV :

Considérant que les papillomavirus sont un agent nécessaire au développement des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin et qu'il n'y a pratiquement pas de lésion significative ou à risque sans HPV, on a donc pu proposer de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique [16]. L'apport du test HPV dans le dépistage primaire ouvre une perspective prometteuse de protection optimum [72].

Les techniques de biologie moléculaire pour la détection des HPV sont les techniques les plus utilisées. Elles reposent essentiellement sur des techniques d'hybridation ou d'amplification à l'aide de sondes et/ou amorces spécifiques qui permettent de confirmer la présence de l'ADN viral dans le matériel prélevé. En pratique courante cette détection moléculaire se fait selon [66]:

- *La méthode Southern Blot,*
- *L'hybridation en milieu liquide (Test Hybrid Capture II®)*
- *L'hybridation in situ (Inform-HPV®)*
- *La PCR = Polymerase Chain Reaction (Amplicor HPV Test®)*

Actuellement le laboratoire privé Aldi utilise *le test « Abbott Real Time HPV-HR »*; c'est une technique de PCR qualitative in vitro qui utilise la technique d'amplification et de détection des cibles homogènes de l'ADN d'HPV-HR dans les cellules cervicales collectées en milieu liquide.

La technique Abbott Real Time d'HPV-HR est conçue pour détecter les génotypes des *14 HPV-HR : 16 18 31 33 35 39 45 51 52 56 58 59 66 68* et partiellement génotype *HPV16/18* des génotypes des 12 autres HPV-HR. Elle coûte *27.000FCA*.

-Southern blot:

Cette technique a longtemps été la technique de référence pour l'identification de nouveaux génotypes. Elle consiste à la fragmentation de l'ADN extrait par des enzymes de restrictions puis à la séparation des fragmentations obtenues, en fonction de leur taille, par électrophorèse. Les fragments sont ensuite dénaturés puis transférés et fixés sur une membrane de nitrocellulose. Le fragment, d'intérêt spécifique de l'HPV recherché, est révélé grâce à une sonde marquée. Les hybrides sont alors révélés par autoradiographie ou réaction colorimétrique. Cette technique est sensible car capable de détecter jusqu'à 1 copie pour 10 cellules, mais elle reste lourde et nécessite des quantités importantes d'ADN, elle n'est pas utilisable en routine.

-Hybridation in Situ (HIS) :

Cette technique est réalisée sur des prélèvements cellulaires ou des tissus congelés ou fixés et inclus en paraffine. Cette technique permet à la fois de détecter les génomes d' HPV mais aussi de renseigner sur l'état physique du génome selon la morphologie du marquage. De plus elle permet la localisation des HPV par rapport à la lésion. Toutefois, l'HIS a une sensibilité relativement faible (20 à 50 copies par cellule) et c'est une technique longue et délicate. C'est pourquoi elle a été progressivement remplacée, dans les années 90, par des techniques plus sensibles, plus rapide et automatisables, telles l'hybridation en phase liquide ou la PCR (Polymerase Chain Reaction).

-Hybridation en phase liquide:

Cette méthode repose sur l'utilisation des sondes d'ARN permettant la détection simultanée de plusieurs types d'HPV. Après dénaturation de l'échantillon cellulaire, l'ADN est hybridé avec un cocktail de sondes à ARN. Les hybrides sont ensuite capturés par des anticorps anti-hybrides adsorbés sur une microplaque. Après ajout d'un second anticorps anti-hybride couplé à une enzyme, la révélation est réalisée par addition d'un substrat chimio-luminescent et l'intensité du signal est mesurée par un luminomètre.

C'est sur ce principe que repose la trousse commerciale Hybride capture 2 ou HC2 (Digene, Gaithersburg, Etats-Unis). Cette trousse permet la détection simultanée de

13 types d'HPV à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) ou de 5 types d'HPV à bas risque (6, 11, 42, 43, 44).

Cette trousse ne permet d'identifier spécifiquement le ou les types d'HPV présents dans l'échantillon.

- PCR : (Polymerase Chain Reaction)

La détection des HPV par Polymérase Chain Réaction (PCR) présente l'avantage de nécessiter une faible quantité d'ADN de départ, d'être sensible, spécifique, rapide et en partie automatisable. Elle requiert néanmoins des locaux adaptés ainsi que des techniciens formés à la biologie moléculaire. Plusieurs types d'amorces permettant la détection des HPV ont été développés : des amorces spécifiques de types d'HPV et des amorces consensus.

Des amorces spécifiques de types d'HPV, permettant la détection d'un seul type, ont été tout d'abord utilisées [93]. Par la suite, des PCR multiplexes, c'est-à-dire plusieurs couples amorces spécifiques de différents types d'HPV, ont été développées [96].

Ces PCR, qu'elles soient multiplexées ou non, permettent seulement la détection des HPV ciblés. C'est pour cette raison que les PCR utilisant les amorces consensus ont été développées. Ces PCR ciblent des régions très conservées du génome d'HPV (notamment la région L1).

Ainsi ces PCR permettent l'amplification d'un large spectre de génotypes, des séquences connues ou inconnues, [95]. Les couples d'amorces consensus les plus utilisés depuis une dizaine d'année sont les amorces MY09/MY11, GP5/GP6 et SPF.

- **amorce MY09/MY11** : ce sont des amorces dégénérées (un nucléotide est incorporé de façon aléatoire à certaines positions lors de la synthèse) qui génèrent un amplicon de 450 paires de bases [84]. Elles ont été améliorées par Gravitt collaborateurs en 2001 [48] afin d'améliorer la reproductibilité et la sensibilité de la réaction. Les amorces ainsi améliorées sont appelées PGMY09/11.

- **amorce GP5/GP6** : ces amorces génèrent un amplicon de 150 paires de base [95, 102, 103]. De par la petite taille des amplicons générés, ces amorces permettent d'amplifier l'ADN d'HPV même lorsque celui-ci est endommagé.

Elles ont été améliorées par ajout de séquences très conservées en 3' des deux amorces afin d'augmenter la sensibilité analytique de 10 à 100 fois [32].

Les amorces ainsi améliorées sont appelées GP5+/GP6+.

- **amorces SPF** : ces amorces développées par Kleter et al en 1999 [57] génèrent un amplicon de 65pdb. Elles permettent la détection d'un large spectre d'HPV avec une forte sensibilité.

b) Interprétation du test HPV :

Le Test HPV permet simplement d'affirmer ou non la présence d'ADN viral dans les cellules qui ont été prélevées sur le col utérin. L'absence de papillomavirus sur un frottis est la signature d'un col normal. A l'inverse, la présence de papillomavirus à risque est un indicateur de vigilance.

Il ne signifie pas pour autant la présence d'une lésion sous-jacente, mais alerte le praticien et la patiente pour un suivi ou des examens appropriés [16].

2- Apport de la détection des HPV-HR dans le dépistage du cancer du col de l'utérus :

Les études visant à étudier les apports de la détection des HPV dans le dépistage ont majoritairement utilisé des techniques d'hybridation en phase liquide ou des PCR utilisant des amorces consensus. Il a été démontré que la valeur prédictive négative du test HPV(HC2) pour une CIN3 est très élevée. En effet elle est supérieure à 99%, ce qui signifie qu'un test HPV négatif équivaut à la quasi-certitude que la patiente testée n'a pas de lésion de type CIN3 [76]. Lorsque le test est positif, il n'est en revanche pas possible d'affirmer qu'une lésion est présente puisque l'infection par HPV est très fréquente et le plus souvent asymptomatique. Chez les jeunes femmes, la prévalence est élevée et l'infection est souvent transitoire. Ainsi, un test HPV positif ne donnera pas toujours suite à des examens plus poussés.

En revanche chez les femmes âgées, à 35-40 ans, il est probable qu'un test HPV positif reflète une infection persistante. Dans ce cas, la patiente est considérée comme à risque de lésions prévalentes ou incidentes.

La recherche d'HPV peut se refléter très utile dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses dans le cadre de trois applications: le dépistage primaire, le dépistage secondaire, et le suivi post-traitement.

a) Dépistage primaire :

De nombreuses études visant à comparer l'utilité de la cytologie et du test HPV (test HC2 pour la plupart) sont disponibles [26, 28, 29, 60, 62, 70, 81, 108]. Toutes ces études s'accordent sur le fait que le test HPV est 10 à 30% plus sensible que la cytologie.

En revanche, la spécificité du test HPV est légèrement plus faible que celle de la cytologie, notamment chez la femme jeune. C'est chez les femmes à partir de 30-35 ans que le test HPV serait le plus efficace ; en effet, dans ce groupe, la sensibilité est égale à 97% et la spécificité à 90%.

Selon les auteurs, le test HPV pourrait trouver sa place dans le dépistage primaire de deux façons : utilisé seul ou utilisé en complément à la cytologie:

- L'utilisation de la cytologie et du test HPV permet d'atteindre une VPN de 100% [29, 83, 90]. Ainsi, il est possible d'augmenter sans risque l'intervalle de dépistage chez les patients ayant un frottis et un test HPV négatif [29]. De plus, la sensibilité de ce double test est égale 100% [70], ce qui signifie que toutes les lésions incidentes ont été identifiées.

Cependant, cette augmentation de la sensibilité est négligeable par rapport au test HPV utilisé. L'intérêt majeur de la combinaison des 2 tests est qu'elle permet réduire le risque de développer une lésion précancéreuse ou cancéreuse de 40% chez les femmes de 30 à 40 ans [76].

- Le principal atout du test HPV utilisé seul est son faible indice cout/efficacité [47, 48]. En effet, les examens complémentaires ne seront utilisés que chez les femmes dont le test HPV est positif, ce qui représente un gain économique (10% des patientes) ainsi qu'une charge de travail moindre.

b) Dépistage secondaire :

Lorsqu'une patiente présente une cytologie ASC-US, ASC-H ou encore LGSIL, des tests complémentaires (colposcopie et biopsie) sont nécessaires pour déterminer si une lésion est réellement présente. Or ces tests nécessitent une consultation supplémentaire avec des cliniciens formés à la colposcopie et la biopsie représente un acte invasif.

De plus, 50% des ASC-US étant HPV négatifs, l'implémentation du test HPV permet d'éviter 50% de colposcopies [87, 91, 97, 98]. Depuis 2004, le test HPV est recommandé et remboursé en France dans le cadre de la prise en charge des ASC-US.

c) Suivi post traitement :

Dans le cadre du suivi des femmes traitées pour une CIN, après conisation par exemple, le test HPV permet de détecter la persistance du virus et donc d'estimer la probabilité de récurrence de la lésion [5, 21, 87]. Il a même été suggéré que les femmes avec une cytologie négative et un test HPV négatif, 6 mois après un traitement de CIN, pouvaient être exemptées de nouveaux examens pendant 3 ans [56].



METHODOLOGIE

IV-Patientes et Méthodes :

1-Cadre de l'étude :

Notre travail s'est déroulé au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré (CHU GT) du district de Bamako et au laboratoire privé ALGI de Bamako. Les biopsies ont été systématiquement adressées au laboratoire d'Anatomopathologie du CHU du Point G ou au laboratoire ALGI.

1-1-Le centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré :

Le centre comprend plusieurs services dont celui de la gynécologie et obstétrique qui a en charge l'organisation et la réalisation de l'activité de dépistage du cancer du col de l'utérus.

-L'unité de dépistage du cancer du col :

Il se trouve au Box de consultations externes de la gynécologie et obstétrique.

L'unité de dépistage est composée d'agents qualifiés et pour le dépistage du cancer du col par la technique d'IVA et IVL. Elle fonctionne 5 jours dans la semaine en fonction d'un programme bien défini :

- Les lundis sont consacrés à la stadification des cas de cancer du col effectuée par le chef de département.
- Les mardis, mercredis et jeudis sont consacrés au dépistage du cancer du col par la technique IVA/IVL. Ce dépistage est réalisé soit par des sages femmes soit par des CES en gynécologie et obstétrique accompagnés des étudiants en médecine et des infirmières sous la couverture d'un gynécologue obstétricien.
- Les vendredis sont programmés pour la résection /cryothérapie des lésions précancéreuses surtout les CIN2 et CIN3. La résection/cryothérapie est réalisée soit par des CES, soit par des internes avec l'assistance d'un gynécologue.

L'unité du dépistage du cancer du col assure des activités de sensibilisation, de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses et cancéreuses principalement du col de l'utérus.

1-2- Le laboratoire Privé ALGI:

Le laboratoire ALGI est un laboratoire privé. C'est un laboratoire de référence au niveau national dans le domaine du diagnostic biologique et anatomopathologique. Il a pour but d'aider les laboratoires nationaux à promouvoir la recherche médicale et pharmaceutique en santé publique et promouvoir la coopération scientifique nationale et internationale.

2-Période de l'étude :

L'étude s'est déroulée sur une période de 24 mois, allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010.

3-Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive.

4- Population :

La population est constituée de toutes les patientes qui ont consulté dans le service de gynécologie-Obstétrique du CHU Gabriel Touré pour dépistage du cancer du col de l'utérus, il s'agit de 22084 femmes qui ont accepté volontairement le dépistage du cancer du col, parmi elles 354 femmes âgées de 16-60 ans (Age moyen= 35,20 ans) ont réalisé le test HPV durant la période d'étude.

Ces patientes sont admises directement ou référées des centres de santé communautaire, des centres de santé de référence ou d'autres hôpitaux. Depuis 2009, le traitement de toutes les lésions précancéreuses du col est centralisé au CHU Gabriel Touré. Une réunion mensuelle est organisée chaque dernier jeudi du mois et regroupe tous les prestataires impliqués dans le dépistage du cancer du col de l'utérus aux différents échelons du système de santé du district de Bamako. Cette réunion fait le point sur le nombre de femmes dépistées par centre, le nombre de cas positifs, les lésions histologiques obtenus après biopsies, les cas référés pour prise en charge au CHU Gabriel Touré et leur devenir.

5- Echantillonnage :

5-1- Critères d'inclusion :

- Toutes les femmes admises pour le dépistage du cancer du col acceptant le test HPV.
- Toutes femmes chez lesquelles une lésion précancéreuse a été diagnostiquée. acceptant la surveillance et le test HPV.

5-2- Critères de non inclusion :

- Les femmes admises pour dépistage du cancer du col et chez lesquelles un test HPV n'a pas été effectué.
- Femmes enceintes.
- Femmes ayant un antécédent d'hystérectomie totale pour lésions bénignes non cancéreuses.
- Femmes en postpartum.
- Femmes en période de menstruation.

6- Déroulement de l'étude :

a) Description générale :

Après sensibilisation et consentement éclairé les patientes étaient incluses pour bénéficier du dépistage du cancer du col. Nous procédions à un interrogatoire pour préciser l'identité de la femme, ses antécédents gynécologiques, sa parité, et son état matrimonial ; ensuite elle bénéficiait d'un examen gynécologique; lors de l'examen au spéculum étaient pratiqués les tests IVA/IVL permettant le dépistage. Lorsqu'il y avait une lésion suspecte, une biopsie de confirmation était réalisée après examen colposcopique. Les fragments étaient immédiatement fixés au formol à 10% et acheminés au laboratoire pour une confirmation histologique. Le traitement était administré en tenant compte du type et du grade lésionnel, du lieu de résidence, de la volonté de se soumettre à un suivi régulier.

Certaines femmes réalisaient d'abord le test HPV dont elles avaient eu connaissance sur internet, à la radio, télé ou parfois de leur médecin; et c'est en fonction de la positivité des résultats du test HPV qu'étaient pratiqués les tests IVA/IVL suivis d'une biopsie selon les résultats de la colposcopie: *c'est le dépistage primaire.*

Toutes les fois que les moyens financiers le permettaient, tous les cas de surveillance de CIN1, les surveillances après traitement de néoplasie intra-épithéliale quel que soit le grade bénéficiaient d'une proposition systématique de typage viral HPV selon la méthode Abbott Real Time PCR : *dépistage secondaire.*

b) Technique PCR Abbott Real Time:

-Prélèvement des échantillons:

Les échantillons ont été prélevés avec l'Abbott Cervi-Collect Specimen collection kit (Abbott réf. 4N73). Le prélèvement des échantillons du col de l'utérus a été fait selon les instructions de la procédure de prélèvement de la notice de l'Abbott Cervi-Collect Specimen Collection Kit (réf.4N73).

-Conservation des échantillons :

Les échantillons de cellules du col de l'utérus ont été prélevés sur place au Laboratoire ALGI avec l'Abbott cervi-collect specimen collection kit. Les échantillons ont été traités le même jour ou conservés jusqu'à 14 jours entre +2 et +30°C. Les échantillons étaient étiquetés conformément à la législation régissant le transport d'échantillons cliniques et biologiques.

-Procédure du dosage :

L'appareil **m24sp** Abbott Real Time a été utilisé pour le dosage HPV HR. Les échantillons préparés pour l'amplification à l'aide de l'appareil **m24sp** ont été traités selon le second protocole du kit Abbott Real Time High Risk HPV.

-PROTOCOLE DE DOSAGE II : APPAREILS m24sp ET m2000rt

Les étapes de protocole sont les suivantes :

1- passer chaque échantillon au vortex pendant 15 à 20 secondes. Vérifier que le liquide se trouve au fond du tube après l'avoir passé au vortex. Si ce n'est pas le cas, tapoter le tube sur la paillasse pour en faire descendre le contenu. Transférer immédiatement les échantillons dans les tubes échantillons.

2- décongeler les contrôles à une température comprise entre +15 et +30°C ou entre +2 et +8°C.

Avant utilisation, passer chaque contrôle du dosage au vortex pendant 15- 20 secondes. S'assurer que le liquide se trouve au fond du flacon après l'avoir passé au vortex en tapotant le flacon sur la paillasse pour faire descendre le contenu.

Une fois décongelés les contrôles du dosage peuvent être conservés entre +2 et +8°C jusqu'à 24H avant leur utilisation.

3- décongeler les réactifs d'amplification entre +15 et +20°C ou entre +2 et +8°C et les conservés entre +2 et +8°C jusqu'à ce qu'ils soient utilisés pour la procédure du master mix d'amplification.

Une fois décongelés, les réactifs d'amplification peuvent être conservés entre +2 et +8°C jusqu'à 24H s'ils ne sont pas utilisés immédiatement.

Remarque : un maximum de 24 réactions peut être effectué par analyse. Pour un maximum de 24 réactions, utiliser un tube de contrôle positif, un tube de contrôle négatif, un coffret-réactifs pour amplification et un jeu de réactifs mSample Preparation SystemDNA

-Zone de préparation des échantillons :

4- placer les contrôles et les échantillons de patients dans le portoir d'échantillons du m24sp, conformément au chapitre « Mode opératoire » du Manuel Technique m24sp.

Attention : N'utiliser que des portoirs échantillons de 13mm. Ne pas laisser d'emplacement vide sur un portoir. Charger les échantillons et les contrôles dans les portoirs d'échantillons de 13mm les uns après les autres, en commençant par le troisième emplacement du premier portoir échantillons. Remplir tous les emplacements de chaque échantillon en ne laissant aucun emplacement vide avant de charger des échantillons dans le prochain portoir échantillons.

Insérer les tubes d'échantillons et de contrôles dans les portoirs échantillons en prenant soin d'éviter toute éclaboussure. S'assurer que chaque tube est correctement placé dans le portoir, de sorte que le fond du tube atteigne le fond du portoir. Charger les portoirs d'échantillons remplis sur les m24sp les uns après les autres, dans les positions réservées aux portoirs en plaçant le premier portoir le plus à droite possible sur le plan de travail puis, le cas échéant, le deuxième à gauche du premier portoir.

5- Ouvrir le coffret-réactif mSample Preparation SystemDNA. Préparer le mWash2DNA en ajoutant 70 ml d'éthanol de degré 190 à 200 selon le standard USP (éthanol à 95-100%) au flacon de mWash2DNA comme décrit dans la notice mSample Preparation SystemDNA. Ne pas utiliser d'éthanol contenant des dénaturants.

Retourner délicatement chaque flacon de réactif pour homogénéiser la solution. Si des cristaux sont détectés dans l'un des flacons de réactif qui viennent d'être ouverts, laisser le réactif s'équilibrer à température ambiante jusqu'à disparition des cristaux. Ne pas utiliser les réactifs tant que les cristaux ne sont pas dissous.

Remarque : les réactifs mSample Preparation SystemDNA peuvent être utilisés au maximum trois fois dans un délai de 14 jours pour un total de 48 échantillons s'ils sont conservés hermétiquement fermés entre +15 et +30°C. En cas de réutilisation des réactifs mSample Preparation System DNA, marquer le flacon mWash2DNA pour indiquer que l'éthanol a déjà été ajouté. Une fois préparé, ne pas ajouter plus d'éthanol au flacon de mWash2DNA à aucun moment.

6- Initialiser le protocole m24sp comme décrit dans le Manuel Technique m24sp, chapitre « Mode opératoire ». Dans l'écran protocole, sélectionner le script approprié pour effectuer le dosage HPV en fonction des tubes de sortie souhaités (m24sp HPV DNA Tubes pour les tubes de 1,5ml ou m24sp HPV DNA DWP pour plaque à 96 puits profonds).

Lorsque l'appareil le demande, mélanger en agitant vigoureusement ou passer au vortex le flacon de mMicroparticuleDNA jusqu'à ce que les microparticules soient

complètement remises en suspension. Placer le flacon de mMicroparticuleDNA sur le plan du travail de l'appareil dans l'emplacement prévu.

Remarque: en cas de réutilisation des réactifs mSample Preparation SystemDNA, après avoir ôté les bouchons de tous les réactifs mSample Preparation SytemDNA, conserver les bouchons sur une surface propre et absorbante pour refermer les réactifs après l'analyse.

-Zone d'amplification :

7- Allumer et initialiser le m24sp. Le m24sp requiert 15 minutes de temps de préchauffage avant de commencer une analyse. Se reporter au chapitre « Mode opératoire » du manuel Technique m24sp.

8- Créer la demande de dosage m24sp. Se reporter au chapitre « Mode opératoire » du manuel Technique m m24sp.

Dans l'écran protocole, sélectionner le fichier d'application approprié.

-Procédures post-traitement :

1. A la fin de chaque analyse, retirer et éliminer tous les réactifs restants du plan de travail du m24sp conformément au Manuel Technique m24sp.

2. décontaminer et éliminer tous les échantillons, réactifs (sauf le master mix d'amplification, le cas échéant), et autres produits potentiellement contaminés conformément aux réglementations en vigueur.

3. Nettoyer la base de support anti-éclaboussures avant de la réutiliser, selon les instructions du Manuel Technique m24sp.

Remarque : l'intégralité des étapes du dosage doit se dérouler dans la zone destinée à chaque étape. Se référer au paragraphe « précaution contre les risques de contamination » de la notice.

7- Collecte de données:

7-1- Source de données:

Les données ont été recueillies à partir du dossier des malades, des registres de dépistage et de la biopsie, des comptes rendus des tests moléculaires HPV et des comptes rendus anatomopathologiques.

7-2-Technique de collecte de données :

Nous avons collecté les données sur des fiches d'enquêtes en faisant la lecture des dossiers des patientes, des registres de dépistage et de la biopsie, des comptes rendus des tests moléculaires HPV et des comptes rendus anatomopathologiques.

8- Les variables :

Les variables mesurées au cours de ce travail étaient l'âge, la gestité, l'existence d'une polygamie, les antécédents ou la pratique en cours d'une contraception, l'existence d'une infection à HPV oncogène, en cas d'infection à HPV: le type d'HPV, les résultats des tests d'inspection visuelle, la réalisation de prélèvement biopsique, le résultat histologique.

9- Analyse et traitement des données :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi Info 6 version 6.04.dfr-Avril 2001 et SPSS.vr.12. La comparaison des fréquences a été faite à l'aide du test du χ^2 . Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$. Des odds ratios (OR) de prévalence ont été calculés. Pour l'étude de la performance du test HPV, nous avons comparé les résultats de ce test aux résultats obtenus après histologie. Cette performance a été calculée pour les lésions de grade au moins égal à CIN2 (CIN2+) c'est-à-dire CIN2, CIN3 et CIS nous avons assumés que les femmes qui étaient négatives à la fois aux tests HPV et IVA/IVL avaient une histologie normale (pas de CIN2+) ce qui introduit un biais de présomption. Le calcul des indices de performance a été effectué à l'aide d'un tableau à double entrée avec 4 cases dont une maquette est présentée ci-dessous.

Tableau N°II: Maquette de tableau à quatre (4) cases.

Test HPV	Histologie		Total
	CIN2+	Pas de CIN2+	
HPV+	a	b	a+b
HPV-	c	d	d+c
Total	a+c	b+d	Total

Sensibilité= $a/a+c$
 Spécificité= $d/b+d$
 Valeur prédictive Positive= $a/a+b$
 Valeur prédictive Négative= $d/c+d$

10- Aspects éthiques :

Toutes les données ont été recueillies et enregistrées et analysées dans la confidentialité en gardant l'anonymat. Les examens gynécologiques, la résection, et la cryothérapie ont été réalisées dans le strict respect de l'intimité et de la confiance des patientes. Les traitements indiqués si nécessaires étaient gratuits de même que la prise en charge des effets secondaires / complications que ces traitements ont pu éventuellement générés.

11- Définitions opératoires :

➤ **Biopsie :**

Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique.

➤ **Cancer in situ :**

Cancer au stade initial de son développement, restant limite au tissu épithélial qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif).

➤ **Cancer micro-invasif :**

Il se définit comme une lésion cancéreuse précoce, comportant une invasion débutante du chorion (membrane basale franchie), dont la profondeur ne dépasse pas 3- 5 mm selon les auteurs.

➤ **Clairance virale :**

Élimination du virus par le système immunitaire. Cette élimination est associée à la régression des lésions éventuellement présentes (en dehors des lésions cancéreuses invasives).

➤ **Colposcopie :**

Examen visuel du col de l'utérus à l'aide d'un speculum et d'un colposcope, loupe binoculaire équipée d'un écran et d'un bon éclairage.

➤ **Conisation :**

Technique chirurgicale qui consiste en l'ablation d'un fragment du col de l'utérus en forme de cône.

➤ **Cryothérapie :**

Traitement utilisant le froid sous forme de glace, de sachets chimiques congelés ou de gaz.

➤ **Cytologie :**

Est une méthode non invasive qui consiste à prélever à l'aide d'une cytobrosse par exfoliation, et à observer les cellules de l'épithélium.

➤ **Dysplasie :**

Lésion acquise résultant d'une anomalie de maturation d'un tissu à régénération rapide. C'est un bouleversement de l'architecture et de la maturation des différentes couches de l'épithélium malpighien.

➤ **Ectropion :**

Eversion mécanique à l'orifice externe du col de la muqueuse endocervical hyperplasique.

➤ **Histologie :**

Est l'étude morphologique des tissus, elle permet de proposer un diagnostic de certitude quant au type de lésion.

➤ **Prévalence :**

Nombre de cas de maladie ou de malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident, dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

➤ **Incidence :**

Nombre de nouveaux cas d'une maladie constatés pendant une période déterminée et dans une population donnée.

➤ **Nulligestes :**

Il s'agit des femmes qui n'ont jamais fait de grossesse

➤ **Primigestes :**

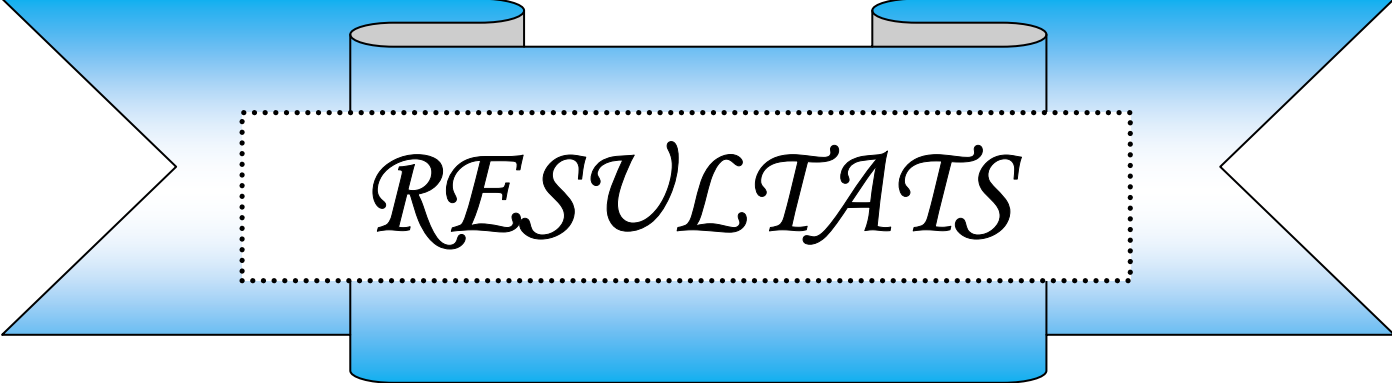
Les femmes sont à leur première grossesse.

➤ **Multigestes :**

Les femmes qui ont fait entre 2 et 6 grossesses.

➤ **Grandes multigestes :**

Les femmes qui ont fait plus de 6 grossesses.



RESULTATS

V- RESULTATS :

1. Description générale de l'échantillon :

Pendant la période d'étude nous avons recensé 354 femmes qui ont bénéficié du test moléculaire Abbott RealTime High Risk HPV. Le quart de ces femmes ayant bénéficié le test moléculaire HPV avait un âge inférieur ou égal à 28 ans. L'âge le plus représenté était 30 (7,3%). La fréquence des nulligestes était de 5,6%(20 /354), celle des 4^e-6^egestes était de 35,3% (125/354) tandis que celle de la grande multigestité (≥ 7) était de 20,9%(74/354). Les 1^e-3^e gestes étaient les plus représentées 38,1% (135/354). Cinquante et cinq virgule un pour cent (55,1%) des femmes vivaient dans un foyer polygame et 32,5% (115/354) avait déjà utilisé au moins une méthode contraceptive moderne.

2-Fréquence de l'infection à HPV:

2.1 -Fréquence globale :

Tableau N°III: fréquence globale d' HPV oncogènes

Test HPV	Nombre de femmes	pourcentage
positif	71	20,1%
négatif	283	79,9%
Total	354	100%

Pendant la période d'étude **354 femmes** ont bénéficié des tests moléculaires d'HPV, parmi lesquelles nous avons identifié **71 femmes** porteuses d'une souche d'HPV oncogènes **soit 20,1%**.

2-2 -fréquence selon le type d'HPV :

Tableau N° IV: Répartition selon le type d'HPV oncogènes

Types HPV	Nombre de femmes	Pourcentage
HPV16	10	2,8%
HPV18	8	2,3%
Autres HPV	59	16,7%

- 10 femmes parmi les 354 avaient une infection à HPV16 (2,8 %)
- 8 femmes parmi 354 avaient une infection à HPV18 (2,3%)
- 59 femmes parmi les 354 avaient une infection avec autres types d'HPV oncogènes (16,7%).
- Six (6) femmes étaient infectées à la fois par deux types d'HPV oncogènes, ce qui fait qu'elles sont comptées à double concernant pour le nombre de type d'HPV oncogènes (voir tableau N°V ci-dessous).

2-3-Fréquence selon le portage d'HPV :

Tableau N°V : Répartition selon le portage d'HPV oncogènes

Types d'HPV	Nombre	Pourcentage
HPV16 seul	5	1,4%
HPV18 seul	6	1,7%
Autres HPV	54	15,3%
HPV16+HPV18	1	0,3%
HPV16+Autres HPV	4	1,1%
HPV18+HPV Autres	1	0,3%
Aucun HPV	283	79,9%
Total	354	100%

Les taux d'infection par une seule souche d'HPV oncogène étaient de 1,4% et 1,7% respectivement pour HPV16 et HPV18. Les infections mixtes à HPV ont été observées chez 1,7% des participantes à l'étude. Dans 1,4% des cas, l'infection à HPV16 était associée à un autre type d'HPV oncogène et cette fréquence était de 0,3% pour l'infection à HPV18.

2.4 Fréquence de l'infection à HPV selon l'âge :

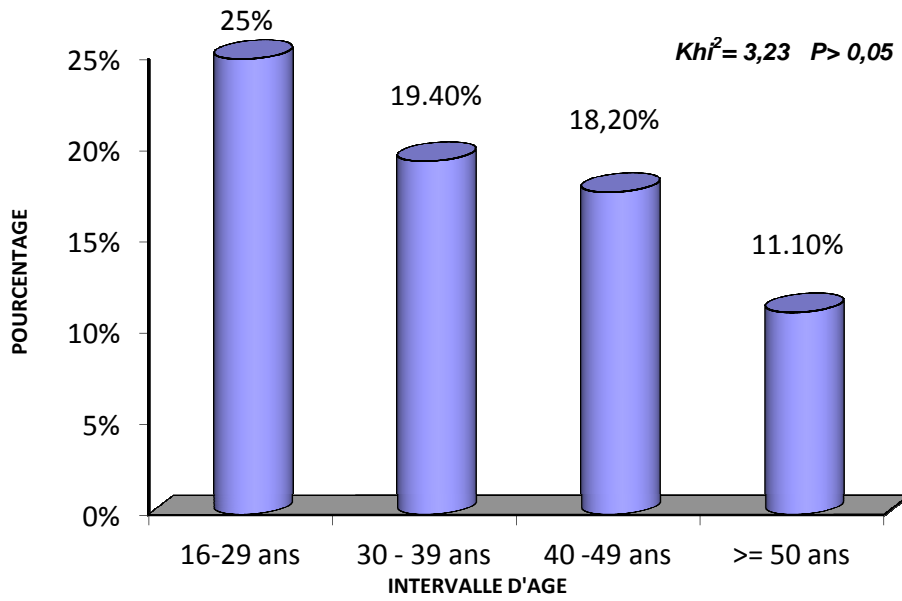


Figure N°6: Fréquence de l'infection à HPV selon les tranches d'âge

Il apparait sur le graphique ci-dessus que la fréquence de l'infection à HPV diminue avec l'âge.

2.5 Fréquence de l'infection à HPV selon la gestité :

Tableau N°VI: la prévalence du portage d'HPV oncogènes selon la gestité

Gestité	Nombre total de femmes	HPV oncogènes	Fréquence
Nulligeste	20	3	15%
1^{er}-3^e gestes	135	28	20,7%
4^e- 6^e gestes	125	25	20%
≥7^e gestes	74	15	23,3%

Test exacte de Fisher : P bilatérale > 0,05

L'infection à HPV n'était pas significativement associée avec la gestité.

2.6 Fréquence de l'infection à HPV selon le nombre de coépouses :

Tableau N°VII : Relation entre polygamie et portage d' HPV oncogènes

Partenaire	HPV+	HPV-	Total
Polygame			
Oui	62 (31,8%)	133(68,20%)	195
Non	9 (5,7%)	150(94,34%)	159
Total	71	283	354

OR= 7,769 [3,71-16,23] $Khi^2=37,3$ $P<0,001$

Les femmes dont les partenaires sexuels sont polygames ont présenté une infection à HPV de 31,8% soit 62/195 femmes comparées à 5,7% pour celles dont le partenaire n'était pas polygame. L'infection à HPV était très, très significativement associée avec le partenaire polygame.

2.7 Fréquence selon l'utilisation de contraceptifs :

Tableau N°VIII : Relation entre l'utilisation de la contraception et le portage d'HPV oncogènes

Contraception	HPV+	HPV-	total
Oui	33(28,7%)	82(71,3%)	115
Non	38(15,9%)	201(84,1%)	239
total	71	283	354

OR= 2,12 [1,25 - 3,62] $\text{Khi}^2=7,92$ $P<0,01$

Les femmes utilisant la contraception ont présenté une infection à HPV oncogènes de 28,7% soit 33/115 femmes. Cette prévalence était de 15,9% pour celles qui n'avaient jamais utilisé de contraceptifs. L'infection à HPV était très significativement liée avec l'utilisation de la contraception.

3. OPTIONS D'UTILISATION DES TESTS MOLECULAIRES D'HPV :

Parmi les 354 femmes incluses dans notre étude, 285 étaient des cas de dépistage primaire (80,5%), 66 étaient des cas de surveillance de néoplasie intraépithéliale du col (18,6%) et 3 étaient un cancer confirmé (0,8%). Les détails de ces trois modalités sont présentés dans les diagrammes ci-dessous :

3.1 Dépistage primaire :

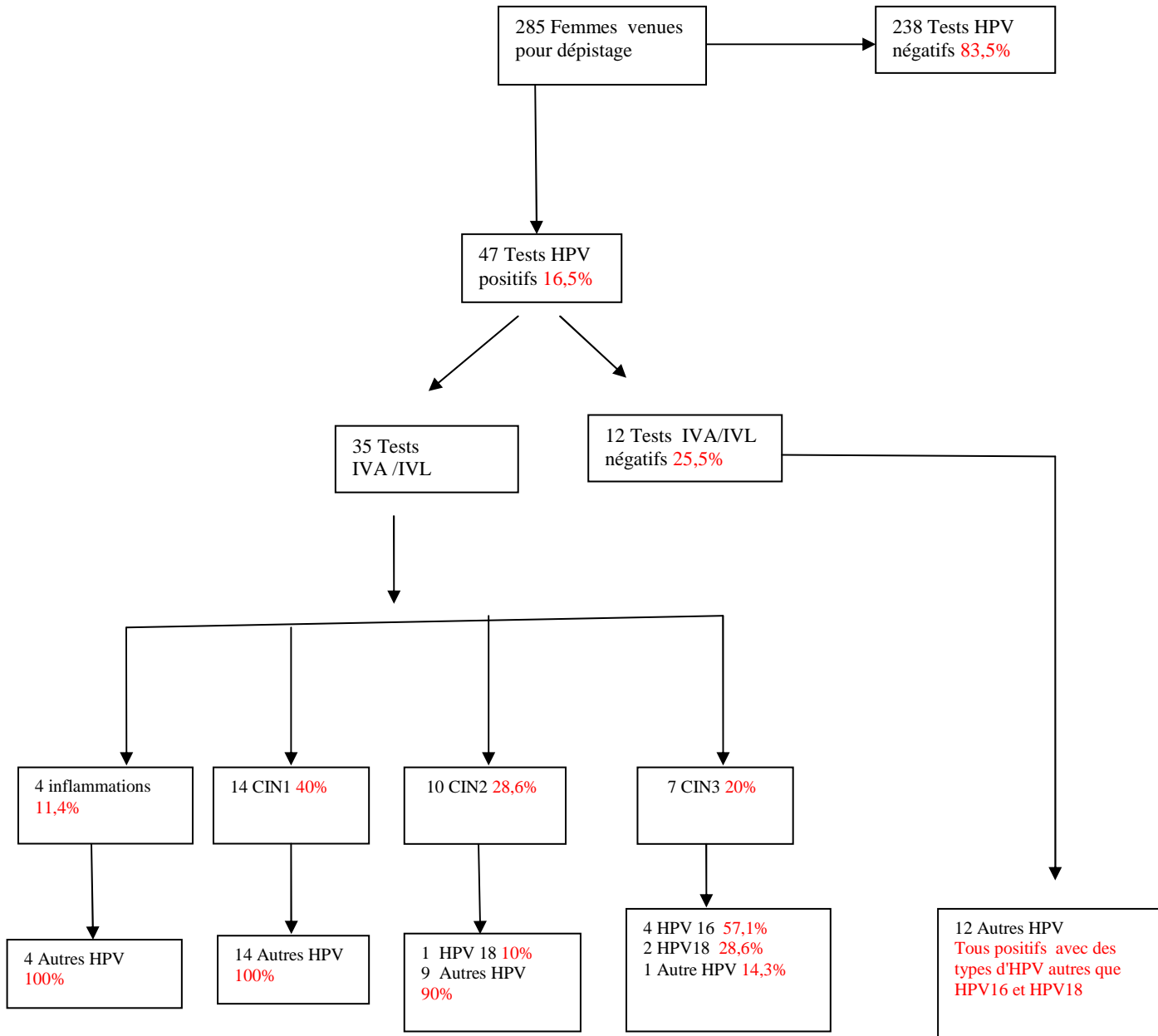


Figure N°7: Résultats du dépistage primaire par les tests moléculaires d'HPV.

3.2 Surveillance des CIN :

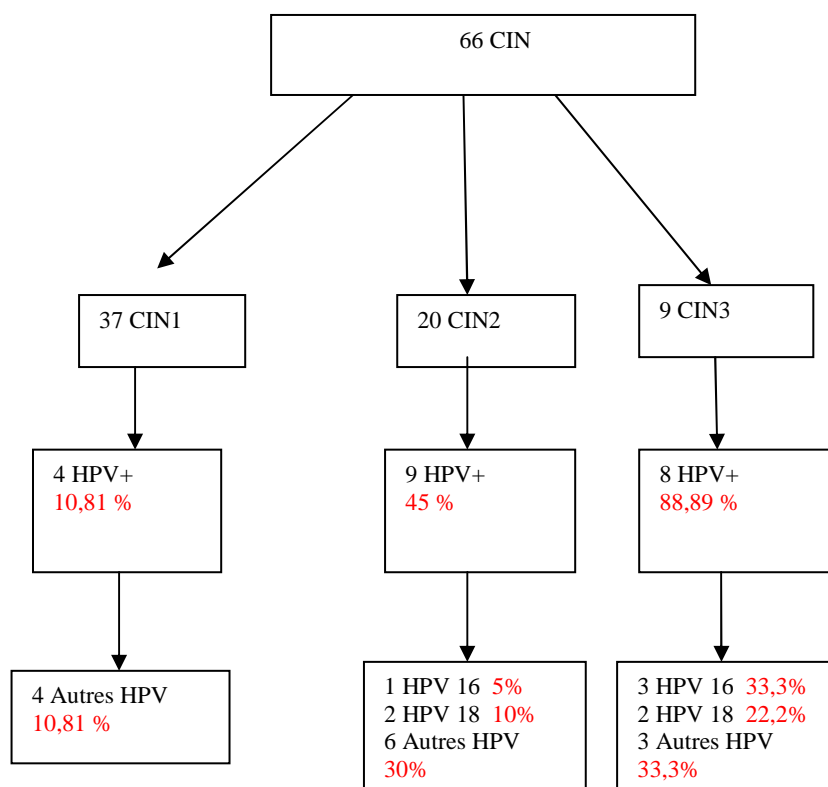


Figure N°8: Résultats du dépistage secondaire par les tests moléculaires d'HPV.

3.3 Prévalence parmi les cancers :

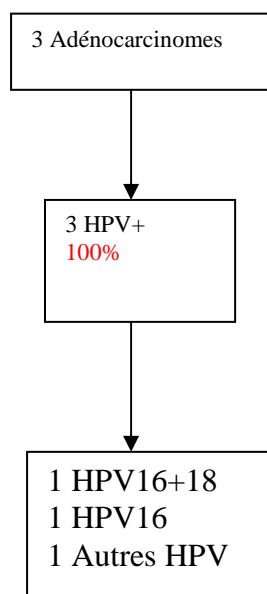


Figure N°9: prévalence de l'ADN d'HPV dans les cancers.

-Dépistage primaire :

L'utilisation du test moléculaire d'HPV en dépistage primaire dans notre contexte a concerné 285 femmes parmi lesquelles 238 avaient un résultat négatif (83,5%), tandis que 47 avaient un résultat positif à HPV16, 18 ou autres HPV oncogènes (16, 5%). Toutes les 47 patientes qui ont eut un test HPV positif ont bénéficié d'une inspection visuelle du col après coloration à l'acide acétique puis au lugol; et 74,5% d'entre elles avaient un test positif à l'inspection visuelle à l'acide et/ou au lugol ; tandis que 25,5% avaient un test négatif après réalisation de ces deux tests d'inspections visuelles (**figure N°7**)

L'examen histologique après biopsie dirigée à la colposcopie a trouvé 11,4% de lésions inflammatoires (4/35), 40% de CIN1 (14/35), 28,6% de CIN2 (10/35), et 20% de CIN3. Aucun cas d'HPV16 ou 18 n'a été rapporté parmi les lésions inflammatoires et les CIN1. Tandisque 10 % des patientes ayant un CIN2 avaient HPV16 ou 18 versus 85,7% des femmes qui avaient un CIN3.

- Dépistage secondaire :

Le test moléculaire d'HPV a été utilisé en dépistage secondaire pour suivre 66 cas de néoplasie intraépithéliale du col (**figure N° 8**) dont 37 CIN1, 20 CIN2, 9 CIN3. Aucun cas d'HPV 16 ou 18 n'a été noté parmi les CIN1. La fréquence d'HPV16 ou 18 était de 15% pour CIN2, 55,5% pour les CIN3.

Seulement 3 cas de néo du col avaient bénéficié de test moléculaire d'HPV. Il s'agissait tous d'adénocarcinome qui étaient tous positifs au test HPV oncogène (100%) (**Figure N°9**)

4. Performance du test HPV :

Nous avons calculé la performance du test HPV dans le diagnostic des lésions CIN2 ou plus (CIN2, CIN3, CIS, Cancer) selon le mode d'utilisation du test (dépistage primaire ou secondaire). Les résultats sont calculés à partir des tableaux IX et X respectivement pour le dépistage primaire et secondaire à double entrée ci-dessous :

Tableau N°IX : performance du test Abbott Real Time comparée aux résultats histologique (test de référence) pour le dépistage primaire.

Test HPV	Histologie		
	CIN2+	Pas CIN2+	Total
Positif	17	30	47
Négatif	0	238	238
Total	17	268	285

La performance du test HPV est résumée comme suit:

- Sensibilité : 100% [77,1 - 100]
- Spécificité : 88,8% [84,3 - 92,2]
- Valeur prédictive positive : 36,26% [23,1 - 51,5]
- Valeur prédictive négative : 100% [98,0 - 100]

Tableau N°X : performance du test Abbott Real Time comparée aux résultats histologique (test de référence) pour le pistage secondaire.

Test HPV	Histologie		
	CIN2+	Pas CIN2+	Total
Positif	17	4	21
Négatif	12	33	45
Total	29	37	66

CIN2+ = CIN2 ou CIN3 ou carcinoma in situ.

Lorsque nous considérons le dépistage secondaire, cette performance du test HPV est résumée comme suit:

- Sensibilité : 58,6% [39,1 - 75,9]
- Spécificité : 89,2% [73,6 - 96,5]
- Valeur prédictive positive : 81,0% [57,4 - 93,7]
- Valeur prédictive négative : 73,3% [57,8 - 84,9]



*COMMENTAIRES ET
DISCUSSION*

VI-Discussion :

Notre travail a permis de préciser que la fréquence du virus HPV dans une population de femmes consultant dans un service universitaire était de 20,1%.

Dans cette population le taux de portage d'HPV16 était de 2,8%, celui d'HPV18 était de 2,3% et les autres types d'HPV étaient observés chez 16,7% des femmes.

Utilisé comme test de dépistage primaire, le test Abbott Real Time HPV n'a mis en évidence aucun HPV16 ou HPV18 chez les patientes qui avaient une lésion inflammatoire ou une CIN1. Par contre, 10% des CIN2 et 85,7% des CIN3 étaient HPV18 et ou HPV16 positifs. L'intérêt de la recherche d'ADN d'HPV oncogène en dépistage primaire a déjà été démontré dans un contexte d'incidence élevée de cancer du col [20]. La forte spécificité du test HPV ainsi que sa valeur prédictive négative élevée que nous avons observée lors de son utilisation en dépistage primaire ont un grand intérêt. En effet elles indiquent que lorsque le test HPV a un résultat négatif, le praticien peut se limiter à cela car dans plus de 9 cas sur 10, ce résultat indique que la femme n'a pas de lésion précancéreuse qui expose au cancer du col. Le deuxième intérêt de ce résultat qui découle du premier est d'ordre économique par la non réalisation de test d'inspection visuelle / cytologie / colposcopie en cas test HPV négatif. Il y aura par conséquent une diminution de la charge de travail du personnel surtout que les nouvelles générations de test HPV peuvent être effectuées par auto-prélèvement (tampon vaginal).

Dans l'option surveillance des CIN, les taux de positivité du test Abbott Real Time HPV pour les patientes suivies après prise en charge de CIN1, CIN2 et CIN3 étaient respectivement de 10,8%, 45% et 88,9%. Aucun cas d'HPV18 ou d'HPV16 n'a été observé parmi les CIN1. Par contre, pour les femmes suivies après traitement de CIN2 ou CIN3, la fréquence de l'HPV18 ou l'HPV16 était respectivement de 15% et 55,5%.

-Fréquence de l'infection à HPV :

Nous avons retrouvé une fréquence globale de 20,1% parmi 354 femmes admises en consultation gynécologique de routine en milieu hospitalier et qui ont bénéficié de la recherche d'HPV oncogène.

Une étude pilote sur 202 femmes urbaines maliennes jamais dépistées avait rapporté une fréquence de l'infection cervicale de 12% [100]. La même équipe a retrouvé chez 212 femmes rurales maliennes une fréquence de 23% [92].

Les différences observées ici peuvent s'expliquer d'une part par le biais de recrutement (population hospitalière vs population générale) et d'autres parts par les différences entre les techniques utilisées pour mettre en évidence le virus.

Dans notre étude, nous avons utilisé l'Abott RealTime High Risk HPV tandis que dans le travail de Tracy JK et al, ils ont utilisé l'hybrid capture II. Dans une étude comparant la performance de l'Abbot RealTime High Risk Human Papillomavirus au Roche RealTime Cobas HPV et à l'Hybrid Capture 2, **Park Y et al [79]** ont observé une plus grande sensibilité pour l'hybrid capture 2 (96,2%) comparée aux techniques RealTime (78,3% pour l'Abbot et 91,7% pour le Roche Cobas). Ces résultats impliquent une sous estimation de la fréquence de l'infection à HPV dans notre étude. Cependant, cet écueil peut être contrebalancé par le mode de recrutement de nos participantes qui en fait une population à risque plus élevé lorsqu'on la compare à la population générale.

Notre prévalence diffère à celle des pays proches comme la Guinée Conakry, le Burkina Faso, le Benin, le Sénégal. La prévalence la plus élevée a été observée en Tunisie avec 83% et la plus faible en Algérie avec 6,3%. Ces études montrent que la prévalence de l'infection à HPV en Afrique et partout dans le monde varie selon le pays et le profil de la population étudiée.

Notre revue de la littérature concernant les travaux réalisés sur le continent africain permet de constater que la prévalence de l'infection à HPV augmente avec le grade de la lésion cervicale avec les fréquences les plus faibles parmi les femmes ayant un col normal et les fréquences les plus élevées chez les patientes présentant des lésions cancéreuses du col utérin (**Tableau A-Annexe, Tableau B-Annexe, Tableau C-Annexe, tableau D-Annexe, tableau E-Annexe**).

La prévalence de l'infection à HPV était plus élevée parmi les adolescentes et cette fréquence a régulièrement baissé avec l'âge, corroborant ainsi l'essence de la littérature sur la question [2].

Selon Burk R.D. et al, [19] ce déclin de l'infection cervico-vaginale à HPV en fonction de l'âge serait indépendant des autres facteurs de risque et suggérerait que c'est un effet biologique comme l'immunité anti-HPV acquise au cours du temps et avec les multiples expositions qui entretiendrait la relation inverse entre l'âge et la prévalence de l'infection à HPV.

Six femmes parmi les 71 qui avaient une infection à HPV de haut risque, présentaient une association de différents types d'HPV (8,4%). Dans une étude internationale, la fréquence globale de l'association d'HPV parmi les femmes testées positives pour la présence de l'ADN d'HPV était de 32,2%. Cette fréquence a varié entre 18,5% en Corée et 46,0% en Argentine [101].

Certaines séries estiment la fréquence de cette co-infection par plusieurs types d'HPV à 20 - 50%. La signification réelle de cette co-infection n'est pas encore clarifiée [27, 67]. Il y a une tendance à l'association entre des types d'HPV qui ont une similarité génétique.

Une difficulté importante rendant compliquée l'interprétation de ces données d'infections multiples est la possibilité d'artéfacts liés aux tests utilisés qui peuvent exprimer deux types d'HPV en présence d'un seul type.

-Prévalence d'HPV oncogène dans les lésions CIN1 :

Dans le dépistage primaire nous avons recensé 14 cas de CIN1. Parmi ces 14 cas, il n'y avait aucun cas d'HPV16 ou d'HPV18. Il s'agissait uniquement d'autres variétés d'HPV oncogènes. La relative faible fréquence d'HPV16 dans les CIN1 en Afrique a déjà été rapportée dans une méta-analyse compilant toutes les études de prévalence publiées entre 1989 et 2004. Cette étude a retrouvé une fréquence de 16,3% d'HPV dans les CIN1 en Afrique, contre 32,6% en Asie [27]. La fréquence des génotypes d'HPV oncogène autres que HPV16/HPV18 dans un contexte comme le nôtre caractérisé par une forte prévalence d'infection génitale basse expliquerait la pénétrance d'HPV45 comme observée par Bayo S. et al dans une étude sur les facteurs de risque de cancer du col au Mali. Ils avaient en effet observé que les types d'HPV oncogènes les plus fréquemment observés dans les produits de cancer du col étaient HPV16, HPV18, HPV45.

L'absence d'HPV16/18 dans les CIN1 et la pénétrance d'HPV45 observée impliquent des études de génotypage pour mieux caractériser les autres types d'HPV oncogènes et mieux estimer leur importance épidémiologique dans notre contexte. Ces études auront l'avantage de fournir des données importantes pour de futurs potentiels candidats au vaccin contre le cancer du col.

La plus grande fréquence des HPV-HR dans les CIN1a été observé au Canada avec 91,5% et la plus faible au Mali avec 33,3%; par contre le type le plus fréquent dans les CIN1 était HPV16 au Sénégal et en Tunisie, HPV35 au Nigeria et en Afrique du sud, et HPV39 au Canada.

-Surveillance après traitement de CIN :

La recherche de l'ADN d'HPV oncogène dans le prélèvement cervical de patientes ayant bénéficié d'un traitement de néoplasie intra-épithélial de haut grade (CIN2, CIN3, Carcinoma in situ) a été préconisée par plusieurs auteurs. En cas de positivité, le risque de récurrence / persistance se trouve accru [9, 58, 59, 50].

Utilisée seule ou couplée à la cytologie, la recherche d'HPV oncogène a une meilleure performance dans la prédiction de récurrence / récurrence de lésions de haut grade. En cas de négativité, la plupart des auteurs conseillent de réduire le nombre de visites pour amoindrir le coût de la prise en charge en restant très efficace [110].

Le recul n'est pas encore assez long pour permettre d'étudier de façon statistiquement significative le risque de récurrence dans notre cohorte. Cependant, la fréquence élevée de l'ADN d'HPV16 et/ou d'HPV18 parmi les femmes traitées pour CIN2 et CIN3 (respectivement 15% et 55,5%) recommandent une grande attention chez ces patientes pour diagnostiquer de façon optimale les récurrences / persistance de lésions de haut grade. La fréquence plus accrue de récurrences lorsque les lésions de haut grade contiennent de l'HPV16 a amené **Gök M et coll. (2007)** à recommander le typage viral systématique dans la surveillance après traitement de lésions de haut grade [45].



*CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS*

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

1- Conclusion :

Il en ressort que l'infection cervicale à HPV est fréquente chez les consultantes. L'utilisation des tests moléculaires HPV permet d'améliorer le diagnostique des lésions précancéreuses du col et de sa prise en charge.

2- Recommandations :

Au terme de nos travaux, nous faisons quelques recommandations :

- Aux autorités politico administratives et sanitaires :

- Renforcer et étendre un programme de dépistage du cancer du col au Mali en y introduisant les méthodes de dépistage moléculaires d'HPV (Test HPV)
- Equiper les laboratoires de biologie et d'anatomopathologie en matériels et en Personnels qualifiés.
- Rendre accessibles les tests moléculaires en diminuant le coût unitaire du test.
- Multiplier les campagnes d'informations dans les medias sur la détection du virus HPV.
- Etablir un programme de sensibilisation de la population féminine sur l'éducation sexuelle, surtout sur l'infection génitale à HPV.
- La vaccination des jeunes filles jusqu'à l'âge de 26 ans contre l' HPV tel édicté dans les recommandations.

- Aux prestataires des services de dépistage et au gynécologue :

- Assurer l'information, l'éducation et la communication pour le changement de comportement.
- Systématiser le dépistage du cancer du col quel que soit le motif de consultation des femmes, l'intégration des soins.
- Introduire dans chaque service de gynécologique une unité de dépistage Par la technique IVA/IVL.
- Examiner systématiquement le col avec le spéculum.
- Applications des normes et procédures en matière de la santé sexuelle et reproductive.
- La formation continue du personnel de santé.

- A toute la population :

- Implication de la communauté dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus.
- Adhérer au programme de dépistage du cancer du col.
- Accepter le dépistage moléculaire d'HPV.
- Demander conseil au personnel sanitaire sur le dépistage moléculaire HPV.



ANNEXES

VIII- ANNEXES

Tableau A : prévalence générale des génotypes d'hpv selon les pays

AUTEURS	PAYS	ANNEE	TAILLE ECHAN.	%HPV16	%HPV18	% AUTRES	% GÉNÉRAL
Hammouda et al.	Algérie	2011	759	5 (0, 7%)	2(0, 3%)	HPV31:10(1, 3%) HPV33: 2(0, 3%)	48 (6, 3%)
Franca Piras et al.	Benin	2011	427	17,6%	14,8%	HPV59: 35(24,65) HPV35:32(22, 54%)	142(33, 2%)
Ouedrago CM et al.	B. Faso	2011	300	9/84(10, 7%)	12/84(14, 5%)	HPV50:26/84(31%) HPV30:5/84(5, 9%)	73(24, 3%)
N. keita et al.	G. Conakry	2009	831	7,3%	3,3%	HPV45:4,8%	50,8%
Dompeh A et al.	Ghana	2008	75	-	-	-	10,7%
De Vuyst H. et al.	Kenya (Mombassa)	2010	496	38(7,7%)	23(4,7%)	HPV31 :09(1,8%) HPV33 :15(3,0%) HPV35 : 3(0,8%)	208(41,9%)
Schluterman N H. et al.	Mali	2013	414	-	-	-	73(18%)
Amrani M. et al	Maroc(Rabat)	2003	447	8/28(28,6%)	6/28(21,4%)	-	28(6,3%)
Alhamany Z et al.	Maroc(Rabat)	2010	938	23/146(15,75%)	16/146(10,96%)	-	146/938(15,6%)
Castellsagué X et al.	Mozambique	2001	262	14/96(15%)	12/96(13%)	HPV35 :16/96(17%) HPV39:10/96(10%)	96/262(36,6%)
Jo Thomas et al.	Nigeria(Ibadan)	2004	932	30/932(3,2%)	18/932(1,9%)	HPV35 :30(3,2%) HPV31 :27(2,9%)	246/936(26, 3%)
Xi LF et al.	Sénégal	2003	2065	-	-	-	336/2065(18%)
Alicia C. et al.	Sud Afrique	2012	8050	-	-	-	20,7%
Dartell M et al.	Tanzanie	2012	3603	136(3,8%)	76(1,2%)	HP35 : 96(2,7%)	723/3603 (20,1%)
Vidal AC et al	Tanzanie	2011	215	-	-	-	79/215(36,72%)
Missaoui N. et al.	Tunisie	2010	146	-	-	-	7 3,6%
Kreun Hrubre K et al.	Tunisie	2011	142	85(60%)	12(9%)	HPV45 :4(4%)	107 (83%)
Taube J M. et al.	Uganda(Kampala)	2010	196	16 /196(8,2%)	7/196(3,8%)	HPV33 :15(7,7%) HPV35 : 13(6,6%)	64%
M. Safaiean et al.	Uganda(Rakai)	2008	1003	19/926(2,1%)	5/926(0,5%)	HPV33 :10(1,1%) HPV35 :10(1,1%)	19,2%
Womack SD et al.	Zimbabwe(Harare)	2000	2139	-	-	HPV33 :13(5,5%) HPV35 :15(6,4%)	42,7%
Marc F.D. Baay et al.	Zimbabwe (Rural community)	2004	23	8(3,4%)	12(5,1%)	-	81/236(34%)
Fukuchi E et al.	Zimbabwe	2009	1987	94/1987(4,73%)	45/94(2,26%)	HPV70 :47(2,37%) HPV33 :40(2,01%)	486/1987(24,5%)
Desruisseau AJ. et al.	Cameroun	2009	61	11%	5%	HPV45 : (24.6%) HPV58 :(21,5%)	41/61 (67,2%)
Sanjiv Rughooputh et al.	IL Maurice	2006	65	-	-	-	19%
Luchters SM et al.	Kenya	2010	439	180/789 (22.8%)		383/789 (48.5%)	439/789 (55.6%)
Christopher Ng'andwe et al.	Zambie(Lusaka)	2007	70	4 (13.8%)	10(34.5%)	HPV58 : 1 (3.4%) HPV35 : 1 (3.4%)	(65.4%)

ETUDE DE L'INFECTION CERVICALE A PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Prévalence générale des génotypes d'hpv selon les pays (suite)

AUTEURS	PAYS	AN	TAILLE ECHAN.	%HPV16	%HPV18	% AUTRES	% GÉNÉRAL
Arati Mane et al.	Inde (Pune)	2012	278	34 (12.2%)	11(4.0%)	HPV 39 : 4.0%	146/278(52.5%)
Pham Thi Hoang ANH et al.	Vietnam	2003	922	1.30%	0.11%	HPV31:0.22%	10.9%
Ervin Adam et al.	Etats-Unis	2000	1007	-	-	-	655/1007(65%)

Tableau B : prévalence d'hpv chez les femmes avec cytologie normale

AUTEURS	PAYS	AN	TAILLE ECHAN.	%HPV16	%HPV18	% AUTRES	% GÉNÉRAL
Hammouda et al.	Algerie	2011	732	4(0,5%)	2(0,3%)	HPV31:8(1, 1%) HPV35:1(0, 1%)	39 (5,3%)
Franca Piras et al.	Benin	2011	258	11(15,9%)	8(11,6%)	HPV59:22(31, 9%) HPV35: 12(17, 4%)	69(26,7%)
N. keita et al.	G. Conakry	2009	752	6,7%	3,2%	HPV45 :4,7% HPV35 :3,2% HPV52 :4,0%)	47,9%
De Vuyst H. et al.	Kenya (Mombassa)	2010	454	34(7,5%)	20(4,4%)	HPV33 :15(3,3%) HPV31 :8(1, 8%)	180(40,3%)
Bennani et al.	Maroc (Fès)	2012	751	-	-	-	319/751(42,5%)
Alhamany Z et al.	Maroc(Rabat)	2010	124	17/124(13,71%)	11/124(8,87%)	HPV33 : 5(4%) HPV31 :4(3,2%) HPV45 :2(0,4%)	124/785(15,8%)
Castellsagué X et al.	Mozambique	2008	195	12/148(8,1%)	21/148(14,2%)	HPV35 :29 (19,6%) HPV51 :35(23,6%)	148/195(75,9%)
Jo Thomas et al.	Nigeria(Ibadan)	2004	209	25/844(3,0%)	14/844(1,7%)	HPV25 :25 (3,0%) HPV31 :22(2,6%)	209/844 (24,8%)
Patti E Gravitt et al.	Zimbabwe	2002	213	10/124(8,1%)	10/124(8,1%)	HPV33 :7 (5,6%) HPV35 :1(0,8%)	55/213(25,8%)

Tableau C : prévalence chez les femmes avec cytologie anormale

Auteur	pays	AN	Taille échant.	% HPV16	% HPV18	% Autres	% Général
Hammouda et al.	Algérie	2011	27	1(1,3%)	0%	HPV31 :2(7,4%) HPV33 :1(3,7%)	9(33,3%)
Franca Piras et al.	Benin	2011	50	9(18%)	8(16%)	HPV59 :12(24%) HPV35 :11(22%)	52,1%
N. keita et al.	G. Conakry	2009	79	11(13,9%)	3(3,8%)	HPV45 :5(6, 3%) HPV35 :4(5,4%) HPV52 :7(8,9%)	78,5%
Fanta BE.	Ethiopie	2005	263	76%	-	-	263/284(92,6%)
De Vuyst H. et al.	Kenya (Mombassa)	2010	42	4(9,5%)	3(7,1%)	HPV31 :1(2,4%) HPV35 :1(2,4%)	25(59,5%)
Alhamany Z et al.	Maroc(Rabat)	2010	153	-	-	-	22/153(14,38%)
Castellsagué X et al.	Mozambique	2008	49	4/44(9,1%)	5/44(11,4%)	HPV35 :13(29,5%) HPV52 :12(27,3%) HPV58 :8(18,2%)	44/49(89,8%)
Jo Thomas et al.	Nigeria(Ibadan)	2004	36	5(5,7%)	4(4,6%)	HPV31 :5(5,7%) HPV35 : 5(5,7%)	36/88(40,9%)
Patti E Gravitt et al.	Zimbabwe	2002	210	64(12,2%)	43(8,2%)	HPV31 :31(5,9%) HPV35 :21(4,0%)	157/210(74,8%)
Garcia-Espinosa B et al.	Guinée-équatoriale	2009	25	(20%)	(4%)	HPV33 :(16%) HPV 58 :(12%)	15/25(60%)

Tableau D : prévalence des hpv chez les femmes avec lésions précancéreuses (CIN)

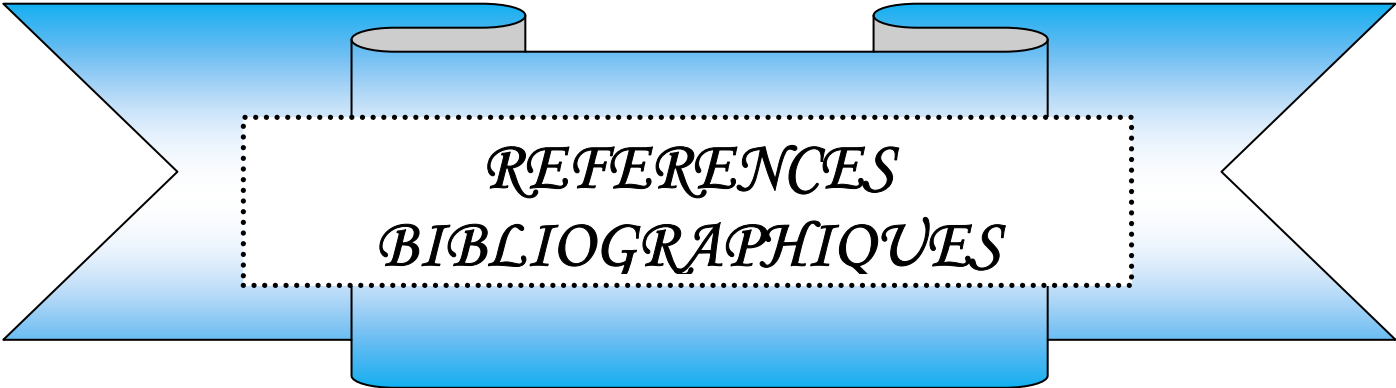
AUTEURS	PAYS	AN.	PATHOL	T.ECH	%HPV16	%HPV18	%AUTRE	%GENERAL
La Ruche G. et al.	C.Ivoire	1998	CIN2/3		30,6%	10,2%	HPV33 :8,1%	
Xi LF. et al.	Sénégal	2003	CIN1	86	7(8,1%)	4(4,7%)	HPV35 :3(3,5%)	(51%)
			CIN2/3	86	20(23,3)	4(4,7%)	HPV33 :7(8,1%)	(76%)
Luchters et al.	Kenya	2010	CIN1	62	13/75 (42,7%)		56/75(74,4%)	62/75(82,7%)
			CIN2/3	23	11/26 (42,3%)		22/26(84,6%)	23/26(88,5%)
Lalaoui K et al.	Maroc	2003		129	45 (49%)	20(22%)	28(31%)	(70,5%)
			CIN1	8	4(100%)	-	-	
			CIN2/3	87	31(50%)	14(23%)	19(31%)	
Castellsagué X et al.	Mozambique	2001	CIN1	13	10/10(100%)		-	10/13(77%)
			CIN2/3	16	13/13(100%)		-	13/16(81%)
Castellsagué X et al.	Mozambique	2008	CIN2/3	29	3(10,3%)	3(10,3%)	HPV31 :2(6,9%)	27/29(93,1%)
Gage JC et al.	Nigeria (Rural)	2012	CIN1	41	3(3,8%)	1(1,3%)	HPV35 :7(8,8%)	41/80(51,3%)
			CIN2/3	21	7(21,9%)	2(6, 3%)	HPV35 :6(18,8 %)	21/32(65,5)
H.M. Said et al.	S.Afrique (Pretoria)	2009	CIN1	16	4(25%)	4(25%)	HPV35 :5(32%)	69%
			CIN2/3	8	1(13%)	1(13%)	HPV35 :4(50%)	100%
Womack SD et al.	Zimbabwe	2000	CIN1	466	(13, 9%)		-	(47, 2%)
			CIN2/3		(12, 0%)		-	
N. keita et al.	G. Conakry	2009	CIN2/3	15	-		-	73,3%
Doreen Ramagola-Masire et al.	Botswana	2011	CIN2/3	100	45%	26%	HPV35 :40%	92%
Abd.EL-Azim S.	Egypte	2011	CIN2/3	42	21/42(50%)	4/42(9,5%)	HPV45 : 14,3% HPV33 :11,9%	36/42(85,7%)
Alicia C. et al.	S.Afrique	2012	CIN1	172	23 (13,37%)	22(12,79%	HPV35 :41(23,84%)	
			CIN2	93	21(22,58%)	9 (9,68%)	HPV35 :29(31,18%)	
			CIN3	72	29 (40,28%)	8 (11,11	HPV35 :14(19,44%)	
Vidal A C et al.	Tanzanie	2011	CIN1	12	-	-	-	67%
			CIN2/3	14				88%
Missaoui N. et al.	Tunisie	2010	CIN1	36	23(76,7%)	13(56,5%)	HPV31 :4(17,4%)	-
			CIN2	17	15(76,7%)	-	HPV31 :8(53,3%)	
			CIN3	28	20(83,3%)	-	HPV31 :31(55%)	
François Coutlée et al.	Canada	2011	CIN1	508	140 (27.6%)	46 (9.1%)	HPV39 : 69 (13.6%)	465(91.5%)
			CIN2	127	73 (57.5%)	19 (15.0%) 37 (15.6%)	HPV31 : 19 (15.0%)	126(99.2%)
			CIN3	238	166 (69.8%)		HPV31 : 37 (15.6%)	238 (100%)

Prévalence des hpv chez les CIN (suite)

AUTEURS	PAYS	AN.	PATHOL	T.ECH	%HPV16	%HPV18	%AUTRE	%GENERAL
Arati Mane et al.	Inde (Pune)	2012	CIN1	101	14.9%	5.0%	HPV31 : 5.9%	66.3%
			CIN2	18	27.8%	11.1%	HPV35 : 11.1%	72.2%
			CIN3	13	38.5%	7.7%	HPV31 : 7.7%	92.3%
Ervin Adam et al.	Etats-Unis	2000	CIN	1007	375 (37%)	44(4.4%)	46(4.6%)	463 (46%)
			CIN1	161	73/161(45.3)	11/161(6,8 %)	9/161(5,6%)	93 (57.8%)
			CIN2/3	261	131/261(50.2)	10/261(3,8 %)	14/261(4,5%)	155(59.4%)
Siné Bayo et al.	Mali	2002	CIN	4		1(25%)	3(75%)	33,3%

Tableau E : Prévalence des hpv chez les femmes avec cancer cervical

AUTEURS	PAYS	AN.	TAILLE ECHAN.	%HPV16	%HPV18	% AUTRES	%GENERAL
Abd-El-Azim S. et al.	Egypte	2011	30	29/30(66,7%)	5/30(16,7%)	HPV45 :(6,7%) HPV33 :(10%)	28/30(93,3%)
Bekelé A et al.	Ethiopie	2010	122	55,7%	8,2%	HPV56 :8,2% HPV45 :4,1%	67,1%
Attoh S. et al	Ghana	2010	50	12/50(24%)	42/50(84%)	HPV45 :3(6%) HPV39 :2(4%) HPV35 :1(2%)	49/50(98%)
Siné Bayo et al.	Mali	2002	82	31/63(50%)	8/63(12,7%)	HPV45 :7(11,1%) HPV35 :1(1,6%)	96,9%
Amrani M et al.	Maroc(Rabat)	2003	102	30/62(48%)	11/62(17%)	-	62/102(60,8%)
Chaouki N. et al.	Maroc(Rabat)	1998	417	67,7%	-	-	92%
Castellsagué X et al.	Mozambique	2001	262	3/23(13%)	2/23(9%)	HPV35 :7(30%) HPV58 :45(17%)	23/30(77%)
Castellsagué X et al.	Mozambique	2008	230	108(47%)	72(31,3%)	HPV51 :14,8% HPV52 :14,3%	230(100%)
Missaoui N. et al.	Tunisie	2010	CE : 26 ADC: 9	21(87,5%) 5 (71,4%)	- -	HPV31 :10(47,6%) HPV31 : 4 (80%)	-
Ndiaye C et al.	Sénégal	2012	CE : 138	58(42.0%)	18 (13.0%)	HPV35 : 6(4.3 %) HPV45 :20(14.5%)	127(92.0%)
François Coutlée et al.	Canada	2011	CE:252	126 (50.0%)	45 (17.9%)	HPV52 : 14 (5.6%)	238 (88.5%)
N. keita et al.	G. Conakry	2009	CE : 70	34 (48.6)	10 (14.3)	HPV45 : 13 (18.6)	



*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

IX-REFERENCES:

1- ABD EL-AZIM S, LOTFY M, OMR A.

Detection of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer patients: Sharkia Governorate, Egypt.

Clin Lab. 2011; 57(5-6):363-71.

2- ADAM E., BERKOVA Z, DAXNEROVA Z., ICENOGL J., REEVES W C., AND KAUFMAN R. H.

Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000, volume 182 number 2, pp: 257 – 264.

3- ALHAMANY Z, EL MZIBRI M, KHARBACH A, MALIHY A, ABOUQAL R, JADDI H, BENOMAR A, ATTALEB M, LAMALMI N, CHERRADI N.

Prevalence of human papillomavirus genotype among Moroccan women during a local screening program.

J Infect Dev Ctries. 2010 Nov 24; 4(11):732-9.

4- ALICIA C. MCDONALD, LYNETTE DENNY, CHUNHUI WANG, WEI-YANN TSAI, THOMAS C. WRIGHT JR, LOUISE KUHN.

Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes among HIV-Negative Women with and without Cervical Intraepithelial Neoplasia in South Africa.

PLOS ONE September 2012 7(9): e44332. doi:10.1371/journal.pone.0044332.

5- ALONSO I, TORNE, A., PUIG-TINTORE, L. M., ESTEVE, R., QUINTO, L., CAMPO, E., PAHISIA, J. & ORDI, J.

Pre- and post-conations HR-HPV testing predicts residual/ recurrent disease in patient treated for CIN2, CIN3.

Gynecol Oncol 2006, 103, 631-6.

6- AMRANI M, LALAOUI K, EL MZIBRI M, LAZO P, BELABBAS MA.

Molecular detection of human papillomavirus in 594 uterine cervix samples from Moroccan women (147 biopsies and 447 swabs).

J Clin Virol. 2003 Aug;27(3):286-95.

7- ARATI MANE, AMIT NIRMALKAR, ARUN R. RISBUD, STEN H. VERMUND, SANJAY M. MEHENDALE, VIKRANT V. SAHASRABUDDHE.

HPV Genotype Distribution in Cervical Intraepithelial Neoplasia among HIV-Infected Women in Pune, India.

PLOS ONE 7(6): e38731. doi:10.1371/journal.pone.0038731.

8- ATTOH S, ASMAH R, WIREDU EK, GYASI R, TETTEY Y.

Human papilloma virus genotypes in Ghanaian women with cervical carcinoma.

East Afr Med J. 2010 Aug; 87(8):345-9.

9-BAIS AG, EIKEMANS MJ, REBOLJ M, SNIJDERS PJ, VERHEIJEN RH, VAN BALLEGOOIJEN M, MEIJER CJ, HELMERHORST TJ.

Post-treatment CIN: randomised clinical trial using hrHPV testing for prediction of residual/recurrent disease. *Int J Cancer*. 2009 Feb 15; 124(4):889-95. Doi: 10.1002/ijc.23824.

10- BALDAUF J. J., DREFUS M., RITTER J., PHILIP E.

An analysis of the factors involved the diagnostic accuracy of colposcopic directed biopsy.
Acta obstet gynecol Scand 1997; 76: 468-473.

11-BASU P. S.,SANKARANARAYANAN R., MANDAL R., Roy C., CHOUDHURI D., BATA CHARYAYA D., ChATTERJEE K. DUTTA R., BARIK S., TSU V., CHAKHRABARTI R., N. and al.

Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical.
Int J Gynecol Cancer. 2003 Sep-Oct; 13(5):626-32.

12- BEGUE P.

Les vaccins des papillomavirus humains. Leur place dans la prévention du cancer du col utérin.
Lavoisier, 2009.113 p.

13- BEKELE A, BAAY M, MEKONNEN Z, SULEMAN S, CHATTERJEE S.

Human papillomavirus type distribution among women with cervical pathology - a study over 4 years at Jimma Hospital, southwest Ethiopia.
Trop Med Int Health. 2010 Aug; 15(8):890-3. Doi: 10.1111/j.1365 3156.2010.02552.x. Epub 2010 Jun 9.

14- BELINSON J.L., PRETORIUS R .G., ZHANG W. H., WU LY, QIAO Y. L., and ELSON P.

Cervical cancer screening by, simple visual inspection after acetic acid.
Obstet Gynecol 2001; 98: 441-444.

15-BENNANI B, BENNIS S, NEJJARI C, OUAFIK L, MELHOUF MA, EL RHAZI K, ZNATI K, CHAARA H, BOUCHIKHI C, AMARTI RIFFI A.

Correlates of HPV: a cross-sectional study in women with normal cytology in north-central Morocco.

J Infect Dev Ctries. 2012 Jul 23; 6(7):543-50.

16- BLANC B.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Éditions Springer, Hôpital de la Conception, Marseille, France, 2005. 160 p. (Collection Dépistage et cancer) Broché ISBN 978-2-287-22083-8.

17- BOULANGER J-C, SEVESTRE H, BAUVILLE E, GHIGHI C, HARLICOT J-P, GONDROY J.

Epidémiologie de l'infection à HPV.

Gyn Obst Fert, 2004; 32: 218-223

18- BRADLEY J MONK, KRISHNANSU S TEWARI.

The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection.

Gyn Oncol, 2007 Nov; 107 (2 Suppl 1):S6-13.

19-BURK R.D., KELLY P., FELDMAN J, BROMBERG J., VERMUND S H, DEHOVITZ J.A., LANDESMAN S.H.

Declining prevalence of cervico-vaginal human papillomavirus infection with age is independent of others risk factors.

Sexually Transmitted Diseases, July - August 1996; pp: 333 - 341.

20-CAMPOS NG, KIM JJ, CASTLE PE, ORTENDAHL JD, O'SHEA M, DIAZ M, GOLDIE SJ.

Health and economic impact of HPV 16/18 vaccination and cervical cancer screening in Eastern Africa.

Int J Cancer. 2012 Jun 1; 130(11):2672-84. doi: 10.1002/ijc.26269. Epub 2011 Aug 24.

21- CARTER J., LAND, R., DALRYMPLE, C., ABDEL-HADI, M. & PATHER S.

Recurrence after treatment for high grade dysplasia: should we modify our post treatment surveillance protocols.

Aust N Z J Obstet Gyneacol 2006 Aug: 46, 360-2.

22-CASTELLSAGUE XAVIE, CLARA MENENDEZ, MARIA-PAZ LOSCERTALES, JANET R KORNEGAY, FRANCISCO DOS SANTOS, F XAVIER GOMEZ-OLIVE, BELENLLOVERAS, NAYANA ABARCA, NEIDE VAZ, AVERTINO BARRETO, F XAVIER BOSCH, PEDRO ALONSO.

Human papillomavirus genotypes in rural Mozambique.

Lancet 2001; 358: 1429-30.

23- CASTELLSAGUE X, KLAUSTERMEIER J, CARRILHO C, ALBERO G, SACARLAL J, QUINT W, KLETER B, LLOVERAS B, ISMAIL MR, DE SANJOSE S, BOSCH FX, ALONSO P, MENENDEZ C.

Vaccine-related HPV genotypes in women with and without cervical cancer in Mozambique: burden and potential for prevention.

Int J Cancer. 2008 April 15;122(8):1901-4.

24- CHAOUKI N, BOSCH FX, MUÑOZ N, MEIJER CJ, EL GUEDDARI B, EL GHAZI A, DEACON J, CASTELLSAGUE X, WALBOOMERS JM.

The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco.

Int J Cancer. 1998 Feb 9; 75(4):546-54.

25- CHRISTOPHER NG'ANDWE, JOHN J LOWE, PAULA J RICHARDS, LARA HAUSE, CHARLES WOOD AND PETER C ANGELETTI.

The distribution of sexually-transmitted Human Papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia, Africa.

BMC Infectious Diseases 2007, 7:77. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/77>.

26- CLAVEL C., MASURE, M., BORY, J.P., PUTAUD, I., MANGEONJEAN, C, LORENZATO, M, GABRIEL, R., QUEREUX, C. & BIREMBAUT, P.

Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high- grade cervical lesions: a study of 7932 women.

Br J cancer 2001, 84, 1616-23.

27- CLIFFORD GM, GALLUS S, HERRERO R *et al.*

Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis.

Lancet, 2005, **366**: 991-8

28-COX, J. T.

Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal papanicolaou management.

Obstet Gynecol Surv 2006, 61, S15-25.

29- DALSTEIN V., RIETHMULLER, D., SAUTIERE, J. L., PRETET, J. L., KANTELIP, B., CHASAL, J.P., & MOUGIN, C.

Detection of cervical precancer and cancer in hospital population; benefits of testing for human papillomavirus.

Eur J Cancer 2004, 40, 1225-32.

30-DARTELL M, RASCH V, KAHESA C, MWAISELAGE J, NGOMA T, JUNGE J, GERNOW A, EJLSEN SF, MUNK C, IFTNER T, KJAER SK.

Human papillomavirus prevalence and type distribution in 3603 HIV-positive and HIV-negative women in the general population of Tanzania: the PROTECT study.

Sex Transm Dis. 2012 Mar; 39(3):201-8. Doi: 10.1097/OLQ.0b013e31823b50ad.

31- DENIS F, HANZ S, ALAIN S.

Clairance, persistance et récidence de l'infection à papillomavirus.

Gyn Obst Fert, 2008; 36: 430-440.

32- DE RODA HUSMAN, A. M., WALBOOMERS, J. M., VAN DEN BRULE, A. J., MEIJER, C.J., & SNIJDERS, P. J

The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR.

J Gen Virol 1995, 76 (Pt4), 1057-62.

33-DE SRUISSEAU AJ, SCHMIDT-GRIMMINGER D, WELTY E.

Epidemiology of HPV in HIV-positive and HIV-negative fertile women in Cameroon, West Africa.

Infect Dis Obstet Gynecol. 2009; 2009:810596. Doi: 10.1155/2009/810596. Epub 2010 Feb 9.

34-DE VUYST H, PARISI MR, KARANI A, MANDALIYA K, MUCHIRI L, VACCARELLA S, TEMMERMAN M, FRANCESCHI S, LILLO F.

The prevalence of human papillomavirus infection in Mombasa, Kenya.

Cancer Causes Control. 2010 Dec; 21(12):2309-13. Doi: 10.1007/s10552-010-9645-z. Epub 2010 Oct 12.

35-DOMFEH A, WIREDU E, ADJEI A, AYEK-KUMI P, ADIKU T, TETTEY Y, GYASI R, ARMAH H.

Cervical human papillomavirus infection in Accra, Ghana.

Ghana Med J. 2008 Jun; 42(2):71-8.

36-DOREEN RAMOGOLA-MASIRE, M.D., CINDY M. MCGRATH, M.D., KURT T. BARNHART, M.D., M.S.C.E., HARVEY M. FRIEDMAN, M.D., AND NICOLA M. ZETOLA, M.D., M.P.H.

Subtype Distribution of Human Papillomavirus in HIV-Infected Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia Stages 2 and 3 in Botswana.

Int J Gynecol Pathol. November 2011, Vol. 30, No. 6. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31821bf2a6.

37- DUPORT N.

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : état des connaissances – actualisation 2008.

In VS, 2008 : 1-30. Enligne

http://www.invs.sante.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/cancer_col_uterus_2008.pdf (Consulté le 29/11/2009).

38-ERVIN ADAM, MD, ZUZANA BERKOVA, PHD, ZUZANA DAXNEROVA, PHD, JOSEPH ICENOGLE, PHD, WILLIAM C. REEVES, MD, AND RAYMOND H. KAUFMAN, MD.

Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease.

Am J Obstet Gynecol 2000; 182:257-64.

39-FANTA BE.

The distribution of Human Papilloma Virus infection in women with cervical histological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer.

Ethiop Med J. 2005 Jul;43(3):151-8.

40-FRANCA PIRAS, MICHELA PIGA, ANTONELLA DE MONTIS, AHISSOU RF ZANNOU, LUIGI MINERBA, MARIA T PERRA, DANIELA MURTAS, MANUELA ATZORI, MARCO PITTAU, CRISTINA MAXIA AND PAOLA SIRIGU.

Prevalence of Human Papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virology Journal* 2011, 8:514. <http://www.virologyj.com/content/8/1/514>.

41-FRANÇOIS COUTLEE, SAMUEL RATNAM. AGNIHOTRAM V. RAMANAKUMAR, RALPH R. INSINGA, JAMES BENTLEY, NICHOLAS ESCOTT, PRAFULL GHATAGE, ANITA KOUSHIK, ALEX FERENCZY, AND EDUARDO L. FRANCO.

Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer in Canada.

*Journal of Medical Virology.*2011; 83:1034–1041. Doi 10.1002/jmv.

42-FUKUCHI E, SAWAYA GF, CHIRENJE M, MAGURE T, TUVESON J, MA Y, SHIBOSKI S, DA COSTA M, PALEFSKY J, MOSCICKI AB, MAKUNIKE-MUTASA R, CHIPATO T, SMITH-MCCUNE KK.

Cervical human papillomavirus incidence and persistence in a cohort of HIV-negative women in Zimbabwe.

Sex Transm Dis. 2009 May; 36(5):305-11. Doi: 10.1097/OLQ.0b013e318194eb76.

43-GAGE JC, AJENIFUJA KO, WENTZENSEN NA, ADEPITI AC, EKLUND C, REILLY M, HUTCHINSON M, WACHOLDER S, HARFORD J, SOLIMAN AS, BURK RD, SCHIFFMAN M.

The age-specific prevalence of human papillomavirus and risk of cytologic abnormalities in rural Nigeria: implications for screen-and-treat strategies.

Int J Cancer. 2012 May 1; 130(9):2111-7. Doi: 10.1002/ijc.26211. Epub 2011 Aug 5.

44-GARCÍA-ESPINOSA B, NIETO-BONA MP, RUEDA S, SILVA-SÁNCHEZ LF, PIERNAS-MORALES MC, CARRO-CAMPOS P, CORTÉS-LAMBEA L, MORO-RODRÍGUEZ E.

Genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with cervical lesions in Bioko, Equatorial Guinea.

Diagn Pathol. 2009 Sep 9; 4:31. Doi: 10.1186/1746-1596-4-31.

45- GÖK M, COUPÉ VM, BERKHOF J, VERHEIJEN RH, HELMERHORST TJ, HOGEWONING CJ, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ.

HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN.

Gynecol Oncol. 2007 Feb; 104(2):273-5. Epub 2006 Dec 8.

46- GOLDIE S. J., FREEDBERG, K. A., WEINSTEIN, M. C. WRIGHT, T. C. & KUNTZ, K. M.

Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus.

Am J Med 2001,111, 140-9.

47- GOLDIE, S. J., KIM, J. J. & WRIGHT, T.C.

Cost effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening.

Obstet Gynecol. 2004 Apr; 103(4):619-31

48- GRAVITT P E., LACEY, J. V., JR., GREENBERG, M. D., GREENE, S. M., HADJIMICHAEL, O. C., MCGOWAN, L., MORTEL, R., SCHWARTZ, P. E., ZAINO, R. & HILDESHEIM, A.

Evaluation of self -collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction.

Cancer epidemio, Biomarkers prev 2001, 10, 95-100.

49-HAMMOUDA D, CLIFFORD GM, PALLARDY S, AYYACH G, CHEKIRI A, BOUDRICH A, SNIJDERS PJ, VAN KEMENADE FJ, MEIJER CJ, BOUHADEF A, ZITOUNI Z, HABIB D, IKEZAREN N, FRANCESCHI S.

Human papillomavirus infection in a population-based sample of women in Algiers, Algeria.

Int J Cancer. 2011 May 1; 128(9):2224-9. Doi: 10.1002/ijc.25539.

50- HEYMANS J, BENOY IH, POPPE W, DEPUYDT CE.

Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation.

Int J Cancer. 2011 Aug 15; 129(4):903-9. Doi: 10.1002/ijc.25745. Epub 2011 Feb 11.

51-H.M. SAID, K. AHMED, R. BURNETT, B.R. ALLAN, A. L. WILLIAMSON, A.A. HOOSSEN.

HPV genotypes in women with squamous intraepithelial lesions and normal cervixes participating in a community-based microbicide study in Pretoria, South Africa.

Journal of Clinical Virology 44 (2009) 318-321.

52-JACQUARD AC, DENIS F, PRETET JL, AUBIN F, PRADAT P, RIETHMULLER D.

Distribution des génotypes de papillomavirus humain(HPV) dans les lésions génitales en France : études Edith.

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2009 ; 29 : 313-317

En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/29/beh_29_2009.pdf (Consulté le 29/11/2009)

53-JO THOMAS, R HERRERO, AA OMIGBODUN, K OJEMAKINDE, IO AJAYI, A FAWOLE, O OLADEPO, JS SMITH, A ARSLAN, N MUNOZ, PJF SNIJDERS, CJLM MEIJER5 AND S FRANCESCHI.

Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study.

British Journal of Cancer (2004) 90, 638 – 645.

54- JUDLIN P.

Infections en gynécologie.

Paris: Masson, 2002, p 9-25. 8.

55-KEITA N, CLIFFORD GM, KOULIBALY M, DOUNO K, KABBA I, HABA M, SYLLA BS, VAN KEMENADE FJ, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ, FRANCESCHI S.

HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea.

Br J Cancer. 2009 Jul 7; 101(1):202-8. Doi: 10.1038/sj.bjc.6605140. Epub 2009 Jun 16.

56- KITCHNER H., WALKER, P., NELSON, L., HADWIN, R., PATNICK, J., ANTHONY, G., SERGENT, A., WOOD, J., MOORE, C. & CRUICKSHANK, M.
HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia.

BJOG. 2008 Jul; 115(8):1001-7.

57- KLETER B., VAN DOOM, L. J., SCHRAUWEN, L., MOLIJN, A., SASTROWIJOTO, S., TER SCHEGGET, J., LINDEMAN, J., TER HARMSEL, B., BURGER, M. & QUINT, W.

Development and clinical evaluation of the highly sensitive PCR reserve hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus.

J Clin Microbiol, 1999, 37.

58-KOCKEN M, HELMERHORST TJ, BERKHOF J, LOUWERS JA, NOBBENHUIS MA, BAIS AG, HOGEWONING CJ, ZAAL A, VERHEIJEN RH, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ.

Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study.

Lancet Oncol. 2011 May; 12(5):441-50. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.

59-KOCKEN M, UIJTERWAAL MH, DE VRIES AL, BERKHOF J, KET JC, HELMERHORST TJ, MEIJER CJ.

High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis.

Gynecol Oncol. 2012 May;125(2):500-7. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.01.015. Epub 2012 Jan 18..2508-17.

60- KOLIOPOULOS G., ARBYN, M., MARTIN-HASCH, P., KYRGIU, M., PRENDEVILLE, W. & PARASKEVAIDIS, E.

Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and metaanalysis of non randomized studies.

Gynecol Oncol, 2007, 104, 232-46.

61-KRENN HRUBEC K, MRAD K, SRIHA B, BEN AYED F, BOTTALICO DM, OSTOLAZA J, SMITH B, TCHAIKOVSKA T, SOLIMAN AS, BURK RD.

HPV types and variants among cervical cancer tumors in three regions of Tunisia. *J Med Virol*. 2011 Apr; 83(4):651-7. Doi: 10.1002/jmv.22011.

62- KULASINGAM S L., HUGHES, J. P., KIVIAT., B., MAO, C., WEISS, N. S., KUPERS, J. M, & KOUTSKY, L. A.

Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral.

JAMA. 2002 Oct 9;288(14):1749-57.

63-LALAOUI K, EL MZIBRI M, AMRANI M, BELABBAS MA, LAZO PA.

Human papillomavirus DNA in cervical lesions from Morocco and its implications for cancer control.

Clin Microbiol Infect. 2003 Feb; 9(2):144-8.

64-LA RUCHE G, YOU B, MENSAH-ADO I, BERGERON C, MONTCHO C, RAMON R, TOURÉ-COULIBALY K, WELFFENS EKRA C, DABIS F, ORTH G.

Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections: relation with cervical dysplasia-neoplasia in African women.

Int J Cancer. 1998 May 18; 76(4):480-6.

65 LEHMANN V, KIEP E, POBEL C.

Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de la littérature.

J Pharm Clin, 2005, 24(2): 61-9.

66- LEVEQUE J, CLASSE JM, MARRET H et al.

Place du typage virale dans les anomalies cytologiques du col utérin.

Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2005, 34(5) : 427-429.

67- LIAW KL, HILDESHEIM A, BURK RD, ET AL.

A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types.

J Infect Dis 2001; 183:8-15.

68-LUCHTERS SM, VANDEN BROECK D, CHERSICH MF, NEL A, DELVA W, MANDALIYA K, DEPUYDT CE, CLAEYS P, BOGERS JP, TEMMERMAN M.

Association of HIV infection with distribution and viral load of HPV types in Kenya: a survey with 820 female sex workers.

BMC Infect Dis. 2010 Jan 26; 10:18. Doi: 10.1186/1471-2334-10-18.

69-MARC F.D. BAAY, EYRUN F. KJETLAND, PATRICIA D. NDHLOVU, VANESSA DESCHOOLMEESTER, TAKAFIRA MDULUZA, EXENEVIA GOMO, HENRIK FRIIS, NICHOLAS MIDZI, LOVEMORE GWANZURA, PETER R. MASON, JAN B. VERMORKEN, AND SVEIN G. GUNDERSEN.

Human Papillomavirus in a Rural Community in Zimbabwe: The Impact of HIV Co-Infection on HPV Genotype Distribution.

Journal of Medical Virology 73:481-485 (2004).

70- MAYRAND M H., DUARTE-FRANCO, E., RODRIGUES, I., WALTER, S. D., HANLEY, J., FERENCZY, A., RATNAM, S. COUTLEE, F. & FRANCO, E. L.

Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical.

N Engl J Med 2007,357, 1579-88.

71-MISSAOUI N, HMISSA S, TRABELSI A, TAHAR YACOUBI M, NOUIRA A, FRAPPART L, MOKNI M, KORBI S.

Prevalence of HPV infection in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix in Tunisia.

Ann Biol Clin (Paris). 2010 May-Jun; 68(3):297-303. Doi: 10.1684/abc.2010.0431.

72- MONSONEGO J.

Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Éditions Springer, Paris, 2007, ISBN: 978-2-287-72064-2.

73-MOUGIN C, DALSTEIN V, PRETET JL, GAY C, SCHAAL JP, RIETHMULLER D.

Épidémiologie des infections cervicales à papillomavirus : acquisitions récentes.

Presse Med 2001; 30:1017-23.

74-M SAFAEIAN, M KIDDUGAVU, P E GRAVITT, S J GANGE, J SSEKASANVU, D

MUROKORA, M SKLAR, D SERWADDA, M J WAWER, K V SHAH, R GRAY.

Prevalence and risk factors for carcinogenic human papillomavirus infections in rural Rakai, Uganda.

Sex Transm Infect 2008; 84:306-311. doi:10.1136/sti.2007.027318.

75- MUNOZ N., F. X. BOSCH, S. DE SANJOSE, R. HERRERO, X.

CASTELLSAGUE, K. V. SHAH, P. J. SNIJDERS, AND C. J. MEIJER. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.

N. Engl. J. Med 2003, 348:518.

76- NAUCLER P., RYD, W., TOURNBERG, S., STRAND, A., WADELL, G., ELFGREN, K., RADBERG, T., STRANDER, B., FORSLUND, O., HANSSON, B. G., RYLANDER, E. & DILLNER, J.

Human Papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer.

N Engl J Med 2007a, 357, 1589-97.

77-NDIAYE C, ALEMANY L, NDIAYE N, KAMATÉ B, DIOP Y, ODIDA M, BANJO K, TOUS S, KLAUSTERMEIER JE, CLAVERO O, CASTELLSAGUÉ X, XAVIER BOSCH F, TROTTIER H, DE SANJOSÉ S.

Human papillomavirus distribution in invasive cervical carcinoma in sub-Saharan Africa: could HIV explain the differences.

Trop Med Int Health. 2012 Oct 29. Doi: 10.1111/tmi.12004. [Epub ahead of print]

78- OUEDRAOGO CM, DJIGMA FW, BISSEYE C, SAGNA T, ZEBA M, OUERMI D, KAROU SD, PIETRA V, BUELLI F, GHILAT-AVOID-BELEM NW, SANOGO K, SEMPORE J, MORET R, PIGNATELLI S, NIKIEMA JB, SIMPORE J.

[Epidemiology, characterization of genotypes of human papillomavirus in a population of women in Ouagadougou].

J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011 Nov; 40(7):633-8. Doi:

10.1016/j.jgyn.2011.05.012. Epub 2011 Jul 6.

79-PARK Y., LEE E., CHOI J., JEONG S. AND KIM H-S.

Comparison of the Abbott RealTime High-Risk Human Papillomavirus (HPV), Roche Cobas HPV, and Hybrid Capture 2 Assays to Direct Sequencing and Genotyping of HPV DNA. J.

Clin. Microbiol. 2012, 50(7):2359. DOI: 10.1128/JCM.00337-12.

80-PATTI E. GRAVITT, ANANT M. KAMATH, LYNNE GAFFIKIN, Z. MICHAEL CHIRENJE, SHARITA WOMACK AND KEERTI V. SHAH.

Human Papillomavirus Genotype Prevalence in High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and Colposcopically Normal Women from Zimbabwe.

Int. J. Cancer. 2002; 100, 729–732.

81- PETRY K U., MENTON, S., MENTON, M., VAN LOENEN-FROSCH, F., DE CARVALHO GOMES, H., HOLZ, B., SCHOPP, B., GARBRECHT-BUETTER, S., DAVIES P., BOEHMER, G., VAN DEN AKKER, E & IFTNER, T.

Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: result for 8466 patients.

Br J Cancer 2003, 88, 1579-7.

82-PHAM THI HOANG ANH, NGUYEN TRONG HIEU, ROLANDO HERRERO, SALVATORE VACCARELLA, JENNIFER S. SMITH, NGUYEN THI THUY, NGUYEN HOAI NGA, NGUYEN BA DUC, RHODA ASHLEY, PETER J.F. SNIJDERS, CHRIS J.L.M. MEIJER, NUBIA MUÑOZ, D. MAX PARKIN AND SILVIA FRANCESCHI.

Human papillomavirus infection among women in south and North Vietnam.

Int. J. Cancer: 104, 213–220 (2003).

83- RATNAM S., FRANCO, E. L. & FERENCZY, A.

Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000, 9, 94551.

84-RESNIK R M., CORNELISSEN, M. T., WRIGHT, D. K., EICHINGER, G.H., FOX, H. S., TER SCHEEGGET, J. & MANOS, M. M.

Detection and typing of papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers.

J Natl cancer Inst 1990, 82, 1477-84.

85- RIETHMULLER D., GAY, BERTRAND, X., BETTINGER, D., SCHAAL, J. P., CARBILLET, J. P., LASSABE, C., ARNEUX, P., SEILLES, E & MOUGIN C.

Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction.

Diagn Mol Pathol 1999, 8, 157-64.

86- RIETHMULLER D, SCHAAL J.P, MOUGIN C.

Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.

Gyn Obst Fert, 2002; 30: 139-146.

87- RIETHMULLER D., GABELLE, C., RAMANAH, R.; SAUTIERE, J. L., PRETET, J. L., SCHAAL, J. P., KANTELIP, B., MOUGIN, C. & MAILLET R.

[Importance of human papillomavirus (HPV) screening in the follow-up after CIN2-3 treatment].

J. Gynecol. 2008 Jun; 37(4):329-37.

88-ROUZIER R, UZAN C, COLLINET P.

Vaccination HPV : principes, résultats et Perspectives.

J Gyn Obst Biol Repr (Paris), 2007; 36:13-18.

89-SANJIV RUGHOOPUTH, RECHAD EDDOO, SHYAM MANRAJ, NILIMA JEEBUN, PAMELA GREENWELL.

Detection of human papillomavirus from archival tissues in cervical cancer patients in Mauritius.

Journal of Clinical Virology 35 (2006) 173-178.

90- SCHIFFMAN M., HILDESHEIM, A., HERRERO, R & BRATTI C.

Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer.

JAMA. 2000 May 17; 283(19):2525-6.

91- SCHIFFMAN M. & SOLOMON, D.

Findings to date from ASCUS- LSIL triade study (ALTS).

Arch pathol Lab Med 2003, 127, 946-9.

92-SCHLUTERMAN NH, SOW SO, TRAORE CB, BAKAROU K, DEMBELÉ R, SACKO F, GRAVITT PE, TRACY JK.

Differences in patterns of high-risk human papillomavirus infection between urban and rural low-resource settings: cross-sectional findings from Mali.

BMC Womens Health. 2013 Feb 6; 13:4. Doi: 10.1186/1472-6874-13-4.

93- SHIBATA D., FU, Y.S., GUPTA, J.W., SHAH, K.V., ARNHEIM, N. & MARTIN, W. J.

Detection of human papillomavirus in normal and dysplasia tissue by the polymerase chain reaction.

Lab invest 1988, 59,555-9.

94 SINÈ BAYO, F.XAVIER BOSCH, SILVIA DE SANJOSÉ, NABIA MUNOZ, ALBA LUCIA COMBITA, PIERRE COURSAGUÉ, MIREIA DIAZ, AMADOU DOLO, ADRIAAN JC VAN DEN BRULE AND CHRIST JM MEIJER.

Risk Factors of invasive cervical cancer in Mali.

International journal of epidemiology. 2002; 31: 202-209.

95- SNIJDERS P. J., VAN DEN BRULE, A. ., SCHRIJEMAKERS, H. F., SNOW, G., MEIJER, C. J. & WALBOOMERS, J.M.

The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of broad spectrum of human papillomavirus genotypes.

J Gen Virol 1990, 71(pt1), 173-81.

96- SOLER C., ALLIBERT, P., CHARDONNET, Y., CROS, P., MANDRAND, B. & THIVOLET, J.

Detection of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in mucosal and cutaneous lesions by the multiplex polymerase chain reaction.

J virol Methods 1991, 35,143 57.

97- STOLER M H.

Advances in cervical screening technology.

Mod Pathol 2000, 13, 27584.

98- STOLER M H.

Testing for human papillomavirus: data driven implications for cervical neoplasia management.

Clin Lab Med 2003, 23, 569-83, v.

99-TAUBE JM, KAMIRA B, MOTEVALLI M, NAKABIITO C, LUKANDE R, KELLY DP, EROZAN YS, GRAVITT PE, BURESH ME, MMIRO F, BAGENDA D, GUAY LA, JACKSON JB.

Human papillomavirus prevalence and cytopathology correlation in young Ugandan women using a low-cost liquid-based Pap preparation.

Diagn Cytopathol. 2010 Aug; 38(8):555-63. Doi: 10.1002/dc.21249.

100-TRACY JK, TRAORE CB, BAKAROU K, DEMBELÉ R, COULIBALY RC, SOW SO.

Risk factors for high-risk human papillomavirus infection in unscreened Malian women.

Trop Med Int Health. 2011 Nov; 16(11):1432-8. Doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02843.x.

Epub 2011 Jul 13.

101- VACCARELLA S, FRANCESCHI S, SNIJDERS P.J.F., HERRERO R, MEIJER C. J.L.M., PLUMMER M, AND THE IARC.

HPV Prevalence Surveys Study Group. Concurrent Infection with Multiple Human Papillomavirus Types: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:503-510. Published online February 7, 2010.

102- VAN DEN BRULE A J., MEIJER, C.J., BAKELS, V., KENEMANS, P.& WALBOOMERS, J. M. Rapid detection of human papillomavirus in cervical scrapes by combined general primer-mediated and type specific polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990a, 28, 2739-43.

103- VAN DEN BRULE A J., SNIJDERS, P. J., GODIJN, R. L., BLEKER, O. P., MEIJER, C. J. & WALBOOMERS, J. M.

General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas. *Int J Cancer* 1990b, 45, 6449-9.

104-VIDAL AC, MURPHY SK, HERNANDEZ BY, VASQUEZ B, BARTLETT JA, ONEKO O, MLAY P, OBURE J, OVERCASH F, SMITH JS, ET AL. Distribution of HPV genotypes in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women.

Infect Agent Cancer. 2011 Nov 14; 6(1):20. Epub 2011 Nov 14.

105-WOMACK SD, CHIRENJE ZM, BLUMENTHAL PD, GAFFIKIN L, MCGRATH JA, CHIPATO T, NGWALLE E, SHAH KV.

Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *BJOG.* 2000 Jan; 107(1):33-8.

106-WOMACK SD, CHIRENJE ZM, GAFFIKIN L, BLUMENTHAL PD, MCGRATH JA, CHIPATO T, NGWALLE S, MUNJOMA M, SHAH KV.

HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection. *Int J Cancer.* 2000 Jan 15; 85(2):206-10.

107-WALBOOMERS, J. M., JACOBS, M. V. MANOS, M. M., BOSH, F. X., KUMMER, J. A., SHAH, K. V., SNIJDERS, P. J. PETO, J., MEIJER, C. J. & MUNOZ, N.

Human papillomavirus is a necessary cause of cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999, 1189, 12-9.

108- WRIGHT T.C., JR., MASSAD, L. S., DUNTON, C. J., SPITZER, M., WILKINSON, E J. & SOLOMON D.

Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Oct; 11(4):201-22.

109-XI LE, TOURÉ P, CRITCHLOW CW, HAWES SE, DEMBELE B, SOW PS, KIVIAT NB.

Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions in consecutive, previously unscreened, West-African women over 35 years of age.

Int J Cancer. 2003 Mar 1; 103(6):803-9.

110-ZIELINSKI G.D., BAIS A.G., HELMERHORST TH.J., VERHEIJEN R.H.M., DE SCHIPPER F.A., SNIJDERS P.J.F., VOORHORST F.J., VAN KEMENADE F.J., ROZENDAAL L., MEIJER C.J.L.M.

HPV Testing and Monitoring of Women After Treatment of CIN 3: Review of the Literature and Meta-analysis.

Obstetrical and gynecological survey; 2004, Volume 59, Number 7; pp: 543 - 553.

FICHE D'ENQUETE

Q1=NUMERO DU DOSSIER :

Q2=NOM ET PRENOM :

Q3= AGE :

Q4=RESEIGNEMENT :

1 : dépistage

2 : CIN lésion HPV

3 : néo

Q5=HPV 16 PRESENT :

1 : oui

2 : non

Q6= HPV 18 PRESENT :

1 : oui

2 : non

Q7= AUTRES HPV A RISQUE :

1: oui

2: non

Q8=AUCUN HPV A RISQUE :

1 : oui

2 : non

Q9= RESULTAT IVA :

0 : non effectue

1 : négatif

2 : positif

Q10= RESULTAT : IVL

0 : non effectue

1 : négatif

2 : positif

Q11= BIOPSIE :

1 : oui

2 : non

Q12= DIAGNOSTIQUE HISTOLOGIQUE :

0 : non disponible

1 : normal

2 : inflammation cervicale

3 : atypie

4 : CIN 1/ infection HPV

5 : CIN2

6 : CIN

7 : cancer invasif a cellules squameuses

8 : adénocarcinome invasif

9 : non concluant

Q13= DATE DE LA VISITE :

Q14= NOMBRE DE GROSSESSE :

Q15= PARTENAIRE POLYGAME :

1 : oui

2 : non

Q16= CONTRACEPTION :

1 : oui

2 : non

Q17= RESECTION :

1 : oui
2 : non

Q18= CRYOTHERAPIE :

1 : oui
2 : non

Fiche signalétique:

Nom : Dolo

Prénom : Akoro

Titre de la thèse : Etude de l'infection génitale à papillomavirus humain.

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS).

Secteur d'intérêt : Gynécologie-Obstétrique.

Résumé :

Objectif : Etudier l'infection génitale par le papillomavirus humain chez les femmes admises dans le service de gynécologie et obstétrique du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré de Bamako pendant la période d'étude.

Méthodologie :

Nous avons réalisé une transversale descriptive des admissions pour dépistage du cancer du col de l'utérus s'étendant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010 au centre hospitalier universitaire Gabriel Touré soit de 2 ans. L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Epi06-fr et SPSS.vr. 12, les tests statistiques utilisés étaient le χ^2 , l'Odds ratio et son intervalle de confiance.

Résultat :

Parmi les 22084 femmes dépistées, 354 femmes ont bénéficié de test moléculaire Abbott Real Time High Risk HPV. Le taux de positivité du test était de 20,1% (71/354). Les types d'HPV16, 18 et autres HPV ont été retrouvés dans notre échantillon avec des fréquences respectives de 2,8% ; 2,3% ; 16,7%. Les infections mixtes étaient observées chez 1,7% des participantes. Le type HPV16 était associé avec d'autres types d'HPV avec une fréquence de 1,4% ; cette était de 0,3% pour HPV18.

Le risque de survenue d'une infection à HPV était élevé en cas polygamie OR= 7,769 [3,71-16,23], ainsi que la contraception OR= 2,12 [1,25 - 3,62]. La fréquence de l'infection à HPV diminuait régulièrement avec l'âge. La gestité n'était pas associée avec l'infection à HPV.

Lors du dépistage primaire le taux de positivité du test HPV (HPV16 ou 18) pour les CIN2 et CN3 était estimé respectivement à 10% ; 85,7%. Ces taux en cas de dépistage secondaire étaient de 15% ; 55,5%.

Conclusion :

L'infection à HPV est fréquente chez les consultantes. L'utilisation des tests moléculaires HPV permet d'améliorer le diagnostic des lésions précancéreuses du col.

Mot clef : HPV- Infection génitale-Fréquence-CIN1-CIN2-CIN3

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'**Hippocrate**, je promets et je jure, au nom de l'**Être Suprême**, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !

