

Evaluation du risque de découverte de lésions précancéreuses du col chez les femmes opérées pour fibromes utérins à l'Hôpital Universitaire La Paix

M.-F. Civil, Laboratoire Médecine Ethique et Société (LABMES), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université d'Etat d'Haïti

RESUME

Civil M.-F.. 2019. Evaluation du risque de découverte de lésions précancéreuses du col chez les femmes opérées pour fibromes utérins à l'Hôpital Universitaire La Paix. RED 8 (2): 27 - 31

Une analyse rétrospective sur 4 ans (janvier 2012 – Janvier 2016) des dossiers de 89 patientes prises en charge dans le service d'obstétrique et de gynécologie de l'Hôpital Universitaire la Paix pour fibromes utérins symptomatiques, a été réalisée. Les résultats ont montré que 47,7% des patientes ayant subi une hystérectomie n'ont pas eu d'investigation cervicale pour la détection de lésions précancéreuses du col. De même, seulement 38% des patientes myomectomisées ont bénéficié d'une investigation du col. Il est rappelé que les sujets étudiés présentaient certains facteurs de risque dont l'âge de début des rapports sexuels (onze ans), le nombre de partenaires sexuels (3 en moyenne) et la multiparité. Des patientes ayant subi une ablation de fibromes ou de la matrice, respectivement 62 et 47,7% n'ont pas bénéficié d'investigation cervicale. Cela est important car 4,6% de ces patientes ont eu une hystérectomie subtotale à cause des adhérences liées aux chirurgies antérieures sur le bassin empêchant de pratiquer l'hystérectomie totale devant le risque d'hémorragie extrême. Ce faible pourcentage court le risque de rester avec une lésion précancéreuse.

Mots clés : Lésions précancéreuses, col utérin, fibromes utérins, frottis cervico-vaginal

ABSTRACT

Civil M.-F. 2019. Evaluation of the risk of discovery of precancerous cervical lesions in women operated for uterine fibroids at the University Hospital La Paix. RED 8 (2): 27 - 31

A retrospective analysis over 4 years (January 2012 - January 2016) of the files from 89 patients admitted in the University Hospital *la Paix* obstetrics and gynecology department for symptomatic uterine fibroids was performed. The results showed that 47,7% of hysterectomy patients did not have a cervical investigation for precancerous cervical lesions. Similarly, only 38% of myomectomized patients underwent cervical investigation. It should be noted that the subjects studied presented certain risk factors, including the age of beginning of sexual intercourse (eleven years), the number of sexual partners (three on average) and multiparity. Respectively 62 and 47.7% of Patients who underwent removal of fibroids or of the uterus, did not benefit from cervical investigation. This is important because 4.6% of these patients had a subtotal hysterectomy because of adhesions related to previous surgeries on the pelvis preventing total hysterectomy because of the risk of extreme bleeding. This low percentage runs the risk of staying with a precancerous lesion.

Key words: Precancerous lesions, cervix, uterine fibroids, cervico-vaginal smear

Introduction

Les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sont dues à des types de Human Papillomavirus (HPV). Ces derniers sont des virus communs, à ADN de petite taille de la famille des Papillomaviridae. Ils sont très répandus et sont transmis principalement par voie sexuelle aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Il existe plus de 120 types différents d'HPV dont une quarantaine peut infecter la sphère génitale (5). Parmi eux, 15 types [HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82] sont considérés comme étant à risque oncogène [HPV-HR] et comme principal facteur de risque de CIN2-3 et de cancer du col utérin (9, 7, 11). Par contre, les HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, et CP6108

sont connus comme étant à faible risque oncogène. Ils sont responsables des condylomes acuminés externes. Le plus souvent, ces virus sont éliminés naturellement par l'organisme. Cependant, dans 10% des cas ils peuvent persister pour causer ces maladies ont été mentionnées. Ces pathologies touchent le plus souvent la femme jeune avec un pic de diagnostic vers 40 ans. Les types 16 et 18 sont à l'origine d'environ 70% des cancers du col de l'utérus en Europe associés à un taux de mortalité très élevé (3). En France, par exemple, les nouveaux cas atteignent le nombre de 3068 avec 1067 décès en 2005 (4, 3). De plus, plus largement, le cancer du col de l'utérus, second cancer de la femme dans le monde, est responsable d'environ 250.000 décès par an

au niveau mondial (10). Toutefois, malgré sa gravité pour la santé de la femme en particulier, la prise en charge préventive et thérapeutique des lésions histologiques précancéreuses dues à ces virus est loin d'être difficile. En effet, du point de vue de la prévention primaire, il existe les préservatifs et la vaccination contre les HPV. En outre, du point de vue de la prévention secondaire, il y a le frottis cervico-utérin, la colposcopie qui sera éventuellement complétée par la réalisation de biopsies dirigées facilitant un diagnostic histologique précis sans oublier les différentes techniques thérapeutiques dont la conisation chirurgicale et au laser, la résection à l'anse, la vaporisation au laser et la cryothérapie (5). Dans les pays développés, le pronostic des cancers du col reste sombre (la survie relative à cinq ans est de 67, 8% en France), mais le frottis cervico-utérin de dépistage et les vaccins anti-HPV oncogènes (Cervarix et Gardasil) permettent une diminution de leur incidence et de leur mortalité (6).

En Haïti les pathologies cancéreuses du col utérin ne font pas encore partie des maladies sur surveillance épidémiologique, même si elles continuent à toucher une part probablement non négligeable de notre population féminine vulnérable (1). Or il est plus qu'une obligation de surveiller ces maladies car, leurs conséquences se révèlent très lourdes en termes de perte humaine. Les données locales sur l'incidence et la prévalence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col ne sont guère disponibles. Cependant, les consultations en cliniques gynécologiques dans les hôpitaux universitaires présentent des symptomatologies cliniques qui incitent à demander des examens d'investigation du col. Un de ces examens, vu l'implication des HPV dans la carcinogenèse, en dehors d'un *Pap Test* positif pour

lésion intra-épithéliale, pourrait être le typage oncogénique de ce virus chez les femmes jugées à risque. En raison des conditions socioéconomiques difficiles de la population haïtienne, la prévention primaire (vaccination contre le HPV) paraît impossible pour le moment. Aussi est-ce surtout la prévention secondaire, consistant à réaliser la cytologie cervico-utérine et à traiter les lésions précancéreuses qui est pratiquée. A l'heure actuelle aucune étude n'a pu évaluer le risque de la découverte des lésions néoplasiques et pré-néoplasiques chez les myomectomisées et les hystérectomisées du service de Gynécologie de l'hôpital. Ce travail propose d'évaluer ce risque chez des patientes ayant été opérées pour fibromes.

Méthodologie

Population de l'étude

Les dossiers des patientes ayant subi une hystérectomie ou une myomectomie au Service d'Obstétrique et de Gynécologie de l'Hôpital Universitaire la Paix (OGULP) entre janvier 2012 et janvier 2016 ont été soumis à une étude observationnelle, rétrospective, unicentrique. Les patientes opérées pour utérus fibromateux symptomatiques diagnostiqués à l'échographie, après relecture des comptes rendus opératoires, ont été incluses dans cette recherche. La collecte des données a été effectuée uniquement à partir des dossiers. Les caractéristiques démographiques des patientes incluant l'âge, la gestité, la parité, l'état matrimonial ainsi que celles liées aux facteurs de risques (l'âge des premiers rapports sexuels, le nombre de partenaire sexuel cumulé, la consommation de tabac, la multiparité) ont été recueillies. Les symptômes cliniques ayant amené les patientes à consulter (passage de sang par le vagin, douleur hypogastrique, masse hypogastrique, sensation de pesanteur à l'hypogastre, masse accouchée par le vagin, masse faisant protrusion dans le vagin, masse accouchée par le col, masse abdomino-pelvienne, vomissements, constipation, arrêt des ma-

tières et des gaz, leucorrhées, dyspnée, céphalées et vertiges) ont été notées. Ont été également pris en compte les résultats de frottis cervico-vaginaux (frottis négatif pour lésion intra-épithéliale, frottis positif pour cellules malignes, carcinome squameux invasif, ASC-US, lésion intra-épithéliale de bas grade, condylome symplexe sur endocol métaplasique, hyperplasie avec présence de cellules glandulaires d'origine endométriale avec atypie moyenne, dysplasie légère sur fond condylomateux). Les caractéristiques des fibromes à l'échographie (fibrome intracavitaire, fibrome sous muqueux, fibromes intramuraux, fibrome dans le ligament large), celles des suivis après un pap-test positif (coloscopie, biopsie cervicale, biopsie endométriale) et du devenir des patientes opérées (myomectomie convertie en hystérectomie, décès avant intervention chirurgicale, décès après réhospitalisation post exéat) constituent autant de paramètres qui ont été étudiés.

Prise en charge thérapeutique

Pour les 89 patientes répertoriées, aucun traitement médical n'avait été adopté. Cependant, ont été réalisées des myomectomies et hystérectomies totales dont quatre hystérectomies vaginales avec ou sans conservation des annexes et trois hystérectomies subtotaux chez des anciennes césariées présentant des adhérences avec beaucoup de saignement en peropératoire. Aucune cryothérapie ni conisation n'avait été pratiquée sur les patientes ayant eu une myomectomie. Une des 21 myomectomies avaient été convertie en hystérectomie 24h après pour cause d'hémorragie foudroyante issue de la cavité et extériorisée par la plaie opératoire.

Analyses statistiques des données

La valeur de petit « p » considérée renvoie à la probabilité d'apparition des paramètres étudiés dans le cadre de l'étude (par exemple, un type de lésion précancéreuse). Elle se calcule à partir de la formule $\alpha = \sqrt{p+q/N}$ où α représente la probabilité d'appari-

tion du paramètre considéré, p la probabilité connue via le pourcentage, q la probabilité non connue mais calculable à partir de la formule $p+q=1$ et N l'échantillon de l'étude. Un seuil de $p=0.05$ a été retenu comme significatif.

Résultats et discussions

Des 89 patientes répertoriées, 86 avaient été opérées pour cause de fibrome utérin, trois sont décédées. Un décès pour tumeur maligne récidivante avait été enregistré un an cinq mois après une « hystérectomie totale + annexectomie bilatérale » pour masse ovarienne et lésion cervicale. Les deux autres étaient survenus avant même l'intervention chirurgicale, l'un concernait un adénocarcinome invasif chez une patiente hypertendue et diabétique connue, et l'autre chez une patiente plus jeune de 35 ans et dont le décès comportait un tableau d'anémie sévère et une cardiomyopathie dilatée avec gros fibrome utérin intracavitaire récidivant. Mais ces trois cas de décès ne sont pas considérés dans nos calculs statistiques. Trois cas d'antécédents de grossesses molaires développant des choriocarcinomes ont été aussi identifiés dans la population étudiée.

Caractéristiques de la population

Les patientes étaient en moyenne âgées de 45 ans et 1 mois (minimum 19 ans et maximum 82 ans) ; l'âge moyen des premiers rapports sexuels était de 21 ans et 3 mois 18 jours (minimum de 11 ans et maximum 32 ans), l'âge médian des premiers rapports sexuels était 20 ans. Le nombre moyen de partenaire sexuel était de 3,33. Du point de vue de l'habitude de vie, deux patientes fumaient régulièrement du tabac ; cinq se reconnaissaient hypertendues et deux étaient des diabétiques connues (Tableau 1). Sur les 86 patientes, trois avaient un antécédent de section césarienne ; trois avaient un antécédent de grossesse molaire. Il y avait aussi 22 grandes multipares contre 27 nullipares. Quatre des patientes avaient des prolapsus utérins dont un de

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population étudiée (86 patientes)

Caractéristique des Patientes	Effectif	Fréquence
Grande multipare	22	25,58
Nullipare	27	31,39
Consommation Tabac	2	2,32
ATCD de HTA	5	5,81
ATCD de diabète	2	2,32
ATCD de section césarienne	3	3,49
ATCD de grossesse molaire	3	3,49
Passage de sang par le vagin	50	58,14
Douleur hypogastrique	43	50,00
Masse hypogastrique	12	13,95
Masse hypogastrique	12	13,95
Masse abdomino-pelvienne	3	3,49
Masse hypogastrique	12	13,95
Masse abdomino-pelvienne	3	3,49

Tableau 2. Distribution des différents types de lésions précancéreuses identifiées dans l'étude

Types de lésions précancéreuses	Effectif (43)	Fréquence
Négatif pour lésion intra-épithéliale	29	65,8%
Positif pour cellules malignes	1	2,4%
Carcinome squameux invasif	2	4,8%
ASC-US	4	9,7%
Lésion intra-épithéliale de bas grade	4	9,7%
Condylome simplexe sur endocol métaplasique	1	2,4%
Présence de cellule glandulaire endocervicale avec atypie moyenne	1	2,4%
Dysplasie légère sur fond condylomateux du col utérin	1	2,4%

Tableau 3. Investigations du col de l'utérus

Examens d'investigation du col	Effectif	Fréquence
Pap Test avant Myomectomie	8/21	38%
Colpo avant myomectomie	1/21	4,8%
Biopsie avant myomectomie	0/21	0%
Pap+colpo+bio avant myomect.	0/21	0%
Pap Test avant hystérectomie	31/65	47,8%
Colpo avant hystérectomie	0/65	0%
Biopsie cerv. avant hystérectomie	6/65	9,2%
Pap + Colpo avant hyst ¹ .	1/65	1,7%
Pap +colpo+ bio avant hyst.	0/65	0%

¹ Hyst.=Hystérectomie ; colpo= colposcopie ; Pap = FCU ou encore FCV

grade II, deux de grade III et un autre de grade IV.

L'analyse des données collectées montre clairement que les patientes présentaient pour une part non négligeable des facteurs de risque évocateurs de l'HPV. D'abord l'âge moyen de ces rapports étaient de 21 ans et trois mois avec un minimum de 11 ans et un maximum de 32 ans et l'âge médian de 20 ans. Ensuite, le nombre moyen des partenaires sexuels étaient de 3,33. Puis, 25,58 % des patientes étaient de grandes multipares. Et enfin, au moins 2 % fumaient régulièrement du tabac. Il s'agissait donc d'une population à risque (Tableau 1). Or le Pap test avait été réalisé seulement pour 50 % ; le suivi préop après un test positif était seulement de 64,3 %. Cela explique aussi qu'il y avait une investigation insuffisante du col utérin avant myomectomie et/ou hystérectomie. En effet, seulement 38% des patientes myomectomisées avaient une investigation des lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Quant au suivi après un FCV+, 4,8 % de nos femmes arrivaient à bénéficier d'une colposcopie, mais non suivie d'une biopsie cervicale ou endométriale. Par ailleurs, les résultats des FCV ne paraissent pas anodins. Mis à part les résultats négatifs pour lésion intra-épithéliale et maligne ($p=0,07$), tous les autres résultats sont significatifs. Par exemple, un carcinome squameux invasif est significatif au seuil de $p=0,05$. Cela signifie que sur 100 femmes vues 5 pourront présenter un carcinome squameux invasif avec une marge d'erreur de 5% (Tableau 2). D'un autre côté, les FCV avant hystérectomie étaient de 47,8%. Qu'en est-il des suivis pour les résultats positifs ? Il n'y a pas eu de colpo ; mais 9,2% de biopsies cervicales contre 1,7% de biopsie endométriale avaient été enregistrées avant la pratique de l'hystérectomie dans le service d'Obstétrique et de Gynécologie de l'hôpital (Tableau 3). Ce qui est à retenir ici c'est que, beaucoup de ces femmes myomectomisées sont retournées chez elles avec le risque de dévelop-

Tableau 4. Les gestes chirurgicaux effectués

Interventions Chirurgicales	Effectif	Fréquence
Myomectomie	21/86	(24, 42 %
Hystérectomie	65/86	75, 58 %
Hystérectomie subtotale	3/65	4, 6 %
Hystérectomie vaginale	4/65	6, 15%
Hystérectomie totale	62/65	95, 38%

Tableau 5. Les points faibles des gestes chirurgicaux

Interventions chirurgicales	Effectif	Fréquence
Hystérectomie avec Pap +	14/65	21, 5%
Hystérectomie sans EICU ¹	31/65	47, 7%
Myomectomie sans EICU	13/21	62%

¹EICU= Examen d'Investigation du Col de l'Utérus

per un CIN1, CIN2 ou CIN3 ou encore avec une lésion intra-épithéliale de bas grade ou de haut grade. Ainsi, beaucoup de celles qui ont été hystérectomisées sont retournées chez elles avec probablement un cancer invasif puisque plus de 50 % n'avaient pas eu de FCV et plus de 90 % pas de biopsies cervicales.

La thérapeutique appliquée consistait uniquement chirurgicale ; les patientes étaient soit myomectomisées (24,42 %), soit hystérectomisées (75,58%). Celles qui, en raison des adhérences avaient subi une hystérectomie subtotale étaient de 4,6% (p= 0, 02%). En fait, les trois patientes concernées, étaient des anciennes césariées (Tableau 4).

Il est vrai que les gestes chirurgicaux qui avaient été réalisés étaient en soi corrects, mais il reste à poser le problème des résultats à long terme. Cette préoccupation n'est pas sans importance ; car 21,5% (p= 0, 05) de nos hystérectomisées ont eu un FCV positif mais sans suivi, c'est-à-dire, sans colposcopie ni biopsie cervicale et/ou endométriale. En outre, 47,7% (p= 0, 03) n'ont pas eu des examens d'investigation du col. On sait pourtant que les lésions précancéreuses sont asymptomatiques. De tels examens pourraient influencer la technique chirurgicale qu'il fallait appliquer lors des interven-

tions et ceci pour le bien-être des patientes. La même réflexion vaut aussi et même beaucoup plus grave pour les myomectomisées dont 62% sont opérées sans examen d'investigation du col de l'utérus, c'est-à-dire sans FCV, sans colposcopie ni biopsie. En agissant ainsi, même si ce résultat n'est pas significatif en raison de la taille de l'échantillon, il y a de fortes possibilités que les risques véritables aient été ignorés (Tableau 5). Il faut remarquer aussi que parmi les 21 myomectomies réalisées une seule a été convertie en hystérectomie pour des raisons d'hémorragie postopératoire. Aucune des patientes n'avait apporté les résultats d'histopathologie de la pièce opératoire, alors que ces derniers auraient été d'une grande importance pour le suivi postop.

A côté de tout cela, que prescrivent les normes en matière de dépistage des lésions précancéreuses du col ? Ces normes dictent ce qui suit. Quand un frottis est anormal, il y a deux possibilités :

- 1.Colposcopie d'emblée. Si la colposcopie est satisfaisante, on demande une biopsie dirigée. Dans le cas contraire, une conisation diagnostique doit être pratiquée.
- 2.Si le cervico-utérin de contrôle à 6 mois révèle des anomalies cytologiques, on demande une colposcopie. Si ce FCU ne révèle pas d'ano-

malies cytologiques, 2 frottis cervico-utérins à 12 mois d'intervalle doivent être pratiqués. Si ces derniers révèlent des anomalies cytologiques persistantes, on fait la colposcopie. Si non, on fait une surveillance gynécologique régulière (8).

L'absence de dépistage représente le plus gros facteur de risque du cancer invasif ; cela explique sa plus grande fréquence dans les pays en voie de développement (8). Cette recherche le prouve dans le cas d'Haïti. De plus, Certains auteurs recommandent de faire le premier frottis à l'âge de 20 ans et de le répéter un an plus tard pour éviter les faux négatifs (8).

Conclusion

Ce travail a permis d'évaluer les actions du Service d'OG de l'Hôpital Universitaire la Paix en termes d'investigation des lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les patientes venues en consultation pour fibromes utérins symptomatiques et pour lesquels elles devaient se faire opérer soit par myomectomie ou par hystérectomie. Il a été constaté qu'à plusieurs égards, il y a un risque non négligeable de découvrir des lésions prénéoplasiques et néoplasiques chez les femmes devant être opérées pour fibromes au sein de ce service. Le travail révèle que 47,7 % (p= 0,03) des patientes ayant subi une ablation de l'utérus n'ont pas eu d'investigation cervicale en termes de lésions précancéreuses du col. De plus, 21, 5% (p= 0,05) de nos hystérectomisées ont eu un FCV positif ; et seulement 38% des patientes myomectomisées ont bénéficié d'une investigation du col contre 62% (p= 0,11) sans investigation cervicale à la recherche des lésions précancéreuses. Or cela est important car 4, 6% de ces myomectomisées (p=0,02) ont une hystérectomie subtotale à cause des adhérences liées aux chirurgies antérieures sur le bassin empêchant de totaliser l'hystérectomie devant le risque d'hémorragie extrême. Ce faible pourcentage court le risque de rester avec une

lésion précancéreuse. Or en même temps la population étudiée est exposée à plusieurs facteurs de risques dont l'âge du début des rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels non négligeables et la grande multiparité. De plus, dans un contexte où 100 % des patientes ne font pas examiner leur pièce opératoire après le geste chirurgical, la prévention et le dépistage précoce des lésions néoplasiques et préneoplasiques doivent être une obligation. Devant cet état de fait, les recommandations suivantes sont faites aux différents acteurs du service hospitalo-universitaire et aux instances chargées d'élaborer et d'exécuter les politiques publiques de soins en matière de santé de la femme :

1. Avant d'effectuer une myomectomie ou une hystérectomie, il faut s'assurer d'une bonne évaluation cervicale afin d'identifier et de prendre en charge les lésions précancéreuses du col et aussi orienter les techniques chirurgicales et la surveillance postopératoire.
2. Si le col est le siège de lésions précancéreuses :
 - a) Si la dame ne complète pas encore sa famille, la prise en charge des lésions après myomectomie pourra se faire ; dépendant de l'état clinique de la patiente elle pourra aussi se faire avant (c'est au clinicien de juger).
 - b) Si elle a fini de compléter sa famille, il faudra la préparer psychologiquement à accepter une hystérectomie totale.
 - c) En cas de carcinome in situ versus invasif, après l'hystérectomie totale il faudra toujours une surveillance.
3. Se rappeler toujours que s'agissant d'une femme sexuellement active, le problème n'est pas le myome mais, ce qu'on laisse après une myomectomie ou une hystérectomie.
4. Que toutes les patientes soient couvertes par une assurance maladie. Ainsi, le risque élevé de ne pas trouver le résultat d'histopathologie pour cause économique vue la précarité économique de la popula-

tion de dessertes, pourra-t-il être réduit.

Références bibliographiques

1. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé). 1999. Recommandations – Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, In Journal Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction, Volume 28, Numéro 4, p.315
2. Anonyme. 2009. Editorial : "Prévention du cancer du col en France : frotter plus pour dépister plus ?" In Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction, vol 38, 199-202
3. Anonyme. 2013. Flash Info : Prévention du Cancer du col de l'utérus et des verrues génitales. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, ELSEVIER MASSON. p 297
4. Carcopino, X., Camus, Claire. Halfon, P. 2016. Diagnostic et prise en charge Clinique des infections cervicales à HPV, In La Presse Médicale, ELSEVIER MASSON SAS. P. 717
5. Carcopino, X., Mergui, J.-L., Prendiville, W., Taranger-Charpin, C., Boubli, L. 2011. Traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus : laser, cryothérapie, conisation, résection à l'anse, EMC, ELSEVIER MASSON SAS. P.1
6. Gonthier, C., Heitz D. 2016. Le cancer du col de l'utérus, EMC, Volume 11- Numéro1, Janvier, p.1
7. Kjaer, S. K., Brule, van den A., Bock, J. E., Poll, P. A., Enghol, G., Sherman, M. E. 1996. Human papillomavirus – the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. Int J. Cancer; 65:601-6
8. Lerois, J. L., Boman, F. 2003. Vers un Dépistage optimal des cancers et précancers du col utérin par frottis cervicaux, In Presse Médicale Tome 32, numéro 4, Elsevier Masson SAS, Paris, p.174

9. Munox, N., Bosch, F. X., Sanjose de S., Herrero, R., Castellsague, S. K. V. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. NEngl J Med 348:518-27
10. Rakotomahenina, H., Bonneau, C., Ramanah, R., Rouzier, R., Brun J-L., Riethmuler D. 2016. Epidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus, EMC – Gynécologie volume 11/ numéro 1/, p.1
11. Walboomers, J. M., Jacobs, M. W., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol; 189:12-9.