



Prévalence, incidence, persistance et facteurs associés aux infections à virus du papillome humain chez les travailleuses du sexe en Afrique de l'Ouest

Thèse

Fatoumata Korika Tounkara

Doctorat en épidémiologie
Philosophiæ doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

Prévalence, incidence, persistance et facteurs associés aux infections à virus du papillome humain chez les travailleuses du sexe en Afrique de l'Ouest

Thèse

Fatoumata Korika Tounkara

Doctorat en épidémiologie
Philosophiæ doctor (Ph.D.)

Sous la direction de :

Michel Alary, directeur de recherche

Résumé

Les travailleuses du sexe (TS) constituent une population fortement à risque d'infections sexuellement transmissibles (IST), incluant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus du papillome humain (VPH). À notre connaissance, depuis 2009, aucune étude n'a été réalisée sur l'épidémiologie des IST/VIH chez les TS au Mali. Par ailleurs, nous n'avons aucune connaissance d'étude réalisée sur l'épidémiologie des infections à VPH dans cette population clé au Mali et au Bénin.

Cette thèse avait pour objectifs de : (1) déterminer la prévalence du VIH et des autres IST ainsi que des facteurs associés à ces infections chez les TS à Bamako, Mali; (2) estimer la prévalence du VPH, la distribution de même que les facteurs associés aux infections à VPH à haut risque chez les TS à Bamako, Mali et à Cotonou, Bénin; et (3) estimer les taux d'incidence et de persistance des infections à VPH chez les TS dans les deux pays ainsi que les facteurs qui leur sont associés.

Les objectifs 1 et 2 ont conduit à la réalisation d'études transversales, tandis que l'objectif 3 a nécessité une étude longitudinale d'un an avec trois visites : recrutement initial, visites de suivi à 6 et 12 mois. Les sites d'étude étaient Cotonou (Bénin) et Bamako (Mali). Des variables concernant les caractéristiques sociodémographiques, comportementales et antécédents gynécologiques ont été recueillies. Des statistiques descriptives ont été produites. Des modèles multivariés de régression log-binomiale et de Poisson ont été utilisés pour identifier les facteurs associés aux différentes issues.

Au total 353 TS ont été recrutées au Mali, l'âge moyen était de 26,8 ans. Concernant l'objectif 1, la prévalence du VIH était de 20,4%, et 35,1% des TS avaient au moins une IST. Les facteurs significativement associés à l'infection au VIH étaient l'âge plus avancé (test de tendance, $p < 0,0001$), la durée du travail du sexe ≥ 6 ans, la non-scolarisation ainsi que des infections à gonocoque et à chlamydia ($p < 0,05$). Par ailleurs, le jeune âge (test de tendance, $p = 0,018$), le nombre de clients ≥ 10 au cours des sept derniers jours et l'infection au VIH étaient significativement associés aux autres IST ($p < 0,05$).

Pour ce qui est de l'objectif 2, les données sur le VPH étaient disponibles pour 659 TS (309 au Bénin et 350 au Mali). La prévalence globale du VPH était de 95,5% au Bénin et de 81,4% au Mali. Les trois types de VPH à haut risque les plus prévalents chez les TS au Bénin étaient les VPH-58, VPH-16 et VPH-52; cet ordre au Mali était VPH-16, VPH-51 et VPH-52. Au Bénin, les principaux facteurs associés aux VPH à haut risque étaient la pratique de la douche vaginale et l'infection gonococcique ($p < 0,05$), tandis qu'au Mali, la durée du travail du sexe < 1 an et l'infection à VIH étaient les facteurs prédominants ($p < 0,05$).

En lien avec l'objectif 3, le taux de participation à la visite de 12 mois était de 51,6%, mais 68,6% des participantes ont eu au moins une visite de suivi (51 femmes n'ayant pas participé à la visite de suivi de 6 mois sont revenues à 12 mois). Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés avec VPH-59, VPH-16 et VPH-35 ($\geq 6,3$ cas pour 1000 femmes-mois). Les principaux facteurs associés à l'incidence des infections à VPH à haut risque étaient la durée du travail du sexe ≤ 1 an et l'infection par le VIH ($p < 0,05$). Les taux de persistance à 12 mois les plus élevés ont été observés avec VPH-59, VPH-51/VPH-52 et VPH-35 ($\geq 28,6\%$). Les facteurs de risque de persistance étaient l'âge des TS < 20 ans ou ≥ 50 ans ($p < 0,05$); les infections à VIH ou à chlamydia ainsi que l'infection avec de multiples types de VPH à l'inclusion ($p < 0,05$).

En conclusion, les TS dans ces pays d'Afrique occidentale sont caractérisées par une prévalence élevée des IST/VIH, des taux élevés de prévalence, d'incidence et de persistance du VPH. Ces données impliquent la nécessité de revoir la conception des programmes de prévention des IST/VIH y compris le VPH chez les TS afin de prévenir le cancer du col utérin chez ces dernières et de briser la chaîne de transmission de ces IST vers la population générale de ces pays.

Abstract

Female sex workers (FSWs) represent a high-risk group for sexually transmitted infections (STIs), including the human immunodeficiency virus (HIV), and the human papillomavirus (HPV). To our knowledge, since 2009, no study has been conducted on the epidemiology of HIV/STIs among FSWs in Mali. Also, there are no available data on the epidemiology of HPV infections in this key population in Mali and Benin.

The objectives of this thesis were to (1) assess the prevalence of HIV/STIs and associated factors among FSWs in Bamako, Mali; (2) estimate HPV prevalence, distribution and factors associated with high-risk (HR) HPV infections in FSWs in Bamako (Mali) and Cotonou (Benin), and (3) estimate the incidence and persistence rates of HPV infections in FSWs in the two countries as well as factors related to both incidence and persistence of HR-HPV infections.

Cross sectional studies were conducted for objectives 1 and 2, whereas a longitudinal study with visits at three time points (baseline, follow-up visits at 6 months and at 12 months) were carried out for objective 3. It took place in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali). Sociodemographic, behavioral and gynecological history data were collected. Descriptive statistics were computed. Multivariate log-binomial and Poisson regression models were used to identify factors associated with study outcomes.

Overall, 353 FSWs were recruited in Mali; the mean age was 26.8 years. Concerning objective 1, HIV prevalence was 20.4% and 35.1% of FSWs had at least one STI. Factors significantly associated with HIV were older age (trend test, $p < 0.0001$), sex work duration ≥ 6 years, uneducated status, gonococcal and chlamydial infections ($p < 0.05$). In addition, younger age (trend test, $p = 0.018$), number of clients ≥ 10 during the past week, and HIV infection were significantly associated with other STIs ($p < 0.05$).

Regarding objective 2, HPV data were available for 659 FSWs (309 in Benin and 350 in Mali). The overall HPV prevalence rates were 95.5% in Benin and 81.4% in Mali. The three most common HPV types among FSWs in Benin were HPV58, HPV16, and HPV52; this order was HPV16, HPV51, and HPV52 in Mali. In Benin, the main factors associated with

HR-HPV infections were vaginal douching and gonococcal infection ($p < 0.05$), whereas in Mali, these factors were duration of sex work < 1 year and HIV infection ($p < 0.05$).

Concerning objective 3, the 12-month participation rate was 51.6%, but retention for at least one follow-up visit was 68.6% (51 women not attending the 6-month follow-up visit came back at 12 months). The highest incidence rates of HR-HPV over 12 months occurred with HPV59, HPV16 and HPV35 (≥ 6.3 cases per 1000 women-months). Factors associated with HR-HPV incidence were sex work duration ≤ 1 year and HIV infection ($p < 0.05$). The highest HR-HPV persistence rates were observed for HPV59, HPV51/HPV52 and HPV35 ($\geq 28.6\%$). Risk factors for HR-HPV persistence were age < 20 years or ≥ 50 years ($p < 0.05$); HIV and chlamydial infections as well as infection with multiple HPV types at baseline ($p < 0.05$).

In conclusion, FSWs in these West African countries are characterized by high HIV/STI prevalence, and by high rates of HPV prevalence, incidence and persistence. These data suggest the need to reconsider the conceptual framework of STI/HIV (including HPV) prevention programs aimed at FSWs in order to prevent cervical cancer among them and break the transmission chain of these STIs to the general population.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Table des matières	vi
Liste des Figures	x
Liste des Tableaux.....	xi
Liste des abréviations, sigles, acronymes.....	xii
Remerciements	xvii
Avant-propos	xix
Introduction	1
Chapitre 1 : États des connaissances	3
1.1. Fardeau du cancer du col de l'utérus dans le monde	3
1.1.1. Fardeau du cancer du col de l'utérus en Afrique Subsaharienne	4
1.1.1.1. Fardeau du cancer du col au Bénin	5
1.1.1.2. Fardeau du cancer du col au Mali	5
1.2. Épidémiologie de l'infection à VPH	7
1.2.1. Caractéristique du VPH.....	7
1.2.2. Classification du VPH.....	8
1.2.3. Prévalence du VPH dans le monde	11
1.2.4. Distribution géographique des types de VPH	12
1.2.4.1. Distribution des types de VPH à haut risque dans le monde	12
1.2.4.2. Distribution des types de VPH à haut risque en Afrique Sub-Saharienne ...	14
1.2.5. Facteurs de risque associés à la pathogenèse du VPH	15
1.2.5.1. Facteurs comportementaux	16
1.2.5.2. Facteurs exogènes ou environnementaux.....	23
1.2.5.3. Facteurs liés à l'hôte.....	27
1.2.6. Histoire naturelle de l'infection à VPH.....	29
1.2.6.1. Mode de transmission et d'acquisition du VPH.....	29
1.2.6.2. Élimination et persistance de l'infection par le VPH.....	31
1.2.6.3. Intégration du génome du VPH.....	34

1.2.6.4. Évolution de l'infection à VPH.....	36
1.2.7. Prévention du cancer du col utérin.....	39
1.2.7.1. Prévention primaire.....	39
1.2.7.2. Prévention secondaire.....	40
1.3. Épidémiologie de l'infection à VPH et du VIH chez les travailleuses du sexe.....	49
1.3.1. Contexte du travail du sexe.....	49
1.3.2. Infection à VPH chez les TS.....	50
1.3.2.1. Prévalence et incidence des infections à VPH chez les TS.....	50
1.3.2.2. Distribution des types de VPH à haut risque chez les TS.....	51
1.3.2.3. Facteurs de risque des infections à VPH chez les TS.....	53
1.3.2.4. Anomalies cervicales associées à l'infection à VPH chez les TS.....	58
1.3.3. Prévention du cancer du col de l'utérus chez les TS.....	59
1.3.3.1. Prévention primaire chez les TS.....	59
1.3.3.2. Prévention secondaire chez les TS.....	60
1.3.4. Infection à VIH chez les TS.....	61
1.3.4.1. Prévalence du VIH chez les TS.....	61
1.3.4.2. Facteurs de risque du VIH chez les TS.....	62
1.3.4.3. Prévention de l'infection à VIH chez les TS.....	62
1.4. Pertinence de l'étude.....	63
Chapitre 2 : Objectifs.....	67
Chapitre 3 : Méthodologie.....	68
3.1. Devis de l'étude.....	68
3.2. Planification des activités.....	68
3.3. Population d'étude et recrutement des participantes.....	69
3.3.1. Critères d'inclusion.....	69
3.3.2. Critères d'exclusion.....	70
3.4. Collecte des données.....	70
3.4.1. Données sociodémographiques, comportementales et médicales.....	70
3.4.2. Dépistage du cancer du col de l'utérus.....	70
3.4.4. Tests de laboratoire.....	72
3.5. Stratégies mises en place pour la rétention des participantes.....	74

3.6. Analyse statistique	75
3.7. Considérations éthiques	77
Chapitre 4 : Prevalence and Factors Associated with HIV and Sexually Transmitted Infections among Female Sex Workers in Bamako, Mali	
4.1. Résumé	79
4.2. Abstract.....	80
4.3. Background.....	81
4.4. Methods	82
4.5. Results	85
4.6. Discussion.....	86
4.7. Conclusion.....	90
4.8. Acknowledgments	90
4.9. Sources of funding.....	91
4.10. Author's contributions	91
Chapitre 5 : Human Papillomavirus Genotype Distribution and Factors Associated Among Female Sex Workers in West Africa.....	
5.1. Résumé	101
5.2. Abstract.....	102
5.3. Introduction	103
5.4. Materials and methods.....	104
5.5. Results	108
5.6. Discussion.....	110
5.7. Conclusion.....	113
5.8. Acknowledgments	113
5.9. Sources of funding.....	114
5.10. Competing interests	114
5.11. Author's contributions	114
Chapitre 6 : Type-Specific Incidence, Persistence and Factors Associated with Human Papillomavirus Infection among Female Sex workers in Benin and Mali, West Africa ...	
6.1. Résumé	126
6.2. Abstract	127
6.3. Introduction	128

6.4. Methods.....	129
6.5. Results	133
6.6. Discussion	134
Chapitre 7 : Discussion générale et perspectives	158
Conclusion.....	169
Références bibliographies	170
Annexes.....	193

Liste des Figures

Figure 1.1 : Carte mondiale sur l'incidence des cancers les plus fréquents chez les femmes.	3
Figure 1.2 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du col de l'utérus standardisés sur l'âge.	6
Figure 1.3 : Classification des VPH et des papillomavirus animaux.	9
Figure 1.4: Prévalence de l'infection à VPH selon l'âge	12
Figure 1.5 : Prévalence des types de VPH à haut risque.	13
Figure 1.6 : Distribution des types VPH à haut risque dans cinq pays d'Afrique Occidentale.	15
Figure 1.7: Risque cumulé d'infection à VPH après le 1 ^{er} rapport.	17
Figure 1.8 : Mécanisme biologique de la coinfection de l'infection à chlamydia et le VPH	24
Figure 1.9 : Transmission et facteurs affectant la dynamique de transmission du VPH.	31
Figure 1.10 : Temps moyen d'élimination, persistance et progression de l'infection à VPH.	32
Figure 1.11 : Histoire naturelle de l'infection au virus du papillome humain.	38
Figure 1.12 : Distribution des types de VPH à haut risque chez les TS.	52
Figure 6.1. Type specific incidence rates of Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	143
Figure 7.1 : Algorithme de prise en charge des anomalies cervicales selon les pays.	222

Liste des Tableaux

Tableau 1-1 : Protéines du VPH et leurs fonctions.	7
Tableau 1-2 : Classification épidémiologique des types du VPH.	10
Tableau 1-3 : Manifestations cliniques des principaux types de VPH muqueux.	10
Tableau 1-4 : Méta-analyse sur la prévalence du VPH dans le monde.	11
Tableau 1-5: Différents tests de PCR pour la détection d'ADN de VPH	46
Tableau 1-6 : Fardeau mondiale du VIH chez les TS entre 2006 et 2017.	62
Table 4-1. Demographic and sex work characteristics of 353 female sex workers in Bamako, Mali.	92
Table 4-2. Prevalence of sexually transmitted, bacterial and HIV infections among 353 female sex workers in Bamako, Mali.	94
Table 4-3. Risk factors associated with HIV infection among 353 female sex workers in Bamako, Mali	95
Table 4-4. Risk factors associated with sexually transmitted infections (STI) ^s among 353 female sex workers in Mali	98
Table 5-1. Sociodemographic, reproductive, sex works and biological characteristics among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	115
Table 5-2. HPV Genotype distribution among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	117
Table 5-3. Multiple HPV infections detected among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	119
Table 5-4. Risk Factors associated with HR-HPV infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	122
Table 6-1. Baseline characteristics of female sex workers participating in the Human Papillomavirus study in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	140
Table 6-2. Baseline risk factors associated with incident cervical high-risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	145
Table 6-3. Type-specific persistence of high-risk, probable high-risk or low-risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	147
Table 6-4. Baseline characteristics associated with 6 or 12-month type specific persistence of high-risk Human Papillomavirus among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	150
Table S6-5. Complete model of baseline risk factors associated with incident cervical high- risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou.	152
Table S6-6. Full model of Baseline characteristics associated with 6 or 12-month type specific persistence of high-risk Human Papillomavirus among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	154
Table S6-7. Type specific incidence rates of Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).	156
Tableau 7-1 : Classification du système Bethesda 2014	193
Tableau 7-2 : Stratégie de recherche pour la revue de la littérature.	195

Liste des abréviations, sigles, acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASS	Afrique subsaharienne
CCU	Cancer du col de l'utérus
CD4	Lymphocytes T CD4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CHUMEL	Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIS	Carcinome in situ
CNERS	Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé du Bénin
CO	Contraceptifs oraux
DIST	Dispensaire IST
FA	Fraction attribuable
FDA	Food and Drug Administration
FRQS	Fonds de Recherche du Québec - Santé
Fonds Mondial	Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme
FSW	Female sex worker
FUTURE	Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease
HIV	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio
HPV	Human papillomavirus
HSH	Hommes ayant des rapports sexuels avec hommes
IC	Intervalle de confiance
ICESCC	International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer
IDH	Indice de développement humain

IL	Interleukine
IPCW	Inverse probability of censoring weighting
IRSC	Instituts de recherche en santé au Canada
IST	Infection sexuellement transmissible
IVA	Inspection visuelle après application d'acide acétique
IVL	Inspection visuelle au lugol fort
LCR	Long control region
LIEBG	Lésions intraépithéliale de bas grade
LIEHG	Lésions intraépithéliale de haut grade
M6	6-month follow-up visit
M12	12-month follow-up visit
OMS	Organisation Mondiale de Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
Pap test	Test de Papanicolaou
PCR	Polymerase Chain Reaction
PBS	Phosphate-Buffered Saline
PE	Pair-éducatrice
pRB	Protéine du Rétinoblastome
PSA	Prostate-specific antigen
PSI-Mali	Population services international-Mali
RAD	Résection à l'anse diathermique
RC	Rapport de cote
RPR	Rapid Plasma Reagin
RR	Risque Relatif
SDA	Strand Displacement Amplification
SD	Standard deviation
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
STI	Sexually transmitted infection
Tat	Trans-Activator of Transcription
TLR9	Toll-like receptor

TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
TS	Travailleuses du Sexe
UBBM	Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire au Bénin
UCRC	Centre Universitaire de Recherche Clinique au Mali
UDI	Utilisateurs de drogues injectables
USAID	U.S. Agency for International Development
VB	Vaginose bactérienne
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHS	Virus Herpès Simplex
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VPH	Virus du papillome humain

*< Je dédie cette thèse à mon défunt père
Seydou Tounkara disparu trop tôt >*

Mon papa chéri! Ce travail est le fruit de tes efforts financiers, affectueux, spirituels... Vous vouliez faire de moi, une femme instruite, indépendante et épanouie. Ces vœux sont! Dors en paix Papa.

Mon Papa adoré, tu m'as appris l'amour de Dieu, l'amour familial, le respect d'autrui, le sens de l'honneur, le courage et la persévérance. Tu me disais toujours qu'on meurt avec deux choses, à savoir la connaissance acquise et notre dernier repas. Tu disais aussi de ne jamais prendre quelque chose pour acquis, car on peut tout perdre brutalement.

À peine 18 ans, j'ai quitté mon pays pour aller étudier à l'extérieur. J'étais encore jeune dans un pays fort différent du nôtre. Cependant, du fait de tes enseignements, l'adaptation a été facile, car toujours guidé par l'objectif final, le diplôme supérieur. Ça y est, je suis rendue au sommet de la pyramide universitaire.

Papa, le jour de ton décès brutal, tu m'as laissé dans une solitude bouleversante. Ce jour-là, la douleur ressentie était la pire douleur au monde que je ne souhaite à personne. Ce jour-là, j'ai décidé de me battre encore plus fort pour ma réussite universitaire, pour notre honneur. Ce jour-là, j'ai prié, beaucoup prié, et je prie encore. Car, ce jour-là, je réalisais encore plus que jamais la valeur du repère que tu étais et demeurera, du meilleur ami qui m'assistait, du conseiller spirituel et moral que tu incarnes.

J'aurais tellement aimé te voir à mes côtés en ce jour tant attendu. Mais, hélas, Dieu en a décidé autrement. Tu es physiquement loin de moi, mais tu es et tu seras toujours présent dans mon esprit pour me guider à prendre des bonnes décisions dans la vie.

Aujourd'hui, c'est avec le cœur plein de tristesse, de douleur, de joie, de fierté et d'amour, que je te dédie cette thèse de doctorat en épidémiologie.

Repos éternel à Toi!

Ta fille qui t'aime!

Remerciements

Au Dr. Michel Alary, mon directeur de recherche, professeur à l'Université Laval, directeur de l'Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé du Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval, que j'ai eu la chance d'approcher en fin 2009 après ma maîtrise en biochimie. Dans ce centre où le travail d'équipe est la norme, j'ai appris à aimer l'épidémiologie dans le cadre de la santé internationale qui concernait les pays en développement dont je suis issue. Avec la bonne organisation du travail, j'ai acquis des compétences dans le domaine en épidémiologie, mais également dans le domaine du travail d'équipe in situ et à distance. Au-delà de l'aspect d'encadrement technique, j'ai apprécié l'ambiance quasi-fraternelle qui a caractérisé l'ensemble des membres de l'équipe et par-dessus tout le directeur; situation qui a favorisé un apprentissage facile. Michel, Merci pour tout!

À l'ensemble des professeurs, assistants de recherche et à mes collègues du département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval et du Centre de recherche du CHU de Québec – Université Laval. Vous avez contribué à bâtir une partie importante de ma petite personne. Toute ma reconnaissance!

À Johanne Leroux et à Christian Lafrance. Vos soutiens ont été inestimables aux différentes étapes de ce projet. Soyez-en remerciés.

À ma famille : Ma Mère Chérie Djénébou Diarra, Mon Adoré Père Seydou Tounkara, ma fille Madina-Khadidja Tall expression charnelle de Mon Amour Filial, mes grandes sœurs Mariam, Fatoumata dite Tanti, Fatoumata dite Poupette; mes grands frères, Mohamoud dit tonton, Mohamoud dit Papus, Ismaïl dit Joe, Ousmane mon petit frère et « Benjamin Jumeau ». Nous sommes tout simplement UN (1), le sang de Papa. Je vous adore!

À mes mamans et papas adoptifs, Dr. Mamadou Lamine Doumbia, Lise et Denis Bellefeuille, Louise Lefebvre, Brenda Randolph. Chez nous, nous disons que Papa et Maman ne qualifient pas seulement les géniteurs. Vous avez tout simplement été Papa et Maman pour moi. Reconnaissances éternelles!

À mes amis M. Bahiry Traoré, N'Deye Sarr, Marie-Joëlle Cossi et José Massoudbodji. Merci pour vos soutiens et encouragements!

À une amie particulière/sœur, son mari et son beau-frère, Germaine Soucko, Dr. Mamadou Tékété et Mamadou Lamine Tékété. Merci pour votre accueil et soutien!

Au personnel du laboratoire ALDI particulièrement le Dr. Aboubakre Tékété, Tidiani Tall et Dr. Amadou Diawara. Merci pour votre soutien et tous les efforts fournis pour l'analyse des échantillons.

Au Pr. Téguté, gynécologue responsable de l'étude au Mali. Merci pour toutes heures passées dans les maisons closes pour la sensibilisation des TS. Merci également d'avoir passé plusieurs heures à me former et à corriger mes articles et ma thèse.

À tous les organismes subventionnaires notamment l'Université Laval pour la bourse de recrutement au doctorat « Pierre J. Durand (1 an) », la fondation de la famille Choquette pour la bourse de mobilité (1 an), la compagnie GSK pour la bourse de voyage pour assister au congrès HPV, le FRQS pour la bourse de formation au doctorat (3 ans) et le Dr. Alary pour les suppléments de bourse à travers les fonds des IRSC (4 ans). Sans vous, ce travail n'aurait tout simplement pu avoir lieu. Il est aussi le vôtre.

À l'ensemble des organisations et personnes impliquées dans l'étude au Bénin et au Mali. Votre contribution, sans laquelle nous n'aurions pas pu générer ces données pour une population aussi particulière que les TS, a tout simplement été inestimable. Sincères remerciements!

Avant-propos

Le présent projet de thèse fait suite à notre enquête d'état des lieux des interventions de prévention du VIH/sida que nous avons réalisée en mai 2016 au Mali et au Bénin. Les priorités de recherche dégagées lors de ces enquêtes nous ont permis de co-construire avec l'ensemble des parties prenantes (incluant les bénéficiaires) les études présentées dans cette thèse.

Cette thèse vise à évaluer d'une part, l'épidémiologie des infections au virus du papillome humain (VPH) chez les travailleuses du sexe (TS) à Cotonou, Bénin, et à Bamako, Mali; et d'autre part l'épidémiologie de l'infection à VIH chez les TS au Mali seulement. Par souci de simplicité, ce dernier objectif n'apparaît pas dans le titre de la thèse.

La thèse comporte 7 chapitres, en plus d'une introduction générale et d'une conclusion. Dans le chapitre 1, nous présentons une revue approfondie de la littérature sur l'épidémiologie de l'infection à VPH dans la population générale et chez les TS. Un bref aperçu sur l'épidémiologie du VIH est également présenté. Au chapitre 2, nous présentons les objectifs principaux et les objectifs spécifiques de la thèse. Nous développons, plus en profondeur dans le chapitre 3, les méthodes utilisées pour la collecte des données de même que les analyses statistiques réalisées. Les chapitres 4 à 6 présentent chacun un des trois articles inclus dans la thèse et soumis pour publication dans les revues scientifiques avec révision par les pairs. Enfin, dans le chapitre 7, nous présentons une discussion générale et les perspectives de l'étude.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai eu l'opportunité d'être sur le terrain au Mali. Avant le début du projet, de mai 2016 à juillet 2016, nous avons réalisé des enquêtes d'état des lieux auprès de l'ensemble des parties prenantes impliquées dans la lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles (IST) chez les TS au Mali et au Bénin. J'étais principalement impliquée dans la partie réalisée au Mali où j'ai eu l'opportunité de contribuer significativement à la rédaction du protocole de recherche et la réalisation des enquêtes sur le terrain. J'ai aminé d'une part des entrevues individuelles avec les principaux bailleurs de fonds des activités de prévention du VIH (USAID, CDC, ONUSIDA, PSI-Mali, Fonds Mondial, etc.) et d'autre part, des focus groups avec les TS, les gérants des bars, etc. J'ai été

responsable de l'analyse et de l'interprétation des données de même que la rédaction du rapport de cette enquête. Par ailleurs, durant la même période, j'ai effectué un court séjour d'une semaine au Bénin au cours duquel j'ai participé à l'atelier de restitution de l'enquête d'état des lieux. J'ai aussi visité quelques sites de prostitution notamment les maisons closes, les bars, la rue, etc. Ce séjour avait pour but d'approfondir mes connaissances sur le contexte de la prostitution au Bénin.

En juillet 2017, j'ai effectué un deuxième séjour au Mali pour la mise en œuvre de l'étude, et ce, pour toute la durée de l'étude. Dans ce cadre, j'ai participé de façon significative à la rédaction du protocole de recherche et à la préparation des documents requis pour l'approbation du projet auprès du comité d'éthique de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako. Avant le début des activités, j'ai suivi une formation, d'une durée de sept jours, animée par le gynécologue responsable du projet, le Pr. Ibrahima Téguté et son équipe composée d'un gynécologue et d'un professeur d'anatomie pathologie. Cette formation a été faite en deux étapes : (1) deux jours de formation théorique sur l'épidémiologie du cancer du col utérin (CCU), les différentes méthodes de dépistage du CCU ainsi que les méthodes de prélèvement cytologique, et (2) cinq jours de formation pratique au CHU Gabriel Touré sur le dépistage du CCU utilisant les méthodes d'inspection visuelle. Ensuite, j'ai été responsable de la formation des enquêteurs de même que celle des pairs-éducatrices des trois organisations non gouvernementales (ONGs) participantes à l'étude. J'ai aussi été responsable de la formation du personnel de la clinique d'ARCAD – SIDA (médecins, pharmacien et technicien de laboratoire) afin de les familiariser avec les outils de collecte de données. J'ai également effectué plusieurs formations de recyclage durant toute la période de l'étude. J'étais aussi responsable du counseling avant test des participantes, lequel était effectué, soit sous forme d'entretien individuel avec la TS, soit sous forme de causerie éducative avec un petit groupe de 10 TS. J'ai également réalisé plusieurs causeries éducatives avec le Pr Téguté sur le CCU et le VPH dans les maisons closes, les bars, les hôtels, etc. J'étais aussi chargée de récupérer les résultats au laboratoire ALGI (tests de gonorrhée et chlamydia) et au laboratoire d'anatomie-pathologie du CHU de Point G (test de la cytologie).

Par ailleurs, j'ai aussi suivi une formation de cinq jours sur le génotypage du VPH par la technique Linear Array au laboratoire du Dr. Coutlée du CRCHU de Montréal (avril 2018).

Au Mali seulement, toutes les fiches d'enquête et médicales étaient préalablement vérifiées et validées par moi-même avant la saisie des données. Enfin, j'ai participé de façon significative au nettoyage des bases de données des deux pays.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons opté pour un format avec insertion d'articles. Ainsi, trois articles scientifiques dont je suis première auteure sont inclus. Mon directeur de recherche, le Dr. Michel Alary, est dernier auteur sur tous les articles et agit à titre de chercheur principal.

Le premier article intitulé « Prevalence and Factors Associated with HIV and Sexually Transmitted Infections among Female Sex Workers in Bamako, Mali » a été publié dans la revue *Sexually Transmitted Diseases* (2020, Volume 47, Issue 10, Pages 679 – 685). Cette étude n'a pas été présentée à l'examen de protocole. C'est après une analyse approfondie de nos données d'état des lieux que nous avons remarqué un manque de données à jour sur l'épidémiologie du VIH chez les TS depuis 2009 d'où l'idée du présent article. Toutes les données requises pour le présent article étaient collectées lors de l'étude du VPH. Dans le cadre de ce travail, j'ai participé de façon significative à la conception de cette étude, aux collectes de données sur le terrain au Mali et à la gestion des données. J'ai effectué les analyses statistiques, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Les coauteurs de cet article sont : Ibrahima Téguté, Fernand A. Guédou, Bintou Keita, et Michel Alary. Cet article est présenté au chapitre 4.

Le deuxième article intitulé « Human Papillomavirus Genotype Distribution and Factors Associated Among Female Sex Workers in West Africa » a été publié dans la revue *PloS One* (2020, volume 15, Issue 11, Page e0242711). J'ai participé de façon significative à la conception de cette étude, aux collectes de données sur le terrain (pour le volet Mali seulement) et à la gestion des données. J'ai effectué les analyses statistiques de même que leur interprétation et j'ai rédigé le manuscrit. Les coauteurs sont : Ibrahima Téguté, Fernand A. Guédou, Ella Goma-Matsétsé, Amadou Koné, Luc Béhanzin, Sidy Traoré, Marlène Aza-

Gnandji, Bintou Dembélé Keita, Julie Guenoun, François Coutlée, Michel Alary. Cet article est présenté au chapitre 5.

Le troisième article intitulé « Type-Specific Incidence, Persistence and Factors Associated with Human Papillomavirus Infection among Female Sex workers in Benin and Mali, West Africa » a été soumis à la revue *International Journal of Infectious Diseases* le 24 novembre 2020. J'ai participé de façon significative à la conception de cette étude, aux collectes de données sur le terrain (pour le volet Mali seulement) et à la gestion des données. J'ai effectué les analyses statistiques de même que leur interprétation et j'ai rédigé le manuscrit. Les coauteurs sont : Ibrahima Tégouété, Fernand A. Guédou, Denis Talbot, Cheick B Traoré, Luc Béhanzin, Sidy Traoré, Ella Goma-Matsétsé, Marlène Aza-Gnandji, Bintou Keita, Julie Guenoun, François Coutlée, Michel Alary. Cet article est présenté au chapitre 6.

Par ailleurs, les résultats de l'étude ont été présentés sous forme de présentation par affiche à deux conférences internationales.

A. STI&HIV World Congress, du 14 – 17 juillet 2019 à Vancouver.

1. **Tounkara FK**, Tégouété I, Guédou FA, Dembele B, Alary M. Epidemiology of abnormal cervical cytology in female sex workers in Mali, West Africa. *Sex Transm Infect.* 2019; (Suppl 1): A1–A37.
2. Tégouété I, **Tounkara FK**, Guédou FA, Dembele B, Alary M. Abnormal cervical screening test and sexually transmitted infections in west Africa's female sex workers. *Sex Transm Infect.* 2019; (Suppl 1): A1–A376.
3. Guédou FA, Béhanzin L, Goma-Matsétsé E, Aza-Gnandji M, Geraldo N, **Tounkara FK**, Guenoun J, Coutlée F, Hounkpatin B, Alary M. Prevalence and type-specific distribution of oncogenic human papillomavirus among female sex workers in Cotonou, West Africa. *Sex Transm Infect.* 2019; (Suppl 1): A1–A376.

B. The 33rd International Papillomavirus Conference, du 20 au 24 juillet 2020, Virtuel.

4. **Toukara FK**, Guedou F, Goma-Matsétsé E, Aza-gnandji M, Geraldo N, Coutlée F, Hounkpatin B, Alary M. Genotype distribution and risk factors for human papillomavirus infections among female sex workers in Benin, west Africa.
5. **Toukara FK**, Koné A, Traoré S, Traoré CB, Tégouété I, Guédou F, Coutlée F, Dembélé B, Alary M. Human papillomavirus infection prevalence, genotype distribution and risk factors in female sex workers in Bamako, Mali.
6. **Toukara FK**, Traoré S, Traoré CB, Koné A, Tégouété I, Guédou F, Coutlée F, Dembélé B, Alary M. Squamous intraepithelial lesions and risk factors associated among female sex workers in Bamako, Mali.

Introduction

L'infection par le virus du papillome humain (VPH) est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus répandue dans le monde. Plus de 80% des femmes sexuellement actives dans la population générale sont susceptibles d'être infectées par un ou plusieurs VPH au cours de leur vie.^{1,2}

Les infections à VPH sont bien établies comme étant le facteur nécessaire pour le développement du cancer du col de l'utérus (CCU).^{1,3} Une infection persistante par un des types de VPH à haut risque est une cause nécessaire mais non suffisante dans la survenue du CCU. Les cofacteurs comportementaux (ex : précocité des rapports sexuels, nombre élevé de partenaires sexuels au cours de la vie, etc.) jouent un rôle majeur dans l'acquisition du VPH,⁴⁻⁷ tandis que les facteurs exogènes comme les autres IST jouent un rôle important dans l'acquisition et la persistance de l'infection à VPH.^{8,9} Enfin, le VIH joue un rôle important dans le CCU en favorisant non seulement l'acquisition du VPH, mais en changeant également l'histoire naturelle de l'infection à VPH en favorisant sa persistance et sa progression vers le cancer.^{10,11}

Depuis plusieurs décennies, les travailleuses du sexe (TS) constituent un groupe particulièrement à risque accru de contracter les IST incluant le VPH et le VIH.¹²⁻¹⁵ Plusieurs auteurs rapportent une prévalence élevée de VPH chez les TS.¹⁶⁻²⁰ Conséquemment, elles peuvent constituer le réservoir de transmission des IST, notamment le VPH, vers la population générale à travers leurs clients. De plus, à cause de la prévalence élevée des autres IST chez les TS, la probabilité d'infection persistante à VPH peut également être élevée. Malgré ces constats, à notre connaissance aucune donnée n'existe sur l'épidémiologie du VPH chez les TS au Bénin et au Mali (deux pays d'Afrique occidentale). En outre, depuis 2009, il n'existe pas de données à jour sur l'épidémiologie du VIH/IST chez les TS au Mali. Il est évident que, pour développer des programmes adéquats de prévention du CCU de même que le VIH/IST auprès des TS de ces pays, il est essentiel de produire des données actualisées permettant de dresser un profil détaillé de l'ampleur des infections à VPH, VIH et IST. Des informations détaillées sur les potentiels facteurs de risque sont aussi nécessaires. C'est dans cette logique que s'inscrit le présent projet de doctorat qui avait pour objectif principal de

caractériser l'épidémiologie du VPH chez les TS au Bénin et au Mali d'une part, et d'autre part, de caractériser l'épidémiologie du VIH/IST chez les TS au Mali.

Chapitre 1 : États des connaissances

1.1. Fardeau du cancer du col de l'utérus dans le monde

En 2018, 569 847 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (CCU) et 311 365 décès dus à ce cancer ont été enregistrés à l'échelle mondiale.²¹ Le CCU est le quatrième cancer chez les femmes dans le monde.²¹ Cependant, il occupe le deuxième rang en termes d'incidence et de mortalité derrière le cancer du sein dans les pays avec un faible indice de développement humain (IDH). Aussi, reste-t-il le premier cancer de la femme dans 28 pays et la principale cause de décès par cancer dans 42 pays, dont la grande majorité se trouve en Afrique subsaharienne (ASS) et en Asie du Sud-Est (Figure 1.1).²¹ Conséquemment, environ 85% du fardeau mondial du CCU est porté par les pays à faible/moyen revenu avec des ressources très limitées pour traiter la maladie.²¹ Les taux d'incidence et de mortalité régionaux les plus élevés sont observés en ASS, notamment dans ses parties australe (où le Eswatini a le taux d'incidence le plus élevé), orientale (où le Malawi et le Zimbabwe présentent les taux de mortalité les plus élevés) et occidentale (avec la Guinée, le Burkina Faso et le Mali qui présentent les indicateurs les plus préoccupants).

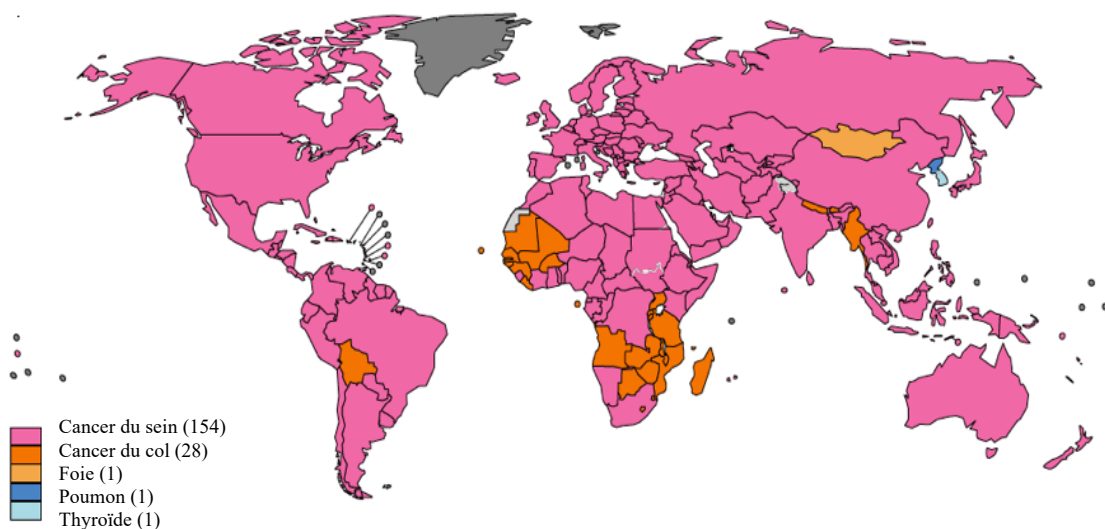


Figure 1.1 : Carte mondiale sur l'incidence des cancers les plus fréquents chez les femmes.

Adaptée à partir des travaux de Bray F *et al.*²¹

1.1.1. Fardeau du cancer du col de l'utérus en Afrique Subsaharienne

Le CCU est une cause majeure de morbidité et de mortalité en ASS où la charge des maladies non transmissibles augmente en raison de l'amélioration de la prévention des maladies transmissibles et en raison de l'amélioration de l'espérance de vie de la population.²² Les dernières données du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) indiquent qu'il y a eu 111 632 nouveaux cas de CCU en 2018 dans cette région (comparés à 168 690 cas de cancer du sein; le cancer féminin le plus fréquent en ASS).²³ La variation géographique est toutefois considérable et le CCU reste encore plus répandu que le cancer du sein dans plusieurs pays d'ASS.²¹

Par ailleurs, les données par pays sur les tendances temporelles sont très limitées en ASS. Là où de telles données sont disponibles, il a été rapporté que le fardeau du CCU est en augmentation en ASS. Par d'exemple, en Ouganda, la prévalence du CCU a augmenté de 1,8% par an au cours des deux décennies précédentes, jusqu'en 2018.²⁴ Ainsi, le taux d'incidence annuel brut en Ouganda est passé de 80 cas pour 100 000 femmes en 1993 à plus de 180 cas pour 100 000 femmes chez les femmes âgées de 45 ans et plus.²³ Dans toutes les régions d'ASS, les taux d'incidence standardisés selon l'âge augmentent entre l'âge de 40 et 44 ans et atteignent un pic entre l'âge de 55 et 65 ans avec un taux légèrement supérieur à 100 cas pour 100 000 femmes. Ce tableau est différent de celui des pays à revenu élevé où le pic d'incidence se situe entre 40 et 44 ans à un taux d'environ 20 cas pour 100 000 femmes.²⁵ Ces différences de taux d'incidence peuvent être expliquées en partie par l'effet du dépistage du CCU et des programmes de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) dans ces pays.²⁶ En effet, le CCU est généralement précédé d'une longue phase préclinique de modifications précancéreuses qui peuvent être détectées par le dépistage avant leur progression vers une maladie invasive, permettant une intervention et un traitement précoces.³ Dans les pays à revenu élevé, le dépistage par cytologie, aussi appelé test de Papanicolaou (Pap test), a été la pierre angulaire de la prévention du CCU depuis les années 1940.²⁷ Ainsi, il a été observé une réduction de 80% des cas de CCU dans les pays où des programmes nationaux de dépistage basés sur la cytologie sont en place.^{27,28} Malheureusement, ces programmes de dépistage sont quasiment inexistant dans la plupart des pays d'ASS, du fait de contraintes financières, logistiques et socioculturelles associées à

leurs mises en œuvre.²⁹ Les quelques rares programmes de dépistage du CCU dans cette partie du monde ont généralement une couverture très faible.^{29,30}

1.1.1.1. Fardeau du cancer du col au Bénin

Au Bénin comme ailleurs en ASS, le CCU est un problème majeur de santé publique. Le nombre annuel de nouveaux cas rapportés en 2018 était estimé à 783 et le CCU était le 2^e cancer le plus fréquent chez les femmes béninoises âgées de 15 à 44 ans. Durant la même année, le nombre de décès dus au CCU était de 652, faisant du CCU la 2^e cause de décès par cancer féminin au Bénin.³¹ D'autres études réalisées au Bénin ont rapporté des données similaires. En effet, une étude rétrospective sur les cancers gynécologiques et mammaires conduite dans deux hôpitaux nationaux au Bénin (1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2008), a répertorié 210 cas de cancer. Le CCU arrivait en 2^e position avec une fréquence de 26,7% après celui des seins, 44,3%. La majorité de ces cas (65%) étaient diagnostiqués aux stades avancés (stade III ou IV); et le taux de survie à 5 ans était estimé à 42%.³² Tout comme dans les autres pays d'ASS, ces taux élevés d'incidence et de mortalité pourraient s'expliquer en partie par le manque de programme de dépistage efficient.

1.1.1.2. Fardeau du cancer du col au Mali

Le CCU est le cancer le plus fréquent chez les femmes au Mali et la principale cause de décès par cancer chez les maliennes. Le nombre annuel de nouveaux cas rapportés en 2018 était de 2206. Le nombre de décès rapporté durant la même année était de 1704 décès; cependant, ce nombre pourrait en réalité être supérieur à celui rapporté, car de nombreux résidents du Mali n'ont pas les moyens de payer des soins médicaux (78% de la population gagnait moins de 3,20 USD par jour en 2011); ces personnes ne sont pas souvent répertoriées dans les bases de données.³³ Avec un taux incidence standardisé selon l'âge de 43,9 par 100 000 femmes et un taux de mortalité standardisé selon l'âge de 36,2 par 100 000 femmes (Figure 1.2), le Mali est le 3^e pays ayant des taux d'incidence et de mortalité par CCU les plus élevés parmi les pays d'Afrique Occidentale.³⁴ Ces taux élevés sont dus en partie par l'accessibilité limitée au dépistage du CCU. Selon les enquêtes auprès des ménages réalisées par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), seules 4,8% des femmes maliennes ont déjà été dépistées pour le CCU.³⁵ Une autre enquête réalisée au Mali dans un hôpital de 3^e référence a montré que seulement 20% des femmes interviewées avaient déjà bénéficié d'un examen gynécologique

(examens de l'abdomen, de la vulve, du vagin, du col, et toucher vaginal) au cours de leur vie, ce qui suggère un manque de dépistage des maladies gynécologiques auprès de ces femmes.³⁶

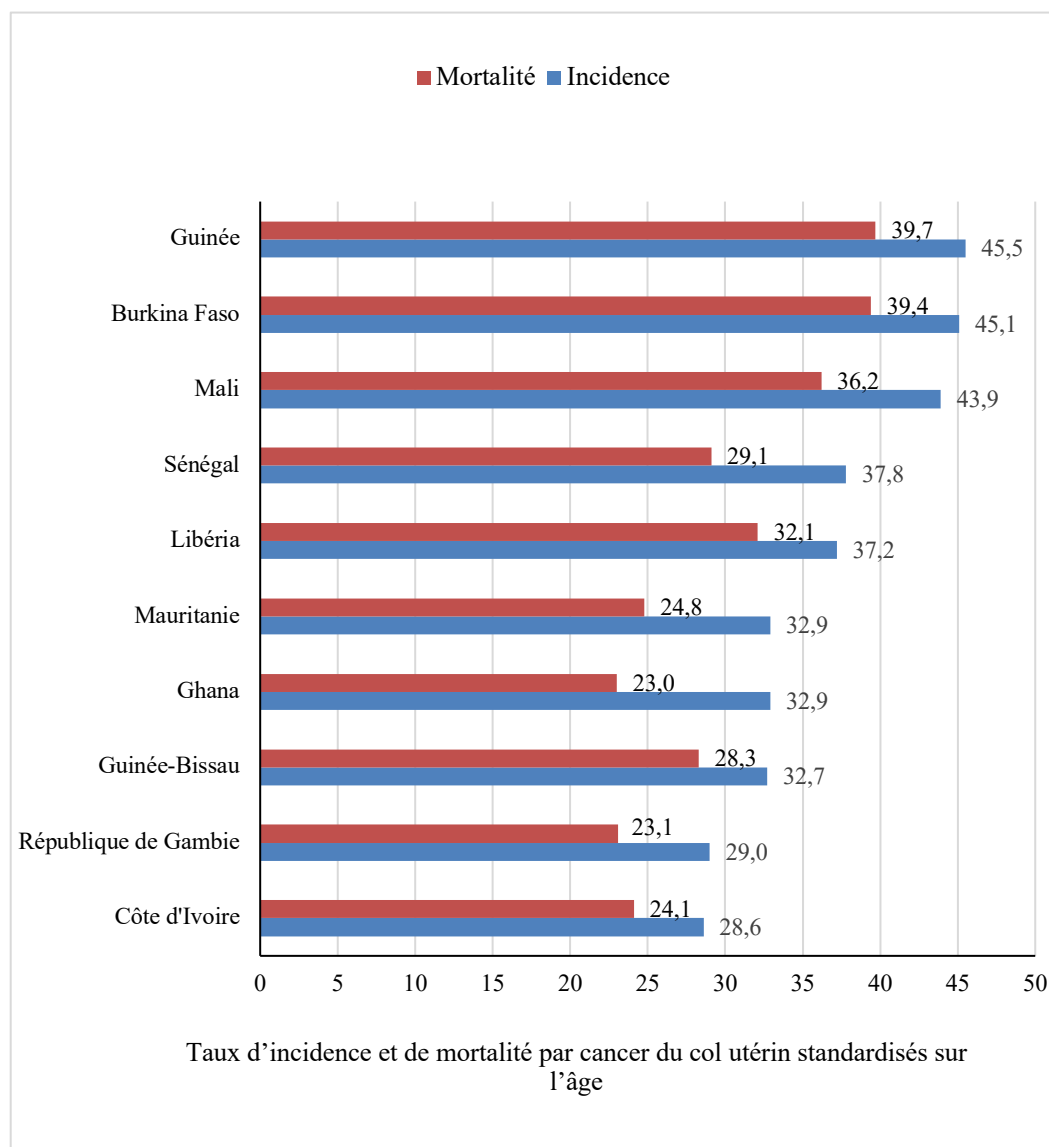


Figure 1.2 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du col de l'utérus standardisés sur l'âge.

Cette figure représente les dix pays d'Afrique occidentale ayant les taux d'incidence et de mortalité par CCU standardisés sur l'âge les plus élevés.

Adaptée à partir des données de GLOBOCAN 2018.²³

1.2. Épidémiologie de l'infection à VPH

1.2.1. Caractéristique du VPH

Le VPH est un virus relativement petit, non enveloppé¹, qui contient un génome d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin, associé à des protéines de type histone et protégé par une capsid de symétrie icosaédrique, laquelle est formée de deux types de protéines.³⁷ Le génome du VPH contient environ 8 000 paires de bases et héberge en moyenne huit phases ouvertes de lecture, divisées en trois régions. La première est la région de contrôle longue (LCR : *long control region* pour les Anglo-Saxons), laquelle contient la fonction régulatrice de la transcription des gènes viraux E6 et E7 (E pour *Early*), et la seconde est la région précoce « E » composée de six phases ouvertes de lecture (E1, E2, E4, E5, E6 et E7), qui ne code aucune protéine structurale impliquée dans la réplication virale et l'oncogenèse. Enfin, la troisième est la région tardive L (L pour *late*), qui code pour les protéines structurales L1 et L2 de la capsid. Les gènes E6 et E7 maintiennent la réplication du virus et l'immortalisation des cellules; les gènes E1, E2, E4, E5 et E8 sont impliqués dans la réplication de l'ADN viral et le contrôle de la transcription, tandis que les produits de gènes tardifs, L1 et L2, sont responsables de l'assemblage des particules virales. Le rôle de chacune de ces protéines du VPH est présenté dans le Tableau 1.1.^{38,39}

Tableau 1-1 : Protéines du VPH et leurs fonctions.

Protéines du VPH	Fonctions
E1	Elle possède des fonctions de liaison à l'ADN et un site de liaison à l'origine de la réplication localisé dans la région de contrôle longue (LCR), condition préalable à la réplication de l'ADN viral.
E2	Elle contrôle la transcription virale, la réplication de l'ADN et la ségrégation des génomes viraux.
E3	Elle n'a pas de fonction connue. Elle est seulement présente chez une minorité des VPH. ⁴⁰
E4	Elle favorise et soutient l'amplification du génome du VPH, en plus de réguler l'expression des gènes tardifs, de contrôler la maturation du virus et de faciliter la libération des virions.

¹ Le fait de ne pas avoir d'enveloppe confère à la particule virale une forte résistance au traitement à l'éther, à l'acide ou à la chaleur (56° C x 1 heure).

Protéines du VPH	Fonctions
E5	Elle améliore l'activité de transformation des protéines E6 et E7; favorise la fusion entre les cellules et contribue à l'évasion de la réponse immunitaire.
E6	Elle se lie et dégrade la protéine p53 (un suppresseur de tumeur qui empêche la division des cellules ayant des dommages d'ADN), engendrant ainsi une inhibition de l'apoptose. Elle interagit aussi avec les protéines de la réponse immunitaire innée et joue un rôle important dans l'activation de l'expression de la télomérase (permet de conserver la longueur du chromosome).
E7	Elle se lie et dégrade la protéine pRB (protéine du rétinoblastome), un suppresseur de tumeur qui empêche l'initiation de la réplication de l'ADN (phase S du cycle cellulaire). Elle augmente l'activité de la kinase dépendante des cyclines (CDK : <i>cyclin-dependent kinase</i>); affecte l'expression des gènes de la phase S en interagissant directement avec les facteurs de transcription E2F et avec les histones désacétylases; induit une tolérance périphérique dans les lymphocytes T cytotoxiques; entraîne une régulation négative (<i>down-regulation</i> pour les anglo-saxons) de l'expression du récepteur de type Toll 9 (TLR9 : <i>Toll-like receptor</i>), contribuant ainsi à l'évasion de la réponse immunitaire.
L1	Elle contient le déterminant majeur requis pour la fixation aux récepteurs de la surface des cellules. Elle est hautement immunogène et possède des épitopes conformationnels qui induisent la production d'anticorps neutralisants spécifiques contre les types de virus VPH.
L2	Elle contribue à la liaison du virion sur le récepteur cellulaire, en favorisant son absorption, son transport vers le noyau, et l'apport d'ADN viral aux centres de réplication.

Adapté à partir des travaux de Fernandes JV *et al.*³⁹

1.2.2. Classification du VPH

Plus de 200 génotypes de VPH ont été identifiés au cours du siècle dernier et regroupés dans différents genres (papillomavirus Alpha, Nu-/Mu, Bêta et Gamma) en fonction de la structure du génome viral et du tropisme pour les tissus épithéliaux humains (Figure 1.3).⁴¹ Le genre Alpha comprend des génotypes qui ont été décrits comme ayant un potentiel oncogénique, alors que les infections causées par les genres bêta et gamma-papillomavirus sont

généralement asymptomatiques. Cependant, en cas d'immunosuppression (greffe d'organe, infection par le virus d'immunodéficience humaine [VIH], épidermodysplasie, etc.), des infections par des genres bêta et gamma-papillomavirus peuvent entraîner la survenue de papillomes cutanés ou augmenter la prédisposition de développer un cancer de la peau.⁴¹⁻⁴³ Parmi les genres, on retrouve les espèces (60 à 70% d'homologie) et les types (71 à 89% d'homologie, ce qui correspond à moins de 10% de divergence). À l'intérieur des types, il existe des variants. Ces derniers diffèrent des autres virus du même type par une ou quelques paires de base (une divergence de moins de 2%).⁴⁴

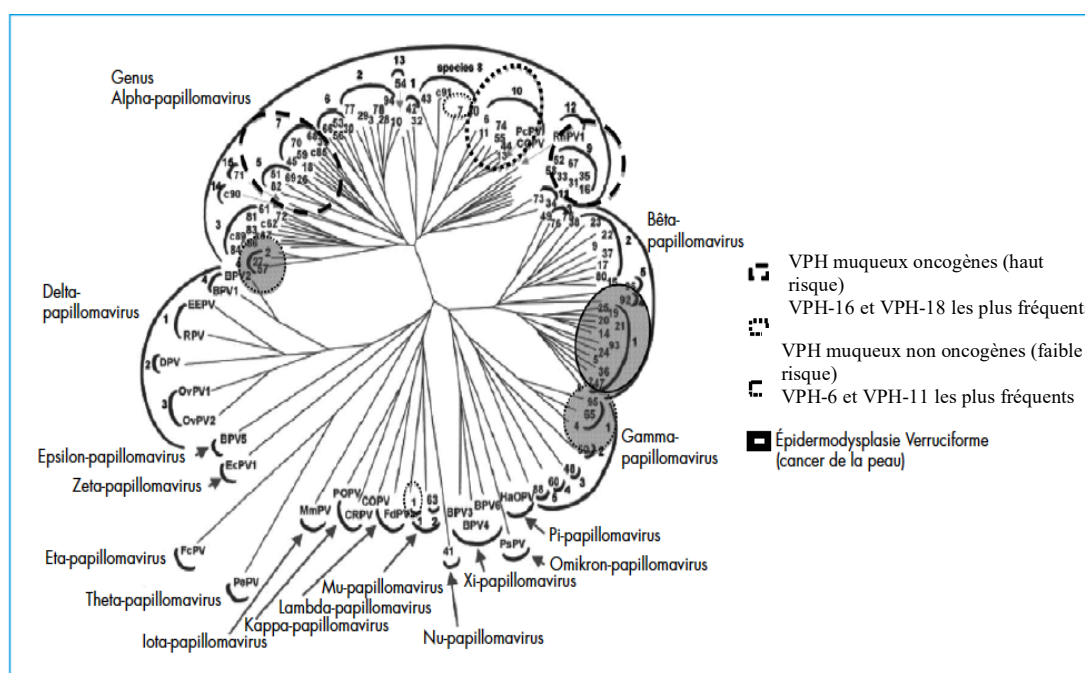


Figure 1.3 : Classification des VPH et des papillomavirus animaux.

Cette classification montre la très grande variété des VPH et des papillomavirus animaux. Elle illustre la distance phylogénétique entre les groupes de VPH α et β ou γ , ainsi qu'entre les VPH et les papillomavirus animaux. On retrouve dans les cercles, les VPH impliqués dans différentes pathologies humaines. Cette Figure illustre bien également la proximité phylogénique entre les types de VPH-16 et VPH-31, VPH-18, et VPH-45 et entre VPH-6, VPH-11. BPV : bovine papillomavirus ; CRPV : Cotton tail Rabbit papillomavirus ; ROPV : rodent papillomavirus, COPV : canine papillomavirus, EEPV : Équine papillomavirus; DPV : Deer (cervidés) papillomavirus.⁴⁵

À ce jour, environ 40 types de VPH ont été identifiés et ont la capacité d'infecter la muqueuse épithéliale du tractus anogénital et d'autres zones du corps humain.⁴³ Ces virus sont classés en fonction de leur implication dans la genèse de lésions malignes. Les VPH dits à faible risque sont ceux associés aux verrues anogénitales,⁴⁶ tandis que ceux dits à haut risque sont

fortement associés aux lésions cancéreuses du tractus anogénital.^{3,43,44} Ces VPH à haut risque sont les plus étudiés dans la littérature scientifique.^{47,48} La classifications des VPH selon leur potentiel oncogénique apparait dans le Tableau 1.2.

Tableau 1-2 : Classification épidémiologique des types du VPH.

Classification	Génotype VPH
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59
Probable haut risque	26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 85 et 97
Faible risque	6, 11, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 71, 72, 81, 84, 86, 87, 89, 90 et 91

Adapté à partir des travaux de Munoz N *et al.*, et de Kim NR *et al.*^{46,49}

À l'échelle mondiale, les VPH-16 et VPH-18 contribuent à plus de 70% de tous les cas du CCU, entre 16 et 32% des lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG) et de 41% à 67% des cas de lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG). Après les VPH-16/18, les six types de VPH les plus fréquents sont les mêmes dans toutes les régions du monde, à savoir les VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-45, VPH-52 et VPH-58; ces derniers représentent 20% supplémentaires des cas de CCU dans le monde.⁵⁰ Le Tableau 1.3 représente un résumé des principales manifestations cliniques des VPH à haut risque et à faible risque.

Tableau 1-3 : Manifestations cliniques des principaux types de VPH muqueux.

VPH muqueux	Types principaux	Autres types	Expression clinique
VPH à faible risque	6, 11	42, 43, 44, 55	• Condylomes externes génitaux • Lésions précancéreuses • Papillomatose laryngée • Tumeurs de Buschke-Löwenstein
VPH à haut risque	16, 18	31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	• Cancer du col utérin • Lésions précurseurs des carcinomes de (Pénis, vulve, vagin, col, anus) • Condylomes plans

Adapté à partir des travaux de Monsonego, J.⁵¹

1.2.3. Prévalence du VPH dans le monde

L'infection par le VPH est l'IST la plus répandue dans le monde. Plus de 80% des femmes sexuellement actives dans la population générale seront infectées par un ou plusieurs VPH à un moment donné au cours de leur vie.² Selon les données d'une méta-analyse, environ 291 millions de femmes dans le monde seraient infectées par le VPH à un moment donné, ce qui correspond à une prévalence moyenne de 10,4%, bien que cette prévalence soit plus élevée chez les femmes de moins de 25 ans (16,9%).⁵² La prévalence la plus élevée du VPH se retrouve dans les pays portant le plus gros fardeau du CCU (Tableau 1.4), notamment ceux de l'ASS.⁵²

Particulièrement en ASS, les prévalences du VPH varient selon la région géographique. À cet égard, une compilation de 42 études réalisées en ASS pourtant sur 17 273 femmes ayant une cytologie normale a rapporté une grande variation de la prévalence d'infection à VPH d'une région à l'autre, l'Afrique australe (57,3%) avait la prévalence la plus élevée, suivie de l'Afrique Orientale (42,2%) et de l'Afrique Occidentale (27,8%).⁵³ La forte prévalence du VPH observée dans cette région s'explique notamment par l'âge précoce au premier mariage, le mariage avec des hommes plus âgés ou avec des hommes qui ont plusieurs partenaires et les mauvaises conditions d'hygiène.⁵²

Tableau 1-4 : Méta-analyse sur la prévalence du VPH dans le monde

Région	Nombre d'études	Nombre de femmes testées	Nombre de femmes positives au VPH	Prévalence brute du VPH (%)	Prévalence ajustée ^s du VPH (%) [IC* à 95%]
Afrique	8	6226	1429	22,9	22,1 [20,9 – 3,4]
Les Amériques	24	40 399	6291	15,6	13,0 [12,4 – 13,5]
Europe	27	70 129	4649	6,6	8,1 [7,8 – 8,4]
Asie	19	41 125	3395	8,3	8,0 [7,5 – 8,4]
Monde	78	157 879	15 764	10,0	10,4 [10,2 – 10,7]

78 études incluses dans la méta-analyse avec 157 879 femmes ayant une cytologie normale, par région du monde. ^sLes estimations de la prévalence sont ajustées en fonction de la région, du type d'étude, du plan de l'étude, de l'année de publication, du type d'échantillonnage, du milieu de conservation des cellules, du test VPH, de l'amorce utilisée, de l'âge minimal et maximal des femmes incluses dans chaque étude. *Intervalle de confiance à 95%.

Adapté à partir des travaux de de-Sanjose S *et al.*⁵²

Par ailleurs, il est également important de noter que la prévalence du VPH varie selon l'âge (Figure 1.4).⁵⁴ Dans les pays développés le pic de la prévalence est observé chez les jeunes femmes, puis elle diminue après 35 ans. Par contre, dans les pays en développement notamment en Amérique latine,⁵⁴ un aspect bimodal de la courbe de prévalence est observé avec un second pic à partir de 55 ans; le même profil est retrouvé en ASS.⁵⁵

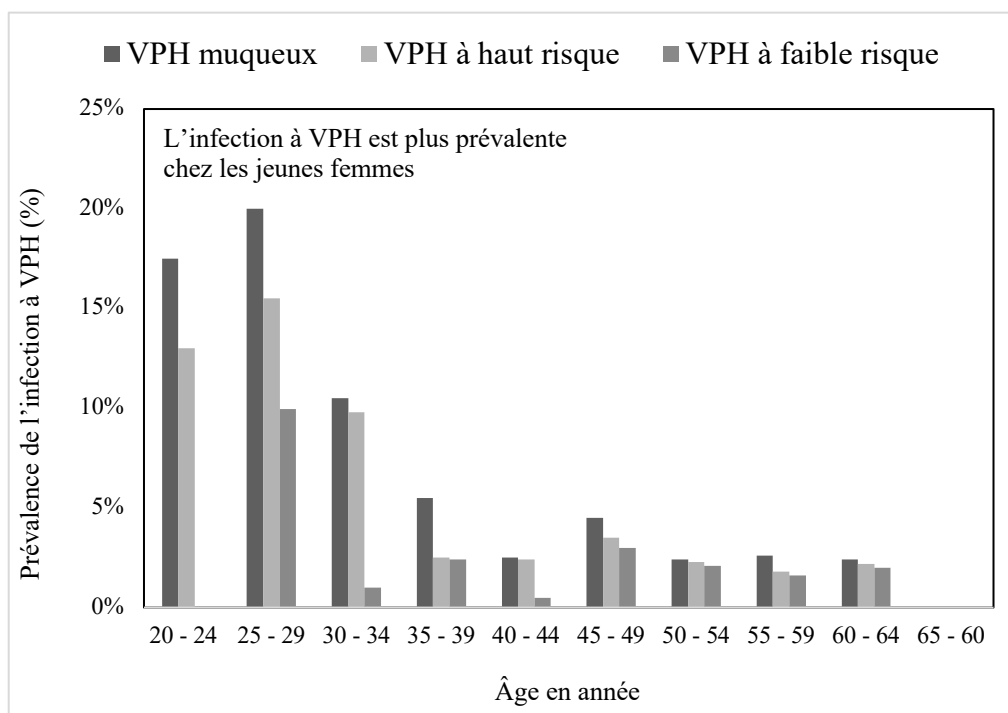


Figure 1.4: Prévalence de l'infection à VPH selon l'âge

Adapté à partir des travaux de Monsonego J. ⁵⁶

1.2.4. Distribution géographique des types de VPH

1.2.4.1. Distribution des types de VPH à haut risque dans le monde

L'épidémiologie des types de VPH à haut risque présente des faciès différents selon les continents. Cependant, quelles que soient les régions du monde, les VPH-16 et VPH-18 occupent les premiers rangs de façon constante en cas de cancer invasif du col utérin à quelques exceptions près.⁵⁰ Dans les pays moins développés, le VPH-45 occupe souvent la 3^e position pour les cas de carcinome épidermoïde, alors que le VPH-33 occupe le 3^e rang dans les pays développés. Par contre, pour les cas d'adénocarcinome, c'est le VPH-45 qui

occupe la 3^e position qu'il s'agisse des pays développés ou des pays en voie de développement.⁵⁰ Comme pour le cancer invasif, il existe une grande variabilité des types de VPH à haut risque retrouvés dans les lésions précancéreuses selon les régions géographiques du monde. Ainsi, quel que soit le grade de lésions précancéreuses, le VPH-16 est le VPH à haut risque le plus fréquemment rencontré. Dans le monde, les VPH-16 et VPH-52 arrivent en tête dans les cas de LIEBG (Figure 1.5 A), tandis que les VPH-52 et VPH-58 occupent les 2^e et 3^e positions dans les pays en développement (Figure 1.5 B) et les VPH-51 et VPH-31 occupent les mêmes positions dans les pays développés (Figures 1.5 C). Enfin, les VPH-16 et VPH-52 gardent également les deux premières positions dans les cas de LIEHG dans le monde (Figure 1.5 D), alors que les VPH-52 et VPH 58 occupent les 2^e et 3^e positions (Figure 1.5 E) dans les pays en développement et les VPH-31 et VPH-52 occupent les mêmes positions dans les pays développés (Figure 1.5 F).

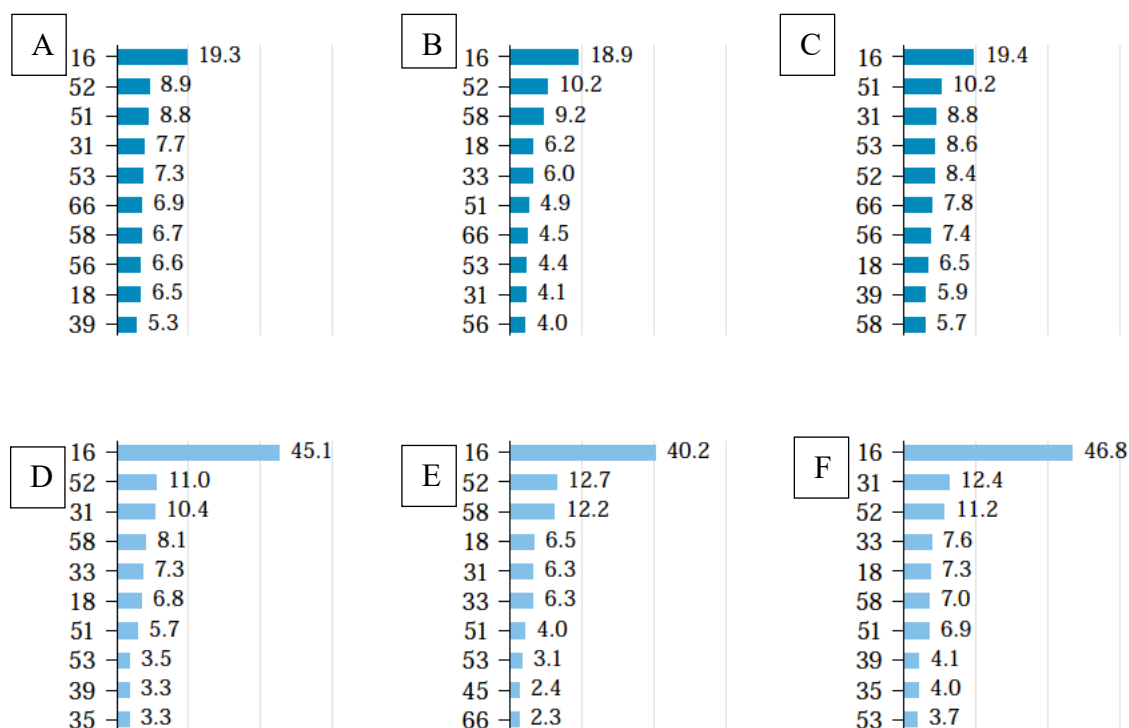


Figure 1.5 : Prévalence des types de VPH à haut risque.

Cette figure représente les prévalences des dix types de VPH les plus fréquemment retrouvés dans les lésions précancéreuses du col utérin à l'échelle mondiale.

Lésions intraépithéliales de bas grade (LIEBG): A = Monde; B = Pays en développement; C = Pays développés.

Lésions intraépithéliales de haut grade (LIEHG) : D = Monde; E= Pays en développement; F = Pays développés.

Adaptée à partir des travaux de Bruni L *et al.*⁵⁰

1.2.4.2. Distribution des types de VPH à haut risque en Afrique Sub-Saharienne

La distribution des VPH à haut risque en ASS varie selon les pays et selon le grade cytologique ou histologique (normal versus anormal). Cette distribution reste cependant inférentielle en raison de la rareté des études moléculaires voire même de leur inexistence totale pour certains pays. Dans la section ci-dessous, nous présenterons de manière générale les données sur la distribution des types de VPH à haut risque dans les régions d'Afrique Australe, Orientale et Centrale, tandis qu'une information plus détaillée sera présentée pour la région d'Afrique Occidentale où se trouvent le Bénin et le Mali, qui sont les sites de notre étude.

Dans les régions d'Afrique Australe, Orientale et Centrale, une grande variation des types de VPH à haut risque est retrouvée chez les femmes en bonne santé apparente ou celles ayant une cytologie normale. Cependant, en cas de cancer invasif du col utérin ou lésions précancéreuses, les VPH-16 et VPH-18 occupent souvent les 1^{er} et 2^e rangs respectivement.⁵⁷⁻

59

Afrique Occidentale

Comme présenté ci-dessous, on note également une grande variabilité des types de VPH à haut risque chez les femmes ayant une cytologie normale ou en bonne santé apparente dans cette région du monde. Ainsi, les profils retrouvés sont :

Bénin

- VPH-59 (24,4%), VPH-35 (22,5%) et VPH-16 (17,6%).⁶⁰

Burkina Faso

- VPH-39 (18,5%), VPH-52 (16,7%) et VPH-18 (14,8%).⁶¹

Ghana

- VPH-16 (7,4%), VPH-52 (7,2%) et VPH-59 (4,7%).⁶²

Guinée

- VPH-16 (6,7%), VPH-45 (4,7%) et VPH-52 (4,0%).⁶³

Sénégal

- VPH-31 (19,3%), VPH-52 (12,2%), VPH-45 (7,1%).⁶⁴

La Figure 1.6 représente les types de VPH à haut risque les plus fréquemment retrouvés chez les femmes en bonne santé apparente.

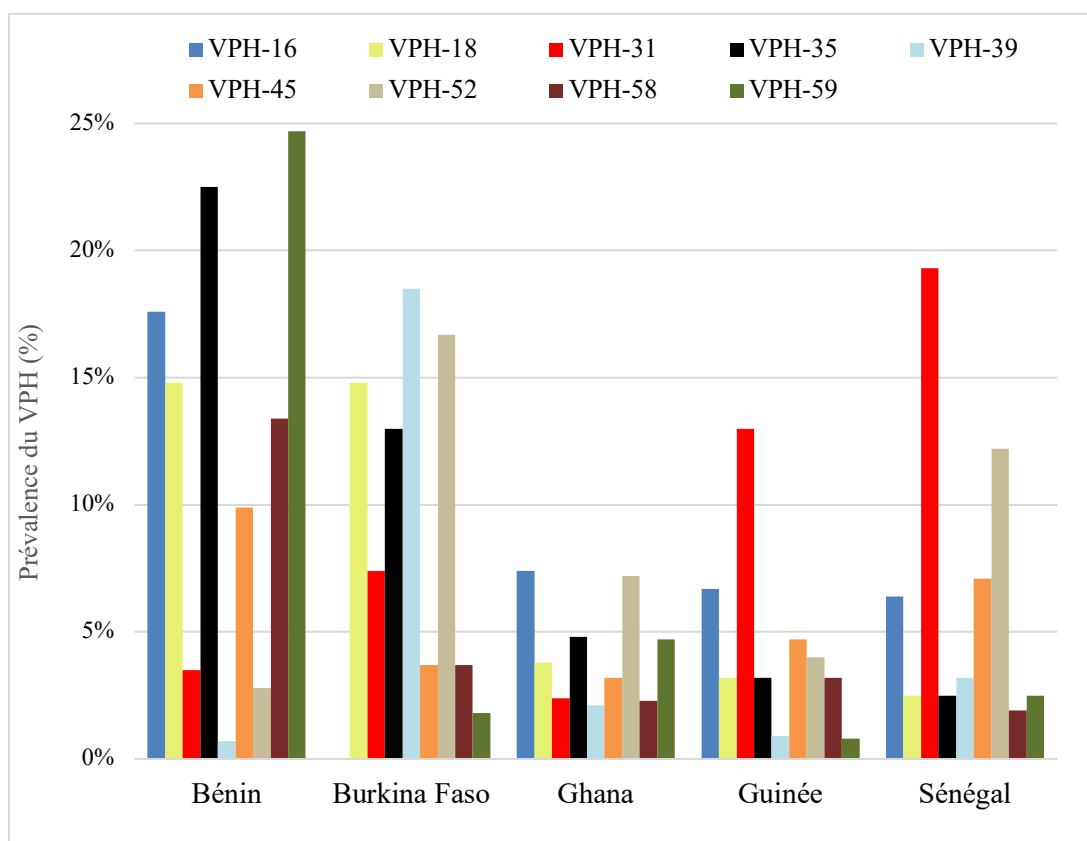


Figure 1.6 : Distribution des types VPH à haut risque dans cinq pays d'Afrique Occidentale.

Cette figure représente la distribution des types de VPH à haut risque les plus fréquents chez les femmes ayant une cytologie normale ou en bonne santé apparente dans certains pays d'Afrique Occidentale. Les données rapportées sur cette figure proviennent des études individuelles réalisées dans les pays présentés.⁶⁰⁻⁶⁴

Par ailleurs, en Afrique Occidentale, selon les données d'études groupées ou individuelles présentées ci-dessus, le VPH-16 arrive en 1^{ère} position chez les femmes ayant un cancer invasif du col utérin quel que soit le pays. Le VPH-45 occupe le 2^e rang dans tous les pays ayant des données disponibles (Ghana, Guinée, Mali, Sénégal) sauf pour le Nigéria où cette place est occupée par le VPH-18. Le 3^e rang varie selon les pays, mais le VPH-18 est prédominant parmi les pays présentés.^{34,64,65}

1.2.5. Facteurs de risque associés à la pathogenèse du VPH

Plusieurs autres facteurs influencent la progression de l'infection à VPH vers le cancer. Il s'agit des facteurs qui peuvent agir soit en influençant l'exposition et l'acquisition de l'infection à VPH (les cofacteurs comportementaux sont les plus concernés par ce mécanisme),^{4,6,7,66} soit en favorisant la persistance de l'infection à VPH versus son

élimination (entrent dans ce groupe les facteurs exogènes ou environnementaux),^{8,67,68} soit en influençant la progression de l'infection à VPH vers le cancer (sont dominés par ceux liés à l'hôte).^{11,19,69}

1.2.5.1. Facteurs comportementaux

Âge au premier rapport sexuel

Étant donné que le comportement sexuel détermine l'exposition au VPH, l'âge au premier rapport sexuel revêt un intérêt particulier dans la mesure où il a été associé à des comportements sexuels à risque, tels que les rapports sexuels non protégés et les partenaires sexuels multiples. Cet âge varie d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, l'âge moyen au premier rapport sexuel est de 17 ans,⁷⁰ tandis que dans plusieurs pays d'ASS, il est de moins de 16 ans (Tchad, Mali et Mozambique).⁷¹

La prévalence d'infection à VPH est la plus élevée chez les jeunes femmes (18-24 ans) peu de temps après le début de l'activité sexuelle, et diminue progressivement avec l'âge (Figure 1.7), bien que ce profil diffère entre les pays développés et en développement.⁵¹ En raison de la forte corrélation entre l'âge au premier rapport sexuel et l'infection à VPH, le risque de survenue de CCU est également plus élevé chez les femmes ayant eu une sexualité précoce. Ainsi, dans une étude multicentrique incluant 8 pays, il ressortait que comparées aux femmes ayant eu leur premier rapport sexuel à 21 ans ou plus, le rapport de cote (RC) du CCU était de 1,80 (IC à 95% : 1,50 – 2,39) chez les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel entre 17 – 20 ans et de 2,31 (IC à 95% : 1,85 – 2,87) chez celles ayant commencé les rapports sexuels à 16 ans ou moins (valeur – p de tendance = 0,001).⁷

Les mécanismes biologiques permettant d'expliquer cette relation incluent notamment l'immaturation cervicale, la production inadéquate de la glaire cervicale protectrice et l'augmentation de l'ectropion cervical.^{72,73}

- La durée moyenne entre le premier rapport et la détection du VPH est seulement de 3 mois.
- Après 12 mois avec le premier partenaire sexuel, le taux d'infection par VPH à haut risque est proche de 30%.
- Le taux d'infection à VPH à haut risque est de 46% après 3 ans avec le premier partenaire sexuel.

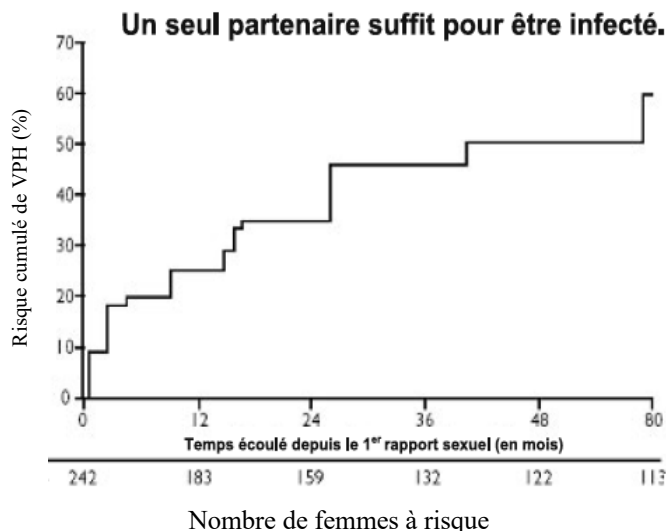


Figure 1.7: Risque cumulé d'infection à VPH après le 1^{er} rapport.

Adaptée à partir des travaux de Collins et al.⁷⁴

Par ailleurs, l'intervalle de temps entre le premier rapport sexuel et l'âge à la ménarche et la survenue d'infection à VPH à haut risque est aussi évoqué, mais n'est pas univoque dans la littérature.^{72,75-77} En effet, certains auteurs ont observé une augmentation du risque d'infection à VPH à haut risque lorsque cet intervalle est court.^{72,75,76} Par contre, d'autres n'ont soit observé aucune association ou ont même observé une association inverse.^{76,77} Les mécanismes sous-tendant cette association positive sont superposables à ceux expliquant les effets de la sexualité précoce.

Partenaires sexuels multiples

Les preuves sur les associations entre le nombre de partenaires sexuels nouveaux et récents et la détection de l'ADN du VPH dans des échantillons cervicaux sont fortes et cohérentes.^{78,79} Une étude réalisée aux Pays-Bas a rapporté une prévalence de VPH de 32% et 50% respectivement chez les femmes ayant eu 6 – 10, et plus de 10 partenaires sexuels au cours de la vie.⁸⁰ Une association a été également observée entre le nombre élevé de partenaires sexuels et le risque de survenue des lésions précancéreuses.^{7,81,82}

La contribution du partenaire masculin de la femme dans la survenue du CCU a été évaluée dès 1982 par Skegg et al,⁸³ et ce, bien avant que le VPH ne soit identifié comme agent étiologique du CCU. Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle, dans certaines

populations, le risque du CCU dépend moins du comportement individuel de la femme, mais plutôt de celui de son mari ou d'autres partenaires masculins. Ils ont avancé l'idée que les taux d'incidence du CCU dans une population non dépistée varieront selon trois modèles de comportements sexuels différents qui sont:

- **Le « modèle A »** est observé dans les communautés fidèles sur le plan sexuel où les hommes et les femmes sont principalement monogames toute leur vie.
- **Le « modèle B »** est celui observé dans certaines sociétés latino-américaines où, les femmes devraient être monogames à vie, alors que les hommes peuvent avoir de nombreuses partenaires sexuelles.
- **Le « modèle C »** est observé dans une société plus permissive dans laquelle les hommes et les femmes ont tendance à avoir plusieurs partenaires sexuels.

Ces différents modèles ont permis de prédire que les taux d'incidence de CCU seraient les plus faibles dans les communautés du « modèle A », où les hommes et les femmes sont principalement monogames, et les plus élevés dans les communautés du « modèle B », dans lesquelles de nombreux hommes ont des rapports sexuels avec un petit nombre de femmes ayant plusieurs partenaires sexuels, qui sont les plus souvent les travailleuses du sexe (TS) lesquelles constituent un réservoir d'infection par le VPH.⁶⁶ Plus tard en 1996, l'étude conduite par Bosch et al.,⁸⁴ en Espagne a permis de confirmer ces hypothèses. En effet, les auteurs ont rapporté que le risque de CCU était multiplié par 5 chez les femmes dont les maris étaient porteurs de l'ADN du VPH sur le pénis. Également, le risque du CCU chez ces femmes était fortement associé au nombre de partenaires sexuelles extraconjugales du mari.⁸⁴ Des données épidémiologiques récentes nord-américaines et sud-américaines donnent davantage de précision sur cette association. En effet, il a été rapporté que la prévalence du VPH à haut risque chez les hommes est très élevée et stable autour de 30% par rapport à 14-15% chez les femmes.⁸⁵ Cette prévalence élevée rend la probabilité de portage quasi-permanent du VPH à haut risque chez les femmes ayant plusieurs partenaires sexuels, ce qui augmente leur risque de développer une infection persistante du VPH et par le mêmes biais des lésions associées à ce virus.

La parité

Des études cas-témoins ont rapporté qu'une parité élevée (nombre d'accouchements) était associée à la fois au CCU et au carcinome *in situ* (CIS).^{86,87} Selon l'analyse des données groupées du CIRC, le RC du CCU chez les femmes ayant eu sept grossesses à terme ou plus était quatre fois plus élevé que celui des femmes nullipares, et le risque augmentait de façon linéaire avec l'augmentation du nombre de grossesses à terme.⁸⁷ La revue réalisée par « *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC)* » a rapporté des informations supplémentaires en lien avec l'âge et la parité. Ainsi, plus l'âge à la première grossesse à terme est bas, plus le risque de CCU est élevé.⁸⁸ Des tendances similaires ont été observées dans une autre étude prospective avec un suivi de 10 ans.⁸⁹ Cependant, ces observations n'ont pas été confirmées au Danemark^{90,91} et aux États-Unis,⁹² en partie à cause de la faible parité dans ces populations et des différences méthodologiques.

Plusieurs mécanismes parfois intriqués/complémentaires ont été suggérés pour expliquer le risque accru de lésions précurseurs ou du CCU en relation avec la grossesse et l'accouchement.^{66,88,93} Parmi ceux-ci, les modifications hormonales importantes induites par la grossesse sont associées à une réponse immunitaire altérée d'une part et d'autre part à une fréquence élevée d'ectropion.⁹⁴ Cette dernière entraîne l'extériorisation prolongée de la zone de transformation sur l'exocol chez les femmes multipares. Cette zone de transformation extériorisée est par conséquent exposée directement au VPH et aux cofacteurs de risque potentiels de survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col.⁹³ Aussi, le traumatisme cervical induit par l'accouchement vaginal peut aussi favoriser l'accès du virus aux cellules jeunes à la profondeur de la muqueuse cervicale remaniée au niveau de la zone de transformation avec un risque potentiel d'intégration du génome viral dans certaines conditions.⁶⁶

Contraceptifs oraux

Il a été rapporté dans de nombreuses études épidémiologiques que l'utilisation des contraceptifs oraux (CO) serait associée à un risque accru du CCU; cependant les résultats sont contradictoires.^{86,95} L'association entre les CO et le CCU a été confortée par l'analyse des données groupées réalisée par le CIRC qui, bien que n'ayant observé qu'une augmentation modérée du risque de CCU chez les utilisatrices des CO (RC = 1,4), a eu le

mérite de démontrer un effet dose-réponse avec l'augmentation du nombre d'années d'utilisation des CO.⁹⁵ D'autres auteurs ont confirmé ces observations.^{96,97} Cependant, certains auteurs n'ont pas pu observer ces associations.⁹²

Les mécanismes par lesquels les CO augmentent le risque de CCU ne sont pas bien précisés dans la littérature. Certains auteurs l'expliquent par l'influence des hormones sur l'intégration de l'ADN du VPH dans le génome de la cellule hôte observée lors de la progression des lésions précancéreuses vers le cancer invasif. Aussi, a-t-il été rapporté un mécanisme synergique entre l'exposition à long terme aux œstrogènes et les oncogènes du VPH-16, qui modulent la carcinogenèse malpighienne dans le tractus génital féminin de souris transgéniques exprimant le VPH-16.^{6,98}

Tabagisme

Certains travaux suggèrent un effet synergique entre le tabac et l'infection à VPH dans la carcinogenèse du CCU. À cet égard, dans une étude, la prévalence du CIS était multipliée par 14,4 chez les fumeuses actuelles infectées par le VPH-16 par rapport aux fumeuses actuelles non infectées par le VPH-16.⁹⁹ À l'opposé, le RC du CIS chez les non-fumeuses positives au VPH-16 n'était que 5,6 par rapport aux non-fumeuses négatives au VPH-16.⁹⁹ Il a également été rapporté que le tabagisme actuel serait un bon prédicteur de nouvelles infections à VPH à haut risque.¹⁰⁰ D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires.¹⁰¹

De nombreuses théories ont été suggérées dans la littérature pour expliquer les mécanismes possibles par lesquels la consommation du tabac pourrait influencer le risque de lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. Parmi ceux-ci, la nicotine et les agents cancérigènes spécifiques au tabac ont été détectés dans la glaire cervicale des fumeuses,¹⁰² ce qui renforce encore l'hypothèse d'une action synergique entre le tabagisme et le VPH dans la carcinogenèse du CCU. Les substances cancérigènes liées au tabac peuvent également avoir un effet mitogène direct et endommager l'ADN. Également certains auteurs¹⁰³ ont émis l'hypothèse selon laquelle l'exposition au tabac pourrait affecter la capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire locale efficace contre les infections virales. En faveur de cette hypothèse, une étude prospective a présenté des évidences convaincantes montrant que les fumeuses maintenaient les infections à VPH du col de l'utérus beaucoup plus

longtemps et avaient une faible probabilité d'éliminer cette infection par rapport aux femmes qui n'ont jamais fumé.¹⁰⁴

Pratique intra-vaginale

Les pratiques intra-vaginales consistent à placer une solution liquide dans le vagin, généralement après les menstruations ou avant ou après les rapports sexuels, pour la propreté, le contrôle des odeurs ou le soulagement des démangeaisons et des irritations vaginales.¹⁰⁵ D'autres pratiques intra-vaginales consistent à insérer ou placer à l'intérieur du vagin certaines substances comme des poudres, des crèmes, des herbes, des comprimés, des bâtons, des pierres, etc. Elles sont très fréquentes en Afrique au Sud du Sahara et ailleurs dans le monde. La prévalence rapportée la plus élevée de cette pratique est observée dans la province de Tete au Mozambique (54% des femmes insèrent des substances dans le vagin).¹⁰⁶

Dans cette section, nous fournirons plus détails sur la douche vaginale dont le lien avec le VPH est le plus documenté. En effet, certaines études ont rapporté une association significative entre la douche vaginale et l'infection à VPH (RC = 1,44),¹⁰⁷ de même qu'une association entre la douche vaginale et la persistance du VPH-16 (Hazard ratio [HR] = 2,35).¹⁰⁸ Une tendance similaire a été observée avec la persistance des lésions de bas grade (RC = 3,14).¹⁰⁹ Certains auteurs ont aussi rapporté un risque accru du CCU en lien avec la douche vaginale.¹¹⁰

Plusieurs hypothèses permettant d'expliquer ces associations ont été rapportées. Les pratiques vaginales peuvent perturber l'immunité innée locale ou éliminer les sécrétions de la glaire cervico-vaginale qui servent de barrière protectrice contre le VPH.¹¹¹ Certains produits chimiques utilisés lors de la toilette intra-vaginale (par exemple, les savons, les détergents ou les antiseptiques) peuvent causer des dommages épithéliaux, augmenter le pH vaginal, et faciliter ainsi l'acquisition des infections virales telles que le VPH.¹¹² Enfin, la douche vaginale augmente le risque de la vaginose bactérienne (VB),¹¹³ de maladie inflammatoire pelvienne,¹¹⁰ des IST incluant le VIH,¹¹⁴ lesquelles faciliteraient l'acquisition de l'infection à VPH en raison principalement de l'inflammation qui leur est associée.

Condom

Bien que les preuves démontrent que l'utilisation du condom par les hommes réduit considérablement le risque de transmission génitale du VIH chez les femmes,¹¹⁵ les données sur l'efficacité du condom dans la réduction du risque d'infection à VPH sont limitées et contradictoires.¹¹⁶ Ainsi, certains travaux n'ont trouvé aucun effet protecteur du condom dans la réduction du risque d'infection par le VPH chez les femmes.^{1,117} Une étude de modélisation réalisée auprès d'une cohorte de jeunes étudiantes à Montréal a rapporté que le risque relatif (RR) de transmission du VPH pour un rapport sexuel protégé versus non-protégé variait entre 0,1 et 1,0.^{79,118} Cette étude suggère que la transmissibilité du VPH est très supérieure à celle des autres IST tels que le VIH et le virus herpès simplex-2 (VHS-2). Par conséquent, avec une transmissibilité élevée, tout effet de protection potentiel du condom disparaîtrait après plusieurs rapports sexuels.^{79,118}

Circoncision masculine

Il existe certaines preuves montrant un effet protecteur de la circoncision chez les hommes contre le VPH.^{119,120} Les auteurs d'une méta-analyse compilant 21 études portant sur 8 046 hommes circoncis et 6 336 hommes non circoncis ont montré une réduction significative de l'infection génitale à VPH chez les hommes circoncis (RC = 0,57).¹²¹ Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres travaux.^{119,120} En outre, un essai randomisé conduit en Ouganda a montré que la circoncision réduisait significativement le risque d'acquisition d'une nouvelle infection à VPH. Dans la même étude, les auteurs ont également observé une augmentation statistiquement significative d'élimination des infections à VPH à haut risque chez les hommes circoncis.¹²²

Les mécanismes par lesquels l'ablation du prépuce protégerait contre l'infection à VPH ne sont pas encore bien élucidés, mais plusieurs hypothèses plausibles ont été rapportées. Une possibilité est que la circoncision augmenterait la probabilité de maintenir une bonne hygiène pénienne; une autre est que le gland d'un pénis circoncis possède un épithélium plus épais, ce qui le rend plus résistant aux petites abrasions, empêchant ainsi l'entrée du VPH.¹¹⁹ Dans le même ordre d'idée, chez l'homme non circoncis, le prépuce est retiré pendant les rapports sexuels et la surface interne de la muqueuse du prépuce est exposée aux sécrétions vaginales et cervicales, augmentant alors le risque d'acquisition du virus. Par ailleurs, il existe peu

d'informations sur les mécanismes par lesquels la circoncision faciliterait l'élimination de l'infection à VPH. Cependant, il a été proposé que le VPH pénètre et persiste plus efficacement dans la surface de la muqueuse interne du prépuce des hommes non circoncis par rapport à la surface pénienne kératinisée des hommes circoncis.¹²³

1.2.5.2. Facteurs exogènes ou environnementaux

Nous avons précisé dans les sections précédentes qu'une infection persistante de l'épithélium cervical par le VPH pourrait être facilitée par l'inflammation causée par d'autres IST. Les infections à *Chlamydia trachomatis*, à *Neisseria gonorrhoeae*, à *Trichomonas vaginalis*, à VHS-1 et -2 sont parmi les principaux agents pathogènes pouvant induire une inflammation cervicale et potentiellement impliqués dans la carcinogenèse cervicale.^{9,67,68} D'autres infections génitales basses notamment la VB et *Candida Albicans* jouent également un rôle important dans l'acquisition et la persistance des infections à VPH.¹²⁴⁻¹²⁶

Chlamydia trachomatis

Le *C. trachomatis* est un agent pathogène intracellulaire obligatoire qui infecte les cellules glandulaires humaines du tractus génital, ainsi que les tissus oculaires. Il est très répandu et constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale.¹²⁷ Il peut induire une inflammation chronique et une hypertrophie cervicales (Figure 1.8). Ainsi, ses effets biologiques augmentent le risque de transformation des cellules cervicales infectées par des VPH à haut risque.¹²⁸ Une coinfection à chlamydia et VPH peut également conduire à une augmentation de la charge virale, à l'intégration du VPH dans le génome de la cellule hôte, à l'inhibition de l'apoptose, à la surexpression des oncoprotéines E6 / E7 et à l'instabilité génomique.^{127,128}

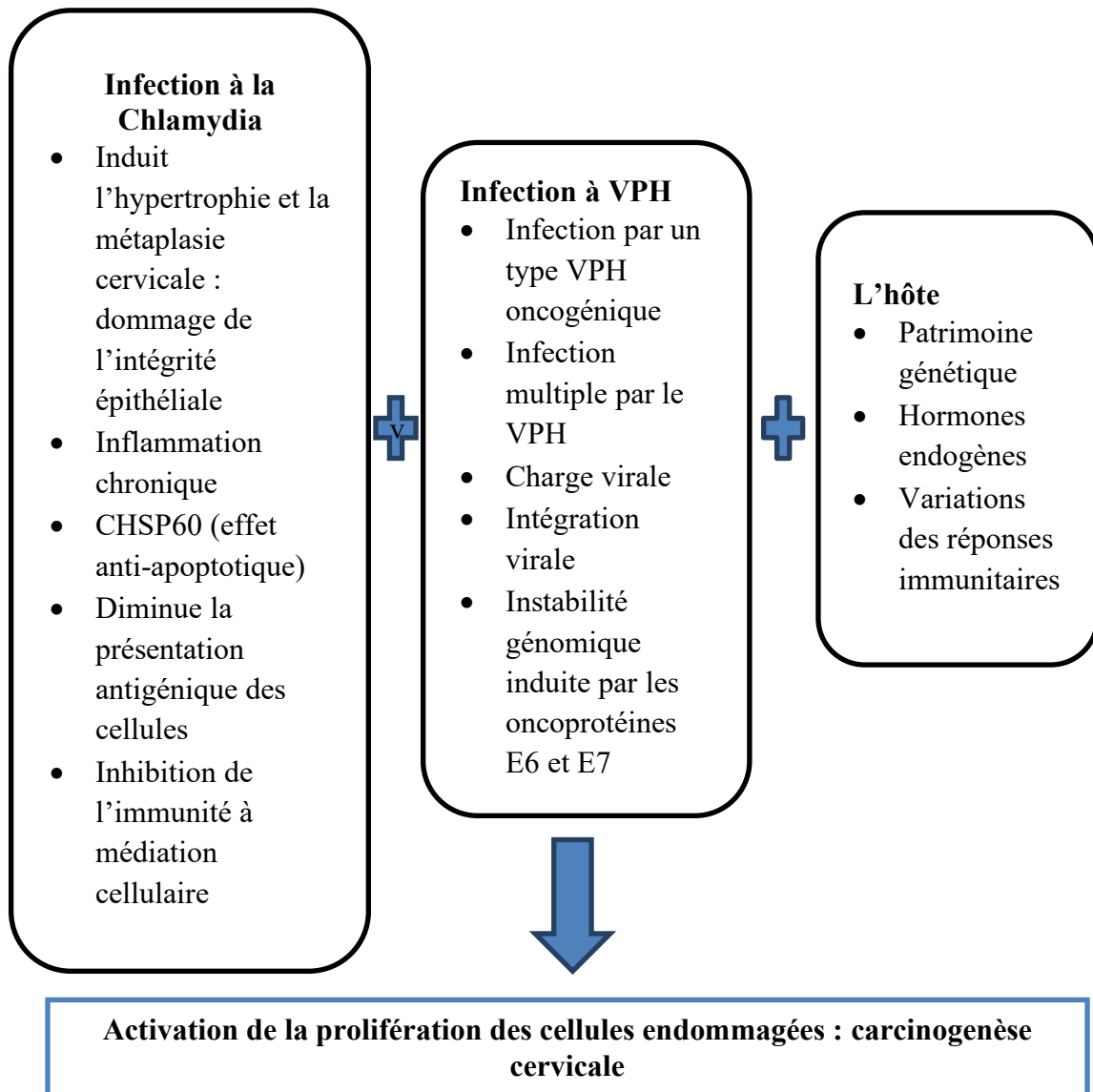


Figure 1.8 : Mécanisme biologique de la coinfection de l'infection à chlamydia et le VPH

Cette figure représente une association hypothétique de l'effet synergique de l'infection à *C. Trachomatis* et VPH de même que les caractéristiques de l'hôte infecté sur le développement de la carcinogénèse cervicale. CHSP60 = Protéine de Choc thermique de *C. Trachomatis*.

Adaptée à partir des travaux de Silva J *et al.*¹²⁹

Les études épidémiologiques ayant évalué le lien entre la coinfection à *C. trachomatis* /VPH et le CCU sont souvent contradictoires.^{128,130-132} Une méta-analyse compilant 22 études (4 291 cas de CCU et 7 628 témoins) a rapporté une association significative entre le *C. trachomatis* et le CCU dans les études prospectives (RC = 2,21) de même que dans les études rétrospectives (RC = 2,19). Cette association persistait même après ajustement pour

l'infection à VPH et l'âge (RC = 1,76), ce qui suggérait un effet indépendant du *C. trachomatis* dans la carcinogenèse du CCU.¹³¹ Cependant, ces trouvailles n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs.^{130,132}

Neisseria gonorrhoeae

La gonorrhée, causée par *N. gonorrhoeae*, est une IST susceptible de provoquer une urétrite, une endocervicite, une rectite et une infection du pharynx. Les maladies inflammatoires pelviennes causées par une inflammation ascendante et une arthrite septique aiguë font partie des complications les plus fréquentes.¹³³ Selon notre revue approfondie de la littérature, contrairement à *C. trachomatis*, il y a peu d'études ayant évalué la relation entre l'infection par *N. gonorrhoeae* et l'infection à VPH. Certains auteurs rapportent un rôle probable de l'infection à *N. gonorrhoeae* dans la persistance de l'infection à VPH.^{134,135} Cependant, d'autres auteurs n'ont trouvé aucune association significative.¹²⁸

Trichomonas vaginalis

Le *T. vaginalis* est l'une des IST les plus fréquentes dans le monde avec une prévalence estimée à 5,3% à l'échelle mondiale.¹³⁶ L'infection à *T. vaginalis* peut causer une vaginite, une cervicite, une urétrite, une maladie inflammatoire pelvienne et une endométrite aiguë.¹³⁷ Le *T. vaginalis* joue un rôle important dans la persistance de l'infection à VPH selon certains auteurs.¹³⁸ Une analyse des données groupées de 25 054 femmes en Chine rapporte une augmentation de risque d'infection à VPH à haut risque chez les femmes infectées par *T. vaginalis* (RC = 1,31) par rapport aux femmes non-infectées.¹³⁹ Une association encore plus forte a été observée en Tanzanie (RC = 4,2).¹⁴⁰ Parmi les mécanismes possibles, il a été rapporté que cette infection pourrait engendrer des microlésions au niveau de l'épithélium cervical, ce qui augmenterait ainsi le risque d'acquisition du VPH.¹⁴¹

Virus de l'herpès simplex 1 et 2

Les VHS constituent un groupe de grands virus à ADN double brin enveloppés qui causent des infections persistantes à vie chez leur hôte.¹⁴² Il a été rapporté que les infections buccales et génitales à VHS pourraient être des facteurs prédisposant à l'infection à VPH. Ceci s'explique en partie par le fait que l'infection à VHS pourrait faciliter l'accès du VPH à la couche de cellules basales. Par ailleurs, la réplication du VHS dans les tissus où le VPH se réplique peut également influencer directement ou indirectement la persistance, l'élimination

et / ou les activités oncogéniques des protéines du VPH. De nombreuses études épidémiologiques ont été conduites pour évaluer cette association.^{143,144} Celle réalisée par le CIRC a montré que la séropositivité au VHS-2 était significativement plus élevée chez les femmes atteintes du carcinome épidermoïde (44,4%) et d'adénocarcinome (43,8%) par rapport aux femmes témoins (25,6%).¹⁴³ Dans une autre étude, la coinfection VHS -2/VPH était fortement associée aux lésions précancéreuses du col (RC = 34,2) et au cancer invasif (RC = 61,1).¹⁴⁴

Vaginose bactérienne

La VB se caractérise par le passage d'une flore vaginale protectrice de prédominance *Lactobacillus* à une prolifération de bactéries anaérobies, notamment *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, les espèces *Mobiluncus* et *Prevotella*.¹⁴⁵ La présence de ces bactéries dans la muqueuse vaginale peut conduire à la régulation en aval de l'interleukine-8 (IL-8) et de l'IL-1- β . Ces cytokines sont impliquées dans les réponses inflammatoires mises en évidence par le recrutement des neutrophiles et l'activation des lymphocytes, respectivement.^{146,147} Des études épidémiologiques ont rapporté que la VB pourrait être un facteur déterminant dans l'acquisition et la persistance de l'infection à VPH, puisque cette affection touche souvent les femmes de tout âge chez lesquelles une lésion intraépithéliale de haut grade a été diagnostiquée.^{148,149} Ces conclusions ont été confirmées par deux méta-analyses qui rapportaient que comparées aux femmes négatives pour la VB, le RC global des lésions précancéreuses et cancéreuses cervicales chez celles positives pour la VB était respectivement de 1,51,¹⁵⁰ et de 1,56.¹⁵¹

Le mécanisme proposé pour l'augmentation de la dysplasie cervicale en cas d'infection à la VB est que les organismes associés à cette infection anaérobie produisent des nitrosamines qui provoquent une inflammation cervicale. L'épithélium cervical, qui sert de barrière protectrice, est ainsi perturbé par l'inflammation, permettant la pénétration du VPH à haut risque dans la membrane basale.¹⁵²

Régime alimentaire

Il existe peu de preuves sur le rôle possible du régime alimentaire dans la carcinogenèse du VPH. Parmi les mécanismes rapportés en faveur à ce lien potentiel, certains auteurs suggèrent que le régime occidental (caractérisé par une forte consommation de viandes rouges et

transformées, de sauces, de chips et de collations à faible apport d'huile d'olive) pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation, une réduction du contrôle des infections et une augmentation du risque de développer une maladie auto-immune.¹⁵³ Cette inflammation faciliterait ainsi l'acquisition et/ou la persistance de l'infection à VPH. Une étude réalisée à Hawaï a rapporté que des régimes alimentaires riches en folate, en vitamine B₆ et en vitamine B₁₂ étaient inversement associés au risque de développer une lésion intraépithéliale cervicale après ajustement pour le VPH et d'autres facteurs potentiellement confondants.¹⁵⁴ L'étude conduite par Barchitta M *et al.*,¹⁵⁵ a rapporté qu'un régime occidental était associé à un risque accru d'infection par le VPH. Enfin, une revue récente de la littérature sur les effets de l'apport alimentaire et nutritionnel sur les cancers gynécologiques a rapporté un effet protecteur des antioxydants, tels que les vitamines A, C, D et E, les caroténoïdes, les légumes et les fruits dans la survenue des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.¹⁵⁶

1.2.5.3. Facteurs liés à l'hôte

Ils sont dominés par l'immunodépression dans le contexte d'infection par le VIH, de transplantation d'organes ou de thérapies cytotoxiques. Dans ce groupe, il y a aussi les facteurs génétiques, notamment les antécédents de CCU chez une parente de première génération qui augmenterait le risque de CIN3 et de cancer invasif.^{11,19,69} Parmi ces facteurs, l'association entre l'infection à VIH et le VPH/CCU est la plus étudiée; cette section sera donc essentiellement consacrée à cette association.

Infection par le virus d'immunodéficience humaine

Le VIH et le VPH sont des IST partageant certains facteurs de risque selon la majorité des études.^{157,158} Si l'infection à VPH est la première IST de par son incidence élevée dans le monde, celle à VIH est aujourd'hui une pandémie qui mobilise les scientifiques et les décideurs politiques en matière de santé publique ; la probabilité de les retrouver chez la même personne est devenue élevée, ce qui favorise des interactions biologiques entre ces deux virus pathogènes. Le VIH favorise l'acquisition de nouvelles infections à VPH d'une part et modifie l'histoire naturelle du VPH en favorisant la persistance et la progression de l'infection à VPH d'autre part. Dans une méta-analyse compilant 38 articles scientifiques, le RR d'acquisition d'une nouvelle infection à VPH chez les femmes séropositives pour le VIH était de 2,64 (IC à 95% : 2,04 – 3,42); lorsqu'on les comparait aux femmes séronégatives au

VIH.⁶⁷ Des constats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs.^{157,159} Ces résultats sont en droite ligne avec les anomalies des tests de dépistage plus fréquentes chez les femmes séropositives pour le VIH en raison de la combinaison d'une acquisition plus grande du VPH chez les VIH+, et d'une progression plus rapide de la maladie due au VIH. Une étude a rapporté une prévalence de frottis cervical anormal dans 50% des cas chez les femmes infectées par le VIH (20,5% de frottis douteux, 17,9% de LIEBG et 11,5% de LIEHG) versus 13% chez les femmes séronégatives pour le VIH (6,8% frottis douteux, 3,0% de LIEBG et 3,2% de LIEHG).¹⁵⁹ Dans le même ordre d'idée, une étude réalisée au Mali auprès de 1115 femmes séropositives pour le VIH a rapporté des prévalences de 5,2% et 5,0% respectivement pour les LIEBG et LIEHG,¹⁶⁰ alors que chez les femmes de la population générale, les prévalences de ces lésions étaient de 4,1% et 1,3%, respectivement.^{161,162} Aussi, une étude réalisée au Bénin auprès 179 femmes infectées par le VIH a rapporté une prévalence des lésions précancéreuses de 36,9%.¹⁶³

Par ailleurs, la probabilité d'infection persistante ou d'infection avec de multiples types de VPH est également accrue chez les femmes infectées par le VIH avec une fréquence atteignant 15 à 20%.¹⁶⁴ Cette persistance est plus fréquente lorsque le taux de lymphocyte T (cluster de différenciation 4 [CD4+]) est inférieur à 200 cellules / μ l.^{165,166} Aussi, la probabilité de progression de l'infection à VPH vers les CIN et le cancer est accrue avec un RR atteignant 3,73 (IC à 95% 2,62 – 5,32) chez les femmes séropositives pour le VIH versus les séronégatives.⁶⁷ Particulièrement, l'incidence des CIN est plus élevée chez les femmes infectées par le VIH ayant un taux de CD4 plus bas.^{167,168} À la lumière de ces constats, le CCU est une des maladies définissant la présence de Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) chez les femmes séropositives pour le VIH.^{169,170}

Plusieurs mécanismes expliquant le lien entre le VIH et le VPH ont été rapportés et les effets de ces deux affections peuvent être bidirectionnels. En effet, le VPH peut faciliter l'acquisition du VIH; dans ce cadre les mécanismes rapportés sont les suivants : (1) le VPH pourrait perturber les systèmes immunitaires locaux et systémiques et prédisposer à l'infection par le VIH,¹⁰ soit via le recrutement de cellules cibles du VIH,^{171,172} ce qui faciliterait son acquisition, soit par la stimulation des cytokines, ce qui pourrait augmenter la

réplication du VIH;¹⁷² (2) le VPH pourrait également entraîner des lésions génitales qui pourraient faciliter l'acquisition du VIH.

Inversement, le VIH peut modifier l'histoire naturelle de l'infection à VPH en favorisant la persistance de l'infection à VPH. La transcription du gène du VPH dépend de la différenciation des kératinocytes. Les premiers produits géniques sont détectés dans toutes les couches cellulaires, mais les facteurs tardifs notamment les protéines de capsid L1 et L2 et les virus infectieux sont exclusifs aux kératinocytes superficiels à la différenciation terminale. Les transcrits tardifs, bien que présents dans les cellules moins différenciées, sont empêchés de quitter le noyau en raison du blocage du traitement de l'ARN par des éléments inhibiteurs riches en adénylate-uridylylate. L'activation des gènes précoce et tardive du VPH, qui a été observée expérimentalement, peut expliquer l'augmentation de la virulence du VPH dans le contexte de l'infection par le VIH. Une telle interaction est possible, car la réplication du VIH a été observée dans les cellules épithéliales, à la fois *in vivo* et *in vitro*. Les produits anti-VIH tels que la protéine tat (Trans-Activator of Transcription) et les cytokines peuvent être responsables de cet événement.¹⁰

1.2.6. Histoire naturelle de l'infection à VPH

1.2.6.1. Mode de transmission et d'acquisition du VPH

Les infections anogénitales au VPH se transmettent principalement par contact peau-à-peau ou muqueuse-à-muqueuse.^{78,173} La probabilité d'infection par acte sexuel n'est pas connue, mais elle semble être très élevée,⁷⁸ sans différence connue entre les types de VPH. Selon les informations trouvées dans la littérature, le taux global de transmission du VPH a été estimé à 58,8 sur 100 personnes-années du pénis au col utérin et à 208,8 sur 100 personnes-années du col de l'utérus au pénis.⁷⁹

Les rapports sexuels avec pénétration ne sont pas strictement nécessaires à la transmission et les types de VPH peuvent apparemment être transférés au col de l'utérus à partir de l'infection initiale vulvaire.¹ Cependant, le rapport sexuel sans pénétration est une voie de transmission moins fréquente. À cet égard, il a été rapporté que les femmes vierges ayant auto-rapporté des rapports sexuels sans pénétration avaient une incidence cumulative du VPH sur 2 ans de seulement 7,9%.¹

Par ailleurs, la connaissance de la dynamique de transmission des maladies infectieuses est nécessaire pour définir les stratégies de contrôle de la maladie et fournir les paramètres à prendre en compte dans les études de modélisation sur l'effet de la prévention dans la population. Cette dynamique de transmission dépend à la fois de l'agent pathogène et des facteurs liés à l'hôte et est définie par l'intensité ou le taux d'exposition, la susceptibilité de la personne contact et la durée d'infectiosité du cas index (Figure 1.9).⁷⁹ Nous remarquons sur cette figure que plusieurs facteurs influencent les taux de reproduction de base de la transmission du VPH homme-femme ou femme-homme. Certains de ces facteurs agissent soit en augmentant la probabilité de transmission/acquisition (nombre de partenaires élevés, VIH, chlamydia, VHS-2, tabagisme et charge virale), soit en la diminuant (condom, circoncision). Des détails sur plusieurs de ces facteurs ont été discutés dans les sections précédentes.

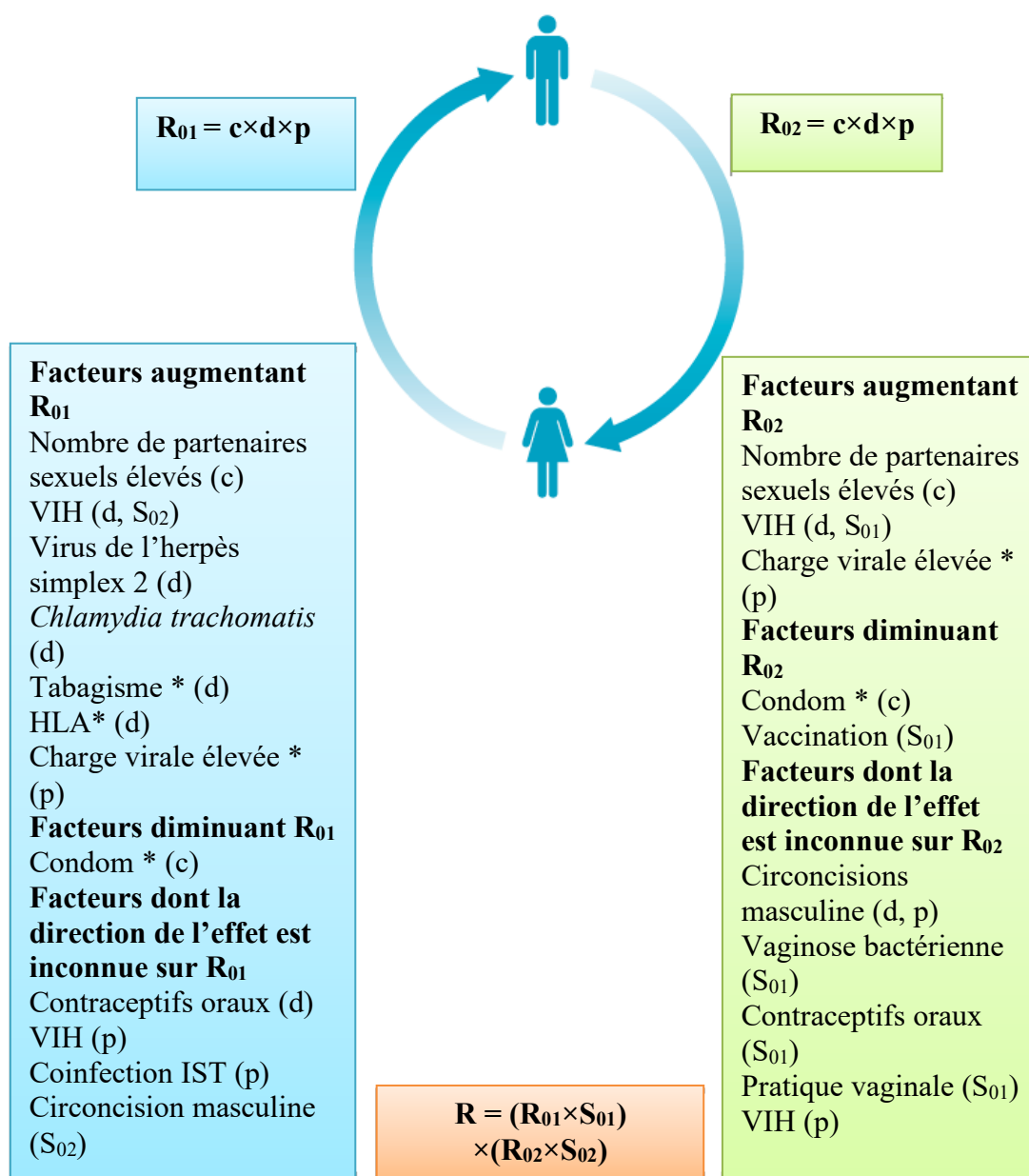


Figure 1.9 : Transmission et facteurs affectant la dynamique de transmission du VPH.

R₀₁ = taux de reproduction de base, transmission femme à homme. R₀₂ = taux de reproduction de base, transmission d'homme à femme. S₀₁ = proportion de femmes susceptibles. S₀₂ = proportion d'hommes susceptibles. c = taux de contact par unité de temps. d = durée de l'infection ou du caractère infectieux. p = probabilité de transmission. * Facteurs pour lesquels la direction de l'association n'est pas claire.

Adaptée à partir des travaux de Veldhuijzen N *et al.*⁷⁹

1.2.6.2. Élimination et persistance de l'infection par le VPH

La plupart des infections cervicales à VPH (avec ou sans anomalies cytologiques) sont éliminées ou supprimées par l'immunité à médiation cellulaire.¹⁷⁴ En effet, plus de 80% des

infections du VPH nouvellement acquises deviennent indétectables dans un délai de 1 à 2 ans (délai médian avant l'élimination varie entre 6 à 18 mois),¹⁷⁵ un phénomène couramment décrit comme la "l'élimination virale", mais qui peut également représenter un contrôle immunitaire en dessous des niveaux détectables ou de la latence virale. Une réponse immunitaire détectable est générée dans environ 60 % des cas, ce qui se traduit par la présence d'anticorps sériques spécifiques au type de VPH responsable de l'infection, avec une capacité incertaine à fournir une immunité contre la réinfection.¹⁷⁶

Sur la Figure 1.10, nous observons que seulement une petite proportion des infections à VPH persiste (environ 10%) et peut progresser vers une néoplasie cervicale. Selon la littérature, le temps entre l'infection initiale à VPH et le cancer invasif du col utérin varie entre 10 à 20 ans.^{45,177}

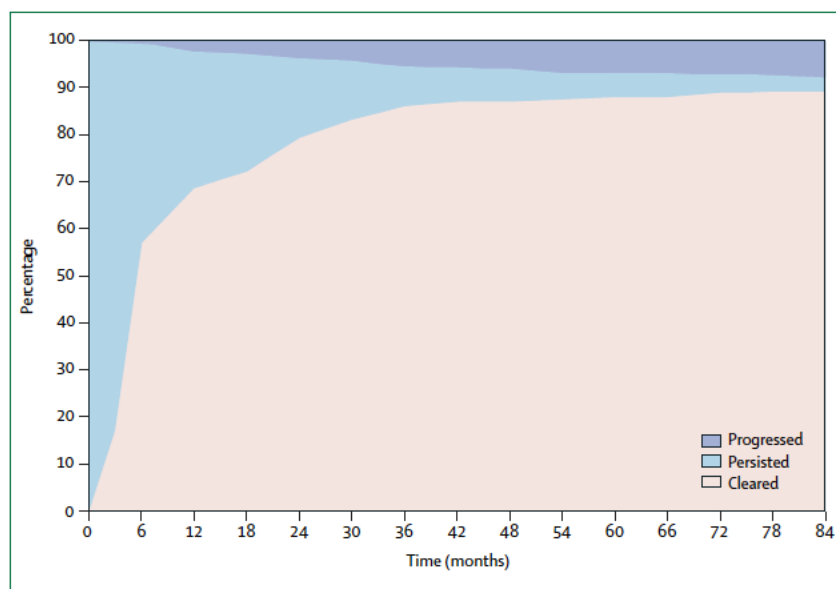


Figure 1.10 : Temps moyen d'élimination, persistance et progression de l'infection à VPH.

Adaptée à partir des travaux de Schiffman M *et al.*¹⁷⁴

Les déterminants de la persistance sont entre autres, l'âge, le génotype viral, les variants, la charge virale, l'intégration de l'ADN, et les caractéristiques des protéines E6 et E7, etc.⁴⁵ En effet, une corrélation entre l'âge de la femme et la persistance de l'infection à VPH a également été rapportée. Ainsi, la proportion d'infection persistante chez les femmes de 20 ans varie entre < 1% à 10%, tandis que cette proportion est de 18% et plus chez les femmes de 32 ans et plus.⁵⁶ Ces résultats suggèrent donc que même si la prévalence du VPH est élevée

chez les jeunes femmes, la probabilité d'infection persistante est beaucoup plus faible chez ces femmes par rapport aux femmes de plus de 30 ans.

En lien avec le génotype viral, il existe des preuves cohérentes d'études de cohorte impliquant certains types de VPH ayant une probabilité d'élimination ou de persistance de l'infection et une régression ou une progression vers une néoplasie cervicale. Quelle que soit la région géographique, les femmes infectées par des types de VPH à haut risque (généralement les VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-45, VPH-52, et VPH-58) présentent un taux plus élevé d'infection persistante et un taux plus élevé de progression de l'infection vers une néoplasie cervicale par rapport à celles infectées par des types de VPH à faible risque.^{178,179}

Par ailleurs, le rôle des infections multiples avec plusieurs types de VPH dans la persistance et la progression est moins clair. Une prévalence plus élevée d'infections concomitantes avec plusieurs types de VPH a été rapportée chez les femmes présentant des lésions cervicales légères ou modérées.¹⁸⁰ En plus du type de VPH, les variants du VPH peuvent également influencer l'évolution naturelle de l'infection par ce virus. Différents variants de VPH ont une plus grande probabilité de persister que d'autres. Ainsi, selon certains travaux, un risque plus élevé de néoplasie cervicale a été observé en présence de variants du VPH-16 non européens par rapport aux variants européens.^{181,182} Le risque de LIEHG et du CCU était multiplié par 2 à 9 fois chez les femmes infectées par des variants du VPH-16 non européens. Cette association a été observée de façon consistante dans différentes populations (États-Unis, Amérique Latine et Japon).^{181,182} Un profil similaire de l'évolution de la maladie a été observé avec d'autres variants de VPH à haut risque. Ainsi, dans l'étude réalisée par Arroyo et al.,¹⁸³ chez des femmes infectées par le VPH-18, 100% des échantillons cytologiques provenant des femmes ayant des LIEHG ne comportaient que des variants africains du VPH-18, tandis que 71% des cytologies négatives comprenaient des variants du VPH-18 européens.

En outre, bien que les différentes études aient rapportées des résultats parfois contradictoires, il est globalement admis que la charge virale est un facteur de risque d'infection persistante et d'évolution vers une néoplasie cervicale.⁴¹ En effet, une association entre la charge virale élevée et les lésions de bas grade d'une part^{184,185} de même qu'avec les lésions de haut grade

d'autre part,^{186,187} a été rapportée dans la littérature. À cet égard, une étude a rapporté que l'élimination du virus était moins fréquente chez les femmes présentant une charge virale de VPH à haut risque supérieure à 10 pg/mL par rapport à celles présentant une charge virale plus faible.¹⁸⁸ En dehors des facteurs viraux, d'autres facteurs ont été rapportés comme influençant la probabilité d'une infection persistante à VPH;^{9,67,68} ils ont été abordés dans la section consacrée aux facteurs de risque.

1.2.6.3. Intégration du génome du VPH

Au cours du cycle de vie normal du VPH, le génome est maintenu sous forme épisomale (c'est-à-dire non intégré dans les chromosomes de la cellule hôte).¹⁸⁹ Cependant, l'intégration peut survenir très tôt au cours de l'histoire naturelle du cancer, et ce, bien que les résultats des travaux divergent. Certains auteurs rapportent une intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte dans seulement 0% - 15% des cas de LIEBG; cette proportion pour d'autres auteurs est de 27 à 70%.¹⁹⁰ Par contre, selon d'autres auteurs, dans presque tous les cas de LIEHG et des tumeurs cervicales, l'ADN viral est intégré au génome de l'hôte dans des proportions variant entre 35 à 86%.^{190,191} Généralement, la proportion d'intégration des génomes viraux augmente avec le degré de sévérité des lésions.¹⁹⁰ Enfin, la proportion d'intégration de l'ADN viral varie également selon le type de VPH. À cet égard, dans les pièces pathologiques de cancer, des proportions d'intégration du génome de 100% pour le VPH-18, 80% pour le VPH-16 et 81% pour le VPH-31 ont été rapportées.¹⁹²

De manière générale, l'intégration se produit sur des sites fragiles communs (des régions de micro-homologie, des régions très actives sur le plan transcriptionnel ou proches des micro-ARN [acides ribonucléiques]), et/ou au niveau des modifications de l'expression des gènes.¹⁹³ En ce qui concerne le VPH, on sait relativement peu de choses sur le processus d'intégration des génomes du VPH dans celui de l'hôte. Cependant, plusieurs études ont suggéré que les dommages à l'ADN ou les agents pouvant les induire pourraient jouer un rôle majeur dans l'intégration du VPH. Dans cet ordre d'idée, il a été observé une déplétion de la protéine Ku70, une protéine intervenant dans la réparation des points de cassure du double brin d'ADN. De plus, des niveaux d'activité anormalement basse de la protéine kinase dépendante de l'ADN, une molécule impliquée dans la réparation de cassure d'ADN, ont également été observés.¹⁹² Ainsi, il a été suggéré que la cassure d'ADN double brin pourrait

être associée à la perte de l'épisome du VPH, engendrant ainsi l'intégration du génome viral dans celui de la cellule hôte.

Par ailleurs, les dommages de l'ADN induits par l'inflammation constituent également un mécanisme potentiel d'intégration du VPH lors de la progression des lésions cervicales vers le cancer invasif du col utérin. En effet, l'inflammation a été impliquée dans la progression de divers cancers et il a été suggéré que les quantités excessives de dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote produits au cours d'une inflammation chronique joueraient un rôle dans la carcinogenèse en favorisant des dommages d'ADN.¹⁹² Dans le cas des cancers associés au VPH, l'inflammation faciliterait ainsi l'intégration du génome viral en induisant des ruptures dans les génomes tant du virus que de l'hôte.

En outre, la différence raciale/ethnique semble également jouer un rôle important dans l'intégration du génome viral. Une étude conduite aux États-Unis sur 610 femmes ayant des cytologies anormales rapporte des proportions totales d'intégration de VPH-16 de 17% (non hispaniques blanches), 27% (hispaniques), 33% (non hispaniques mélanodermes), 10% (non hispaniques asiatiques) et 0% (non hispaniques autres). Ces auteurs ont ainsi émis l'hypothèse qu'une plus forte intégration de VPH-16 chez les femmes mélanodermes pourrait expliquer en partie la prévalence élevée de CCU dans cette population.¹⁹⁴

L'intégration du génome du VPH entraîne une augmentation de l'expression et de la stabilité des transcrits codant pour les oncoprotéines E6 et E7, lesquelles sont connues pour inactiver et / ou accélérer la dégradation de nombreuses protéines cellulaires impliquées dans la suppression des tumeurs, notamment la pRB (E7 jouant ce rôle) et la p53 (E6 jouant ce rôle).^{192,195} La phase ouverte de lecture de la protéine E2 a été identifiée comme le site d'intégration préférentiel, car elle est plus fréquemment perturbée ou supprimée que tout autre site.¹⁹² La protéine E2 régule négativement l'expression des oncoprotéines E6 et E7. Par conséquent, la perte de cette phase ouverte de lecture au cours de l'intégration entraîne une expression accrue de ces oncoprotéines, lesquelles sont responsables de la transformation cellulaire bénigne et maligne.¹⁹²

1.2.6.4. Évolution de l'infection à VPH

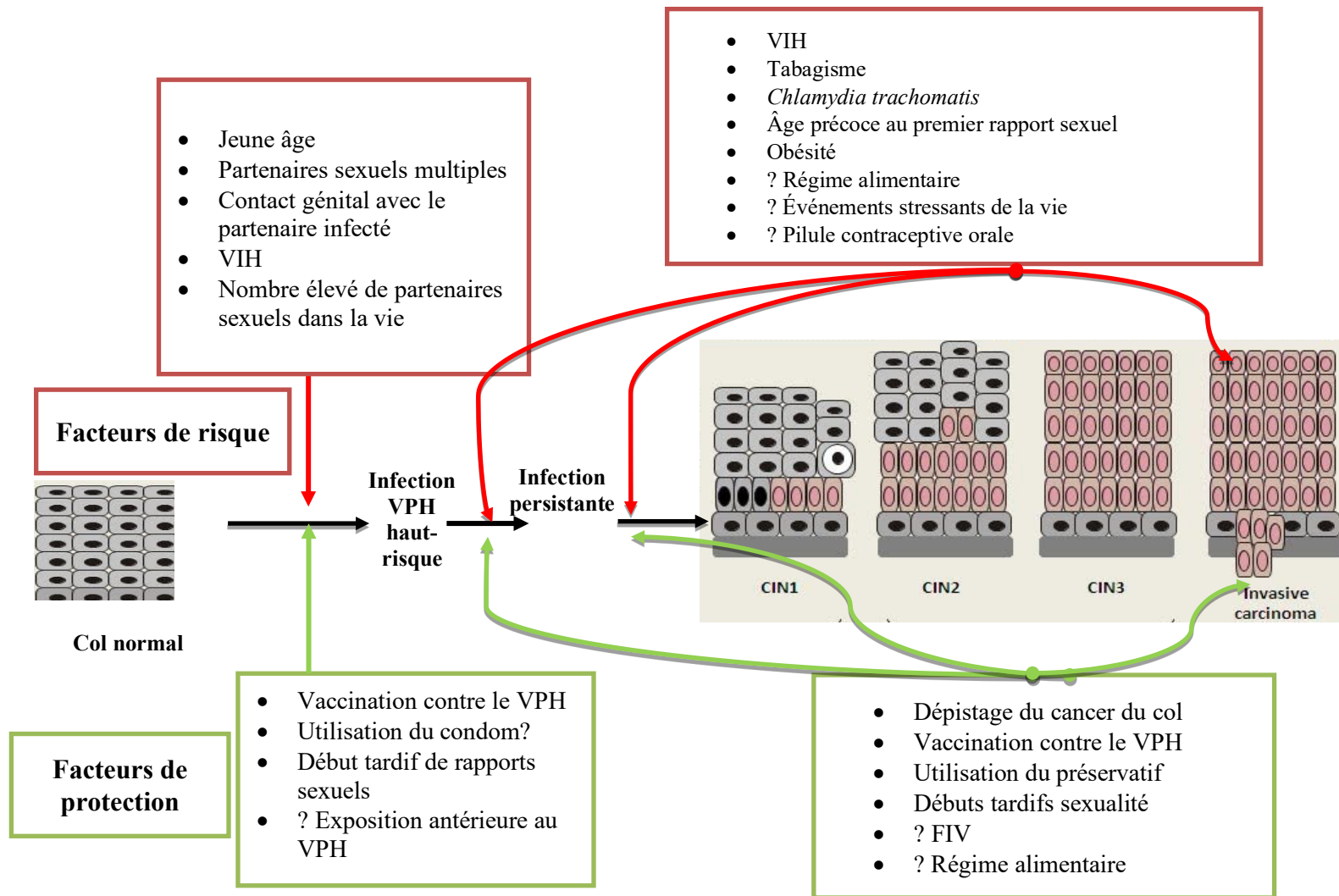
L'infection à VPH commence au niveau des cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien stratifié de la zone de transformation. Elle est la conséquence de facteurs exposant à l'acquisition du virus notamment, le jeune âge, les partenaires sexuels multiples, etc. Lorsque cette infection à VPH à haut risque persiste, elle peut mener à des lésions précancéreuses du col utérin et au CCU. En effet, l'infection persistante du VPH est largement documentée dans la littérature médicale comme étant la cause nécessaire à la survenue de ces lésions du col utérin.^{38,41,48} Les auteurs définissent la persistance de l'infection à VPH en fonction de la durée. Cependant, les seuils sont variables.¹⁷⁵ Environ 45% des travaux sur la persistance fixent ce seuil à entre 6 et 12 mois.⁷⁹ Si l'infection persistante n'est pas détectée et éliminée par le système immunitaire, il est possible que l'infection évolue vers un CCU (Figure 1.11). Toutefois, bien qu'une infection persistante soit un événement nécessaire, elle n'est pas suffisante pour induire une tumorigénèse complète. Ainsi, d'autres facteurs interviennent dans la carcinogénèse induite par le VPH, notamment le statut immunitaire (par exemple l'immunosuppression en cas d'infection à VIH), le tabagisme, la précocité des rapports sexuels et la présence d'autres IST (exemple l'infection à *C. trachomatis*).^{4-8,68} Le rôle de tous ces facteurs ont été discuté dans les sections précédentes.

Le CCU est précédé par des lésions précancéreuses encore appelées « néoplasie intraépithéliale cervicale » (CIN : *Cervical intraepithelial neoplasia* pour les Anglo-Saxons) ou dysplasie². La CIN est un terme utilisé par les pathologistes pour décrire à partir des pièces opératoires les transformations atypiques limitées à l'épithélium cervical. Ces anomalies sont la conséquence directe de l'infection par le VPH.⁴¹ Elles sont classées en trois grades selon l'épaisseur de l'épithélium exo-cervical atteint (CIN 1, 2 et 3 ou dysplasie légère, modérée et sévère). Par ailleurs, les lésions précancéreuses peuvent également être classées selon un système à deux niveaux en fonction des résultats cytologiques. On parlera alors de LIEBG et de LIEHG. La terminologie lésion intraépithéliale (LIE) est celle recommandée par l'OMS, car elle reflète la biologie des maladies associées au VPH et guide la prise en charge thérapeutique.¹⁹⁶ Les LIEBG englobent les CIN1/condylomes plans, tandis que les LIEHG

² Modification de la taille, de la forme et de l'organisation des cellules dans les tissus.

comprennent les CIN2, CIN3 et les CIS; elles sont aussi appelées CIN2+. Les CIN1/LIEBG représentent une infection à VPH transitoire présentant une faible probabilité de progression vers un cancer du col utérin.¹⁹⁷ Elles sont généralement le résultat d'une infection productive par les types de VPH à faible ou à haut risque.⁴² L'infection productive est définie par le maintien du génome viral stable au niveau des cellules basales avec un faible nombre de copies.¹⁸⁹ Ces types d'anomalies sont très fréquemment associés à plusieurs types de VPH.¹⁹⁸ Cependant, le système immunitaire élimine ces anomalies sur une période de plusieurs mois; et environ 80 à 90% des cas de CIN1 régressent.¹⁹⁷ Par contre, les CIN2+/LIEHG représentent dans la plupart des cas une infection persistante et non productive. Celle-ci est définie par une intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte, laquelle s'observe dans 35 – 86% des cas.¹⁹⁰ Environ 60% de ces lésions peuvent régresser spontanément.¹⁹⁷ Le taux de progression des LIEHG vers le cancer invasif est estimé à entre 0,2% à 4% sur une période de 12 mois.¹⁹⁷

Enfin, il existe deux grands types histologiques des cancers invasifs du col utérin qui sont : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Ils représentent respectivement environ 70% et 25% des cancers du col utérin.¹⁹⁹



? = Preuves peu nombreuses ou contradictoires pour le facteur. CIN = Néoplasie intraépithéliale cervicale. FIV = Fécondation In Vitro

Figure 1.11 : Histoire naturelle de l'infection au virus du papillome humain.

Adaptée à partir des travaux de Farghaly *S et al.*,²⁰⁰

1.2.7. Prévention du cancer du col utérin

1.2.7.1. Prévention primaire

L'objectif de la prévention primaire est d'empêcher l'infection par les types de VPH à haut risque et ainsi éviter la survenue d'un CCU. Cette prévention peut se faire à travers différents moyens, notamment par l'éducation sanitaire pour accroître la sensibilisation et la connaissance de la maladie et de ses causes, et alors éviter les facteurs de risque (par l'entremise de l'abstinence sexuelle, l'utilisation de condom, la circoncision masculine, etc.). Cependant, la vaccination prophylactique contre le VPH constitue la stratégie de prévention primaire la plus efficace contre le CCU. Actuellement, trois vaccins contre le VPH sont commercialisés à travers le monde, ce sont: ²⁰¹

- Le vaccin bivalent (Cervarix[®], GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium), qui protège contre les VPH-16 et VPH-18 qui sont responsables de 70% des cas de CCU dans le monde.
- Le vaccin quadrivalent (Gardasil[®], Merck&Co., Whitehouse Station, NJ, USA), en plus des VPH16 et VPH-18, protège également contre les VPH-6 et VPH-11 qui sont responsables de 90% des cas de verrues génitales.
- Le vaccin nonavalent (Gardasil[®], Merck&Co., Whitehouse Station, NJ, USA), en plus des VPH-6, VPH-11, VPH-16 et VPH-18, protège aussi contre les VPH-31, VPH-33, VPH-45, VPH-52 et VPH-58 lesquels sont responsables de 15 - 20% des cas de CCU. Ce vaccin a été approuvé en 2014. Dans plusieurs pays, des programmes sont en place pour son administration chez les jeunes d'âge scolaire des deux sexes (généralement vers 9 ou 10 ans). Son utilisation est toutefois autorisée jusqu'à l'âge de 45 ans pour les personnes des deux sexes.

L'efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent peut atteindre jusqu'à 95% pour la prévention contre l'infection par les types de VPH-16 ou VPH-18 et de 100% pour la prévention des lésions cervicales causées par les types de VPH inclus dans le vaccin lorsqu'il est administré aux filles avant l'initiation d'activité sexuelle ou aux femmes sans infection préalable avec les types de VPH inclus dans le vaccin.²⁰² En ce qui concerne le vaccin nonavalent, son efficacité a été estimée à 96,7% pour la prévention des lésions cervicales de grade 2 ou plus chez les jeunes femmes âgées de 16 – 26 ans sexuellement actives.²⁰³

À l'échelle mondiale, 74 pays ont introduit le vaccin contre le VPH dans le calendrier national de vaccination. Environ 60% des pays à faible revenu ou intermédiaire ont implanté le vaccin avec l'aide financière de GAVI.²⁰⁴ Cependant, en ASS, vers juin 2018, seulement huit pays avaient un programme national de vaccination contre le VPH, et presque le double avaient des programmes pilotes.²⁰⁵

1.2.7.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire du CCU est basée sur la détection précoce et le traitement efficace des lésions précancéreuses du col utérin. Elle permet ainsi de réduire l'incidence et la mortalité par cancer invasif.

Technique de dépistage

Actuellement, trois techniques sont couramment utilisées pour le dépistage du CCU, notamment la cytologie, le test d'inspection visuelle après application d'acide acétique et du lugol fort (IVA/IVL), et le test de détection du VPH.

a) Cytologie

C'est l'étude microscopique des cellules et de leurs structures. Elle est utilisée en dépistage du CCU pour identifier la présence de modifications cellulaires précancéreuses au niveau du col utérin.²⁰⁶ Il existe deux types de cytologie: conventionnelle (également appelée Papanicolaou ou Pap test) et phase liquide. La cytologie conventionnelle implique la collecte de cellules à la surface du col de l'utérus. Ces cellules sont ensuite étalées sur une lame et examinées au microscope pour détecter la présence des anomalies cervicales.²⁰⁷ Pour la cytologie en phase liquide, les cellules sont recueillies dans des flacons liquides et préparées de manière semi-automatique au laboratoire, puis examinées. Contrairement aux échantillons de cytologie conventionnelle, un seul échantillon obtenu pour la cytologie en phase liquide peut être utilisé pour effectuer plusieurs tests différents.²⁰⁸ Les résultats de la cytologie sont interprétés selon le système de classification Bethesda, introduit pour la première fois en 1988, et révisé en 1991, 2001 et 2014 ²⁰⁹ (voir annexe 1, Tableau 7.1 pour le récapitulatif de la dernière version).

À l'échelle mondiale, la cytologie est le test le plus utilisé pour le dépistage du CCU. Il a été rapporté que l'implantation des programmes de dépistage du CCU basés sur la cytologie

pourrait permettre de réduire les taux d'incidence du CCU de 60% à 90% dans les 3 ans qui suivent son introduction.²¹⁰ Le principal inconvénient de la cytologie conventionnelle est son manque de sensibilité qui varie de 52,6% à 72% et sa spécificité varie entre de 90,2% à 99,1%.^{211,212} Cependant, la cytologie en phase liquide a une meilleure sensibilité que la cytologie conventionnelle,²¹³ bien que certains auteurs rapportent des performances comparables.²⁰⁸

Par ailleurs, la cytologie présente également de nombreux inconvénients dans le contexte de ressources limitées. En effet, elle nécessite des laboratoires de haute qualité avec du personnel bien qualifié, des sources d'électricité pour la microscopie, des réactifs pour la coloration de Papanicolaou et autres fournitures, et un programme de contrôle de qualité.²¹⁴ Pour ces raisons, la cytologie n'est pas le test de référence pour les pays à ressources limitées.

b) Inspection visuelle après application d'acide acétique puis de lugol fort

En raison de différentes difficultés citées ci-haut dans la mise en place d'un programme de dépistage du CCU basé sur la cytologie dans les pays en développement, d'autres tests alternatifs ont été introduits. Il s'agit des tests IVA et IVL. Ces tests permettent de visualiser le col de l'utérus à l'œil nu et permettent de mettre en évidence la présence d'anomalies dans l'épithélium cervical au niveau de la zone de transformation.

L'acide acétique à 5% provoque une coagulation réversible ou une précipitation des protéines cellulaires. Il provoque également un gonflement du tissu épithélial cylindrique et des régions présentant notamment des anomalies de l'épithélium pavimenteux. Lorsqu'il est appliqué sur épithélium pavimenteux normal, il y a peu de coagulation dans la couche cellulaire superficielle en raison de faibles activités nucléaires. Cependant, les lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin présentent des quantités de protéines nucléaires anormalement élevées (compte tenu du grand nombre de cellules indifférenciées dans l'épithélium). Par conséquent, l'application de l'acide acétique sur ces zones provoque un blanchissement des cellules épithéliales dont le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé ; le test à l'IVA est alors considéré comme positif. Par ailleurs, l'épithélium métaplasique pavimenteux est très riche en glycogène, alors que les lésions précancéreuses ou le cancer invasif sont pauvres en glycogène. L'iode contenu dans le lugol étant glycophile, il est absorbé lorsqu'appliqué sur une zone riche en glycogène. De fait, son application sur l'épithélium pavimenteux normal

riche en glycogène entraîne une coloration noire ou acajou. Le cas échéant, l'iode n'est pas absorbé lorsqu'appliqué sur une zone pauvre en glycogène comme c'est le cas des zones affectées par une lésion ou un cancer invasif (puisque elles sont déficientes en glycogène). Conséquemment, ces zones apparaissent sous un aspect jaune or (safran) suite à l'application de l'iode ; le test à l'IVL est donc considéré positif.²¹⁵

L'utilisation de l'IVA/IVL comme moyen de dépistage du CCU est fortement recommandée par l'OMS pour les pays à faibles ressources pour démarrer une infrastructure de base.²¹⁶ La sensibilité et la spécificité de l'IVA seule ou l'IVL seule sont cependant questionnables, surtout pour la détection des lésions de bas grade. Les résultats combinés de plusieurs études suggèrent une sensibilité et une spécificité d'IVA de 62 à 80% et de 77 à 84% respectivement pour la détection des lésions de haut grade. Quant à l'IVL sa sensibilité et sa spécificité sont estimées à 92% et 85% respectivement pour la détection des lésions de haut grade.²¹⁷ En outre, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la question, il est rapporté dans la littérature que la sensibilité du test combiné IVA/IVL est meilleure que celle du test de cytologie conventionnelle.²¹¹ Par contre, la spécificité de la cytologie est meilleure que celle de l'IVA/IVL.²¹⁸ Un autre inconvénient du test IVA est sa faible sensibilité chez les femmes ménopausées chez qui la zone de transformation peut être partiellement ou entièrement dans l'endocol. Ainsi, la lésion est mal détectée à l'aide de ce test chez ces femmes. Cet aspect a été évalué dans une étude réalisée en Chine ayant évalué l'efficacité de la cytologie, de l'IVA et du test VPH pour la détection des CIN3 chez les femmes ménopausées. Cette étude rapporte que la sensibilité la plus faible dans le dépistage primaire du CCU chez des femmes ménopausées était celle de l'IVA, estimée 41,7% (IC à 95%: 28,4 – 55,9%) ($p < 0,001$), par contre, l'IVA avait la spécificité la plus élevée à 94,5% (IC à 95%: 93,6–95,3%) ($p < 0,001$).²¹⁹ Malgré ces inconvénients rapportés, ces tests présentent plusieurs avantages dans le contexte de ressources limitées. En effet, contrairement à la cytologie, les résultats des tests IVA/IVL sont disponibles immédiatement, permettant par conséquent un traitement immédiat. En témoigne un essai randomisé en grappes dans le Sud de l'Inde, un seul cycle de dépistage à l'IVA assorti du traitement lors de la même visite en cas de résultats positifs. Cet essai a rapporté une réduction significative de 25% de l'incidence et une réduction significative de 35% de la mortalité par CCU à la fin des sept années de suivi.²²⁰ Toujours en Inde, dans un autre essai randomisé contrôlé à Mumbai, les auteurs ont examiné l'efficacité

de quatre cycles de dépistage de l'IVA offerts par des agents de santé primaires formés à 24 mois d'intervalle. Cet essai a démontré une réduction significative de 31% la mortalité par CCU au bout de 12 ans de suivi.²²¹

a) Test VPH

Le lien de causalité étroit entre l'infection à VPH et le CCU, a conduit à l'évaluation du test VPH comme moyen de dépistage des lésions intraépithéliales malpighiennes et du cancer invasif.²²² Les tests génériques du VPH permettent de détecter la présence d'ADN ou d'ARN du VPH dans les échantillons du col utérin, avec un résultat positif indiquant une infection à VPH. Les tests de génotypage partiel indiquent à la fois si le VPH est présent et, le cas échéant, si des variants du virus à haut risque (16, 18 ou autres) sont présents dans l'échantillon.²²² Les tests de génotypage complet permettent d'identifier presque toutes les souches de VPH présentes dans l'échantillon. La sensibilité du test VPH (quel que soit le type) varie entre 66% à 100% et la spécificité entre 61% et 90%.²¹⁴ Une étude ayant comparé la sensibilité des trois tests de dépistage (test VPH, cytologie en milieu liquide et IVA) rapportent une sensibilité de 98% et une spécificité de 85% pour le test ADN-VPH, une sensibilité de 88% et une spécificité de 95% pour le test IVA et une sensibilité et une spécificité de 55% et 90%, respectivement pour la cytologie.²²³

Dans les pays développés, l'utilisation du test VPH comme moyen de dépistage primaire avec un triage cytologique pour la colposcopie pourrait réduire les coûts par rapport aux programmes actuels basés sur la cytologie en phase liquide.²²⁴ Ces modalités combinées ne sont toutefois pas réalisables pour de nombreux pays en développement. Une analyse coût-efficacité réalisée sur des données de cinq pays en développement a montré que le test VPH était plus coûteux que la cytologie ou l'IVA. Cependant, en tenant compte du risque élevé du CCU au cours de la vie dans ces pays, le dépistage basé sur le VPH pourrait avoir un potentiel financier plus intéressant. En effet, une étude de modélisation menée en Chine a rapporté qu'un dépistage unique par VPH à l'âge de 35 ans réduirait le risque du CCU au cours de la vie de 15 à 28%, en fonction du risque de cancer dans la population.²²⁵ Ces résultats s'expliquent par le fait que la valeur prédictive négative du test VPH est significativement plus élevée que celle de la cytologie, ce qui permet d'espacer les tests dans le temps.²²⁶

○ Méthodes de détection du VPH

À ce jour, différentes méthodes sont utilisées pour la détection du VPH. Il existe de grandes variations pour le type de VPH détecté de même qu'une variation des paramètres de performance clinique et analytique. Certains de ces tests permettent la détection d'un ou de plusieurs VPH sans spécifier le type de VPH présent dans l'échantillon; ces genres de tests ne permettent pas n'ont plus la détection des infections multiples.²²⁷

a) Techniques de génotypage

Ces tests reposent principalement sur la technologie de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR, *Polymerase Chain Reaction* pour les Anglo-Saxons), laquelle permet d'amplifier l'ADN cible suivie d'une technique de révélation. Les techniques de PCR les plus courantes uniquement disponibles pour des applications scientifiques utilisent des amorces GP5 + / 6 + ²²⁸ et PGMY.²²⁹ La majorité de ces tests ciblent la région L1 du génome du VPH avec des amplicons résultant de 65 à 450 paires de base de longueur. D'autres types d'amorce ciblent la région E1 ou le génome entier (Tableau 1.5). La sensibilité analytique varie de moins de 10 copies avec des amorces SPF10 avec de l'ADN purifié à environ 1000 copies avec les amorces GP5 + / 6 + dans des extraits bruts. ²³⁰

Méthodes de détection du VPH adaptées au contexte africain

Au cours des dernières années, plusieurs tests rapides ont été développés et d'adaptent bien au contexte à ressources limitées. Dans cette section, nous citerons seulement quelques tests les plus étudiés dans la littérature.

▪ **CareHPV (Qiagen)**

Ce test est basé sur une simplification de la plateforme du test HC2 (test VPH *Hybrid Capture* 2). Il détecte 14 types de VPH à haut risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et est optimisé pour les pays à faible/moyen revenu. Le test ne nécessite qu'un petit espace de travail (environ 25×50 cm), pas d'électricité, ni d'eau courante et peut être effectué par un personnel formé. Les résultats sont disponibles environ 2,5 heures, ce qui permet un dépistage, un diagnostic et un traitement le même jour. Aussi, la durée de conservation des échantillons pour le test *careHPV* est plus longue que celle du test HC2, ce qui constitue un autre avantage pour les pays à ressources limitées. Selon une revue de la littérature, le test

CareHPV a une sensibilité de 88,1 % (IC à 95% : 81,4 - 92,7) et une spécificité de 83,7 % (IC à 95% : 74,9 - 89,8) pour la détection des CIN2+ sur des échantillons cervicaux prélevés par un clinicien. Pour les échantillons auto-prélevés par les patientes, la sensibilité et la spécificité pour la détections de CIN2+ sont respectivement de 73,6 % (IC à 95% : 64,9 - 80,8) et de 88,0 % (IC à 95% : 79,1 - 93,5).²³¹

▪ ***Gene Xpert (Cepheid)***

Il est basé sur le principe d'amplification de PCR qualitatif en temps réel pour la détection de l'ADN du VPH à haut risque. Le test est formaté dans une cartouche de test GeneXpert à usage unique et est exécuté sur le système GeneXpert de Cepheid, une plateforme de diagnostic moléculaire multi-analytique à accès aléatoire d'une capacité de 1 à 80 modules de traitement de test. Ce test peut être effectué en une heure, ce qui permet un dépistage, un diagnostic et un traitement le même jour. Ceci réduit la perte potentielle de suivi dans les pays à faibles ressources et permet des tests décentralisés en clinique (par opposition aux laboratoires) dans les milieux à ressources élevées. Ce test a une sensibilité de 90,8% (IC à 95% : 84,7 – 95,0%) pour la détection CIN2+ et de 92,3% (IC à 95% : 84,8 – 96,9%) pour la détection de CIN3+. Sa spécificité est estimée à 42,6% (IC à 95% : 38,5 - 46,9%) pour la détection de CIN2+ et de 40,0% (IC à 95% : 36,1 – 44,0%) pour la détection de CIN3+.²³²

▪ ***Cobas 4800 HPV (Cobas)***

C'est une nouvelle méthode moléculaire basée sur la PCR en temps réel, avec un système entièrement automatisé permettant un traitement rapide et efficace des échantillons. Il permet la détection des VPH-16, VPH-18 et autres VPH à haut risque (VPH-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, et -68, résultat groupé), et le contrôle β -globine. Il peut être utilisé sur des échantillons cervicaux/vaginaux prélevés par le clinicien ou par la patiente, et aussi sur les urines. Selon une étude, la sensibilité pour la détection du VPH était de 96,4% sur des échantillons auto-prélevés et 83,9% sur des échantillons d'urine. La même étude rapportait une même sensibilité pour la détection des LIEHG sur des échantillons auto-prélevés et ceux prélevés par le clinicien, soit 92,8 %, ainsi qu'une spécificité similaire.²³³

Tableau 1-5: Différents tests de PCR pour la détection d'ADN de VPH

	Linear Array HPV Genotyping Test®	INNO-LiPA HPV Genotyping Extra®	Digene HPV Genotyping RH Test	Clart® HPV 2	Xpert® HPV	Digene HPV Genotyping PS Test
Fabricant	Roche Diagnostics	Innogenetics	Qiagen	Genomica	Cepheid	Qiagen
Principe	Amplification par PCR Hybridation inverse sur bandelettes Révélation colorimétrique			Amplification par PCR Hybridation sur fond de tube tronqué Révélation colorimétrique	Amplification par PCR à temps réel	Hybridation en phase liquide avec sondes d'ARN Révélation par chimioluminescence
Région cible	Région L1	Région L1	Région L1	Région L1	Région L1	Génome entier
VPH détectés	37 types VPH 13 VPH HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) 24 VPH BR (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP108).	28 types VPH 18 VPH HR et potentiellement à haut risque (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 et 82) 7 VPH BR (6, 11, 40, 43, 44, 54, 70) 3 types non classés (69, 71, 74)	18 types VPH 13 VPH HR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) 5 VPH probablement à HR (26, 53, 66, 73, 82)	35 types VPH 18 HR et potentiellement à HR (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) 17 VPH BR (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89)	14 types VPH 14 VPH HR Capable d'identifier spécifiquement le VPH ((16 et 18/45) Autres groupés VPH ((31, 33, 35, 52, 58; 51, 59; 39, 56, 66, 68)	3 types VPH 3 VPH HR (16, 18, 45)
Marquage CE-IVD	Oui	Oui	Fin 2009	Oui	ND	Début 2010
Performance clinique pour la détection CIN ou CIN2+	Sensibilité : 97,6% (IC 95% : 93,3 - 99,5%) Spécificité : 91,7% (IC	Sensibilité : 96,9% (IC 95% : 92,1 - 99,1%) Spécificité : 85,3% (IC 95% : 83,2-87,3%) ²³⁵	ND	Sensibilité : 96,9% (IC 95% : 93,8-98,5%) Spécificité : 71,9% (IC 95% : 64,9-78,0%) ²³⁶	Sensibilité : 90,8% (IC 95% : 84,7-95,0%) Spécificité : 42,6%	ND

	95% : 90,0-93,2%) ²³⁴				(IC 95% :38,5 - 46,9%) ²³⁷	
Performance analytique ²³⁸	50 – 8,000 copies / test	20 – 70 copies/test	ND	10 – 100 copies/réaction	1.25 x 10 ⁷ copies/mL	ND

Adapté à partir des travaux de Hantz S et al.²²⁷

HR = Haut risque; BR = Bas risque; CE-IVD = Certification de Dispositif médical de Diagnostic In Vitro; ND = Non disponible.

b) Détection des ARN messagers

Comme discuté plus haut, les oncoprotéines E6 et E7 jouent un rôle essentiel dans la carcinogenèse du col utérin. Ainsi, l'analyse de leur expression par la détection de leur ARN messager (ARNm) peut être une approche prometteuse pour identifier les femmes à risque élevé d'évolution vers un cancer invasif.²²⁷ Cependant, le plus grand défi technologique repose sur la qualité des ARNm qui doivent préserver leur intégrité. Ceci implique une extraction rapide et une conservation adéquate. De nombreuses méthodes d'amplification ont été développées pour la réalisation des tests ARN. Ce sont notamment, la PCR reverse dite RT-PCR (*Real time PCR*).^{239,240} Comparés aux tests de détection d'ADN du VPH, selon une étude, les tests de détection d'ARN du VPH sont moins sensibles avec respectivement une sensibilité de 77% (IC à 95% : 73 - 83%) pour les tests ARN et 92% (IC à 95% : 89 - 94%) pour les tests ADN. Cependant, la spécificité des tests ARN sont plus élevées (64%; IC à 95% : 60 - 68%) par rapport à celle des test ADN (45%; IC à 95% : 41 - 49%).²⁴¹

Couverture en dépistage

Quel que soit le type de test utilisé, le succès d'un programme de dépistage du CCU dépend considérablement du taux de couverture en dépistage de la population cible. Ce taux varie énormément d'un pays à l'autre ou d'un continent à l'autre. Une étude a évalué les taux de couverture en dépistage du CCU dans 57 pays. Les auteurs rapportent un taux moyen de couverture en dépistage du CCU de 19% dans les pays en développement par rapport à 63% dans les pays développés, avec des valeurs oscillant de 1% en Éthiopie à 80% en Australie.²⁴² Ce type de disparité contribue à un taux de couverture moyen de 36,9% dans le monde et seulement 18,5% dans les pays moins développés. Par ailleurs, dans la plupart des pays, en particulier ceux d'ASS, il n'existe pas de programme de lutte contre le CCU. Selon une revue récente, sur les 54 pays d'ASS, seulement 12 (Ghana, Kenya, Mauritanie, Malawi, République de Gambie, Sierra Leone, Afrique du Sud, Soudan, Tanzanie, Ouganda, Zambie et Zimbabwe) avaient un plan national de lutte contre le CCU.²⁴³ Ainsi, le manque de plan national pourrait expliquer en partie, d'une part, la faible couverture en dépistage observée dans plusieurs pays d'ASS, et d'autre part des taux d'incidence et de mortalité par CCU élevés dans ces pays d'ASS.

1.3. Épidémiologie de l'infection à VPH et du VIH chez les travailleuses du sexe

Dans la section 1.2, nous avons rappelé l'épidémiologie de l'infection à VPH dans la population générale et précisé certains concepts. Dans la présente, nous allons préciser les spécificités de cette infection dans une population clé parfois difficile à cerner tant dans sa définition que dans l'épidémiologie de ses maladies. Aussi, nous porterons une attention particulière sur les études conduites en Afrique au Sud du Sahara.

1.3.1. Contexte du travail du sexe

Définition du travail du sexe

Les travailleurs du sexe peuvent être des femmes, des hommes ou des transgenres, adultes ou jeunes, qui reçoivent de l'argent ou d'autres biens en échange de services sexuels occasionnellement ou régulièrement.²⁴⁴ Dans ce travail, nous nous intéresserons seulement aux travailleuses du sexe (TS).

Organisation du travail du sexe

Plusieurs paramètres ou facteurs peuvent influencer la nature du travail du sexe. Ces facteurs sont relatifs à son caractère formel ou organisé, le degré auquel il se distingue des autres relations sociales et sexuelles, ainsi que les types d'échanges économiques et sexuels.²⁴⁴ Dans le cas d'un travail du sexe organisé, des contrôleurs ou des managers agissent généralement comme des intermédiaires entre la TS et les clients, de même qu'entre ces deux et les autorités locales. Par contre, pour le travail du sexe informel, les TS trouvent de façon indépendantes leurs clients par différents moyens notamment par le biais des téléphones portables, Internet, rue, bars, etc.

Dans sa pratique, le travail du sexe peut être classé comme « direct » encore appelé ouvert, formel ou affiché; ou « indirect », dans ce cas il est qualifié de : caché, clandestin ou informel. Les TS affichées sont généralement des femmes qui se définissent comme des professionnelles du sexe et gagnent leur vie par la rentabilisation de leur sexualité. Les TS clandestines sont des femmes pour qui le travail du sexe n'est pas la première source de revenu. Elles peuvent travailler comme serveuses, coiffeuses, tailleurs, filles de massage, vendeuses ambulantes, etc. Elles complètent leurs revenus en tant que TS régulièrement ou

occasionnellement. Ces femmes ne se considèrent pas comme TS et travaillent souvent en dehors des sites de prostitution.²⁴⁵

Le travail du sexe a lieu dans différents environnements allant des maisons closes établies et formelles aux lieux plus informels tels que les marchés, les stations-services, les arrêts de camions en bordure de route, les parcs, les hôtels, les bars, les restaurants et les maisons privées. Particulièrement en Afrique au Sud au Sahara, le travail du sexe a lieu dans les endroits plus informels. À cet égard, des études réalisées en Afrique de l'Est et certaines en Afrique de l'Ouest ont rapporté une forte proportion de femmes travaillant à domicile. En général, les bars et autres lieux de consommation de boissons alcoolisées, les rues et les hôtels sont le plus souvent identifiés comme des lieux de sollicitation de clients. Les rapports sexuels se produisent souvent sur le site de la sollicitation, surtout si cela est à l'extérieur ou peuvent avoir lieu ailleurs. Par exemple, la TS peut négocier le service sexuel avec son client dans un bar, mais les rapports sexuels peuvent avoir lieu à la maison ou à l'hôtel.²⁴⁶ Cependant, lorsque les rapports sexuels ont lieu dans l'espace du client, par exemple dans sa voiture ou sa chambre, la vulnérabilité des TS face à la violence ou aux rapports sexuels non protégés ou forcés est souvent amplifiée.²⁴⁷

1.3.2. Infection à VPH chez les TS

1.3.2.1. Prévalence et incidence des infections à VPH chez les TS

Plusieurs auteurs rapportent une prévalence de VPH de plus de 60% chez les TS.¹⁶⁻¹⁸ Selon une revue compilant 35 articles, la prévalence globale du VPH rapportée chez les TS était de 42,7% avec des extrêmes allant de 2,3% à 100%.²⁴⁸ De plus, comparées aux femmes de la population générale, les infections multiples à VPH sont plus fréquentes chez les TS. Une étude a rapporté une prévalence des infections multiples à VPH de 51% chez des TS Belges âgées de moins de 21 ans versus 27,2% chez les femmes de la population générale du même groupe d'âge.²⁴⁹

En ASS, très peu d'études d'envergure ont été réalisées chez les TS pour évaluer l'épidémiologie des infections à VPH. Une synthèse de la littérature, dont la stratégie utilisée est résumée dans le Tableau 7.2 en annexe 2, nous a permis de répertorier seulement 20 articles scientifiques sur cette problématique. La majorité de ces études ont été réalisées en

Afrique Orientale et Occidentale. C'est au Kenya que l'on retrouve plus d'articles sur ce sujet. Selon ces études, la prévalence rapportée des VPH à haut risque chez les TS varie de 55% - 60% au Kenya^{19,20,250}; 26% au Ghana²⁵¹; 66,1% au Burkina Faso²⁵²; 79,8% au Sénégal,²⁵³ et 45,2% au Togo.²⁵⁴

Par ailleurs, une étude ayant eu le mérite d'évaluer l'incidence des VPH à haut risque chez les TS en Espagne rapporte une incidence du VPH de 13,52 par 100 femmes-années chez les TS par rapport à 2,85 par 100 femmes-années chez les femmes de la population générale d'une clinique de planning familial. De plus, la persistance des VPH à haut risque était de 38,28 par 100 femmes-années chez les TS comparée à 19,76 pour 100 femmes-années chez les femmes de la population générale. Le seul facteur associé à l'incidence de même qu'à la persistance des infections à VPH était le fait d'être TS.²⁵⁵

La rareté des études sur cette question de santé publique en ASS peut s'expliquer en partie par le fait que les études moléculaires comme le génotypage des VPH sont extrêmement coûteuses pour la plupart des chercheurs africains. Il n'y a quasiment pas de financement local pour la recherche. Conséquemment, la majorité des fonds pour la recherche viennent des financements extérieurs, pour des thématiques de recherche certes intéressantes, mais qui ne cadrent pas souvent avec les plans d'action locaux.

1.3.2.2. Distribution des types de VPH à haut risque chez les TS

À l'échelle mondiale, les trois types de VPH à haut risque les plus prévalents chez les TS en bonne santé sont : le VPH-16 (38,9 %) ; le VPH-52 (32,7 %) et le VPH-31 (28,4 %).²⁴⁸ Bien que les prévalences soient moins élevées, nous retrouvons à l'échelle mondiale le même profil de distribution des génotypes de VPH chez les femmes de la population générale où les plus prévalents sont : VPH-16 (2,8%), VPH-52 (1,5%), VPH-31 (1,2%).⁵⁰

Chez les TS en ASS, la distribution des types de VPH à haut risque varie considérablement selon les pays et les régions.^{251-254,256,257} Ainsi, au Kenya (Afrique Orientale), les trois types de VPH à haut risque les plus prévalents sont: le VPH-16 (16,1%), le VPH-35 (11,4%) et le VPH-18 (11,0%).²⁵⁶ Particulièrement en Afrique Occidentale, nous observons également un faciès épidémiologique diversifié des génotypes de VPH chez les TS. La distribution par ordre de prévalence élevée au Burkina Faso était : VPH-52 (14,7%), VPH-58 (9,4%) et VPH-

51 (8,6%).²⁵² En Côte d'Ivoire le VPH-18 (26,9%), le VPH-16 (22,5%) et le VPH-31/33 (7,9% chacun) occupaient les trois premières positions,²⁵⁷ tandis qu'au Ghana cet ordre est le VPH-16 (8,0%), le VPH-35 (5,0%) et le VPH-33 (3,0%),²⁵¹ au Sénégal, VPH-52 (32,6%), VPH-16 (19,7%) et VPH-35 (16,0%),²⁵³ et au Togo, VPH-58 (13,6%), VPH-35 (12,9%) et VPH-31 (12,1%),²⁵⁴ Figure 1.12.

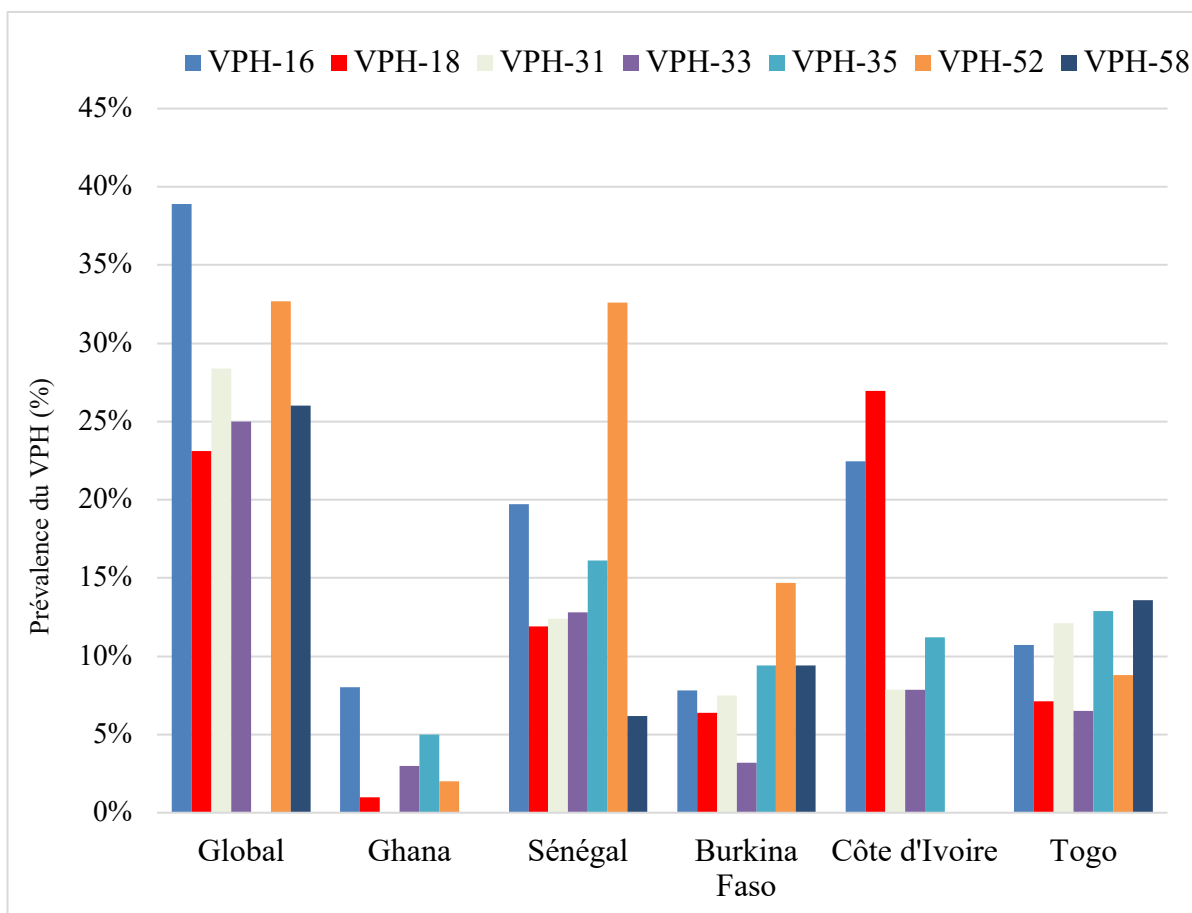


Figure 1.12 : Distribution des types de VPH à haut risque chez les TS.

Ces données proviennent des études individuelles réalisées dans les pays mentionnés sur la figure; cependant, les données de la prévalence globale des VPH à l'échelle mondiale proviennent d'une revue de la littérature.^{248,251-254,257}

À la lumière de ces résultats, il ressort une forte hétérogénéité géographique des types de VPH à haut risque retrouvés chez les TS provenant particulièrement d'Afrique de l'Ouest. Le profil retrouvé chez ces femmes est également différent de celui retrouvé chez les femmes de la population générale dans cette région où le VPH-16 n'arrive pas au 1^{er} rang chez les femmes en bonne santé apparente.

En dehors des variations géographiques, d'autres facteurs permettent d'expliquer les différences observées. Différentes méthodes de génotypage ont été utilisées dans les études présentées ici, lesquelles n'ont pas nécessairement les mêmes paramètres de performance analytique ou clinique. Dans cet ordre d'idée, l'identification des types de VPH a été effectuée par électrophorèse sur gel d'agarose dans les études conduites en Côte d'Ivoire et au Ghana. Or, l'électrophorèse sur gel donne une mauvaise limite de détection comme rapporté ailleurs,²⁵⁸ ceci constitue la principale limite méthodologique de ces deux études. Pour les travaux menés au Sénégal, au Burkina Faso et au Togo, des PCR basées sur la technologie de Luminex, INNO-LiPA HPV Genotyping et Anyplex II HPV28 real-time-PCR ont respectivement été utilisées. Le premier test est très sensible; son seuil de détection est de 10 copies du génome viral.²⁵⁹ Quant au deuxième test, sa limite de détection varie entre 20 à 70 copies.²³⁸ Enfin, pour le troisième test, nous n'avons pas trouvé d'information sur le seuil limite de détection.

1.3.2.3. Facteurs de risque des infections à VPH chez les TS

En raison de leur exposition précoce et répétée à des activités sexuelles non protégées, les TS ont un risque accru d'être infectées par le VPH.^{12,13} Conséquemment, elles peuvent constituer le réservoir de transmission des VPH à haut risque vers la population générale.^{16,248} Les facteurs de risque des infections à VPH chez les TS sont sensiblement les mêmes que ceux retrouvés chez les femmes de la population générale. Cependant, certains de ces facteurs sont exacerbés dans le contexte du travail du sexe, tandis que d'autres sont particulièrement retrouvés seulement dans le contexte de la prostitution. Ces particularités seront donc discutées dans la présente section.

Jeune âge

Comparée aux jeunes femmes de population générale, la prévalence des VPH à haut risque chez les jeunes TS est très élevée. En effet, dans une étude en Belgique, la prévalence des VPH à haut risque chez les TS de moins de 21 ans était de 64,4%, versus 14,8% chez les femmes de la population générale du même âge.²⁴⁹ D'autres travaux conduits en ASS chez des TS rapportent une prévalence du VPH de 17% chez les jeunes TS de moins de 25 ans par rapport à 1% chez les TS de 45 ans et plus.²⁵¹ Des résultats similaires ont été retrouvés au Kenya.¹⁹

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la prévalence élevée du VPH chez les jeunes femmes s'explique en partie par l'immaturité du col, laquelle favorise l'acquisition du VPH. Dans le contexte du travail du sexe, cette association peut également s'expliquer par le fait que les TS plus âgées ont des meilleurs moyens de négocier l'utilisation du condom par rapport aux plus jeunes TS. Ainsi, ces jeunes TS sont plus exposées à l'infection par le VPH en raison de plusieurs rapports sexuels non protégés. Une autre explication potentielle rapportée est le nombre élevé de clients chez les jeunes TS par rapport aux à celles qui sont plus âgées.²⁵¹

Âge précoce au premier rapport sexuel

Il n'existe pas de différence significative entre l'âge au premier rapport sexuel chez les TS par rapport aux femmes de la population générale. À titre d'exemple, dans la population générale en ASS, l'âge au premier rapport sexuel est généralement de moins de 16 ans dans plusieurs pays,⁷¹ tandis que chez les TS, il est de 16,7 ans selon une revue de la littérature.²⁴⁸ Des données similaires ont été rapportées en Europe, en Amérique et dans la région du Pacifique Ouest.^{248,255} Cependant, dans le contexte de la prostitution, il est plus important de s'attarder sur ce facteur, car les TS sont plus exposées aux infections à VPH par rapport aux femmes de la population générale. La majorité des études conduites chez les TS en ASS n'ont cependant pas évalué l'association entre l'âge au premier rapport sexuel et les infections à VPH. Ceci s'explique en partie par le fait que la plupart de ces études ont concentré leurs analyses sur la distribution des types de VPH.^{19,253} D'autres auteurs comme ceux des travaux réalisés au Ghana et au Madagascar n'ont observé aucune association significative entre l'âge aux premières relations sexuelles et le VPH chez les TS.^{251,260} L'absence de cette association est en rapport avec des facteurs comme le faible nombre de participantes dans les études conduites dans ces pays ou l'information biaisée fournie par les participantes en raison de biais de rappel ou de désirabilité sociale.²⁵¹ Des études supplémentaires avec des mesures précises sont nécessaires pour clarifier cette association chez les TS.

Durée du travail du sexe

Contrairement aux autres facteurs pré-cités, la durée du travail du sexe est une caractéristique retrouvée seulement dans le contexte de la prostitution. La durée moyenne du travail du sexe varie entre 6 mois à 16 ans selon la littérature.²⁴⁸ En raison d'une exposition cumulée, ce facteur a souvent été associé aux IST incluant le VIH chez les TS.²⁶¹ On peut donc penser retrouver la même association avec le VPH. Des travaux réalisés en Inde et au Mexique rapportent une prévalence d'infection à VPH plus élevée chez les TS ayant moins d'un an de travail de sexe versus celles ayant plus d'an.^{262,263} Cette association est due en partie au fait que les TS ayant une durée de travail plus longue sont généralement des TS relativement plus âgées. Or, la diminution de la prévalence du VPH chez les femmes âgées est clairement bien établie en raison de l'immunité accrue au VPH avec l'âge.²⁶² Cet aspect n'a pas été étudié par les articles concernant l'ASS.^{19,248,251-254,257}

Infection à VIH

Comparé aux femmes de la population générale, le risque d'infection à VIH est 10 fois plus élevé chez les TS.¹⁴ La relation entre le VIH et le VPH est bien élucidée dans la littérature scientifique. En raison de leur risque élevé d'infection par le VIH, cette association est la plus étudiée chez les TS. Plusieurs études ont en effet rapporté une fréquence plus élevée du VPH chez les TS séropositives pour le VIH.^{19,253} Selon une étude réalisée au Sénégal, la prévalence du VPH chez les femmes infectées par le VIH était de 94%, alors qu'elle était de 77% chez celles négatives pour le VIH.²⁵³ Il a été également rapporté une charge virale du VPH 16,9 fois plus élevée chez les TS infectées par le VIH par rapport aux non infectées (médiane 811 copies / cellule versus 48 copies / cellule; $p < 0,001$).¹⁹

Les mécanismes biologiques rapportés dans les sections précédentes pour expliquer cette association s'appliquent également dans le contexte de la prostitution.^{10,171,172} Cependant, en dehors de ces mécanismes, les associations observées chez les TS peuvent également être le résultat de la combinaison de plusieurs facteurs de risque du VIH qui sont également associés au VPH, notamment le nombre de partenaires sexuels élevés, l'utilisation inconsistante du condom de même que les co-infections avec d'autres IST.^{14,15,264}

Autres IST ou infections génitales basses

Nous avons déjà mentionné que les IST jouent un rôle essentiel dans l'acquisition et la persistance des infections à VPH à haut risque.^{8,9,68} Dans le milieu prostitutionnel, les prévalences des autres IST comme *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* et VHS-2 sont particulièrement élevées.^{14,15,264} Dans ce cadre, les IST constituent un facteur de risque majeur d'acquisition d'infection à VPH chez les TS, et ce, en raison de l'inflammation causée par ces agents pathogènes. Curieusement, la plupart des études conduites chez les TS n'ont pas trouvé d'association entre les IST et l'infection à VPH à haut risque.^{17,100,117} Cette absence d'association pourrait être due en partie à la mesure biaisée de ces IST, qui sont souvent une information auto-rapportée. Elle peut aussi s'expliquer par la nature des études où la plupart sont des données transversales.

En ce qui concerne les études réalisées en ASS, l'association entre les IST et le VPH n'est pas souvent évaluée.^{19,248,251-254,257} Cependant, une étude réalisée au Kenya auprès de 350 TS a évalué le rôle de *C. trachomatis* dans la persistance des infections à VPH. Ainsi, la durée médiane des infections à VPH était significativement plus longue chez les TS infectées par *C. trachomatis* (19,4 mois) par rapport à celles négatives pour *C. trachomatis* (9,3 mois).²⁶⁵ Une autre étude conduite au Kenya auprès de 616 TS a évalué les associations entre *T. vaginalis*, *Candida spp*, VB et l'infection à VPH à haut risque ou potentiellement oncogènes.²⁵⁰ La prévalence du VPH-58 était multipliée par 2,3 chez les TS ayant une VB par rapport à celles négatives à la VB. Bien que faibles, des associations ont été observées entre *T. vaginalis* et les VPH-31 et VPH-35.²⁵⁰ Sachant que la fréquence de ces infections est élevée chez les TS, des études prospectives supplémentaires sont nécessaires pour bien clarifier ces associations dans le contexte de la prostitution.

Pratiques intra-vaginales

Les pratiques intra-vaginales, particulièrement la douche vaginale avant et après les rapports sexuels sont très fréquentes chez les TS avec des prévalences rapportées variant entre 34% et 100% chez les TS en Afrique au Sud du Sahara et en Asie.^{266,267} La relation entre les pratiques intra-vaginales et le risque d'infection à VIH chez les TS est bien documentée.^{268,269} Cependant, contrairement au VIH, très peu d'études ont été réalisées chez les TS pour évaluer le lien de cette pratique avec le VPH. Néanmoins, selon les résultats d'une étude récente

réalisée au Cambodge chez les TS, les auteurs rapportent un effet protecteur de la douche vaginale contre l'infection à VPH. En effet, la pratique de la douche intra-vaginale au cours des 3 derniers mois et la douche intra-vaginale peu de temps après les rapports sexuels vaginaux étaient associés à une réduction du risque d'infection à VPH, après ajustement pour les principaux facteurs de risque.²⁷⁰ Les auteurs expliquent cette association par le fait que la douche intra-vaginale peu de temps après les rapports sexuels pourrait aider à l'élimination de la charge virale du VPH. Cette hypothèse a été supportée par une étude *in vitro* rapportant qu'un lavage des cellules dans les 30 minutes après l'exposition au VPH, le temps approximatif nécessaire pour que le VPH se fixe aux cellules, pourrait empêcher 90% des infections par le VPH.¹¹¹ Toutefois, comme précisé dans les sections précédentes, la pratique de la douche vaginale a été retrouvée comme un facteur de risque d'acquisition du VPH chez les femmes de la population générale.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Ainsi, cette association inverse observée chez les TS dans l'étude citée ci-haut mérite d'être confirmée par des études supplémentaires, particulièrement dans le contexte africain où cette pratique existe également chez les TS de même que chez les femmes de la population générale.

Autres facteurs de risque

Il existe plusieurs autres facteurs de risque importants des infections à VPH chez les TS. Ce sont notamment le nombre de partenaires sexuels élevés, l'utilisation inconsistante du condom, la typologie (par exemple TS de rue, de bars, etc.), le tabagisme, l'utilisation de drogue et la consommation de boissons alcoolisées. Tous ces facteurs n'ont pas été évalués dans plusieurs études réalisées en ASS et n'ont souvent pas été ajustés dans les modèles multivariés. Dans certains cas, aucune association statistiquement significative n'a été observée entre ces facteurs et le VPH. L'absence de ces associations s'explique principalement par la mesure biaisée de ces différentes variables qui sont souvent des informations auto-rapportées.

À la lumière des travaux présentés ici, il ressort que notre compréhension de l'épidémiologie des infections à VPH chez les TS en ASS est encore à une étape embryonnaire. Les méthodes utilisées pour le typage du VPH ne sont pas bien uniformisées. Les facteurs de risque inhérents au travail du sexe sont souvent ignorés dans plusieurs études ou mal mesurés. Des études supplémentaires sont nécessaires pour bien caractériser l'épidémiologie du VPH dans

le milieu prostitutionnel en ASS, la région qui supporte le plus lourd fardeau d'infection à VIH d'une part, et des autres IST incluant le VPH, d'autre part.

1.3.2.4. Anomalies cervicales associées à l'infection à VPH chez les TS

Dans cette section, dans un premier temps, nous rapporterons la fréquence des anomalies cervicales retrouvées chez les TS à l'échelle mondiale et en ASS. Dans un deuxième temps, les résultats des études ayant évalué la relation entre les anomalies cervicales et l'infection à VPH chez les TS seront présentés.

Concernant les lésions précancéreuses, l'étude menée en Chine rapporte une prévalence des anomalies cervicales plus élevée chez les TS (8,4% de CIN1, 5,5% de CIN2 et 2,9% de CIN3) par rapport aux femmes de la population générale (2,9% de CIN1, 1,0% de CIN2 et 0,5% de CIN3).²⁷¹ D'autres travaux rapportent des résultats similaires.^{249,255,272} En ASS, l'étude ayant comparé la prévalence de ces lésions chez les TS versus chez les femmes de la population générale n'a pas trouvé de différence (LIEBG, 3,3% versus 3,9% respectivement chez les TS et les femmes de la population générale).²⁷³ D'autres études réalisées exclusivement chez les TS ont rapporté des prévalences de LIEBG variant entre 3,3% à 20,2% et celles de LIEHG entre 2,4% à 4%. Aussi, la fréquence de ces lésions était-elle plus élevée chez les TS séropositives pour le VIH. Les prévalences de LIEBG chez les TS infectées par le VIH oscillent, entre 2,5% et 20,2% et celles de LIEHG entre 5% et 11,8%.^{19,20,252}

Concernant la relation entre l'infection à VPH et les anomalies cervicales, une étude rapporte que 82,7% et 88,5% des TS ayant respectivement des LIEBG et LIEHG avaient au moins un VPH à haut risque détectable.¹⁹ Dans cette étude, les VPH-16 et/ou VPH-18 étaient présents chez 42,7% des femmes avec LIEBG et 42,3% des femmes avec LIEHG.

En conclusion, certaines études ont rapporté des prévalences d'anomalies cervicales plus élevées chez les TS par rapport aux femmes de la population générale. Ces prévalences sont encore plus élevées chez les TS infectées par le VIH. Cependant, peu d'études ont évalué l'association entre le VPH et les anomalies cervicales chez les TS en ASS.

1.3.3. Prévention du cancer du col de l'utérus chez les TS

1.3.3.1. Prévention primaire chez les TS

Comme susmentionné, la prévention primaire peut se faire principalement par l'entremise (1) d'abstinence sexuelle; (2) l'utilisation du condom; et (3) la vaccination contre le VPH. La première méthode ne marchera pas dans le contexte de la prostitution, puisque l'activité principale des TS est la rentabilisation de leur sexualité. Quant à la deuxième méthode, elle ne marchera que partiellement puisque d'une part le condom offre une protection limitée^{1,117} et d'autre part son utilisation n'est pas constante chez les TS surtout avec les partenaires sexuels réguliers (petit ami ou partenaires réguliers non payant).²⁷⁴ La troisième méthode, c'est-à-dire la vaccination contre le VPH, pourrait être la plus prometteuse dans le contexte de la prostitution. Certes, il n'existe pas beaucoup de travaux sur l'efficacité vaccinale chez les TS. Cependant, il peut être postulé que cette stratégie peut être porteuse dans cette population puisqu'il est actuellement démontré dans la population générale que la vaccination contre le VPH est efficace chez les femmes sexuellement actives jusqu'à l'âge de 44 ans.²⁷⁵⁻²⁷⁷ De plus, une efficacité de 44% du vaccin quadrivalent a été rapporté chez les femmes positives au VPH à l'inclusion des études FUTURE (*Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*).²⁷⁸ Une réduction de 17% des lésions de haut grade a également été observée chez femmes infectées par le VPH. Des travaux récents chez les TS tendent à confirmer cette hypothèse. En effet, les résultats d'un essai randomisé évaluant la réponse vaccinale du vaccin quadrivalent chez les TS au Pérou montrent que le titre moyen géométrique des anticorps après la vaccination était significativement plus élevé chez les femmes positives au VPH au recrutement par rapport aux femmes négatives.²⁷⁹ D'autres auteurs au Cambodge ont évalué la connaissance, l'acceptation et d'adhésion à la vaccination chez les TS avec des résultats également encourageants. Ainsi, à la visite de recrutement, seulement 23,6% des TS avaient entendu parler du VPH. À la suite d'une causerie éducative, 90% ont répondu correctement à toutes les questions sur la connaissance du VPH. De plus, 79,2% des participantes ont complété les trois doses du vaccin.²⁸⁰

À notre connaissance, des études semblables n'ont pas été réalisées chez les TS en ASS, et en raison de barrières socio-culturelles, financières et logistiques, il n'est pas évident d'obtenir des résultats similaires. Aussi, plusieurs pays africains n'ont pas encore des programmes de vaccination contre le VPH chez les jeunes filles de la population générale.

Par ailleurs, des études nécessitant plusieurs visites de suivi sont très difficiles à mettre en place auprès des TS africaines comme l'atteste les taux élevés des pertes au suivi dans les différentes études les concernant.²⁸¹

1.3.3.2. Prévention secondaire chez les TS

Le double risque auquel sont confrontées les TS est représenté par l'infection à VPH d'une part et celui de l'infection à VIH d'autre part. La corrélation entre ces deux affections et le risque du CCU est bien documentée.^{158,282,283} En conséquence, le dépistage du CCU et le traitement des lésions précancéreuses du col doivent être offerts à toutes les TS. À notre connaissance, il n'y a pas de programme de prévention secondaire spécialement dédié aux TS en ASS. Cependant, une étude réalisée en Inde a évalué la faisabilité d'un programme de dépistage du CCU chez les TS en utilisant l'approche « dépister – traiter » qui consiste à traiter immédiatement les cas positifs au test IVA/IVL. Au total, 300 TS ont été dépistées pour le CCU.²⁸⁴ Toutes les femmes ont également bénéficié d'une colposcopie, d'un prélèvement biopsique et d'un test cytologique. La spécificité des tests IVA/IVL était de 88%, supérieure à celle de la cytologie, 81,2%. Toutes les femmes ayant eu une confirmation histologique de lésions cervicales (9,1%) ont bénéficié d'un traitement par conisation à bistouri froid. Le taux d'acceptation de ce traitement était de 100% et aucune n'a rapporté des effets secondaires indésirables liés au traitement.²⁸⁴ Cette étude bien qu'intéressante ne marchera pas nécessairement chez les TS dans le contexte africain. Selon une étude au Nigéria auprès 406 TS qui a évalué l'utilisation des services de dépistage, seulement 38,9% des TS interrogées ont déjà été dépistées pour le CCU. Cette étude montre clairement que l'utilisation des services de dépistage par les TS n'est pas élevée dans le contexte africain. Les principales barrières rapportées dans cette étude sur la non-utilisation des services de dépistage étaient (1) le manque d'intérêt; (2) le temps et le manque d'accessibilité. Plus de la moitié n'ont donné aucune raison particulière.²⁸⁵ Dans le même ordre d'idée, une autre étude réalisée au Nigéria rapporte une très faible connaissance des facteurs de risque et des manifestations du CCU, ce qui pourrait expliquer la faible utilisation des services de dépistage par ces femmes.²⁸⁶

En résumé, en raison des barrières financières et logistiques en ASS, un programme holistique de prévention du CCU chez les TS incluant la vaccination est difficilement

envisageable dans un proche avenir. Compte tenu de la promotion de la prévention secondaire du CCU par les méthodes simples d'inspection visuelle par l'OMS, l'intégration de cette stratégie dans les politiques générales de prise en charge dédiées à cette population clé s'impose. Aussi, la réussite dépendra-t-elle d'une stratégie efficace de communication pour le changement de comportements et le changement social.

1.3.4. Infection à VIH chez les TS

Globalement l'épidémiologie du VIH est bien caractérisée chez les TS en ASS. Et le rôle des TS dans la dynamique de transmission hétérosexuelle du VIH en ASS est bien documenté.²⁸⁷ À cet égard, une étude de modélisation a estimé que la fraction attribuable (FA) des infections à VIH chez les femmes de la population générale en âge de procréer due aux TS était de 18% en 2011.²⁸⁸ Ainsi, plusieurs études ont été réalisées en ASS chez les TS afin de bien caractériser l'épidémiologie du VIH chez cette population et de développer des programmes de prévention ciblés permettant de briser cette chaîne de transmission. Cependant, malgré ces avancées, certains pays connaissent une insuffisance de données permettant d'apprécier le fardeau de la maladie chez les TS au niveau national.²⁸⁹ Dans cette section, nous présenterons un aperçu de l'infection à VIH de même que ses facteurs de risque chez les TS.

1.3.4.1. Prévalence du VIH chez les TS

Du début de l'épidémie du VIH à nos jours, les TS ont toujours été disproportionnellement touchées par cette affection par rapport aux femmes de la population générale. À l'échelle mondiale, la prévalence globale du VIH est estimée à 10,4% (IC à 95% : 9,5% – 11,5%) chez les TS avec des variations géographiques selon les continents et les régions (Tableau 1.6).¹⁴ En Afrique de l'Ouest, la prévalence du VIH est inférieure à 2% dans la population dans la plupart des pays. Toutefois, elle est plus élevée chez les populations clés incluant les TS.²⁹⁰ En effet, les prévalences du VIH rapportées chez les TS pour certains pays sont respectivement de 15,9% pour la Gambie, 20% au Nigéria, 20,1% au Sénégal, 25,7% à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, 26,6% en Côte d'Ivoire, 30,4 % à Cotonou, au Bénin²⁹¹ et 24,2% au Mali,²⁹² etc.

Tableau 1-6 : Fardeau mondiale du VIH chez les TS entre 2006 et 2017.

Région	Prévalence du VIH % (IC à 95%)
Amérique latine et Caraïbes	4,2% (IC à 95% : 3,4 – 5,0)
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	7,4% (IC à 95% : 4,9 – 10,4)
Europe de l'Est et Asie centrale	8,0% (IC à 95% : 4,9 – 11,8)
Asie et Pacifique	5,7% (IC à 95% : 4,9 – 6,6)
Moyen-Orient et Afrique du Nord	1,8% (IC à 95% : 1,1 – 2,7)
Afrique occidentale et centrale	20,1% (IC à 95% : 16,7 – 23,8)
Afrique orientale et australe	33,3% (IC à 95% : 29,2 – 37,6)

Adapté à partir des travaux de Shannon K et al.¹⁴

1.3.4.2. Facteurs de risque du VIH chez les TS

Le risque d'acquisition et/ou de transmission du VIH chez les TS est généralement déterminé par une combinaison de plusieurs facteurs, notamment les facteurs sociodémographiques ou économiques comme l'âge, le faible niveau d'éducation et la pauvreté,^{293,294} les facteurs comportementaux tels que le nombre élevé de partenaires sexuels, l'utilisation de drogue et l'utilisation inconsistante du condom,^{294,295} les facteurs structuraux tels que le lieu de travail, la violence et la criminalisation du travail du sexe limitant l'accès à la prévention et au traitement du VIH.^{15,296,297} D'autres facteurs structuraux tels que l'organisation et la dynamique du pouvoir du travail du sexe et les politiques juridiques et réglementaires concernant le travail du sexe contribuent également à un risque accru d'infection à VIH chez les TS en limitant leur capacité à négocier des rapports sexuels sécurisés.^{298,299} Les facteurs biologiques notamment les infections génitales basses incluant les autres IST³⁰⁰⁻³⁰² de même que la VB,³⁰³ jouent également un rôle important dans la dynamique d'acquisition et de transmission du VIH chez les TS.²⁹³

1.3.4.3. Prévention de l'infection à VIH chez les TS

Afin de briser la chaîne de transmission du VIH dans la population générale, les TS ont été ciblées par plusieurs interventions de prévention du VIH telles que l'éducation par les pairs (communication pour le changement des comportements), l'autonomisation, la promotion du

condom, et le traitement efficace des IST.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Ces différentes interventions ont eu un impact positif dans certains pays comme au Bénin, où la prévalence du VIH chez les TS est passée de 53,3% en 1993 à 30,4% en 2008.³⁰⁷

Par ailleurs, en raison de plusieurs barrières notamment politiques, socioéconomiques et culturelles, tous les pays ne sont pas au même niveau dans leur effort de prévention du VIH et des autres IST chez les TS. En effet, dans certains pays d'ASS, les politiques actuelles de prévention et de soins du VIH n'appellent pas une intensification urgente des initiatives globales après des populations clés incluant les TS.³⁰⁸ Par exemple, au Mali, c'est seulement en 2012 que les TS ont été intégrées dans le plan national de lutte contre le VIH/SIDA, et ce, après une pression du Fonds mondial (Fonds pour la lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme). Dans ce pays, jusqu'à ce jour, les activités de prévention du VIH/IST à l'endroit des TS sont essentiellement menées par les organisations non gouvernementales (ONGs). Des études bio-comportementales sont réalisées tous les trois ans à l'aide du financement extérieur par le CDC. Toutefois, depuis 2009, il n'y a pas eu d'autres enquêtes en raison probablement de la crise sécuritaire commencée au Mali en 2012. Ces études montrent une légère diminution de la prévalence du VIH qui est passée de 28,9% en 2000 à 24,2% en 2009. Cependant, la prévalence des IST a augmenté passant de 3,2% en 2000 à 11,4% en 2009 et de 4,6% à 10,5% pour la gonorrhée et le chlamydia respectivement.²⁹² Ces résultats suggèrent des comportements à risque pouvant engendrer une flambée de l'épidémie si rien n'est fait. À notre connaissance, exceptées quelques enquêtes réalisées par les ONGs, il n'existe pas de données scientifiquement validées au Mali permettant de bien caractériser l'épidémiologie du VIH chez les TS d'où la nécessité d'études supplémentaires.

1.4. Pertinence de l'étude

Les IST et le CCU constituent un problème de santé publique dans les pays en développement en général et en ASS en particulier où les populations payent le plus gros tribut. Bien que l'épidémiologie de ces affections soit la moins caractérisée dans ces pays en raison d'une insuffisance de données comme démontrée dans les sections précédentes, des inégalités entre genres et entre niveaux socioéconomiques sont évidentes. Il s'agit d'une violation des principes d'équité et d'égalité dans l'accès aux services de santé qui sont clairement inscrits dans les documents de politiques de santé de ces pays. Ces politiques, à cause des difficultés

financières, n'ont souvent pas une approche holistique; et sont souvent focalisées sur la gestion des urgences. Il en résulte une prise en compte sous optimale des populations vulnérables avec seulement un focus plus souvent sur la pandémie du VIH. Les populations clés comme les TS, les hommes ayant des rapports sexuels avec hommes (HSH) et les utilisateurs de drogues injectables (UDI) sont généralement occultées, ou au mieux le domaine d'intervention de quelques ONGs. Outre les barrières de politiques sanitaires, il y a également les barrières socio-culturelles et religieuses. Ainsi, les TS représentent une population stigmatisée et marginalisée. Elles sont sujettes à des blâmes, à de la désapprobation, à des traitements discriminatoires. Elles sont fréquemment vues comme une cible facile à atteindre pour le harcèlement et la violence. Tous ces facteurs augmentent leur vulnérabilité face au VIH ²⁹⁷ et autres IST dont le VPH.

Par ailleurs, on parle de la possibilité d'élimination du CCU comme objectif majeur de santé publique dans un avenir proche. Cet objectif a été fixé à 4 cas de CCU pour 100 000 femmes. La stratégie préconisée par l'OMS pour l'atteindre est l'approche 90-70-90 qui sied pour 90% de couverture vaccinale des jeunes filles de 9 ans contre le VPH, 70% de couverture en dépistage du CCU au moins 2 fois au cours de la vie et 90% de couverture en traitement des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.³⁰⁹ À cet égard, une modélisation mathématique récente a montré que d'ici 2030, une combinaison de ces trois interventions permettrait de réduire la mortalité de 34% à 2%, évitant ainsi 300 000 décès par CCU.³⁰⁹ L'atteinte de ces objectifs ambitieux est illusoire dans le contexte africain sans une approche holistique impliquant des soins de supports et palliatifs, la prévention tertiaire, secondaire et primaire y compris l'intensification de la prévention de l'infection à VPH chez les populations clés comme les TS. En effet, notre revue de la littérature nous a permis de montrer que la recherche sur l'épidémiologie de l'infection à VPH chez cette population est encore à l'étape embryonnaire dans plusieurs pays d'ASS. De plus, il est classiquement retenu que chaque fois qu'il y a une IST spécifique présente, les autres types d'IST sont aussi potentiellement présents en raison du même mode de transmission. Ainsi, les TS étant particulièrement exposées au VIH, il n'est pas étonnant qu'elles soient également infectées par le VPH et les autres IST. Le rôle de toutes ces IST dans la dynamique d'acquisition et/ou de transmission du VPH a été clairement montré dans les sections précédentes. Ainsi, la faible prise en compte de ces populations clés dans les politiques nationales de santé

contrastant avec leurs comportements à risque élevé et leurs accès limités aux soins et services font d'elles le groupe noyau de transmission des IST incluant le VPH et le VIH dans la population générale.

Pour toutes les raisons évoquées ci-dessus, notre équipe s'intéresse depuis un quart de siècle aux questions d'équité en santé auprès des TS en Afrique Occidentale, notamment au Bénin. Nos travaux ont permis une réduction significative de l'infection à VIH chez les TS, et ce, grâce à l'intensification des interventions auprès de cette population.³⁰⁷ Toujours dans le souci de lutter contre les IST auprès des TS et contribuer à briser la chaîne de transmission de ces infections dans la population générale, et réduire le fardeau de ces infections en ASS, notre équipe est toujours à la recherche de projets innovants basés sur l'évolution des connaissances. C'est dans le but de réaliser des projets novateurs adaptés aux besoins locaux, que nous avons effectué des enquêtes d'état des lieux dans les trois pays (Bénin, Mali et Burkina Faso) couverts par notre nouvelle programmation de recherche intitulée « programme de recherche interventionnelle en santé sexuelle et reproductive auprès des populations clés en Afrique de l'Ouest (POCAO) ». L'objectif principal de ces enquêtes était de répertorier et d'analyser les interventions dans le domaine de la prévention du VIH/IST, la santé sexuelle et reproductive, et d'identifier les priorités de recherche selon les besoins spécifiques locaux. Dans ce cadre, des entrevues de groupes (« focus group ») ou individuelles ont été effectuées auprès de l'ensemble des parties prenantes (incluant les populations clés : TS, HSH, gérants de bars, etc.). Il ressortait lors de ces enquêtes que l'épidémiologie du VPH et du CCU était une priorité de recherche auprès des TS au Mali et au Bénin compte tenu de l'absence d'étude sur cette problématique de santé publique chez les TS, une population particulièrement à risque d'infection à VPH et des autres IST dont le VIH.

Par ailleurs, la dernière enquête bio-comportementale en 2009 a trouvé une augmentation de la prévalence des IST chez les TS au Mali, suggérant le peu d'influence des interventions basées sur le changement des comportements pendant les périodes couvertes. Aussi, nous avons noté une forte hétérogénéité de leur prise en charge selon les pays; avec beaucoup d'interventions documentées sur la prévention de l'infection à VIH chez les TS au Bénin contrastant avec l'absence de données épidémiologiques sur l'infection à VIH chez les TS au

Mali. Cette situation a été confortée par nos trouvailles lors des enquêtes d'état des lieux au Mali où certains participants avaient mentionné des manques de données épidémiologiques sur le VIH chez les TS depuis 2009. Pour toutes ces raisons, nous avons co-construit le présent projet de recherche avec l'ensemble des parties prenantes (y compris les TS) impliquées dans la lutte contre le VIH/IST et l'accès aux soins et services en santé sexuelle et reproductive chez les TS au Bénin et au Mali.

Chapitre 2 : Objectifs

L'objectif principal de cette thèse était de caractériser l'épidémiologie du VIH chez les TS à Bamako, Mali d'une part et de caractériser l'épidémiologie des infections à VPH chez les TS à Bamako (Mali) et à Cotonou (Bénin).

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

1. Déterminer la prévalence du VIH et des autres IST ainsi que des facteurs associés à ces infections chez les TS à Bamako, Mali. (Chapitre 4)
2. Estimer la prévalence du VPH, sa distribution de même que les facteurs associés aux infections à VPH à haut risque chez les TS à Bamako (Mali), et à Cotonou (Bénin). (Chapitre 5)
3. Estimer les taux d'incidence et de persistance des infections à VPH spécifique au type et identifier les facteurs associés à l'incidence et à la persistance des infections à VPH à haut risque chez les TS à Bamako (Mali), et à Cotonou (Bénin). (Chapitre 6)

Chapitre 3 : Méthodologie

3.1. Devis de l'étude

Notre projet de recherche était composé de deux volets : un volet transversal basé sur les données collectées lors du recrutement et un volet longitudinal basé sur les données de suivi (à 6 mois et à 12 mois) des TS qui ont participé au dépistage du CCU. L'étude s'est déroulée à Bamako, la capitale économique du Mali avec une population d'environ deux millions et à Cotonou, la capitale économique du Bénin avec une population d'environ 1,5 millions (englobant les banlieues proches de Cotonou).

3.2. Planification des activités

Pour le bon déroulement du projet, nous avons soigneusement planifié nos activités de recherche. Ainsi, aussi bien au Bénin qu'au Mali, des formations théoriques et pratiques ont été offertes aux médecins du Dispensaire des IST (DIST) à Cotonou (Bénin) et à ceux de la clinique de santé sexuelle les Halles de Bamako (Mali). Ces formations mettaient l'accent sur l'examen gynécologique, le dépistage du CCU par la technique IVA/IVL, les techniques de prélèvements des cellules du vagin, de l'endocol et de l'exocol. Plusieurs supervisions ont aussi été planifiées par l'équipe des gynécologues dans nos cliniques de référence, celles-ci avaient pour but d'améliorer la qualité du dépistage. Deux jours de formation ont par ailleurs été offerts aux enquêteurs de l'étude. Ces séances avaient pour but de: (1) les familiariser aux procédures de l'étude ; (2) pré-tester les outils de collecte afin d'améliorer les instruments de mesure; et (3) valider la méthode de collecte de données que nous avons pris soin d'uniformiser pour les deux pays. De plus, nous avons également réalisé deux jours de formation pour les pair-éducatrices (PEs) provenant des différentes ONGs participantes. Ces formations consistaient à vulgariser des informations sur le CCU notamment ses facteurs de risque afin que ces PEs puissent mener efficacement les différentes séances de sensibilisation dans les sites de prostitution. Enfin, avant chacune des deux visites de suivi à 6 mois et à 12 mois, des formations de recyclage étaient réalisées auprès de l'ensemble des agents impliqués dans les activités (médecins, enquêteurs, PEs, etc.).

3.3. Population d'étude et recrutement des participantes

Nous avons défini la TS comme toute femme recevant de l'argent ou des biens matériels en échange de rapport sexuel. Cette définition incluait les TS clandestines (qui exerce le métier dans la clandestinité) et les TS affichées (qui se reconnaissent publiquement ou officiellement comme telle). La taille de l'échantillon par pays a été préalablement fixée à 300 femmes selon les ressources disponibles. La puissance statistique a été calculée et validée lors de l'examen du projet de recherche. Afin de mobiliser ces 300 femmes par ville (Cotonou (Bénin) et Bamako (Mali)), une campagne de sensibilisation au dépistage du CCU a été organisée dans les deux villes en collaboration avec 4 ONGs dont l'association des TS au Bénin et trois ONGs actives (ARCAD-SIDA, SOUTOURA et DANAYA SO) sur le terrain au Mali. Des PEs ont été recrutées dans chacune des ONGs participantes. Nous avons adopté la stratégie de recrutement par les PEs qui est fréquemment utilisée dans le domaine de la prévention du VIH et des IST.^{310,311} Ces PEs ont mené la campagne de sensibilisation au dépistage du CCU sur les lieux de prostitution (bars, maisons closes, rues, domiciles, hôtels, etc.). Au Mali, la campagne a été également menée par moi-même, les médecins traitants de la clinique de référence de même que les gynécologues du projet. Au Bénin, les TS recrutées sur le terrain ont été invitées à se présenter au DIST, une clinique de traitement des IST et de prise en charge du VIH consacrée aux TS à Cotonou. Au Mali, elles ont été invitées à se présenter à la clinique de santé sexuelle « Les Halles de Bamako », une clinique de traitement des IST et de prise en charge du VIH offrant des services adaptés aux TS à Bamako. Les TS ont été recrutées de façon consécutive jusqu'à l'atteinte de la taille de 300 participantes par ville.

3.3.1. Critères d'inclusion

Pour être incluses dans l'étude, les TS devaient répondre aux critères d'inclusion suivants:

- a) être TS travaillant dans une des deux villes (Cotonou, Bénin, et Bamako, Mali) depuis au moins 6 mois ;
- b) avoir été référée par l'une des PEs des ONGs participantes pour le dépistage du CCU lors de la campagne de sensibilisation au dépistage;
- c) Avoir un âge compris entre 18 à 65 ans ;
- d) avoir donné son consentement libre et éclairé.

3.3.2. Critères d'exclusion

Toutes TS répondant aux critères suivants ont été exclus:

- a) avoir déjà eu auparavant un diagnostic de CCU ;
- b) avoir subi une hystérectomie ;
- c) être enceinte confirmée par un test d'urine à la clinique de référence;

3.4. Collecte des données

3.4.1. Données sociodémographiques, comportementales et médicales

A la visite de recrutement et à celles de suivi (6 mois et 12 mois), ces données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire administré face-à-face par des enquêteurs qualifiés. Elles étaient relatives à l'âge, l'éducation, le statut matrimonial, le nombre d'enfants, l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la dernière semaine, l'utilisation du condom avec les clients, les antécédents médicaux et obstétricaux, etc., (voir questionnaire en annexe 3). Les données médicales ont été collectées à toutes les visites (voir questionnaire en annexe 4). Les questionnaires utilisés aux deux visites de suivi étaient sensiblement similaires à ceux utilisés lors de la visite de recrutement.

3.4.2. Dépistage du cancer du col de l'utérus

Après l'administration du questionnaire, aussi bien pour le volet transversal que le volet longitudinal de l'étude, un examen gynécologique était effectué par le médecin au décours duquel des prélèvements cervico-vaginaux étaient réalisés à la recherche d'infections à VPH et des IST. Ensuite, le dépistage du CCU était effectué à l'aide de la technique IVA/IVL. Au Mali, en plus d'IVA/IVL, le dépistage du CCU a également été réalisé par frottis cytologique, lequel permet de mettre en évidence les anomalies cellulaires induites par le VPH à haut risque caractérisées par la présence de koïlocytes. Comme décrit plus haut, la cytologie a l'avantage de mieux grader les lésions cellulaires selon les degrés d'altération. Contrairement aux méthodes d'inspection visuelle (IVA/IVL), elle rapporte aussi des informations sur les anomalies cellulaires limites ou mal précisées comme les ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); ce qui implique d'approfondir des investigations. Ainsi, pour ce test des prélèvements exo-cervicaux et endocervicaux ont été effectués à l'aide d'une

spatule d'Ayre. Les cellules prélevées lors de l'examen ont été étalées de façon uniforme sur une lame de surface et fixées immédiatement à l'alcool 90%.

Prise en charge des femmes dépistées positives pour les anomalies cervicales

Au Bénin, toutes les femmes ayant eu des résultats positifs aux tests IVA/IVL ont été référées chez le gynécologue au Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHUMEL) pour leur prise en charge. Au Mali, les cas d'IVA/IVL positifs et les cas ayant eu une cytologie positive ont tous été référés chez le gynécologue au CHU Gabriel Touré pour leur prise en charge. Ces cas de cytologie étaient composés de :

1. ASCUS;
2. Condylome plan et condylome acuminé à VPH ;
3. LIEBG : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ;
4. LIEHG : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade ;
5. CCU : cancer invasif.

La prise en charge des lésions ou anomalies cellulaires était différente selon les protocoles de soins adoptés par les deux pays. Au Mali, le protocole adopté par le centre de référence était « **dépister et diagnostiquer** » qui consiste à l'utilisation d'une séquence de tests associant l'IVA/IVL, cytologie, colposcopie, biopsie et confirmation histologique de la CIN.³¹² Les cas référés ont bénéficié systématiquement d'une colposcopie et d'une biopsie lorsqu'une anomalie colposcopique était visualisée. Après l'obtention des résultats de l'histologie, les lésions de haut grade ont préférentiellement été traitées par une résection à l'anse diathermique (RAD), tandis que celles de bas grade ont été traitées par cryothérapie (Figure 7.1A, annexe 5). Au Bénin, le protocole adopté était « **dépister et traiter** » qui est fortement recommandé par l'OMS pour les pays à ressources limitées.³¹² Ce protocole consiste à traiter immédiatement les cas positifs à l'IVA/IVL par cryothérapie selon des critères prédéfinis. Dans le cas échéant, une colposcopie suivie d'une biopsie était réalisée et les cas étaient traités en fonction des résultats histologiques. Ainsi, les participantes testées positives à l'IVA/IVL au DIST ont été référées au CHUMEL. Tous les cas référés ont été confirmés par l'IVA/IVL chez le gynécologue. Les cas positifs à l'IVA/IVL ont immédiatement été traités par cryothérapie si la zone anormale représentait moins de 75% du col. Cependant, si le test IVA/IVL était positif et que les lésions couvraient 75% ou plus du col, alors la femme n'était plus éligible pour la cryothérapie. Dans ce cas, une colposcopie et

une biopsie étaient réalisées. Pour certains cas où le test d'IVA/IVL était positif avec des lésions cancéreuses suspectes, une colposcopie et une biopsie étaient aussi réalisées. En fonction des résultats de l'histologie, le traitement était adapté au grade/sévérité de la lésion (Figure 7.1 B, annexe 5).

3.4.4. Tests de laboratoire

Les cellules prélevées pour le frottis conventionnel ont été colorées à l'aide du colorant d'Harris Schorr et la classification du système Bethesda 2014 a été utilisée pour l'interprétation des résultats cytologiques (Tableau 7.1 annexe 1).

Pour la détection de *T. vaginalis*, le prélèvement vaginal était étalé sur lame et immédiatement observé au microscope optique à l'état frais. En ce qui concerne la VB, le prélèvement vaginal était coloré au Gram pour évaluer l'état de la flore vaginale et diagnostiquer la VB par le score de Nugent (voir le protocole utilisé en annexe 6). Les mêmes techniques ont été utilisées pour ces tests dans les deux pays couverts par le projet (Bénin et Mali).

Concernant la détection du *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, les tests de SDA (Strand Displacement Amplification) (BD Probetec CT/NG, Becton-Dickenson, Cockeysville, MD, USA) et Abbott Real Time PCR ont été utilisés au Bénin et au Mali respectivement. Tous les tests ont été réalisés selon les recommandations du fabricant. La sensibilité et la spécificité du test SDA pour la détection de *C. trachomatis* sont respectivement de 76% et 99,7% ; tandis qu'elles sont de 100% pour la détection de *N. gonorrhoeae*.³¹³ La sensibilité et la spécificité du test Abbott pour la détection de *C. trachomatis* sont de 91,3% et 98,9% respectivement ; elles sont de 97,8% et à 98,7% respectivement pour la détection de *N. gonorrhoeae*.³¹⁴

Tous les tests de VIH ont été réalisés selon les algorithmes adoptés par les pays. Au Bénin, les dépistages du VIH et de la syphilis ont été faits simultanément à l'aide du test rapide SD Bioline HIV/syphilis Duo sur un prélèvement sanguin. Les cas de VIH positifs ont été confirmés à l'aide du test Immunoflow HIV-1/2. Au Mali, le dépistage du VIH a été fait à l'aide du test rapide Alere Determine HIV-1/2 sur un prélèvement sanguin. Les cas positifs ont été confirmés à l'aide du test du Bioline.

Au Bénin, la composante syphilis du test SD Bioline HIV/syphilis Duo est l'équivalent d'un essai *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA). Afin d'identifier les infections actives, les femmes positives pour la syphilis d'après le test SD Bioline HIV/syphilis Duo ont été testées à nouveau par RPR (Rapid Plasma Reagin, Standard Diagnostics) à partir d'un échantillon de sang veineux. Les femmes positives à la fois pour le test SD Bioline HIV/syphilis Duo et pour le test RPR ont été considérées comme atteintes d'une syphilis active. Au Mali, les cas positifs au VDRL (venereal disease research laboratory) ont été confirmés par le TPHA. Les femmes testées positives aux deux tests (VDRL et RPR) ont été considérées comme atteintes d'une syphilis active. Les sensibilités moyennes du VDRL et du RPR sont de 78% et 86% respectivement pour une infection primaire à la syphilis ; elles sont respectivement de 95% et 98% pour une infection tardive. La spécificité moyenne des deux tests est de 98%. La sensibilité moyenne du TPHA est de 76%, 100% et 94% respectivement pour une syphilis primaire, secondaire et tardive, alors que sa spécificité moyenne est de 99%.³¹⁵

Un compte de cellules CD4+ a été effectué pour tous les cas positifs pour le VIH et dans la mesure du possible, les nouveaux cas ont été immédiatement mis sous traitement par ARV. Pour les anciens cas du VIH, des données ont été collectées sur le statut du traitement ARV de même que la date d'initiation au traitement. Toutes les femmes présentant une cervicite ou une vulvo-vaginite au plan clinique ont été traitées selon les algorithmes cliniques en vigueur dans les deux pays. Les femmes infectées par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, *T. vaginalis* et syphilis actives ont également été traitées selon les agents infectieux détectés.

Les données issues des résultats des examens cliniques (gynécologiques) et biologiques ont été reportées sur des fiches de données biomédicales « Fiche biomédicale pour dépistage », tandis que celles collectées au cours des visites de suivi ont été reportées sur des « fiches biomédicales M6 ou M12 » selon le type de visite de suivi. Un numéro d'étude a été attribué à chaque participante pour permettre de lier les données des questionnaires à celles des fiches biomédicales.

Génotypage du VPH :

À l'aide d'une cytobrosse les cellules cervicales ont été prélevées et déposées dans des tubes ECBU contenant 3 ml de PBS (Phosphate-buffered saline) froid conservés à 4°C dans la

glace. Les tubes ont été acheminés à l'Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire (UBBM) à Cotonou (Bénin) et au laboratoire SEREFO du Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC) de Bamako (Mali). Au niveau de ces deux laboratoires, les échantillons ont été centrifugés à 3000 tours pendant 5 minutes. Les culots de cellules ainsi obtenus ont été congelés à -20°C jusqu'à l'extraction d'ADN. À la fin de l'étude, tous les culots cellulaires ont été acheminés au centre de recherche du CHUM à Montréal dans un laboratoire spécialisé pour le génotypage du VPH. Dans ce centre, le génotypage a été effectué à l'aide du kit « LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test ». C'est un test qualitatif *in vitro* destiné à la détection du VPH dans les échantillons cliniques. Le test utilise les techniques d'amplification de l'ADN cible par PCR et hybridation des acides nucléiques. Ce test peut détecter 37 génotypes d'ADN de VPH ano-génitaux (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 et CP6108). Le test a été réalisé selon les recommandations du fabricant et la technique a été décrite ailleurs.^{316,317} La réactivité croisée entre VPH-52 et VPH-33, 35 ou 58 a été en outre analysée à l'aide de technique PCR en temps réel spécifique pour le VPH-52.³¹⁸

3.5. Stratégies mises en place pour la rétention des participantes

Les TS étant une population particulièrement mobile, nous avons anticipé dès le début des activités, des pertes au cours des deux visites de suivi. Ainsi, en plus des PEs, particulièrement au Mali, nous avons régulièrement réalisé plusieurs séances de sensibilisation sur le dépistage du CCU dans les maisons closes, les bars, les hôtels, etc. Ces activités étaient menées par moi-même, l'équipe des gynécologues et les médecins. Sur chaque site de prostitution, un leader TS était identifié. Cette personne avait un niveau de confiance élevé avec ses pairs, elle était régulièrement contactée par l'équipe de recherche pour assurer le suivi des participantes. Par ailleurs, lors du recrutement des participantes, des informations sur les noms, le lieu de provenance et les numéros de téléphones étaient systématiquement recueillies. Ainsi, durant les périodes d'inactivité des contacts réguliers étaient effectués avec les participantes. Des procédures similaires ont été utilisées au Bénin pour assurer un bon suivi des participantes et réduire potentiellement la perte au suivi.

3.6. Analyse statistique

Dans cette section, nous donnerons plus de détails sur les méthodes statistiques utilisées dans l'article 3 présenté au chapitre 6. Pour les autres, se référer aux articles spécifiques. Un des objectifs spécifiques de cette étude était d'identifier les facteurs de risque au moment du recrutement qui étaient associés à la persistance des infections à VPH à haut risque. À la visite de 12 mois, malgré les efforts déployés, le taux de participation était de 51,6%. La forte proportion des pertes au suivi pourrait engendrer un potentiel biais de sélection si les caractéristiques des TS revues étaient très différentes de celles perdues au suivi. Pour corriger ce potentiel biais de sélection, nous avons utilisé la stratégie de pondération par l'inverse de probabilité de censure (IPCW : Inverse Probability Censoring Weighting). Cette stratégie permet de créer une pseudo-population qui mime la cohorte de départ dans une étude longitudinale. Les poids calculés sont attribués aux participants qui demeurent dans l'étude à chaque visite de suivi. Le poids donné à une participante correspond à l'inverse de la probabilité pour cette participante de ne pas être censurée à la visite index. Nous avons utilisé la formule présentée ci-dessous pour le calcul des poids à chaque visite. Le numérateur correspond à la probabilité de ne pas être censurée ($C = 0$) en supposant ne pas être censurée à la visite précédente, tandis que le dénominateur correspond à la probabilité de ne pas être censuré sachant les variables mesurées aux visites antérieures (X) :

$$Poids = \prod_{t=1}^T \frac{p(C_t = 0 | C_{t-1} = 0)}{p(C_t = 0 | X_{t-1})} \quad \text{Équation 3.1}$$

Pour chacune des deux visites de suivi (M6 et M12), le numérateur est calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique de la censure sans covariables (modèle vide), alors que le dénominateur est calculé à l'aide d'un modèle de régression logistique de la censure en fonction des covariables X mesurées à la visite précédente. Pour notre étude, seules les variables du recrutement pour lesquelles il y avait très peu de données manquantes ont été considérées comme variables explicatives des censures.

Dans un premier temps, ces variables ont été soigneusement sélectionnées selon les connaissances dans la littérature. Il s'agissait de : l'âge actuelle de la TS (< 20 ans, 20 – 29 ans, 30 – 39 ans, 40 – 49 ans et ≥ 50 ans), le niveau de scolarité (non scolarisée, primaire et

secondaire et plus, le pays d'origine (Bénin, Nigéria, Mali, Ghana, Burkina Faso et autres), la religion (Chrétienne, Musulmane et sans religion), le nombre d'enfants biologiques (zéro enfant, un enfant, deux enfants, trois enfants et quatre enfants et plus), la fréquence de consommation d'alcool par semaine (ne consomme pas, consomme quelques fois par semaine, consomme plusieurs fois par semaine et consomme tous les jours de la semaine), la consommation de cigarettes par jour (n'a jamais fumé, fume moins de cinq cigarettes par jour, fume moins de 10 cigarettes par jour et fume 10 cigarettes et plus par jour), l'âge du premier rapport sexuel (< 15 ans, $15 - 19$ ans, ≥ 20 ans et ne sait pas), l'âge du premier rapport payant (< 18 ans, ≥ 18 ans et ne sait pas), le lieu du travail du sexe (maison close, bars et autres), la durée du travail du sexe (≤ 1 an, $2 - 3$ ans, ≥ 4 ans et ne sait pas), le nombre de partenaires totaux au cours de la dernière semaine de travail (< 5 partenaires, $5 - 14$ partenaires et ≥ 15 partenaires), le nombre de clients payants au cours de la dernière semaine de travail (< 5 clients, $5 - 14$ clients et ≥ 15 clients), l'utilisation consistante du condom avec les clients (oui vs non), la pratique de la douche vaginale avant et après les rapports sexuels (oui vs non), les antécédents d'IST auto-rapportés au cours des six derniers mois (oui vs non), la présence de gonorrhée (oui vs non) et d'infection à chlamydia (oui vs non), la VB (oui vs non), l'infection à *T. vaginalis* (oui vs non), l'infection à *C. albicans* (oui vs non), l'infection à VIH (oui vs non) et l'infection à de multiples types de VPH au recrutement (oui vs non).

Dans un deuxième temps, nous avons comparé les caractéristiques du recrutement (variables présentées ci-haut) des femmes restées versus celles perdues au cours du suivi à 6 mois ou à 12 mois afin d'identifier les variables qui sont en déséquilibre. Les poids ont ensuite été calculés à partir des variables en déséquilibre selon la censure de la visite à 6 mois et celle à 12 mois de même que les variables non en déséquilibre mais pertinentes selon la littérature. Toutes les hypothèses du modèle de régression logistique ont été vérifiées. Ainsi, la linéarité a été vérifié à l'aide des résidus studentisés ; la multicollinéarité à l'aide des VIF (< 10) ; la présence des données aberrantes ou extrême à l'aide des distances de Cook ou des DFBETA. La séparation (quasi-) complète, la sur-dispersion et l'indépendance ont également été vérifiées.

Enfin, la troisième étape consistait à appliquer les poids calculés au moment de d'exécuter les modèles de régression log-binomiale. La suite de cette procédure est détaillée dans la section analyse statistique de l'article 3 présenté au chapitre 6.

3.7. Considérations éthiques

Le projet était financé par les Instituts de recherche en santé au Canada (IRSC). Il a reçu l'approbation du comité d'éthique du CHU de Québec, du comité national d'éthique pour la recherche en santé du Bénin (CNER) et du comité national d'éthique pour la recherche en santé de la Faculté de médecine de Bamako (Mali). Seules les TS qui ont donné leur consentement libre et éclairé ont été incluses dans l'étude et elles avaient la possibilité de quitter l'étude à tout moment. Les femmes ont été informées au préalable sur l'ensemble des tests effectués. Les IST confirmées par tests de laboratoires ont été traitées et un traitement ARV a été immédiatement proposé aux femmes détectées positives pour la première fois au VIH. Par ailleurs, tous les cas positifs aux tests IVA/IVL ont été référés au CHU Gabriel Touré à Bamako (Mali) ou au CHUMEL à Cotonou (Bénin). Celles ayant accepté les conditions du traitement ont été prises en charge soit par cryothérapie, soit par RAD selon le degré de la lésion. Une compensation financière de 2000 F CFA a été remise aux participantes du Bénin et 5000 F CFA à celles du Mali. Le montant de la compensation était légèrement différent entre les deux pays en raison du contexte socio-économique (le coût de vie est légèrement plus élevé au Mali qu'au Bénin). Des condoms et lubrifiants ont été distribués gratuitement aux participantes.

Chapitre 4 : Prevalence and Factors Associated with HIV and Sexually Transmitted Infections among Female Sex Workers in Bamako, Mali

Fatoumata Korika Tounkara, MSc^{1,2}, Ibrahima Tégouété, MD-Gyn-Obs³, Fernand A. Guédou, MD, PhD^{2,4}, Bintou Keita, MD, MPH⁵, Michel Alary, MD, PhD^{1,2,6}

¹Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada.

²Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec, Canada.

³Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Toure BP 267, Bamako, Mali et Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie, BP 1805, Bamako, Mali.

⁴Dispensaire des Infections Sexuellement Transmissibles (DIST), Centre de santé de Cotonou-1, Cotonou, Benin.

⁵Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH (ARCAD-SIDA), Bamako, Mali.

⁶Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada

Corresponding author: Michel Alary, CHU-HSS, 1050 Chemin Ste-Foy, Québec, Qc, G1S 4L8, Canada

Tel: 418-682-7387

Fax: 418-682-7949

E-mail: malary@uresp.ulaval.ca

Article publié dans la revue Sexually Transmitted Disease. 2020;47:679-85.

4.1. Résumé

L'étude visait à caractériser l'épidémiologie du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST) chez les travailleuses du sexe (TS). Nous avons recruté 353 TS âgées entre 18 – 65 ans. Des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, comportementales et biologiques ont été recueillies.

Nos résultats suggèrent une prévalence élevée du VIH et des autres IST. Les principaux facteurs associés au VIH étaient l'âge avancé, l'éducation, la durée du travail du sexe, le faible nombre de clients, les infections à la gonorrhée ou à chlamydia, tandis que ceux associés aux autres IST étaient également le jeune âge, le nombre élevé de clients et le VIH.

Les résultats de notre étude appellent à un renforcement des programmes de prévention des IST et du VIH chez les TS au Mali par la promotion des tests de dépistage réguliers du VIH et des IST de même qu'une prise en charge efficace de ces infections.

4.2. Abstract

Background. We aimed to: (1) estimate the prevalence of HIV and other sexually transmitted infections (STIs) among female sex workers (FSWs) in Bamako, Mali; and (2) identify factors associated with STIs including HIV infection in this population.

Methods. We analyzed baseline data from a prospective observational cohort study on cervical cancer screening, human papillomavirus and HIV infections among FSWs between 18 and 65 years old recruited in Bamako. Multivariable log-binomial regression was used to estimate the adjusted prevalence ratios (APRs) with 95% confidence interval (95%CI) for HIV infection and STIs, versus associated factors.

Results. Among 353 women participating in the study, mean age was 26.8 years (± 7.6). HIV prevalence was 20.4%, while 35.1% of the FSWs had at least one STI. Factors significantly associated with HIV were older age ($p < 0.0001$, test for trend), duration of sex work ≥ 6 years (APR: 1.92, 95%CI: 1.22-3.02), uneducated status (APR: 2.24, 95%CI: 1.16-4.34), less than 10 clients in the last 7 days (APR: 1.55, 95%CI: 1.02-2.34) as well as gonococcal (APR: 1.85, 95%CI: 1.21-2.82) and chlamydial (APR: 2.58, 95%CI: 1.44-4.62) infections. Younger age ($p = 0.018$, test for trend), having ≥ 10 clients in the last week (APR: 1.47, 95%CI: 1.11-1.94) and HIV infection (APR: 2.00, 95%CI: 1.49-2.69) were significantly associated with STIs.

Conclusion. HIV and curable STI prevalence are high among FSWs in Bamako. There is thus a need to enhance the efficiency of interventions towards FSWs in Mali to reduce the burden of HIV and STIs among them and prevent HIV spread to the general population.

Keywords. Female sex workers; HIV; STIs; Risk Factors; Bamako (Mali)

4.3. Background

In 2018, Sub-Saharan Africa (SSA) countries supported the highest burden of the HIV epidemic with 68% of the 37.9 million people living with HIV worldwide.³¹⁹ However, HIV prevalence remains relatively low in several SSA countries, particularly in the Western part, where HIV prevalence in adult is less than 2% (except in Côte d'Ivoire, Togo and Guinea-Bissau).²⁹⁰ Nevertheless, the epidemic is concentrated among key populations, including female sex workers (FSWs) who are considered highly vulnerable to HIV infection.²⁸⁹ HIV prevalence among FSWs in this region ranges from 15.9% to over 40%.^{290,291} FSWs also accounted for 14% of new HIV infections in 2018.²⁹⁰ In addition, other sexually transmitted infections (STIs) are very common in FSWs who are characterized by high number of sexual partners, drug addiction and unprotected sex as well as violence, stigma and discrimination.^{15,293} The role of STIs in the dynamics of HIV acquisition and/or transmission has been well established.³²⁰ Thus, FSWs and their clients constitute a core group for the spread of HIV to the general population in countries where the HIV epidemic is driven by heterosexual transmission.²⁸⁷

Mali is a landlocked country in West Africa with a population estimated at 20.2 million inhabitants.³²¹ It is one of the poorest countries in the world with security challenges in its northern regions. In Mali, the HIV epidemic has been overall stable since the early 2000s. Indeed, HIV prevalence in the general population first decreased from 1.7% in 2001 to 1.1% in 2012,^{322,323} but, more recent data estimates suggest an increase to 1.4% in 2018.²⁹⁰ In Mali, like for most West African countries, the HIV epidemic is concentrated in key populations, especially FSWs. Integrated Biological and Behavioral Survey (IBBS) data reported a slight decrease in HIV prevalence among FSWs from 28.9% in 2000 to 24.2% in 2009,³²⁴ contrasting with an increase in STI prevalence. The prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* increased from 3.2% in 2000 to 11.4% in 2009 and that of *Chlamydia trachomatis*, from 4.6% to 10.5% during the same period.³²⁴ Recent UNAIDS data reported that Mali is among the four West African countries that are lagging behind in their prevention efforts, with more than a 10% increase in new HIV infections between 2010 and 2018.²⁹⁰ Also, it is important to note that number of HIV/STI prevention activities among FSWs have been halted due to insecurity concerns in some areas, or lack of funding. There is now a need for updating the

epidemiology of HIV infection and other STIs in FSWs in this country. The objective of this study was to: (1) estimate the prevalence of HIV and other sexually transmitted infections (STIs) among female sex workers (FSWs) in Bamako, Mali; and (2) identify factors associated with STIs, including HIV infection, in this population.

4.4. Methods

Study Design and settings

We analyzed baseline data from a prospective observational cohort study on cervical cancer screening, human papillomavirus and HIV infections. The study took place in Bamako, the capital city of Mali, from November 2017 to March 2018, in collaboration with three non-governmental organizations (NGOs), including ACARD-SIDA, SOUTOURA and DANAYA SO, that are responsible for all HIV prevention activities targeting specifically FSWs in Bamako. These activities include a package of services adapted to FSWs such as behavior change communication through public meetings and peer education, HIV counseling and testing, condom distribution, and STI prevention and treatment. Each NGO has STI clinics for key populations with physicians trained in STI treatment using the syndromic approach and treatment of opportunistic infections caused by HIV. Each clinic also employs a number of former and current FSWs who act as advisors and peer educators (PEs). These PEs carry out STI and HIV prevention activities in hotels, bars, brothels, etc. Only ACARD-SIDA provides, in addition to STI treatment, and through its two health centers, HIV treatment with antiretroviral therapy (ART). Thus, HIV cases detected by the other two NGOs PEs are referred to those two centres, one being the STI clinic for key populations, and the other one an HIV treatment centre for both the general and key populations. ACARD-SIDA was the main partner of the present study. All activities took place at the ACARD-SIDA STI clinic.

Study Population

A FSW was defined as any woman who receives money or gifts in exchange for sex. The inclusion criteria were (a) being a FSW in the city of Bamako since at least 6 months; (b) being referred by one of the PEs of the three NGOs; and (c) being aged between 18 and 65 years old. Given that the main study was on cervical cancer screening, one FSW who had

previously been diagnosed with cervical cancer and nineteen pregnant women were excluded from the study.

Recruitment procedures

We adopted a recruitment strategy using PEs based on lessons gained in the field of HIV and STI prevention among hard-to-reach populations ^{310,311}. We hired four PEs from each of the three NGOs. They received a two-day training session about the study procedures. Through bars, brothels, streets, homes, hotels, these PEs mobilized FSWs in the field, inviting them to come to the ARCAD-SIDA STI clinic for participating in the study.

Data Collection

Upon arrival of a potential participant at the clinic, eligibility criteria were verified. Then, the study procedures were explained to her, and written informed consent was obtained by the counselor. The questionnaire was translated into several languages and piloted before the survey. Face-to-face interviews were conducted in a private room by trained interviewers in French, English or local languages. Data on demographic (age, educational level, marital status, etc.), sexual behavior and sex work characteristics (condom use, drug use and alcohol consumption, age at first sexual intercourse, number of clients in last 7 days, duration of sex work, etc.), and medical history (self-reported STIs in the previous six months) were collected. After the interview, a gynecological examination was performed by the physician to detect genital ulcers, abnormal vaginal discharge, vaginitis, cervicitis, and for cervical cancer screening. Vaginal and cervical swabs as well as blood specimens were also collected for laboratory testing.

Laboratory Procedures

The ARCAD-SIDA STI clinic has an equipped laboratory which is sponsored by the Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA. A number of tests were performed in this laboratory. Saline and potassium hydroxide (KOH) mounts of the vaginal swabs were microscopically examined immediately for motile parasites standing for *Trichomonas vaginalis* and yeast and/or pseudohyphae for *Candida albicans*. Nugent score was assessed on a Gram-stained slide prepared from a fresh vaginal swab for the diagnosis of bacterial vaginosis (BV) as described elsewhere.³²⁵ According to Mali's national HIV testing

algorithm, HIV antibodies were detected by using the Alere Determine HIV-1/2 test (Alere Medical Co. Ltd) and positive specimens were then confirmed with a rapid and discriminatory test SD Bioline (Giheung-gu, Yongin-si, Korea). Syphilis serologic testing was performed using the non-treponemal Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL, Chronolab systems S.L. Barcelona, Spain) for initial screening and confirmation of all VDRL-reactive sera was done using a *Treponema pallidum* hemagglutination assay (TPHA, Chronolab systems S.L. Barcelona, Spain). Sera positive for both VDRL and TPHA indicated the presence of active syphilis.

For the diagnosis of *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*, endocervical specimens were collected into 1.2 mL Specimen Transport Buffer (guanidine thiocyanate in Tris buffer) and stored at 2 - 8°C at the clinic before transportation to the laboratory. All specimens were tested at the ALGI laboratory, using the Abbott Real-Time CT/NG assay as described elsewhere.³²⁶

Outcome Variables

HIV infection and the presence of at least one of the other STIs were the two main outcomes. The latter variable was defined as the presence of at least one of the following laboratory confirmed STIs: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* or active syphilis.

Statistical analysis

Data were analyzed using SAS version 9.4 (SAS institute, Inc, Cary, NC, USA). Descriptive statistics were computed to summarize demographic, behavioral and sex work characteristics. Categorical variables were expressed as percentages, and continuous ones as means with standard deviations or medians with inter-quartile ranges (IQR). To analyze potential factors associated with HIV infection, we carried out univariate and multivariate log-binomial regression models with a robust ‘sandwich’ variance estimator to calculate the adjusted prevalence ratios (APRs) with 95% confidence intervals (95%CI). All variables significant at $p \leq 0.2$ in univariate analysis or known from the literature as potential confounding variables^{15,293} were considered for inclusion in multivariate log-binomial regression models. Those variables were: age of FSW, religion, educational level, marital status, number of children, last month income, ever used drugs, number of paying clients in

the last 7 days of work, boyfriends, have sex with boyfriends, age at first sexual intercourse, condom use, place of sex work, sex work duration, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* and active syphilis. Manual backwards elimination procedures were applied to remove covariates from the full model if they were neither significant nor confounder. The statistical significance threshold was $p\text{-value} \leq 0.05$. Confounding was evaluated as a change in any remaining parameter estimate greater than 10% as compared to the full model. Similar procedures were applied to identify factors associated with other STIs.

Ethical Considerations

The project was approved by the ethics committee of the school of medicine of Bamako, Mali, and by the ethics committee of the CHU de Québec-Université Laval. The objectives, procedures and potential risks related to participation in the project were explained to each woman and written consent was obtained before enrolment. Consenting participants signed or apposed their fingerprint on the consent forms. Participants received 5000 CFA (about US\$8.4) for compensation of transportation and the time spent at the clinic. Finally, condoms and lubricants were distributed to each woman.

4.5. Results

Sociodemographic and sex work characteristics

A total of 353 FSWs were included in the study. The majority of them (74.2%) were Malian and 52.1% were aged 20-29 years old (mean age: 26.8 years $\pm$ 7.6), Table 4.1. About four FSWs out of ten (39.7%) were unable to read or write. The majority of them (69.1%) were currently single, while only 7.5% were married. Self-reported drug use was uncommon at 8.2%. A huge majority of the FSWs were bar-based (90.1%). The mean duration of sex work was 5 years ($\pm$ 5.1); the mean age at first sexual intercourse was 15.3 years ($\pm$ 2.9) and the mean age at first paid sex was 21.6 years ($\pm$ 7.0). Over 95% reported consistent condom use with paying clients in the last 7 days. However, only 18.4% used a condom with their boyfriend at last sex. The median number of paying clients in the last 7 days of work was 10.

HIV and STI prevalence

The HIV prevalence was 20.4% (Table 4.2). Among the 72 cases of HIV infection, 39 (54.2%) learned their status for the first time. Furthermore, none of new diagnosis cases had

ever been previously tested for HIV. On the other hand, the proportion of FSWs who had at least one STI was 35.1%. *N. gonorrhoeae* was the most prevalent STI at 24.2% (95%CI: 19.8% – 29.1%), followed by *C. trachomatis*, 14.0% (95% CI: 10.5 – 18.0). The prevalence rates of *T. vaginalis* and syphilis were 3.7% and 3.1%, respectively.

Factors associated with prevalent HIV infection

Table 4.3 shows the results of the univariate and multivariate analyses of factors associated with HIV and includes all the variables kept in the final multivariate model. We observed a significant increase in HIV prevalence with increasing age (p-value for trend <0.0001) and there was a 1.92-fold increase in HIV prevalence among FSWs who had been involved in sex work for at least six years. Being uneducated (APR: 2.24; 95%CI: 1.16-4.34) as well as a lower number of paying clients in the last week (<10), (APR: 1.55; 95%CI: 1.02-2.34) were significantly associated with HIV prevalence. Finally, *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* were strongly associated with HIV (APR: 1.85; 95%CI: 1.21-2.82 and APR: 2.58; 95%CI: 1.44-4.62, respectively). Moreover, when we compared women first tested positive for HIV during our study to those HIV negative, we observed similar risk factors as for all HIV-positive women taken together (data not shown). Sex work duration and *N. gonorrhoeae* infection were the only risk factors not significantly associated with these new cases of HIV infection, but the APRs for these two variables were almost the same as those in table 3.

Factors associated with STIs

Table 4.4 shows the results of the univariate and multivariate analyses of factors associated with STIs and includes all the variables kept in the final multivariate model. Contrary to HIV, there was a significant decreasing trend in STI prevalence with increasing age (p=0.018). The same contrast was also observed with the number of clients: women who reported ≥ 10 paying clients during the last 7 days of work were more likely to be STI-positive compared with those who reported < 10 paying clients (APR: 1.47, 95%CI: 1.11-1.94). Finally, there was a highly significant association between STI prevalence and HIV infection (p < 0.0001).

4.6. Discussion

FSWs continue to bear a substantial burden of STIs and HIV infection in Bamako. Our analyses show an HIV prevalence of 20.4%, which is 15 times higher than the prevalence

observed in the general population. These findings are consistent with those reported in other studies in developing countries, particularly in West Africa ²⁹¹.

The HIV prevalence in this study (20.4%) was slightly lower than that reported in the national survey (24.2%) ³²⁴, which was a cluster random sample based on mapping of sex work sites with a wide variation of access to care. We used a convenience sample in Bamako with a better quality of care compared to the region.

In this study, HIV prevalence increased with age. Similar results have been reported in other studies.^{302,327} We also observed a strong association between the duration of sex work and HIV prevalence, with a 2-fold increase for women with duration of sex work ≥ 6 years as compared with those < 6 years. These findings are also reported by other authors in Africa.³²⁸ Indeed, older age and longer duration in sex work increase the likelihood of frequent HIV exposure among FSWs.²⁶¹

We found that uneducated FSWs were more likely to be HIV-positive compared with those who had at least a secondary education level. These findings can be explained by the fact that, compared with uneducated FSWs, educated FSWs generally have a good knowledge of HIV infection and have a greater ability to negotiate condom use.³²⁹ Although not measured in the study, we noted in the interviews that many educated FSWs were students or civil servants engaging in sex work as a part-time activity in order to increase their low income. This particular group of FSWs have special clients such as office executives, businessmen, etc., who often have also a good knowledge of HIV prevention.

Surprisingly, our data showed a negative association between the number of paying clients and HIV prevalence. A possible explanation for this finding is the fact that FSWs who know their HIV status tend to adopt more protective sexual behavior as reported in a prospective study which evaluated sexual behavior among FSWs before and after HIV seroconversion. The authors of this study reported consistent condom use and fewer sexual partners in FSWs after HIV seroconversion.³³⁰ Also, we found that HIV-positive women had a longer duration of sex work at the same workplace compared with HIV-negative women. It is possible that their HIV status got known at their sex work site, which could have resulted in a reduction in the number of clients.

Our analyses showed a strong association between non-ulcerative STIs, like *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*, and HIV prevalence. Such associations have been known for a long time³³¹ and their possible mechanism is that STIs can cause disruption of epithelial or mucosal barriers, exposing subepithelial lymphocytes and Langerhans cells to HIV infection.³³²

We found that more than one third of our participants had at least one STI. This is very worrisome, because the presence of STIs can be a surrogate marker of recent unprotected sex.³³³ The self-reported rate of protected sex with clients was very high (95.7%). In Mali, condoms are provided free of charge to FSWs by NGOs. These NGOs conduct regular HIV/STI prevention activities with FSWs in the field, with an emphasis on condom use. Also, during our focus group with bar managers (not reported in this paper), we were told that a set of condoms was available in each room for free use. Beyond all these factors, FSWs often tend to over-report condom use. Indeed, due to social desirability bias, condom use is often overestimated by self-report. This has been observed by studies that validated self-reported data on condom use through the prostate-specific antigen (PSA) test, a biologic marker of recent unprotected sex or incorrect condom use. In a study among FSWs in Benin, 26.0% reported unprotected sex, whereas 32.0% tested positive for PSA.²⁶⁷

In contrast to what we found for HIV, STI prevalence was significantly higher among younger women and among those with a higher number of sexual partners. Concerning age, the main reasons for this association are explained by the immaturity of the cervical mucosa and increased cervical ectopy.⁷³ Concerning the number of clients, most studies report such an association between high number of clients and curable STIs.³³⁴

Study Limitations

There are several potential limitations to this study. The cross-sectional nature of this study has not permitted to assess a causal link between the independent variables and HIV/STIs prevalence. Also, the recruitment strategy based on PEs is a limitation for our study and may induce a selection bias. Some other categories like clandestine FSWs are probably underrepresented and their characteristics may be very different from those of enrolled FSWs. To deal with this selection bias, before the recruitment, we suggested to PEs to work tightly with the lead FSW in each area when available. These leaders are well informed about all categories of FSWs and constitute the best way to join them. Moreover, because of the

level of trust in these leaders and their commitment, open discussions on sensitive topics are possible with FSWs. Finally, using the PEs from the three field-active NGOs working with FSWs did help including several categories of FSWs from different areas.

Misclassification bias may have concerned, as the measurement of socio-demographic and behavioral characteristics was based on face-to-face self-reported information. Indeed, because of the social desirability, some participants may have under-reported some characteristics of their sexual behavior (e.g. unprotected sex, anal sex, number of sexual partners, drug and alcohol addiction, etc.). This bias is likely to be non-differential, and thus independent of the measured study outcomes. There is thus a possibility of underestimation of the associations observed in this study. In addition, a residual confounding bias cannot be ruled out due to the lack of adjustment for some unmeasured variables. However, we think that this bias would be minimal because we adjusted for most of the confounding factors reported in the literature. Finally, our data were collected from a particular population of FSWs with more than 70% of Malians. This population may not be representative of all FSWs and the presence of modifying factors in the overall FSW population could prevent the generalization of the results. Despite these limitations, to our knowledge, this study is unique in that it is among the first one in Mali to have investigated deeply HIV and other STIs prevalence and associated factors among FSWs. It allowed us an in-depth analyses of risk factors which consequently conducted to public health recommendations.

FSWs HIV/STI Policy and Program implications

To break the chain of HIV transmission between FSWs and their clients, and subsequently transmission to the general population, our findings call for strengthening STI and HIV prevention programs in these groups through better promoting protected sex as well as regular HIV and STI screening and management. Although the majority of FSWs reported condom use during the last week of sex work, our data showed a high rate of STIs, suggesting recent unprotected sex. All stakeholders involved in HIV/STI prevention in FSWs need to emphasize on innovative strategies shown to improve condom use. Furthermore, to help developing efficient prevention programs for Malian FSWs, there is a need for additional studies to objectively measure condom use and to identify the determinants of unprotected sex in Malian FSWs. Nowadays point-of-care tests for STI detection should be considered. These tests are generally more sensitive and more specific than the syndromic approach³³⁵

and allow better management of STIs, which can secondarily have an effect on HIV transmission and/or acquisition in the sex work community and in the general population.

There is also a need to rethink the approach to promote HIV testing among FSWs by offering systematically HIV testing whenever possible, in order to fill in the gap of extremely low HIV testing rates. Almost half of the women found HIV-positive in this study did not know their status and all of them reported never having been tested for HIV. In order to achieve UNAIDS's goals 90-90-90, it is imperative to develop better strategies to improve HIV routine testing among FSWs in Mali. Currently in this country, the indicator used to evaluate FSW-focused HIV prevention programs is the number of contacts made by PEs with FSWs in the field. However, there is no unique identification number (ID) to count the number of contacts with the same FSW. Due to the low education level in the prostitution milieu, repeated awareness messages for the same FSW are needed to increase FSWs' knowledge of HIV and STIs. It would therefore be important to set a unique ID number, which can help to develop a targeted intervention encouraging regular screening among FSWs as demonstrated elsewhere.³³⁶

4.7. Conclusion

This study found high prevalence rates of STIs and HIV among FSWs in Bamako. Despite several interventions to prevent HIV and STIs in this group for decades, it is surprising to note that the prevalence of modifiable risk factors like STIs is still very high. Based on these findings, it is important to emphasize the importance of strengthening HIV education and prevention activities in this high-risk group through targeted information programs, including regular HIV and STI screening and implementation research program.

4.8. Acknowledgments

The authors acknowledge the contribution all the staff involved in this project, in particular the staff of the ARCAD-SIDA, SOUTOURA and DANAYA SO. Also, we thank the ALGI Laboratory team, staff of gynecology unit of the Gabriel Toure Teaching Hospital as well as staff of the pathology unit of Point G Teaching Hospital. Finally, we thank all women who participated in the study.

4.9. Sources of funding

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (grant # FDN-143218). FKT was a PhD fellow of the “Fonds de la recherche en santé du Québec (FRQS)” [Grant # 35546]. The funders had no role in study design, data collection and analysis.

4.10. Author’s contributions

FKT had the main responsibility for the literature review and drafted the study protocol. She was involved in the study design and implementation, data collection in Mali, data analysis, and drafting of the manuscript. IT participated in the supervision of data collection and significantly contributed to data analysis and preparation of the manuscript. FAG and BD participated in the data collection and critically reviewed the content of the manuscript. MA was responsible for the overall study design and the implementation of the survey and contributed significantly to the preparation of the manuscript. He was also the principal investigator of the grant that supported this study. All authors approved the final content of the manuscript.

Table 4-1. Demographic and sex work characteristics of 353 female sex workers in Bamako, Mali.

Characteristic	Number (%)
Age in years, mean ($\pm$ SD)	26.8 (7.6)
Age in years	
< 20	64 (18.1)
20 - 29	184 (52.1)
30 - 39	78 (22.1)
$\geq$ 40	27 (7.7)
Education level[®]	
Uneducated	140 (39.7)
Primary	147 (41.6)
Secondary or higher	66 (18.7)
Marital status	
Married	27 (7.7)
Separated/widow/divorced	82 (23.2)
Single	244 (69.1)
Nationality	
Nigeria	28 (7.9)
Mali	262 (74.2)
Burkina	29 (8.2)
Others [*]	34 (9.6)
Religion	
Catholic	40 (11.3)
Muslim	279 (79.0)
Others ^{**}	34 (9.6)
Number of children	
0	110 (31.2)
$\geq$ 1	243 (68.8)
Last month income	
< 100.000 CFA [#]	65 (18.5)
100.000 – 199.999 CFA	143 (40.6)
$\geq$ 200.000 FCA	144 (40.9)
Alcohol consumption frequency per week	
Every day	63 (17.8)
Several times a week	23 (6.5)
Once a week	11 (3.1)
Sometime	62 (17.6)
Never	194 (55.0)

Characteristic	Number (%)
Drug use[€]	
Yes	29 (8.2)
Never	324 (91.8)
Place of work	
Bars, Hotel, Nightclub	318 (90.1)
Others ^{\$}	35 (9.9)
Age of first sexual intercourse; mean ($\pm$ SD)	15.3 (2.9)
Age at first paid sex; mean ($\pm$ SD)	21.6 (7.0)
Duration of sex work in years, mean ($\pm$ SD)	5.3 (5.1)
Median years in a same sex place work (IQR)	2 (2 – 7)
Latest week total number of sexual partners^{&}; median (IQR)	10 (5 – 20)
Number of paying clients, last 7 days of work; median (IQR)	10 (4 – 20)
Number of clients, last day of work; median (IQR)	3 (2 – 5)
Always used condom with paying clients (last 7 days of work)	336 (95.7)
Used condom with client at last sex	351 (99.4)
Number of condoms removed during sex with clients, in last 7 days of work	
0	331 (94.6)
≥ 1	19 (5.4)
Number of condom failures in the last 7 days of work	
0	305 (87.1)
≥ 1	45 (12.9)
Had non-paying partners[©]	14 (4.1)
Had a boyfriend	239 (67.7)
Had at least one sexual intercourse with boyfriend, last 7 days	227 (64.3)
Used condom with boyfriend at last sex, if has boyfriend, last 7 days	43 (18.4)

Abbreviations: SD, Standard Deviation; IQR, interquartile range.

[®]Measured as the highest level of education attained.

^{*}Benin, Togo, Ghana, Côte d'Ivoire, Guinea, Senegal, Mauritania.

^{**}Traditional, Methodist Protestant, Other Christian, No religion.

[#] 1USD ~ 588,671 CFA

^{\$}Home, street.

[€] Drug use was defined as ever having used cannabis/marijuana, cocaine sniffed or smoked cracked, amphetamine or opiate pills.

[&]Included all sexual partners.

[©]Regular non-paying client is different from boyfriend or husband.

Table 4-2. Prevalence of sexually transmitted, bacterial and HIV infections among 353 female sex workers in Bamako, Mali.

	n/N	Prevalence (%)	95% CI* (%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	85/351	24.2	19.8 – 29.1
<i>C. trachomatis</i>	49/351	14.0	10.5 – 18.0
<i>T. vaginalis</i>	13/353	3.7	2.0 – 6.2
Active Syphilis ^{&}	11/353	3.1	1.6 – 5.5
At least one STI [§]	125/353	35.1	30.4 – 40.7
BV (Nugent score ≥ 7)	83/353	23.5	19.2 – 28.3
<i>C. Albicans</i>	43/353	12.2	9.0 – 16.1
HIV	72/353	20.4	16.3 – 25.0

n = Number of positive specimens

N = Total number of specimens tested

*95% CI = 95% of Confidence interval

[&]Active syphilis was defined as positive sera for both tests nontreponemal Venereal Disease Research and Treponema pallidum hemagglutination assay VDRL

BV = Bacterial vaginosis

[§]STI = *N. gonorrhoeae* or *C. trachomatis* or *T. vaginalis* or active syphilis

Table 4-3. Risk factors associated with HIV infection among 353 female sex workers in Bamako, Mali

Variables	n/N	%HIV+	Crude PR [95%CI]*	Global p- value	APR [95%CI]	Global p-value
Age, years				0.000		
< 20	4/64	6.3	1.00		1.00	<0.0001
20 - 29	34/184	18.5	2.96 [1.09 – 8.01]		4.42 [1.67 - 11.66]	
30 - 39	23/78	29.4	4.72 [1.72 – 12.94]		7.36 [2.57 - 21.04]	
≥ 40	11/27	40.7	6.52 [2.36 – 18.67]		10.36 [3.50 - 30.68]	
Trend p-value			<0.0001		<.0001	
Educational level				0.064		0.031
Uneducated	37/140	26.4	1.93 [1.00 – 3.78]		2.24 [1.16 - 4.34]	
Primary	26/147	17.7	1.29 [0.64 – 2.61]		1.48 [0.78 - 2.82]	
Secondary or higher	9/66	13.6	1.00		1.00	
Trend p-value			0.064		0.008	
Marital status				0.029		0.592
Single	41/244	16.8	1.00		1.00	
Married	9/27	33.3	1.98 [1.09 – 3.62]		0.99 [0.51 - 1.94]	
Separated/widow/divorced	22/82	26.8	1.60 [1.01 – 2.51]		0.80 [0.50 - 1.27]	
Religion				0.175		0.197
Catholic	63/279	12.5	1.06 [0.31 – 1.29]		1.72 [0.44 - 6.62]	
Muslim	4/34	22.6	1.91 [0.74 – 4.94]		2.57 [0.82 - 8.08]	
Others [#]	4/40	11.8	1.00		1.00	
Income last month	19/65			0.047		0.156
< 100.000 CFA	31/113	29.2	1.99 [1.15 – 3.43]		1.53 [0.87 - 2.69]	
100.000 – 199.999 CFA	21/143	14.7	1.00		1.00	
≥ 200.000 FCA		21.5	1.46 [0.88 – 2.42]		1.59 [0.97 - 2.60]	
Age of first sexual intercourse, years	18/72			0.430		0.083
< 15	35/160	16.2	0.65 [0.35 – 1.18]		0.53 [0.28 - 0.98]	
15 – 17	3/22	21.9	0.88 [0.53 – 1.44]		0.89 [0.59 - 8.82]	

Variables	n/N	%HIV+	Crude PR [95%CI]*	Global p- value	APR [95%CI]	Global p-value
≥ 18	16/99	25.0	1.00		1.00	
Unknown	4/64	13.6	0.55 [0.18 – 1.68]		0.39 [0.10 - 1.58]	
Duration in sex work, years				0.002		0.005
0 – 5	35/233	15.2	1.00		1.00	
≥ 6	36/112	32.1	2.14 [1.42 – 3.21]		1.92 [1.22 - 3.02]	
Number of paying clients, last 7 days of work				0.050		0.038
< 10	29/178	16.3	1.52 [1.00 – 2.33]		1.55 [1.02 – 2.34]	
≥ 10	43/173	24.9	1.00		1.00	
Consistent condom use				0.503		0.366
Yes	70/336	20.8	1.00		1.00	
No	2/15	13.3	0.64 [0.17 – 2.36]		0.53 [0.13 - 2.10]	
<i>N. gonorrhoeae</i>				0.231		0.004
Yes	50/266	24.7	1.31 [0.84 – 2.06]		1.85 [1.21 - 2.82]	
No	21/85	18.8	1.00		1.00	
<i>C. trachomatis</i>				0.414		0.002
Yes	59/302	24.5	1.25 [0.73 – 2.16]		2.58 [1.44 - 4.62]	
No	12/49	19.5	1.00		1.00	
<i>T. vaginalis</i>				0.089		0.077
Yes	67/340	38.5	1.95 [0.95 – 4.01]		1.82 [0.94 - 2.69]	
No	5/13	9.7	1.00		1.00	
Active Syphilis^{&}				0.549		0.887
Yes	69/342	27.3	1.35 [0.50 – 3.63]		0.93 [0.32 - 2.69]	
No	3/11	20.2	1.00		1.00	
BV				0.198		0.302
Nugent score < 7	21/83	18.9	1.00		1.00	
Nugent score ≥	51/270	25.3	1.34 [0.85 – 2.09]		1.26 [0.82 - 1.93]	

BV = Bacterial vaginosis.

*95% CI = 95% of Confidence interval.

PR = Prevalence Ratio; APR Adjusted Prevalence Ratio.

Bolded results represent those that are statistically significant.

n = numerator, number of positive HIV cases.

N = denominator, total number of each category.

&Active syphilis was defined as positive sera for both tests nontreponemal Venereal Disease Research and Treponema pallidum hemagglutination assay VDR.

Table 4-4. Risk factors associated with sexually transmitted infections (STI)^s among 353 female sex workers in Mali

Variables	n/N	%STI	Crude PR [95%CI] *	Global p-value	APR [95%CI]	Global p-value
Age, years				<.0001		0.004
< 20	40/64	62.5	2.41 [1.23 – 4.69]		2.59 [1.17 - 5.72]	
20 - 29	58/184	31.5	1.22 [0.62 – 2.38]		1.48 [0.73 - 2.99]	
30 - 39	20/78	25.6	0.98 [0.47 – 2.07]		1.13 [0.56 - 2.27]	
≥ 40	7/27	25.9	1.00		1.00	
p-value trend test					0.018	
Education				0.107		0.638
Uneducated	60/140	35.7	1.47 [0.91 – 2.38]		1.00 [0.59 - 1.69]	
Primary	59/147	40.1	1.66 [1.03 – 2.64]		1.14 [0.68 - 1.90]	
Secondary or higher	16/66	24.2	1.00		1.00]	
Marital status				0.586		0.279
Married	10/27	37.0	1.00 [0.59 – 1.68]		1.47 [0.90 - 2.39]	
Separated/widow/divorced	25/82	30.5	0.82 [0.57 – 1.19]		1.22 [0.79 - 1.87]	
Single	90/244	36.9	1.00		1.00	
Nationality				0.039		0.077
Mali	103/262	39.3	1.00		1.00	
Nigeria	6/28	21.4	0.54 [0.26 – 1.13]		0.64 [0.28 - 1.28]	
Burkina Faso	3/29	10.4	0.26 [0.09 – 0.77]		0.32 [0.12 - 0.93]	
Others	13/34	38.2	0.97 [0.62 – 1.53]		1.24 [0.81 – 1.89]	
Alcohol consumption				0.008		0.099
Yes	44/159	27.7	0.66 [0.49 – 0.89]		0.77 [0.56 - 1.05]	
No	81/194	41.6	1.00		1.00	
Age of first sexual intercourse, years				0.334		0.854
< 15	39/99	39.4	1.49 [0.94 – 2.36]		1.11 [0.69 - 1.77]	
15 – 17	60/160	37.5	1.42 [0.92 – 2.19]		0.96 [0.47 - 2.01]	
≥ 18	19/72	26.4	1.00		1.00	

Variables	n/N	%STI	Crude PR [95%CI] *	Global p-value	APR [95%CI]	Global p-value
Unknown	7/22	31.8	1.21 [0.59 – 2.49]		0.99 [0.45 - 2.17]	
Duration in sex work, years				0.281		0.1378
0 - 5	91/233	39.1	1.00		1.00	
≥ 6	31/112	27.7			0.77 [0.54 - 1.09]	
Number of paying clients, last 7 days of work				0.043		0.007
≥ 10	72/178	40.5	1.35 [1.01 – 1.79]		1.47 [1.11 - 1.94]	
< 10	52/173	30.1	1.00		1.00	
Consistent condom use				0.871		0.727
Yes	119/336	35.4	1.00		1.00	
No	5/15	33.3	0.94 [0.45 – 1.95]		0.88 [0.44 - 1.76]	
Self-reported STI in last 6 months				0.034		0.050
Yes	68/15	41.2	1.36 [1.02 – 1.80]		1.32 [1.00 - 1.74]	
No	57/188	30.3	1.00		1.00	
HIV				0.005		<.0001
Yes	35/72	48.6	1.52 [1.13 – 2.03]		2.00 [1.49 - 2.69]	
No	90/281	32.0	1.00		1.00	

*95% CI = 95% of Confidence interval

§STI = *N. gonorrhoeae* or *C. trachomatis* or *T. vaginalis* or active syphilis

PR = Prevalence Ratio; APR Adjusted Prevalence Ratio

Bolded results represent those that are statistically significant.

n = numerator, number of positive STI cases.

N = denominator, total number of each category.

Chapitre 5 : Human Papillomavirus Genotype Distribution and Factors Associated Among Female Sex Workers in West Africa

Fatoumata Korika Tounkara,^{1,2¶} Ibrahima Tégouété,^{3¶} Fernand A. Guédou,^{2,4&} Ella Goma-Matsétsé,^{4&} Amadou Koné,^{5,6&} Luc Béhanzin,^{4&} Sidy Traoré,^{3&} Marlène Aza-Gnandji,^{4&} Bintou Keita,^{7&} Julie Guenoun,^{8&} François Coutlée,^{8&} Michel Alary^{1,2,9¶*}

¹Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Québec, Canada.

²Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec, Canada.

³Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Toure BP 267, Bamako, Mali.

⁴Dispensaire des Infections Sexuellement Transmissibles (DIST), Centre de santé de Cotonou-1, Cotonou, Benin.

⁵Centre universitaire de recherche clinique (UCRC), Bamako, Mali.

⁶Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Mali.

⁷Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH (ARCAD-SIDA), Bamako, Mali.

⁸Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Département de Microbiologie et infectiologie, Montréal, Canada.

⁹Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada.

¶These authors contributed equally to this work.

&FAG, EGM, AK, LB, ST, MAG, BK, JG, FC contributed equally to this work.

*Corresponding author: malary@uresp.ulaval.ca

Article publié dans la revue PLoS One. 2020; 15(11): e0242711

5.1. Résumé

Cette étude consistait à estimer la prévalence des infections au virus du papillomes humain (VPH) ainsi que les facteurs associés aux infections à VPH à haut risque chez les travailleuses du sexe (TS) âgées entre 18 – 65 ans au Bénin et au Mali.

Nous avons trouvé une prévalence élevée des infections à VPH ainsi qu'une grande variation dans la distribution des types de VPH chez les TS des deux pays. Pareillement, différents facteurs de risque associés à ces infections ont été trouvés par pays. Ainsi, au Bénin ces facteurs étaient essentiellement la pratique de la douche vaginale et l'infection à la gonorrhée; tandis qu'au Mali la courte durée dans la prostitution et l'infection par le VIH étaient les principaux facteurs associés aux infections à VPH.

En conclusion, ces statistiques chez les TS dans notre étude suggèrent la nécessité de mettre l'accent sur la prévention du cancer du col chez cette population.

5.2. Abstract

Objectives. This study aimed to: (1) Estimate HPV prevalence and genotype distribution among female sex workers (FSWs) in Mali and Benin as well as the prevalence of multiple HPV type infections in this group, and (2) Identify potential risk factors associated with high-risk (HR) HPV infections.

Methods. We analyzed baseline data of 665 FSWs aged ≥ 18 years recruited during a prospective cohort of cervical cancer screening in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali) from 2017 to 2018. The Linear Array HPV genotyping test was used to identify HPV genotypes. Descriptive statistics and multivariate log-binomial regression were used. Adjusted prevalence ratios (APR) with 95% confidence intervals (95%CI) were estimated to identify risk factors associated with HR-HPV infections.

Results. HPV data were available for 659 FSWs (Benin: 309; Mali: 350). The mean age was 35.0 years (± 10.7) in Benin and 26.8 years (± 7.6) in Mali. The overall HPV prevalence rates were 95.5% in Benin and 81.4% in Mali. About 87.7% and 63.4% of FSWs harbored ≥ 2 HPV types in Benin and Mali, respectively. The top three prevalent HR-HPV among FSWs in Benin were: HPV58 (37.5%), HPV16 (36.6%) and HPV52 (28.8%). Corresponding patterns in Mali were HPV16 (15.7%), HPV51 (14.3%) and HPV52 (12.9%). In Benin, the main factors associated with HR-HPV were vaginal douching (APR = 1.17 ; 95%CI:1.02 - 1.34) and gonococcal infection (APR = 1.16; 95%CI:1.04 - 1.28), while in Mali they were sex work duration ≤ 1 year (APR = 1.35; 95%CI:1.10 - 1.65) and HIV infection (APR = 1.26; 95%CI: 1.06 - 1.51).

Conclusion. Our study found a very high prevalence of HPV infection as well as high frequency of multiple HPV type infections in FSWs in two countries in West Africa. These findings suggest the necessity to emphasize cervical cancer prevention in this high-risk group.

Keywords. Female sex workers; HPV; HIV; STIs; Risk Factors; Bamako (Mali); Cotonou (Benin).

5.3. Introduction

Cervical cancer is the second most frequent cancer among women and the leading cause of cancer-related death in many countries in Sub-Saharan Africa (SSA).³³⁷ It is well established that early detection via screening and effective precancer treatment can significantly reduce the incidence of invasive cervical cancer as well as cancer-related death.^{309,338} However, due to limited access to infrastructure, lack of financial and technical resources and well-trained physicians, effective organized cervical cancer screening programs do not exist in many SSA's countries.^{209,309,339} As a consequence, this part of the world bears the highest burden of cervical cancer in terms of incidence and mortality.¹¹

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection (STI) worldwide.² According to 2007 data, the overall prevalence of HPV infection among sexually active women with normal cytology is estimated at 10.4% worldwide. The lowest prevalence rates are observed in Asia (8%) and the highest in Africa (22.1%).⁵² To date, more than 100 HPV genotypes have been identified. According to their oncogenic potential, they are divided into high risk (HR), possible or probable high risk (pHR) and low risk (LR) HPV types.⁴⁶ Most of cervical HPV infections are transient and resolve spontaneously. However, persistent infections with HR-HPV types are the etiological agents of cervical pre-malignant and malignant lesions.³ HPV16 and HPV18 are the most oncogenic genotypes responsible for 70% of all cases of cervical cancer worldwide, while other HPV types like HPV31, HPV33, HPV35, HPV45, HPV52, and HPV58 represent an additional 20% of cervical cancer cases.³⁴⁰

Benin and Mali are two West African countries where cervical cancer is a major public health issue.⁵⁰ Recent data in 2018 reported age-standardized incidence and mortality rates of 23.7 and 20.2 per 100,000 in Benin, while in Mali they were estimated at 43.9 and 36.2 per 100,000, respectively. Thus, in West Africa, Benin and Mali ranked 13th and 3rd, respectively, in terms of age-standardized incidence and 12th and 3rd rank according to mortality of cervical cancer.⁵⁰ Furthermore, the prevalence of HPV infections in women from the general population with normal cytology is estimated at 26.7% in Benin (2011)⁶⁰ and 12% in Mali (2011),³⁴¹ but little is known about HPV genotype distribution among these women.

In regions of the world where the HIV epidemic is driven by heterosexual transmission, FSWs and their clients constitute a core group for the spread of HIV/STI to the general population.²⁸⁷ In addition, because of their high level of sexual activity, FSWs are simultaneously at high risk of contracting HPV infections as well as other STIs, including HIV infection.²⁴⁸ Like for HIV infection, their clients may spread HPV towards women of the general population after acquiring it from FSWs.¹⁶ A literature review conducted in 2013 reported an overall prevalence of HPV infections of 45.7% (range 2.3% to 100%) among FSWs worldwide.²⁴⁸ Studies conducted in East and West Africa reported an HPV prevalence of 57.7 % in Kenya in 2017;²⁵⁶ 26% in Ghana in 2019;²⁵¹ 45.2% in Togo in 2019;²⁵⁴ 51.1% in Cote d'Ivoire in 2018;²⁵⁷ 66,1% in Burkina Faso in 2006 ²⁵² and 79.8% in Senegal in 2019.²⁵³ Also, according to the studies conducted in 2017 in Kenya and 2019 in Burkina Faso, high prevalence of multiple HPV type infections has been reported in this group, significantly increasing their risk of cervical pre-cancer and cancer.^{253,256} Understanding determinants of cervical HPV infections in FSWs is essential for developing effective prevention programs. Moreover, with the advent of HPV vaccination programs in African countries, it is essential to better understand the distribution of circulating HPV genotypes in this group. To our knowledge, there is no data published concerning HPV infection among FSWs in Benin and Mali. Therefore, this study aimed to: (1) Estimate HPV prevalence and genotype distribution among FSWs in Mali and Benin as well as the prevalence of multiple HPV type infections in this group, and (2) Identify risk factors associated with HR-HPV infections among FSWs in each country.

5.4. Materials and methods

Study Design and settings

We analyzed baseline data from a prospective cohort study on cervical cancer screening, HPV and HIV infections. From January 2017 to March 2018, the study was conducted in collaboration with three Non-Governmental Organizations (NGOs) in Bamako (Mali) namely SOUTOURA, DANAYA SO and ARCAD-SIDA. These NGOs are the most active in the field of STI/HIV prevention in Mali, with a recognized leadership and trusted by FSWs. The details of NGOs from Mali are shown in a previous publication.³⁴² In Benin, we collaborated with “Santé et Développement (SED)”, a NGO working with FSWs for over 20

years with confirmed proficiency in STI/HIV prevention and “SOLIDARITÉ”, the local association of women practicing sex work, which operates a network of peer-educators (PEs).

Study planning, recruitment procedures and study population

For uniform procedures in both countries, we have carefully planned our study. Before starting the activities, we organized a training session targeting physicians at the “Dispensaire des IST (DIST)” in Cotonou and at the ARCAD-SIDA STI clinic in Bamako. These sessions covered theoretical and practical aspects of cervical cancer screening, review of questionnaire and practical issues related to data collection procedures in the field.

For field work issues, we recruited four PEs from each participating NGO in Mali, two PEs as well as two facilitators in Benin. Specific training was provided to these PEs and facilitators to familiarize them with the survey procedures. A cervical cancer screening awareness campaign preceded the recruitment of FSWs in the two cities. These activities were performed by trained PEs and senior staff from the participating NGOs in the bars, brothels, hotels, etc. Women interested to participate in the study were invited to come to the DIST in Cotonou (STI clinic offering adapted services to FSWs) or to the ARCAD-SIDA STI clinic specialized in FSW care in Bamako. The service package offered in these two FSW-friendly STI clinics includes small talk discussion for behavior change, peer education, condom use demonstration, as well as free distribution of condoms and lubricants. In addition, they provide STI care using syndromic management as well as HIV testing and treatment for free of charge.

Inclusion and exclusion criteria

A FSW was defined as any woman who receives money or gifts in exchange for sex. To be included in the study participants had to fulfill the three criteria as follows: (a) being a FSW in the study settings for at least 6 months; (b) being referred by one of the PEs of the participating NGOs; and (c) being aged between 18 and 65 years old. All FSWs who had previously been diagnosed with cervical cancer, who had a hysterectomy and those who were pregnant were excluded from the study.

Data collection

At the clinics, the study procedures were explained to each FSW and informed consent was obtained. A questionnaire was administered face-to-face by qualified interviewers to collect data on socio-demographic characteristics, including age, marital status, educational level, country of origin; behavioral and sex work characteristics like the frequency of alcohol consumption, drug consumption, number of cigarette packs smoked per week, age at first sexual intercourse, total number of sexual partners in the last week of work, number of paying clients in the last week of work, having regular partner, frequency of condom use, duration of sex work, place where practicing sex work, oral and anal sexual intercourse, vaginal douching; reproductive health variables as well as family and medical histories, such as parity, number of abortions, number of vaginal and cesarian deliveries, history of cervical cancer, ovarian cancer, vaginal cancer or breast cancer, family history of these cancers; history of STIs in the last six months.

Following the interview, each woman underwent a gynecological examination performed by a well-trained physician. Vaginal and cervical swabs were obtained from each participant for curable STI testing. A cytobrush (Rovers Medical Devices B.V. Oss, The Netherlands) was used to collect cells from the endocervix and ectocervix and stored in tubes containing 3 ml of fresh PBS (phosphate-buffered saline) for HPV DNA testing. Cervical cancer screening was performed using visual inspection methods (VIA/VILI). Finally, a venous blood sample was taken for HIV testing and CD4 count.

Laboratory analyses

In both countries, the same procedures were used for the following tests. Wet mounts of the vaginal swabs were microscopically examined immediately for *Trichomonas vaginalis* and *Candida Albicans*. The diagnosis of bacterial vaginosis (BV) was made using Nugent score.

For *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* detection, we used different tests. In Benin, these infections were detected using the NG/CT Probetec® assay from Becton Dickinson (Cockeysville, MD, USA), while in Mali, these infections were detected using the Abbott Real-Time CT/NG assay. These assays were carried out according to the manufacturers' instructions. These two tests have similar sensitivity and specificity as

reported elsewhere.^{313,314} All FSWs with laboratory diagnosed STIs received appropriate treatment, free of charge.

Both, Mali and Benin have the same national HIV testing algorithms and we thus used the same tests for the detection of HIV antibodies for all the study participants. Alere Determine HIV-1/2 test (Alere Medical Co. Ltd) was used as first line and positive specimens were then confirmed with a rapid and discriminatory test SD Bioline (Giheung-gu, Yongin-si, Korea). Women testing positive for HIV were immediately offered antiretroviral therapy.

Amplification and detection of HPV DNA

HPV testing was performed as part of the study. In both countries, endocervical and ectocervical cells were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes at 4°C for cervical cell concentration. Cell pellets were stored at -20°C until DNA extraction. At the end of the study, all cell pellets were sent to Montreal (Canada) in a laboratory specialized in HPV testing. HPV Genotyping was performed using the Linear Array HPV genotyping test (Roche Molecular Systems, Inc., Laval, Qc, Canada). This test identifies 36 genotypes by hybridization on a linear array of PGMY-generated amplicons with 34 type-specific probes for HPV-6, -11, -16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -45, -51, -53, -54, -55, -56, -58, -59, -61, -62, -64, -66, -67, -68, -69, -70, -71, -72, -73, -81, -83, -84, and -89, two probes for two variants of HPV-82, and one probe that cross-reacts with HPV-33, -35, -52, and -58. Amplification and type detection were performed according to the manufacturer's recommendations.³⁴³ The cross-reactivity between HPV 52 and HPV-33, 35 or 58 was further tested with a Real-Time PCR assay specific for HPV52 as described elsewhere.³¹⁸

Outcome variable

The dependent variable was “HR-HPV” defined as being positive for at least one HR-HPV type.

Statistical analysis

Data were analyzed using SAS version 9.4 (SAS institute, Inc, Cary, North Carolina, USA). We used descriptive statistics to analyze demographic, behavioral and sex work characteristics. The results were presented as percentages, means with standard deviations ($\pm$ SD) or medians with inter-quartile ranges (IQR). Pearson's Chi-Square test or Fisher's exact

test were used for categorical variables, the Student's *t* test for continuous variables and rank test with median score. We also computed descriptive statistics to estimate HPV prevalence rates. An exact binomial 95% confidence interval (95%CI) was calculated for each prevalence rate. To identify factors associated with HR-HPV infection, we carried out, for each country, univariate and multivariate log-binomial regression models with a robust “sandwich” variance estimator to calculate the adjusted prevalence ratios (APRs) with 95% CI. All variables significant at $p \leq 0.2$ (as recommended for variable selection)³⁴⁴ in univariate analysis or known from the literature as potential risk factors were computed into multivariate log-binomial regression models to build the full model. Manual backwards elimination procedures were applied to remove covariates from the full model if they were neither significant ($p\text{-value} \geq 0.05$) or changing the effect estimate for the association of HR-HPV and other variables by more than 10%.

Ethical issues

The study was reviewed and approved by the ethics committees of the School of medicine of Bamako, Mali (#n°2017/93/CE/FMPOS), and the “*CHU de Québec-Université Laval*” (#2017-3313), as well as the National Ethics Committee for Health Research in Benin (#n°01 du 25 janvier 2017). The objectives, procedures and potential risks related to the study were explained to each woman and written informed consent was obtained before enrolment. Consenting participants signed or apposed their fingerprint on the consent forms. In Mali, participants received 5000 CFA (about US\$8.40), while in Benin, they received 3000 CFA (about US\$5) for compensation of transportation and the time spent at the clinic. The amount of compensation was slightly different between the two countries because of the socio-economic context (the cost of living is slightly higher in Mali than in Benin). Condoms and lubricants were distributed for free to each woman.

5.5. Results

Socio-demographic and sexual behavioral characteristics

A total of 710 FSWs were approached (337 in Benin and 373 in Mali). Of these 20 FSWs were excluded in Mali (one previous cervical cancer and 19 pregnancies) and 25 FSWs in Benin (9 had their menstruations and 16 pregnancies). A total of 665 women were thus

included in the study, 312 in Benin and 353 in Mali. FSWs from Benin were older than those from Mali, the mean ($\pm$ SD) age was 35.0 ± 10.7 versus 26.8 ± 7.6 years respectively ($p < .0001$; Table 5.1). FSWs in Mali were mostly never married (69%), whereas they were mostly separated/widowed/divorced in Benin (55.8%). In both countries nearly 40% were uneducated. Mean age at first sexual intercourse and mean age at first paid sex were lower in Mali ($p < .0001$). Vaginal douching was more frequently practiced in Benin (79.2%) as compared with Mali FSWs (40.3%, $p < .0001$). Curable STIs (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*) were more common in Mali than in Benin ($p < 0.0001$). HIV prevalence was 26.3% in Benin versus 20.4% in Mali and the proportions of positive VIA/VILI tests were 20.2% and 10.5%, respectively.

HPV prevalence and type-specific distribution

Among 665 women enrolled, HPV data were not available for 6 FSWs, three in Mali and three in Benin, because of invalid cervical samples, but all other variables were available for these FSWs. The prevalence rates of any HPV among FSWs were 95.5% (95%CI: 92.5 - 97.5) and 81.4% (95%CI: 77.0 - 85.4) in Benin and Mali, respectively (Table 5.2). HR-HPV prevalence was higher among FSWs from Benin than those from Mali (87.1% versus 62.3%; $p < .0001$). A similar pattern was found with LR-HPV types (77.4% versus 55.4%, respectively; $p < .0001$). HPV prevalence was 87.5% in HIV-positive FSWs vs 86.9% among HIV-negative FSWs in Benin. These statistics in Mali were 71.8% and 59.9% for HIV-positive and HIV-negative FSWs, respectively.

HPV genotype distribution varied widely between the two countries with HPV58 (37.5%), HPV16 (36.6%) and HPV52 (28.8%) being the top three in Benin, compared to HPV16 (15.7%), HPV51 (14.3%) and HPV52 (12.9%) in Mali. Concerning LR-HPV the top three in Benin were: HPV62 (35.6%), HPV81 (23.6%) and HPV61 (23.0%). This profile in Mali was HPV62 (15.1%), HPV61 (12.9%) and HPV84 (10.6%).

The prevalence of HR-HPV multiple type infections (≥ 2 HR-HPV) among FSWs was high in this study (Table 5.3). Multiple HR-HPV type infections occurred in 61.8% and 35.4% of FSWs in Benin and Mali respectively ($p < 0.0001$). A similar profile was observed for LR-HPV types.

To evaluate the potential effectiveness of the HPV vaccines in FSWs, we estimated the overall prevalence rate and multiple infections with HPV types covered by available vaccines (Table 5.3). This analysis was restricted to HR-HPV positive FSWs. In Benin, about 65.1% of HR-HPV positive FSWs had at least one of the 4 genotypes covered by the Gardasil-4 vaccine versus 43.1% in Mali ($p < 0.0001$). Regarding the Gardasil-9 vaccine, 91.2% and 76.6% of HR-HPV infected FSWs harbored at least one HPV type prevented by the 9-valent HPV vaccine in Benin and Mali, respectively ($p < 0.0001$). Finally, none of the study participants had previously received any HPV vaccine at the time of the study.

Risk factors for HR-HPV Infections

The country-specific risk factors for HR-HPV types are shown in Table 5.4. In Benin, the main risk factors for HR-HPV infections were age < 25 years (APR = 1.25; 95%CI: 1.06 - 1.47), p-trend test = 0.015, vaginal douching before and after sex (APR = 1.17; 95%CI: 1.02 - 1.34) and gonorrhea infection (APR = 1.16; 95%CI: 1.04 - 1.28). In Mali, these figures were being home-based FSWs (APR = 2.13; 95%CI: 1.17 - 3.86), sex work duration ≤ 1 year (APR = 1.35 95%CI: 1.10 - 1.65) and being HIV positive (APR = 1.26 95%CI: 1.06 - 1.51). There was an inverse association between high number of clients (≥ 5) compared to a lower number (< 5 ; $p < 0.001$).

5.6. Discussion

This is the first epidemiological study on HPV infection among FSWs in Benin and Mali. Our findings show a high overall prevalence rate of HPV infection as well as a high rate of HR-HPV types among this group in both countries. Similarly, there was a high rate of multiple HPV type infections among them. We also noted a wide variation of HPV genotype distribution among FSWs between both countries. Furthermore, we identified several factors associated HR-HPV infections that were different between countries.

Prevalence rates of HPV infection of 95.5% in Benin and 81.4% in Mali were several-fold higher than those found among women in the general population (26.7% in Benin and 12% in Mali according to 2011 data).^{60,341} These results corroborate previous reports²⁵⁵ and are partly explained by the cumulative exposure of FSWs to high number of sexual partners and other STIs.

Furthermore, compared with other studies among FSWs in West Africa where HR-HPV prevalence rates varied from 32.9% - 72.5%,^{253,254} the prevalence rate of HR-HPV infections was higher in our study. There was also a high prevalence of multiple infections (≥ 2 HR-HPV) as reported elsewhere among FSWs in SSA settings.^{248,253,256} Two hypotheses may explain these differences. First, HIV prevalence among FSWs participating in other HPV studies in West Africa (10.6% to 15.4%)^{253,254} is lower than what we found (26.3% among FSWs in Benin and 20.4% in Mali). The strong association between HIV and HPV is well documented and a higher HIV prevalence could thus lead to a higher HPV prevalence.³⁴⁵ Secondly, the HPV genotyping methods and the number of HPV types detected differ between studies cited here (21 HPV to 28 HPV) .^{253,254} We used a more sensitive assay, detecting up to 36 HPV types.

A striking feature of HPV infection in FSWs is the wide variation of genotypes across countries. HPV58 and HPV16 were the most frequent in Benin, while in Mali, the predominant genotypes were HPV16 and HPV51. These two prevalent genotypes are quite different from those observed in Madagascar,²⁶⁰ but shared the presence of one HR-HPV (HPV16) with observations in Ghana, Senegal and Kenya.^{251,253,256} Such findings confirm the epidemiological particularity of circulating HPV types in Sub-Saharan Africa.⁵²

Like elsewhere,^{251,254} in Benin, the main potential risk factors of HR-HPV were younger age, gonorrhea as well as vaginal douching. Multiple sexual partners and immature cervix producing inadequate cervical mucus are known factors increasing the likelihood of acquiring HPV infection in young women.^{72,73} Similarly, the associations between HR-HPV and could partly be explained by risky behavior or because of the chronic inflammation caused by this infection, which would facilitate the acquisition of HPV.^{133,134} On the other hand, the relationship between vaginal douching and higher rates of genital infections, including STIs/HPV, is well documented in the general population.^{107,108} Supporting these findings are local immune system disturbance and removal of the cervical mucus protective barrier.¹¹¹ In contrast, a study in Cambodia found less HPV infections in FSWs practicing vaginal douching just after sexual intercourse.²⁷⁰ Such controversies, combined with the rarity of studies exploring the link between HPV infection and vaginal douching among

FSWs, despite its common practice among this population in SSA,²⁶⁶ suggest the need for additional studies.

In Mali the highest prevalence of HR-HPV was observed in home-based FSWs. While the relation between HIV infection and sex workplace is well documented,³⁴⁶ little is known about the link between HPV infection and sex workplace. Differences in number and social categories of sexual partners, prevalence of other STIs, cumulative exposure according to place of sex work could potentially explain our findings. As reported elsewhere,²⁶² shorter sex work duration association with increased HPV prevalence shares a mechanism similar to that of younger age. Our analysis revealed a moderate association between HIV and HR-HPV infections. Supporting this finding is the HIV-induced immunosuppression that can increase the susceptibility to virus acquisition as well as the inability to eliminate HPV infection.^{347,348} Unexpectedly, we noted an inverse association between the high number of sexual partners and HPV infections. This is probably due to the high HIV prevalence among FSWs with < 5 clients as observed in our data published elsewhere.³⁴²

Limitations

We studied the epidemiology of HPV infections among FSWs from a convenience sample. To minimize selection bias, we used different recruitment approaches either by the PEs or FSW leaders. In addition, self-reported information on risky behaviors such as number of sexual partners, age at first sexual interaction, etc., may be subject to recall and social desirability bias. Indeed, due to stigma or social desirability, this information collected may be underestimated. However, such misclassification bias would be limited in our study since the data were collected by trusted qualified interviewers. Failure to measure certain variables could cause residual confounding in our analyses on risk factors. To deal with this bias, we adjusted for a large number of potential confounding variables based on the literature. Furthermore, the associations we found between several factors and HR-HPV cannot be viewed as causal because of the cross-sectional nature of the data. In addition, although our results reflect current HPV infection status, the lack of information about HPV antibodies in the serum, which is reported to be a marker of past infections,³⁴⁹ constitute another limitation of this study. Finally, our results may not be generalizable to other FSW populations in West Africa because of the different characteristics observed in FSWs.

Implications

Understanding the distribution of HPV genotypes among FSWs is crucial to estimating the burden of HPV infections as well as the future impact of HPV vaccines within this high-risk group. The high prevalence of HR-HPV and other STIs/HIV found among FSWs implies an increased risk of cervical cancer.

Currently, the bivalent and quadrivalent vaccines are approved in both countries, but they are not integrated in the routine immunization program. However, these vaccines are available in private pharmacies. The relative low representativeness of HPV types covered by the quadrivalent vaccine like HPV6, HPV11 and HPV18 may question the potential effectiveness of this vaccine in this group. The presence of HPV16, HPV52 and HPV58 in the top three would favor the nonavalent vaccine for cervical cancer prevention. Since evidences support vaccination against HPV in sexually active women up to the age of 44 years,²⁷⁶ FSW immunization program may be one of the most promising strategies to decrease the HPV burden. However, socio-cultural and financial barriers in most SSA countries may impact the implementation and the effectiveness of programs, at least on the short term. The high rates of positive VIA/VILI found in our study call for an emphasis on secondary prevention, namely cervical cancer screening using HPV molecular testing [3]. An integration of these services to the package of services, as recommended by international professional societies, would be a valuable strategy.

5.7. Conclusion

Our study, the first in Benin and Mali, showed a high prevalence of HR-HPV infections among FSWs. These results make FSW a priority group for cervical cancer prevention programs adapted to their context. Additionally, the identification of the predominant HPV genotypes in this population shed the light on the vaccine potentially needed in this specific group.

5.8. Acknowledgments

The authors acknowledge the contribution all the staff involved in this project, in particular the staff of the DIST in Benin, staff of the ARCAD-SIDA, SOUTOURA and DANAYA SO in Mali. We thank also the staff of all laboratories involved in the project such as “*Unité de*

Biochimie et de Biologie Moléculaire (UBBM) in Benin, ALGI , “Centre universitaire de recherche clinique, Bamako”, and the pathology unit of Point G Teaching Hospital in Mali, as well as the staff of the gynecology units of the CHU-MEL Teaching Hospital in Benin and the Gabriel Toure Teaching Hospital in Mali. Finally, we thank all women who participated in the study.

5.9. Sources of funding

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (grant # FDN-143218) and the Réseau FRQS SIDA-MI. FKT was recipient of a PhD studentship from the “Fonds de la recherche en santé du Québec (FRQS)” (Grant # 35546). The funders had no role in study design, data collection and analysis.

5.10. Competing interests

MA declares a grant from the Canadian Institutes of Health Research used to fund the present study (grant # FDN-143218) and grants from the Bill & Melinda Gates Foundation and the Public Health Agency of Canada, not related to this work. All other authors have declared that no competing interests exist.

5.11. Author’s contributions

FKT had the main responsibility for the literature review and drafted the study protocol. She was involved in the study design and implementation, data collection in Mali, data analysis, and drafting of the manuscript. IT participated in the supervision of data collection in Mali and significantly contributed to data analysis and preparation of the manuscript. FAG, EGM, AK, LB, ST, MAG and BDK participated in the data collection and critically reviewed the content of the manuscript. JG and FC performed HPV genotyping and reviewed the manuscript. MA was responsible for the overall study design and the implementation of the survey and contributed significantly to the preparation of the manuscript. He was also the principal investigator of the grant that supported this study. All authors approved the final content of the manuscript.

Table 5-1. Sociodemographic, reproductive, sex works and biological characteristics among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Characteristic	Benin N = 312 n (%)	Mali N = 353 n (%)	p-Value [¶]
Sociodemographic Characteristics			
Age in years, mean ($\pm$ SD)	35.0 (10.7)	26.8 (7.6)	<.0001 [£]
Age in years			<.0001
18 - 24	62 (19.9)	161 (45.6)	
25 - 29	56 (18.0)	87 (24.6)	
30 - 34	41 (13.1)	51 (14.4)	
35 - 39	40 (12.8)	27 (7.7)	
≥ 40	113 (36.2)	27 (7.7)	
Education level			0.830
Uneducated	120 (38.6)	140 (39.7)	
Primary	127 (40.8)	147 (41.6)	
Secondary or higher	64 (20.6)	66 (18.7)	
Marital status			<.0001
Married	28 (8.9)	27 (7.7)	
Separated /widowed/divorced	174 (55.8)	82 (23.2)	
Never married	110 (35.3)	244 (69.1)	
Country of origin			<.0001
Benin	143 (45.8)	3 (0.9)	
Nigeria	91 (29.2)	28 (7.9)	
Mali	-	262 (74.2)	
Ghana	21 (6.7)	4 (1.1)	
Others*	57 (18.3).	56 (15.9)	
Reproductive Characteristics			
Number of children			<.0001
0	55 (17.7)	110 (31.2)	
1	77 (24.8)	115 (32.6)	
2	61 (19.6)	71 (20.1)	
3	51 (16.4)	29 (8.2)	
≥ 4	67 (21.5)	28 (7.9)	
Behavioral and Sex Work Characteristics			
Alcohol consumption			<.0001
Ever	226 (73.1)	159 (45.0)	
Never	83 (26.9)	194 (55.0)	
Drug abuse			0.483
Ever	21 (6.8)	29 (8.2)	
Never	289 (93.2)	324 (91.8)	
Tobacco			0.000
Never	251 (81.2)	243 (68.8)	

Characteristic	Benin N = 312 n (%)	Mali N = 353 n (%)	p-Value¶
Less than 10 cigarettes a week	36 (11.7)	53 (15.0)	
Ten cigarettes and more a week	22 (7.1)	57 (16.2)	
Place of work			<.0001
Bar-based [#]	141 (45.6)	318 (90.0)	
Home-based	80 (25.9)	20 (5.7)	
Others ^{\$}	88 (28.5)	15 (4.3)	
Age at first sexual intercourse; mean (SD)	17.5 (2.7)	15.3 (2.9)	<.0001 [£]
Age at first paid sex; mean (SD)	27.2 (9.1)	21.6 (7.0)	<.0001 [£]
Duration of sex work in years, median (IQR)	5 (2 - 10)	4 (2 - 7)	0.029 [©]
Latest week total number of sexual partners ^{&} ; median (IQR)	12 (6 - 20)	10 (5 - 20)	0.000 [©]
Number of paying clients, last 7 days of work; median (IQR)	12 (6 - 20)	10 (4 - 20)	0.000 [©]
Having a regular sexual partner (boyfriend or husband)	173 (55.5)	239 (67.7)	0.001
Always used condom with paying clients (last 7 days of work)	281 (90.1)	336 (95.7)	0.004
Intravaginal practice			
Used vaginal douching before and after sex	247 (79.2)	137 (40.3)	<.0001
Insert product into vagina	17 (5.5)	33 (9.4)	0.059
Biological Characteristics			
HIV	82 (26.3)	72 (20.4)	0.073
<i>N. gonorrhoeae</i>	43 (13.8)	85 (24.2)	0.001
<i>C. trachomatis</i>	23 (7.4)	49 (14.0)	0.007
<i>T. vaginalis</i>	5 (1.6)	13 (3.7)	0.099
Bacterial vaginosis (Nugent score $\geq$ 7)	164 (52.6)	83 (23.5)	<.0001
<i>C. albicans</i>	6 (1.9)	43 (12.2)	<.0001
VIA/VILI positive	60 (20.2)	37 (10.5)	0.001

Abbreviations: SD, Standard Deviation; IQR, interquartile range; HIV, Human Immunodeficiency Virus.

*Burkina Faso, Togo, Ghana, Côte d'Ivoire, Guinea, Senegal, Mauritania.

[#] Bars, Hotel, Nightclub; ^{\$}Private home, street. [&]Included all sexual partners.

¶p-Value from Pearson Chi-Square.

£p-Value from Student's *t* test.

©p-Value from rank test using score of median.

Table 5-2. HPV Genotype distribution among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

	Benin			Mali			p- Value s
	N* = 312			N* = 353			
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
Any HPV	295	95.5	92.5 - 97.5	285	81.4	77.0 - 85.4	<.0001
HR-HPV							
HR-HPV	269	87.1	82.3 - 90.6	218	62.3	57.0 - 67.4	<.0001
HPV16	113	36.6	31.2 - 42.2	55	15.7	12.1 - 20.0	
HPV18	64	20.7	15.3 - 25.7	34	9.7	6.8 - 13.3	
HPV31	16	5.2	3.0 - 8.3	23	6.6	4.2 - 9.7	
HPV33	34	11.0	7.5 - 14.5	22	6.3	4.0 - 9.4	
HPV35	72	23.2	18.7 - 28.4	43	12.3	9.0 - 16.2	
HPV39	10	3.2	1.6 - 5.9	27	7.7	5.2 - 11.0	
HPV45	47	15.2	11.4 - 19.7	31	8.9	6.1 - 12.3	
HPV51	20	6.5	4.0 - 9.2	50	14.3	10.79 - 18.4	
HPV52	89	28.8	23.8 - 34.2	45	12.9	9.5 - 16.8	
HPV56	13	4.2	2.3 - 7.1	17	4.9	2.9 - 7.7	
HPV58	116	37.5	32.1 - 43.2	41	11.7	8.5 - 15.6	
HPV59	28	9.1	6.1 - 12.8	38	10.9	7.8 - 14.6	
Probable HR-HPV							
pHR-HPV	153	49.5	43.8 - 55.2	150	42.9	37.6 - 48.3	0.087
HPV26	4	1.3	0.3 - 3.3	10	2.9	1.4 - 5.2	
HPV34	1	0.3	0.0 - 1.8	1	0.3	0.0 - 1.6	
HPV53	33	10.7	7.5 - 14.7	40	11.4	8.3 - 15.2	
HPV66	34	11.0	7.7 - 15.0	35	10.0	7.1 - 13.6	
HPV67	13	4.2	2.3 - 7.1	10	2.9	1.4 - 5.2	
HPV68	68	22.0	17.5 - 27.1	45	12.9	9.5 - 16.8	
HPV70	26	8.4	5.6 - 12.1	15	4.3	2.4 - 7.0	
HPV73	17	5.5	3.2 - 8.7	22	6.3	4.0 - 9.4	
HPV82	18	5.8	3.5 - 9.1	29	8.3	5.6 - 11.7	
LR-HPV							
LR-HPV	239	77.4	72.3 - 81.9	194	55.4	50.1 - 60.7	<.0001
HPV6	17	5.5	3.2 - 8.7	29	8.3	5.6 - 11.7	
HPV11	17	5.5	3.2 - 8.7	5	1.4	0.4 - 3.3	

	Benin			Mali			p- Value s
	N* = 312			N* = 353			
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
HPV40	8	2.6	1.1 - 5.0	10	2.9	1.4 - 5.2	
HPV42	37	12.0	8.6 - 16.1	24	6.9	4.4 - 10.0	
HPV44	18	5.8	3.5 - 9.1	18	5.1	3.1 - 8.0	
HPV54	18	5.8	3.5 - 9.1	24	6.9	4.4 - 10.0	
HPV61	71	23.0	18.4 - 28.1	45	12.9	9.5 - 16.8	
HPV62	110	35.6	30.3 - 41.2	53	15.1	11.6 - 19.3	
HPV69	11	3.6	1.8 - 6.3	5	1.4	0.5 - 3.3	
HPV71	11	3.6	1.8 - 6.3	5	1.4	0.4 - 3.3	
HPV72	47	15.2	11.4 - 19.7	13	3.7	2.0 - 6.3	
HPV81	73	23.6	19.0 - 28.8	34	9.7	6.8 - 13.3	
HPV83	45	14.6	10.8 - 19.0	30	8.6	5.9 - 12.0	
HPV84	50	16.2	12.3 - 20.8	37	10.6	7.6 - 14.3	
HPV89	31	10.0	6.9 - 13.9	29	8.3	5.6 - 11.7	

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus; CI, 95% Confidence Interval.

Any HPV was defined as being positive for at least one of the 36 HPV types detected

HR-HPV was defined as being positive for at least one HR-HPV type

pHR-HPV was defined as being positive for at least one pHR-HPV type

LR-HPV was defined as being positive for at least one LR-HPV type

Numbers in bold represent the top five HPV genotypes for each country.

^{\$}p-Value calculated with Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test to compare frequencies between countries for Any HPV, Any HR-HPV, Any pHR-HPV and Any LR-HPV.

*For each country, HPV data were not available for three female sex workers.

Table 5-3. Multiple HPV infections detected among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

	Benin			Mali			p-Value ^s
	n	N* = 312		n	N = 353		
		%	95%CI		%	95%CI	
Number of types detected any type							
0 Type	14	4.5	2.5 - 7.5	65	18.6	14.6 - 23.1	
1 Type	24	7.8	5.4 - 11.4	63	18.0	14.1 - 22.4	
2 Types	35	11.3	8.0 - 15.4	59	16.9	13.1 - 21.2	
3 Types	39	12.6	9.1 - 16.9	54	15.4	11.8 - 19.7	
4 Types	45	14.6	10.8 - 19.0	32	9.1	6.3 - 12.7	
5 Types	47	15.2	11.4 - 19.7	23	6.6	4.2 - 9.7	
6 Types	44	14.2	10.5 - 18.6	22	6.3	3.7 - 8.8	
7 Types	25	8.1	5.3 - 11.7	11	3.1	1.3 - 5.0	
≥ 8 Types	36	11.6	8.3 - 15.8	21	6.0	3.5 - 8.5	
Multiple infection with any type							
≥ 2 Types	271	87.7	83.5 - 91.2	222	63.4	58.1 - 68.5	<.0001
Number of HR-HPV type detected							
0 Type HR-HPV	40	12.9	9.4 - 17.2	132	37.7	32.6 - 43.0	
1 Type HR-HPV	78	25.2	20.5 - 30.5	94	26.9	22.3 - 31.8	
2 Types HR-HPV	85	27.5	22.6 - 32.9	70	20.0	15.9 - 24.6	
3 Types HR-HPV	64	20.7	16.3 - 25.7	32	9.1	6.3 - 12.6	
4 Types HR-HPV	31	10.0	6.9 - 13.9	16	4.6	2.6 - 7.3	
5 Types HR-HPV	8	2.6	1.1 - 5.0	4	1.1	0.3 - 2.9	
6 Types HR-HPV	3	1.0	0.2 - 2.8	2	0.6	0.1 - 2.0	
Multiple infection with HR-HPV types							
≥ 2 Types HR-HPV	191	61.8	56.1 - 67.3	124	35.4	30.4 - 40.7	<.0001

	Benin			Mali			p-Value ^s
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
Number of pHR-HPV type detected							
0 Type pHR-HPV	156	50.5	44.7 - 56.2	200	57.1	51.8 - 62.4	
1 Type pHR-HPV	105	34.0	28.7 - 39.6	107	30.6	25.8 - 35.7	
2 Types pHR-HPV	37	12.0	8.6 - 16.1	32	9.1	6.3 - 12.7	
3 Types pHR-HPV	9	2.9	1.3 - 5.5	8	2.3	1.0 - 4.5	
4 Types pHR-HPV	2	0.6	0.1 - 1.5	3	0.9	0.2 - 2.5	
Multiple infection with pHR-HPV types							
≥ 2 Types pHR-HPV	48	15.5	11.7 - 20.1	43	12.3	9.0 - 16.2	0.228
Number of LR-HPV type detected							
0 Type LR-HPV	70	22.7	18.1 - 27.7	156	44.6	39.3 - 50.0	
1 Type LR-HPV	75	24.3	19.6 - 29.5	104	29.7	25.0 - 34.8	
2 Types LR-HPV	72	23.3	18.7 - 28.4	48	13.7	10.3 - 17.8	
3 Types LR-HPV	47	15.2	11.4 - 19.7	20	5.7	3.5 - 8.7	
4 Types LR-HPV	28	9.1	6.1 - 12.8	13	3.7	2.0 - 6.3	
5 Types LR-HPV	12	3.9	2.0 - 6.7	5	1.4	0.5 - 3.3	
6 Types LR-HPV	3	1.0	0.2 - 2.8	4	1.1	0.3 - 2.9	
7 Types LR-HPV	2	0.7	0.1 - 2.3	-	-	-	
Multiple infection with LR-HPV types							
≥ 2 Types LR-HPV	164	53.7	47.3 - 58.8	90	25.7	21.2 - 30.6	<.0001
Prophylactic vaccine type							
Any 4-valent vaccine types	175	65.1	59.0 - 70.7	94	43.1	36.5 - 50.0	<.0001

	Benin			Mali			p-Value ^s
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	
0 type	94	34.9	29.3 - 50.0	124	56.9	50.0 - 63.5	<.0001
1 type	145	53.9	47.8 - 60.0	71	32.6	26.4 - 39.2	
2 types	28	10.41	7.0 - 14.7	20	9.2	5.7 - 13.8	
3 types	2	0.7	0.0 - 2.7	3	1.4	0.2 - 4.0	
Any 9-valent vaccine types	246	91.5	88.1 - 94.9	167	76.6	70.4 - 82.1	
0 Type	23	8.6	5.5 - 12.6	51	23.4	17.4 - 29.6	
1 Type	89	33.1	27.5 - 39.1	91	41.7	35.1 - 48.8	
2 Types	75	27.9	22.6 - 33.7	50	22.9	17.5 - 29.1	
3 Types	60	22.3	17.5 - 27.8	15	6.7	23.9 - 11.1	
4 Types	20	7.4	4.6 - 11.3	9	4.1	1.9 - 7.7	
5 Types	2	0.7	0.0 - 2.6	2	0.9	0.1 - 3.2	

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus; CI, 95% Confidence Interval.

Multiple infection with any HPV was defined as being positive for two or more HPV types.

Multiple infection with HR-HPV was defined as being positive for two or more HR-HPV types.

Multiple infection with pHR-HPV was defined as being positive for two or more pHR-HPV types.

Multiple infection with LR-HPV was defined as being positive for two or more LR-HPV types.

Any 4-valent = HPV6 or HPV11 or HPV16 or HPV18.

Any 9-valent = HPV6 or HPV11 or HPV16 or HPV18 or HPV31 or HPV33 or HPV45 or HPV52 or HPV58.

Numbers in bold represent multiple HPV type infections with a prevalence rate $\geq 10\%$.

^sp-Value calculated with Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test to compare frequencies between countries for ≥ 2 HPV types, ≥ 2 HR-HPV, ≥ 2 pHR-HPV and ≥ 2 LR-HPV.

*For each country, HPV data were not available for three female sex workers.

Table 5-4. Risk Factors associated with HR-HPV infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Characteristics	Benin				Mali			
	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]
Age in years				0.063				0.489
18 - 24	59/62	95.2	1.25 [1.06 - 1.47]		108/161	67.1	1.27 [0.81 - 1.96]	
25 - 29	51/56	91.1	1.15 [1.00 - 1.33]		49/86	57.0	1.07 [0.68 - 1.67]	
30 - 34	34/40	85.0	1.05 [0.89 - 1.23]		30/51	58.8	1.06 [0.67 - 1.69]	
35 - 39	34/40	85.0	1.06 [0.90 - 1.24]		18/25	72.0	1.24 [0.76 - 2.00]	
≥ 40	91/111	82.0	1.00		13/25	48.2	1.00	
Trend p-value				0.015				0.320
Education level				0.239				0.042
Uneducated	104/119	87.4	0.97 [0.87 - 1.07]		78/139	56.1	0.83 [0.64 - 1.08]	
Primary	106/126	84.1	0.92 [0.82 - 1.02]		99/145	68.3	1.05 [0.83 - 1.34]	
Secondary or higher	58/63	92.1	1.00	-	41/66	62.1	1.00	
Having a regular sexual partner (boyfriend or husband)				0.947				0.920
Yes	151/171	88.3	1.00		139/237	62.9	1.00	
No	118/138	85.5	1.00 [0.90 - 1.10]		69/113	61.1	0.99 [0.81 - 1.20]	
Age at first sexual intercourse				0.352				0.238
< 18	105/122	86.1	0.94 [0.85 - 1.04]		164/258	63.6	1.18 [0.93 - 1.50]	
≥ 18	119/134	88.8	1.00		39/71	54.5	1.00	
Unknown	45/53	84.9	0.93 [0.82 - 1.06]		15/21	71.4	1.36 [0.93 - 2.00]	

Characteristics	Benin				Mali			
	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]
Place of work				0.165				0.021
Bar-based [#]	118/139	84.9	0.91 [0.82 - 1.01]		196/315	62.2	1.63 [0.93 - 2.83]	
Home-based	70/79	88.6	0.99 [0.89 - 1.11]		16/20	80.0	2.13 [1.17 - 3.86]	
Others ^{\$}	79/88	89.8	1.00		6/15	40.0	1.00	
Duration of sex work in years				0.350				0.021
≤ 1	40/47	91.5	1.00 [0.90 - 1.12]		43/57	75.4	1.35 [1.10 - 1.65]	
2 – 3	54/62	87.1	0.95 [0.84 - 1.08]		65/107	60.8	1.03 [0.85 - 1.26]	
≥ 4	133/156	85.3	1.00		105/179	58.7	1.00	
Unknown	39/44	88.6	1.08 [0.97 - 1.20]		5/7	71.5	1.03 [0.65 - 1.64]	
Number of clients in the last seven days				0.509				<0.001
<5	48/57	84.2	1.00		66/91	72.5	1.00	
5 – 14	109/122	89.0	1.07 [0.95 - 1.21]		72/133	54.1	0.69 [0.57 - 0.84]	
≥ 15	112/130	86.2	1.06 [0.94 - 1.19]		78/124	62.9	0.80 [0.67 - 0.96]	
Always used condom with paying clients (last 7 days of work)				0.189				0.314
Yes	244/278	87.8	1.11 [0.95 - 1.30]		207/333	62.2	0.84 [0.59 - 1.18]	
No	25/31	80.7	1.00		10/15	66.7	1.00	
Used vaginal douching before and after sex				0.021				0.491
Yes	219/245	89.4	1.17 [1.02 - 1.34]		90/135	66.7	1.06 [0.90 - 1.26]	
No	50/64	78.1	1.00		122/202	60.4	1.00	

Characteristics	Benin				Mali			
	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]	n/N	%HR-HPV	APR [95%CI	p-Value [‡]
HIV				0.236				0.010
Yes	70/80	87.5	1.07 [0.96 - 1.19]		51/71	71.8	1.26 [1.06 - 1.51]	
No	199/229	86.9	1.00		167/279	59.9	1.00	
<i>N. gonorrhoeae</i>				0.006				0.618
Yes	40/43	93.2	1.16 [1.04 - 1.28]		57/85	67.1	1.05 [0.87 - 1.26]	
No	229/266	86.1	1.00		159/263	60.5	1.00	
<i>C. trachomatis</i>				0.320				0.234
Yes	19/22	86.4	0.92 [0.79 - 1.08]		30/48	62.5	0.87 [0.69 - 1.09]	
No	250/287	87.1	1.00		186/300	62.0	1.00	
<i>T. vaginalis</i>				0.181				0.886
Yes	2/5	40.0	0.57 [0.25 - 1.30]		6/11	54.6	0.96 [0.58 - 1.60]	
No	267/304	87.8	1.00		212/339	62.4	1.00	
Bacterial vaginosis				0.332				0.177
Nugent score < 7	146/164	89.0	1.00		57/81	70.4	1.13 [0.95 - 1.36]	
Nugent score ≥ 7	123/145	84.8	1.05 [0.95 - 1.15]		161/269	59.9	1.00	
<i>C. Albicans</i>				0.777				0.060
Yes	5/6	83.3	0.97 [0.78 - 1.20]		32/42	76.2	1.21 [0.99 - 1.47]	
No	264/303	84.8	1.00		186/308	60.4	1.00	

Abbreviations: HR-HPV, High-Risk Human papillomavirus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; CI, 95% Confidence Interval.

Bolded results represent those that are statistically significant.

[#]Bars, Hotel, Nightclub; ^{\$}Private home, street.

n = numerator, positive cases. N = denominator, total of each category

[‡]p-Value from Wald Statistics for Type 3 GEE Analysis.

Chapitre 6 : Type-Specific Incidence, Persistence and Factors Associated with Human Papillomavirus Infection among Female Sex workers in Benin and Mali, West Africa

Fatoumata Korika Tounkara, MSc^{1,2} Ibrahima Tégouété, MD-Ob-Gyn³ Fernand A. Guédou, MD-PhD^{2,4} Denis Talbot, PhD^{1,2} Cheick B Traoré, MD⁵ Luc Béhanzin, MD-PhD⁶ Sidy Traoré, MD³ Ella Goma-Matsétsé, MSc⁴ Marlène Aza-Gnandji, MSc⁴ Bintou Keita, MD-MPH⁷ Julie Guenoun, MSc⁸ François Coutlée, MD-PhD⁸ Michel Alary, MD-PhD^{1,2,9}

¹Département de Médecine Sociale et Préventive, Université Laval, Québec, Canada.

²Axe Santé des Populations et Pratiques Optimales en Santé, Centre de recherche du CHU de Québec - Université Laval, Québec, Canada.

³Département de Gynécologie - Obstétrique, CHU Gabriel Toure, BP 267, Bamako, Mali et Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie BP 1805, Bamako, Mali.

⁴Dispensaire des Infections Sexuellement Transmissibles (DIST), Centre de santé de Cotonou-1, Cotonou, Benin.

⁵Département d'Anatomie - Pathologie, CHU Point G, Bamako, Mali.

⁶École Nationale de Formation des Techniciens Supérieurs en Santé Publique et en Surveillance Épidémiologique, Université de Parakou, Bénin.

⁷Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de personnes Vivant avec le VIH (ARCAD-SIDA), Bamako, Mali.

⁸Département de Microbiologie et Infectiologie, Centre de recherche du CHU de Montréal, Canada.

⁹Institut national de santé publique du Québec, Québec, Canada.

Corresponding author: Michel Alary, CHU-HSS, 1050 Chemin Ste-Foy, Québec, Qc, G1S 4L8, Canada. Tel: 418-682-7387. Fax: 418-682-7949

E-mail: malary@uresp.ulaval.ca

Article soumis pour publication à la revue *International Journal of Infectious Diseases*

6.1. Résumé

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer les taux d'incidence et de persistance des types de VPH et identifier les facteurs associés à l'incidence et à la persistance des infections à VPH à haut risque chez les travailleuses du sexe (TS) au Bénin et au Mali. Des données collectées lors d'une étude longitudinale d'un an ont été utilisées.

Nous avons observé des taux d'incidence et de persistance du VPH très élevée chez les participantes de notre étude. Les principaux facteurs associés aux cas incidents étaient la courte durée du travail du sexe et l'infection à VIH, tandis que ceux associés à la persistance du VPH étaient l'âge, les infections à chlamydia ou à VIH de même que les infections multiples au VPH.

Notre étude suggère la nécessité d'amélioration des programmes de prévention du VIH/IST à l'endroit des TS en intégrant des stratégies de prévention du VPH auprès de ce groupe.

6.2. Abstract

Objective. This study in female sex workers (FSWs) aimed to: (1) estimate type-specific HPV incidence and persistence in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali); (2) identify the factors associated with incident and persistent type-specific high-risk HPV (HR-HPV) infection.

Methods. A one-year prospective cohort study was conducted among FSWs in Cotonou and Bamako, from 2017 to 2019. The Linear Array HPV test was used for HPV genotyping. HPV incidence and persistence rates were estimated. Poisson regression models assessed factors associated with HR-HPV incidence, while log-binomial regression was performed to identify factors associated with HR-HPV persistence. The adjusted relative risk (ARR) and 95% confidence interval (95%CI) were estimated.

Results. The completed 12-month follow-up rate was 51.6% (343/665). Mean age at baseline was 30.6 ($\pm$ 10.0) years. The prevalence of any HPV at baseline was 88.0%. Overall and HR-HPV incidence were 80.0 and 44.5 per 1000 women-months, respectively. Specific HR-HPV Type with the highest incidence rate were HPV59, HPV16 and HPV35. Factors associated with incident HR-HPV were sex work duration $\leq$ 1 year (ARR = 3.62; 95%CI: 1.20 - 10.97), high number of paying clients $\geq$ 5 (ARR = 2.59; 95%CI: 1.10 - 6.09) and HIV infection (ARR=2.60; 95%CI: 1.17 - 5.79). The three type-specific HR-HPV with highest persistence rates were HPV59, HPV51/HPV52 and HPV39. HR-HPV persistence was higher in FSWs aged $<$ 20 (ARR=1.69; 95%CI: 1.04 - 2.74) and those aged $\geq$ 50 (ARR= 2.24; 95%CI: 1.21 - 4.12). Other factors associated with HR-HPV persistence were HIV, chlamydia and multiple-type HPV infections ($p < 0.05$).

Conclusion. FSWs in West Africa and particularly those with HIV or recent start of sex work are at high risk of incident and persistent HR-HPV infection. There is an urgent need for HPV-specific preventive interventions targeting this population.

Keywords. Incidence, Persistence, HPV, Female sex workers, West Africa.

6.3. Introduction

Human papillomavirus (HPV) infection, a sexually transmitted infection (STI), plays a crucial role in cervical carcinogenesis.³⁵⁰ To date, approximately 40 HPV types have been shown to infect the epithelial cells of the anogenital tract.^{43,46} These viruses are classified as low-risk HPV (LR-HPV), high-risk HPV (HR-HPV) and probable high-risk HPV (pHR-HPV) according to their involvement in the genesis of benign or malignant lesions.^{3,44}

Most HPV infections are cleared or suppressed by the immune system within 1-2 years after the initial infection. However, around 10% of them persist and can progress to high-grade lesions and possibly cancer. Persistent infection with one of the HR-HPV types is an essential condition for the development of cervical cancer.¹⁷⁴ Although HPV infection is a necessary cause of cervical cancer, several cofactors have been identified which can increase the probability of HPV acquisition, persistence and progression towards cervical cancer. Behavioral factors, such as early sexual debut, increased parity, high number of lifetime sexual partners and long-term use of oral contraceptives can increase significantly HPV acquisition.⁴⁻⁷ Seemingly, factors like coinfection with other STIs, namely *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, herpes simplex 2 and HIV, play a major role in the acquisition, persistence and progression of HPV infections to cervical cancer.^{9,67,68,157} Finally, some specific HPV types as well as coinfection with multiple types of HPV have been associated with longer persistence of HPV infection.^{351,352}

In Benin and Mali, two West African countries, cervical cancer is the second most common cancer among women and constitutes a major public health issue. Indeed, these two countries ranked 13th and 3rd respectively for cervical cancer incidence in West Africa.⁵⁰ As elsewhere in sub-Saharan Africa (SSA), in these two countries, female sex workers (FSWs) bear the greatest burden of HPV infections and others STIs, including HIV.^{15,248} Our previous data showed greater prevalence of HPV and HIV infection, including others STIs, among FSWs in Benin and Mali.^{342,353-355} The presence of other STIs increase the probability of HPV acquisition and its persistence. In order to achieve the WHO 90-70-90 targets for cervical cancer elimination by 2030,³⁰⁹ understanding the natural history of HPV infections in FSWs is a key to break the chain of HPV transmission in the general population. In addition, identifying the HR-HPV types with the highest level of persistence is essential for HPV

vaccine selection and its implementation in this group. To our knowledge, there is no data on HPV incidence and persistence among FSWs in Benin and Mali. To fill this gap, we conducted this study aiming (1) to estimate type-specific HPV incidence and persistence among FSWs in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali); (2) to identify factors associated with incident and persistent type-specific HR-HPV infection in FSWs.

6.4. Methods

Study Design and settings.

We carried out a cohort study on cervical cancer screening, HPV and HIV infections among FSWs in the largest cities of two West African countries, Cotonou (Benin) and Bamako (Mali), from January 2017 to March 2019. In each site, there was a 4-month recruitment followed by one-year follow-up period.

Study population recruitment procedure

We used a recruitment strategy based on peer educators (PEs), which is particularly useful with hard-to-reach populations.³¹⁰ PEs were selected from the most experienced non-governmental organizations (NGOs) working with FSWs in the field of HIV/STI prevention in Cotonou and Bamako. The PEs underwent a two-day cervical cancer training session. This was followed by cervical cancer screening awareness activities in all sex work venues in both cities. FSWs who were interested in participating in the study were invited to attend the DIST clinic in Cotonou and the ARCAD-SIDA STI clinic in Bamako for detailed information. These two structures are specialized STI clinics providing care for key populations, especially FSWs.

Inclusion and exclusion criteria

To be included in the study, participants had to fulfill the three following criteria: (a) being a FSW in the study settings for at least 6 months; (b) being referred by one of the PEs of the participating NGOs; and (c) being aged between 18 and 65 years. All FSWs who had previously been diagnosed with cervical cancer or who had had a hysterectomy, and pregnant women were excluded from the study.

Data collection

Data were collected at three time points during the study: baseline and follow-up visits at 6 and 12 months. At the baseline visit, upon their arrival at the clinic, the study procedures were explained to each FSW and written informed consent was obtained from those agreeing to participate. At each visit, a structured questionnaire was administered face-to-face by qualified interviewers. Data on sociodemographic, behavioral and sex work characteristics were collected, as well as obstetrical and reproductive history.

Each visit also included gynecological examination, vaginal and cervical swabs collection for curable STI testing. Also, ecto- and endocervix cells were sampled using a cytobrush (Rovers Medical Devices B.V. Oss, The Netherlands) immersed in 3 ml of fresh PBS (phosphate-buffered saline) for HPV DNA testing. All women were screened for abnormal cervical lesions using visual inspection with acetic acid and Lugol's iodine (VIA/VILI). A venous blood sample was collected for HIV testing.

Laboratory analyses

In both countries, the same procedures were used for *T. vaginalis*, bacterial vaginosis (BV) and *Candida albicans* detection. Saline and potassium hydroxide (KOH) mounts of the vaginal swabs were microscopically examined immediately for motile parasites standing for *T. vaginalis* and yeast and/or pseudohyphae for *C. albicans*. The diagnosis of BV was made using Nugent score assessed on a Gram-stained slide prepared from a fresh vaginal swab.

In both countries, HIV was diagnosed using sequential rapid tests according to national guidelines. The Strand Displacement Amplification test (BD Probetec CT/NG, Becton-Dickenson, Cockeysville, MD, USA) and the Abbott Real-Time CT/NG assay were respectively used in Benin and Mali to detect *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis*. All FSWs with a laboratory confirmed STI diagnosis received treatment free of charge. Women tested positive for HIV were immediately offered antiretroviral therapy initiation.

Amplification and detection of HPV DNA

In both countries, ecto- and endocervix cells were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes at 4°C for cervical cell concentration. Cell pellets were stored at -20°C until DNA extraction. At the end of the study, all cell pellets were sent to Montreal (Canada) in a laboratory

specialized in HPV testing. Purification of DNA was done with a Master Pure extraction kit (Epicenter, Madison, WI). HPV Genotyping was performed using the Linear Array HPV genotyping test (Roche Molecular Systems, Inc., Laval, Qc, Canada). This test identifies 37 genotypes by hybridization on a linear array of PGMY-generated amplicons. Amplification and type detection were performed according to the manufacturer's recommendations.³⁴³ The cross-reactivity between HPV 52 and HPV-33, 35 or 58 was further tested with a Real-Time PCR assay specific for HPV52, as previously described elsewhere.³¹⁸

Follow-up

The two follow-up visits were scheduled 6 and 12 months after the baseline visit. As FSWs are a highly mobile population, we anticipated losses at the two follow-up visits. To minimize losses to follow-up, PEs were involved throughout the follow-up period. They conducted awareness activities in sex work venues during the whole study period. In addition, at each prostitution site, one FSW leader was identified by PEs; these leaders helped us to locate lost participants. Finally, the latter were also contacted by telephone to recall them of their appointment date.

Main outcomes

Our main outcomes of interest were type-specific incident HPV infection and type-specific persistent HPV infection. The first one was defined as the first positive result for a specific LR-HPV, pHR-HPV or HR-HPV types following a negative result for the same HPV genotype at baseline, whereas the second one was defined as positivity for the same LR-HPV, pHR-HPV or HR-HPV types in two or three consecutive visits (recruitment, 6 or 12 months). As the identification of factors associated with incident or persistent HPV infection was limited to HR-HPV, we defined two other outcomes: (1) type-specific incident HR-HPV infection, defined as the occurrence of at least one new type-specific HR-HPV infection during follow-up; (2) type-specific persistent HR-HPV infection, defined as the persistence during follow-up of at least one type of HR-HPV that was present at baseline.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS institute, Inc, Cary, North Carolina, USA). Descriptive statistics were computed on sociodemographic and behavioral characteristics as well as clinical parameters. Data are presented as percentages, means with standard deviations ($\pm$ SD) or medians with inter-quartile ranges (IQR) as appropriate. The amount of person-time was calculated for each participant based on the number of months from baseline till a first positive result during follow-up for each of the 36 HPV types detected. Incidence rates per 1000 women-months and their 95% confidence intervals (95%CI) were estimated for each HPV type.

To identify factors associated with incident HR-HPV infection, we carefully selected in the literature all variables known as potential risk factors for HPV acquisition.⁴⁻⁷ We then used a multivariable Poisson regression model with offset term for follow-up time including the preselected variables in the complete model (see Table S6-5) to calculate the adjusted relative risk (ARRs) with 95%CI. Manual backwards elimination procedures were then applied to remove covariates from the complete model if they were neither significant ($p\text{-value} \geq 0.05$) nor changing any covariates effect estimate by more than 10%. Regardless of their statistical significance or confounding effect, all other STI variables were kept in the final model for appearance validity.

The type-specific persistence rates were determined for each HPV type. The total number of women with an HPV infection at baseline and who returned at the 6- or 12-month follow-up visit was used as the denominator to calculate the rate of persistent cases. An exact binomial 95%CI was estimated for each type-specific HPV persistence rate.

To take into account the potential selection bias generated by the losses to follow-up or administrative censorship, we used the inverse probability of censoring weighting (IPCW) to create a pseudo-population to mimic the original cohort. The weights estimated to reduce this bias were based on a logistic regression model. These weights were then used in multivariable log-binomial regression models with a robust “sandwich” variance estimator to calculate the ARRs with 95%CI using selected variables in the literature known as potential risk factors for HPV persistence,^{9,67,68,157,351,352} which allowed us to construct a complete model (see

Table S6-6). Manual backwards elimination procedures similar to those described above were used to remove covariates from the complete model.

Ethical issues

The study was reviewed and approved by the ethics committees of the School of medicine of Bamako (Mali), and the “*CHU de Québec-Université Laval*”, as well as the National Ethics Committee for Health Research in Benin. The objectives, procedures and potential risks related to participation in the project were explained to each woman and written informed consent (through signature or fingerprint) was obtained before enrolment. Condoms, lubricants and treatment of diagnosed STIs, including HIV, were provided free of charge.

6.5. Results

Study population characteristics

A total of 665 FSWs were recruited, 312 in Cotonou and 353 in Bamako. The participation rate at the 12-month visit was 51.6%. There were 259 women lost to follow-up after their 6-month visit, but 51 women who did not attend the 6-month follow-up visit came back at month 12. A total of 456 women had at least two visits (68.6%). The mean age at baseline was 30.6 ± 10.0 years and the mean age at sexual debut was 16.3 ± 3.0 years (Table 6.1). Around 39.2% of FSWs were uneducated and 53.2% of them were single. The median number of paying partners in the last seven days was 10 (IQR = 5 - 20). The baseline prevalence rates of HIV, *N. gonorrhoeae* and *C. trachomatis* infections were 23.2%, 19.3% and 10.9%, respectively. Lastly, HPV prevalence at baseline was 88.0%.

Type-specific HPV incidence

Baseline HPV data were available for 659 FSWs. Overall, 345 FSWs acquired an incident infection at some point during follow-up. The incidence rates of HR-HPV, pHR-HPV and LR-HPV types were respectively 44.5, 31.5 and 51.4 per 1000 women-months (see Table S6-7). Figure 6.1 shows that the five HR-HPV types with the highest incidence were HPV59 (8.7 per 1000 women-months), HPV16 (7.6 per 1000 women-months), HPV35 (7.3 per 1000 women-months), HPV52 (6.3 per 1000 women-months) and HPV58 (4.9 per 1000 women-months), respectively.

Factors associated with incident HR-HPV infection

Table 6.2 shows the results of the univariate and multivariable analyses of factors associated with incident HR-HPV and includes all the variables kept in the final multivariable model. We observed a significant association between sex work duration and incident HR-HPV with ARR of 3.62 (95%CI: 1.20 - 10.97) for sex work duration ≤ 1 year and 2.38 (95% CI: 1.07 - 5.30) for sex work duration of 2 to 3 years as compared with those ≥ 4 years. We also noted a 2.59-fold increase of HR-HPV incidence in FSWs with high clients in the last seven day (≥ 5 clients) as compared with those < 5 clients. Moreover, there was a significant association between HIV and incident HR-HPV (ARR = 2.60; 95%CI: 1.17 - 5.79).

Type-specific HPV persistence

Table 6.3 shows persistence rates among HPV positive FSWs at baseline. The HR-HPV types with the highest persistence level at month 6 were HPV59 (44.7%), HPV51/HPV52 (42.9%), HPV39 (36.4%), HPV18 (37.5%) and HPV31 (33.3%). A quite similar profile was observed at month 12. The LR-HPV types with the highest 6-month persistence were HPV71 (70.0%), HPV83 (60.0%), HPV84 (52.7%), HPV42 (51.25) and HPV61 (44.0%).

Factors associated with HR-HPV persistence

Table 6.4 shows the results of the univariate and multivariable analyses of factors associated with HR-HPV persistence and includes all the variables kept in the final multivariable model. There was a positive association between age and HR-HPV persistence with an ARR of 1.69 (95% CI: [1.04 - 2.74] for age < 20 years and 2.24 (95% CI: 1.21 - 4.12) for age ≥ 50 years, as compared with age 20 - 29 years (Table 4). Furthermore, 1.68-fold and 1.69-fold increase of HR-HPV persistence were observed among HIV-positive FSWs and those infected with *C. trachomatis* respectively. Finally, a strong association was found between baseline multiple-type HPV infection and HR-HPV persistence (ARR = 4.07; 95%CI: 2.31 - 7.18).

6.6. Discussion

Our cohort study in FSWs shows high incidence and persistence rates of HPV infections. We found that the main risk factors for HR-HPV incidence were short sex work duration and HIV infection, while those associated with HR-HPV persistence were age, co-infection with chlamydia and HIV, as well as multiple-type HPV infection at baseline.

There are very few studies on the incidence of HPV infections among FSWs. Moreover, comparisons between studies are difficult because of the various methods used to calculate HPV incidence and the differences in the assays used to detect HPV. In comparison to the incidence rate of 44.5 per 1000 women-months we observed, a study conducted in Spain reported a HR-HPV incidence rate of 13.5 per 100 women-years among FSWs,²⁵⁵ while another one carried out in Kenya reported a 12-month cumulative incidence of 24.2%.³⁵⁶ Nevertheless, whatever the methods of calculation, HPV incidence rates in FSWs have systematically been shown to be higher than among women from the general population. In this respect, a meta-analysis found an incidence rate of HR-HPV of 1.4 to 1.7 per 100 women-months among women aged under 30 years and 0.3-0.9 incidence per 100 women-months in women over 30 years.³⁵⁷ These relatively higher incidence rates of HPV infections observed in FSWs are related to a combination of several risk factors, including repeated exposures to unprotected sex, high number of sexual partners as well as elevated prevalence of HIV and other STIs.^{16,265,356}

The highest type-specific incidence rates of HR-HPV in our study were observed with HPV59, HPV35 and HPV16. This pattern was HPV52, HPV31 and HPV51 in a study conducted among FSWs in Kenya.³⁵⁶ These differences are mainly due to the variation in the epidemiological distribution pattern of HPV types observed across the SSA regions.⁵² However, HPV16 is found as a frequently detected incident type in most countries.

The main risk factors associated with incident HR-HPV infection in our multivariable model were duration of sex work ≤ 1 year or 2 -3 years, high number of paying clients in the last seven days (≥ 5) and HIV infection. Regarding the association between sex work duration and HR-HPV acquisition, the explanations for this observation are both individual and biological. Indeed, women who recently started in sex work are generally young and new to the potential clients in their environment, which could make them particularly attractive and lead to a high level of sexual activity. In addition, they often lack experience to negotiate safe sex, with resulting high STI prevalence.³⁵⁸ New FSWs also face many challenges in their life, as they are not yet used to the stigma, discrimination and criminalization experiences they have to face on a regular basis.³⁵⁹ The biological aspect of this association is linked to the cervix immaturity with inadequate production of protective cervical mucus, which has been

reported to increase HPV acquisition as well as a greater surface of exposed cervix in the younger women.^{72,73} This observation is supported by a decrease risk of HR-HPV acquisition with the increase of sex work duration in our context. Concerning the link between HR-HPV and number of clients, it can be explained by the high prevalence of HR-HPV in men (30% versus 14% in women) making the likelihood of permanent HR-HPV carriage among women with multiple sexual partners.⁸⁵ The increased risk of incident HR-HPV infection in HIV positive FSWs is largely reported in the literature and is at least partly due to the HIV-induced immunosuppression.¹⁵⁷ Moreover, younger women have been less exposed than older women to HPV and are more likely not to be immune and be infected.

A HR-HPV infection remaining for at least 6 months was considered persistent in our study. It was observed in 50.7% and 38.7% of the FSWs after 6 and 12 months, respectively. To our knowledge, very few studies have been published about this topic in this specific population and this study is the first one in Mali and Benin (West Africa). These rates overlap with those reported in women from the general population. Indeed, a systematic review with meta-analysis compiling 86 studies reported HR-HPV 6-month persistence rates of HR-HPV varied from 28% to 49% in the general population.³⁶⁰ Finally, it is important to point out that persistence rates are difficult to compare because of the variation in the definition used across studies, the variation of HPV detection between molecular HPV tests and the prevalence rate of risk factors like HIV infection.

The most persistent HR-HPV types were HPV59, HPV52/HPV51 and HPV16. This profile was different from that observed in the general population worldwide with HPV16, HPV18 and HPV33 ranking the top-three for the highest persistence rates.³⁶⁰ This difference is also a consequence of the geographical variation in HPV distribution and incidence worldwide.⁵²

Surprisingly, there was a 1.68-fold increase in the probability of HR-HPV persistence in FSWs younger than 20 years compared with those aged 20 - 29. This finding contrasts with the known higher prevalence and higher clearance rates of HPV in younger women.^{55,361} In sex work settings, we believe that the highest prevalence rates of others STIs, unprotected sex, as well as high number of sexual partners among young FSWs may explain this high rate of HR-HPV persistence. This hypothesis is supported by a study conducted among adolescent girls that reported an association between less frequent condom use, coinfection

with other STIs, and longer duration of HPV infection.³⁶² As expected, we found a strong association between advanced age (≥ 50 years) and HR-HPV persistence in the present study. Age-related physiological change in the cervix with deeper localization of the transformation zone in the cervical canal has been reported as one mechanism for persistence. Another one is the reactivation of latent infections associated with age-related immunological and/or hormonal changes.^{78,363}

The link between STIs and HPV persistence is well documented.^{67,128,265,364} This is reflected in our study by a 1.59-fold increase in the probability of HR-HPV persistence among *C. trachomatis*-positive FSWs. This increase was 1.68-fold for HIV infection and 4.10-fold for baseline multiple HPV types infection. The presence of a STI is associated with a cytokine induced chronic inflammation leading to an easy access to the basal layer of the ectocervix epithelium cells where HR-HPV can replicate.^{10,365} This inflammatory process occurring in the presence of a STI is recognized to be associated with prolonged HR-HPV infection. In case of HIV infection, it is already known that the decreased immunity leads to an inability to clear HPV infection, thus resulting in HPV persistence.³⁶⁶

Strengths and limitations

We conducted a longitudinal study with two follow-up visits among a highly mobile and hard-to-reach population. This allowed us to identify incident as well as persistent HPV infections in FSWs. Also, the use of a more sensitive technique that can detect all oncogenic genotypes as well as pHR-HPV and several LR-HPV gives a better configuration of the distribution of genotypes in West Africa. Unfortunately, we were unable to detect significant associations between other STIs and incident HPV. This is probably due to a lack of statistical power as evidenced by the large CI of these estimates. However, an underestimation of our rates cannot be excluded due to the relatively large number of losses to follow-up (12-month retention rate, 51.6%) and to the intervals between sampling which had an impact on the estimation of transient incident infections. Finally, in our multivariable analysis of factors associated with HR-HPV persistence, the IPCW method used may help to reduce the selection bias potentially generated by losses to follow-up.

Implications

The HR-HPV type-specific incidence and persistence rates were very high among FSWs in our study. HIV infection was associated with both HPV incidence and persistence suggesting that HIV-positive FSWs should be a priority group for interventions to reduce cervical cancer morbidity and mortality. Given the high interaction between men from the general population and FSWs, effective prevention strategies, including HPV vaccination, integration of cervical cancer screening and treatment of precancerous lesions in the HIV prevention service package aimed at FSWs should be considered. Regular detection and treatment of STIs in FSWs is necessary to reduce the likelihood of persistent HPV infection and control the chain of transmission of these infections towards the general population.

Conclusion

To our knowledge, this is the first study in West Africa to evaluate the incidence and persistence of HPV infection in FSWs. HIV infection was associated with both the incidence and persistence of HR-HPV; thus, it is important to pay particular attention to HIV-positive FSWs by integrating routine cervical cancer screening into HIV prevention programs. The finding that HR-HPV types other than HPV16 were the most persistent suggests that the nonavalent HPV vaccine would be more effective among FSWs. Studies on HPV types found in cervical precancerous and cancerous lesions among FSWs in West Africa are warranted.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the contribution all the staff involved in this project, in particular the staff of the DIST in Benin, staff of the ARCAD-SIDA, SOUTOURA and DANAYA SO in Mali. We thank also the staff of all laboratories involved in the project such as “*Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire (UBBM)* in Benin, ALGI, “Centre universitaire de recherche clinique, Bamako”, and the pathology unit of Point G Teaching Hospital in Mali, as well as the staff of the gynecology units of the CHU-MEL Teaching Hospital in Benin and the Gabriel Toure Teaching Hospital in Mali. Finally, we thank all women who participated in the study.

SOURCES OF FUNDING

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (grant # FDN-143218). Complementary funding was providing by the Réseau FRQS SIDA-MI.

FKT was recipient of a PhD studentship from the “Fonds de la recherche en santé du Québec (FRQS)” [Grant # 35546]. DT was supported by a career award from the FRQS [#265385]. The funders had no role in study design, data collection and analysis.

AUTHOR’S CONTRIBUTIONS

FKT had the main responsibility for the literature review and drafted the study protocol. She was involved in the study design and implementation, data collection in Mali, data analysis, and drafting of the manuscript. IT participated in the supervision of data collection in Mali and significantly contributed to data analysis and preparation of the manuscript. FAG, CBT, LB, ST, EGM, MAG and BK participated in the data collection and critically reviewed the content of the manuscript. DT contributed to data analysis and critically reviewed the content of the manuscript. JG and FC were strongly implicated in HPV genotyping, testing and quality insurance and reviewing the manuscript. MA was responsible for the overall study design and the implementation of the survey and contributed significantly to the preparation of the manuscript. He was also the principal investigator of the grant that supported this study. All authors approved the final content of the manuscript.

Table 6-1. Baseline characteristics of female sex workers participating in the Human Papillomavirus study in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Characteristic	Number or Mean (% or SD), n = 665
Sociodemographic Characteristics	
Age in years, mean ($\pm$ SD)	30.6 $\pm$ 10.0
Age in years	
< 20	73 (11.0)
20 - 29	293 (44.1)
30 - 39	159 (23.9)
40 - 49	108 (16.2)
$\geq$ 50	32 (4.8)
Education level	
Uneducated	260 (39.2)
Primary	274 (41.3)
Secondary or higher	130 (19.6)
Marital status	
Married	55 (8.3)
Separated /widowed/divorced	256 (38.5)
Single	354 (53.2)
Country of origin	
Benin	146 (22.0)
Nigeria	119 (17.9)
Mali	262 (39.4)
Ghana	25 (3.8)
Burkina Faso	29 (4.4)
Other*	84 (12.6)
Religion	
Christian	159 (23.9)
Muslim	299 (45.0)
Other ^z	207 (31.1)
Number of biological children	
0	165 (24.9)
1	192 (28.9)
2	132 (19.9)
3	80 (12.1)
$\geq$ 4	95 (14.3)
Behavior and sex work characteristics	
Frequency of alcohol consumption a week	94 (14.2)
Every day	55 (8.3)
Several time a week	236 (35.7)
Sometime a week	277 (41.8)
Never	94 (14.2)

Characteristic	Number or Mean (% or SD), n = 665
Number of cigarettes a day	
Never smokes	494 (74.6)
< 5	89 (13.4)
6 - 9	48 (7.3)
≥ 10	31 (4.7)
Place of work	
Bar-based [#]	459 (69.3)
Home-based	100 (15.1)
Other ^{\$}	103 (15.6)
Mean age at first sexual intercourse; mean (SD)	16.3 ± 3.0
Age at first sexual intercourse in years	
< 15	128 (19.3)
15 - 19	395 (59.4)
≥ 20	76 (11.4)
Unknown	66 (9.9)
Age at first paid sex in years; mean (SD)	24.0 ± 8.5
Number of years of sex work, median (IQR)	4 (2 - 8)
Duration of sex work in years	
≤ 1	104 (15.6)
2 - 3	170 (25.6)
≥ 4	339 (51.00)
Unknown	52 (7.8)
Total number of sexual partners in last 7 days of works; median (IQR)	11 (5 - 20)
Median number of paying clients at last 7 days of work; median (IQR)	10 (5 - 20)
Number of paying clients at last 7 days of work	
< 5	149 (22.4)
5 - 14	257 (38.8)
≥ 15	257 (38.8)
Number of new clients in last 7 days of work, median (IQR)	1 (0 - 3)
Always used condom with paying clients (last 7 days of work)	617 (93.1)
Intravaginal practice	
Used vaginal douching before and after sex	384 (58.9)
Insert product into vagina	50 (7.5)
Biological Characteristics	
Self-reported STI in the last six months	234 (35.5)
HIV	154 (23.2)
<i>N. gonorrhoeae</i>	128 (19.3)
<i>C. trachomatis</i>	72 (10.9)
<i>T. vaginalis</i>	18 (2.7)
Bacterial vaginosis (Nugent score ≥ 7)	247 (37.1)

Characteristic	Number or Mean (% or SD), n = 665
<i>C. albicans</i>	49 (7.4)
Any HPV at baseline [€]	580 (88.0)
HR-HPV at baseline	487 (73.9)
pHR-HPV at baseline	303 (45.9)
LR-HPV at baseline	433 (65.7)

Abbreviations: SD, Standard Deviation; IQR, interquartile range; HIV, Human Immunodeficiency Virus; STI, Sexually Transmitted Infection; HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus.

Any HPV was defined as being positive for at least one of the 36 HPV types detected.

HR-HPV was defined as being positive for at least one of the HR-HPV types.

pHR-HPV was defined as being positive for at least one of the pHR-HPV types.

LR-HPV was defined as being positive for at least one of the LR-HPV types.

*Togo, Côte d'Ivoire, Guinea, Senegal, Mauritania.

^z No religion, Traditional.

Bars, Hotel, Nightclub.

^{\$}street, beauty luxury, unfixed location.

[&]Included all sexual partners.

[€] Baseline HPV results were missing for six women.

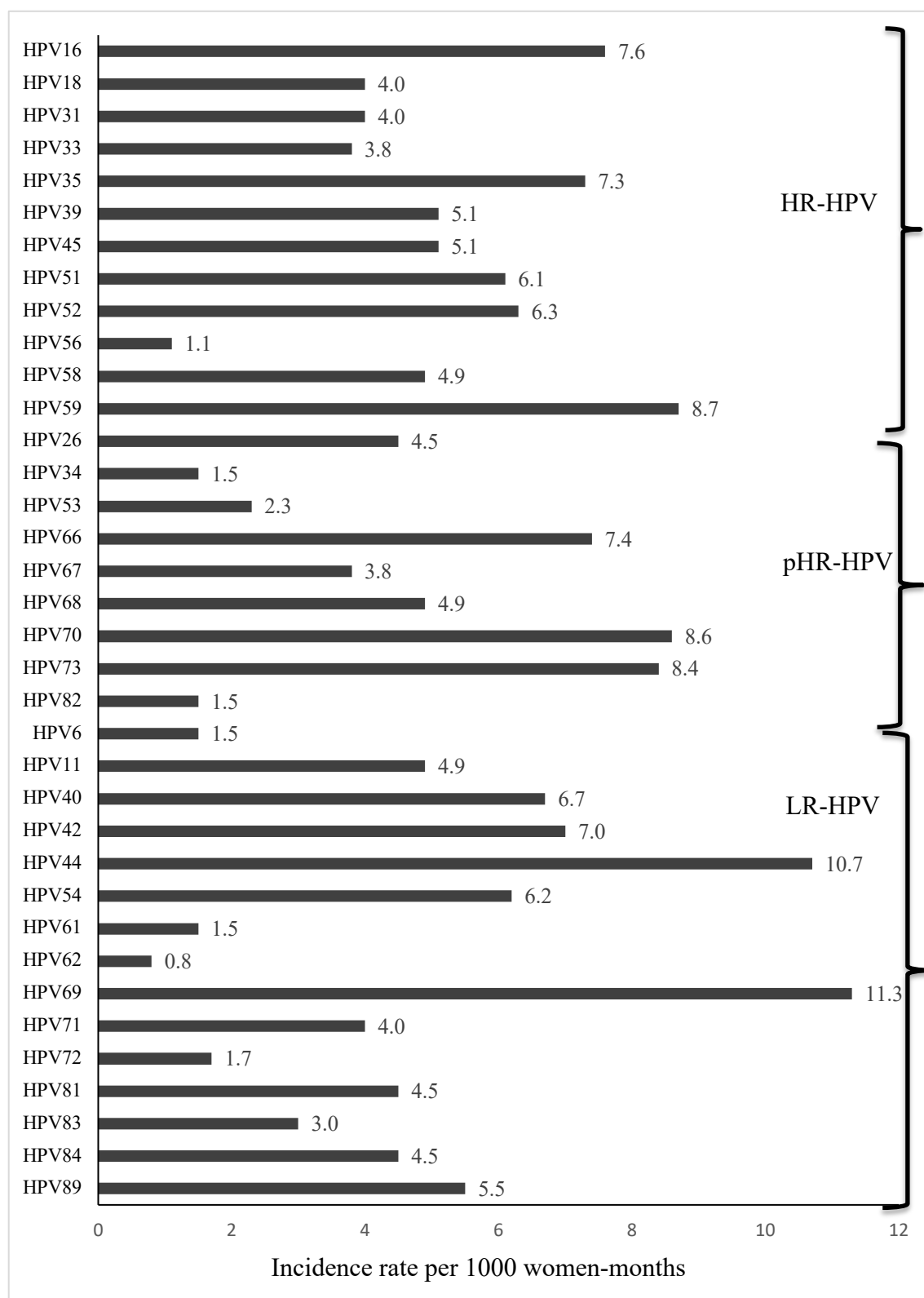


Figure 6.1. Type specific incidence rates of Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus.
The type-specific incident HPV infection was defined as the first positive result for a specific LR-HPV, pHR-HPV or HR-HPV types following a negative result for the same HPV genotype at baseline.

Table 6-2. Baseline risk factors associated with incident cervical high-risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Baseline characteristics	Crude RR [CI 95%]	Global p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
Age in years		0.882		0.635
< 20	0.89 [0.20 - 3.91]		0.45 [0.08 - 2.60]	
20 - 29	0.63 [0.16 - 2.41]		0.37 [0.08 - 1.76]	
30 - 39	0.86 [0.22 - 3.40]		0.55 [0.13 - 2.22]	
40 - 49	0.73 [0.16 - 3.25]		0.44 [0.12 - 1.54]	
≥ 50	1.00		1.00	
Education level		0.416		0.716
Uneducated	0.85 [0.39 - 1.85]		1.36 [0.53 - 3.49]	
Primary	1.34 [0.62 - 2.91]		1.47 [0.58 - 3.71]	
Secondary or higher	1.00		1.00	
Marital status		0.398		0.847
Married	1.00		1.00	
Separated /widowed/divorced	0.60 [0.22 - 1.64]		0.73 [0.19 - 2.72]	
Single	0.52 [0.20 - 1.35]		0.80 [0.20 - 2.38]	
Number of biological children		0.170		0.435
0	1.00			
1	0.72 [0.28 - 1.89]		0.90 [0.37 - 2.15]	
2	0.37 [0.13 - 1.04]		0.63 [0.21 - 1.88]	
3	0.55 [0.16 - 1.86]		0.45 [0.11 - 1.95]	
≥ 4	1.17 [0.35 - 3.92]		1.32 [0.39 - 4.47]	
Age at first sexual intercourse		0.113		0.062
< 15	0.67 [0.25 - 1.77]		1.21 [0.31 - 4.73]	
15 - 19	0.77 [0.32 - 1.84]		1.42 [0.49 - 4.13]	
≥ 20	1.00		1.00	
Unknown	0.27 [0.09 - 0.84]		0.31 [0.08 - 1.15]	
Duration of sex work in years		0.363		0.046
≤ 1	2.47 [0.64 - 9.51]		3.62 [1.20 - 10.97]	

Baseline characteristics	Crude RR [CI 95%]	Global p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
2 - 3	1.44 [0.68 - 3.05]		2.38 [1.07 - 5.30]	
≥ 4	1.00		1.00	
Unknown	0.68 [0.22 - 2.09]		1.65 [0.60 - 4.56]	
Number of clients at the last 7 days		0.025		0.029
< 5	1.00		1.00	
≥ 5	2.24 [1.10 - 4.56]		2.59 [1.10 - 6.09]	
Vaginal douching	0.79 [0.42 - 1.47]	0.452	0.65 [0.32 - 1.31]	0.230
HIV-positive	1.43 [0.68 - 3.03]	0.344	2.60 [1.17 - 5.79]	0.019
<i>N. gonorrhoeae</i>	1.20 [0.59 - 2.43]	0.609	1.33 [0.67 - 2.65]	0.412
<i>C. trachomatis</i>	1.10 [0.39 - 3.11]	0.858	1.14 [0.41 - 3.20]	0.803
<i>T. vaginalis</i>	0.86 [0.15 - 4.80]	0.859	1.16 [0.14 - 9.59]	0.891
<i>C. Albicans</i>	2.80 [1.23 - 6.35]	0.014	1.78 [0.63 - 5.05]	0.276

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; RR, Relative Risk; ARR, Adjusted Relative Risk

* Model was adjusted for all variables presented and for the country of study site.

Number in Bolded results represent the hazard ratios that are statistically significant.

For dichotomous variables, the reference categories were the negative cases.

Table 6-3. Type-specific persistence of high-risk, probable high-risk or low-risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

	Positive cases at baseline	6-month persistent infection or redetection of same HPV type at follow-up		Positive cases at baseline	12-month persistent infection or redetection of same HPV type at follow-up	
		n (%)	95%CI		n (%)	95%CI
HR-HPV						
Any HR-HPV	290	147 (50.7)	44.8 - 56.6	235	91 (38.7)	2.5 - 45.3
HPV16	106	23 (21.7)	14.3 - 30.8	89	15 (16.9)	9.8 - 26.3
HPV18	56	21 (37.5)	24.9 - 51.5	46	10 (21.7)	11.0 - 36.4
HPV31	21	7 (33.3)	14.6 - 57.0	18	3 (16.7)	3.6 - 41.4
HPV33	37	12 (32.4)	18.0 - 49.8	32	8 (25.0)	11.5 - 43.4
HPV35	75	21 (28.0)	18.2 - 39.6	53	12 (22.6)	12.3 - 36.2
HPV39	22	8 (36.4)	17.2 - 59.3	21	6 (28.6)	11.3 - 52.2
HPV45	48	13 (27.1)	15.3 - 41.9	36	8 (22.2)	10.1 - 39.2
HPV51	35	15 (42.9)	26.3 - 60.7	31	10 (32.3)	16.7 - 51.4
HPV52	77	33 (42.9)	31.6 - 54.7	62	23 (37.1)	25.2 - 50.2
HPV56	16	3 (18.8)	4.1 - 45.7	14	2 (14.3)	1.8 - 42.8
HPV58	105	28 (26.7)	18.5 - 36.2)	78	18 (23.1)	14.3 - 34.0
HPV59	38	17 (44.7)	28.6 - 61.7	28	11 (39.3)	21.5 - 59.4
pHR-HPV						
pHR-HPV	188	82 (43.6)	36.4 - 51.0	153	46 (30.1)	22.9 - 38.0
HPV26	9	2 (22.2)	2.8 - 60.0	7	1 (14.4)	0.4 - 57.9
HPV34	2	1 (50)	1.3 - 98.7	-	-	-
HPV53	45	20 (44.4)	29.6 - 60.0	33	10 (30.3)	15.6 - 48.7
HPV66	46	14 (30.4)	17.7 - 45.8	33	6 (18.2)	7.0 - 35.5
HPV67	14	6 (42.9)	17.7 - 71.1	10	3 (30.0)	6.7 - 65.3
HPV68	72	28 (38.9)	27.6 - 51.1	60	17 (28.3)	17.5 - 41.4
HPV70	23	7 (30.4)	13.2 - 52.9	19	8 (41.1)	20.3 - 66.5
HPV73	28	9 (32.1)	15.9 - 52.4	21	5 (23.8)	8.2 - 47.2

	Positive cases at baseline	6-month persistent infection or redetection of same HPV type at follow-up		Positive cases at baseline	12-month persistent infection or redetection of same HPV type at follow-up	
		n (%)	95%CI		n (%)	95%CI
HPV82	31	5 (16.1)	5.5 - 33.7	23	2 (8.7)	1.1 - 28.0
LR-HPV						
Any LR-HPV	278	166 (59.7)	53.7 - 65.5	229	108 (47.2)	40.6 - 53.9
HPV6	25	5 (20.0)	6.8 - 40.7	24	2 (8.3)	1.0 - 27.0
HPV11	11	4 (36.4)	10.9 - 69.2	6	3 (50.0)	11.8 - 88.2
HPV40	11	1 (9.1)	0.2 - 41.3	8	1 (12.5)	0.3 - 52.7
HPV42	43	22 (51.2)	35.5 - 66.7	38	15 (39.5)	24.0 - 56.6
HPV44	36	12 (33.3)	18.6 - 51.0	20	8 (40.0)	19.1 - 64.0
HPV54	33	6 (18.2)	7.0 - 35.5	25	2 (8.0)	1.0 - 26.0
HPV61	75	33 (44.0)	32.6 - 55.9	60	26 (43.3)	30.6 - 56.8
HPV62	105	41 (39.1)	29.7 - 49.1	90	31 (34.4)	24.7 - 45.2
HPV69	14	2 (14.3)	1.8 - 42.8	11	1 (9.1)	0.2 - 41.3
HPV71	10	7 (70.0)	34.4 - 93.3	11	7 (63.6)	30.8 - 89.1
HPV72	40	18 (45.0)	29.3 - 61.5	36	13 (36.1)	20.0 - 53.8
HPV81	67	24 (35.8)	24.5 - 48.5	53	15 (28.3)	16.8 - 41.4
HPV83	50	30 (60.0)	45.2 - 73.6	43	20 (47.5)	31.2 - 62.4
HPV84	55	29 (52.7)	38.8 - 66.4	42	16 (38.1)	23.6 - 54.4
HPV89	34	12 (35.3)	19.8 - 53.5	30	5 (16.7)	5.6 - 34.7

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus; CI, 95% Confidence Interval.

Baseline HPV was missing for six women, those were excluded from HPV analysis.

HPV type-specific was defined as positivity for the same LR-HPV, pHR-HPV or HR-HPV types in two or three consecutive visits (6 or 12 months).

Any HR-HPV type-specific persistence was defined as positivity for at least one of the type-specific HR-HPV persistent in two or three consecutive visits (6 or 12 months of follow-up).

Any pHR-HPV type-specific persistence was defined as positivity for at least one of the type-specific pHR-HPV persistent in two or three consecutive visits (6 or 12 months of follow-up).

Any LR-HPV type-specific persistence was defined as positivity for at least one of the type-specific LR-HPV persistent in two or three consecutive visits (6 or 12 months of follow-up).

Numbers in bold represent the top five HR-HPV, pHR-HPV and LR-HPV type with the highest level of persistence.

Table 6-4. Baseline characteristics associated with 6 or 12-month type specific persistence of high-risk Human Papillomavirus among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Baseline characteristics	% Persistence at 6 or 12- months	Crude RR [CI 95%]	Global^s p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
Age in years			0.005		0.007
< 20	34.3	1.73 [1.14 - 2.63]		1.69 [1.04 - 2.74]	
20 - 29	16.4	1.00		1.00	
30 - 39	27.6	1.19 [0.81 - 1.74]		1.35 [0.89 - 2.03]	
40 - 49	28.0	0.94 [0.59 - 1.50]		1.04 [0.63 - 1.72]	
≥ 50	64.5	2.39 [1.34 - 4.26]		2.24 [1.21 - 4.12]	
Education level			0.553		0.968
Uneducated	24.8	1.23 [0.79 - 1.91]		1.06 [0.68 - 1.64]	
Primary	27.3	1.26 [0.82 - 1.94]		1.04 [0.67 - 1.62]	
Secondary or higher	20.9	1.00		1.00	
Marital status			0.371		0.554
Married	16.7	1.00		1.00	
Separated					
/widowed/divorced	30.8	1.60 [0.79 - 3.23]		1.23 [0.63 - 2.40]	
Single	22.4	1.65 [0.82 - 3.31]		1.41 [0.73 - 2.72]	
Age at first sexual intercourse			0.050		0.023
< 15	19.7	0.76 [0.44 - 1.32]		0.71 [0.40 - 1.25]	

Baseline characteristics	% Persistence at 6 or 12- months	Crude RR [CI 95%]	Global ^s p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
15 - 19	24.2	0.77 [0.48 - 1.22]		0.70 [0.44 - 1.11]	
≥ 20	33.3	1.00		1.00	
Unknown	32.4	1.29 [0.76 - 2.19]		1.26 [0.75 - 2.10]	
Number of clients at the last 7 days			0.878		0.526
< 5	21.6	1.00		1.00	
≥ 5	25.9	1.03 [0.71 - 1.49]		1.12 [0.79 - 1.58]	
HIV	38.4	1.68 [1.25 - 2.28]	0.000	1.69 [1.26 - 2.27]	0.001
<i>N. gonorrhoeae</i>	28.9	1.38 [0.98 - 1.95]	0.067	1.01 [0.71 - 1.43]	0.977
<i>C. trachomatis</i>	25.7	1.65 [1.10 - 2.47]	0.016	1.59 [1.03 - 2.46]	0.037
<i>T. vaginalis</i>	12.5	0.67 [0.18 - 2.46]	0.549	1.18 [0.47 - 2.97]	0.728
Bacterial vaginosis (Nugent score ≥ 7)	23.4	1.17 [0.86 - 1.58]	0.310	1.08 [0.82 - 1.43]	0.567
<i>C. Albicans</i>	22.9	0.99 [0.56 - 1.77]	0.981	0.99 [0.61 - 1.62]	0.983
Multiple-type HPV infection at baseline (≥ 2 HPV)	30.6	4.27 [2.48 - 7.32]	<.0001	4.07 [2.31 - 7.18]	<.0001

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; RR, Relative Risk; ARR, Adjusted Relative Risk

* Model was adjusted for all variables presented and country of study site.

^sp-Value from Wald Statistics for Type 3 GEE Analysis.

Bolded results represent the RR that are statistically significant.

For dichotomous variables, the reference categories were the negative cases

Table S6-5. Complete model of baseline risk factors associated with incident cervical high-risk Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou.

Baseline characteristics	Crude RR [CI 95%]	Global p-Value	ARR [CI 95%]*	Global p-Value
Age in years		0.882		0.781
< 20	0.89 [0.20 - 3.91]		0.68 [0.09 - 4.94]	
20 – 29	0.63 [0.16 - 2.41]		0.55 [0.10 - 3.00]	
30 – 39	0.86 [0.22 - 3.40]		0.78 [0.16 - 3.90]	
40 – 49	0.73 [0.16 - 3.25]		0.52 [0.14 - 1.93]	
≥ 50	1.00		1.00	
Education level		0.416		0.680
Uneducated	0.85 [0.39 - 1.85]		1.35 [0.55 - 3.30]	
Primary	1.34 [0.62 - 2.91]		1.50 [0.61 - 3.71]	
Secondary or higher	1.00		1.00	
Marital status		0.398		0.856
Married	1.00		1.00	
Separated /widowed/divorced	0.60 [0.22 - 1.64]		0.75 [0.20 - 2.88]	
Single	0.52 [0.20 - 1.35]		0.70 [0.20 - 2.43]	
Number of biological children		0.170		0.428
0	1.00		1.00	
1	0.72 [0.28 - 1.89]		0.92 [0.38 - 2.19]	
2	0.37 [0.13 - 1.04]		0.68 [0.23 - 2.05]	
3	0.55 [0.16 - 1.86]		0.50 [0.11 - 2.23]	
≥ 4	1.17 [0.35 - 3.92]		1.47 [0.44 - 4.99]	
Age at first sexual intercourse		0.113		0.150
< 15	0.67 [0.25 - 1.77]		1.11 [0.27 - 4.63]	
15 – 19	0.77 [0.32 - 1.84]		1.36 [0.40 - 4.60]	
≥ 20	1.00		1.00	
Unknown	0.27 [0.09 - 0.84]		0.36 [0.08 - 1.54]	
Place of work		0.317		0.394
Bar-based [#]	0.93 [0.37 - 2.36]		0.87 [0.27 - 2.82]	

Baseline characteristics	Crude RR [CI 95%]	Global p-Value	ARR [CI 95%]*	Global p-Value
Home-based	1.64 [0.56 - 4.82]		1.69 [0.48 - 6.00]	
Other [#]	1.00		1.00	
Duration of sex work in years		0.363		0.036
≤ 1	2.47 [0.64 - 9.51]		3.97 [1.30 - 12.13]	
2 – 3	1.44 [0.68 - 3.05]		2.30 [1.05 - 5.05]	
≥ 4	1.00		1.00	
Unknown	0.68 [0.22 - 2.09]		1.20 [0.36 - 3.99]	
Number of clients at the last 7 days		0.025		0.052
< 5	1.00		1.00	
≥ 5	2.24 [1.10 - 4.56]		2.38 [0.99 - 5.69]	
Vaginal douching	0.79 [0.42 - 1.47]	0.452	0.63 [0.31 - 1.29]	0.203
Contraceptive use	1.07 [0.49 - 2.29]	0.869	1.00 [0.47 - 2.12]	0.999
HIV-positive	1.43 [0.68 - 3.03]	0.344	2.62 [1.08 - 6.36]	0.033
<i>N. gonorrhoeae</i>	1.20 [0.59 - 2.43]	0.609	1.27 [0.62 - 2.63]	0.517
<i>C. trachomatis</i>	1.10 [0.39 - 3.11]	0.858	1.21 [0.43 - 3.41]	0.714
<i>T. vaginalis</i>	0.86 [0.15 - 4.80]	0.859	1.15 [0.13 - 10.42]	0.901
Bacterial vaginosis (Nugent score ≥ 7)	0.89 [0.48 - 1.68]	0.738	1.15 [0.60 - 2.20]	0.679
<i>C. Albicans</i>	2.80 [1.23 - 6.35]	0.014	1.68 [0.58 - 4.87]	0.341

Abbreviations: HIV. Human Immunodeficiency Virus; ARR. Adjusted Relative Risk

[#] Bars, Hotel, Nightclub.

^Sstreet, beauty luxury, unfixed location.

* Model was adjusted for all variables presented and country of site study.

For dichotomous variables, the reference categories were the negative cases.

Table S6-6. Full model of Baseline characteristics associated with 6 or 12-month type specific persistence of high-risk Human Papillomavirus among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

Baseline characteristics	% Persistence at 6 or 12- months	Crude RR [CI 95%]	Global ^{&} p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
Age in years			0.005		0.004
< 20	34.3	1.73 [1.14 - 2.63]		1.72 [1.06 - 2.78]	
20 – 29	16.4	1.00		1.00	
30 – 39	27.6	1.19 [0.81 - 1.74]		1.33 [0.88 - 2.02]	
40 – 49	28.0	0.94 [0.59 - 1.50]		0.99 [0.59 - 1.64]	
≥ 50	64.5	2.39 [1.34 - 4.26]		2.18 [1.20 - 3.97]	
Education level			0.553		0.943
Uneducated	24.8	1.23 [0.79 - 1.91]		1.08 [0.69 - 1.68]	
Primary	27.3	1.26 [0.82 - 1.94]		1.08 [0.69 - 1.69]	
Secondary or higher	20.9	1.00		1.00	
Marital status			0.371		0.496
Married	16.7	1.00		1.00	
Separated /widowed/divorced	30.8	1.60 [0.79 - 3.23]		1.19 [0.62 - 2.29]	
Single	22.4	1.65 [0.82 - 3.31]		1.43 [0.74 - 2.74]	
Frequency of alcohol consumption a week			0.364		0.471
Never	23.6	1.00			
Every day	21.5	0.80 [0.50 - 1.30]		0.88 [0.55 - 1.43]	
Several time a week	18.5	0.60 [0.36 - 1.19]		0.76 [0.38 - 1.53]	
Sometime a week	29.9	1.03 [0.74 - 1.42]		1.16 [0.84 - 1.61]	
Age at first sexual intercourse			0.050		0.036
< 15	19.7	0.76 [0.44 - 1.32]		0.71 [0.41 - 1.25]	
15 – 19	24.2	0.77 [0.48 - 1.22]		0.70 [0.44 - 1.11]	
≥ 20	33.3	1.00		1.00	
Unknown	32.4	1.29 [0.76 - 2.19]		1.21 [0.72 - 2.02]	
Place of work			0.293		0.554

Baseline characteristics	% Persistence at 6 or 12- months	Crude RR [CI 95%]	Global& p-Value	ARR [CI 95%] *	Global p-Value
Bar-based [#]	23.1	1.07 [0.71 – 1.65]		1.01 [0.64 - 1.60]	
Home-based	32.3	1.43 [0.85 – 2.39]		1.23 [0.77 - 1.95]	
Other [§]	27.2	1.00		1.00	
Number of clients at the last 7 days			0.878		0.741
< 5	21.6	1.00		1.00	
≥ 5	25.9	1.03 [0.71 - 1.49]		1.06 [0.75 - 1.50]	
Self-reported STI in the last six months	22.0	0.92 [0.67 - 1.26]	0.584	0.92 [0.68 - 1.24]	0.571
HIV-positive	38.4	1.68 [1.25 - 2.28]	0.000	1.67 [1.24 - 2.25]	0.001
<i>N. gonorrhoeae</i>	28.9	1.38 [0.98 - 1.95]	0.067	1.01 [0.71 - 1.43]	0.964
<i>C. trachomatis</i>	25.7	1.65 [1.10 - 2.47]	0.016	1.53 [1.00 - 2.36]	0.051
<i>T. vaginalis</i>	12.5	0.67 [0.18 - 2.46]	0.549	1.26 [0.47 - 3.37]	0.642
Bacterial vaginosis (Nugent score ≥ 7)	23.4	1.17 [0.86 - 1.58]	0.310	1.10 [0.83 - 1.46]	0.496
<i>C. Albicans</i>	22.9	0.99 [0.56 - 1.77]	0.981	1.01 [0.62 - 1.64]	0.960
Multiple HPV type infection (≥ 2 infections)	30.6	4.27 [2.48 - 7.32]	<.0001	3.92 [2.21 - 6.93]	<.0001

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HIV, Human Immunodeficiency Virus; RR, Relative Risk; ARR, Adjusted Relative Risk

* Model was adjusted for all variables presented and country of site study.

[#] Bars, Hotel, Nightclub.

[§]street, beauty luxury, unfixed location.

[&]p-Value from Wald Statistics for Type 3 GEE Analysis.

For dichotomous variables, the reference categories were the negative cases.

Table S6-7. Type specific incidence rates of Human Papillomavirus infection among female sex workers in Cotonou (Benin) and Bamako (Mali).

	Woman- months of follow-up	Number of incident cases	Incidence rate per 1,000 woman-months [95% CI]	[95% CI]
Any HPV	4310.3	345	80.0	71.6 - 88.5
HR-HPV				
Any-HR- HPV	4790.0	213	44.5	38.5 - 50.4
HPV16	5243.5	40	7.6	5.3 - 10.0
HPV18	5306.0	21	4.0	2.3 - 5.7
HPV31	5277.6	21	4.0	2.3 - 5.7
HPV33	5274.2	20	3.8	2.1 - 5.5
HPV35	5244.3	38	7.3	4.9 - 9.6
HPV39	5255.6	27	5.1	3.2 - 7.1
HPV45	5279.3	27	5.1	3.2 - 7.0
HPV51	5271.2	32	6.1	4.0 - 8.2
HPV52	5243.6	33	6.3	4.2 - 8.4
HPV56	5336.9	6	1.1	0.2 - 2.0
HPV58	5269.5	26	4.9	3.0 - 6.8
HPV59	5262.8	46	8.7	6.2 - 11.3
pHR-HPV				
Any-pHR- HPV	4945.9	156	31.5	25.6 - 36.5
HPV26	5297.5	24	4.5	2.7- 6.3
HPV34	5319.5	8	1.5	0.5- 2.6
HPV53	5318.5	12	2.3	1.0 - 3.5
HPV66	5247.1	39	7.4	5.1 - 9.8
HPV67	5279.8	20	3.8	2.1 - 5.5
HPV68	5267.8	26	4.9	3.0 - 6.8
HPV70	5231.1	45	8.6	6.1- 11.1
HPV73	5210.4	44	8.4	6.0 - 10.9
HPV82	5315.3	8	1.5	0.5- 2.6
LR-HPV				
Any-LR- HPV	4665.3	240	51.4	44.9 - 57.9
HPV6	5300.0	8	1.5	0.5 - 2.6

	Woman- months of follow-up	Number of incident cases	Incidence rate per 1,000 woman-months [95% CI]	[95% CI]
HPV11	5296.9	26	4.9	3.0 - 6.8
HPV40	5214.7	35	6.7	4.5 - 8.9
HPV42	5259.9	37	7.0	4.8 - 9.3
HPV44	5227.2	56	10.7	7.9 - 13.5
HPV54	5287.7	33	6.2	4.1 - 8.4
HPV61	5324.6	8	1.5	0.5 - 2.5
HPV62	5326.0	4	0.8	0.0 - 1.5
HPV69	5208.6	59	11.3	8.4 - 14.2
HPV71	5292.9	21	4.0	2.3 - 5.7
HPV72	5305.7	9	1.7	0.6 - 2.8
HPV81	5293.4	24	4.5	2.7 - 6.4
HPV83	5311.5	16	3.0	1.5 - 4.5
HPV84	5297.3	24	4.5	2.7 - 6.3
HPV89	5268.2	29	5.5	3.5 - 7.5

Abbreviations: HPV, Human papillomavirus; HR-HPV, High-risk human papillomavirus; pHR-HPV, probable high-risk human papillomavirus; LR-HPV, Low-risk human papillomavirus.

The type-specific incident HPV infection was defined as the first positive result for a specific LR-HPV, pHR-HPV or HR-HPV types following a negative result for the same HPV genotype at baseline.

Any HPV type-specific incidence was defined as being positive for at least one of the type-specific HR-HPV, pHR-HPV or LR-HPV incidents.

Any HR-HPV type-specific incidence was defined as being positive for at least one of the type-specific HR-HPV incidents.

Any pHR-HPV type-specific incidence was defined as being positive for at least one of the type-specific pHR-HPV incidents.

Any LR-HPV type-specific incidence was defined as being positive for at least one of the type-specific LR-HPV incidents.

Numbers in bold represent the top five HR-HPV, pHR-HPV and LR-HPV with the highest incidence.

Chapitre 7 : Discussion générale et perspectives

L'objectif principal de cette thèse était de caractériser d'une part l'épidémiologie du VIH/IST chez les TS à Bamako (Mali) et d'autre part l'épidémiologie des infections à VPH chez les TS à Cotonou (Bénin) et à Bamako (Mali).

Nous avons présenté au chapitre 4 nos résultats sur l'étude évaluant la prévalence du VIH et des autres IST de même que les facteurs associés à ces infections chez les TS au Mali. La prévalence du VIH dans cette population clé à Bamako était de 20,4% dans notre étude, légèrement plus faible que celle observée chez les TS au niveau national (24,2%).³²⁴ Cette différence s'explique en partie d'une part, par le fait que les TS de Bamako ont plus facilement accès à des soins de qualité par des prestataires plus qualifiés comparées à leurs paires des régions et d'autre part, par l'existence de structures mieux adaptées aux populations clés incluant les TS dans la capitale. Dans le contexte malien, ces structures adaptées sont gérées par des ONGs qui ont développé un leadership dans la prévention du VIH/IST et la prise en charge de ces infections auprès des populations clés incluant les TS. Actuellement à Bamako et dans les régions, trois ONGs (ARCAD-SIDA, SOUTOURA et DANAYA SO) sont très actives sur le terrain auprès des TS. Cependant, les services offerts par ces ONGs diffèrent d'une région à l'autre comme cela transparait à travers nos données sur l'état des lieux des structures adaptées. Il ressortait lors de ces enquêtes réalisées dans plusieurs régions du Mali que ces cliniques d'IST (13 ont été visitées) rencontraient plusieurs problèmes, particulièrement des interruptions fréquentes des activités de prévention du VIH, des ruptures récurrentes des intrants (manque de médicaments pour le traitement des IST, kits de dépistage), etc. Nous avons également observé que certaines de ces cliniques n'étaient pas fonctionnelles et la plupart offrait seulement une journée de consultation par semaine; certaines n'avaient pas de médecin régulier et d'autres n'avaient pas de médecins formés dans la prise en charge des populations clés; tandis que d'autres enfin n'avaient pas du tout d'infirmière. Ces différentes insuffisances laissent percevoir que le niveau de prévention du VIH/IST en périphérie est moindre par rapport à Bamako et expliquent au moins en partie la différence de prévalence du VIH observée dans notre étude par rapport à l'étude au niveau national.

Contrairement à l'observation faite sur l'infection à VIH, l'enquête au niveau national a révélé en 2009 que 11,4% et 10,5% des TS étaient infectées par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* respectivement.³²⁴ Ces statistiques étaient de 24,2% et 14,0% respectivement pour ces mêmes bactéries dans notre étude. Cette incongruence diminution du VIH – augmentation des autres IST s'explique par deux principaux facteurs dans notre contexte. D'une part, la différence de probabilité de transmission du VIH versus les autres IST. En effet, au Mali, plusieurs régions du fait de la crise socio-politique et sécuritaire commencée en 2012, n'arrivent plus à assurer le continuum des services en particulier la prévention des IST/VIH, ce qui implique des fréquences accrues des comportements sexuels à risque. Nul n'ignore que la probabilité de transmission par acte sexuel est estimée à 0,0011% pour le VIH dans un couple séro-discordant,³⁶⁷ tandis qu'elle est de 4,5 % pour le chlamydia en supposant un rapport sexuel non protégé par semaine.³⁶⁸ De ce fait, les autres IST étant un marqueur de comportement à risque récent ont une prévalence qui augmente plus rapidement par rapport au VIH dont la prévalence est le reflet d'un cumul d'expositions à risque. D'autre part, nous avons utilisé la technique « Abbott Real Time CT/NG Assay » pour la détection de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* à partir des échantillons cervicaux, tandis que l'enquête nationale a utilisé la technique « Roche Cobas Amplicor CT/NG Assay » sur des échantillons d'urine pour la détection de ces deux IST.³²⁴ Même si les sensibilités globales de ces deux tests semblent comparables, leur taux de détection spécifique de *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* sont différents, car le test Abbott est capable de détecter une double infections des deux bactéries chez la même porteuse (c'est-à-dire une même personne infectée à la fois par *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*), ce que le test Roche ne peut pas.³⁶⁹

Nous avons observé une forte association entre les infections à *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, et la prévalence élevée du VIH. Ces associations sont connues depuis longtemps dans la littérature médicale.³³¹ La capacité des germes sexuellement transmis d'endommager la barrière épithéliale et d'altérer les défenses immunitaires innées, le tout accompagné de réactions inflammatoires facilitant l'accès aux cellules cibles de la sous-muqueuse, est le mécanisme soutenu pour expliquer l'augmentation du risque d'acquisition du VIH qui leur est associée. Il est aussi démontré que ces réactions sont accompagnées d'une augmentation locale des cellules immunitaires y compris celles ciblées par le VIH.³⁷⁰ Ces observations pourraient aussi s'expliquer en partie par : (i) un sous diagnostic des IST chez les TS du fait

des interactions insuffisantes avec les équipes de prise en charge, (ii) un taux plus élevé de résistance aux traitements des cas qui n'est fondé que sur l'approche syndromique. En effet, il a déjà été documenté que le diagnostic basé sur les symptômes est moins spécifique et peut conduire à un sous-diagnostic ou à un sur-diagnostic des IST.⁹⁴ Aussi est-il important de rappeler que 50 % des infections à gonocoque et à chlamydia sont asymptomatiques. Ces infections asymptomatiques peuvent aussi être associées à l'inflammation, donc ont un risque potentiel d'augmenter l'acquisition du VIH.

Nos résultats montrent également une augmentation de la prévalence du VIH en fonction de l'âge, de même qu'une prévalence élevée du VIH chez les TS ayant une durée de travail du sexe ≥ 6 ans. Ces associations s'expliquent en grande partie par l'exposition cumulée à des rapports sexuels non protégés qui augmentent le risque d'acquisition du VIH chez les TS âgées de même que celles ayant durée dans le métier de la prostitution.^{261,264} Cependant, les résultats concernant cette association de l'âge en lien avec le VIH sont contradictoires dans la littérature. Par exemple, une étude réalisée en Inde a rapporté que la prévalence d'infection par le VIH était plus élevée (12,5 %) chez les jeunes TS (< 20 ans) par rapport aux TS plus âgées (5,4 %) ($P = 0,002$; $RC = 2,40$, 95 % IC : 1,29-4,38).³⁷¹ Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs.³⁷² Ces auteurs sous-tendent leurs trouvailles par l'immaturité du tractus génital et la fréquence plus élevée d'ectropion susceptible aux traumatismes lors des rapports sexuels chez les femmes plus jeunes. Dans tous les cas, il est important de noter que ce qui va influencer le plus l'association entre le VIH prévalent et l'âge est le moment d'introduction du VIH dans la population. Ainsi, si l'introduction du VIH s'est faite il y a plusieurs années, les plus vieilles seront plus infectées à cause du risque qui s'accumule avec le temps. Par contre, si le VIH a été introduit récemment dans la population, ce seront les plus jeunes qui seront le plus souvent infectées, car moins expérimentées pour se protéger avec les clients que les plus vieilles. Toutefois, au regard du VIH incident, c'est presque toujours les plus jeunes qui auront une incidence plus élevée en raison de la prédisposition biologique comme l'immaturité du col, les comportements sexuels à risque, les facteurs sociaux et structurels.³⁷³ Nos données étant transversales, nous ne sommes pas en mesure d'élucider ces différents aspects. Cependant, ces résultats permettent d'augurer de défis importants en perspective dans la prévention du VIH/IST dans le contexte

de l'interaction complexe entre l'âge, la durée du travail du sexe et le risque d'acquisition du VIH.

Par ailleurs, la prévalence significativement accrue de l'infection à VIH chez les TS non éduquées dans notre étude met l'accent sur la relation complexe entre l'éducation et la vulnérabilité à l'infection par le VIH déjà rapportée dans la littérature.^{246,329,374} Le faible niveau d'éducation agit comme un déterminant majeur des comportements à risque en raison de la faible connaissance du VIH et de la capacité réduite de négocier l'utilisation du condom chez les TS illettrées.^{246,329} De plus, la disparité entre les sexes en matière d'alphabétisation, notamment au Mali (25,7% versus 35% en faveur des hommes), suggère que les femmes analphabètes sont défavorisées par rapport à leurs partenaires masculins. Ce taux élevé d'alphabétisation des femmes augmente aussi leur niveau de pauvreté, leur plus grande dépendance financière, leur plus grande exposition aux violences basées sur le genre et par conséquent leur vulnérabilité accrue au VIH. Ce cycle complexe et intriqué dans le contexte de la prostitution et en raison des normes sociétales, rend les TS sujettes à des blâmes, à la désapprobation et aux traitements discriminatoires. Elles sont généralement perçues comme une cible facile, harcelée, agressée, ce qui augmente leur risque d'acquisition du VIH.²⁹⁷ En conséquence, bien que nous n'ayons pas mesuré tous ces éléments dans notre étude, nous pensons qu'une place prioritaire doit être accordée à l'interaction complexe entre l'éducation, la pauvreté, la violence et la vulnérabilité au VIH lors de l'élaboration des stratégies de prévention du VIH/IST chez les TS au Mali.

La principale limite de cette étude est l'utilisation d'un devis transversal ne nous permettant pas de faire des inférences causales de nos mesures d'association. De plus, il est possible qu'il y ait un biais de sélection en raison de l'utilisation d'un échantillon de convenance. Les TS ayant les mêmes affinités et caractéristiques ont tendance à participer à l'étude. Toutefois, l'implication des PEs provenant des ONGs actives sur le terrain nous a permis de réduire ce biais potentiel de sélection. En effet, à Bamako, la ville est subdivisée de telle sorte que les différentes ONGs n'ont pas les mêmes zones d'intervention afin d'éviter un chevauchement des activités de prévention du VIH/IST. Dans ce cadre, nous pensons avoir une bonne représentativité géographique des TS de Bamako. Le biais d'information de nature non différentielle n'est aussi pas à exclure en raison de l'utilisation d'un questionnaire pour

mesurer certains facteurs de risque du VIH/IST. Les comportements à risque sont souvent sous-rapportés à cause du biais de désirabilité sociale. Pour minimiser cet aspect, nous avons dès le départ établi un lien de confiance avec les TS en leur assurant que les informations fournies lors des entrevues étaient strictement confidentielles. En ce qui concerne le biais de confusion, nous pensons que l'utilisation des modèles multivariés ajustés pour plusieurs facteurs de risque connus du VIH nous a permis de le prendre en compte.

En conclusion, après plus de 20 ans de lutte contre le VIH chez les TS au Mali et à la lumière des résultats de cette étude, nous pensons qu'il est nécessaire au niveau individuel de mettre l'accent sur l'éducation des jeunes TS en interne sur les lieux de prostitution par l'entremise des anciennes TS plus expérimentées. Cette stratégie « d'Expert TS-Coach » pourrait être plus productive dans l'adhésion des TS aux préceptes de changement de comportements positifs pour limiter la propagation des IST/VIH. Dans tous les cas, des stratégies de communication pour le changement de comportements adaptées à l'âge sont importantes à mettre en œuvre. De plus, lors de notre enquête d'état des lieux, nous avons constaté que seule l'ONG DANAYA SO offrait un soutien financier pour permettre aux TS d'assurer l'éducation de leurs enfants. Ceci permet de réduire leur niveau de pauvreté et par conséquent leur vulnérabilité au VIH. Promouvoir cet aspect éducatif par son extension aux mères TS analphabètes est sans nul doute une stratégie porteuse qui participera à leur émancipation et à leur protection par le biais de leur autonomisation psycho-sociale et intellectuelle. Enfin, pour le niveau biomédical, de tout ce qui précède, il ressort la nécessité de repenser le paradigme des stratégies de prise en charge des IST chez les TS particulièrement dans les pays en développement où leur accès à des soins de qualité est limité. À cet égard, l'introduction systématique de tests rapides de haute performance dans les protocoles de prise en charge des IST pourrait être une bonne stratégie de réduction de l'acquisition du VIH dans cette population clé. En outre, l'introduction d'un numéro d'identification unique est nécessaire afin d'avoir un contact régulier avec la même TS, ce qui augmenterait l'efficacité des interventions sur le terrain. Enfin, au Mali, une coordination des activités de prévention du VIH/IST par la sous-direction de la santé de la reproduction/direction générale de la santé en partenariat avec les différentes ONGs serait nécessaire pour d'une part, toucher le maximum de TS au moins une fois, et d'autre part générer des statistiques nationales permettant le suivi des indicateurs de l'évolution de l'épidémie du VIH.

Le deuxième volet de cette thèse avait pour objectif général de caractériser l'épidémiologie des infections à VPH chez les TS au Bénin et au Mali. Les objectifs spécifiques étaient d'évaluer la prévalence du VPH chez les TS dans les deux pays, déterminer la distribution des types de VPH et d'identifier les facteurs de risque associés à l'infection à VPH à haut risque. Nous avons présenté dans le chapitre 5 les principaux résultats de cette étude.

Brièvement, nous avons trouvé une prévalence de VPH de 95,5% et 81,4% chez les TS au Bénin et au Mali respectivement. Ces valeurs dépassent largement celles observées chez les femmes de la population générale (26,7% au Bénin and 12% au Mali).^{60,341} Pareillement, ces statistiques observées dans notre étude sont plus élevées que celles retrouvées chez les TS en Afrique de l'Ouest, 26% au Ghana;²⁵¹ 66,1% au Burkina Faso²⁵²; 79,8% au Sénégal;²⁵³ et 45,2% au Togo.²⁵⁴ Ces différences peuvent s'expliquer principalement par les différentes méthodes utilisées pour la détection et le génotypage du VPH. L'étude au Ghana a utilisé une PCR nichée où le typage du VPH était effectué à l'aide d'une électrophorèse sur gel d'agarose. Il était possible de détecter 18 types de VPH dont 12 types oncogènes, 2 types probablement oncogènes et 4 types de faible risque.²⁵¹ Au Burkina Faso, le génotypage des VPH a été effectué par PCR utilisant le système « INNO-LiPA HPV Genotyping ». Ce test était capable de détecter 24 types de VPH dont 13 types oncogènes, 2 types probablement oncogènes et 9 types de faible risque.²⁵² Concernant l'étude du Sénégal, le génotypage du VPH a été réalisé à l'aide d'une PCR multiplex. Ce test détectait 21 types de VPH dont 12 types oncogènes, 7 types probablement oncogènes et 2 types à faible risque.²⁵³ Enfin, le test « Anyplex II™ HPV28 Detection test (Seegene) » utilisé dans l'étude au Togo, pouvait mettre en évidence 12 types oncogènes, 8 types probablement oncogènes et 8 types de faible risque, soit au total 28 types de VPH.²⁵⁴ Dans notre étude, nous avons utilisé la méthode de Linear Array pour le génotypage du VPH et les nombres détectés de VPH à haut risque, probablement oncogènes et de faible risque étaient respectivement 12, 10 et 15 pour un total de 37 types. Les performances de ces techniques de détection du VPH rendent compte des différences de prévalence observée entre les différents pays et, par le même biais, de la difficulté de les comparer.

Nonobstant cet écueil technique, la prévalence des cofacteurs comme les IST, particulièrement le VIH, permet de mieux appréhender les différences entre les prévalences

de VPH selon les pays. Ainsi, dans les différentes études citées ici, les prévalences du VIH étaient respectivement 2% au Ghana,²⁵¹ 36,6%, au Burkina Faso,²⁵² 15,4% au Sénégal,²⁵³ et 10,6% Togo.²⁵⁴ Cet indicateur dans notre étude était de 26,3% au Bénin et 20,4% au Mali. L'association entre le VIH et le VPH qui est bien documentée,^{68,125,126,129} permet d'expliquer en partie la prévalence élevée du VPH dans notre population de TS. Il en ressort donc dans notre étude un rapport de prévalence (RP) élevé du VPH chez les TS séropositives pour le VIH (1,28), lequel était légèrement plus faible que celui rapporté au Burkina Faso chez les TS séropositives pour le VIH (RP = 1,61).²⁵²

Par ailleurs, une des caractéristiques de l'infection à VPH est la grande variation géographique de la distribution des types du VPH dans le monde. Dans notre étude, au Bénin les VPH-58 et VPH-16 étaient les plus prévalents; tandis qu'au Mali les VPH-16 et VPH-51 suivaient cet ordre. Un aspect similaire a également été observé au Burkina Faso²⁵² et en Côte d'Ivoire²⁵⁷ où les VPH-52 et VPH-58 d'une part, et les VPH-18 et VPH-16 d'autre part occupaient les deux premières positions respectivement. Les deux types les plus prévalents étaient les VPH-16 et VPH-35 au Ghana,²⁵¹ les VPH-52 et VPH-16 au Sénégal,²⁵³ et les VPH-58 et VPH-35 au Togo.²⁵⁴ Nos trouvailles corroborent la particularité épidémiologique des VPH circulant en ASS où le VPH-16 n'occupe pas la 1^{ère} position.^{52,375-378} Nous avons également observé que 2 études sur 5 réalisées en Afrique occidentale ont trouvé une prédominance du VPH-52 (Burkina Faso et Sénégal).^{252,253} L'écueil est la délicatesse de la mise en évidence de VPH-52 en cas de présence concomitante avec d'autres types de VPH, en particulier VPH-33, VPH-35 et VPH-58, du fait de leur rapprochement phylogénétique.³¹⁸ La technique de Real-time PCR utilisée dans notre étude permet de confirmer la présence du VPH-52,³¹⁸ ce qui n'est pas le cas des autres études mentionnées ici.

Enfin, les principaux facteurs associés à l'infection à VPH dans notre étude étaient le jeune âge, la durée du travail du sexe, la pratique de la douche vaginale ainsi que les infections à gonocoque et à VIH. Si l'association de l'âge avec la prévalence du VPH est bien documentée,^{19,54,55,251,254} il n'en est pas de même pour la durée du travail du sexe et la pratique de la douche vaginale particulièrement chez les TS. En effet, lors de notre revue de littérature, nous n'avons trouvé aucun travail sur le continent africain ayant rapporté une association entre la durée du travail du sexe et l'infection à VPH. Cette prévalence élevée du VPH en cas

de courte durée du travail du sexe < 1 an est en relation d'une part, avec le jeune âge des TS qui sont plus susceptibles de contracter le VPH, mais d'autre part avec le constat général que le VPH comme les autres IST se contracte plus facilement par un organisme plutôt naïf parce que peu exposé. Pareillement, nous n'avons trouvé aucune étude ayant évalué la relation entre la douche vaginale et l'infection à VPH chez les TS en ASS. Cette pratique est très fréquente chez les TS en ASS.²⁶⁷ Elle influence le risque d'acquisition d'infection à VPH d'une part par, l'entremise d'un cofacteur de risque important qui est l'infection à VIH¹¹⁴ et d'autre part, par son influence directe sur l'acquisition¹⁰⁷ et la persistance de l'infection à VPH.¹⁰⁸

La principale limite de notre étude est son devis transversal. Les mêmes biais potentiels rapportés pour la première étude sont également observés pour cette deuxième étude. Nous avons utilisé les mêmes procédures pour minimiser ces biais potentiels. De plus, nous n'avons pas été en mesure de détecter des associations significatives entre certaines IST et l'infection à VPH à haut risque. Ceci est probablement dû à un problème de puissance statistique en raison de la petite taille d'échantillon par pays. D'ailleurs, les intervalles de confiance de la plupart de ces estimés sont très larges, attestant un problème de précision des mesures.

En résumé, cette étude a retrouvé une prévalence élevée des infections à VPH chez les TS dans deux pays d'Afrique occidentale. Tout comme nous l'avons observé dans la première étude, le jeune âge est un facteur favorisant des IST et du VPH. Ceci nous interpelle quant à la nécessité d'avoir des stratégies de prévention adaptées selon le groupe d'âge. Tenant compte de la forte corrélation entre le VIH et les infections à VPH, il serait important de porter une attention particulière aux TS séropositives pour le VIH. L'utilisation de test de VPH plus sensible comme moyen de dépistage primaire du CCU pourrait être envisagée chez les TS.³⁰⁹ Aussi, une prise en charge optimale des IST curables serait importante afin de réduire à la fois la probabilité d'acquisition et de persistance des infections à VPH.

Enfin, dans le chapitre 6, nous avons présenté les résultats de la troisième partie de cette thèse, laquelle avait pour objectifs d'estimer les taux d'incidence et de persistance par type de VPH et d'identifier les facteurs associés à la fois à l'incidence et à la persistance des types de VPH à haut risque.

Le taux d'incidence de VPH à haut risque dans notre travail a été de 44,5 pour 1000 femmes-mois. La comparaison est difficile avec d'autres études du fait des différences de calcul et de présentation des résultats. C'est ainsi que l'étude au Kenya a rapporté une incidence cumulative de VPH à haut risque sur 12 mois de 24,2%,³⁵⁶ tandis que Gonzalez et al.,²⁵⁵ rapportait un taux de 13,5 pour 100 femmes-années chez des TS en Espagne. Les types de VPH à haut risque les plus représentés selon l'incidence dans notre étude étaient les VPH-59, VPH-35 et VPH-16, tandis qu'au Kenya c'était le VPH-52, VPH-31 et VPH-51.³⁵⁶ Ces résultats corroborent la variation géographique des types de VPH dans le monde comme mentionnée dans les sections précédentes.⁵²

Après analyse multivariée, trois principaux facteurs étaient associés à l'incidence du VPH à haut risque. Il s'agissait de la durée du travail du sexe (≤ 1 an ou 2 – 3 ans), le nombre élevé de clients (≥ 5) et l'infection à VIH. Si le lien entre le VIH et l'acquisition du VPH est bien documentée dans la littérature médicale,^{67,157,159} il en n'est pas de même pour la durée de la prostitution qui entre dans une relation complexe d'interaction entre différents facteurs favorisant l'acquisition du VPH. La courte durée du travail de sexe avec son corollaire de moins d'éducation sexuelle en raison d'une moindre exposition aux programmes de prévention d'IST y compris le VIH et le VPH, la vulnérabilité accrue de ces nouvelles arrivantes non encore affiliées à des réseaux internes de prostitution plus sécurisés,³⁷⁹ la fréquence plus accrue de comportements à risque par ignorance ou par obligation, font de la courte durée un déterminant majeur d'acquisition d'infection à VPH chez les TS. Aussi, comme mentionné dans les sections précédentes, le lien entre la courte durée du travail du sexe et l'infection à VPH pourrait aussi s'expliquer en partie par le jeune âge de certaines TS où la probabilité d'acquisition du VPH est plus élevée en raison de l'immaturité du col.⁷³ Dans notre étude, cette hypothèse est supportée par la réduction du rapport de risque (RR) d'incidence du VPH à haut risque avec l'augmentation de la durée du travail du sexe avec un RR de 3,62 et 2,38 chez les TS ayant une durée ≤ 1 an et 2 – 3 ans respectivement par rapport aux TS ayant une durée de travail du sexe ≥ 4 ans. Le lien entre le nombre élevé de clients et l'incidence du VPH à haut risque peut être en partie dû au fait que les hommes ont une prévalence élevée du VPH par rapport aux femmes, ce qui augmente la probabilité d'acquisition du VPH chez les TS ayant plus de clients.⁸⁵ Plus de détails sur les mécanismes possibles de cette association sont donnés dans la section 1.2.5.1.

En ce qui concerne la persistance du VIH, nous avons estimé son taux à 50,7% à 6 mois et 38,7% à 12 mois dans ce travail. Ces niveaux de persistance chevauchent avec ceux observés dans la population générale qui varient de 28 à 49%.³⁶⁰ Toutefois, les comparaisons sont hasardeuses du fait des différences de définition de la persistance. En effet, la définition de la persistance la plus couramment rencontrée parmi 86 études entrant dans le cadre d'une revue de la littérature (7 études sur 10) était deux points temporels positifs ou plus (généralement un intervalle de 6 mois).³⁶⁰ Le nombre minimum de point d'estimation était par contre fixé à trois ou plus pour certains auteurs. La négativité d'ADN viral dans l'intervalle des visites était exigée par certains travaux et non exigées par d'autres.³⁸⁰

Étonnamment, nous avons trouvé une association positive entre le jeune âge < 20 ans des TS et la probabilité d'infection persistante à VPH à haut risque. À l'échelle mondiale, il est clairement établi que la prévalence du VPH est plus élevée chez les jeunes femmes, mais le taux de persistance est plus faible dans ce groupe.^{55,361} Dans le contexte de la prostitution, nous pensons que notre résultat peut s'expliquer par une acquisition quasi continue du VPH chez les jeunes TS en raison de fréquence élevée des activités sexuelles dans ce groupe et de la prévalence élevée des autres IST.

Par ailleurs, les TS sont caractérisées dans notre travail non seulement par une fréquence élevée des IST/VIH, mais surtout par une fréquence élevée de coinfection par différents types de VPH, laquelle avait une forte association avec la persistance de VPH à haut risque. La relation entre la multiple infection à VPH et la persistance de l'infection à VPH a été évoquée par des travaux depuis près de trois décennies.³⁸¹ Même si certains auteurs ne rapportent pas de conclusion précise quant à cette association,³⁸² des inférences sont possibles. En effet, l'infection multiple à VPH est rapportée comme étant associée d'une part, à une mauvaise réponse immunitaire,³⁵¹ et d'autre part, à une survenue de lésions du col.³⁸³ Ainsi, la persistance de l'infection à VPH, facteur de risque majeur des lésions précancéreuses et cancéreuses du col, serait donc un facteur intermédiaire potentiel entre ces lésions et la multiple infection à VPH d'où l'association observée dans notre étude.

La principale limite de cette étude était le faible taux de rétention à la fin du suivi. En effet, malgré plusieurs efforts déployés, le taux de rétention à 12 mois de suivi était de 51,6%, bien que 68,6% des participantes soient venues à au moins deux visites de suivi, incluant 51

femmes qui ont manqué la visite de suivi à 6 mois, mais qui sont revenues au mois 12. Les taux de persistance du VPH que nous rapportons chez les TS sont probablement sous-estimés. Par ailleurs, les modèles de régression log-binomiale ne permettent pas d'analyser les covariables temporelles afin de déterminer de manière fiable l'effet des IST incidentes ou récurrentes sur la persistance du VPH. Toutefois, tenant compte de la courte période de suivi (12 mois), nous pensons que ces variations temporelles ont un impact très minime sur la persistance du VPH dans notre étude. Dans nos modèles multivariés, nous n'avons pas été en mesure d'ajuster pour les cas d'IST traités au recrutement, ce qui pourrait engendrer de la confondance résiduelle. Les TS étant une population difficilement joignable, la distribution des antibiotiques pour des IST curables était assurée par les agents communautaires ou les PEs. Ainsi, il n'est pas certain que toutes les TS ayant eu un diagnostic d'IST aient été traitées. Cependant, nous pensons que ce biais potentiel de confusion résiduelle serait minime dans notre étude, car au cours des visites de suivi, plusieurs TS ont rapporté n'avoir pas reçu ou pris leur traitement. Enfin, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre certaines IST prévalentes au recrutement et la persistance du VPH. Cette absence d'association est probablement due à un manque de puissance statistique en raison de la petite taille d'échantillon.

En résumé, cette étude a trouvé des taux élevés d'incidence et de persistance du VPH chez les TS au Bénin et au Mali. Nous avons trouvé que les types de VPH ayant les taux de persistance les plus élevés étaient les VPH-59, VPH-52/VPH51 et VPH-16, d'où l'inefficacité potentielle chez les TS des vaccins bivalent et quadrivalent ne contenant que des antigènes des VPH-16 et VPH-18, et/ou VPH-6 et VPH11. Par ailleurs, le jeune âge était associé à la fois aux cas incidents et persistants. Ces résultats mettent l'accent d'une éventuelle révision de l'âge du dépistage du CCU pour ces populations clés, notamment un début de dépistage plus précoce par rapport à la population générale. Par ailleurs, en tenant compte de l'association entre l'infection à *C. trachomatis* et la persistance du VPH, un traitement approprié des autres IST pourrait probablement réduire la durée des infections à VPH et par le même biais le risque des lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Comme observé dans la deuxième étude, une attention particulière doit être portée aux TS séropositives pour le VIH, car ce facteur était associé à la fois à l'incidence et la persistance du VPH à haut risque.

Conclusion

À notre connaissance, depuis 2009, aucune donnée n'a été publiée sur l'épidémiologie du VIH chez les TS au Mali et à ce jour aucune étude n'avait été réalisée au Bénin et au Mali sur l'épidémiologie des infections à VPH chez les TS.

L'association entre l'âge des TS et l'infection à VIH dans la première étude de même que son association avec l'infection à VPH met l'accent sur la nécessité d'adapter les stratégies de prise en charge des TS VIH-positives en tenant compte de ce paramètre, qui est conforme aux nouvelles orientations de l'OMS qui recommande de plus en plus de soins focalisés sur les clientes. Particulièrement, l'infection à VIH est encore associée à la fois à l'incidence et à la persistance du VPH, et ce, malgré trois décennies de lutte contre cette infection; mettant ainsi l'accent sur la nécessité de repenser le programme de prévention du VIH chez ce groupe.

La durée du travail du sexe est une caractéristique spécifique de la prostitution. Elle entre dans un cadre complexe d'interactions potentielles difficiles à cerner suggérant la nécessité d'études approfondies.

Les types de VPH prédominants chez les TS dans ces deux pays ont été identifiés. Il s'agit d'une étape importante pour la mise en place d'un programme de vaccination spécifique au TS. Des programmes de sensibilisation à la prévention du CCU pourraient ensuite cibler plus spécifiquement ces femmes à haut risque de développer un CCU.

Références bibliographies

1. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;**157**:218-26.
2. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, et al. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol*. 2004;**14**:95-105.
3. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;**26 Suppl 10**:K1-16.
4. Plummer M, Peto J, Franceschi S. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;**130**:2638-44.
5. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003:20-8.
6. Elson DA, Riley RR, Lacey A, et al. Sensitivity of the cervical transformation zone to estrogen-induced squamous carcinogenesis. *Cancer Res*. 2000;**60**:1267-75.
7. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*. 2009;**100**:1191-7.
8. Schlott T, Eiffert H, Bohne W, et al. *Chlamydia trachomatis* modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. *Gynecol Oncol*. 2005;**98**:409-19.
9. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;**94**:1604-13.
10. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol*. 2002;**55**:19-24.
11. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;**24 Suppl 3**:S3/11-25.
12. Leung KM, Yeoh GP, Cheung HN, et al. Prevalence of abnormal Papanicolaou smears in female sex workers in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2013;**19**:203-6.
13. Peng RR, Li HM, Chang H, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Asia: a systematic literature review and meta-analysis. *Sex Health*. 2012;**9**:113-9.
14. Shannon K, Crago AL, Baral SD, et al. The global response and unmet actions for HIV and sex workers. *Lancet*. 2018;**392**:698-710.
15. Shannon K, Strathdee SA, Goldenberg SM, et al. Global epidemiology of HIV among female sex workers: influence of structural determinants. *Lancet*. 2015;**385**:55-71.
16. Ghosh I, Ghosh P, Bharti AC, et al. Prevalence of human papillomavirus and co-existent sexually transmitted infections among female sex workers, men having sex with men and injectable drug abusers from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;**13**:799-802.

17. Brown B, Blas MM, Cabral A, et al. Human papillomavirus prevalence, cervical abnormalities and risk factors among female sex workers in Lima, Peru. *Int J STD AIDS*. 2012;**23**:242-7.
18. Li HM, Liang GJ, Yin YP, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among female sex workers in Guangxi, China: implications for interventions. *J Med Virol*. 2012;**84**:798-803.
19. Luchters SM, Vanden Broeck D, Chersich MF, et al. 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;**10**:18.
20. Njagi SK, Mugo NR, Reid AJ, et al. Prevalence and incidence of cervical intra-epithelial neoplasia among female sex workers in Korogocho, Kenya. *PHA*. 2013;**3**:271-5.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;**68**:394-424.
22. Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, et al. Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013;**31 Suppl 5**:F47-52.
23. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Published 2018. Accessed October, 7th, 2019.
24. Nabirye J, Babirye J, Okwi A, et al. Role of the health system in influencing uptake of human papillomavirus vaccine among adolescent girls in Mbale District, eastern Uganda: A cross-sectional, mixed-methods study. *Lancet Glob Health* 2018;**6**.
25. De Vuyst H, Alemany L, Lacey C, et al. The burden of human papillomavirus infections and related diseases in sub-saharan Africa. *Vaccine*. 2013;**31 Suppl 5**:F32-46.
26. Brotherton J, Bloem P. HPV vaccination: Current global status. *Curr Obst Gynecol Rep*. 2015;**4**:220–33.
27. Finocchiaro-Kessler S, Wexler C, Maloba M, et al. Cervical cancer prevention and treatment research in Africa: a systematic review from a public health perspective. *BMC Womens Health*. 2016;**16**:29.
28. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, et al. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008;**113**:1980-93.
29. Gallagher KE, Howard N, Kabakama S, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage achievements in low and middle-income countries 2007-2016. *Papillomavirus Res*. 2017;**4**:72-8.
30. Ndejjo R, Mukama T, Musabyimana A, et al. Uptake of Cervical Cancer Screening and Associated Factors among Women in Rural Uganda: A Cross Sectional Study. *PLoS One*. 2016;**11**:e0149696.
31. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. *ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Benin. Summary Report 17 June 2019. [Accessed, October 09th, 2019]*.
32. Tonato Bagnan JA, Denakpo JL, Aguida B, et al. [Epidemiology of the gynecological and mammary cancer to the HOMEL and in the CUGO Cotonou, Benin]. *Bull Cancer*. 2013;**100**:141-6.
33. The World Bank. World development indicators: poverty rates at international poverty lines.

- <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.LMIC.GP?locations=ML&view=chart>. Accessed October, 09th, 2019.
34. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases Mali. Summary Report 17 June 2019. [Accessed, October 09th, 2019].
 35. Centre WIICoHaCCHI (2012) Human Papillomavirus and Related Cancers in Mali. WHO/ICO.
 36. De Groot AS, Tounkara K, Rochas M, et al. Knowledge, attitudes, practices and willingness to vaccinate in preparation for the introduction of HPV vaccines in Bamako, Mali. *PLoS One*. 2017;**12**:e0171631.
 37. IARC. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 64. Lyon (France)1995.
 38. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;**19**:33-9.
 39. Fernandes JV, Galvão de Araújo JM, de Medeiros Fernandes T. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *J Clin Trials*. 2013;**5**:1 -12.
 40. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;**16**:231-40.
 41. de Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;**47**:2-13.
 42. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;**30 Suppl 5**:F55-70.
 43. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;**401**:70-9.
 44. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;**324**:17-27.
 45. Alain S, Hantz S, Denis F. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection. *MT Pédiatrie*. 2010;**13**:5 - 19.
 46. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;**348**:518-27.
 47. Menon S, Wusiman A, Boily MC, et al. Epidemiology of HPV Genotypes among HIV Positive Women in Kenya: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;**11**:e0163965.
 48. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol*. 2005;**58**:946-50.
 49. Kim NR, Kang M, Lee SP, et al. Uncommon and rare human papillomavirus genotypes relating to cervical carcinomas. *Korean J Pathol*. 2014;**48**:43-9.
 50. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. [Accessed, October 08th, 2019].
 51. Monsonego J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer, Paris; 2007.
 52. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;**7**:453-9.

53. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;**10**:e0122488.
54. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*. 2006;**119**:2677-84.
55. Smith JS, Melendy A, Rana RK, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008;**43**:S5-25, S e1-41.
56. Monsonego J. *Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale*. Springer, Paris; 2006.
57. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Tanzania. Summary Report 17 June 2019. [October, 26th 2019].
58. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Ethiopia. Summary Report 17 June 2019. [November, 17th 2019].
59. Zoa Assoumou S, Ndjoyi Mbiguino A, Mabika Mabika B, et al. Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infect Agent Cancer*. 2016;**11**:2.
60. Piras F, Piga M, De Montis A, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Benin, West Africa. *Virology*. 2011;**8**:514.
61. Traore IM, Zohoncon TM, Dembele A, et al. Molecular Characterization of High-Risk Human Papillomavirus in Women in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Biomed Res Int*. 2016;**2016**:1-6.
62. Krings A, Dunyo P, Pesic A, et al. Characterization of Human Papillomavirus prevalence and risk factors to guide cervical cancer screening in the North Tongu District, Ghana. *PLoS One*. 2019;**14**:e0218762.
63. Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, et al. HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea. *Br J Cancer*. 2009;**101**:202-8.
64. Mbaye el HS, Gheit T, Dem A, et al. Human papillomavirus infection in women in four regions of Senegal. *J Med Virol*. 2014;**86**:248-56.
65. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Guinea. Summary Report 17 June 2019. [November, 17th 2019].
66. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex*. 2003;**45**:S345-53.
67. Bulhak-Kozioł V, Zdrodowska-Stefanow B, Ostaszewska-Puchalska I, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection in women with cervical lesions. *Adv Med Sci*. 2007;**52**:179-81.
68. Rughooputh S, Greenwell P. *Trichomonas vaginalis*: paradigm of a successful sexually transmitted organism. *Br J Biomed Sci*. 2005;**62**:193-200.
69. Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;**95**:1062-71.

70. Magnusson BM, Nield JA, Lapane KL. Age at first intercourse and subsequent sexual partnering among adult women in the United States, a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;**15**:98.
71. Shane K, Mishra V. *Youth Reproductive and Sexual Health. DHS Comparative Reports No. 19. Calverton, Maryland, USA: Macro International Inc.* 2008.
72. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, et al. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr*. 2002;**141**:718-23.
73. McSorley J. Non-HIV sexually transmitted infections. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;**23**:180-84.
74. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *Bjog*. 2002;**109**:96-8.
75. Shew ML, Fortenberry JD, Miles P, et al. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *J Pediatr*. 1994;**125**:661-6.
76. Collins SI, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. Proximity of first intercourse to menarche and the risk of human papillomavirus infection: a longitudinal study. *Int J Cancer*. 2005;**114**:498-500.
77. Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Age at menarche is not an independent risk factor for high-risk human papillomavirus infections and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS*. 2008;**19**:16-25.
78. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, et al. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;**24 Suppl 3**:S3/52-61.
79. Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis*. 2010;**10**:862-74.
80. Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS One*. 2008;**3**:e3743.
81. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, et al. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;**16**:3893-900.
82. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;**24 Suppl 3**:S3/1-10.
83. Skegg DC, Corwin PA, Paul C, et al. Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet*. 1982;**2**:581-3.
84. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst*. 1996;**88**:1060-7.
85. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015;**136**:2752-60.
86. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001;**84**:1219-26.

87. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;**359**:1093-101.
88. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;**119**:1108-24.
89. Liao SF, Lee WC, Chen HC, et al. Baseline human papillomavirus infection, high vaginal parity, and their interaction on cervical cancer risks after a follow-up of more than 10 years. *CCC*. 2012;**23**:703-8.
90. Kruger-Kjaer S, van den Brule AJ, Svare EI, et al. Different risk factor patterns for high-grade and low-grade intraepithelial lesions on the cervix among HPV-positive and HPV-negative young women. *Int J Cancer*. 1998;**76**:613-9.
91. Jensen KE, Schmiedel S, Norrild B, et al. Parity as a cofactor for high-grade cervical disease among women with persistent human papillomavirus infection: a 13-year follow-up. *Br J Cancer*. 2013;**108**:234-9.
92. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst*. 2002;**94**:1406-14.
93. Autier P, Coibion M, Huet F, et al. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. 1996;**74**:488-90.
94. Aledort JE, Ronald A, Rafael ME, et al. Reducing the burden of sexually transmitted infections in resource-limited settings: the role of improved diagnostics. *Nature*. 2006;**444**:59-72.
95. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;**359**:1085-92.
96. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;**370**:1609-21.
97. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;**88**:678-83.
98. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;**93**:2930-5.
99. Gunnell AS, Tran TN, Torrang A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;**15**:2141-7.
100. Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, et al. Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. *Sex Transm Dis*. 2009;**36**:241-8.
101. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;**135**:453-66.

102. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, et al. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;**89**:868-73.
103. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, et al. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;**39**:34-8.
104. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *CCC.* 2002;**13**:839-46.
105. Cottrell BH. An updated review of of evidence to discourage douching. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2010;**35**:102-7.
106. WHO. A multi-country study on gender, sexuality and vaginal practices: Implications for sexual health. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75182/WHO_RHR_HRP_12.25_eng.pdf;jsessionid=5931E0799BE323E4EC9763C45C9081FB?sequence=1. Published 2012. Accessed January 04, 2020.
107. Sun CA, Hsiung CA, Lai CH, et al. Epidemiologic correlates of cervical human papillomavirus prevalence in women with abnormal Pap smear tests: a Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) study. *J Med Virol.* 2005;**77**:273-81.
108. Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, et al. Redetection of cervical human papillomavirus type 16 (HPV16) in women with a history of HPV16. *J Infect Dis.* 2013;**208**:403-12.
109. Chu TY, Hsiung CA, Chen CA, et al. Post-coital vaginal douching is risky for non-regression of low-grade squamous intraepithelial lesion of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2011;**120**:449-53.
110. Zhang J, Thomas AG, Leybovich E. Vaginal douching and adverse health effects: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1997;**87**:1207-11.
111. Chu TY, Chang YC, Ding DC. Cervicovaginal secretions protect from human papillomavirus infection: effects of vaginal douching. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;**52**:241-5.
112. Cottrell BH. An updated review of of evidence to discourage douching. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2010;**35**:102-7; quiz 8-9.
113. Klebanoff MA, Nansel TR, Brotman RM, et al. Personal hygienic behaviors and bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis.* 2010;**37**:94-9.
114. Thurman AR, Holden AE, Shain RN, et al. Preventing recurrent sexually transmitted diseases in minority adolescents: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;**111**:1417-25.
115. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:Cd003255.
116. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004;**82**:454-61.
117. Kjaer SK, Svare EI, Worm AM, et al. Human papillomavirus infection in Danish female sex workers. Decreasing prevalence with age despite continuously high sexual activity. *Sex Transm Dis.* 2000;**27**:438-45.
118. Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol.* 2006;**163**:534-43.

119. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;**346**:1105-12.
120. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005;**116**:606-16.
121. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, et al. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2012;**39**:104-13.
122. Gray RH, Serwadda D, Kong X, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2010;**201**:1455-62.
123. Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. *J Infect Dis.* 2010;**201**:1340-3.
124. da Silva CS, Adad SJ, Hazarabedian de Souza MA, et al. Increased frequency of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* in pregnant women with human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;**58**:189-93.
125. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, et al. Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women. *J Infect Dis.* 2005;**191**:1129-39.
126. Ghosh I, Muwonge R, Mittal S, et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida spp.* and *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions. *J Clin Virol.* 2017;**87**:43-8.
127. Paavonen J. *Chlamydia trachomatis* infections of the female genital tract: state of the art. *Ann Med.* 2012;**44**:18-28.
128. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol.* 2005;**162**:668-75.
129. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. *Chlamydia trachomatis* infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;**289**:715-23.
130. Farivar TN, Johari P. Lack of association between *Chlamydia trachomatis* infection and cervical cancer--Taq Man realtime PCR assay findings. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;**13**:3701-4.
131. Zhu H, Shen Z, Luo H, et al. *Chlamydia Trachomatis* Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;**95**:e3077.
132. Tungsrihong N, Kasinpila C, Maneenin C, et al. Lack of significant effects of *Chlamydia trachomatis* infection on cervical cancer risk in a nested case-control study in North-East Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;**15**:1497-500.
133. Lenz JD, Dillard JP. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* and the Host Defense in Ascending Infections of Human Fallopian Tube. *Front Immunol.* 2018;**9**:2710.
134. de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer Res.* 2016;**6**:1371-83.
135. Tamarelle J, Thiebaut ACM, de Barbeyrac B, et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria*

- gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;**25**:35-47.
136. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. *Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis* and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;**97**:548-62p.
 137. Chernes TL, Wiesenfeld HC, Melan MA, et al. The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis*. 2006;**33**:747-52.
 138. Kojic EM. Human papillomavirus (HPV) and trichomonas: common, concerning, and challenging sexually transmitted infections. *Med Health R I*. 2012;**95**:255-7.
 139. Feng RM, M ZW, Smith JS, et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China. *J Clin Virol*. 2018;**99-100**:84-90.
 140. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther*. 2014;**36**:38-45.
 141. Thurman AR, Doncel GF. Innate immunity and inflammatory response to *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis: relationship to HIV acquisition. *Am J Reprod Immunol*. 2011;**65**:89-98.
 142. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;**231**:139-47.
 143. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;**89**:191-9.
 144. Zhao Y, Cao X, Zheng Y, et al. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. *J Med Virol*. 2012;**84**:1920-7.
 145. Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;**7**:1109-24.
 146. Gelber SE, Aguilar JL, Lewis KL, et al. Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the human-specific cytolysin from *Gardnerella vaginalis*. *J Bacteriol*. 2008;**190**:3896-903.
 147. Marconi C, Donders GG, Bellen G, et al. Sialidase activity in aerobic vaginitis is equal to levels during bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;**167**:205-9.
 148. Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. *Diagn Cytopathol*. 2015;**43**:780-5.
 149. Guo YL, You K, Qiao J, et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS*. 2012;**23**:581-4.
 150. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;**7**:e45201.
 151. Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infect Agent Cancer*. 2019;**14**:29.

152. Vetrano G, Pacchiarotti A, Lombardi G, et al. Correlation between squamous intraepithelial lesions (SILs) and bacterial vaginosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;**28**:310-2.
153. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J*. 2014;**13**:61.
154. Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;**10**:1275-80.
155. Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, et al. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients*. 2018;**10**:469.
156. Koshiyama M. The Effects of the Dietary and Nutrient Intake on Gynecologic Cancers. *Healthcare (Basel)*. 2019;**7**:88.
157. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;**138**:1732-40.
158. Mbulaiteye SM, Katabira ET, Wabinga H, et al. Spectrum of cancers among HIV-infected persons in Africa: the Uganda AIDS-Cancer Registry Match Study. *Int J Cancer*. 2006;**118**:985-90.
159. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer*. 2006;**6**:135.
160. Sissoko A, Teguate I, Djire M, et al. Lésions précancéreuses du col l'utérus chez les femmes VIH positives. *Congrès SAGO*. 2013;**5**:147.
161. Teguate I, Muwonge R, Traore CB, et al. Can visual cervical screening be sustained in routine health services? Experience from Mali, Africa. *BJOG*. 2012;**119**:220-6.
162. Teguate I, Traore Y, Mounkoro N, et al. Cervical cancer screening in Mali: eight years of experience and perspectives. *J SAGO*. 2008;**9**:16-21.
163. Lassissi MLA. Aspects épidémiologique et anatomo-pathologique des lésions précancéreuses du col utérin chez la femme vivant avec le VIH au Centre Hospitalier Départemental du Borgou. *U Parakou*. 2010.
164. Massad L, Keller M, Xie X, et al. Multitype Infections With Human Papillomavirus: Impact of Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Sex Transm Dis*. 2016;**43**:637-41.
165. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol*. 2003;**15**:382-8.
166. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;**97**:577-86.
167. Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS*. 2000;**14**:1775-84.
168. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*. 2003;**188**:128-36.

169. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol.* 1997;**89**:76-80.
170. Ancelle-Park R. Expanded European AIDS case definition. *Lancet.* 1993;**341**:441.
171. Coleman N, Birley HD, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol.* 1994;**102**:768-74.
172. Nicol AF, Fernandes AT, Grinsztejn B, et al. Distribution of immune cell subsets and cytokine-producing cells in the uterine cervix of human papillomavirus (HPV)-infected women: influence of HIV-1 coinfection. *Diagn Mol Pathol.* 2005;**14**:39-47.
173. Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, et al. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med.* 2007;**13**:857-61.
174. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;**370**:890-907.
175. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis.* 2007;**195**:1582-9.
176. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 2017;**9**.
177. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001;**285**:2995-3002.
178. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis.* 2002;**186**:462-9.
179. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA.* 2001;**286**:3106-14.
180. Rousseau MC, Villa LL, Costa MC, et al. Occurrence of cervical infection with multiple human papillomavirus types is associated with age and cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis.* 2003;**30**:581-7.
181. Hildesheim A, Wang SS. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res.* 2002;**89**:229-40.
182. Villa LL, Sichero L, Rahal P, et al. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol.* 2000;**81**:2959-68.
183. Arroyo SL, Basaras M, Arrese E, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype 18 variants in patients with clinical manifestations of HPV related infections in Bilbao, Spain. *Virol J.* 2012;**9**:258.
184. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;**103**:519-24.
185. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet.* 2002;**360**:228-9.
186. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet.* 2000;**355**:2189-93.

187. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*. 2000;**355**:2194-8.
188. Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 2003;**106**:396-403.
189. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. 2005;**32 Suppl 1**:S7-15.
190. Jacquin E, Guenat D, Riethmuller D, ., et al. Nouveaux biomarqueurs viraux des lésions du col de l'utérus associées aux Papillomavirus humains. *Virologie*. 2014;**18**:211-28.
191. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. *Rev Med Virol*. 2006;**16**:83-97.
192. Williams VM, Filippova M, Soto U, et al. HPV-DNA integration and carcinogenesis: putative roles for inflammation and oxidative stress. *Future Virol*. 2011;**6**:45-57.
193. Yu T, Ferber MJ, Cheung TH, et al. The role of viral integration in the development of cervical cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;**158**:27-34.
194. Montealegre JR, Peckham-Gregory EC, Marquez-Do D, et al. Racial/ethnic differences in HPV 16/18 genotypes and integration status among women with a history of cytological abnormalities. *Gynecol Oncol*. 2018;**148**:357-62.
195. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol*. 2004;**78**:11451-60.
196. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 2014.
197. Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;**25**:605-15.
198. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol*. 2004;**57**:68-72.
199. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;**393**:169-82.
200. Farghaly SA. *Uterine Cervical Cancer (ed)*. Springer; 2019.
201. McNamara M, Batur P, Walsh JME, et al. HPV Update: Vaccination, Screening, and Associated Disease. *J Gen Intern Med*. 2016;**31**:1360-6.
202. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;**30 Suppl 5**:F123-F38.
203. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;**372**:711-23.
204. Sabeena S, Bhat PV, Kamath V, et al. Global human papilloma virus vaccine implementation: An update. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;**44**:989-97.
205. Black E, Richmond R. Prevention of Cervical Cancer in Sub-Saharan Africa: The Advantages and Challenges of HPV Vaccination. *Vaccines*. 2018;**6**:61.
206. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013;**2**:35.
207. Tambouret RH. The evolution of the Papanicolaou smear. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;**56**:3-9.
208. Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, et al. Liquid-based cervical cytology. *Cancer*. 2003;**99**:263-71.

209. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol.* 2015;**123**:271-81.
210. Suba EJ, Murphy SK, Donnelly AD, et al. Systems analysis of real-world obstacles to successful cervical cancer prevention in developing countries. *Am J Public Health.* 2006;**96**:480-7.
211. Chumworathayi B, Eamratsameekool W, Kularbkaew C, et al. Visual inspection with acetic acid test qualities in a secondary setting. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;**34**:909-13.
212. Ghaemmaghami F, Behtash N, Modares Gilani M, et al. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;**14**:465-9.
213. Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;**58**:17-21.
214. Bradford L, Goodman A. Cervical cancer screening and prevention in low-resource settings. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;**56**:76-87.
215. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006;**24S3**:S3/71–7.
216. WHO. Prevention of cervical cancer through screening using visual inspection with acetic acid (VIA) and treatment with cryotherapy. A demonstration project in six African countries: Malawi, Madagascar, Nigeria, Uganda, the United Republic of Tanzania, and Zambia (2012). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75250/1/9789241503860_eng.pdf?ua=1 (Accessed February 1st, 2018).
217. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Chapter 8: Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine.* 2006;**24S3**:S3/71–S3/7.
218. Basu PS, Sankaranarayanan R, Mandal R, Mandal R, Roy C, et al. Visual inspection with acetic acid and cytology in the early detection of cervical neoplasia in Kolkata, India. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;**13**:626-32.
219. Holt HK, Zhang L, Zhao FH, et al. Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China. *Int J Cancer.* 2017;**140**:544-54.
220. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007;**370**:398-406.
221. Shastri SS, Mitra I, Mishra GA, et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. *J Natl Cancer Inst.* 2014;**106**:dju009.
222. Chao YS, Clark M, Carson E, et al. CADTH Optimal Use Reports. In: *HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: A Health Technology Assessment.* Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright (c) 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2019.
223. Zhao FH, Lin MJ, Chen F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China. *Lancet Oncol.* 2010;**11**:1160-71.

224. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess.* 2009;**13**:1-150.
225. Levin CE, Sellors J, Shi JF, et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer.* 2010;**127**:1404-11.
226. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N, et al. A long-term prospective study of type-specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;**20**:1398-409.
227. Hantz S, Alain S, Denis D. Diagnostic des infections à papillomavirus : état des lieux et perspectives. *MT Pédiatrie.* 2010;**13**:20-32.
228. Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, et al. A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol.* 1997;**35**:791-5.
229. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, et al. Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2000;**38**:357-61.
230. Ramírez-Fort MK, Khan F, Rady PL, et al. *Human Papillomavirus: Bench to Bedside.* Vol 45: Basel, Karger; 2014.
231. Kelly H, Mayaud P, Segondy M, et al. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening. *Sex Transm Infect.* 2017;**93**:S36-s45.
232. Einstein MH, Smith KM, Davis TE, et al. Clinical evaluation of the cartridge-based GeneXpert human papillomavirus assay in women referred for colposcopy. *J Clin Microbiol.* 2014;**52**:2089-95.
233. Asciutto KC, Henningsson AJ, Borgfeldt H, et al. Vaginal and Urine Self-sampling Compared to Cervical Sampling for HPV-testing with the Cobas 4800 HPV Test. *Anticancer Res.* 2017;**37**:4183-7.
234. Xu L, Oštrbenk A, Poljak M, et al. Assessment of the Roche Linear Array HPV Genotyping Test within the VALGENT framework. *J Clin Virol.* 2018;**98**:37-42.
235. Xu L, Padalko E, Oštrbenk A, et al. Clinical Evaluation of INNO-LiPA HPV Genotyping EXTRA II Assay Using the VALGENT Framework. *Int J Mol Sci.* 2018;**19**:2704.
236. Pista A, Verdasca N, Oliveira A. Clinical performance of the CLART human papillomavirus 2 assay compared with the hybrid capture 2 test. *J Med Virol.* 2011;**83**:272-6.
237. Cepheid. Accurately detect HPV infection. Help prevent cervical cancer. https://cepheidlegacy.com/administrator/components/com_productcatalog/library-files/770d8e49f737f37cfb9e2ea1c679e15e-4f743b84842632a8c7d85cd2f40311ef-Xpert-HPV-Brochure-CEIVD-3010-03.pdf. Accessed September 04, 2020.
238. Torres M, Fraile L, Echevarria J, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotyping: Automation and Application in Routine Laboratory Testing. *Open Virol J.* 2012;**6**:144-50.
239. Kraus I, Molden T, Holm R, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol.* 2006;**44**:1310-7.

240. Szarewski A, Ambroisine L, Cadman L, et al. Comparison of predictors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;**17**:3033-42.
241. Saeterdal I, Juvet LK, Natvig Norderhaug I. NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries. In: *HPV RNA Test for Cervical Cancer*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright (c)2008 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH). 2008.
242. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med.* 2008;**5**:e132.
243. Dutta T, Meyerson B, Agle J. African cervical cancer prevention and control plans: A scoping review. *J Cancer Policy.* 2018;**16**:73-81.
244. UNAIDS. *UNAIDS Guidance Note on HIV and Sex Work*. Geneva 2012.
245. Harcourt C, Donovan B. The many faces of sex work. *Sex Transm Infect.* 2005;**81**:201-6.
246. Scorgie F, Chersich MF, Ntaganira I, et al. Socio-demographic characteristics and behavioral risk factors of female sex workers in sub-saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav.* 2012;**16**:920-33.
247. Gysels M, Pool R, Nnalusiba B. Women who sell sex in a Ugandan trading town: life histories, survival strategies and risk. *Soc Sci Med.* 2002;**54**:179-92.
248. Soohoo M, Blas M, Byraiah G, et al. Cervical HPV Infection in Female Sex Workers: A Global Perspective. *Open AIDS J.* 2013;**7**:58-66.
249. Vorsters A, Cornelissen T, Leuridan E, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus and abnormal pap smears in female sex workers compared to the general population in Antwerp, Belgium. *BMC Public Health.* 2016;**16**:477.
250. Menon S, Broeck DV, Rossi R, et al. Associations Between Vaginal Infections and Potential High-risk and High-risk Human Papillomavirus Genotypes in Female Sex Workers in Western Kenya. *Clin Ther.* 2016;**38**:2567-77.
251. Adams AR, Nortey PA, Dorte BA, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence, Genotypes, and Associated Risk Factors among Female Sex Workers in Greater Accra, Ghana. *J Oncol.* 2019;**2019**:1-7.
252. Didelot-Rousseau MN, Nagot N, Costes-Martineau V, et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-1 infection in Burkina Faso. *Br J Cancer.* 2006;**95**:355-62.
253. Diop-Ndiaye H, Beiter K, Gheit T, et al. Human Papillomavirus infection in senegalese female sex workers. *Papillomavirus Res.* 2019;**7**:97-101.
254. Ferre VM, Ekouevi DK, Gbeasor-Komlanvi FA, et al. Prevalence of human papillomavirus, human immunodeficiency virus and other sexually transmitted infections among female sex workers in Togo: a national cross-sectional survey. *Clin Microbiol Infect.* 2019;**25**:1560.e1-e7.
255. Gonzalez C, Torres M, Canals J, et al. Higher incidence and persistence of high-risk human papillomavirus infection in female sex workers compared with women attending family planning. *Int J Infect Dis.* 2011;**15**:e688-94.
256. Menon S, van den Broeck D, Rossi R, et al. Multiple HPV infections in female sex workers in Western Kenya: implications for prophylactic vaccines within this sub population. *Infect Agent Cancer.* 2017;**12**:2.

257. Ouattara A, Yeo A, Blavo-Kouame EB, et al. Humans Papillomavirus (Hpv) Infections in Female Sex Workers in Cote D'ivoire. *AM J CANCER RES*. 2017;**1**:1-12.
258. Raji N, Sadeghizadeh M, Tafreshi KN, et al. Detection of human Papillomavirus 18 in cervical cancer samples using PCR-ELISA (DIAPOPS). *Iran J Microbiol*. 2011;**3**:177-82.
259. Gheit T, Billoud G, de Koning MN, et al. Development of a sensitive and specific multiplex PCR method combined with DNA microarray primer extension to detect Betapapillomavirus types. *J Clin Microbiol*. 2007;**45**:2537-44.
260. Smith JS, Van Damme K, Randrianjafisamindrakotroka N, et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia among female sex workers in Madagascar. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;**20**:1593-6.
261. Kakchapati S, Singh DR, Rawal BB, et al. Sexual risk behaviors, HIV, and syphilis among female sex workers in Nepal. *HIV AIDS (Auckl)*. 2017;**9**:9-18.
262. Sarkar K, Bhattacharya S, Bhattacharyya S, et al. Oncogenic human papilloma virus and cervical pre-cancerous lesions in brothel-based sex workers in India. *J Infect Public Health*. 2008;**1**:121-8.
263. Juárez-Figueroa LA, Wheeler CM, Uribe-Salas FJ, et al. Human papillomavirus: a highly prevalent sexually transmitted disease agent among female sex workers from Mexico City. *Sex Transm Dis*. 2001;**28**:125-30.
264. Shannon K, Goldenberg SM, Deering KN, et al. HIV infection among female sex workers in concentrated and high prevalence epidemics: why a structural determinants framework is needed. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;**9**:174-82.
265. Vielot N, Hudgens MG, Mugo N, et al. The Role of *Chlamydia trachomatis* in High-Risk Human Papillomavirus Persistence Among Female Sex Workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis*. 2015;**42**:305-11.
266. Myer L, Kuhn L, Stein ZA, et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms. *Lancet Infect Dis*. 2005;**5**:786-94.
267. Giguere K, Behanzin L, Guedou FA, et al. Biological Validation of Self-Reported Unprotected Sex and Comparison of Underreporting Over Two Different Recall Periods Among Female Sex Workers in Benin. *Open Forum Infect Dis*. 2019;**6**:ofz010.
268. McClelland RS, Lavreys L, Hassan WM, et al. Vaginal washing and increased risk of HIV-1 acquisition among African women: a 10-year prospective study. *AIDS*. 2006;**20**:269-73.
269. Ghys PD, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, et al. Effect of interventions to control sexually transmitted disease on the incidence of HIV infection in female sex workers. *AIDS*. 2001;**15**:1421-31.
270. Bui TC, Scheurer ME, Pham VTT, et al. Intravaginal practices and genital human papillomavirus infection among female sex workers in Cambodia. *J Med Virol*. 2018;**90**:1765-74.
271. Jia H, Wang X, Long Z, et al. Human papillomavirus infection and cervical dysplasia in female sex workers in Northeast China: an observational study. *BMC Public Health*. 2015;**15**:695.
272. Mak R, Van Renterghem L, Cuvelier C. Cervical smears and human papillomavirus typing in sex workers. *Sex Transm Infect*. 2004;**80**:118-20.

273. Ulrich AK. *Increased risk of HPV infection, but no increased risk of cervical dysplasia: HIV-negative commercial sex workers in Senegal*: School of Public Health, Department of Epidemiology, U Washington; 2013.
274. Okafor UO, Crutzen R, Aduak Y, et al. Behavioural interventions promoting condom use among female sex workers in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Afr J AIDS Res.* 2017;**16**:257-68.
275. Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014;**384**:2213-27.
276. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;**16**:1154-68.
277. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011;**105**:28-37.
278. Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on vaccination clinical trials for HPV-related disease. *Clin Ther.* 2014;**36**:8-16.
279. Brown B, Blas M, Cabral A, et al. Randomized trial of HPV4 vaccine assessing the response to HPV4 vaccine in two schedules among Peruvian female sex workers. *Vaccine.* 2012;**30**:2309-14.
280. Wadhera P, Evans JL, Stein E, et al. Human papillomavirus knowledge, vaccine acceptance, and vaccine series completion among female entertainment and sex workers in Phnom Penh, Cambodia: the Young Women's Health Study. *Int J STD AIDS.* 2015;**26**:893-902.
281. Vuylsteke B, Semde G, Auld AF, et al. Retention and risk factors for loss to follow-up of female and male sex workers on antiretroviral treatment in Ivory Coast: a retrospective cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;**68 Suppl 2**:S99-s106.
282. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005;**97**:425-32.
283. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;**92**:1500-10.
284. Joshi S, Kulkarni V, Darak T, et al. Cervical cancer screening and treatment of cervical intraepithelial neoplasia in female sex workers using "screen and treat" approach. *Int J Womens Health.* 2015;**7**:477-83.
285. Ilesanmi RE, Kehinde DR. Pattern of Utilization of Cervical Cancer Screening Services among Female Sex Workers in Some Selected Brothels in Abuja, Nigeria. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2018;**5**:415-20.
286. Ahmed SA, Sabitu K, Idris SH, et al. Knowledge, attitude and practice of cervical cancer screening among market women in Zaria, Nigeria. *Niger Med J.* 2013;**54**:316-9.

287. Lowndes CM, Alary M, Meda H, et al. Role of core and bridging groups in the transmission dynamics of HIV and STIs in Cotonou, Benin, West Africa. *Sex Transm Infect.* 2002;**78 Suppl 1**:i69-77.
288. Nnko S, Kuringe E, Nyato D, et al. Determinants of access to HIV testing and counselling services among female sex workers in sub-Saharan Africa: a systematic review. *BMC Public Health.* 2019;**19**:15.
289. Ngugi EN, Roth E, Mastin T, et al. Female sex workers in Africa: epidemiology overview, data gaps, ways forward. *SAHARA J.* 2012;**9**:148-53.
290. UNAIDS DATA. 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf. Accessed November 27, 2019.
291. Djomand G, Quaye S, Sullivan PS. HIV epidemic among key populations in west Africa. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;**9**:506-13.
292. Trout CH, Dembele O, Diakite D, et al. West African female sex workers in Mali: reduction in HIV prevalence and differences in risk profiles of sex workers of differing nationalities of origin. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;**68 Suppl 2**:S221-31.
293. Baral S, Beyrer C, Muessig K, et al. Burden of HIV among female sex workers in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;**12**:538-49.
294. Onyeneho NG. HIV/AIDS risk factors and economic empowerment needs of female sex workers in Enugu Urban, Nigeria. *Tanzan J Health Res.* 2009;**11**:126-35.
295. Tegang SP, Abdallah S, Emukule G, et al. Concurrent sexual and substance-use risk behaviours among female sex workers in Kenya's Coast Province: findings from a behavioural monitoring survey. *Sahara j.* 2010;**7**:10-6.
296. Blanchard JF, Aral SO. Emergent properties and structural patterns in sexually transmitted infection and HIV research. *Sex Transm Infect.* 2010;**86 Suppl 3**:iii4-9.
297. Tounkara FK, Diabate S, Guedou FA, et al. Violence, condom breakage, and HIV infection among female sex workers in Benin, West Africa. *Sex Transm Dis.* 2014;**41**:312-8.
298. Sirotin N, Strathdee SA, Lozada R, et al. Effects of government registration on unprotected sex amongst female sex workers in Tijuana; Mexico. *Int J Drug Policy.* 2010;**21**:466-70.
299. Erausquin JT, Reed E, Blankenship KM. Police-related experiences and HIV risk among female sex workers in Andhra Pradesh, India. *J Infect Dis.* 2011;**204 Suppl 5**:S1223-8.
300. Forbi JC, Entonu PE, Mwangi LO, et al. Estimates of human immunodeficiency virus incidence among female sex workers in north central Nigeria: implications for HIV clinical trials. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;**105**:655-60.
301. Ingabire R, Parker R, Nyombayire J, et al. Female sex workers in Kigali, Rwanda: a key population at risk of HIV, sexually transmitted infections, and unplanned pregnancy. *Int J STD AIDS.* 2019;**30**:557-68.
302. Vandenhoudt HM, Langat L, Menten J, et al. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female sex workers in Kisumu, Western Kenya, 1997 and 2008. *PLoS One.* 2013;**8**:e54953.
303. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS.* 2008;**22**:1493-501.

304. Rojanapithayakorn W. The 100 per cent condom use programme: a success story. *J Health Manag.* 2003;**5**:225-35.
305. Moore L, Chersich MF, Steen R, et al. Community empowerment and involvement of female sex workers in targeted sexual and reproductive health interventions in Africa: a systematic review. *Global Health.* 2014;**10**:47.
306. Chersich MF, Luchters S, Ntaganira I, et al. Priority interventions to reduce HIV transmission in sex work settings in sub-Saharan Africa and delivery of these services. *J Int AIDS Soc.* 2013;**16**:17980.
307. Behanzin L, Diabate S, Minani I, et al. Decline in the prevalence of HIV and sexually transmitted infections among female sex workers in Benin over 15 years of targeted interventions. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;**63**:126-34.
308. Ngugi EN, Roth E, Mastin T, et al. Female sex workers in Africa: epidemiology overview, data gaps, ways forward. *SAHARA J* 2012;**9**:148-53.
309. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;**395**:591-603.
310. Medley A, Kennedy C, O'Reilly K, et al. Effectiveness of peer education interventions for HIV prevention in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Educ Prev.* 2009;**21**:181-206.
311. Campbell C, Mzaidume Z. Grassroots participation, peer education, and HIV prevention by sex workers in South Africa. *Am J Public Health.* 2001;**91**:1978-86.
312. WHO. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals Geneva: 2007 WHO/IVB/07/05.
313. Fontana C, Favaro M, Cicchetti O, et al. Performance of strand displacement amplification assay in the detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Jpn J Infect Dis.* 2005;**58**:283-8.
314. Abbott RealTime CT/NG[package insert]. Des Plaines, IL: Abbott Molecular; 2007.
315. Sato NS. Laboratory Diagnosis of Syphilis, Syphilis - Recognition, Description and Diagnosis. Available from: <http://www.intechopen.com/books/syphilis-recognition-description-and-diagnosis/laboratorial-diagnosis-of-syphilis>. 2011.
316. Castle PE, Sadorra M, Garcia F, et al. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. *J Clin Microbiol.* 2006;**44**:3915-7.
317. Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, et al. Comparison of linear array and line blot assay for detection of human papillomavirus and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Clin Microbiol.* 2008;**46**:109-17.
318. Coutlee F, Rouleau D, Ghattas G, et al. Confirmatory real-time PCR assay for human papillomavirus (HPV) type 52 infection in anogenital specimens screened for HPV infection with the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2007;**45**:3821-3.
319. Fact sheet – world AIDS day. 2019. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. Accessed November 27, 2019.
320. Zetola NM, Bernstein KT, Wong E, et al. Exploring the relationship between sexually transmitted diseases and HIV acquisition by using different study designs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;**50**:546-51.

321. Population data net. <https://www.populationdata.net/pays/mali/>. Published 2019. Accessed.
322. Cellule de Planification et de Statistique du Ministère de la Santé (CPS/MS), Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique (DNSI) et ORC Macro. 2002. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2001. Calverton, Maryland, USA : CPS/MS, DNSI et ORC Macro. <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR134/FR134-ML01.pdf>. Accessed October 31, 2019.
323. Cellule de Planification et de Statistique (CPS/SSDSPF), Institut National de la Statistique (INSTAT/MPATP), INFO-STAT et ICF International, 2014. Enquête Démographique et de Santé au Mali 2012-2013. Rockville, Maryland, USA : CPS, INSTAT, INFO-STAT et ICF International. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR286/FR286.pdf>. Accessed October 31, 2019.
324. *Cellules sectorielles de lutte contre le VIH au Mali. Rapport final: Enquête intégrée sur la prévalence et les comportements en matière d'IST/VIH 2010.*
325. Guedou FA, Van Damme L, Deese J, et al. Intermediate vaginal flora and bacterial vaginosis are associated with the same factors: findings from an exploratory analysis among female sex workers in Africa and India. *Sex Transm Infect.* 2014;**90**:161-4.
326. Gaydos CA, Cartwright CP, Colaninno P, et al. Performance of the Abbott RealTime CT/NG for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol.* 2010;**48**:3236-43.
327. Hladik W, Baughman AL, Serwadda D, et al. Burden and characteristics of HIV infection among female sex workers in Kampala, Uganda - a respondent-driven sampling survey. *BMC Public Health.* 2017;**17**:565.
328. Sobela F, Pepin J, Gbeleou S, et al. A tale of two countries: HIV among core groups in Togo. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;**51**:216-23.
329. Adu-Oppong A, Grimes RM, Ross MW, et al. Social and behavioral determinants of consistent condom use among female commercial sex workers in Ghana. *AIDS Educ Prev.* 2007;**19**:160-72.
330. McClelland RS, Hassan WM, Lavreys L, et al. HIV-1 acquisition and disease progression are associated with decreased high-risk sexual behaviour among Kenyan female sex workers. *AIDS.* 2006;**20**:1969-73.
331. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS.* 1993;**7**:95-102.
332. Miller CJ, Shattock RJ. Target cells in vaginal HIV transmission. *Microbes Infect.* 2003;**5**:59-67.
333. Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;**291**:2555-62.
334. Jung M. Risk factors of sexually transmitted infections among female sex workers in Republic of Korea. *Infect Dis Poverty.* 2019;**8**:6.
335. Cristillo AD, Bristow CC, Peeling R, et al. Point-of-Care Sexually Transmitted Infection Diagnostics: Proceedings of the STAR Sexually Transmitted Infection-Clinical Trial Group Programmatic Meeting. *Sex Transm Dis.* 2017;**44**:211-8.

336. McClarty LA, Bhattacharjee P, Isac S, et al. Key Programme Science lessons from an HIV prevention 'Learning Site' for sex workers in Mombasa, Kenya. *Sex Transm Infect.* 2018;**94**:346-52.
337. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>.. Published 2018. Accessed November 16th, 2019.
338. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2020;**127**:207-23.
339. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ.* 2001;**79**:954-62.
340. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006;**24 Suppl 3**:S3/26-34.
341. Tracy JK, Traore CB, Bakarou K, et al. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection in unscreened Malian women. *Trop Med Int Health.* 2011;**16**:1432-8.
342. Tounkara FK, Tégoué I, Guédou F, et al. Prevalence and Factors Associated with HIV and Sexually Transmitted Infections among Female Sex Workers in Bamako, Mali. *Sex Transm Dis.* 2020;**47**:679-85.
343. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMY primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;**44**:1998-2006.
344. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Jr., et al. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med.* 2000;**19**:1059-79.
345. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS.* 2006;**20**:2337-44.
346. Pitpitan EV, Kalichman SC, Eaton LA, et al. HIV/STI risk among venue-based female sex workers across the globe: a look back and the way forward. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013;**10**:65-78.
347. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001;**184**:682-90.
348. Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, et al. Increased risk of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions and invasive cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infections. *J Infect Dis.* 2003;**188**:555-63.
349. Wentzensen N, Rodriguez AC, Viscidi R, et al. A competitive serological assay shows naturally acquired immunity to human papillomavirus infections in the Guanacaste Natural History Study. *J Infect Dis.* 2011;**204**:94-102.
350. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;**55**:244-65.
351. Trottier H, Mahmud S, Prado JC, et al. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis.* 2008;**197**:1436-47.

352. Wang SS, Schiffman M, Herrero R, et al. Determinants of human papillomavirus 16 serological conversion and persistence in a population-based cohort of 10 000 women in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2004;**91**:1269-74.
353. Tounkara FK, Koné A, Traoré S, et al. Human Papillomavirus Infection Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors in Female Sex Workers in Bamako, Mali. The 33rd International Papillomavirus Conference & Basic Science, Clinical and Public Health Workshops 2020; Barcelona.
354. Tounkara FK, Tégoué I, Guédou F, et al. Epidemiology of abnormal cervical cytology in female sex workers in Mali, west africa. *Sex Transm Infect*. 2019;**95**:A309.
355. Guédou F, Béhanzin L, Goma-Matsétsé E, et al. Prevalence and type-specific distribution of oncogenic human papillomavirus among female sex workers in cotonou, west africa. *Sex Transm Infect*. 2019;**95**:A313.
356. Sweet K, Bosire C, Sanusi B, et al. Prevalence, incidence, and distribution of human papillomavirus types in female sex workers in Kenya. *Int J STD AIDS*. 2020;**31**:109-18.
357. Wheeler BS, Rositch AF, Poole C, et al. Patterns of incident genital human papillomavirus infection in women: A literature review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2019;**30**:1246-56.
358. Couture MC, Sansothy N, Sapphon V, et al. Young women engaged in sex work in Phnom Penh, Cambodia, have high incidence of HIV and sexually transmitted infections, and amphetamine-type stimulant use: new challenges to HIV prevention and risk. *Sex Transm Dis*. 2011;**38**:33-9.
359. Busza J, Mtetwa S, Chirawu P, et al. Triple jeopardy: adolescent experiences of sex work and migration in Zimbabwe. *Health Place*. 2014;**28**:85-91.
360. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;**133**:1271-85.
361. Syrjänen K. Mechanisms and predictors of high-risk human papillomavirus (HPV) clearance in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;**28**:337-51.
362. Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;**160**:151-6.
363. Syrjanen K, Kulmala SM, Shabalova I, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;**29**:114-22.
364. Thorsteinsson K, Ladelund S, Storgaard M, et al. Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark - the SHADE. *BMC Infect Dis*. 2019;**19**:740.
365. Scott ME, Shvetsov YB, Thompson PJ, et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int J Cancer*. 2013;**133**:1187-96.
366. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 2012;**30 Suppl 5**:168-74.
367. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2001;**357**:1149-53.

368. Althaus C, Low N. P1-S5.02 Towards more robust estimates of the per sex act transmission probability of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect*. 2011;**87**:A175.
369. Cheng A, Qian Q, Kirby JE. Evaluation of the Abbott RealTime CT/NG assay in comparison to the Roche Cobas Amplicor CT/NG assay. *J Clin Microbiol*. 2011;**49**:1294-300.
370. Mwatelah R, McKinnon LR, Baxter C, et al. Mechanisms of sexually transmitted infection-induced inflammation in women: implications for HIV risk. *J Int AIDS Soc*. 2019;**22 Suppl 6**:e25346.
371. Sarkar K, Bal B, Mukherjee R, et al. Young age is a risk factor for HIV among female sex workers--an experience from India. *J Infect*. 2006;**53**:255-9.
372. Nguyen AT, Nguyen TH, Pham KC, et al. Intravenous drug use among street-based sex workers: a high-risk behavior for HIV transmission. *Sex Transm Dis*. 2004;**31**:15-9.
373. Birdthistle I, Tanton C, Tomita A, et al. Recent levels and trends in HIV incidence rates among adolescent girls and young women in ten high-prevalence African countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;**7**:e1521-e40.
374. Krishnan S, Dunbar MS, Minnis AM, et al. Poverty, gender inequities, and women's risk of human immunodeficiency virus/AIDS. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;**1136**:101-10.
375. Edna Omar V, Orvalho A, Nalia I, et al. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among young women and men in Maputo city, Mozambique. *BMJ Open*. 2017;**7**:e015653.
376. Dartell M, Rasch V, Kahesa C, et al. 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;**39**:201-8.
377. Mutombo AB, Benoy I, Tozin R, et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotypes Among Women in Kinshasa, The Democratic Republic of the Congo. *J Glob Oncol*. 2019;**5**:1-9.
378. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Nigeria. Summary Report 17 June 2019. [October, 29th 2019]. 2019.
379. Ranebennur V, Gaikwad S, Ramesh S, et al. Addressing vulnerabilities of female sex workers in an HIV prevention intervention in Mumbai and Thane: experiences from the Aastha project. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014;**6**:9-18.
380. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, et al. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;**16**:709-15.
381. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;**85**:958-64.
382. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*. 2000;**92**:464-74.
383. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;**15**:1274-80.

Annexes

Annexe 1: Classification Bethesda

Tableau 7-1 : Classification du système Bethesda 2014

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014	
Négative pour lésion intraépithéliale ou cancer	
Quand il n'y a aucune preuve de cellule néoplasique, indiquez-le dans la catégorisation générale ci-dessus et / ou dans la section Interprétation / résultats du rapport - qu'il y ait ou non des organismes ou d'autres résultats non néoplasiques	
Aucune néoplasie trouvée (facultatif de signaler; liste non exhaustive)	
- Pas de modification néoplasique cellulaire - Métaplasie malpighienne - Modification kératosique - Métaplasie tubaire - Atrophie - Modification associée à la grossesse - Modifications cellulaires réactives associées à : - Inflammation (y compris réparation typique) - Lymphocytaire (folliculaire) cervicite - Radiation - Contraceptif dispositif intra-utérin - État de cellules glandulaires post hystérectomie	
Organismes	
<i>Trichomonas vaginalis</i> - Les organismes fongiques morphologiquement compatibles avec <i>Candida spp.</i> - Modification de flore évoquant la vaginose bactérienne - Les bactéries morphologiquement compatibles avec <i>Actinomyce spp.</i> - Modifications cellulaires compatibles avec le virus de l'herpès simplex - Modifications cellulaires compatibles les cytomégalovirus	
Autres	
Cellules endométriales (chez les femmes de 45 ans et plus), (spécifier si « négative pour lésion intraépithéliale malpighienne)	
Anomalies de cellules épithéliales malpighiennes	
- Cellules atypiques malpighiennes : - de signification indéterminée (ASC - US) - Ne permet pas d'exclure une LIEHG (ASC - H) - Lésion intraépithéliale de bas grade (LIEBG), comprend : - HPV / dysplasie légère / CIN 1 - Lésion intraépithéliale de haut grade (LIEHG), comprend : - Dysplasie modéré et dysplasie sévère, carcinome in situ; CIN 2 et CIN 3	

Interprétation des frottis cytologiques selon Bethesda 2014	
	○ avec caractéristiques suspectes d'invasion (si l'invasion est suspectée)
	• Carcinome épidermoïde
Cellules glandulaires	
	• Atypiques
	○ Cellules endocervicales (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
	○ Cellules glandulaires (non spécifié ailleurs ou spécifier en commentaire)
	• Atypiques
	○ cellules endocervicales, en faveur les néoplasies
	○ cellules glandulaires, en faveur les néoplasie
	• Adénocarcinome endocervical in situ
	○ Endocervical
	○ Endométrial
	○ Extra-utérine
	○ non spécifié par ailleurs (NOS)
Autres néoplasmes malignes (préciser)	

Traduit à partir des travaux de Nayar R et al. ²⁰⁹

Annexe 2 : Stratégie de recherche pour la revue de la littérature sur le VPH chez les travailleuses du sexe

Tableau 7-2 : Stratégie de recherche pour la revue de la littérature.

Domaine	Termes de recherche
Human Papillomavirus	(Papillomaviridae [Mesh] OR Papillomavirus Vaccines[Mesh] OR alphapapilloma*[tiab] OR betapapilloma*[tiab] OR gammapapilloma*[tiab] OR mupapilloma*[tiab] OR papilloma*[tiab] OR HPV*[tiab])
	AND
Screening	("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Vaginal Smears"[Mesh] OR "Papanicolaou Test"[Mesh] OR "screening"[tiab] OR "pap test"[tiab] OR "Papanicolaou Test"[tiab] OR "pap smear"[tiab] OR "self- sampling"[tiab] OR "self-collection"[tiab])
	AND
Cervical cancer or lesion	(Cervical[tiab] OR cervix[tiab] OR uter*[tiab]) AND (HSIL*[tiab] OR high grade squamous intraepithelial[tiab] OR LSIL*[tiab] OR "Low-grade Squamous Intra-epithelial Lesion"[tiab] OR cancer*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumoral*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR tumour*[tiab] OR dysplasia*[tiab] OR dysplastic[tiab] OR carcino*[tiab] OR adenosquam*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab]) OR (Uterine Cervical Dysplasia [Mesh] OR Uterine Cervical Neoplasms [Mesh] "Cervical Intraepithelial Neoplasia" [Mesh])
	AND
Region	"sub-saharan africa"[tiab] OR africa[all fields] OR southern africa[all fields] OR west africa[all fields] OR western africa[all fields] OR central africa[all fields] OR west african[all fields] OR east african[all fields] OR south african[tiab] OR central african[tiab] OR Cameroon[all fields] OR Central African Republic[all fields] OR Chad[all fields] OR Congo[all fields] OR Democratic Republic of the Congo[all fields] OR Equatorial Guinea[all fields] OR Gabon[all fields] OR Burundi[all fields] OR Djibouti[all fields] OR Eritrea[all fields] OR Ethiopia[all fields] OR Kenya[all fields] OR Rwanda[all fields] OR Somalia[all fields] OR Sudan[all fields] OR Tanzania[all fields] OR Uganda[all fields] OR Angola[all fields] OR Botswana[all fields] OR Lesotho[all fields] OR Malawi[all fields] OR Mozambique[all fields] OR Namibia[all fields] OR South Africa[all fields] OR Swaziland[all fields] OR Zambia[all fields] OR Zimbabwe[all fields] OR Benin[all fields] OR Burkina Faso[all fields] OR Cape Verde[all fields] OR Cote d'Ivoire[all fields] OR "ivory coast"[all fields] OR Gambia[all fields] OR Ghana[all fields] OR Guinea[all fields] OR Guinea-Bissau[all

Domaine	Termes de recherche
	fields] OR Liberia[all fields] OR Mali[all fields] OR Mauritania[all fields] OR Niger[all fields] OR Nigeria[all fields] OR Senegal[all fields] OR Sierra Leone[all fields] OR Togo[all fields]
AND	
Female sex workers	“female sex workers” [tiab] OR “Sex Workers” [Mesh] OR “Commercial Sex Workers”[tiab] OR (“Female”[Mesh] AND “Sex Workers”[Mesh]) OR prostitu*[TIAB]

Note : nous avons également élaboré des stratégies de recherche pour les banques de données suivantes : « African Index Medicus » ; « Dissertations and Theses Full Text (ProQuest) » ; « Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley) » et « Embase (Elsevier) ». La stratégie a été développée à partir de celle rapportée dans l'article de Ogembo RK *et al.*⁵³

Prendre note, les questionnaires utilisés aux visites de 6 mois et 12 mois sont similaires au présent questionnaire.

[][][][]

--	--	--	--	--

|_L_|_P_|_C_|_|_|_|_|

recrutement	V	P	H			
-------------------	---	---	---	--	--	--

clinique.....| | | | |

Si non, ne pas administrer le questionnaire

A10 Questionnaire contrôlé par le coordonnateur de l'étude : Oui= 1 ; Non = 2

SECTION 1: CARACTERISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

No.	Questions et filtres	Réponses - Codes	Passer à
CONSIGNES 1 - Chaque colonne correspond à une rubrique et l'attitude à avoir est la suivante : 1.1 – Colonne Questions et filtres : Elle contient les questions à poser aux enquêtées. Lire attentivement la question et la poser dans les termes recommandés. Les phrases en italique sont des indications à suivre. Par ailleurs les questions filtres vous indiquent des cheminements à suivre obligatoirement après s'être référé à des questions précédentes. 1.2 – Colonne Réponses – Codes : Il s'agit ici d'enregistrer la réponse de l'enquêtée sans chercher à l'interpréter. Encercler les chiffres ou lettres qui correspondent à la réponse ou inscrire les réponses dans les cases correspondantes. 1.3 – « Passer à » est une instruction qui invite à passer directement à la question indiquée lorsque les conditions sont remplies.			
Q01	Quelle est votre date de naissance (mois et année) ? <i>ENQUÊTEUR, si l'enquêtée connaît sa date exacte de naissance notez-la, si non encercler le code correspondant pour le mois ou l'année.</i> <i>Ou</i> Quel âge avez-vous actuellement ? <i>ENQUÊTEUR, insister pour avoir l'âge, puis comparez et corrigez si besoin en fonction de la date de naissance. Dans tous les cas, estimez la meilleure réponse.</i>	Mois Année Ne connaît pas le mois 88 Non-réponse 99 Ne connaît pas l'année 88 88 Non-réponse 99 99 Age en années révolues	
Q01A			
Q02	Quelle est votre nationalité ? <i>ENQUÊTEUR, encercler une seule réponse.</i>	Malienne = 1 Ghanéenne = 2 Togolaise = 3 Nigériane = 4 Autre, préciser = 5 _____ Non-réponse = 9	
Q03	Quelle est votre religion ?	Traditionnelle = 1 Catholique = 2 Protestante méthodiste = 3	

	ENQUÊTEUR, encercler une seule réponse.	Autre chrétienne = 4 Musulmane = 5 Pas de religion = 6 Autre (à préciser) = 7	☐	
Q04	Quel est le plus haut niveau d'études que vous avez atteint: primaire, secondaire, supérieur ? ENQUÊTEUR, encercler une seule réponse.	Non scolarisée = 0 Primaire (1 ^e – 9 ^e) = 1 Secondaire (après DEF) = 2 Ecole (coranique)= 3 Supérieur (après BAC) = 4	☐	
Q05	Quelle est votre situation matrimoniale ? ENQUÊTEUR : Ne suggérez pas de réponses, inscrivez 1 dans les cases chaque fois qu'une réponse est citée et 0 dans les autres cas. .	a) Mariée b) Concubinage c) Divorcée, Séparée d) Veuve e) Célibataire f) Non -réponse	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Si ni a) ni b) passer à Q07
Q06	Vivez-vous actuellement avec votre époux ou avec votre concubin?	Oui 1 Non 2	☐	
Q07	Combien d'enfants (biologiques) avez-vous ?	Nombre d'enfants		
Q08	En ce moment, combien de personnes (enfants, parents, ou autres) sont à votre charge ?	Nombre de personnes à charge		
Q09	Habituellement, à quelle fréquence buvez-vous des boissons alcoolisées (y compris la bière et les boissons alcoolisées locales) ? Diriez-vous que c'est..... ? (enquêteur : lire les modalités et encercler une seule réponse).	Tous les jours.....1 Plusieurs fois par semaine2 Une fois par semaine.....3 Moins d'une fois par semaine..4 A l'occasion5 Jamais6 Non-réponse9	☐	
Q10	Fumez-vous la cigarette ou d'autres formes de tabac ?	Jamais1	☐	

		Rarement (moins d'une fois par semaine).....2 Moyennement (5 à 10 cigarettes par semaine).....3 Tous les jours, mais moins de 10 cigarettes par jour..... 4 Beaucoup (10 cigarettes et plus par jour)..... .5 Non -réponse9		
Q11	Certaines personnes ont déjà essayé certaines drogues (Canabis (juin) ou Marijuana, cocaïne prise par le nez ou fumée (craque), comprimés d'amphétamine ou de produits opiacés, etc). Avez-vous essayé l'une de ces drogues ? Si oui, à quelle fréquence Si non encrercler jamais.	Jamais1 Rarement (moins d'une fois par semaine)2 Moyennement (5 fois par semaine) 3 Beaucoup (tous les jours)...4 Non -réponse9	☐	
Q12	Certaines personnes s'injectent de la drogue dans le sang (comme la cocaïne, l'héroïne, amphétamine, etc.). En avez-vous déjà essayé ? Si oui, à quelle fréquence ? Si non encrercler jamais.	Jamais1 Rarement (moins d'une fois par semaine)..... 2 Moyennement (5 fois par semaine) 3 Beaucoup (tous les jours)...4 Non -réponse9	☐	

SECTION 2 : TRAVAIL DU SEXE ET AUTRES OCCUPATIONS

No.	Questions et filtres	Réponses - Codes	Pas ser à
Q13	À quel âge avez-vous eu votre premier rapport sexuel?	Age en années Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99	
Q14	Quel âge aviez-vous la première fois que vous avez eu votre premier rapport sexuel payant	Age en années Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99	
Q15	Quel est votre principal lieu de travail <i>*Si autre(s), préciser</i>	Maison close.....1 Domicile..... 2 Bars 3 Hotels..... 4 Rue5 Boite de nuit.....6 Autre (s)7	
Q16	Depuis quand pratiquez-vous le travail du sexe ?	<i>A convertir en mois</i>	
Q17	Depuis combien de temps faites-vous ce métier dans votre actuel lieu de travail ?	Années / / / Mois / / / Semaine / / /	
Q18	Que faites-vous d'autres que le travail du sexe pour gagner de l'argent ? <i>ENQUÊTEUR : Ne suggérez pas de réponses, inscrivez 1 dans les cases chaque fois qu'une réponse est citée.</i> Plusieurs réponses sont possibles	a) Petit commerce au marché b) Travail au bar/buvette c) Travail au restaurant d) Travail au bar/dancing e) Travail hôtel/motel/auberge f) Travail maison passe/close g) Fait des tresses/coiffures h) Vend boisson à la maison i) Domestique j) Autre (préciser) _____ _____	

SECTION 3 : ACTIVITÉS SEXUELLES, NOMBRE, TYPES DE PARTENAIRES ET UTILISATION DU CONDOM

No.	Questions et filtres	Réponses & Codes	Passer à
Q24	Quel âge aviez-vous quand vous avez utilisé le condom pour la première fois ?	/ __ / __ / Ne sait pas 88	
Q25	Lors de votre dernière semaine de travail Combien de partenaires sexuels avez –vous eu?	/ __ / __ /	
Q26	De tous les différents partenaires que vous avez eus au cours des <u>7 derniers jours de travail</u> (dernière semaine) combien d’entre eux étaient des clients payants ? <i>[Personnes qui vous ont donné de l’argent ou des biens pour avoir des rapports sexuels].</i>	Nombre de clients payants Beaucoup, ne peut compter = 888 Non-réponse = 999	[][]]
Q27	De tous les différents partenaires que vous avez eus au cours des 7 derniers jours (dernière semaine) combien d’entre eux étaient des partenaires non payants ? <i>[Personnes avec qui vous avez eu des rapports sexuels sans qu’ils donnent de l’argent ou des biens (époux, copain, ami, etc.)].</i>	Nombre partenaires non payants Beaucoup, ne peut compter = 88 Non-réponse = 99	[][]
Q28	Avez-vous un petit ami actuellement (partenaire sexuel régulier non payant, lien affectif) ?	Oui = 1 Non = 2 Non-réponse = 9	[] Si non ➔ Q32

Q29	Pensez un peu à votre ou vos petit(s) ami(s) (non payant). Combien de fois avez-vous eu des rapports sexuels avec cette personne au cours des 7 derniers jours ?	Nombre de fois Beaucoup, ne peut compter = 88 Non-réponse = 99		
Q30	Combien de fois le condom a-t-il été utilisé au cours de ces rapports sexuels (petit (s) ami (s))?	Nombre de fois le condom utilisé Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99		
Q31	Lors de votre dernier rapport sexuel avec votre petit ami avez- vous utilisé le condom ?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9		
Q31A	Avez-vous d'autres partenaires sexuels non payants (à part votre petit ami/mari) ?	Oui = 1 Non = 2 Non-réponse=9		Si 2 ou 9 passer à Q34
Q32	Lors de votre dernier rapport sexuel avec un partenaire non payant autre que votre petit ami, avez-vous utilisé le condom ?	Oui = 1 Non = 2 Pas d'autres partenaires non payants=3 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9		Si 3 passer à Q34
Q33	En général, à quelle fréquence le condom a-t-il été utilisé avec <u>vos autres partenaires non payants</u> au cours des 7 derniers jours ? <i>ENQUÊTEUR, encercler une seule réponse et inscrire le numéro dans la case.</i>	Jamais (0/5) = 1 Rarement (1/5) = 2 À l'occasion (2/5) = 3 Souvent (3/5) = 4 Très souvent (4/5) = 5 Toujours (5/5) = 6 Pas eu de relations durant la période = 7 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9		
Q34	Pendant <u>votre dernier jour de travail</u>, combien de clients avez-vous eus ?	Nombre de clients Beaucoup, ne peut compter = 88 Non-réponse = 99		

Q35	Combien de ces clients étaient nouveaux ?	Ne sait pas 88	/___/___ /___/___ (Nombre)	
Q36	Lors de votre dernier jour de travail, avec combien de clients avez-vous utilisé le condom ?	Ne sait pas 88	/___/___ /___/___ (Nombre)	
Q37	Lors de votre dernière semaine de travail, combien de clients avez-vous eus ?	Ne sait pas 88	/___/___ /___/___ (Nombre)	
Q38	En général, à quelle fréquence le condom a-t-il été utilisé avec vos clients au cours des 7 derniers jours de travail? <i>ENQUÊTEUR, encercler une seule réponse.</i>	Jamais (0/5) = 1 Rarement (1/5) = 2 À l'occasion (2/5) = 3 Souvent (3/5) = 4 Très souvent (4/5) = 5 Toujours (5/5) = 6 Pas eu de relations durant la période = 7 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9	[]	
Q39	Lors de votre rapport sexuel avec votre dernier client, avez-vous utilisé un condom ?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9	[]	
	Filtre : voir Q24 ou Q30 à Q33 ou Q36 ou Q38 ou Q39 déjà utilisé le condom, [] continuez à Q40↓	N'a jamais utilisé le condom []		→ Q42
Q40	Lorsque vous utilisez un condom, utilisez-vous-en même temps un produit pour le rendre glissant, pour atténuer son frottement ou pour faciliter son fonctionnement ?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9	[]	→Q41 →Q41 →Q41

Q40A	Si oui, quel type de produit utilisez-vous ? <i>Enquêteur : Énumérer au besoin les produits ; inscrivez 1 dans les cases chaque fois qu'une réponse est citée</i> <i>Demander s'il y a d'autres produits utilisés en même temps avec le condom comme lubrifiant, qui ne sont pas encore cités</i> <i>Plusieurs réponses sont possibles</i> <i>Enquêteur : Ne suggérez pas de réponses, inscrivez 1 dans les cases chaque fois qu'une réponse est citée et 0 dans les autres cas</i>	a) Vaseline b) Glycérine c) Miel d) Beurre de Karité e) Gel f) Autres produits comme lubrifiant (à préciser) Autre 1 _____ — Autre 2 _____ — Autre 3 _____ — j) Autre (préciser) _____ _____ _____ Ne sait pas 8 Non-réponse 9	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Q41	Au cours de la dernière semaine (<u>7 derniers jours</u>) de travail, combien de condoms avez-vous utilisés ?	Nombre Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99		
Q41A	Combien de ces condoms se sont enlevés ?	Nombre Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99		
Q41B	Combien de ces condoms se sont déchirés ?	Nombre Ne sait pas = 88 Non-réponse = 99		
Q42	<i>De nos jours, les manières de faire les rapports sexuels sont diverses et il est de plus en plus courant, de trouver le plaisir en faisant les rapports sexuels anaux (introduction du pénis de votre partenaire dans votre anus) ou oraux (introduction du pénis de</i>	<i>Jamais (aucun des 2) = 0</i> <i>Oui mais anaux seulement = 1</i> <i>Oui mais oraux seulement = 2</i> <i>Oui les deux = 3</i>		Si Q42=0 → Q43

	<i> votre partenaire dans votre bouche).</i> <i> Vous arrive-t-il d'avoir des rapports sexuels anaux ou oraux avec vos partenaires sexuels?</i>			
Q42A	<i> Si oui pour rapports sexuels anaux,</i> Quand avez-vous eu des relations anales pour la dernière fois ? (Concerne Q42=1 ou Q42=3)	Plus d'un an =1 Moins de 1 an, mais plus de 1 mois =2 Moins de 1 mois et plus de 7 jours =3 Moins d'une semaine (7jours) =4		<i> Si plus d'un an → Q42C</i>
Q42B	ENQUÊTEUR, Si Q42A= « moins d'un an » Combien de relations anales avez-vous eues au cours de la dernière année? Encerchez le numéro de la réponse et Inscrivez-le dans la case ci-contre	1) De 1 à 5 = 1 2) De 6 à 9 = 2 3) De 10 à 49 = 3 4) 50 et plus = 4		
Q42C	Avec quel type de partenaire avez-vous souvent des rapports sexuels anaux?	Client = 1 Partenaire régulier non payant (Petit ami) = 2 Autre partenaire sexuel non payant = 3 (préciser) _____ _____ Tout type de partenaire sexuel= 4		
Q42D	A quelle fréquence utilisez-vous le condom pour les rapports sexuels anaux?	N'en utilise pas du tout=1 Rarement =2 Souvent=3 Toujours =4		
Q42E	<i> Si oui pour rapports sexuels oraux</i> Quand avez-vous eu des rapports sexuels oraux pour la dernière fois ?	Plus d'un an = 1 Moins de 1 an, mais plus de 1 mois =2 Moins de 1 mois et plus de 7 jours =3		<i> Si plus d'un an → Q42G</i>

	(concerne Q42 > 0 ou Q42=2)	Moins d'une semaine (7jours)= 4		
Q42F	Au cours de la dernière année, combien de rapports sexuels oraux avez-vous eus ?	De 1 à 5 = 1 De 6 à 9 = 2 De 10 à 49 = 3 50 et plus = 4		
Q42G	Avec quel type de partenaire avez-vous souvent ces rapports sexuels oraux?	Client = 1 Partenaire régulier non payant (petit ami) = 2 Autre partenaire sexuel non payant=3 (à préciser) _____ _____ Tout type de partenaire sexuel=4		
Q43	Au total combien de relations sexuelles (vaginales, anales, orales) avez-vous eu la semaine dernière de travail (7 derniers jours)	Nombre total de relations sexuelles		
Q43A	Parmi celles-ci ;			
Q43B	Combien d'entre elles étaient des relations vaginales ?	Nombre de relations vaginales		
Q43C	Combien d'entre elles étaient des relations Anales ?	Nombre de relations anales		
	Combien d'entre elles étaient des relations orales ?	Nombre de relations orales		
	<i>Enquêteur : Vérifier que la somme de Q43A, Q43B et Q43C n'est pas inférieure à Q43</i>			

SECTION 4 : PRATIQUES INTRAVAGINALES ET SANTE MENSTRUELLE

No	Questions et filtres	Réponses et codes	Passer à
Q44	Pratiquez-vous la douche (toilette) vaginale ?	Oui 1 Non 2 Sans réponse 9	☐ <i>Si Q44=2 ou 9 → Q45</i>
Q44 A	Si oui en quelles circonstances ?	A chaque bain Avant et après rapports sexuels Pendant la menstruation Lorsque j'ai des pertes blanches abondantes Autres (préciser)..... ...	☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Q44 B	Si oui à quelle fréquence la pratiquez-vous ?	Plus d'une fois /jour=1 1 fois / jour.....=2 3 fois /semaine.....=3 1 fois /semaine.....=4 Toutes les 2 semaines.....=5 1 fois / mois.....=6 1 fois / trimestre.....=7 Rarement=8	☐
Q44 C	Avec quel produit faites-vous la douche vaginale ?	Eau simple Savon simple Savon parfumé Savon antiseptique Solution antiseptique (exemple Dettol) Autres (préciser)	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Q45	Utilisez-vous un produit pour rendre le vagin plus serrant ou plus sec ?	Oui 1 Non 2 Sans réponse 9	☐ <i>Si Q45=2 ou 9 → Q46</i>
Q45 A	Si oui quel(s) produit (s) utilisez-vous ?		

Q45 B	Si oui depuis quand utilisez-vous ce(s) produit(s) ?	Convertir la durée en mois	/ _ / _ / _ /	
Q46	Continuez-vous à avoir vos menstrues (quelle que soit la périodicité) ? <i>Encercler la réponse et inscrire le numéro dans la case en face</i>	Oui 1 Non 2 Sans réponse 9	[]	Si Q46=2 ou 9 → Q47
Q46 A	Si Oui à Q = 46, Quels sont les matériels que vous utilisez pendant vos périodes de menstrues afin de recueillir l'écoulement sanguin ? <i>PLUSIEURS REPONSES SONT POSSIBLES Ne suggérez pas de réponses, inscrivez 1 dans la case chaque fois qu'une proposition des réponses ci-contre est citée et 0 dans les autres.</i>	Couches périodiques modernes Couches traditionnelles réutilisables Coton Papier hygiénique Autres (Préciser) _____ _____	[] [] [] [] []	
Q46 B	Quel est le matériel que vous utilisez le plus souvent ?	_____		
Q46 C	Quels sont les matériels que vous utilisez pendant vos périodes de menstrues pour faire votre toilette intime ? <i>PLUSIEURS REPONSES SONT POSSIBLES Ne suggérez pas de réponses, inscrivez 1 dans la case chaque fois qu'une proposition des réponses ci-contre est citée et 0 dans les autres.</i>	Solution pour soins intimes Savon Eau propre Rien Autre _____	[] [] [] []	

SECTION 4 : GROSSESSE ET CONTRACEPTION

No	Questions et filtres	Réponses et codes	Passer à	
Q47	Avez-vous jamais été enceinte ?	Oui =1 Non =2 Non-réponse =9	☐	Si 2 ou 9 →Q49
Q47A	Si oui, Combien de grossesses avez-vous eues dans votre vie (gestité)? Combien de fois avez-vous accouché dans votre vie (parité)? Combien d'avortements naturels (fausse couche)? Combien d'avortements provoqués ? <i>ENQUÊTEUR : Si non réponse, inscrivez 99 dans la case. Vérifier que a= b+c+d+Q48 éventuellement.</i>	a) b) c) d)	 	
Q47B	Considérant vos accouchements, combien ont été : par voie basse (vaginale) par voie haute (césarienne)	par voie basse (vaginale) par voie haute (césarienne)	 	
Q48	Êtes-vous présentement enceinte?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Non-réponse = 9	☐	Si 2, 8 ou 9 →Q49
Q48A	Si oui, depuis combien de mois avez-vous eu cette grossesse ?	/ ___ / ___ / (en mois) Ne sait pas=88 Non-réponse=99		
Q49	Avez-vous jamais utilisé une méthode contraceptive ?	Oui =1 Non = 2 Non-réponse =9	/ ___ /	Si =2 ou 9 → Fin
Q49A	Si oui, quel(s) moyen(s) de contraception avez-vous utilisé (ou utilisez-vous présentement)	a) Condom b) Contraceptif oral	Durée a 	

	et pour combien de temps (en mois) ? <i>Plusieurs choix de réponse sont possibles</i> <i>Ne suggérez pas de réponses, inscrivez la durée en mois dans les cases correspondant à la lettre désignant la méthode. Si méthode citée et durée inconnue, mettre 888 dans les cases correspondantes</i>	c) Implant sous-cutané d) Injection e) Stérilet f) Compte les jours du cycle g) Aucun h) Autres (à préciser) _____ i) Ne sait pas j) Non- réponse Durée inconnue =888	b[][][] c[][][] d[][][] e[][][] f[][][] g[][][] h[][][] i[][][] j[][][]	
--	--	---	---	--

Annexe 4 : Fiche pour la collecte des données médicales

Type de visite: Dépistage
Numéro d'identification (No dossier clinique) / / / / / / /
Code NIPU / / / /- / / / / /- / /- /
Numéro du questionnaire / / / / / / (à ne pas remplir)
Numéro de dépistage / L / P / C / / / /
Numéro de recrutement / V / P / H / / / /
Date de la visite actuelle/ / / (j) / / / (m) / / / (an)
Initiales de l'agent de santé / / / /
Age (années révolues) : / ____ / ____ / <u>OU</u> Date de naissance : / ____ / ____ /- ____ / ____ /- / / / / / /
Constantes anthropométriques/biologiques et physiques
Poids (kgs) _____ Taille (cm) _____

SECTION 1 : DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS				
Q01	Avez-vous jamais fait le dépistage du cancer du col de l'utérus?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas =8	☐	Si 2 passer à Q02
Q01A	Si oui combien de fois		☐ ☐	
Q01B	Si oui, à quand remonte le dernier dépistage?	Moins d'1 mois =1 Entre 2 et 6 mois =2 Entre 7 et 12mois =3 Plus d'1 an jusqu'à 3 ans =4 Plus de 3 ans =5 Ne sait pas =8	☐	
Q01C	Si oui quelle méthode a-t-on utilisée pour vous faire le dernier dépistage du cancer du col de l'utérus?	IVL/IVA=1 Papanicolaou=2 Colposcopie =3 Autres (préciser)=4 Ne sait pas-----=8	☐	

Q01D	Vous a-t-on donné le résultat ?	Oui = 1 Non = 2	☐	Si 2 passer à Q02
01E	Si oui pourriez-vous nous le dire? (normal ou anormal)	Normal=1 Anormal=2 Ne veut pas partager le résultat =3 Ne sait pas =8	☐	
SECTION 2: ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX DE CANCERS GENITAUX				
Q02	Avez-vous connaissance d'un parent proche (sœur, mère, tante ou cousine) qui ait souffert de cancers gynécologiques (vagin, col, utérus, ovaires, seins)?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Sans réponse = 9	☐	
Q02A	Si oui préciser le type de cancer et le nombre de cas	a----- b----- c-----	a ☐ b ☐ c ☐	
Q03	S'agissant de vous-même : Avez-vous souffert d'un cancer gynécologique (vagin, col, utérus, ovaires, seins)?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Sans réponse = 9	☐	Si 2 ou 8 ou 9, passer à Q04
Q03A	Si oui veuillez bien en préciser le type	Vagin a Col b Utérus c Ovaire d Seins e Autre1 (préciser) f f Autre2 (préciser) g g	a ☐ b ☐ c ☐ d ☐ e ☐ f ☐ g ☐	

Q04	Avez-vous jamais souffert d'une maladie du col de l'utérus?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Sans réponse = 9	☐	
Q04A	Si oui laquelle?	Infection.....a Bourgeonnement/nodule...b Plaie/ulcération.....c Déchirured Lésions précancéreuses....e Cancerf Autre1 (préciser)g Autre2 (préciser)h	a ☐ b ☐ c ☐ d ☐ e ☐ f ☐ g ☐ h ☐	
Q05	Au cas où vous auriez eu un cancer du col, avez-vous été traitée	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Sans réponse = 9	☐	
Q05A	Si oui quel type de traitement?		☐	
Q06	Avez-vous jamais été vaccinée contre le Virus du papillome humain (VPH)?	Oui = 1 Non = 2 Ne sait pas = 8 Sans réponse = 9	☐	
Q06A	Si oui depuis quand?	<i>Convertir la durée en mois</i>	 —	
Q07	Au cours des six derniers mois, avez-vous reçu des soins en lien avec une infection sexuellement transmissible (IST) qui se manifeste par : - <i>Possibilité d'avoir plusieurs réponses</i>	a) Écoulement vaginal b) Ulcère génital c) Végétations vénériennes d) Autre1 _____ e) Autre2 _____ f) Aucun g) Ne sait pas h) Sans réponse	a☐ b☐ c☐ d☐ e☐ f☐ g☐ h☐	Si e à g passer à Q08

	- <i>Vérifier la réponse dans le dossier médical de la participante (si participante fréquente la clinique)</i>			
Q07A	Si antécédent d'IST, quel type de soins avez-vous reçu ? <i>Vérifier la réponse dans le dossier médical de la participante (si participante fréquente la clinique)</i>	_____		

SECTION 3 : EXAMEN GYNECOLOGIQUE					
<i>Marquez d'une croix la case correspondante à la bonne réponse</i>					
No.	Questions	Réponse		Allez à	
		Oui=1	Non=2		
Q08	Vérifiez s'il y a présence de :	Écoulement vaginal ?			
Q08A		<i>*Si oui, Précisez (couleur, l'aspect et l'odeur)</i> _____ _____ _____			
Q09	Vérifiez s'il y a présence de :	a) Col utérin ulcéré ? b) Col utérin saignant facilement au contact ? c) Col utérin tuméfié ? d) Présence de mucopus au niveau du col utérin?			

			...		
			...		
			...		
			...		
			...		
			...		
					
					
		<i>*Si autre diagnostic IST, précisez</i> 			
SECTION 6 : REALISATION DES TESTS DE LABORATOIRE					
	Tests de laboratoire	Prélèvement fait : Oui = 1 Non = 2	Test réalisé : Oui = 1 Non = 2	Résultats : Positif = 1 Négatif = 2 Indéterminé /intermédiaire=3	
Q11	Mesure du pH vaginal	A	B	C Préciser le chiffre 	
Q12	VPH	A Prélèvement non fait à cause de : Menstrues1 Ovule vaginal en place ou fin de traitement il y a moins de 48 h.....2 Autres.....3, préciser _____ _____ _____ _____ _____ _____	B Commentaire si non fait : _____ _____ _____ _____ _____	C Si positif préciser sérotype(s) :	

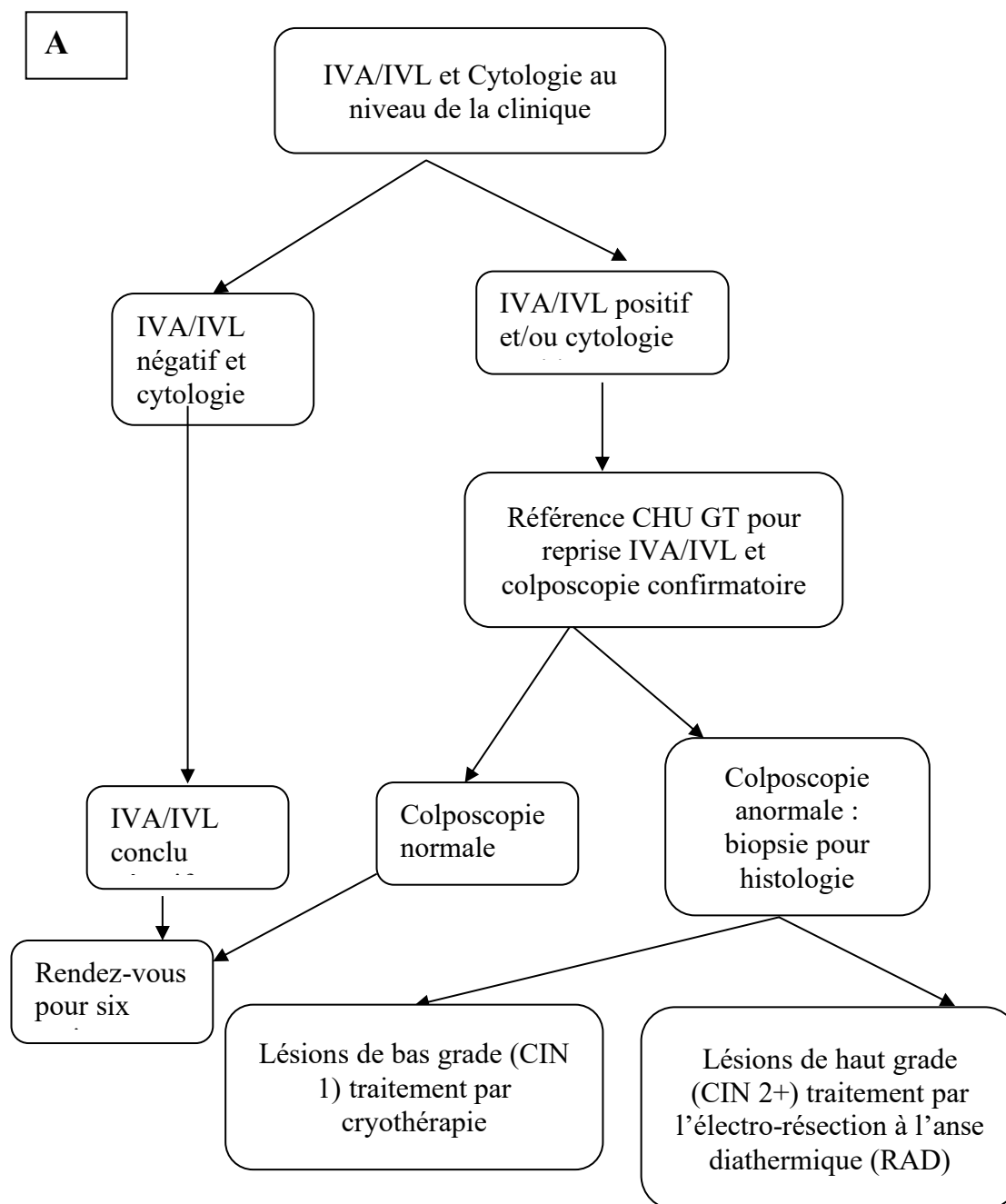
Q13	<i>N. gonorrhoeae</i>	A ☐	B ☐	C ☐
Q14	<i>C. trachomatis</i>	A ☐	B ☐	C ☐
Q15	Vaginose bactérienne	A ☐	B ☐	C ☐ Préciser le score de Nugent
Q16	<i>T. vaginalis</i>	A ☐	B ☐	C ☐
Q17	<i>Candida albicans</i>	A ☐	B ☐	C ☐
Q18A	Syphilis1 (RPR)	A ☐	B ☐	C ☐
Q18B	Syphilis 2 (TPHA)	A ☐	B ☐	C ☐
Q19	VIH	A ☐ Commentaire si non fait : _____ _____ _____ _____	B ☐ Commentaire si non fait : _____ _____ _____ _____	C ☐
Q20	CD4	A ☐	B ☐	C ☐ Préciser le taux

**SECTION 5 REALISATION DU DEPISTAGE DE LESIONS
PRECANCEREUSES**

Q21	Dépistage IVL/IVA réalisé	Oui =1 Non =2	/___/ Si 2 passer à Q21B
Q21A	Si oui donner le résultat	Positif = 1 (préciser) Négatif = 2 (préciser)	/___/ Si Q21A = 1 ou =3, référer femme pour confirmation

		 Indéterminé =3 (préciser) 	
Q21B	Si non donner les raisons		
Q22A	IVL/IVA confirmatoire	Faite ☐ Non faite ☐ Commentaire si non fait : _____ _____	Résultats (si faite)/raisons (si non faite) :
Q22B	Colposcopie confirmatoire	Faite ☐ Non faite ☐ Commentaire si non fait : _____ _____	Résultats (si faite)/raisons (si non faite) :
Q23	Cryothérapie	Faite ☐ Non faite ☐ Commentaire si non fait : _____ _____	Résultats (si faite)/raisons (si non faite) :
Q24	Autres actions thérapeutique s	Préciser :	Résultats :

Annexe 5: Algorithme de prise en charge des anomalies cervicales selon les pays.



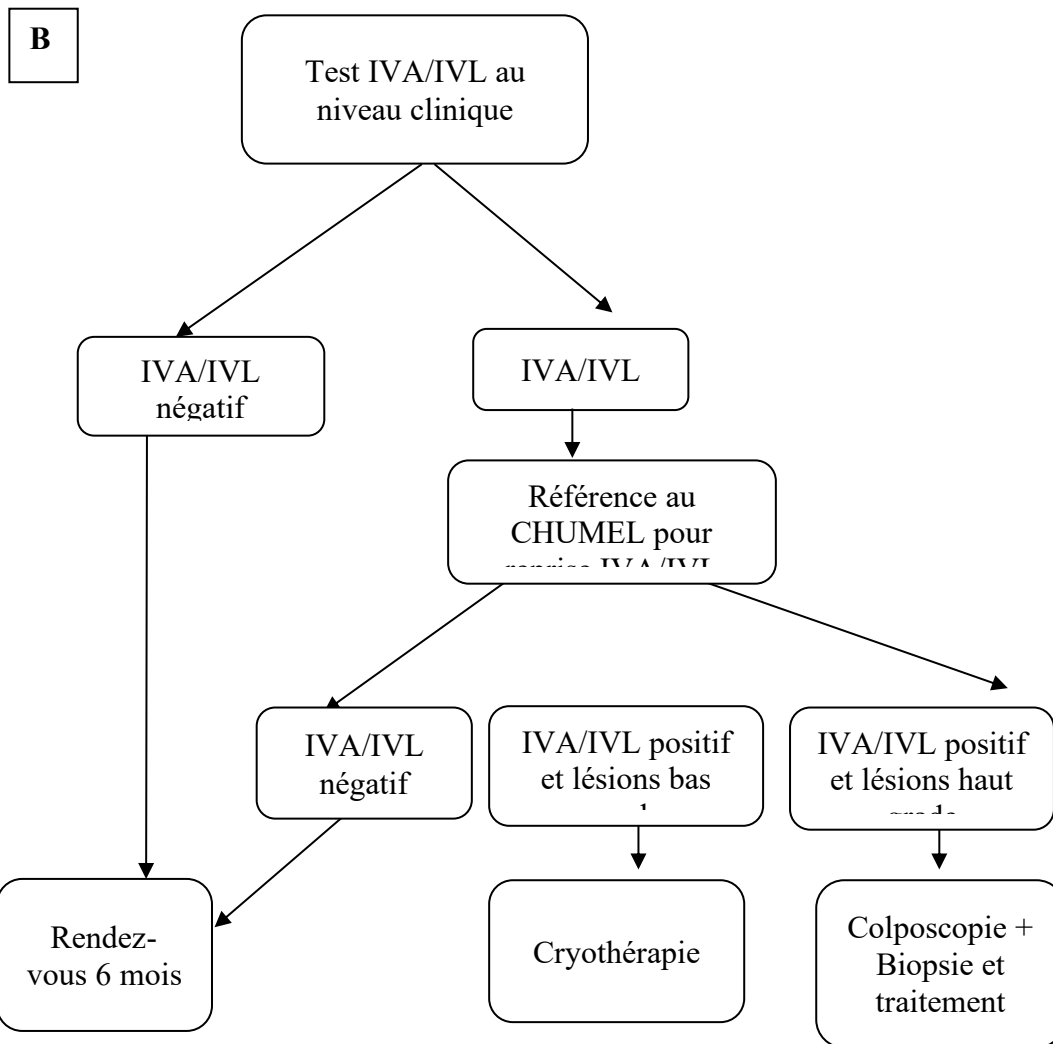


Figure 7.1 : Algorithme de prise en charge des anomalies cervicales selon les pays.

A : Représente le protocole de prise en charge utilisé au Mali; B : Représente le protocole de prise en charge utilisé au Bénin.

IVA/IVL : Inspection visuelle à l'acide acétique/inspection visuelle au lugol ;

CHU GT : Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré ; CHUMEL : Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune ; CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia.

Annexe 6 : Protocole pour la détection de levures et de *Trichomonas vaginalis* et la coloration de Gram

Un échantillon du cul-de-sac vaginal est collecté pour la microscopie directe (à la recherche de levures et de *Trichomonas vaginalis*) et une coloration de Gram du frottis vaginal (préparé pour le diagnostic de la vaginose bactérienne utilisant le score Nugent comme critère).

1. Équipement

- Microscope.
- Bec Bunsen.

2. Matériel et réactifs

- Lames microscopiques
- Lamelles microscopiques
- Solution saline, fraîche
- Pipettes en plastique
- 10% KOH
- Écouvillons en coton
- Colorants de Gram
- Huile d'immersion
- Étiquettes et marqueur indélébile

3. Procédure

- Disposer de 2 lames portes objets bien identifiées en y inscrivant le numéro d'étude.
- Sur la première, réaliser un frottis pour la coloration de Gram. La deuxième servira à l'étalement humide.

Microscopie directe

Une fois que la première lame est préparée (coloration de Gram),

- Ajouter quelques gouttes (3 à 4) de solution saline dans le tube contenant l'écouvillonnage.
- Placer une goutte de fluide vaginal de chaque côté de la lame ;
- Sur une des gouttes, ajouter une goutte de KOH 10%, l'autre goutte de fluide vaginale est laissée intacte. Couvrir chaque préparation d'une lamelle et examiner au microscope (oculaire x 10 et objectif x 40).
- Examiner la préparation saline pour détecter la TV et examiner la préparation KOH pour détecter les cellules de levures et pseudomycelia.

Coloration de Gram

1. Faire un étalement mince de l'exsudat.
2. Laisser sécher.
3. Fixer l'étalement en faisant passer le dessous de la lame 3 fois dans la flamme d'un brûleur à gaz tout en maintenant la face où il y a l'étalement vers le haut (ne pas trop chauffer).
4. Laisser refroidir avant de passer à la coloration proprement dite.
5. Recouvrir l'étalement du violet de Gentiane et laisser au contact 60 secondes.
6. Rincer à l'eau.
7. Recouvrir à nouveau l'étalement de la solution de lugol (mordant), laisser au contact 45 secondes à 1 minute.
8. Rincer à l'eau.

9. Décolorer à l'alcool 90° en faisant couler goutte à goutte sur la lame (tenue inclinée) jusqu'à ce que la dernière goutte venant de celle-ci soit incolore.
10. Rincer abondamment à l'eau.
11. Recouvrir ensuite la lame de la solution de fuschine et laisser en contact pendant 20 secondes.
12. Rincer ensuite la lame à l'eau puis laisser sécher.
13. Après séchage avec le papier buvard, l'étalement est prêt à être observé à l'objectif (oculaire x 10 et objectif x 100).
14. Examiner la lame au microscope et avec de l'huile d'immersion.
15. Décrire la flore vaginale selon le score Nugent.
16. Valider la qualité du frottis, le technicien de laboratoire notera la présence de cellules et autres irrégularités en général.

Système de score (0 à 10) pour les colorations de Gram de frottis vaginaux^a

Score ^b	Lactobacillus morphotypes	<i>Gardnerella</i> et <i>Bacteroides spp.</i> morphotypes	Bâtonnets Gram variable courbés
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ou 2+
2	2+	2+	3+ ou 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

^aLe score des morphotypes dépend de la moyenne du nombre compté par champ à l'huile d'immersion. Notez que moins de poids sont donnés aux bâtonnets Gram variables courbés. Score total = lactobacilles + *G. vaginalis* et *Bacteroides spp.* + bâtonnets courbés.

^b0 = pas de morphotypes présents

1 = < 1 morphotype présent

2 = 1 à 4 morphotypes présent

3 = 5 à 30 morphotypes présent

4 = 30 ou plus de morphotypes présents.

Interprétation du score Nugent

Score < 7 flore normale

Score ≥ 7 vaginose bactérienne