

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2007  
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2007*

# Quelles recommandations du CNGOF pour le vaccin et le dépistage demain ?

J. LEVÊQUE <sup>1,2</sup>, K. MORCEL <sup>1</sup>, J.-P. HARLICOT <sup>1</sup>,  
F. FOUCHER <sup>1,2</sup>, J. COIFFIC <sup>1</sup>, E. BAUVILLE <sup>1</sup>  
(Rennes)

## INTRODUCTION

La commercialisation récente d'un vaccin contre le cancer du col utérin est le résultat, au service des femmes, d'une formidable épopée intellectuelle qui a traversé la deuxième partie du XX<sup>e</sup> siècle : Papanicolaou en 1943 publie un travail portant sur l'analyse cytologique du col utérin permettant un diagnostic précoce de ce cancer fréquent [1], puis Zur Hausen en 1984 associe le *Human Papilloma Virus* au cancer du col utérin et aux états précancéreux [2]. La conjonction de preuves épidémiologiques, cliniques et biologiques permet d'affirmer que la **persistance** d'une infection à **HPV à haut risque** (hr-HPV) est la condition nécessaire au développement de lésions pré-malignes et malignes du col utérin [3]. De ce postulat découlent les idées actuelles de prévention du cancer du col utérin, prévention primaire par la vaccination et secondaire par le dépistage (soit des lésions

1 Service de Gynécologie, CHU Anne de Bretagne, 16 Bd de Bulgarie, BP 90 347, 35203 RENNES Cedex 2

2 Département d'Oncologie Chirurgicale, CRLCC Eugène Marquis, Avenue de la Bataille Flandres Dunkerque, CS 44 229, 35042 RENNES Cedex

viro-induites au niveau du col, soit du portage des virus hr-HPV, soit des deux) sans qu'il soit possible d'évoquer l'une sans l'autre tant elles sont complémentaires partageant un même objectif, l'éradication du cancer du col utérin.

Les recommandations actuelles de prévention primaire vaccinale et secondaire par dépistage reposent sur l'histoire naturelle de l'infection HPV, les résultats des essais de phase III des vaccins, et l'évaluation des tests de dépistage disponibles (le frottis cervico-utérin (FCU), et/ou le test HPV).

## INFECTION PAR LES VIRUS HR-HPV ET CONSÉQUENCES SUR LA PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN

### 1. Les virus HPV : plus de 120 génotypes

Les HPV sont des virus à ADN (double brin) de la famille des papovavirus, de petite taille (diamètre 55 nm), responsables de lésions cutanéomuqueuses dans de nombreuses espèces animales dont l'homme. Les 120 génotypes (dont 40 contaminent préférentiellement la sphère ano-génitale) ont été classés selon leur potentiel oncogène [4] :

- les HPV à faible potentiel oncogène responsables des verrues génitales (HPV 6, 11, 42, 43 et 44) présents dans environ 20 % des lésions cervicales de bas grade et absents des cancers ;
- les HPV à risque intermédiaire (HPV 35, 51, 52 et 58) présents dans 24 % des lésions de haut grade et dans 10 % des cancers ;
- enfin les HPV à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33, 45 et 56) retrouvés dans plus de 80 % des cancers invasifs du col utérin [5] (Tableau I).

Ainsi, à l'échelon mondial, les virus hr-HPV 16 et 18 à eux deux sont retrouvés dans 71,50 % des cancers invasifs du col utérin : **les 2 vaccins sont donc logiquement dirigés contre ces 2 génotypes** [5]. De plus, si l'on considère l'arbre phylogénétique de ces virus [6] HPV on remarque la proximité des HPV 16 et (31, 33, 35, 52) et HPV 18 et (39, 45, 59) ce qui explique les **protections croisées** contre l'infection à HPV 31 et 45 (responsables de 10 % des cancers du col) [7] chez les patientes vaccinées contre les HPV 16 et 18.

### 2. L'infection par HPV

C'est le témoin d'une activité sexuelle : on estime qu'environ 75 % des femmes sexuellement actives rencontreront un hr-HPV lors de leur vie [8, 9]. La prévalence de l'infection HPV est maximum

Tableau 1. les HPV à haut risque et bas risque et leurs conséquences

HPV	Les plus fréquents	Autres virus	Pathologie associée
Haut risque	16, 18	31, 33, 45, 26, 35, 39, 51, 55, 52, 56, 58, 59, 66, 68	- 70 % des cancers du col - 21 % des CIN - Cancers : pénis-vulve-vagin, anus - Condylomes plans, Bowen
Bas risque	6, 11	42, 43, 44, 55	- 90 % des verrues génitales - 4 à 30 % CIN I - Papillomatose laryngée - T. de Buschke-Löwenstein

donc dans les tranches d'âge jeune, et de plus les hr-HPV sont majoritairement en cause au détriment des HPV à bas risque comme démontré par Dunne, en notant que sa définition des hr-HPV est très large [9]. Fort heureusement, la clairance virale limite les risques carcinologiques : on estime que 90 % des infections virales guérissent spontanément au bout de 3 ans (70 % à 1 an) [8]. L'âge avancé [10], un terrain immunodéprimé, une charge virale importante [8, 11], le tabagisme (avec effet temps et effet dose) [12], un groupe HLA particulier [13] sont des facteurs incriminés dans la persistance de l'infection virale et le risque d'apparition de lésions histologiques viro-induites. Ainsi, on distingue les infections à hr-HPV transitoires sans conséquence, des infections persistantes responsables des lésions cervicales [8, 14] qui se constituent majoritairement en plusieurs années. Cette infection HPV outre sa fréquence est particulière par :

- sa prévalence importante et dominante chez les toutes jeunes femmes : le pic de fréquence se situe lors de la deuxième décennie et diminue ensuite progressivement (avec un deuxième pic mal expliqué en préménopause) [15]. **Donc, si l'on vaccine il faut vacciner les jeunes filles ;**
- le fait que l'infection survient précocement après le début des premiers rapports sexuels : dans une cohorte de 242 jeunes filles avec un seul et unique partenaire déclaré, Collins retrouve une infection par hr-HPV chez la moitié d'entre elles au bout de 3 ans après leur premier rapport, avec un temps médian de détection de l'HPV 3 mois après les premiers rapports [16]. **Donc si l'on vaccine, il faut vacciner tôt soit avant les premiers rapports soit peu de temps après.**

### 3. Les lésions HPV-induites

Ainsi, la **persistance d'une infection virale à hr-HPV est responsable de lésions cervicales** [17] dont le diagnostic et le traitement permettent une véritable prévention secondaire. Leur évolution est progressive au moins pour la très grande majorité d'entre elles (lésions histologiques de bas grade ou CIN1 puis CIN2 et 3) considérées comme de véritables précurseurs du cancer du col (et à ce titre « critère de jugement » des études de prévention vaccinale).

Les lésions de bas grade sont dues aux virus HPV à bas et haut risque, tandis que la très grande majorité des lésions de haut grade (CIN2+) contiennent des hr-HPV [18, 19] : **ainsi, en dépistage des lésions viro-induites, on s'intéressera à celles dont le potentiel de gravité est élevé c'est-à-dire aux lésions de haut grade (CIN2+) et/ou aux lésions contenant un hr-HPV** [20, 21].

### 4. Le dépistage : évaluation des outils

La performance d'un test de dépistage se mesure en termes de (Tableau II) :

- **sensibilité** (capacité du test à reconnaître les sujets malades,  $VP/VP + FN$ ) / **spécificité** (capacité du test à reconnaître les sujets sains,  $VN/VN + FP$ ) : ces valeurs dépendent de la qualité du test et du seuil (le choix d'un seuil bas favorise la sensibilité au détriment de la spécificité du test) ;
- **valeur prédictive positive** (qui donne une certitude avant de traiter) / **négative** (qui donne une certitude avant de surveiller) : ces valeurs dépendent de la qualité du test mais aussi des conditions d'application du test sur une population sélectionnée ou non, avec une prévalence de la pathologie dans cette population faible ou élevée (ainsi, un test sensible perd de sa valeur prédictive positive s'il est effectué dans une population où la prévalence de la pathologie décroît, comme par exemple les lésions viro-induites du col utérin chez les sujets vaccinés).

Tableau II : comment mesurer la valeur d'un test de dépistage

	Sujets malades	Sujets sains	
Test positif	Vrais Positifs	Faux Positifs	$VPP = VP / VP + FP$
Test négatif	Faux Négatifs	Vrais Négatifs	$VPN = VN / VN + FN$
	$Se = VP / VP + FN$	$Sp = VN / VN + FP$	
Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.			

Nous disposons actuellement de 2 tests de dépistage du cancer du col utérin : le frottis cervico-utérin, et le test HPV qui détecte un panel de 13 hr-HPV sans pouvoir les distinguer. Schématiquement [15], le FCU est un test peu sensible (53 %) et particulièrement chez les femmes jeunes (sa sensibilité augmente, toutefois, avec la répétition des frottis) mais spécifique (96 %), tandis que le test HPV est très sensible (96 %) mais moins spécifique (91 %) et présente une très forte valeur prédictive négative [15, 22].

Actuellement, en France, le dépistage repose sur la pratique des FCU selon les recommandations de l'ANAES [23] en reconnaissant que :

- ce dépistage n'est pas organisé (hormis dans 5 départements pilotes) ;
- il présente des failles [24] : taux de couverture insuffisant, fortes disparités régionales et sociales ;
- s'il a fait la preuve de son efficacité sur des populations globales, des doutes sur son impact sur la survenue des cancers du col chez les femmes de moins de 40 ans persistent [25].

Le dépistage chez les patientes vaccinées est un enjeu crucial dont les Autorités de Santé sont conscientes, l'ayant rappelé dans leur avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains [26] : ses modalités précises restent à définir en tenant compte de la faible prévalence *a priori* dans cette population vaccinée du portage viral 16 et 18, et des lésions cervicales induites par ces mêmes virus ce qui va diminuer la valeur prédictive positive du FCU.

## LES RECOMMANDATIONS DU CNGOF SUR LA VACCINATION PROPHYLACTIQUE

On les retrouvera *in extenso* dans le recueil « Recommandations pour la pratique clinique : prévention du cancer du col de l'utérus » au chapitre « Vaccination contre le papillomavirus humain » rédigé par Jean-Luc Brun.

La vaccination prophylactique repose sur la propriété d'auto-assemblage de la protéine majeure de capsid L1 du virus HPV dans des systèmes eukaryotes aboutissant à la formation de pseudo-particules virales dénuées d'ADN virus (*Virus-Like Particles*) dépourvues de risques infectieux et oncogènes, très immunogènes avec production d'anticorps neutralisants anti-protéine L1 présents dans les sécrétions cervico-vaginales et dirigés contre le virus HPV lors de l'exposition à celui-ci. Les résultats des études de phase III des vaccins disponibles

dont un est remboursé depuis le 13 juillet 2007 à hauteur de 65 % [27-29] (Gardasil<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur MSD, West Point, USA) ou en cours d'agrément [30] (Cervarix<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique) confirment :

- l'efficacité supérieure à 90 % (en termes de lésions cervicales induites) de la prophylaxie chez les femmes « naïves » soit non infectées par le type viral inclus dans le vaccin (Tableaux IIIa et b) ou chez les patientes anciennes infectées ayant « clairé » le virus ;
- une efficacité réduite chez les patientes ayant une infection récente à un des virus HPV présents dans le vaccin (Tableaux IIIb et IV) ;
- l'absence d'efficacité chez les patientes ayant une infection persistante à un virus HPV entrant dans la composition vaccinale (Tableau IV) ;
- l'existence d'une protection croisée contre l'infection persistante à virus HPV phylogénétiquement proches (Tableau IIIb).

Les recommandations françaises [26] du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France portant sur la stratégie vaccinale doivent s'appliquer :

- **vaccination des jeunes filles de 14 ans ;**
- **proposition du vaccin aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.**

Tableau IIIa : résultats à 3 ans des essais de phase III du vaccin quadrivalent [27-29]

Lésion	CIN (Future I) [28] n = 2723 / 2732	CIN2+ AIS (Future II) [29] n = 6087 / 6080	CIN2+ AIS (Combinée) [27] n = 10291 / 10292
EPP	100	98	99
ITT (16 et 18)	55	44	44
ITT (tout type)	20	17	18

CIN : cervical intraepithelial neoplasia – AIS : adénocarcinome *in situ*  
 EPP : efficacité chez les patientes naïves ayant respecté le protocole  
 ITT : efficacité en Intention de Traiter chez des patientes non naïves à d'autres types que 16 et 18 ou à tout type de virus HPV, ou n'ayant pas respecté le protocole vaccinal (minorité de cette population)

Tableau IIIb : résultats à 15 mois du vaccin bivalent [30]

Vaccin n = 7788 Contrôles n = 7838	Efficacité du vaccin	
	Patientes ayant reçu au moins 1 dose et HPV 16 et 18 naïves	
	n =	%
CIN2+ (HPV – 16 et 18)	0 vs 20	100
CINI+	3 vs 28	96,1
Infection > 12 mois	11 vs 46	75,9
Protection croisée hr-HPV	100 vs 137	27,1

Tableau IV : résultats chez les patientes non naïves des essais de phase III du vaccin quadrivalent (Future II) [29]

CIN2/3 ou AIS à HPV16/18	Vaccin (n = 6087)		Placebo (n = 6080)		Réduction
	n	Cas	n	Cas	
PCR – / Séro +	498	0	524	4	100 %
PCR + / Séro –	423	33	402	35	10,6 %
PCR + / Séro +	298	47	332	52	1,2 %

PCR : présence (+) ou non (-) d'HPV 16 et 18 au niveau du col. Séro : présence (+) ou absence (-) d'anticorps sériques contre HPV 16 et 18. Les sujets :

- PCR – / Séro + sont des patientes infectées anciennes ayant a priori « clairé » le virus
- PCR + / Séro – sont des patientes infectées récentes
- PCR + / Séro + sont des patientes infectées anciennes persistantes.

Un certain nombre de points sont en cours d'évaluation qui seront susceptibles de modifier les recommandations des experts :

## 1. L'âge de la vaccination

Les essais cliniques ont inclus des femmes âgées de 15 à 26 ans, et en-deçà et au-delà de ces limites il n'existe aucune preuve directe de l'efficacité vaccinale sur les lésions cervicales. Cependant, chez des jeunes filles et garçons de 9 à 15 ans vaccinés [31] les taux moyens d'anticorps anti-HPV étaient plus élevés que ceux observés dans les tranches d'âge supérieures avec plus d'effets indésirables observés. À l'inverse, chez des femmes de 26 à 55 ans, les taux d'anticorps relevés étaient inférieurs à ceux de femmes de la population des 15-25 ans mais supérieurs à l'immunité naturelle, tandis que les réactions locales étaient moins marquées [32]. Au total, la vaccination réalisée en dehors des âges recommandés est mal évaluée et pose un double problème médico-économique : le vaccin chez les très jeunes produit une forte réaction immunitaire mais dont la durée n'est pas connue et peut



donc imposer un rappel, tout comme la vaccination chez les femmes plus âgées étant donné la moindre immuno-réactivité dans ces tranches d'âge. De plus, la vaccination chez les patientes plus âgées survient à une période de l'existence où l'incidence des pathologies dysimmunitaires devient significative : la conjonction de la vaccination et de l'éclosion d'une pathologie concomitante laisse toujours planer le doute du rôle étiologique du vaccin au moins dans l'esprit du sujet vacciné...

## 2. La durée de protection

La durée de protection reste inconnue, les données cliniques n'excédant pas 3,5 ans : cependant, la cinétique des taux d'anticorps stables en plateau 5 ans après la primovaccination et l'existence d'une réascension des mêmes anticorps après une injection de rappel à 5 ans témoignant de l'existence d'une mémoire immunitaire laissent espérer une protection prolongée [33].

## 3. La vaccination et la grossesse

Dans les essais cliniques, 2266 femmes (1115 vaccinées et 1151 placebo) sur 19538 incluses (11,6 %) ont présenté une grossesse et ont en conséquence été surveillées. Chez les sujets ayant une grossesse de début estimé dans les 30 jours après une injection de vaccin quadrivalent, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés contre 0 cas dans le groupe placebo. Pour les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, 10 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe vacciné contre 16 cas dans le groupe placebo. Les anomalies congénitales observées étaient de nature similaire à celles qui sont communément observées dans une tranche d'âge équivalente. Compte tenu des faibles effectifs dans les séries publiées, un enregistrement prospectif des cas de vaccination lors de la grossesse est mis en place dans le cadre du plan de gestion de risque du Gardasil® utilisant un site internet (accessible depuis le site du CNGOF ou à l'adresse <http://www.spmsdregistregrossesses.com/>) et un numéro vert à la disposition des patientes et des praticiens (0 805 858 868). **La vaccination n'est pas actuellement recommandée lors de la grossesse et doit être reportée après le terme de la grossesse si une injection a eu lieu au cours de celle-ci. Enfin, il n'y a pas d'indication à interrompre la grossesse en cas d'administration d'une dose vaccinale chez une parturiente.**

#### 4. Les femmes antérieurement infectées

Chez les femmes susceptibles d'être infectées, **la priorité est à la prévention secondaire par le dépistage cytologique**, en l'absence d'arguments suffisants pour recommander la vaccination. Les résultats des études de phase III témoignent de la faible efficacité thérapeutique du vaccin prophylactique chez les infectées récentes (patientes PCR + / Séro -) et de son absence d'effet chez les infectées anciennes persistantes (patientes PCR + / Séro +) (Tableaux IIIb et IV). Cependant, il existe éventuellement un bénéfice individuel à vacciner les femmes susceptibles d'être antérieurement infectées :

- la vaccination protège contre l'infection due aux autres types que ceux ayant déjà contaminé la patiente et ceci sans effets délétères particuliers ;
- les résultats de la vaccination chez les patientes antérieurement infectées et ayant « clairé » le virus (patientes PCR - / Séro + du tableau IV) sont comparables à ceux obtenus chez les patientes naïves : cependant les essais manquent de recul, et les populations considérées sont numériquement faibles ;
- peut-être la vaccination diminue-t-elle les risques d'auto-inoculation et de transmission ;
- enfin peut-être la vaccination a-t-elle un bénéfice sur les risques oncologiques liés aux infections HPV d'autres organes (peau, ORL, œsophage, anus...), ainsi que sur le risque de papillomatose laryngée néonatale.

Au total, l'intérêt de la vaccination de rattrapage chez les jeunes femmes ayant une activité sexuelle ancienne nécessite d'être évaluée. L'avènement prochain des tests de génotypage permettant de détecter la présence d'un type particulier de virus pourrait aider le clinicien au cas par cas.

#### 5. La vaccination des hommes

La question mérite d'être posée car la vaccination des hommes pourrait protéger leurs partenaires et diminuer chez les sujets vaccinés le risque de lésions HPV induites (verruës génitales dues à HPV 6 et 11, et cancers du pénis, de l'anus et ORL dus à HPV 16 et 18). Les projections mathématiques montrent que le surcoût induit par la vaccination des hommes n'est compensé que dans le cas de figure d'une trop faible couverture vaccinale des femmes (et alors on conçoit mal que les hommes s'y soumettent si les femmes ont refusé cette vaccination...) [34]. La vaccination chez l'homme entraîne des réactions immunitaires semblables à celles observées chez la femme sans plus d'effets indésirables [31] et est en cours d'évaluation clinique : ces

essais sont importants en termes de prévention primaire des cancers épidermoïdes observés chez l'homme (singulièrement anus et pénis) dont l'histoire naturelle est proche des cancers du col utérin avec un risque accru chez les sujets ayant des partenaires multiples, pratiquant une sexualité anale, lors d'infections à hr-HPV avec forte charge virale surtout si elles sont persistantes et surviennent chez des sujets immunodéprimés [35].

## 6. La vaccination chez les sujets immunodéprimés

Les sujets immunodéprimés (infectés par le VIH et transplantés) sont particulièrement susceptibles vis-à-vis des infections HPV : elles sont plus souvent dues à plusieurs types différents, avec une forte charge virale, leur clairance est moins bonne, les lésions cervicales de haut grade sont dues moins souvent à HPV 16, les traitements locaux moins constamment efficaces et les cancers viro-induits plus fréquents [36]. Sur des modèles animaux murins CD-4 déficients une réponse immunitaire post-vaccinale a été mise en évidence [37] : l'efficacité de la vaccination est en cours d'évaluation chez l'homme immunodéprimé où les hypothèses de doses vaccinales plus élevées et de l'intérêt des injections de rappel doivent être vérifiées.

## 7. Le risque de sélection

Les risques théoriques de la vaccination concernent le risque de mutations du génome viral et le remplacement des virus entrant dans la composition vaccinale par d'autres génotypes. Le virus HPV est stable en particulier parce qu'il utilise la machinerie cellulaire humaine pour repliquer son génome. Les variants HPV au sein d'un même génotype diffèrent de 2 % de leur génome et les variations sont principalement observées sur les épitopes L1 : les anticorps induits par un variant particulier neutralisent les autres variants d'un même génotype [38]. Le risque de remplacement des virus 16 et 18 par d'autres virus oncogènes semble lui aussi théorique : les études épidémiologiques n'ont jamais mis en évidence de compétition entre les différents génotypes viraux (compte tenu de la grande banalité des co-infections virales) et la protection croisée est démontrée [39]. Enfin, dans les essais de phase III le remplacement viral n'a pas été observé.

## 8. La vaccination dans les pays en voie de développement

Les 500 000 cancers cervicaux annuels surviennent à 80 % dans les pays en voie de développement chez qui la prévention secondaire cytologique peine à être efficace. Les premières études de protocoles vaccinaux comprenant 2 injections semblent intéressantes en termes

de protection octroyée et d'observance. Le développement de nouveaux vaccins stables à température ambiante et injectés par voie sous-cutanée est en cours.

### 9. Le dépistage à l'heure de la vaccination

Le dépistage est indissociable de la vaccination ne serait-ce qu'en raison de leur objectif commun, la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin. **À l'heure actuelle, le dépistage cytologique reste une priorité nationale et doit être proposé sans distinguer le statut vaccinal de la femme** [26]. La vaccination ne protège que contre les lésions induites par HPV 16 et 18 (avec en sus une protection croisée contre l'infection liée aux génotypes phylogénétiquement voisins) et les risques liés aux autres génotypes à haut risque persistent. Cependant, la vaccination va diminuer le nombre de frottis pathologiques (actuellement estimés à 3,9 % [40]) et par conséquent diminuer la valeur prédictive positive du FCU. Dans ce nouveau cadre, le paradigme actuel du dépistage cytologique triennal sera susceptible d'évoluer : la place du test HPV dont la forte valeur prédictive négative permettra peut-être d'espacer l'intervalle entre 2 tests de dépistage méritera d'être considérée dans une politique de dépistage enfin organisée à l'échelon national (pour plus de précisions, on se reportera au chapitre « Intégration du test HPV dans le dépistage primaire » rédigé par Didier Riethmuller dans le recueil « *Recommandations pour la pratique clinique : prévention du cancer du col utérin* »).

## CONCLUSION

Le vaccin HPV est une opportunité que nous devons saisir :

- il est efficace en particulier chez les patientes non encore infectées d'où la recommandation de vacciner les jeunes filles de 14 ans et au-delà au plus tard dans l'année qui suit les premiers rapports sexuels ;
- il est fortement médiatisé : le grand public est informé des risques liés à la pathologie HPV, les pouvoirs publics prennent la mesure de l'enjeu et il faut saisir cette occasion pour mettre sur pied en France une vraie prévention du cancer du col utérin passant par la vaccination et le dépistage qui mériterait d'être organisé.

## Résumé

*Les cancers du col utérin sont viro-induits (Human Papilloma Virus, dont 40 génotypes sont à tropisme anogénital, classés selon leur potentiel oncogène) et peuvent être prévenus par le dépistage cytologique des lésions pré-cancéreuses du col et /ou la recherche in situ des HPV à haut risque (prévention secondaire) et la vaccination prophylactique (prévention primaire) contre les HPV 16 et 18 retrouvés dans plus de 70 % des cancers. L'infection à HPV est le reflet de l'activité sexuelle : si l'on peut définir des populations très exposées, toute femme ayant ou ayant eu une activité sexuelle est susceptible de développer une pathologie viro-induite. L'histoire naturelle de l'infection HPV montre que : (a) sa prévalence est importante chez la jeune femme et décroît après 35 ans ; (b) elle survient précocement après les premiers rapports ; (c) la très grande majorité des sujets infectés vont éliminer le virus dans un délai moyen de 1 an ; (d) les lésions pré-malignes et malignes sont dues à la persistance d'une infection à HPV à haut risque. De ces éléments découlent les recommandations du CNGOF sur la prévention et le dépistage du cancer du col utérin : (a) il faut vacciner les jeunes filles à partir de 14 ans (âge où la majorité d'entre elles n'ont pas eu de rapports), et dans l'année au plus tard suivant leurs premiers rapports sexuels de 15 à 23 ans : chez les patientes naïves l'efficacité du vaccin est supérieure à 90 % dans la prévention des lésions cervicales induites par HPV 16 et 18, avec une diminution des infections à des HPV phylogénétiquement proches ; (b) la prévention secondaire par le dépistage cytologique doit être organisée avec un bénéfice attendu sur le taux de couverture (actuellement insuffisant avec de fortes disparités régionales et sociales) ; (c) la prévention globale du cancer du col utérin doit être repensée : d'une part, le suivi des populations vaccinées et non vaccinées dans les mêmes tranches d'âge est susceptible de faire évoluer les recommandations actuelles, et d'autre part les modalités de dépistage doivent être améliorées (singulièrement chez les patientes vaccinées) portant sur l'organisation de celui-ci et l'évaluation de nouveaux outils tels le test HPV.*

## Bibliographie

1. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York, The Commonwealth Fund 1943.
2. Zur Hausen H, Gissmann L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog Med Virol* 1984; 30: 170-86.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-9.
4. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3): 328-37.
5. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004; 111(2): 278-85.
6. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
7. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-32.
8. 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(3): 396-403.
9. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama* 2007; 297(8): 813-9.
10. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-8.
11. Chan JK, Monk BJ, Brewer C et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1062-6.
12. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5): 1165-70.
13. Trimble CL, Piantadosi S, Gravitt P et al. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(13): 4717-23.
14. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 1-17.
15. Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1095-101.
16. 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(1): 96-8.
17. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1072-9.
18. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354(9172): 20-5.
19. Naucley P, Ryd W, Tornberg S et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007; 97(1): 129-32.
20. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362(9399): 1871-6.
21. Woodman CB, Collins S, Winter H et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271): 1831-6.
22. ANAES. Evaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. 2004.
23. ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. 2002.

24. Mubiayi N, Bogaert E, Boman F *et al.* [Cytological history of 148 women presenting with invasive cervical cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30(3): 210-7.
25. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318(7188): 904-8.
26. Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. 2007.
27. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9576): 1861-8.
28. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
29. Group TFIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
30. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9580): 2161-70.
31. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E *et al.* Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3): 201-9.
32. Shwartz T. Human papillomavirus (HPV) 16/18 L1 AS04 virus-like particle (VLP) cervical cancer vaccine is immunogenic and well-tolerated 18 months after vaccination in women up to age 55 years. Proceedings of the 2007 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2006; 25 (18S): 3007.
33. Olsson SE, Villa LL, Costa RL *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25(26): 4931-9.
34. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006; 3(5): e138.
35. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ *et al.* Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(19): 1350-8.
36. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *Aids* 2006; 20(18): 2337-44.
37. Yang R, Wheeler CM, Chen X *et al.* Papillomavirus capsid mutation to escape dendritic cell-dependent innate immunity in cervical cancer. *J Virol* 2005; 79(11): 6741-50.
38. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2975-82.
39. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(2): 199-207.
40. Bergeron C, Breugelmans JG, Bouee S, Lorans C, Benard S, Remy V. [Cervical cancer screening and associated treatment costs in France]. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34(11): 1036-42.