

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

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

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Faut-il adapter la prévention aux pratiques sexuelles ?

S. LANTA, J. GONDROY, J.-C. BOULANGER *
(Amiens)

I. INTRODUCTION

L'incidence du cancer du col a diminué ces 20 dernières années puisqu'elle est passée de 14,9 à 7,1/100 000 (INVS 2008). Ceci est sans nul doute lié à la pratique du dépistage et sans celui-ci, Peto [1] a bien montré qu'on aurait assisté à une véritable épidémie. Le frottis cervico-utérin (FCU) permet non seulement le dépistage du cancer, mais des lésions précancéreuses : en les traitant on fait une véritable prévention du cancer du col.

En 1990, la conférence de consensus de Lille recommandait la réalisation d'un FCU tous les trois ans après 2 FCU normaux à un an d'intervalle de 25 ans à 65 ans.

* Centre de Gynécologie Obstétrique - CHU - 124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens

Les recommandations de l'ANDEM en 1993 étaient identiques, mais préféreraient en raison du rajeunissement de la pathologie cervicale le début à 20 ans, donnant lieu à la Référence médicale opposable (RMO) 93/XIII. En 1997, on pouvait encore lire [2] « Le dépistage du cancer du col par le frottis cervical devra, pour réussir, être organisé et s'adresser à toutes les femmes de 20 à 65 ans. Sa mise en œuvre relève donc d'une politique de Santé Publique ». Cette RMO fut supprimée par arrêté du 10 juillet 1998. Il n'y a jamais eu de nouvelle réunion d'experts. La transmission de la recommandation de 1993 a été « déformée » au fil du temps pour revenir à 25-65 ans.

Les connaissances du mécanisme de la cancérogenèse du col de l'utérus ont considérablement progressé. Il est maintenant bien démontré que le cancer du col est une maladie sexuellement transmise comme le pressentait Rigoni-Stern dès 1850. Il est donc légitime de se poser la question de l'adaptation du dépistage aux pratiques sexuelles. Il faut d'abord faire un bref rappel de cancérogenèse.

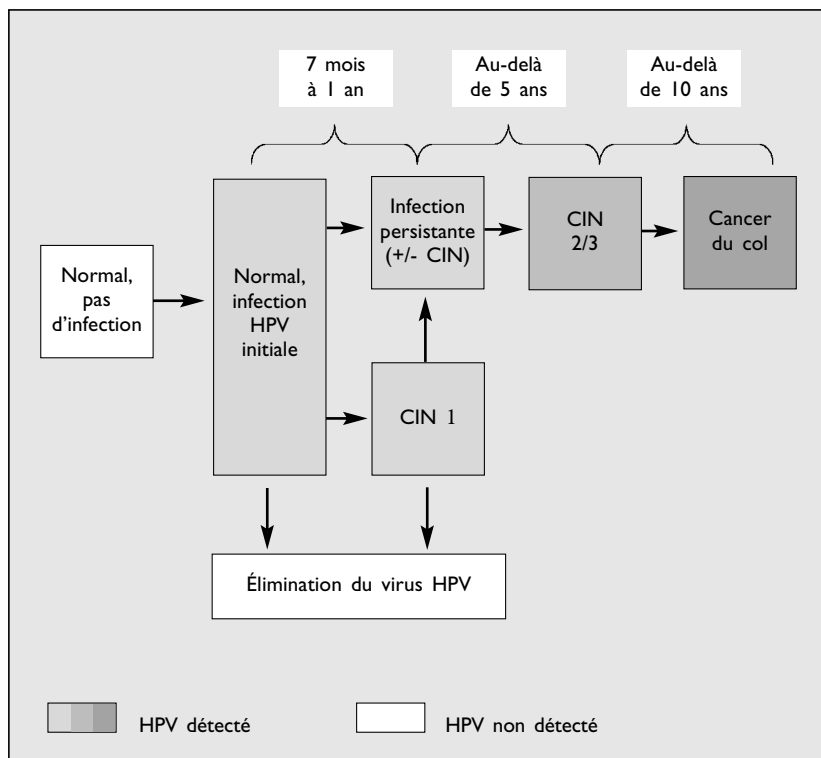
2. CANCÉROGENÈSE

Depuis longtemps on sait que le cancer du col ne naît pas sur un col sain ; il est précédé par des lésions précancéreuses dont la dénomination a changé dans le temps : dysplasies, puis néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) évoluant par étapes successives, d'abord légères (DL), puis moyennes (DM), enfin sévères (DS), conduisant au cancer in situ (CIS) ou intra-épithélial, puis par rupture de la basale au cancer micro-invasif, et enfin au cancer invasif. Richart et Barron précisait que cette séquence s'étalait en moyenne sur 15 ans [3].

Mais cette filiation a été discutée et l'on admet que si elle existe, le plus souvent ces lésions ne seraient pas un continuum mais des modes de réponses différentes à un même stimulus qui s'est avéré être l'infection à HPV (Figure 1). Celle-ci est à l'origine des :

- lésions intra-épithéliales malpighiennes de bas grade qui correspondent en histologie aux dysplasies légères (CIN1) et modifications liées à l'HPV ;
- lésions intra-épithéliales de haut grade qui correspondent en histologie aux dysplasies modérées (CIN2), aux dysplasies sévères et aux carcinomes in situ (CIN3) qui sont les véritables états précancéreux. Il est bien admis que le cancer du col est le premier exemple de tumeur solide viro-induite et que les HPV

Figure 1: Étapes de la transformation (d'après P. Coursaget)



oncogènes ou à haut risque (HR-HPV) en sont la condition nécessaire mais non suffisante. Ceux-ci sont, sauf exception, transmis par voie sexuelle. Par ailleurs, de nombreux cofacteurs ou facteurs favorisants de la cancérogenèse ont été incriminés : le tabac, le jeune âge aux premiers rapports, les rapports sexuels non protégés, les partenaires multiples ou d'expérience, l'immunodépression permettant de définir des patientes à haut risque qui ont un ou plusieurs de ces facteurs, et a contrario, d'autres à bas risque.

La première réflexion qui nous paraît indiscutable, c'est qu'il est à peu près impossible de les individualiser hormis quelques « professionnelles ». La consultante « standard » peut très bien avoir un seul partenaire « d'expérience » qui lui fera rattraper le temps perdu [4].

Il existe 2 types de prévention : prévention primaire par la vaccination, et celle-ci idéalement doit être envisagée avant le début de

l'activité sexuelle, et la prévention secondaire par le dépistage et le traitement des lésions précurseurs. C'est bien entendu de celle-ci qu'il s'agit quand on pose la question : faut-il adapter la prévention aux pratiques sexuelles ? En modifiant le rythme de dépistage ou les techniques de screening ?

3. MODIFIER LE RYTHME DE DÉPISTAGE

3.1. En augmentant le dépistage chez les femmes jeunes à « haut risque »

3.1.1. Commencer plus tôt

Certains préconisent de commencer le dépistage dès le début des rapports sexuels [5], les guidelines US 3 ans après le début des rapports [6], faut-il simplement revenir à 20 ans ?

L'âge des premiers rapports sexuels est resté stable depuis de nombreuses années et s'établit aux alentours de 17 ans. Néanmoins, il s'agit d'âge moyen et nombre d'adolescentes commencent beaucoup plus tôt.

L'acquisition de l'infection par papillomavirus oncogène est rapide dès le début de la vie sexuelle. Ainsi la première année suivant le début des rapports sexuels, l'incidence cumulative de la première infection est de 28,5 % et celle-ci passe à 50 % après trois ans, ce risque d'acquisition de l'HPV oncogène augmentant significativement avec l'expérience du partenaire sexuel [4].

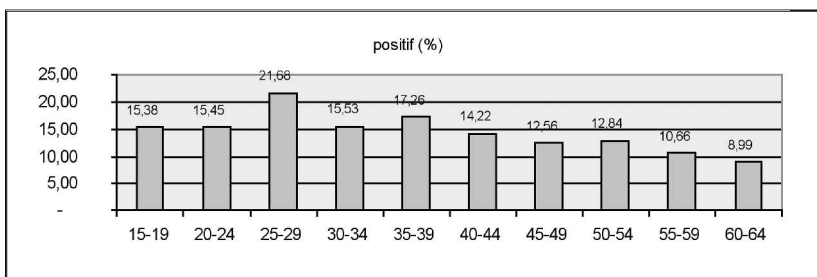
Dans une étude que nous avons réalisée en Picardie [7], la prévalence de l'infection à papillomavirus est de 14,37 %, variant selon l'âge avec un pic de fréquence chez la femme jeune (Tableau I) : 16,6 % entre 20 et 24 ans (nous n'avions pas inclus les moins de 20 ans). Dans cette tranche d'âge, elle est de 24 % selon Sellors [8], et 16 % pour Lazcano-Ponce [9]. Les adolescentes sont donc par excellence des patientes à haut risque de développer des CIN de haut grade car fréquemment exposées aux HPV oncogènes, ce d'autant plus qu'il existe des facteurs favorisants : tabagisme, partenaires sexuels nombreux et/ou expérimentés, immunodépression, absence d'utilisation du préservatif.

Le temps d'apparition des CIN2+ est variable et a été évalué entre 1 et 10 ans pour une infection à HPV oncogène acquise avant 20 ans, et les diagnostics de CIN3 sont maximum entre 25 et 30 ans [10, 11]. Ceci dit, des études prospectives ont montré l'émergence de

CIN2+ à développement rapide, parfois diagnostiqués seulement quelques mois après l'infection à HPV à haut risque (HR-HPV) [4].

Le but d'un programme de dépistage est de réduire l'incidence et la mortalité par cancer en dépistant et en traitant les CIN2+. Commencer le dépistage avant 20 ans conduit à mettre en évidence beaucoup de CIN1 dont la grande majorité régressera spontanément [10, 12]. Non seulement il ne sert à rien de les traiter, mais les traitements ne sont pas sans conséquences sur l'avenir obstétrical [13]. Le cancer invasif du col utérin n'existe pas avant 20 ans sauf exception rigoureusement rarissime. Il est rare avant 25 ans, (on estime qu'il y en a entre 3 et 12 par an en France), c'est pourquoi nombre de pays ne commencent le dépistage qu'à 25 ans. Dans l'enquête 2006 de la Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale [14], sur 524 cas, donc environ 15 % des cancers observés par an en France, nous en avons relevé 4 : 2 micro-invasifs et seulement 2 \geq 1B. C'est peu, mais en raison de la morbidité des traitements, des années de vie perdues en cas d'évolution défavorable, il nous semble raisonnable de préconiser le début du dépistage à 20 ans mais pas avant, même en cas de précocité sexuelle.

Tableau 1 : Infection HPV par classe d'âge en % [6]



3.1.2. « Screener » plus souvent

Il est recommandé en France d'adopter un rythme triennal après 2 frottis négatifs réalisés à un an d'intervalle (pour réduire les faux négatifs). Le travail de l'IARC a montré que la réduction de l'incidence du cancer invasif par un dépistage au rythme triennal était de 90,8 %, peu différente d'un rythme annuel (93 %) [15].

L'American College of Obstetrics and Gynaecology recommande un screening plus fréquent dans certaines circonstances, dont plusieurs dépendent des pratiques sexuelles :

- women who have had multiple sexual partners OR whose male partners have had multiple partners,
- women who began sexual intercourse at an early age,
- women whose male sexual partners have had other sexual partners with cervical cancer,
- women with current or prior human papillomavirus infection or condylomata or both,
- women with current or prior herpes simplex virus infection,
- women who are infected with the human immunodeficiency virus (HIV),
- women with a history of other sexually transmitted diseases,
- women who are immunosuppressed (such as those who have received renal transplants),
- smokers and abusers of other substances,
- women who have a history of cervical dysplasia or cervical cancer or endometrial, vaginal, or vulvar cancer,
- women of lower socioeconomic status.

Le problème n'est pas de dépister le plus tôt possible les lésions précancéreuses, il est d'arriver avant le passage à l'invasion.

Mais l'évolution des CIN2+ est mal connue et il ne serait plus éthique actuellement d'adopter une attitude passive pour étudier le passage à l'invasion. On ne dispose que d'études anciennes ; nous les avons colligées en 1993 [16]. L'évolution est diversement appréciée dans la littérature avec des chiffres extrêmes d'évolution vers l'invasion : de 5,7 % pour Koss à 100 % pour Dunn. En fait, ces discordances s'expliquent probablement par le facteur temps : Petersen en 1955 rapporte le chiffre de 26,8 %, la même série reprise quelques temps plus tard par Clennensen montre 40 % d'évolution. Dans la série de Kottmeier publiée en 1953, 13 % des patientes ayant un cancer in situ font un cancer invasif. Briggs en 1977, reprenant la même série, note que 74 % avaient alors eu un cancer invasif. La seule étude récente [17] réalisée à partir de cas diagnostiqués entre 1955 et 1976 donne le chiffre de 31 % avec un passage à l'invasion de l'ordre de 1 % par an. En 1993, nous concluons : il n'y a pas d'évidence que le cancer progresse plus rapidement chez les femmes à risque, et donc l'histoire naturelle permet son dépistage au rythme triennal [18, 19]. Depuis, il y a eu une multitude de travaux montrant la responsabilité de tel ou tel HPV expliquant un passage plus rapide à une CIN2+, voire une aggravation de lésions restant toujours intra-épithéliales [20], mais pas l'évolution vers l'invasion [21].

L'infection HIV nous semblait devoir éclairer ce problème tant elle favorise le portage HPV et les lésions précancéreuses qui sont, sur ce terrain, particulièrement récidivantes, mais si le passage à l'invasion est un peu plus fréquent, il demeure rare : on disait, il y a 20 ans, que le décès par la maladie intervenait avant le passage à l'invasion, on dit aujourd'hui que les traitements anti-rétroviraux sont si efficaces que les lésions ne progressent pas.

Au total, il ne nous semble pas y avoir d'arguments pour modifier le rythme chez les femmes à risque. Par prudence, il faut tout de même proposer un dépistage annuel chez les femmes VIH+.

3.2. En diminuant le rythme de dépistage chez les femmes à bas risque, après 50 ou 60 ans

Il y a une dizaine d'années, plusieurs auteurs se sont intéressés [22, 23] à l'identification de patientes dites « à bas risque » : celles ayant bénéficié d'un screening régulier par frottis cervical ayant toujours été normal. Ils estimaient que ces patientes avaient un risque quasi nul de présenter en vieillissant une infection à HPV et donc un risque de néoplasie du col.

Comme le montre l'étude de Duncan [20], si l'on trouve des cancers au-delà de 60 ans, ce n'est pas chez des femmes jusque-là bien suivies ; chez celles-ci, on pourrait arrêter le dépistage à condition que les frottis antérieurs aient été toujours normaux. Lynge [24] a bien montré qu'après 5 frottis négatifs, la probabilité de développer un cancer invasif était extrêmement faible. Armaroli [25] a montré qu'au-delà de 50 ans, chez les femmes ayant eu 4 FCU, au moins 3 faux + sont diagnostiqués pour un vrai +.

Mais s'agit-il réellement de femmes à bas risque ? La fréquence du cancer du col augmente avec l'âge et atteint un maximum vers 60 ans et reste quasi identique jusque plus de 75 ans [27]. Il y aurait une augmentation de l'incidence du cancer du col chez les patientes de plus de 70 ans (plus de 11 % survenant après 70 ans) [30, 31].

La sexualité est un facteur de qualité de vie important lorsque l'on interroge les patientes [27, 28]. Ainsi, 68 % des femmes entre 39 et 50 ans, 65 % entre 51 et 64 ans, et 74 % après 65 ans déclarent avoir des rapports sexuels au moins une fois par semaine [28]. L'espérance de vie atteint actuellement 80 ans pour les femmes qui vivent donc un tiers de leur vie ménopausée. Certains trouvent à la différence de notre étude une ré-augmentation du portage HPV chez la femme âgée ; une

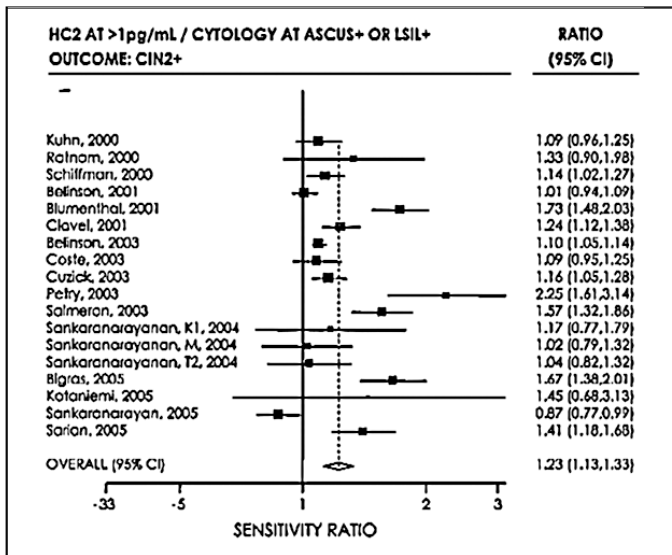
étude anglaise a montré une augmentation des infections sexuellement transmissibles dans cette tranche d'âge depuis 10 ans [29].

Selon Sasieni [32], une patiente ayant eu un dépistage parfait avec un dernier frottis entre 50 et 54 ans voit son risque de cancer du col augmenter de 7,6 pour 100 000 femmes par an entre 60 ans et 74 ans par rapport à une patiente continuant à bénéficier d'un dépistage. Selon lui, cette stratégie d'interrompre le screening après 50 ans pour les patientes jusque-là bien suivies aboutirait à une augmentation de l'incidence du cancer du col de 12 à 19 pour 100 000 femmes sur l'ensemble de la population féminine anglaise.

De ce fait, une attitude intermédiaire paraît plus raisonnable : continuer le dépistage chez les patientes jusque-là bien suivies mais en espaçant à 5 ans au-delà de 50 ans. C'est l'attitude préconisée en Suède et par le NHS au Royaume-Uni. Quant à l'arrêt, il nous semble toujours raisonnable de le fixer à 65 ans chez les femmes bien suivies, poursuivre au-delà en fonction de facteurs de risque liés à l'activité sexuelle bien difficiles à appréhender et certainement assez rares.

Une autre attitude serait d'adjoindre au dépistage classique par FCV une recherche d'HPV oncogène à haut risque. Cette modalité sera évoquée dans le dernier point de la discussion.

Tableau II : Méta-analyse triage HPV versus cytologie (M. Arbyn [32])



4. MODIFIER LES TECHNIQUES DE DÉPISTAGE

Il y a une tendance à vouloir remplacer le dépistage cytologique par le test HPV car il existe un consensus dans la littérature pour dire que la recherche d'HPV potentiellement oncogène a une sensibilité, dans la détection des lésions de haut grade et des cancers, largement supérieure à 90 %, alors que les études publiées sur la sensibilité du frottis montrent des chiffres très inférieurs. La méta-analyse d'Arbyn [33] ne laisse pas place au doute (Tableau II).

On sait depuis le travail de Rozendaal [34] que chez les femmes FCU - mais HR-HPV +, le risque d'avoir un CIN3 dans les 4 ans est de 116. Depuis, il a été démontré que la clearance spontanée de l'HPV s'observait en moyenne à 8 mois [35] et que c'était sa persistance qui était à l'origine de l'évolution vers le CIN3 [36-37]. Plus récemment, Khan [38] a bien montré que cette évolution était celle des HPV 16 ou 18 et que les HR-HPV non 16-18 avaient un risque à peine supérieur aux femmes HPV -. Alors faut-il remplacer le dépistage cytologique par cette nouvelle technique ? Quand nous regardons les résultats de l'enquête SPCPCV, nous pensons que oui car 30,1 % des 524 femmes ayant présenté un cancer invasif du col en 2006 avaient un FCU rendu normal dans les 3 ans et surtout car c'était 47,5 % des femmes de moins de 45 ans. La sensibilité du frottis est moins bonne chez la femme jeune et beaucoup l'ont rapporté. On pensait initialement que l'HPV était fréquent chez la femme jeune et que son portage après 30 ans chutait considérablement, qu'ainsi il pouvait être un outil dans le dépistage après 30 ans d'autant que le pic de cancers invasifs est en France à 41 ans. Le portage d'HPV diminue effectivement avec l'âge mais cette diminution n'est pas si spectaculaire. Ainsi, dans notre expérience et celle de Clavel [39], il reste aux alentours de 15 % jusque 40 ans, est supérieur à 10 % jusque 55 ans, et reste à 8 % à plus de 60 ans (Tableau I). Chez la femme jeune il serait intéressant mais avec une spécificité faible comme le montre l'étude de Ronco [40]. Ceci imposerait donc, si un dépistage primaire par test viral était réalisé, de réaliser 15 % de coloscopies jusque 40 ans et encore 9 % à plus de 60 ans.

Aussi il convient de réfléchir aux modalités pratiques d'utilisation qui pourraient être faites : triage des HPV + par le FCU, prise en considération de la charge virale, ou encore sélection des patientes présentant une infection persistante à HPV ou génotypage ou ARN messenger.

Finalement, la réponse dépend du temps de passage du CIN2+ à l'invasion. Les 3 études de Bulkman [41], Naucler [42], Kitchener [43]

comparant le dépistage par HPV au dépistage cytologique sont concordantes : à l'enrôlement, le test HPV dépiste 51 à 70 % de lésions CIN2+ que le FCU, mais 3 à 5 ans après, le nombre total de CIN2+ dépistés sur l'ensemble des 2 tours est finalement identique. Il y a 2 façons d'interpréter les résultats :

- les CIN2+ mis en évidence au 1^{er} tour n'étaient pas des lésions régressives puisqu'ils sont retrouvés 3 à 5 ans après par la cytologie : c'est à mettre au crédit de l'HPV ;
- la différence de cancers invasifs n'est pas significative. Si nombre de CIN2+ étaient devenus invasifs dans l'intervalle, ce serait un plaidoyer sans appel pour le dépistage HPV. En l'absence, est-il utile de faire le diagnostic de lésions précancéreuses quelques années plus tôt ?

Quoi qu'il en soit, le pourcentage de femmes présentant un cancer invasif dans les 3 ans après un frottis normal est inacceptable. Même si les frottis n'ont pas été relus, ne permettant pas vraiment de tirer de conclusion de l'étude de la SFCPCV, elle pose tout de même le problème. Il n'est pas question de se lancer sans réfléchir dans le tout HPV. Mais il faut faire en France des études pilotes contrôlées, évaluées, permettant de juger du bien-fondé de changer de technique.

CONCLUSION

Il ne nous semble pas exister d'arguments pour adapter le dépistage du cancer du col aux pratiques sexuelles. Les seules indications à faire un dépistage annuel nous semblent les antécédents de lésions précancéreuses du col, qu'elles aient été traitées ou non, et l'immuno-dépression.

La première action de santé publique indispensable dans notre pays serait de mettre sur pied un programme de dépistage organisé. Les résultats observés au Royaume-Uni montrent de façon indiscutable que l'incidence du cancer du col est fonction de la couverture de la population. Elle est en France de 55-60 %. Le dépistage de masse, en dépit de nombreux groupes de travail qui se sont succédés à la DGS puis à l'INCA, n'est pas pour demain. Il faut que tous les professionnels de santé se mobilisent pour augmenter la couverture par le dépistage opportuniste. Le FCU va incessamment faire partie des examens complémentaires qu'il sera obligatoire de proposer à la 1^e consultation

prénatale : c'est un point qui, associé à l'entretien du 4^e mois avec une sage-femme, pourrait permettre une meilleure couverture.

Le second point important est de mettre sur pied en France des études pilotes intégrant le dépistage par le test HPV avant que chacun ne modifie sa pratique.

Résumé

Les facteurs de risque de cancer du col sont bien connus et le plus souvent liés à la pratique sexuelle : infection à HPV, jeune âge aux premiers rapports, multiplicité des partenaires. Néanmoins, s'ils favorisent les lésions précancéreuses et partant les cancers qui sont avec ces facteurs de risque beaucoup plus nombreux, ils ne semblent pas modifier la cancérogenèse de façon significative. Il est admis que le cancer invasif apparaît en moyenne 13 à 15 ans après les premières transformations cellulaires quels que soient les facteurs de risque. Il n'y a donc pas à modifier le rythme du dépistage en dehors des antécédents de pathologie cervicale traités ou non et de l'infection VIH.

Mots clés : dépistage, facteurs de risque, sexualité, CIN, cancer du col

Bibliographie

- [1] Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004 Jul 17;364(9430):249-56.
- [2] Leroy JL, Gondry J. Le programme de dépistage français : historique et modalités. In B Blanc. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Springer Edit 2005.
- [3] Richart RM, Barron BA. Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1981;47:1176-81.
- [4] Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008 Jan 15;197(2):279-82.
- [5] Screening for cervical cancer. Guide to Clinical Preventive Services. Report of the US Preventive Services Task Force. Williams & Wilkins. Edit 1989.
- [6] Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin* 2008 May-Jun;58(3):161-79. Epub 2008 Apr 28.
- [7] Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. Épidémiologie de l'infection à HPV. *Gynecol Obstet Fertil* 2004 Mar;32(3):218-23.
- [8] Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S, Lorincz A, Dalby DM, Janjusevic V, Keller JL. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000 Sep 5;163(5):503-8.
- [9] Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, Hernández P, Salmerón J, Hernández M. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001 Feb 1;91(3):412-20.
- [10] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51. Epub 2006 Jun 23.
- [11] Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex* 2003;45 Suppl 3:S326-39. Review.
- [12] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, Ferenczy A, Rohan TE, Villa LL, Franco EL. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003 Sep 3;95(17):1336-43.
- [13] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008 Sep 18;337:a1284. doi:10.1136/bmj.a1284.
- [14] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguier S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 Sep;35(9):764-71. Epub 2007 Aug 30. French.
- [15] Boulanger JC, Gondry J, Naepels P. Pour ou contre le consensus de Lille ? Du dépistage à la prévention. ESKA Edit 1995;157-168.
- [16] Boulanger JC, Gondry J. Lésions précancéreuses du col utérin. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Mise à jour en gynécologie-obstétrique. Vigot Edit. 1993; 153-202.
- [17] McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5):425-34. Epub 2008 Apr 11.
- [18] Frame PS. A critical review of adult health maintenance. Part 3: prevention of cancer. *The Journal of Family Practice* 1986;22,6:511-520.
- [19] Paul C, Bagshaw S, Bonita R, Durham G, Fitzgeralg NW, Jones RW, Marshall B, Mc Avoy BR. 1991 Cervical screening recommendations: a working group report. *New Zealand Med J* 1991 Jul 10;104(915):291-95.
- [20] Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK, Meijer CJ, Kenemans P. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995 May 4;61(3):306-11.

- [21] Fox KV, Shah CA, Swisher EM, Garcia RL, Mandel LS, Gray HJ, Swensen RE, Goff BA. An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. *Gynecol Oncol.* 2008 Apr; 109(1): 53-8. Epub 2008 Feb 5.
- [22] Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *BJM* 1993;306:967-71.
- [23] Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC. The case for stopping cervical screening at age 50. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 May;104(5):586-9.
- [24] Lynge E, Poll P. Incidence of cervical cancer following negative smear. *Am J Epidemiol* 1986;124:345-352.
- [25] Armaroli P, Gallo F, Bellomi A, Ciatto S, Consonni D, Davi D, Giorgi-Rossi P, Iossa A, Mancini E, Naldoni C, Polla E, Ronco G, Serafini M, Vergini V, Zanier L, Zappa M, Segnan N. Do women > or = 50 years of age need as much screening as women < 50 years after they have had negative screening results? *Br J Cancer* 2008 Jul 22;99(2):239-44. Epub 2008 Jul 1.
- [26] Frame PS. A critical review of adult health maintenance. Part 3: prevention of cancer. *The Journal of Family Practice* 1986;22,6:511-520.
- [27] Gelfand MM. Sexuality among older women. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9 Suppl 1:S15-20.
- [28] Lindau ST, Leitsch SA, Lundberg KL, Jerome J. Older women's attitudes, behavior, and communication about sex and HIV: a community-based study. *J Womens Health (Larchmt)* 2006 Jul-Aug;15(6):747-53.
- [29] Health Protection Agency. Diagnoses of selected STIs by region, sex and age group. United-Kingdom: 1995-2004. London: Health Protection Agency;2004.
- [30] Orazi G, Bogaert E, Vinatier D, Querleu D, Leroy JL. Should cytological screening for cervical cancer be stopped after menopause? *Contracept Fertil Sex* 1999 Dec;27(12):833-6.
- [31] Sastre-Garau X, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Souques M. Precancerous and cancerous involvement of the uterine cervix. Results of a survey conducted by the « Genital Cancers » group of Ile-de-France, May 1990-May 1992, based on 8,805 biopsies. *Bull Cancer* 1996 May;83(5):400-6.
- [32] Sasieni P, Castanon A. Call and recall cervical screening programme: screening interval and age limits. *Current Diagnostic Pathology* 2006;12:114-126.
- [33] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/78-89.
- [34] Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, van Ballegooijen M, Meijer CJ. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996 Dec 11;68(6):766-9.
- [35] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):423-8.
- [36] Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Queux C, Birembaut P, Clavel C. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002 Dec 10;102(5):519-25.
- [37] Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, Le Bail Carval K, Sautière JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mougin C. 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 Sep 1;106(3):396-403.
- [38] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. 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 Jul 20;97(14):1072-9.
- [39] Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, Clavel C. The epidemiology of genital papillomavirus infections. *Rev Prat* 2006 Nov 15;56(17):1887-81.
- [40] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Minucci D, Naldoni C, Rizzolo R, Schincaglia P, Volante R, Zappa M, Zorzi M, Cuzick J, Segnan N. New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 2;100(7):492-501. Epub 2008 Mar 25.

[41] Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1764-72. Epub 2007 Oct 4.

[42] Naucier P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Rådberg T, Strander B,

Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 Oct 18;357(16):1589-97.

[43] Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patrick J, Anthony GB, Sargent A, Wood J, Moore C, Cruickshank ME. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow-up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2008 Jul;115(8):1001-7. Epub 2008 May 22.