

# La surveillance des femmes vaccinées

D. RIETHMULLER <sup>1</sup>\*, R. RAMANAH <sup>1</sup>, X. CARCOPINO <sup>2</sup>, J. LEVÊQUE <sup>3</sup>  
(Besançon, Marseille, Rennes)

## Résumé

*La vaccination HPV diminue de façon très significative le risque pour une femme de développer un cancer du col de l'utérus. Toutefois, un risque résiduel de cancer et de lésions précancéreuses persiste après prophylaxie vaccinale, ce qui justifie pleinement la poursuite du dépistage chez les femmes vaccinées.*

*La question des modalités de cette surveillance fait l'objet d'une réflexion par de nombreux experts, et est d'autant plus nécessaire que la population de rattrapage qui concerne les jeunes femmes jusqu'à 23 ans arrive actuellement dans la population cible du dépistage des recommandations actuelles.*

- 1 - CHU Besançon - Hôpital Saint-Jacques - Service de gynécologie-obstétrique - 2 place Saint-Jacques - 25030 Besançon
- 2 - CHU Marseille - Hôpital Nord - Service de gynécologie-obstétrique - Chemin des Bourrely - 13915 Marseille cedex 20
- 3 - CHU Rennes - Hôpital Sud - Service de gynécologie-obstétrique - 16 boulevard de Bulgarie - 35203 Rennes cedex 2

\* Correspondance : didier.riethmuller@univ-fcomte.fr

*Enfin, l'arrivée des vaccins HPV nous oblige à réfléchir au dépistage au sens large pour l'organiser et l'optimiser afin qu'il bénéficie à l'ensemble des femmes concernées, qu'elles soient vaccinées ou non, et non pas à peine plus de la moitié d'entre elles, comme c'est le cas actuellement.*

*Le but de ce travail a été de faire le point sur le problème et de faire des propositions.*

*Mots clés : vaccin HPV, prévention, cancer du col, dépistage, test HPV*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Didier Riethmuller est consultant occasionnel pour SPMSD, GSK et Qiagen ; Xavier Carcopino est consultant occasionnel pour SPMSD, GSK ; Jean Levêque est consultant occasionnel pour SPMSD, GSK et Rajeev Ramanah certifie n'avoir aucun conflit d'intérêt pour le sujet traité.

## **INTRODUCTION**

La prévention du cancer du col est un objectif louable et surtout réalisable actuellement, du fait d'une part d'un dépistage efficace et de plus optimisable, et d'autre part du fait de l'arrivée récente de la prophylaxie vraie que sont les vaccins HPV. Ces vaccins ont une efficacité remarquable et proche de 100 % pour la prévention des lésions pré-invasives et invasives du col de l'utérus, mais seulement pour 2 génotypes oncogéniques parmi la quinzaine retenus comme agent causal de ce cancer. En effet si les HPV16 et 18, dont l'infection et leurs conséquences cellulaires sont évitées par les vaccins pour un individu naïf, il n'en reste pas moins que le risque persiste pour les autres génotypes ou dans une population « moins » naïve, et donc peut-être déjà infectée au moment de la vaccination. C'est bien du fait du caractère incomplet, quoiqu'important, de la prévention primaire (plus de 70 % de réduction du risque), qu'il apparaît nécessaire et indispensable de poursuivre la prévention secondaire qu'est le dépistage. La question reste toutefois entière en ce qui concerne les modalités de ce

dépistage chez ces femmes vaccinées. De plus, il s'avère probablement primordial dans les premières années du dépistage des femmes vaccinées de différencier le suivi de la population naïve dite cible (14 ans dans les recommandations françaises) de celui de la population de rattrapage (allant jusqu'à 23 ans), car le risque d'infection incidente au moment de la vaccination bien que faible est réel pour cette dernière.

Le but de cet article est de faire, au travers d'une analyse de la littérature, le point sur des pistes de propositions en annonçant d'emblée qu'il n'existe à ce jour aucun consensus sur la question.

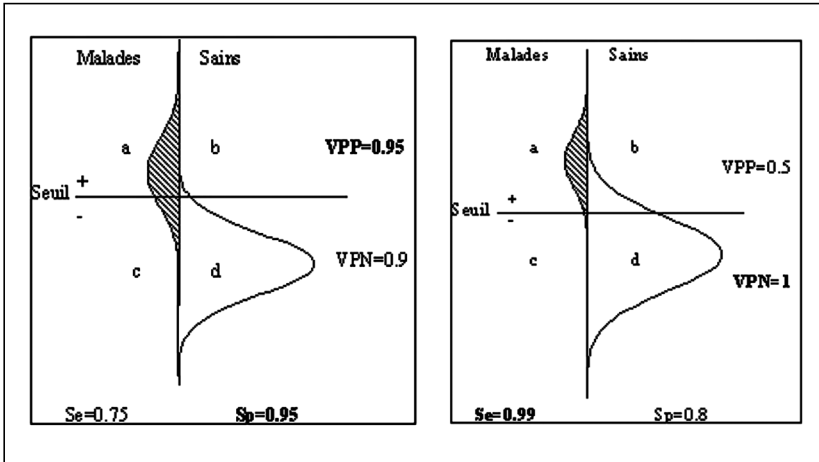
## I. ÉTAT DES LIEUX ACTUEL DU DÉPISTAGE

Les recommandations actuelles pour le dépistage ont été établies pour des femmes avec un risque non diminué par la vaccination et sont donc basées sur un prélèvement triennal de 25 à 65 ans (population cible). Ce dépistage dit « opportuniste » en France, est basé sur l'analyse morphologique de la cytologie cervico-utérine prélevée par frottis et décrite dans les années 1950. La sensibilité de cette modalité de dépistage est limitée et génère un taux significatif de faux négatifs (jusqu'à plus de 15 %). Le taux de couverture de la population cible est à peine supérieur à 50 % [1]. De plus, cette modalité de dépistage a montré ses limites chez les femmes jeunes de moins de 45 ans puisque sur une casuistique de cancers invasifs de 2006 diagnostiqués en France, près de la moitié de ces femmes jeunes avaient pourtant fait l'objet d'un dépistage parfaitement en accord avec les recommandations [2]. La cytologie cervico-utérine est aussi prise en défaut dans le dépistage des lésions cervicales de type glandulaire (adénocarcinome *in situ* et adénocarcinome), alors même que les formes glandulaires du cancer du col représentent actuellement plus d'un cas sur 6.

Pourtant le cahier des charges d'un test de dépistage est épidémiologiquement bien connu. En effet, celui-ci doit être sensible pour éviter le douloureux problème des faux négatifs (FN) qui méconnaissent donc des lésions bien réelles ; et ceci montre l'importance de la valeur prédictive négative (VPN), en particulier à l'inclusion dans une démarche de prévention (Figure 1). Les tests positifs doivent se trier facilement en vrais positifs (VP) et faux positifs (FP).

Les données, très nombreuses à ce jour, plaident en faveur d'une intégration des tests HPV dans le dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. En effet, ces tests ont une sensibilité significativement

Figure 1 - Choix du seuil de sensibilité d'un test en fonction de l'approche diagnostique (forte spécificité avec peu de FP - figure de gauche) ou de l'approche dépistage (forte sensibilité avec peu de FN - figure de droite)



supérieure à la cytologie avec une excellente VPN à l'inclusion. La spécificité moindre est facilement gérée par le triage cytologique (sans reconvoquer la patiente) des tests HPV positifs. Les tests HPV validés répondent donc mieux au cahier des charges d'un test de dépistage. Les Pays-Bas vont d'ailleurs démarrer en 2012 un programme organisé de dépistage à l'échelle du pays avec le seul test HPV en quinquennal jusqu'à 40 ans, puis décennal [3].

## II. RAPPELS DE NOTIONS D'ÉPIDÉMIOLOGIE

Il nous est apparu important, même si ces notions sont connues de la plupart, de rappeler les bases sur la pertinence d'un test visant à dépister une maladie ou un signe dans la population générale.

Rationnel et cahier des charges d'un test de dépistage :

- la maladie à dépister doit être fréquente et grave,
- le dépistable doit pouvoir se faire à un stade curable de la maladie,
- la méthodologie du test doit être simple et reproductible,
- excellente sensibilité du test pour éviter les FN,

- forte VPN,
- test diagnostique sur la population « à risque » pour corriger les FP,
- bonne couverture de la population,
- nécessité de coûts mesurés.

Dans le cas du dépistage actuel du cancer du col et de son impossibilité de trier « simplement » les FP du FCU, la notion d'une bonne spécificité apparaît importante. C'est cette bonne spécificité qui est utilisée pour le triage cytologique des tests HPV positifs dans un dépistage primaire utilisant le test HPV en première ligne. De surcroît, l'augmentation de la prévalence des lésions intraépithéliales dans la population positivement sélectionnée par le test HPV aboutira à une excellente VPP de la cytologie de triage.

Le tableau 1 montre les résultats possibles lors de la mesure de la validité intrinsèque d'un test de dépistage. Dans ce tableau, on observe que :

- les VP représentent le nombre d'individus malades avec un test positif,
- les FP représentent le nombre d'individus non malades avec un test positif,
- les FN représentent le nombre d'individus malades avec un test négatif,
- les VN représentent le nombre d'individus non malades avec un test négatif.

*Tableau 1 - Croisement population malades/non malades et tests positifs/négatifs*

	Malades	Non malades	Valeur prédictive
Test positif	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)	VPP = VP/VP + FP
Test négatif	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)	VPN = VN/VN + FN
Total des tests	Total malades	Total non malades	
	Sensibilité = VP/VP + FN	Spécificité = VN/VN + FP	

La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. Elle est donnée par VP/VP + FN. Une mesure de la sensibilité s'accompagne toujours d'une mesure de la spécificité. Cette dernière se mesure chez les non malades seulement. Ainsi la spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non malades, est donnée par VN/VN + FP.

La sensibilité et la spécificité dépendent uniquement des qualités du test (et éventuellement de l'opérateur). Les valeurs prédictives n'informent pas sur le test lui-même mais sur la situation après lui : probabilité que le sujet au test positif soit malade (valeur prédictive positive) ou que le sujet au test négatif soit indemne (valeur prédictive négative). Elles dépendent du contexte clinique (probabilité pré-test, prévalence) et des caractéristiques - sensibilité et spécificité - de l'examen.

Le seuil d'un test (la valeur à partir de laquelle on décide qu'il devient positif) influence sa sensibilité et sa spécificité ; par exemple le frottis cervico-utérin (FCU) au seuil ASCUS ou LGSIL ou HGSIL. Ainsi, si on abaisse ce seuil, le test sera plus sensible mais moins spécifique.

La valeur de ce seuil dépend grandement de l'utilisation que l'on veut faire du test. Les tests très sensibles sont surtout utiles pour s'assurer qu'une maladie n'est pas présente (peu de FN) alors que ceux qui sont très spécifiques sont utiles pour s'assurer qu'une maladie est bien présente (peu de FP). Un test de dépistage se veut habituellement très sensible pour éviter le douloureux problème des FN, alors qu'un test diagnostique doit être très spécifique.

### III. L'ORGANISATION EST UNE ÉVIDENTE OBLIGATION

Le dépistage doit être organisé, sinon il touche à peine plus de la moitié de la population cible [1] et peut représenter une caricature de médecine à 2 vitesses. L'organisation permet une bonne couverture de la population à dépister avec un objectif qui doit être supérieur à 80 %. Le système anglais a démontré que cela était possible avec actuellement des taux de couverture d'environ 90 % pour ce pays voisin [4]. Cette bonne couverture est un élément déterminant pour l'efficacité de cette prévention secondaire d'un cancer qui touche encore trop de femmes jeunes pour la plupart, et dont le facteur de risque essentiel reste bien l'absence de prévention [2-4].

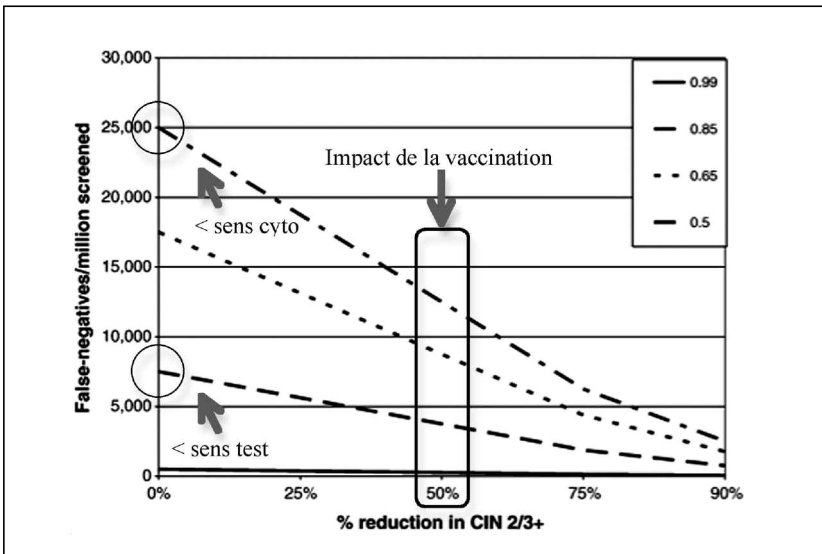
L'arrivée du vaccin va également changer la donne concernant l'efficacité de la cytologie cervico-utérine comme outil de dépistage du cancer du col. En effet, actuellement la totalité des frottis considérés comme anormaux représentent au plus 4 % de l'ensemble des cytologies. La prévention vaccinale va diminuer les infections à HPV oncogènes et les lésions HPV induites à hauteur d'au moins 30 %.

Donc les frottis anormaux vont représenter environ 1 à 2 % dans l'ère post-vaccinale [5]. Cette diminution importante de la prévalence des frottis anormaux entraînera une diminution de l'efficacité de l'analyse morphologique des cellules, qui est très dépendante d'un facteur humain qu'est l'œil du cytologiste. Cette perte d'expertise en relation avec la baisse de la prévalence va être responsable d'une diminution de la sensibilité (par diminution de la qualité intrinsèque) alors que la diminution seule de la prévalence n'est responsable que d'une diminution des valeurs prédictives. De ce fait, le frottis cytologique sera de moins en moins adapté au dépistage primaire au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture vaccinale.

L'excellente VPN d'un test HPV négatif à l'inclusion est déjà un plaidoyer pour son utilisation en dépistage primaire dans la population générale, mais dans le cas des femmes naïves vaccinées, cela sera une vraie garantie d'absence de cancer du col pour une longue période (Figure 2).

Cette notion de VPN presque sans faille du test HPV consensuel (recherche de l'ADN de 13 génotypes oncogéniques) à l'inclusion dans

Figure 2 - Importance de la prévalence ; variation des FN à différentes sensibilités échelonnées de 50 % à 99 % (d'après Myers et al. 2008 [6]). Comparaison cytologie-virologie après impact de la vaccination



le dépistage d'une femme vaccinée permettra, avec une très grande sécurité, d'espacer l'intervalle entre 2 dépistages. Ceci devrait aboutir à la simplification du programme de dépistage, à la diminution de son coût et surtout à la simplification de son organisation.

Enfin un dernier avantage, et non des moindres, de l'organisation du dépistage est la formalisation des prises en charge et donc la diminution des mauvaises pratiques.

#### IV. ÉTAT DES LIEUX ACTUEL SUR LA VACCINATION

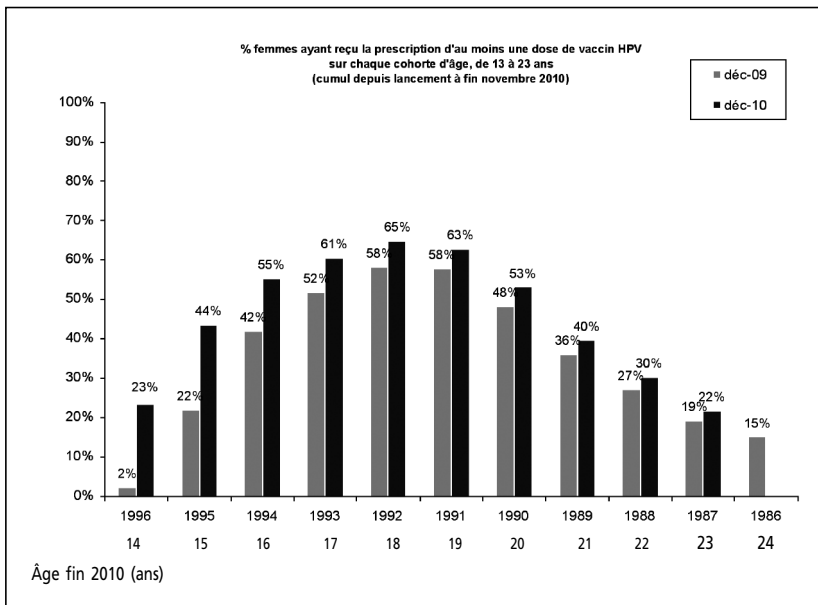
La France a recommandé le vaccin HPV en 2007 et le rembourse à hauteur de deux tiers de son coût dans le cadre des recommandations. La population cible est l'ensemble des adolescentes de 14 ans et la population de rattrapage concerne les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans. Il est important de noter que dans notre pays, la vaccination HPV n'est ni obligatoire, ni une vaccination de médecine scolaire. Cette prévention primaire offerte à la population de jeunes filles françaises relève donc à l'instar de la prévention secondaire d'une démarche opportuniste. C'est la jeune fille elle-même, ou par le biais de ses responsables familiaux si elle n'est pas majeure, qui demande la prévention ; ou ce sont les acteurs de santé qui la proposent au décours d'une consultation.

On suppose immédiatement que la couverture vaccinale est étroitement dépendante du niveau d'information de la population et du caractère convaincu, et donc convaincant des acteurs de santé. À ce jour, le taux de couverture apparaît comme bon en termes d'efficacité à venir pour la population de rattrapage et reste encore insuffisant (de l'ordre de 40 %) dans la population cible des 14 ans (Figure 3). Ce taux de couverture est également très influencé dans le système français par des messages anti-vaccinaux relayés par les médias.

Il est évident que l'impact global de la vaccination va grandement dépendre de cette couverture vaccinale, mais que dans tous les cas de figure, il devient urgent de faire bénéficier les femmes plus âgées de la prévention du cancer du col en améliorant et en organisant le dépistage. L'initiation de la vaccination HPV doit donc être le vrai départ pour une vraie prévention qui doit bénéficier au plus grand nombre pour une meilleure efficacité, tout en maîtrisant les coûts.



Figure 3 - Couverture vaccinale HPV en France selon l'analyse menée par SPMSD (base Thalès)



## V. LA PROGRESSION LÉSIONNELLE EST LIÉE AU GÉNOTYPE

Un des éléments essentiels pour le risque de progression lésionnelle est le génotype viral HPV. En effet, le risque qu'une infection HPV soit suivie du développement d'une lésion de haut grade et de cancer est très lié non seulement au caractère oncogène du virus (une quinzaine dans l'espèce humaine), mais également au type même d'HPV. Ainsi comme l'ont démontré Khan *et al.*, le risque de CIN3+ à 10 ans est bien entendu dépendant de la positivité en HPV à l'inclusion (risque inférieur à 1 % pour les patientes négatives), mais également du génotype d'HPV présent à l'inclusion [7]. Pour les HPV oncogènes non 16 et 18, le potentiel évolutif est entre 4,5 à 6 fois moins important que pour les génotypes 16 et 18 (Tableau 2).

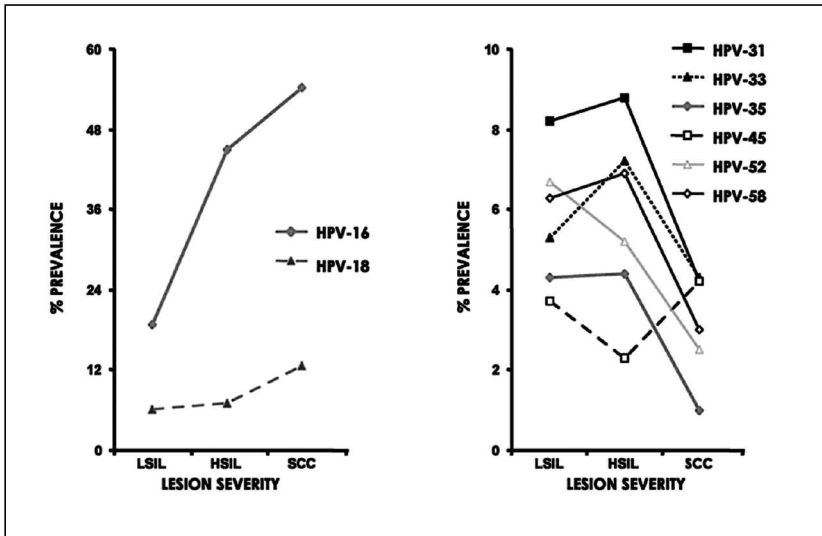
Tableau 2 - Risque de survenue à 10 ans d'un CIN3+/test HPV d'après Kahn et al. [7]

	HC2+ HPV16+	HC2+ HPV16- HPV18+	HC2+ HPV16- HPV18-	HC2-
Risque CIN3+ à 10 ans	17,2 % (11,5-22,9)	13,6 % (3,6-23,7)	3,0 % (1,9-4,2)	0,8 % (0,6-1,1)

En effet, si l'on retrouve une large répartition génotypique HPV dans les anomalies de bas grade [8], on ne retrouve que peu de génotypes impliqués pour un pourcentage significatif des lésions de haut grade, et encore moins dans le cancer invasif (Figure 4). Dans le cas de l'invasion, l'HPV16 est à lui seul responsable de la moitié des cas mondiaux.

Il est donc fort probable qu'en éliminant le risque lié aux génotypes 16 et 18, la vaccination va considérablement diminuer le potentiel évolutif des lésions dues aux HPV non vaccinaux. Il sera donc plus difficile pour un HPV non 16 non 18 de générer une carcinogénèse, et si c'est le cas, le temps nécessaire pour parvenir à

Figure 4 - HPV16 et 18 : plus fréquents dans les cancers alors que d'autres types HPV se retrouvent essentiellement dans les SIL (d'après Franceschi et al. [8])



l'invasion sera significativement plus long. Cette notion de filiation des lésions pré-invasives avant l'invasion associée à la notion de durée longue avant l'étape invasive a été la base d'une possibilité de dépistage du cancer du col. Avec la vaccination, cette progression moins fréquente et plus longue argumente toujours le dépistage mais permet également de le repenser, de l'espacer et donc de l'optimiser.

## VI. APPROCHE TEMPORELLE DU DÉPISTAGE : NOTION D'INTERVALLE

Cette notion de potentiel évolutif très dépendant des génotypes 16 et 18 pose le problème de l'intervalle entre 2 dépistages. En effet, aujourd'hui le dépistage triennal de 25 à 65 ans aboutit à 14 prélèvements/vie-femme, alors que l'hypothèse d'un dépistage quinquennal de 30 à 65 ans ne nécessite que 8 prélèvements/vie-femme. Enfin, l'hypothèse d'un seul prélèvement par décennie ne réalise que 4 prélèvements/vie-femme. Il est évident qu'une diminution substantielle du nombre de prélèvements à réaliser majore considérablement les possibilités organisationnelles du dépistage et diminue très significativement son coût.

Un travail de suivi d'une cohorte comparant le dépistage virologique au dépistage cytologique sur le risque de développement d'une lésion de haut grade au décours d'un suivi de 9 ans montre une excellente protection d'un test HPV négatif, et ceci jusqu'à 6 ans permettant donc une augmentation de l'intervalle entre 2 dépistages en toute sécurité [9] (Tableau 3).

Il est aujourd'hui parfaitement connu que le risque de lésions HPV-induites dépend de l'âge. En effet et en simplifiant, on peut dire que s'opposent les femmes de moins de 30 ans très sujettes à l'infection HPV [10], mais qui vont éliminer plus aisément le virus et feront *in fine*

Tableau 3 - Risque de développer un CIN2+ en cas de négativité à l'inclusion en fonction du test de dépistage (d'après Cuzick : Long term follow-up (median 6,4 years), Hammersmith study May 2008 (2 982 patientes) [9])

	1 an	5 ans	9 ans
FCU normal	3,3 %	8,3 %	22 %
Test HPV négatif	1,9 %	4,2 %	18,8 %

moins de lésions graves, et les femmes plus âgées moins exposées mais plus à risque de développer des lésions. À ce titre, l'étude de la cohorte de Guanacaste [11] permet de confirmer que :

- le risque d'infection persistante augmente avec l'âge,
- le risque de CIN2+, logiquement, est donc plus important chez les patientes les plus âgées.

Cette donnée est un plaidoyer pour ne pas débiter le dépistage trop tôt dans la vie des femmes, et en tout cas pas avant 25 ans.

A contrario, la protection vaccinale augmente avec le temps. Plus les années passent, moins le risque de lésions existe (Figure 5).

Cette constatation d'une protection augmentant avec le temps devrait faire proposer un espacement progressif de l'intervalle entre deux dépistages avec l'avancée en âge des patientes. Par exemple, le dépistage pourrait être quinquennal dans la 4<sup>e</sup> décennie et devenir décennal dans les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> décennies (Tableau 4).

Dans le cadre d'une organisation et sur la base schématisée d'une population cible du dépistage du cancer du col d'environ 15 millions (M), cela aboutit (alors que la population cible actuelle des 25-65 ans est comprise entre 17 et 18 M en France) :

Figure 5 - La protection vaccinale augmente avec le temps (d'après le dossier d'enregistrement de Gardasil®)

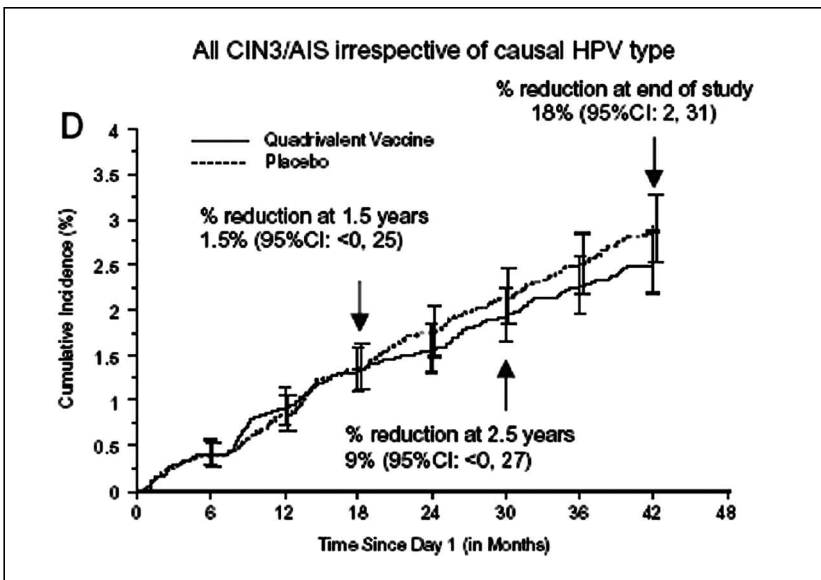


Tableau 4 - Nombre de prélèvements vie-femme (PVF) par type de dépistage

Âge	Dépistage triennal *	Dépistage quinquennal large **	Dépistage quinquennal resserré ***	Dépistage « adapté » ****
25 ans 26 29	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>	1 <sup>er</sup>		
30 ans 32 35 38	4 <sup>e</sup> 5 <sup>e</sup> 6 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup> 3 <sup>e</sup>	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup>	1 <sup>er</sup> 2 <sup>e</sup>
40 ans 41 44 45 47	7 <sup>e</sup> 8 <sup>e</sup> 9 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup> 5 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup> 4 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>
50 ans 53 55 56 59	10 <sup>e</sup> 11 <sup>e</sup> 12 <sup>e</sup> 13 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup> 7 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup> 6 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>
60 ans 62 65 ans	14 <sup>e</sup> 15 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup> 9 <sup>e</sup>	7 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>
<b>Nbre PVF gagné</b>		<b>-6</b>	<b>-8</b>	<b>-10</b>
* : 1/3 de la population cible est invitée chaque année à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans ** : 1/5 de la population cible est invitée chaque année à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans *** : 1/5 de la population cible est invitée chaque année à partir de 30 ans et jusqu'à 60 ans **** : 1/5 de la population cible est invitée chaque année à partir de 30 ans et jusqu'à 40 ans, puis 1/10 de la population de 50 à 60 ans				

- en cas de dépistage triennal : 5 M d'invitations/an sur une période totale de 40 ans - total = 200 M ;
- en cas de dépistage quinquennal étendu : 3 M d'invitations/an sur une période totale de 40 ans - total = 120 M ;
- en cas de dépistage quinquennal resserré : 3 M d'invitations/an sur une période totale de 30 ans - total = 90 M ;
- en cas de dépistage « adapté » : 3 M/an sur 10 ans puis 1,5 M/an sur 20 ans - total 60 M (ce qui représente environ 2 M de prélèvements par an).

Le dépistage « adapté » ne convoquerait que 40 % du nombre de patientes qui le seraient par la méthodologie actuelle. On voit clairement que le gain potentiel est énorme, et que ceci simplifierait très notablement l'organisation même du dépistage sans tenir compte des possibilités d'auto-prélèvements qui sont pertinents et efficaces avec les tests HPV [12].

Ces auto-prélèvements ont d'ailleurs été retenus dans le système hollandais pour les non répondeuses car ils ont démontré que le taux de réponse était supérieur pour un coût finalement moindre qu'une reconvocation [13]. Les auto-prélèvements seront proposés aux non répondeuses du futur programme organisé des Pays-Bas [14].

## VII. RISQUES RÉSIDUELS DE DÉVELOPPEMENT DE LÉSIONS EN POST-VACCINATION

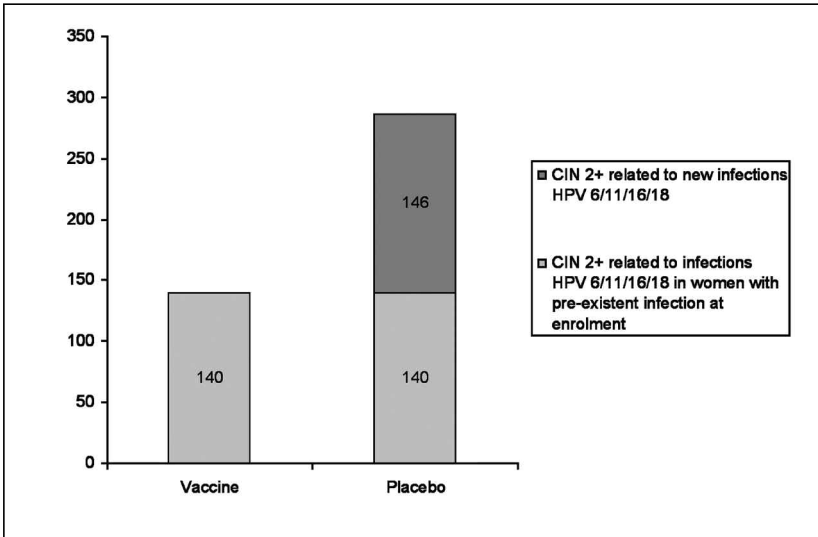
Bien entendu, il existe pour la population naïve (n'ayant jamais rencontré les HPV16 et/ou 18) un risque résiduel de lésions cervicales viro-induites après vaccination HPV, car la prévention ne concerne que 2 génotypes et les autres pourront donc potentiellement initier une infection persistante à la base du phénomène dysplasique. L'existence de rares cas de lésions dues à HPV16 et/ou 18 est également possible dans la population naïve par un échec vaccinal.

De plus et du fait même des recommandations vaccinales françaises, une fraction de la population de rattrapage est déjà infectée par l'HPV16 et/ou 18 au moment de la vaccination et le vaccin n'empêchant plus l'infection initiale, ces femmes pourront développer des lésions dues à HPV16 et/ou 18 en post-vaccination. Cette problématique de la population de rattrapage est toutefois très limitée dans le temps puisque si la couverture de la population cible est bonne, dans moins de 5 ans la future population de rattrapage aura déjà été vaccinée en tant que population cible.

Un parallèle épidémiologique peut être fait avec les populations ITT des études FUTURE (femmes de 16 à 26 ans, suivies environ 4 ans, protocoles 013 et 015) pour chiffrer ce risque pour la population de rattrapage (Figure 6).

On constate que malgré le caractère souvent non naïf de cette population des études FUTURE, assez équivalente à la population de rattrapage des recommandations françaises, le vaccin HPV évite plus de la moitié des lésions cervicales dues à HPV16 et/ou 18.

Figure 6 - La protection vaccinale dépend des statuts HPV16 et 18 au moment de la vaccination. On voit que le vaccin n'est pas efficace chez les femmes déjà infectées à l'inclusion (d'après les données des études FUTURE)



### VIII. MODALITÉS DU DÉPISTAGE DES VACCINÉES : UN CAS PARTICULIER ?

Cette réflexion sur la méthode de dépistage la mieux adaptée aux femmes vaccinées a déjà été menée aux États-Unis où l'option d'un dépistage primaire basé sur le seul test HPV (test consensuel validé) avec un triage cytologique des tests HPV positif a été retenue comme une option valable et applicable [15].

L'arrivée des vaccins HPV repose également le problème de l'âge au début du dépistage. En effet, et dans l'optique d'une optimisation du dépistage par l'intégration des tests de biologie moléculaire, si celui-ci est trop précoce, cela va entraîner un sur-dépistage de lésions à fort taux de guérison spontanée et générer des actes inutiles, anxiogènes et un coût certain. Divers pays ont depuis fort longtemps opté pour un début de dépistage à l'âge de 30 ans, et ceci même avec la cytologie cervico-utérine (exemple de la Finlande). Finalement, si la progression lésionnelle moindre et plus lente pour les génotypes non vaccinaux

d'HPV plaident en faveur d'un début du dépistage après l'âge de 30 ans des femmes vaccinées à l'état naïf, n'est-il pas déjà un fait acquis que mieux vaut couvrir avec un dépistage organisé une large population, plutôt que de débiter précocement un dépistage opportuniste ?

L'arrivée des vaccins nous oblige donc à réfléchir au dépistage en général et va peut-être enfin aboutir à l'organisation de ce dernier en France. Les Pays-Bas vont débiter en 2012 un dépistage organisé basé sur le test HPV et débutant à 30 ans, et ceci sans tenir compte du statut vaccinal. Il est à noter que seuls 5 prélèvements/vie-femme seront pratiqués dans ce pays, rendant cette approche coût-efficace [1].

Bien sûr que dans l'intervalle de 5 ans à 10 ans séparant 2 dépistages, un examen clinique annuel permettra de visualiser le col de l'utérus et en cas d'anomalies, une démarche diagnostique et non plus de dépistage sera enclenchée.

Le mot de la fin est donc bien qu'à ce jour il devient urgent d'organiser le dépistage en intégrant le test HPV pour que cette prévention puisse bénéficier le plus largement possible aux femmes, qu'elles soient vaccinées ou non.

## CONCLUSION

Il est indiscutable que le risque résiduel de développer un cancer du col après vaccination justifie la poursuite d'un dépistage dans les pays dont le système de santé le permet.

Toutefois, le risque résiduel de cancer apparaît faible, diminue de surcroît avec le temps et surtout la progression lésionnelle amenant au cancer prend plus de temps après vaccination. Il faut donc tenir compte de ces notions épidémiocliniques pour adapter au mieux le dépistage, en l'organisant, en le rendant plus efficace et moins coûteux.

Dans ces conditions, il n'apparaît pas nécessaire, au-delà de la surveillance de la population de femmes vaccinées dans le cadre du rattrapage (bientôt terminé), de débiter le dépistage avant l'âge de 30 ans. C'est d'ailleurs l'âge de début qui a été retenu par les autorités hollandaises pour leur futur programme organisé basé sur le test HPV et qui va débiter en 2012.

L'intervalle entre 2 dépistages doit être élargi en raison de la diminution de l'évolutivité lésionnelle et tenir compte de l'augmentation de la protection vaccinale au fil du temps. Cet intervalle devrait être d'au moins 5 ans au début du dépistage et voire 10 ans à la fin de



celui-ci. Le système hollandais est fait de 5 prélèvements/vie-femme à 30, 35, 40, 50 et 60 ans. L'élargissement de l'intervalle est sécurisé par l'utilisation d'un test de dépistage très sensible comme le test HPV.

Ce début plus tardif du dépistage et l'augmentation de l'intervalle permettront une organisation simplifiée et de limiter les coûts, tout en garantissant une sécurité bien augmentée pour les patientes ainsi qu'une formalisation des pratiques en cas d'anomalies.

Au final, ce sont les vaccins HPV, qui en ayant généré une augmentation incroyable des connaissances épidémiologiques des infections HPV et de leurs conséquences d'une part, et de l'histoire naturelle du cancer du col d'autre part, vont nous obliger à mettre en place un dépistage organisé et optimisé qui va profiter non seulement aux vaccinées mais à l'ensemble des femmes.

## Bibliographie

- [1] Duport N. Institut de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances. Actualisation 2008.
- [2] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:764-71.
- [3] Meijers C. Personnel oral communication. IPC Berlin september 2011.
- [4] 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;318:904-8.
- [5] Cuzick J, Castanon A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20-29 in the UK. *Br J Cancer* 2010;102:933-9.
- [6] Myers E, Huh WK, Wright JD, Smith JS. The current and future role of screening in the era of HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):S31-9.
- [7] 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;97:1072-9.
- [8] Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:938-9; author reply 939-41.
- [9] Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology—Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008;122:2294-300.
- [10] De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632-9.
- [11] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillen D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, Burk RD. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-24.
- [12] Petignat P, Faltin DL, Bruchim I, Tramèr MR, Franco EL, Coutlée F. Are self-collected samples comparable to physician-collected cervical specimens for human papillomavirus DNA testing? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2007;105:530-5.
- [13] Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovi M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505-10.
- [14] Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DA, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Beliën JA, Babovic M, Snijders PJ, Meijer CJ. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2011. doi:10.1002/ijc.26128. [Epub ahead of print].
- [15] Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Hesselink AT, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij WM, Snijders PJ, Meijer CJ. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2011. doi:10.1002/ijc.26056. [Epub ahead of print].
- [16] Huh W, Einstein MH, Herzog TJ, Franco EL. What is the role of HPV typing in the United States now and in the next five years in a vaccinated population? *Gynecol Oncol* 2010;117:481-5.