

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Sixième partie
Colposcopie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Quel dépistage pour une jeune femme vaccinée ?

J.J. BALDAUF ^{1, 2} *, C.Y. AKLADIOS ¹, E. BAULON ¹, V. THOMA ¹,
M. FENDER ²
(Strasbourg, Illkirch Graffenstaden)

Résumé

Actuellement nous parvenons des pays où la couverture vaccinale HPV est élevée des premiers résultats faisant état d'une baisse significative des lésions précancéreuses du col dans la population vaccinée.

L'élimination des génotypes 16 et 18 par la vaccination des jeunes filles va considérablement diminuer le potentiel évolutif des lésions. La progression en cancer des lésions qui ne seront plus qu'associées aux HPV non vaccinaux sera moins fréquente et le délai pour aboutir à une invasion sera significativement plus long, mais des incertitudes persistent concernant l'ampleur des modifications post-vaccinales de l'écologie virale.

De surcroît, la couverture vaccinale est insuffisante en France pour obtenir un impact suffisant permettant de changer de stratégie de dépistage. Toutefois sans attendre l'impact de la vaccination, il convient de remplacer le dépistage individuel par un dépistage organisé plus coût-efficace.

1 - Département de gynécologie et d'obstétrique - Hôpital de Hautepierre - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - 1 avenue Molière - 67098 Strasbourg cedex

2 - Association EVE - 69 route du Rhin - 67400 Illkirch Graffenstaden

* Correspondance : jean-jacques.baldauf@chru-strasbourg.fr

Mots clés : vaccins HPV, cancer du col, CIN, dépistage, frottis cervical, test HPV

Déclaration publique d'intérêt

Le Pr Jean-Jacques Baldauf déclare les liens d'intérêt suivants :

- investigateur principal et crédits de recherche : MSD Sanofi-Pasteur ;
- conférencier ou consultant : MSD Sanofi-Pasteur, GSK.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

La vaccination destinée à prévenir l'infection par certains génotypes de papillomavirus humains (HPV) constitue l'innovation thérapeutique majeure des vingt dernières années dans la lutte contre le cancer du col de l'utérus. Les deux vaccins actuellement disponibles ciblent parmi les HPV à haut risque oncogène, les génotypes 16 et 18 à l'origine de 50-65 % des CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) de haut grade (CIN2/CIN3) et de 70 à 82 % des cancers du col de l'utérus. L'utilisation de ces vaccins réduit par conséquent les cancers induits par HPV au niveau du col utérin et la pathologie précancéreuse cervicale, mais le dépistage reste indispensable même chez les patientes vaccinées en raison du risque de cancers du col liés à des types HPV non ciblés par les vaccins ou à une infection préexistante à la vaccination. Grâce à leur complémentarité, le dépistage et la vaccination mis en œuvre de façon optimale devraient aboutir à une réduction du risque individuel de cancer du col de l'ordre de 97 %.

Sept ans après l'introduction et le remboursement de cette vaccination en France, il convient de s'interroger sur les modalités optimales du dépistage à mettre en œuvre tant en termes d'outils, de cible, de fréquence et d'organisation. Cette revue de la littérature tente de répondre à ces interrogations en analysant l'étiopathogénie de l'infection HPV, les résultats de la vaccination anti-HPV, la pratique vaccinale en France et les options de dépistage du cancer du col.

I. ÉTIOPATHOGÉNIE

I.1. Prévalence des infections HPV

L'infection persistante de la muqueuse cervicale par un papillomavirus humains (HPV) constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précancéreuses.

Plus de 120 génotypes ont été retrouvés chez l'être humain. Ils sont répartis en différents types phylogéniques en fonction de leur pourcentage de concordance nucléotidique et de leur tropisme cutané ou muqueux. Parmi les 40 types à tropisme génital une vingtaine sont oncogènes (à haut risque - HR), responsables des néoplasies et cancers du col utérin mais aussi de cancer de l'anus, de la vulve et de la sphère ORL. Quelles que soient les régions du globe, les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58 sont les huit types les plus fréquemment rencontrés dans les lésions précancéreuses et les cancers du col [1, 2], et partout dans le monde l'infection par le type 16 est la plus fréquente [3, 4]. Les co-infections sont notées dans 20 à 30 % des infections féminines. Elles sont plus fréquentes chez les femmes jeunes [2].

La prévalence des génotypes de papillomavirus humains a été étudiée dans de nombreux pays avant l'avènement de la vaccination anti-HPV. Les méta-analyses réalisées à partir de ces données portent sur plusieurs milliers de femmes et permettent des analyses par tranche d'âge. Globalement, les prévalences varient selon les continents avec un taux maximal en Afrique. Partout dans le monde, ces prévalences varient avec l'âge. Les jeunes femmes débutant leur activité sexuelle présentent dans les 3-4 premières années les taux les plus élevés (40 à 70 %), diminuant ensuite jusqu'à 7 à 10 % après l'âge de 50 ans.

L'étude de la prévalence de l'infection HPV au Danemark, en Islande, en Norvège et en Suède, utilisant la PCR sur des prélèvements vaginaux, montre des taux d'infection HPV de 54 % entre 18 et 26 ans, et de 22 % entre 27 et 50 ans [5]. Dans ces deux tranches d'âge, la prévalence de l'HPV 16 est respectivement de 13,8 et 4 %. Aux États-Unis, la prévalence de l'infection HPV est de 24,5 % (95 % IC : 19,6-30,5) chez les 14-19 ans et 44,8 % (95 % IC : 36,3-55,3) chez les 20-24 ans [6]. Dans une cohorte de 45 000 femmes néerlandaises âgées de 18 à 65 ans, la prévalence de l'infection HPV est maximale entre 23 et 25 ans, atteignant 24 % tous résultats du frottis confondus et 18,2 % en cas de frottis normal [7]. Enfin, la prévalence de l'infection HPV notée chez 25 000 patientes recrutées pour l'étude ARTISTIC a

été de 33 % entre 20 et 29 ans, 15 % entre 30 et 39 ans, 9 % entre 40 et 49 ans, et 6 % entre 50 et 69 ans [8].

La distribution des génotypes dans des frottis cervicaux chez des femmes non vaccinées a été récemment étudiée en France à partir de prélèvements résiduels de 6 539 frottis recueillis dans le cadre d'expérimentations de dépistage organisé mises en place dans quatre régions françaises. Les prélèvements ont été analysés avec la trousse de génotypage *PapilloCheck*[®], qui permet d'identifier 18 HPV-HR et 6 HPV-BR [9]. Globalement, 13,7 % des frottis normaux étaient positifs pour la détection des HPV-HR. Les HPV 16 et/ou 18 étaient détectés dans 3,5 % des échantillons de frottis normaux, 17,1 % des frottis ASC-US, 24,1 % des frottis LSIL et 55,6 % des frottis HSIL. Quel que soit le grade du frottis, le taux de prévalence d'infection par les HPV-HR diminue avec l'âge [9].

1.2. Transmission de l'infection virale

L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente. Le virus se transmet facilement au cours des contacts sexuels. Il pénètre ensuite dans les cellules basales de l'épithélium génital, soit par l'intermédiaire de micro-abrasions de la muqueuse, soit du fait de l'exposition quasi physiologique de ces cellules basales au niveau de la jonction squamocylindrique du col de l'utérus. Cette contamination est très fréquente chez les adolescentes et chez les jeunes adultes sexuellement actives.

Les rapports sexuels constituent de loin le mode de contamination le plus important. Toutes les études de cohorte ont montré que le nombre de partenaires sexuels est le facteur principal de l'infection HPV. Des travaux basés sur la concordance des phénotypes viraux entre partenaires sexuels ont confirmé la contagiosité très élevée de l'infection à papillomavirus avec des taux de transmission pouvant atteindre 66 %, légèrement plus élevés dans le sens femme-homme, que homme-femme. Les durées d'incubation sont en moyenne d'environ trois mois, mais elles peuvent aller jusqu'à dix ans, rendant difficile l'identification de la période d'exposition [10]. Tout type d'HPV confondu, le risque cumulé d'infection diminue avec l'âge des femmes. Il a été estimé entre 40 à 80 % dans les deux à cinq ans après le début de l'activité sexuelle chez les femmes de moins de 20 ans, pour atteindre 12,4 % après l'âge de 45 ans.

I.3. Persistance de l'infection HPV

Quel que soit le type d'HPV, la prévalence de l'infection dépend à la fois du taux de contamination et de la persistance. L'infection par HPV 16 présente le plus fort taux de persistance liée à son élimination à la fois plus faible et plus tardive [11, 12].

Des études longitudinales menées chez des étudiantes ont montré que les infections HPV étaient généralement éliminées en 1 à 2 ans. Les HPV de types 16, 18, 31 et 33 présentent les clairances les plus faibles et donc les éliminations les plus tardives [11]. Quel que soit le type d'HPV, la clairance est élevée dans les premiers mois de l'infection et elle diminue avec le temps [13]. Pour les infections à HPV à haut risque, on constate une clairance virale à la fois plus précoce et plus importante chez la femme jeune avec des taux de disparition allant de 50 % à 6 mois à 90 % à 2 ans [14]. Des études récentes n'ont pas mis en évidence de différences dans les taux de clairance de l'infection HPV en fonction de l'âge. Cette apparente controverse s'explique par le fait que les infections HPV nouvellement acquises (infection incidente) disparaissent aussi rapidement chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes, même s'il s'agit de l'HPV 16. Par contre chez les femmes plus âgées, la proportion d'infections plus anciennes est supérieure par rapport aux femmes jeunes [15] et ces infections anciennes persistent davantage.

I.4. Risque de développement d'une CIN

Les CIN2 et 3 sont considérées comme des lésions précancéreuses résultant d'une infection persistante à HPV. Dans une méta-analyse portant sur 41 études, la durée de l'infection HPV et/ou de l'intervalle entre deux détections de l'infection est corrélée à l'augmentation du risque de développement de lésion cervicale sévère (CIN2+) [16].

Le risque de CIN2+ est à la fois lié à la charge virale [17, 18] et au génotype [16]. L'infection par les types 16, 18, 31 et 33 entraîne les risques les plus élevés [11, 15, 18, 19]. Parallèlement, le délai d'apparition d'une lésion cervicale varie en fonction du type d'HPV. Il a été estimé à 43 mois en cas d'infection par HPV 16 et 46 mois pour HPV 18 [20]. Le risque annuel de progression d'une infection par HPV 16 et 18 en CIN2 a été estimé à 5,8 % et celui en CIN3 à 3,5 % [21]. Dans une étude de cohorte menée au Costa Rica portant sur 2 282 patientes dont 52 % ont un test HPV positif à l'inclusion, l'incidence cumulée à 3 et 5 ans de CIN3+ a été quantifiée en fonction du type

d'HPV et de sa persistance ou non-persistance déterminée grâce à un deuxième test fait 9 à 21 mois après l'inclusion [22]. Le risque de survenue d'une lésion CIN3+ à trois ans en cas d'infection persistante d'HPV 16 est de 30,5 % alors qu'il n'est que de 6,23 % en cas de persistance d'HPV à haut risque non 16-18. Les risques à 5 ans sont respectivement de 30,5 et 14,9 % [22].

1.5. Évolution vers le cancer

Pour des raisons évidentes d'éthique médicale, il n'est absolument pas possible de concevoir une étude prospective de cohorte pour quantifier le risque de cancer chez les femmes présentant une CIN. Une telle étude portant sur plus de 1 000 patientes porteuses de CIN3 recrutées entre 1955 et 1976 en Nouvelle-Zélande a été secondairement jugée non éthique et interrompue [23]. Le risque de développement à 30 ans d'un cancer a été estimé entre 31 % et 50 % en l'absence de traitement et de 0,7 % (95 % IC : 0,3-1,9) chez les patientes traitées [23]. Parmi les nombreux facteurs favorisant l'évolution des CIN vers le cancer figurent la durée de l'infection HPV [20], le type d'HPV, le tabagisme, la contraception orale, la multiparité et probablement certaines maladies inflammatoires chroniques. En fait de nombreux facteurs sont encore inconnus [24]. Les délais de développement du cancer à partir des CIN3 varient en moyenne entre 5 et 19 ans, mais des évolutions plus rapides sont régulièrement rapportées. Ces durées d'évolution moyennes concordent avec les observations épidémiologiques qui permettent de constater des écarts de 10 à 20 ans, entre le pic d'incidence des CIN2-3 et celui des cancers invasifs [25].

1.6. Risque de cancer lié au génotype

Très peu d'études ont analysé le risque de développement d'un cancer du col en fonction du génotype d'HPV. On peut constater que si les types HPV 16 et 18 sont majoritaires dans les cancers du col, leur prévalence diminue avec l'âge des patientes [26].

La comparaison des prévalences de chaque génotype dans les cancers invasifs malpighiens du col de l'utérus et dans les lésions précancéreuses permet d'apprécier le risque de progression d'une lésion en fonction du génotype présent [27]. Les rapports les plus élevés notés pour les génotypes 16 (ratio 3,5), 33 (ratio 3,1) et 18 (ratio 2,1) évoquent une plus forte probabilité de progression des lésions associées

à ces génotypes [28, 29]. Une étude cas-témoins menée récemment au Nouveau-Mexique portant sur plus de 800 cancers montre que les cancers induits par HPV 16 ou 18 surviennent plus précocement que ceux provoqués par les autres HPV oncogènes (48,1 ans, 45,9 ans et 52,3 ans respectivement) [30]. De même, une étude ayant analysé les types d'HPV présents dans les prélèvements histologiques inclus dans la paraffine provenant de 4 771 cas de cancer du col diagnostiqués entre 1940 et 2007 dans onze pays d'Amérique du Sud, d'Amérique Centrale, d'Asie et d'Europe a montré que les cancers associés à HPV 16, 18 ou 45 survenaient chez des femmes plus jeunes que ceux associés aux autres HPV oncogènes et que les types 16 et 18 étaient les plus fréquemment associés au cancer du col [4].

Pour les lésions associées à l'infection HPV 16 et 18, les taux annuels de progression des CIN2-3 en cancers invasifs sont estimés entre 3 et 5 %, sans différence statistiquement significative concernant l'âge des patientes [31, 32]. Des évolutions plus rapides sont rapportées en cas d'infection par HPV 16 [30].

Une cohorte de 10 123 femmes coréennes, âgées de 30 à 65 ans avec un frottis normal à l'inclusion a été suivie pendant 16 ans. Un génotypage par PCR permettant d'identifier 39 types d'HPV a montré une positivité HPV chez 13,3 % des femmes à l'inclusion. Deux ans plus tard un deuxième génotypage a été fait chez 6 666 femmes. Au total 37 cancers sont survenus au cours des 16 ans dont 9 (25,3 %) associés à HPV 16 et 5 à HPV 18 (13,5 %). Dans cette cohorte, HPV 58 constituait le second génotype le plus fréquemment associé à une survenue ultérieure de cancer avec 7 cas (18 %). Parallèlement, 9 cancers sont survenus sans aucune infection HPV à l'inclusion [33]. En associant les carcinomes *in situ* (CIS) aux cancers invasifs (ce qui pourrait être assimilé à la catégorie CIN3+), les auteurs ont noté un risque cumulé à 16 ans de survenue de CIS/cancer de 13,5 % pour les femmes infectées par HPV 16, 10,3 % pour celles infectées par HPV 58 sans HPV 16, et 4 % pour celles infectées par un autre HPV de type oncogène sans HPV 16 ou 58 contre seulement 0,26 % pour les femmes HPV négatives à l'inclusion [33]. Ces auteurs ont confirmé la majoration de risque de survenue de CIS/cancer en cas de persistance du même génotype d'HPV et l'effet croissant de cette majoration avec l'âge des patientes [33].

L'analyse de la prévalence des différents types d'HPV dans une série de 1 847 CIN3 et de 2 169 cancers épidermoïdes collectés dans 17 pays européens entre 2001 et 2008 a montré que HPV 16 est de loin le génotype le plus fréquent à la fois pour les CIN3 (64,5 %) et les cancers (66,2 %), que la fréquence de HPV 18 progresse entre les CIN3

(2,8 %) et les cancers (10,8 %), tout comme HPV 45 pour les CIN3 (1,5 %) et pour les cancers (5,0 %) [34]. Dans la même étude, l'âge moyen au diagnostic des CIN3 et des cancers épidermoïdes a été comparé en fonction de différents types d'HPV. L'âge moyen au diagnostic le moins élevé a été noté pour les cancers associés à HPV 45 (43 ans) [34]. Les âges moyens au diagnostic des cancers associés à HPV 16 et 18 étaient respectivement de 49 et 47 ans, soit de 7 à 9 ans inférieurs à ceux des diagnostics des cancers associés aux autres types oncogènes. Parallèlement l'écart entre l'âge moyen au diagnostic des CIN3 et celui des cancers épidermoïdes était le plus faible pour HPV 45 (1 an) alors qu'il était de 9 ans pour HPV 18, 15 ans pour HPV 16 et entre 10 et 23 ans pour autres types oncogènes [34].

Le risque de survenue de cancer épidermoïde invasif en fonction du type d'HPV identifié par PCR sur les frottis cervicaux a été quantifié dans une étude menée en Suède portant sur 315 patientes avec un cancer invasif et 315 témoins appariés au cours d'un suivi médian jusqu'au diagnostic de 5 à 7 ans [35]. La proportion de cancers invasifs attribuables à HPV 16-18, présents au premier frottis ou au dernier frottis, était respectivement de 41 % et de 47 %. À l'inverse, celle attribuable aux HPV à haut risque non 16-18 étaient de 10 % et 19 %. Par rapport à une population HPV négative, le risque de survenue de cancer invasif attribué à la présence d'HPV non 16-18 est trois fois supérieur en cas de résultat positif au premier frottis et 17 fois supérieur en cas de résultat positif au dernier frottis, alors que ces risques sont respectivement 19 fois et 28 fois supérieurs en cas de présence d'HPV 16-18 [35].

Une étude cas-témoins faite au pays de Galle dans une population régulièrement dépistée par frottis a concerné 262 cancers invasifs diagnostiqués entre 2000 et 2006 et 8 428 patientes témoins ayant eu un dépistage cytologique en 2004 pour évaluer les risques associés aux différents types d'HPV en tenant compte de l'âge des patientes [36]. Comparé à la population sans infection HPV, les odds ratios (OR) ajustés selon l'âge pour le diagnostic d'un cancer invasif ont été de 2 770 pour HPV16, 950 pour HPV18 et 386 pour HPV45. Pour les autres types HPV oncogènes, les OR ajustés variaient individuellement entre 0 pour HPV51 et 68, et 188 pour l'HPV33, soit des chiffres au moins 15 fois plus faibles que pour HPV16 [36].

L'ensemble de ces données est en faveur d'un risque de cancer à la fois plus faible et plus tardif chez les patientes dont la vaccination aurait efficacement évité l'infection persistante par HPV 16 et 18.

II. IMPACT DE LA VACCINATION EN FRANCE

Il dépendra à la fois de l'efficacité des vaccins HPV, de la couverture vaccinale et des conditions de la vaccination.

II.1. Efficacité de la vaccination

Pour mesurer les répercussions de la vaccination sur le dépistage dans le cadre de la prévention du cancer du col, nous ne nous intéresserons qu'à l'efficacité des vaccins HPV contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2-3) et les cancers du col en négligeant celle contre les lésions condyломateuses et celle contre les pathologies viro-induites au niveau d'autres organes.

L'efficacité des vaccins HPV contre les lésions cervicales de haut grade (CIN2-3) et les cancers du col dus aux HPV 16 et 18 est proche de 100 % dans les conditions optimales de mise en œuvre (3 doses vaccinales, femme non infectée à l'inclusion par les types d'HPV inclus dans le vaccin avant la première dose et jusqu'à 1 mois après la troisième dose). Les jeunes filles doivent être vaccinées avant la survenue d'une infection HPV car les deux vaccins actuellement commercialisés (Cervarix® et Gardasil®) ne sont pas curatifs mais préventifs. Les réactions de protection croisée sur les types phylogénétiquement proches des types ciblés permettent d'espérer une efficacité préventive supplémentaire [37, 38]. À l'inverse, des inconnues subsistent quant à la durée de protection.

II.2. Efficacité de la vaccination sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus

Actuellement nous parvenons d'Australie et du Danemark les premiers résultats faisant état d'une baisse significative des lésions précancéreuses du col dans la population vaccinée [39-41]. Dans ces pays la couverture vaccinale est élevée.

En fait les premières données d'impact de la vaccination HPV sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus (CIN2/3) proviennent d'une étude australienne ayant suivi l'évolution de l'incidence des lésions précancéreuses du col dans l'État de Victoria avant (2003-2007) et après (2007-2010) l'introduction de la vaccination quadrivalente [42]. Cette étude a mis en évidence, entre les deux périodes, une réduction

significative de l'incidence de ces lésions de près de 48 % chez les jeunes femmes de moins de 18 ans [42]. Notons qu'en raison de la nature écologique de leur analyse, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude l'existence d'un lien causal entre la baisse d'incidence enregistrée et le programme de vaccination. Notons par ailleurs que cette première étude d'impact concerne des jeunes femmes de moins de 18 ans pour lesquelles le dépistage n'est pas recommandé en France.

Des études d'efficacité en vie réelle plus récentes, basées sur une comparaison entre femmes vaccinées et femmes non vaccinées, ont permis d'imputer à la vaccination la baisse des lésions observée en population. Ainsi, dans le Queensland, en Australie, une analyse cas-témoins des données des registres nationaux de vaccination et de pathologie cervicale réalisée en 2011 a montré que, parmi plus de 100 000 femmes âgées de 12 à 26 ans lors de l'introduction du programme de vaccination (2007), les femmes ayant été vaccinées par trois doses de vaccin quadrivalent avaient, comparativement aux femmes non vaccinées, un risque de lésion cervicale de haut grade (tous types HPV confondus) diminué de 46 % (OR = 0,54 ; IC 95 % : 0,43-0,67) [40]. Au Danemark, un programme de vaccination gratuite a été introduit le 1^{er} janvier 2009 pour les filles de 12 ans (cohorte de naissance 96-97) avec, à partir de l'automne 2008, un rattrapage également gratuit pour les 13-15 ans (cohortes de naissance 93-95). Le croisement des données de statut vaccinal issues de deux registres nationaux et des données de pathologies cervicales issues d'un registre national a été fait pour une cohorte de près de 400 000 jeunes femmes, nées entre 1989 et 1999 et suivies de 2006 à 2012 [39]. Dans les cohortes de naissance 1991-1994, le risque de CIN2/3 était réduit de manière statistiquement significative chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées [39]. Pour les jeunes femmes âgées de 16 à 17 ans au début du programme de vaccination (cohortes 1991-1992), la réduction atteint 44 % (hazard ratio (HR) = 0,56 [IC 95 % : 0,37 à 0,84] ; p = 0,005). Pour celles âgées de 14 à 15 ans au début du programme de vaccination (cohortes 1993-1994), la réduction atteint 73 % (HR = 0,27 [IC 95 % : 0,10 à 0,67] ; p = 0,005).

II.3. La couverture vaccinale en France

Les données Thalès montrent que globalement parmi les vaccins anti-HPV, Gardasil[®] est le plus prescrit en France (95 % des 5,5 millions de doses vendues fin novembre 2013). À première vue, la couverture vaccinale avec au moins une dose semble satisfaisante puisqu'elle est

de l'ordre de 66 % pour les jeunes filles âgées de 18 ans en 2013. En fait ce bon chiffre relève d'une bonne activité de vaccination avant 2011. L'effondrement de cette activité après 2010 augure d'une couverture vaccinale n'atteignant de loin pas l'objectif atteint par des pays comme la Grande-Bretagne ou l'Australie dans le cadre de programmes de vaccinations scolaires.

Au 31 décembre 2012, les données calculées sur l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (source Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et Institut de veille sanitaire (InVS)) révèlent une couverture vaccinale insuffisante avec moins de 30 % des jeunes filles de 16 ans ayant reçu trois doses [43]. De surcroît depuis 2010, la couverture vaccinale diminue chez les filles âgées de 14 à 16 ans. Parallèlement, la compliance vis-à-vis d'une vaccination complète semble de plus en plus problématique. Au 31 décembre 2011, la proportion de jeunes filles ayant reçu trois doses parmi celles ayant débuté la vaccination était de 76,7 %, 72,8 % et 72,1 % chez celles nées respectivement en 1994, 1995 et 1996. Ces données sont confirmées par l'estimation faite dans l'enquête Vaccinoscopie[®], dans laquelle seulement 34 % des jeunes filles de 15 ans en 2011 étaient complètement vaccinées [44]. Il s'agit de données recueillies en 2012 auprès d'un échantillon de 1 136 mères d'adolescentes âgées de 14 à 16 ans qui répondaient à un questionnaire auto-administré sur internet en y reportant toutes les vaccinations figurant dans le carnet de santé de leurs filles. Cette enquête a permis de suivre l'évolution de la couverture vaccinale (CV) durant 5 ans, entre 2008 et 2012. En 2012, respectivement 4,3 %, 23,6 % et 40,5 % des adolescentes âgées de 14, 15 et 16 ans avaient reçu une vaccination complète. Cette CV était maximale en 2009 et 2010 et a accusé une diminution relative en 2012 de respectivement 51 %, 37 % et 12 % chez les 14 ans, les 15 ans et les 16 ans. Les CV régionales globales pour les 14-16 ans étaient hétérogènes, variant de 18,5 % en région méditerranéenne à 28,5 % dans l'est de la France [44].

En réponse à ces mauvais chiffres de couverture vaccinale, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a modifié ses recommandations d'utilisation de la vaccination anti-HPV en 2013 en ciblant la vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, c'est-à-dire avant le début de leur activité sexuelle, et le rattrapage entre 15 et 19 ans [45]. Cette nouvelle tranche d'âge pour la cible implique à la fois les médecins généralistes et les pédiatres et correspond déjà à un rendez-vous vaccinal. Par ailleurs elle « déssexualise » le vaccin et elle permet une meilleure réponse immunitaire autorisant un schéma « 2 doses distantes de 6 mois ». Il est trop tôt pour mesurer l'impact de ces

nouvelles recommandations sur la couverture vaccinale. L'augmentation de l'ordre de 31 % du nombre de doses de vaccins vendues en 2013 par rapport à 2012 reflète probablement davantage l'extension de la cible que l'augmentation de la couverture. Cette dernière pourrait toutefois bénéficier d'un effet cumul au cours du rattrapage.

II.4. Les conditions de la vaccination

L'impact réel de la vaccination et ses répercussions potentielles sur d'éventuelles modifications des modalités de dépistages dépendent non seulement de la couverture vaccinale mais aussi de la qualité de la vaccination (nombre de doses, respect des délais entre les doses) et de la proportion de jeunes filles non infectées au moment de la vaccination [46, 47]. L'abaissement récent de l'âge cible (jeunes filles âgées de 11 à 14 ans) [45] devrait contribuer à augmenter la proportion de jeunes filles non infectées au moment de la vaccination car n'ayant pas débuté leur activité sexuelle. En France la vaccination est à la fois non organisée et non systématique. En Alsace les données nominatives de vaccination enregistrées de façon prospective pendant une période suffisamment longue pourront être confrontées à celles des registres du dépistage du cancer du col, de la pathologie cervicale et des cancers pour une évaluation fiable de l'impact de la vaccination prenant en compte le vaccin administré et les circonstances précises de la vaccination.

Force est de constater qu'en France, après 6 ans de vaccination la couverture est insuffisante pour espérer une efficacité en population suffisante. Les répercussions sur les performances des outils de dépistage voire sur son objectif risquent de ce fait d'être peu importantes.

III. LES OPTIONS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL

Le cancer du col utérin se prête bien au dépistage. Son histoire naturelle est marquée par l'existence de lésions précancéreuses pendant une longue durée. Le principal objectif du dépistage est de pouvoir diagnostiquer précocement ces lésions précancéreuses (CIN2, CIN3 et ACIS) dont le traitement évite l'évolution vers le cancer. Même les femmes vaccinées devront être dépistées en raison des cancers

viro-induits par les types non couverts par les vaccins actuels (environ 30 % des cancers du col) ou les cancers dus aux infections virales survenues avant la vaccination. Actuellement le dépistage repose sur la réalisation périodique du frottis cervical. Les recommandations françaises confirmées en 2010 par la Haute Autorité de santé (HAS) préconisent un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes ayant eu des rapports sexuels, à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans. Deux frottis sont réalisés à un an d'intervalle puis ils sont répétés tous les trois ans s'ils sont normaux [48].

III.1. Avantages et inconvénients des différents outils de dépistage

L'outil de dépistage doit obéir à un certain nombre d'impératifs : innocuité totale, réalisation simple et reproductible, faible coût et fiabilité en termes de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives. La sensibilité d'un test est fondamentale en cancérologie afin de limiter les faux négatifs du test potentiellement graves pour un individu, mais à l'inverse la spécificité est requise pour un dépistage de masse afin d'éviter les explorations diagnostiques dispendieuses et anxiogènes voire les sur-traitements en cas de test faussement positif.

III.1.a. Le frottis cervical

Le frottis cervical reste la méthode de référence pour le dépistage du cancer du col utérin [48]. Depuis sa généralisation dans les pays industrialisés dans les années 50, il a été associé à une diminution de l'incidence du cancer du col et à une réduction de sa mortalité.

La spécificité du frottis est dans l'ensemble supérieure à 95 % [49], et constitue le point fort de ce test pour le dépistage, mais son utilisation a été remise en question ces dernières années du fait de sa faible sensibilité. Une méta-analyse [49] rapporte une sensibilité globale pour la détection des lésion intraépithéliales de haut grade (LIEHG) de 53 % (IC (95 %) : 48,6-57,4) pour la cytologie, avec des variations de 18,6 à 76,7 %. La sensibilité du frottis augmente avec l'âge des femmes [49], elle est particulièrement faible pour les lésions glandulaires. Dans une étude rétrospective française, des frottis normaux étaient prélevés dans les 3 ans précédant le diagnostic de 26,7 % des carcinomes épidermoïdes et de 43,5 % des adénocarcinomes [50].

Les performances du frottis sont directement liées à la qualité du prélèvement. Globalement près de la moitié des faux négatifs du frottis sont dus à un prélèvement cellulaire insuffisant, non représentatif de la

zone de transformation du col, mal fixé ou masqué par des éléments inflammatoires ou du sang. Les autres faux négatifs sont liés à des erreurs d'interprétation dont témoigne la grande variabilité inter- et intra-observateur.

La cytologie en milieu liquide a été présentée comme un moyen d'optimiser les performances de la cytologie conventionnelle [51]. Elle permet de réduire de manière significative le risque de frottis non satisfaisant sans pour autant éviter les erreurs d'échantillonnage imputables aux insuffisances du recueil (frottis pauci-cellulaires et absence de cellules endocervicales). Elle permet également le recours à des procédés de lecture informatisée qui devraient théoriquement limiter les erreurs humaines d'interprétation. Elle n'apparaît cependant pas plus performante que la cytologie conventionnelle pour la détection des lésions [52]. Parmi les avantages du frottis en milieu liquide figure la possibilité de disposer de lames de réserve et de lames de collection pour l'enseignement, ainsi que d'un matériel cytologique résiduel pour d'autres investigations dont la détection de l'ADN de l'HPV.

L'expression de la p16 augmente avec la sévérité des anomalies cytologiques et Ki-67 est une protéine nucléaire présente dans les cellules en prolifération et non exprimée dans la cellule quiescente. L'expression de la p16 antiproliférative et du marqueur de prolifération Ki-67 dans la même cellule devrait être mutuellement exclusive dans les conditions physiologiques normales. L'expression simultanée de p16 et Ki-67 dans les cellules témoigne de la prolifération de cellules transformées (par l'action de l'HPV) et évoque une CIN de haut grade ou de lésion en progression. La pertinence pour le dépistage des lésions CIN2+ de l'expression simultanée de p16 et Ki-67 dans les cellules a été évaluée dans une étude multinationale incluant 27 248 femmes de 18 à 65 ans. Le taux de test positif a été de 5,4 % *versus* 5,2 % pour l'interprétation classique du frottis et 10,7 % pour la détection du DNA HPV à haut risque. L'expression simultanée de p16 et Ki-67 augmente significativement la sensibilité du frottis de 66,4 % à 90,1 % tout en maintenant son excellente spécificité (95,3 % *versus* 95,4 %). L'expression simultanée de p16 et Ki-67 présente une sensibilité proche de celle de la détection du DNA HPV à haut risque (90,1 % *versus* 96,4 %) mais avec deux fois moins de faux positifs [53, 54].

Notons pour conclure que de nombreuses pistes existent pour améliorer la sensibilité du frottis, mais aussi que la répétition des frottis au cours des vagues successives de dépistage permet de réduire les conséquences des frottis faux négatifs. Cela explique l'efficacité du dépistage cytologique malgré sa faible sensibilité [55].

III.1.b. La détection du DNA HPV

L'infection à papillomavirus humain (HPV) représente le facteur nécessaire mais non suffisant dans la genèse des CIN et du cancer du col utérin. Pour cette raison, le test HPV a été proposé afin de remplacer le frottis dans le dépistage.

La sensibilité du test HPV pour le dépistage des CIN2+ est significativement supérieure à celle du frottis alors que sa spécificité est inférieure. La sensibilité généralement supérieure à 95 % et la valeur prédictive négative proche de 100 % confèrent aux patientes âgées de plus de 35 ans avec un test HPV une protection vis-à-vis des CIN2+ environ deux fois plus longue que celle associée au frottis normal. L'espacement optimal entre deux tests HPV semble de ce fait pouvoir être porté à au moins 5 ans. Puisque la répétition des frottis améliore la sensibilité de la cytologie, il convient d'analyser les résultats des essais randomisés qui ont comparé le test HPV au frottis dans le cadre d'une procédure comportant au moins deux tours d'examens de dépistage. Une méta-analyse de quatre grands essais cliniques randomisés européens comparant le dépistage virologique et cytologique a été récemment publiée [56]. Au total, 176 464 femmes âgées de 20 à 64 ans ont été dépistées à au moins deux reprises avec un suivi médian de 6,5 ans (soit une puissance de 1 214 415 années-femmes) au cours duquel 107 cancers invasifs dont 34 adénocarcinomes (32 %) ont été diagnostiqués. Une réduction de l'incidence des cancers a été notée chez les patientes ayant bénéficié du dépistage par test HPV. Elle a été significative pour les adénocarcinomes (0,31 ; IC 95 % = 0,14-0,69), mais pas pour les cancers épidermoïdes (0,78 ; IC 95 % = 0,49-1,25) [56]. Dans cette méta-analyse, la réduction de l'incidence des cancers chez les patientes ayant bénéficié du dépistage par test HPV n'a été significative que chez les femmes âgées de 30 à 35 ans (0,36 ; IC 95 % = 0,14-0,94) présentant une proportion particulièrement élevée d'adénocarcinomes [56]. Le meilleur effet protecteur du dépistage par test HPV pour les adénocarcinomes est probablement lié à la moindre sensibilité de la cytologie pour les lésions glandulaires [57]. Quoi qu'il en soit, une incidence cumulée de cancers plus faible 5,5 ans après un test HPV négatif que 3,5 ans après un frottis normal indique selon les auteurs une plus grande sécurité avec un dépistage par test HPV tous les 5 ans qu'avec un dépistage cytologique tous les 3 ans [56].

Le test HPV peut être fait à partir d'un auto-prélèvement. Pour faire participer les femmes qui échappent encore au dépistage, l'auto-prélèvement constitue une démarche qui permet de vaincre deux des principaux freins : la réticence vis-à-vis de l'examen gynécologique et

les problèmes matériels d'accès aux structures de dépistage (coût, démographie médicale, accessibilité « physique »). On note pour la détection des HPV-HR une concordance élevée (87 %, kappa = 0,71) entre auto-prélèvements et prélèvements « classiques » [58] et une bonne fiabilité pour le dépistage des lésions CIN2+ [59, 60], mais il reste à évaluer la compliance des patientes pour le suivi gynécologique en cas de résultats positifs et pour la répétition des tests négatifs tous les 5 ans.

La fréquence de l'infection HPV particulièrement élevée chez les femmes plus jeunes impose un triage de ces patientes. Plusieurs options de triage sont possibles : augmentation du seuil de positivité du test viral, triage cytologique, répétition du test HPV, génotypage, utilisation de marqueurs de l'intégration virale (mRNA E6 et E7). Le triage cytologique après détection de l'ADN HPV a l'avantage de combiner la sensibilité élevée du test HPV à la bonne spécificité de la cytologie [61, 62]. La répétition du test HPV positif en l'absence de génotypage ne prouve pas l'infection persistante. À l'inverse, seul un génotypage pourrait permettre d'adapter la prise en charge au risque lié à chaque génotype [63].

De nombreuses questions concernant notamment le seuil de positivité à adopter, l'algorithme diagnostique après un test positif et la stratégie de dépistage avant 30-35 ans demeurent. Par ailleurs une expérience pilote menée dans deux départements français montre une très faible adhésion de la population et de certains professionnels de santé [64].

III.2. Optimisation du dépistage quel que soit l'outil

L'absence de dépistage constitue le facteur de risque majeur de cancer du col de l'utérus dans l'ensemble des pays développés. L'absence ou l'insuffisance de dépistage est le plus souvent observée chez les femmes âgées de plus de 50 ans, issues de milieux socio-économiques défavorisés [65] ou peu diplômées [66]. Les experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) s'accordent pour dire que le meilleur remède est l'organisation avec un système d'invitation des femmes [67, 68]. Les exemples anglais et norvégiens ont prouvé le lien très fort entre qualité de l'organisation, couverture du dépistage et baisse de l'incidence [69, 70].

En France, des comparaisons de taux de couverture du dépistage sur la période 2004-2008 pour les femmes âgées entre 25 à 65 ans ont

été faites entre les départements français qui disposent d'un dépistage organisé et les autres départements à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires. Quelles que soient la situation socio-économique et l'offre de soins, un impact positif du dépistage organisé avec une augmentation significative du taux de couverture à 3 ans pour les femmes âgées de 50 à 65 ans et à 5 ans pour les femmes âgées de 25 à 65 ans a été constaté [48]. Actuellement en France, le dépistage est organisé dans treize départements, soit pour environ 15 % de la population féminine, selon des modalités d'organisation conformes au cahier des charges du groupe technique national. Ces dernières se sont beaucoup inspirées des modalités mises en œuvre depuis 20 ans en Alsace qui intègrent le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique dans notre pays en utilisant les structures existantes, avec un coût de fonctionnement annuel de la campagne de 1,2 € par femme dépistée et le respect des recommandations européennes [71, 72]. Par rapport à la situation actuelle (dans laquelle prévaut le dépistage individuel), l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus selon le modèle alsacien réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers de respectivement 16,1 % et 19,5 % avec un coût de 22 700 € par année de vie sauvée [73].

En conclusion, l'organisation est non seulement coût-efficace, elle constitue aussi le moyen le plus pertinent pour lutter contre la moindre participation due aux inégalités socio-économiques. Elle est indispensable pour l'assurance qualité des prises en charge et la diminution des mauvaises pratiques, surtout dans un contexte d'implication de professionnels de santé autres que les gynécologues et obstétriciens, de recours à des outils de dépistage nécessitant des procédures de triage voire d'individualisation de stratégies spécifiques pour des cibles particulières (femmes jeunes de moins de 30 ans, femmes vaccinées...).

III.3. Analyse de l'impact de la vaccination sur la pratique du dépistage

En ce qui concerne la pratique du dépistage, on peut penser que la formidable campagne d'information du grand public et des professionnels de santé sur l'infection HPV, ses conséquences, la prévention par la vaccination et la nécessaire complémentarité entre vaccination et dépistage du cancer du col aboutira à une augmentation de la pratique du dépistage. On peut par contre également craindre chez les patientes vaccinées un sentiment exagéré de protection qui pourrait aboutir à une activité sexuelle plus à risque de contamination ou à une moindre

participation au dépistage. Dans une communauté hospitalo-universitaire au Japon, la participation au dépistage cytologique biennal a augmenté pour passer de 38,5 % avant la première injection vaccinale à 71,2 % après l'injection de la troisième dose, et à 67,5 % deux ans plus tard [74]. Dans une enquête menée par auto-questionnaire auprès de 234 femmes âgées de 18 à 28 ans ayant été vaccinées contre HPV en Australie, 8 % déclarent être peu enclines au dépistage ultérieur par frottis cervical [75]. Enfin, dans une étude de cohorte basée sur l'analyse croisée des registres de vaccination et de dépistage dans la province de Manitoba au Canada, la participation au dépistage cytologique a été significativement plus élevée dans les trois ans suivant la vaccination HPV (83,3 % parmi les 3 540 femmes vaccinées) que chez les 9 592 femmes non vaccinées appariées en fonction de l'âge (66,1 %). Chez les femmes âgées de plus de 20 ans, la vaccination augmente significativement la participation au dépistage de l'ordre de 87 % (52 % - 131 %) [76].

IV. MODIFICATION DE L'ÉCOLOGIE VIRALE LIÉE À LA VACCINATION ANTI-HPV

IV.1. Les données actuelles de la littérature

En Écosse, un programme de vaccination national avec le vaccin bivalent a été introduit en 2008 en milieu scolaire pour les filles de 12-13 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 17 ans. La couverture vaccinale atteint 90 % pour la cible et 66 % pour le rattrapage [77]. Parallèlement existe un dépistage organisé qui débute dès l'âge de 20 ans. Une comparaison de la prévalence des différents génotypes d'HPV chez les jeunes femmes âgées de 20-21 ans entre 2009 et 2012, qui relevaient majoritairement du rattrapage, a montré une diminution de 57 % des prévalences des HPV16 ou 18 dans les liquides résiduels des frottis chez les jeunes femmes ayant été vaccinées avec trois doses par rapport aux jeunes femmes non vaccinées [77]. Parallèlement, cette diminution a été de 43 % des prévalences des HPV31, 33 ou 45 (pour lesquels une protection croisée est évoquée), de 19 % des autres génotypes à risque oncogénique et de 34 % des HPV tous génotypes confondus. Chez les jeunes femmes ayant été vaccinées avec trois doses, la prévalence des HPV16 ou 18 est encore de 13,6 % dans les liquides résiduels des frottis représentant un quart des résultats HPV

positifs, alors que chez les jeunes femmes non vaccinées la prévalence des HPV16 ou 18 est de 29,8 % représentant la moitié des résultats HPV positifs. Chez les jeunes femmes ayant été vaccinées avec trois doses, les HPV 51, 52 et 56 sont les génotypes les plus fréquemment identifiés dans les liquides résiduels des frottis [77].

En avril 2007, l'Australie a été le premier pays à mettre en œuvre un programme de vaccination national avec le vaccin quadrivalent. Quatre ans après le début de ce programme, Tabrizi *et coll.* ont constaté une diminution significative de la prévalence de génotypes HPV ciblés par la vaccination dans les prélèvements cervicaux [78]. Par comparaison à la période pré-vaccinale et en tenant compte de l'âge, de l'utilisation d'une contraception hormonale, de la situation socio-économique, de la région et du tabagisme, cette diminution est de l'ordre de 89 % chez les jeunes femmes vaccinées et de 60 % chez les jeunes femmes non vaccinées. Parallèlement la diminution des infections HPV tous types confondus n'a été que de respectivement 50 % et 3 % pour ces deux groupes. Chez les jeunes femmes ayant été vaccinées, la prévalence des HPV16 ou 18 est de 5,1 % représentant 10 % des résultats HPV positifs, alors que chez les jeunes femmes non vaccinées la prévalence des HPV16 ou 18 est de 19,3 % représentant 33 % des résultats HPV positifs. Durant la période pré-vaccinale cette prévalence était de 29,7 % représentant 50 % des résultats HPV positifs [78]. Ces résultats sont en faveur d'un bénéfice indirect pour les femmes non vaccinées relevant probablement de l'immunité de groupe obtenue grâce à l'excellente couverture vaccinale (85,6 %). En cas d'infection HPV au niveau du col, ils montrent clairement une diminution importante de la prévalence des HPV16 ou 18, quatre ans après le début de ce programme de vaccination.

Une autre étude historique a comparé dans sept régions d'Angleterre la prévalence des différents génotypes d'HPV dans les résidus des prélèvements vulvo-vaginaux entre 2008 et 2010-2011 chez des jeunes filles âgées de 16 à 24 ans participant au dépistage de l'infection vaginale au *chlamydiae*. Dans le sous-groupe des jeunes filles âgées de 16 à 18 ans a été constatée une réduction de 68 % de la prévalence des HPV 16 ou 18 entre 2008 (période pré-vaccinale avec 19,1 % des jeunes filles HPV 16 ou 18 positives) et 2010-11 pour des jeunes filles pour lesquelles la couverture vaccinale avec le vaccin bivalent était de 65 % et dont plus de 6,5 % ont été HPV16 ou 18 positives [79]. Parallèlement, la diminution des infections HPV tous types confondus n'a été que de 13 % passant de 42,4 % d'HPV positives en 2008 à 36,8 % en 2010-11. En conséquence la proportion HPV16 ou 18 parmi les jeunes filles HPV positives a diminué de 45 %

en 2008 à 18 % en 2010-11 [79]. Ces constatations confirment également l'efficacité de la vaccination et permettent d'envisager une immunité de groupe sous réserve d'une bonne couverture vaccinale.

Une autre étude historique concerne les États-Unis où la vaccination ne fait pas l'objet d'un programme national organisé et où, comme en France, la couverture vaccinale est de l'ordre de 32 % après 4 ans de vaccination, comparable à celle observée en France [80]. Parmi les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans, la fréquence globale des prélèvements HPV positifs est passée de 32,9 % dans la période pré-vaccinale de 2003-2006 à 26,1 % dans la période de 2007-2010, soit une réduction de 21 %. Entre ces deux périodes la positivité a chuté de 50 % pour HPV16 et de 32 % pour HPV18, entraînant mathématiquement une réduction importante de la proportion HPV16 ou 18 parmi les jeunes filles HPV positives [80].

IV.2. Synthèse et commentaires

Du fait de l'efficacité des vaccins quasi exclusive sur les génotypes cibles, toutes les études montrent chez les femmes vaccinées une diminution plus importante de l'incidence des HPV16 et 18 par rapport aux autres types (Tableau I). Cela entraîne mathématiquement chez les femmes vaccinées une augmentation relative de la prévalence des génotypes non vaccinaux dont les moindres conséquences en termes de risque de lésions ont été discutées dans les chapitres précédents (Tableau II).

Tableau I - Variations de la prévalence de l'infection HPV avant et après l'introduction de la vaccination HPV dans différents pays

Auteurs	Années	Âge ans	n	HPV tous types		HPV 16 - 18	
				Fréquence	Δ	Fréquence	Δ
Dillner [88]	2007-09	18-26	2 854	54,4 %		18,9 %	
	2012-13			48,1 %		- 11,6 %	
Dunne [89]	2007	20-29	4 138	32,8 %		8,9 %	
	2011-12		4 171	39,4 %		+ 20 %	
Tabrizi [78]	2007-09	18-26	202	54,4 %		37,6 %	
	2012-13		404	48,1 %		- 11,6 %	
Mesher [79]	2008	16-18	963	42,4 %		19,1 %	
	2010-11		1 569	36,8 %		- 13 %	
Markowitz [80]	2003-06	14-19	1 363	32,9 %		HPV16	- 50 %
	2007-10		740	26,1 %		- 21 %	HPV18

HPV : papillomavirus humain ; Δ = différence relative de fréquence

Tableau II - Comparaison de la fréquence et de la prévalence de l'infection HPV16 et 18 chez les femmes en fonction du statut vaccinal HPV

Auteurs	Étude	Vaccinées	Âge ans	n	HPV 16 - 18		
					Fréquence	Proportion/HPV+	Δ
Kavanagh [77]	cohorte	non	20-21	3 418	29,8 %	50 %	
		oui		1 100	13,6 %	25 %	
Tabrizi [78]	C-T	non	18-26	57	19,3 %	33 %	
		oui		338	5,1 %	10 %	
Markowitz [80]	cohorte	non	14-19	239	12,6 % *	25 %	
		oui		111	3,1 % *	6 %	

HPV : papillomavirus humain ; Δ = différence relative de fréquence ; * HPV types 16, 18, 11 et 6

Dans toutes les études sans exception on constate même chez les femmes vaccinées avec 3 doses des résultats positifs pour les génotypes vaccinaux (Tableau II). Leur fréquence varie de 3,1 % à 13,6 %. Il est à ce jour impossible de préciser quelle proportion de ces résultats positifs à HPV16 ou 18 chez les jeunes femmes ayant été vaccinées avec trois doses relève d'une infection préexistante à la vaccination dans ce groupe issu majoritairement du rattrapage. Il est par contre probable qu'une proportion des résultats positifs relève de simple présence d'HPV16 ou 18 liée à un contact sexuel contaminant récent sans possibilité d'infection persistante du fait de la vaccination. Il faut par conséquent anticiper pour les jeunes femmes qui auront été vaccinées plus jeunes (avant l'infection par HPV) à la fois une diminution encore plus importante de la prévalence des HPV16 ou 18 dans les liquides résiduels des frottis et une diminution également plus importante de celle qui correspondrait à une authentique infection persistante par rapport à un simple portage transitoire lié à une contamination sexuelle récente.

L'analyse des données des études d'efficacité des vaccins chez les jeunes filles naïves devrait permettre de comparer les fréquences des infections transitoires à celles des infections persistantes à 6 voire 12 mois et de quantifier la part des résultats positifs d'HPV16 ou 18 qui relève du simple portage transitoire. Toutefois, l'interprétation de ces résultats devra tenir compte de la quasi-absence d'immunité de groupe dans ces études d'efficacité. Une minoration du portage liée à l'immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée et à l'éventuelle vaccination des garçons devra être envisagée.

À ce jour, l'ensemble des études concernant des tranches d'âge entre 14 et 21 ans pour lesquelles le dépistage n'est ni recommandé en

France, ni pertinent, et pour lesquelles les fréquences des infections HPV sont particulièrement élevées.

Au total on constate que les données actuelles de la littérature permettent d'envisager les différentes conséquences de la modification post-vaccinale de l'écologie virale sans toutefois pouvoir les quantifier. Les répercussions sur les risques en termes de pathologie viro-induite et sur les besoins et les possibilités de dépistage ne sont que plus difficiles à anticiper.

IV.3. Modification de la prévalence des différents génotypes d'HPV dans les lésions

Compte tenu de l'histoire naturelle des néoplasies cervicales et du délai nécessaire depuis la contamination HPV, il est trop tôt pour mettre en évidence l'impact en population de la vaccination sur la prévalence des différents génotypes dans les lésions précancéreuses. En Australie où la vaccination a débuté en avril 2007 et où la couverture vaccinale est très élevée depuis le début, l'identification des génotypes associés à 202 CIN3 ou adénocarcinome *in situ* a montré une réduction à la limite de la signification de la prévalence de l'HPV16 chez les femmes âgées de 18-25 ans par rapport aux autres (55 % *versus* 69 % ; $p = 0,06$) [81].

V. NOUVELLES MODALITÉS DE DÉPISTAGE CHEZ LES FEMMES VACCINÉES

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les incertitudes qui concernent l'ampleur des modifications post-vaccinales de l'écologie virale ne permettent pas à ce jour de préciser formellement les besoins et les possibilités de dépistage. De surcroît, ces besoins et ces possibilités dépendent encore davantage de la couverture vaccinale qui est insuffisante en France. Enfin, ces besoins et ces possibilités ne devraient s'appliquer que lorsque les jeunes filles vaccinées auront atteint l'âge de la pathologie viro-induite.

V.1. Quelle cible et quelle fréquence ?

L'élimination des génotypes 16 et 18 par la vaccination des jeunes filles va considérablement diminuer le potentiel évolutif des lésions qui ne seront plus qu'associées aux HPV non vaccinaux. La progression en cancer sera moins fréquente et le délai pour aboutir à une invasion sera significativement plus long. Une adaptation des modalités du dépistage avec un début plus tardif et une périodicité moindre est proposée dans les pays où la couverture vaccinale est élevée. Dans les autres pays, une application sélective de ces adaptations uniquement aux femmes vaccinées paraît à la fois plus difficile à mettre en œuvre et moins pertinente en l'absence de garantie concernant la qualité de la vaccination que seul un système organisé pourrait fournir.

V.2. Quel outil de dépistage ?

À défaut de pouvoir préciser formellement les possibilités de dépistage en termes d'outil, il est judicieux de rappeler les avantages et les inconvénients des différentes options.

V.2.a. Cytologie

Une réduction globale de la prévalence des frottis anormaux toutes sévérités confondues d'environ 4 % actuellement à 2 à 3 % dans l'ère post-vaccinale est envisageable en fonction de la couverture vaccinale [82]. Certains craignent que cette diminution de la prévalence des frottis anormaux entraîne une perte d'expertise des cytologistes et cytotechniciens pouvant engendrer une réduction de la sensibilité parallèlement à la réduction de la valeur prédictive positive liée mathématiquement à la baisse de la prévalence des lésions [83]. Notons l'absence actuelle de données observées en population ou de résultats d'études prospectives permettant d'étayer cette crainte.

V.2.b. Dépistage par test HPV

La diminution de l'incidence des lésions précancéreuses et des cancers liée à l'efficacité du vaccin augmente mathématiquement la valeur prédictive négative des tests HPV, tout comme celle du frottis. De même l'allongement de la durée d'évolution vers le cancer en cas d'infection HPV par des génotypes non ciblés par la vaccination augmente la durée de sécurité conférée par un test HPV négatif. La forte valeur prédictive négative et la sensibilité élevée des tests HPV permettent en toute sécurité d'espacer les vagues de dépistage par test

HPV probablement au-delà de 5 ans chez la patiente vaccinée [84]. Les premières études médico-économiques plaident pour un espacement des vagues de dépistage [85] compte tenu des modifications de l'histoire naturelle du cancer du col dues à la réduction significative de la prévalence des infections persistantes par HPV16 ou 18. Certaines études médico-économiques sont en faveur du dépistage par test HPV plutôt que des dépistages par cytologie compte tenu des économies pouvant être réalisées grâce à l'espacement des vagues de dépistage [86, 87].

À l'inverse, le manque de spécificité reste pourvoyeur d'une faible valeur prédictive positive surtout chez les femmes vaccinées compte tenu de la diminution de la prévalence de la pathologie viro-induite, compte tenu de la disparition des infections persistantes par les génotypes les plus à risque avec toutefois le maintien de simples portages transitoires et l'infection persistante par d'autres génotypes. Ce manque de spécificité requiert le recours à des stratégies de triage voire à des examens virologiques plus spécifiques que le test d'hybride de capture II. Une validation préalable de tel ou tel test et/ou de telle ou telle stratégie de triage requiert des études d'impact prospectives en population, en sachant que le niveau de risque post-vaccinal résiduel qui dépend avant tout de la couverture vaccinale intervient autant que les qualités intrinsèques de chaque stratégie [62].

V.3. La promotion du dépistage

La promotion du dépistage du cancer du col même chez les jeunes filles vaccinées constitue une nécessité dès maintenant. Elle est bien plus urgente que la décision de tel ou tel changement de stratégie ou d'outil.

V.4. Un besoin d'étude d'impact en France

Dans le contexte de ses recommandations en faveur de la vaccination HPV la direction générale de la Santé (DGS) recommande « d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par frottis cervico-utérin sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les papillomavirus 16 et 18 ne pouvant s'y substituer ». Elle a demandé que des études d'impact en santé publique soient menées pour étudier l'impact de la vaccination sur l'incidence des lésions précancéreuses et cancéreuses et sur la pratique du dépistage.

Une étude d'impact prospective est actuellement en cours en Alsace où le dépistage est organisé, offrant une bonne opportunité de suivi de la population cible. L'enregistrement exhaustif des données de vaccination sert à constituer une base de données nominatives pour une période suffisamment longue. Ces données pourront ensuite être croisées avec celles des registres du dépistage du cancer du col, de la pathologie cervicale et des cancers pour une évaluation fiable de la pratique du dépistage, mais surtout de l'impact de la vaccination prenant en compte le vaccin administré et les circonstances précises de la vaccination. Ces renseignements seront essentiels pour décider non seulement de la nécessité et du délai d'une éventuelle vaccination de rappel ou de la pertinence et du caractère coût-efficace d'un changement de vaccin (un vaccin nonavalent étant en cours de développement), mais aussi des modifications judicieuses concernant le dépistage.

CONCLUSIONS

En France on dénombre encore chaque année près de 3 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus responsables d'environ 900 à 1 000 décès. Il est indiscutable que le risque résiduel de développer un cancer du col après vaccination justifie la poursuite d'un dépistage.

Théoriquement le risque résiduel de cancer apparaît plus faible et la progression lésionnelle plus lente après vaccination. Toutefois en France la couverture vaccinale est nettement insuffisante pour envisager un début plus tardif du dépistage et l'augmentation de l'intervalle entre deux vagues d'examen.

Sans attendre l'impact de la vaccination, il convient de remplacer le dépistage individuel par un dépistage organisé qui assure une sécurité augmentée et une meilleure équité pour les patientes, une baisse des coûts pour la société et une aide précieuse pour les professionnels de santé pour la prise en charge recommandée des anomalies. Cette organisation est un préalable à un éventuel dépistage par test HPV qui requiert des procédures de triage indispensables.

Bibliographie

- [1] Munoz N, Jacquard AC. What should be known for the introduction of an HPV vaccine? *Presse Med* 2008;37:1377-90.
- [2] Tabrizi SN, Brotherton JM, Stevens MP, Condon JR, McIntyre P, Smith D, Garland SM. HPV genotype prevalence in Australian women undergoing routine cervical screening by cytology status prior to implementation of an HPV vaccination program. *J Clin Virol* 2014;60:250-6.
- [3] Tricco AC, Ng CH, Gilca V, Anonychuk A, Pham B, Berliner S. Canadian oncogenic human papillomavirus cervical infection prevalence: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:235.
- [4] Alemany L, de Sanjose S, Tous S, Quint W, Vallejos C, Shin HR, Bravo LE, Alonso P, Lima MA, Guimera N, Klaustermeier J, Lombart-Bosch A, Kasamatsu E, Tatti SA, Felix A, Molina C, Velasco J, Lloveras B, Clavero O, Lerma E, Laco J, Bravo IG, Guarch R, Pelayo A, Ordi J, Andujar M, Sanchez GI, Castellsague X, Munoz N, Bosch FX. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer* 2014;135:88-95.
- [5] Leinonen MK, Anttila A, Malila N, Dillner J, Forslund O, Nieminen P. Type- and age-specific distribution of human papillomavirus in women attending cervical cancer screening in Finland. *Br J Cancer* 2013;109:2941-50.
- [6] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813-9.
- [7] Coupe VM, Berkhof J, Bulkmans NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008;98:646-51.
- [8] Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowrie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:672-82.
- [9] Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguieres M, Demazoin MC, Favre M. Human papillomavirus types distribution in organised cervical cancer screening in France. *PLoS One* 2013;8:e79372.
- [10] Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology* 2010;21:31-7.
- [11] Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007;96:1419-24.
- [12] Louvanto K, Rintala MA, Syrjanen KJ, Grenman SE, Syrjanen SM. Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV) infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2010;202:436-44.
- [13] Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195:1582-9.
- [14] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
- [15] 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.
- [16] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:123-37.
- [17] Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, Morales J, Alfaro M, Sherman ME, Wacholder S, Rodriguez AC, Burk RD. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated

with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer* 2007;121:2787-93.

[18] Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA, Bulkmand NW, van Tellingen JE, Meijer CJ, Snijders PJ. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009;124:381-6.

[19] Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, Langsfeld E, Robertson M, Castle PE. The influence of type-specific human papillomavirus infections on the detection of cervical precancer and cancer: A population-based study of opportunistic cervical screening in the United States. *Int J Cancer* 2014;135:624-34.

[20] Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, Schuind A, Franco EL. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:854-62.

[21] Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E. Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:709-15.

[22] Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, Morales J, Guillen D, Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009;339:b2569.

[23] 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;9:425-34.

[24] Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:368-83.

[25] Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-13.

[26] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llobart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menendez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barricola V, Clavel C, Ordi J, Andujar M, Castellsague X, Sanchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Munoz N, Bosch FX. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.

[27] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.

[28] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougouin C, Riethmuller D. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122:428-32.

[29] Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougouin C, Riethmuller D. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDiTH III study. *Gynecol Oncol* 2008;110:179-84.

[30] Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:475-87.

[31] Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781-9.

[32] Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.

- [33] Chen HC, Schiffman M, Lin CY, Pan MH, You SL, Chuang LC, Hsieh CY, Liaw KL, Hsing AW, Chen CJ. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1387-96.
- [34] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, Koiss R, O'Leary J, Joura EA, Rosenlund M, Colau B, Schledermann D, Kukk K, Damaskov V, Repanti M, Vladareanu R, Kolomiets L, Savicheva A, Shipitsyna E, Ordi J, Molijn A, Quint W, Raillard A, Rosillon D, De Souza SC, Jenkins D, Holl K. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2012;132:854-67.
- [35] Sundstrom K, Eloranta S, Sparen P, Arnheim Dahlstrom L, Gunnell A, Lindgren A, Palmgren J, Ploner A, Sanjeevi CB, Melbye M, Dillner J, Adami HO, Ylitalo N. Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2469-78.
- [36] Powell NG, Hibbitts SJ, Boyde AM, Newcombe RG, Tristram AJ, Fiander AN. The risk of cervical cancer associated with specific types of human papillomavirus: a case-control study in a UK population. *Int J Cancer* 2011;128:1676-82.
- [37] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G, Greenacre M. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
- [38] Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, Garcia P, Ault KA, Garland SM, Leodolter S, Olsson SE, Tang GW, Ferris DG, Paavonen J, Steben M, Bosch FX, Dillner J, Joura EA, Kurman RJ, Majewski S, Munoz N, Myers ER, Villa LL, Taddeo FJ, Roberts C, Tadesse A, Bryan J, Lupinacci LC, Giaeoletti KE, James M, Vuocolo S, Hesley TM, Barr E. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
- [39] Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early Impact of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Neoplasia--Nationwide Follow-up of Young Danish Women. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dj1460.
- [40] Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, Whiteman DC. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ* 2013;348:g1458.
- [41] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.
- [42] Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377:2085-92.
- [43] Institut national de veille sanitaire. Données de couverture vaccinale Papillomavirus humains - Consulté le 2 mai 2013 : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladie-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Papillomavirus-humain>.
- [44] Denis F, Cohen R, Stahl JP, Martinot A, Dury V, Le Danvic M, Gaudelus J. Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie((R)) data. *Med Mal Infect* 2014;44:18-24.
- [45] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'Avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013;14-15:129-58.
- [46] Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types. *J Manag Care Pharm* 2010;16:217-30.
- [47] Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Different population-level vaccination effecti-

veness for HPV types 16, 18, 6 and 11. *Sex Transm Infect* 2010;87:41-3.

[48] Haute Autorité de santé. Recommandations en santé publique : état des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Paris: HAS, 2010:1-256.

[49] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.

[50] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguier S, Dréan 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.

[51] Castle PE, Bulten J, Confortini M, Klinkhamer P, Pellegrini A, Siebers AG, Ronco G, Arbyn M. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG* 2010;117:1067-73.

[52] Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilato P, Kurtinaitis J, Lancucki L, Lyng E, Morais A, O'Reilly M, Sparen P, Suteu O, Rebolj M, Veerus P, Zakelj MP, Antila A. Process performance of cervical screening programmes in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2659-70.

[53] Bergeron C, Ronco G, Reuschenbach M, Wentzensen N, Arbyn M, Stoler M, von Knebel Doeberitz M. The clinical impact of using p16 immunochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *Int J Cancer* 2014 (sous presse).

[54] Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C, Bogers J, Dachez R, Denton K, Hariri J, Keller T, von Knebel Doeberitz M, Neumann HH, Puig-Tintore LM, Sideri M, Rehm S, Ridder R. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1550-7.

[55] 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;370:1764-72.

[56] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524-32.

[57] Andrae B, Kemethi L, Sparen P, Silfverdal L, Strander B, Ryd W, Dillner J, Tornberg S. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622-9.

[58] Stewart DE, Gagliardi A, Johnston M, Howlett R, Barata P, Lewis N, Oliver T, Mai V. Self-collected samples for testing of oncogenic human papillomavirus: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:817-28.

[59] Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, Kiermeir D, Hepp H, Hillemanns P. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004;15:863-9.

[60] Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, Wardle J, Altman DG, Cuzick J. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007;14:34-42.

[61] Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, Radberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:88-99.

[62] Arbyn M. How should HR-HPV-positive women be managed? A meta-analysis of the accuracy of triage options to predict cervical precancer. 29th International Papillomavirus Conference and Public Health & Clinical Workshops 21– 25 août 2014, Seattle, USA.

[63] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1066-71.

[64] Dalstein V *et al.* interim evaluation of French pilot primary screening program for cervical cancer. 29th International Papillomavirus

Conference and Public Health & Clinical Workshops 21– 25 août 2014, Seattle, USA.

[65] Dupont N, Serra D, Goulard H, Bloch J. [Which factors influence screening practices for female cancer in France?]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:303-13.

[66] Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, Munoz N, Vaccarella S. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101:865-70.

[67] WHO. National Cancer Control : Programmes, Policies and Managerial Guidelines. 2nd Edition. Genève, 2002.

[68] IARC. Handbooks of Cancer Prevention volume 10: Cervix cancer screening. IARC Press, Lyon 2005.

[69] 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.

[70] Nygard JF, Skare GB, Thoresen SO. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86-91.

[71] Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, McGoogan E, Patnick J, Bergeron C, Baldauf JJ, Klinkhamer P, Bulten J, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007;18:133-9.

[72] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008;19:342-54.

[73] Levy-Bruhl D, Kudjawu Y, Dervaux B, Lehne X. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal (synthèse) Rapport InVS Mars 2007.

[74] Miyagi E, Sukegawa A, Motoki Y, Kaneko T, Maruyama Y, Asai-Sato M, Numazaki R, Mizushima S, Hirahara F. Attitudes toward cervical cancer screening among women

receiving human papillomavirus vaccination in a university-hospital-based community: interim 2-year follow-up results. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1105-13.

[75] Brotherton JM, Mullins RM. Will vaccinated women attend cervical screening? A population based survey of human papillomavirus vaccination and cervical screening among young women in Victoria, Australia. *Cancer Epidemiol* 2012;36:298-302.

[76] Kliewer EV, Mahmud SM, Demers AA, Lambert P. Human papillomavirus vaccination and Pap testing profile in Manitoba, Canada. *Vaccine* 2014;32:33-8.

[77] Kavanagh K, Pollock KG, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, Robertson C, Donaghy M. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *Br J Cancer* 2014;110:2804-11.

[78] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Bateson D, McNamee K, Garefalakis M, Garland SM. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206:1645-51.

[79] Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, Beddows S, Gill ON. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2014;32:26-32.

[80] Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, Unger ER. Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010. *J Infect Dis* 2013;208:385-93.

[81] Garland S *et al.* Assessing the impact of the HPV vaccination on the HPV genotype status in CIN3 cases in Australian women *et al.* 29th International Papillomavirus Conference and Public Health & Clinical Workshops 21– 25 août 2014, Seattle, USA.

[82] 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.

[83] Riethmuller D, Ramanah R, Carcopino X, Leveque J. [The follow up of the women

vaccinated against HPV]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:525-33.

[84] 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.

[85] Sopina E, Ashton T. Cost-effectiveness of a cervical screening program with human papillomavirus vaccine. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:290-7.

[86] Accetta G, Biggeri A, Carreras G, Lippi G, Carozzi FM, Confortini M, Zappa M, Paci E. Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis. *J Med Screen* 2010;17:181-9.

[87] De Blasio BF, Neilson AR, Klemp M, Skjeldestad FE. Modeling the impact of screening policy and screening compliance on incidence and mortality of cervical cancer in the post-HPV vaccination era. *J Public Health (Oxf)* 2012;34:539-47.

[88] Dillner J *et al.* Decline of HPV-infections in scandinavian cervical screening population after introduction of HPV-vaccination programs. 29th International Papillomavirus Conference and Public Health & Clinical Workshops 21-25 août 2014, Seattle, USA.

[89] Dunne E *et al.* Reduction in HPV vaccine type prevalence in an integrated healthcare delivery system, US. 29th International Papillomavirus Conference and Public Health & Clinical Workshops 21-25 août 2014, Seattle, USA.