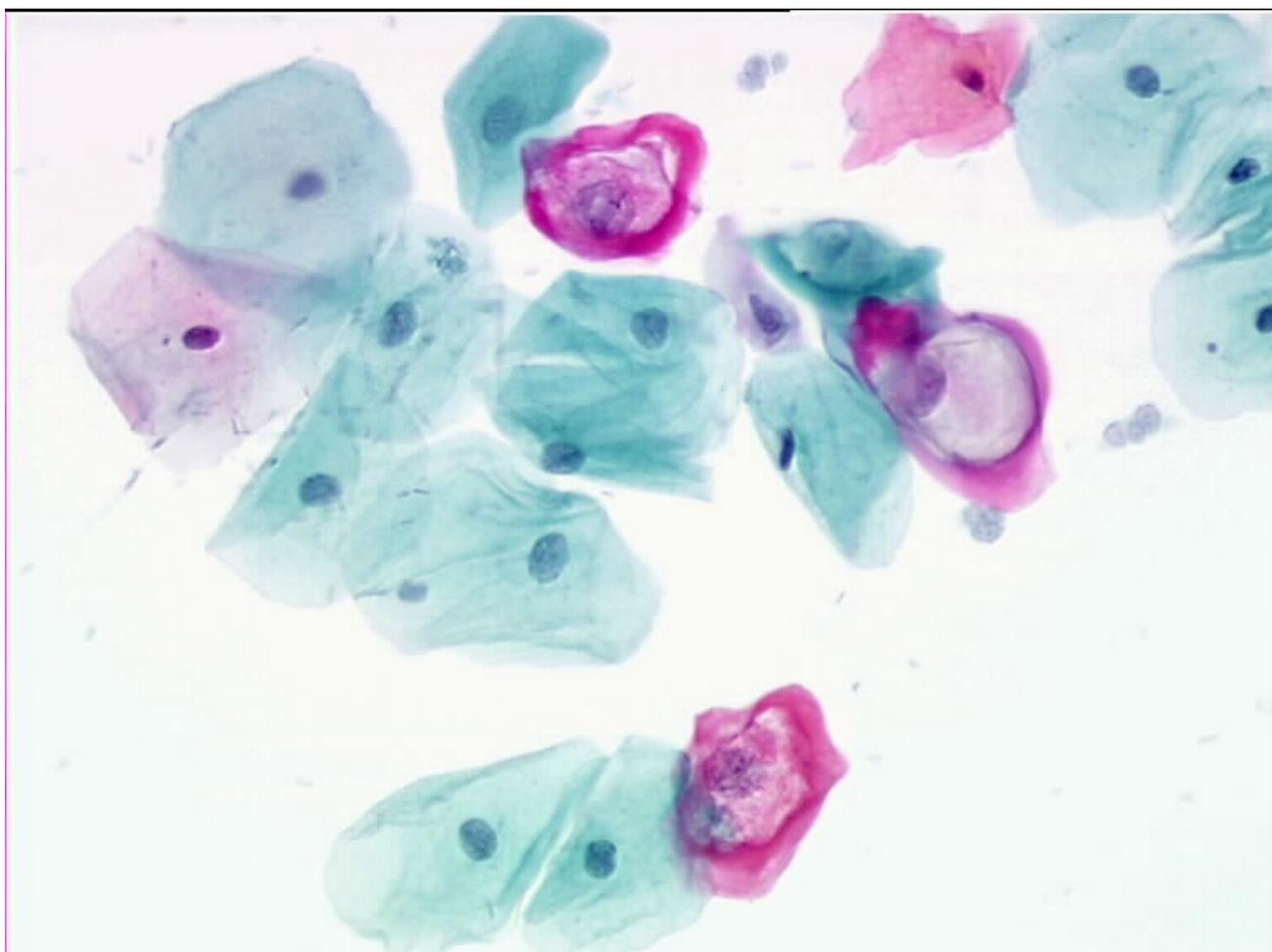


GROUPE DE TRAVAIL SUR LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS

COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

*23 mars 2007
version finale*



Koilocytes dans un frottis cervico-utérin. MC Vacher-Lavenu

GROUPE DE TRAVAIL SUR LA VACCINATION CONTRE LES PAPILLOMAVIRUS

COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

Composition du groupe de travail :

R Ancelle-Park	r.ancellepark@invs.sante.fr
B Autran	brigitte.autran@psl.aphp.fr
JJ Baldauf	jean-jacques.baldauf@CHRU-strasbourg.fr
M Balinska	mbalinska@institutcancer.fr
D Bessette	Dominique.BESSETTE@sante.gouv.fr
J Beytout	jbeytout@chu-clermontferrand.fr
H Creusvaux	Herve.CREUSVAUX@sante.gouv.fr
N David	Nadine.DAVID@sante.gouv.fr
F Delatour	Frederique.DELATOUR@sante.gouv.fr
N Duport	n.duport@invs.sante.fr
D Floret	daniel.floret@chu-lyon.fr
S Guyot	sylvia.GUYOT@sante.gouv.fr
I Heard	isabelle.heard@psl.aphp.fr
C Jestin	Christine.jestin@inpes.sante.fr
D Levy-Bruhl	d.levybruhl@invs.sante.fr
C Mahé	cmahe@institutcancer.fr
I Morer	isabelle.morer@afssaps.sante.fr
H Peigue-Lafeuille	hlafeuille@chu-clermontferrand.fr , Présidente/rapporteur des travaux
A Perillat	Anne.PERILLAT@sante.gouv.fr
MC Vacher-Lavenu	marie-cecile.vacher-lavenu@cch.aphp.fr

Début des travaux: 17/11/05, 13 réunions.

Les membres du Groupe ont tous déclaré et signé l'absence de conflits d'intérêt.

Modèles médico-économiques: D Lévy-Bruhl, Y Kudjawu (InVS), B Dervaux, X Lenne (Cresge)

Experts consultés : C Weil-Olivier, P Coursaget

Personnes auditées : A Castot, JP Fagot

Participation : - à la rédaction du chapitre « immunité » : G Carcelain,
- à la vérification de l'ensemble de la bibliographie : JL Bailly.

SOMMAIRE

Lettre de mission	5
Préambule	8
Glossaire ou liste des abréviations	9
Etat des lieux	11
1. Les papillomavirus (résumé)	11
2. Réponses immunes au cours des infections par HPV	13
2.1. Modèles animaux d'immunité anti-HPV	13
2.2. Réponses immunes anti-HPV au cours de l'infection humaine	13
2.2.1. Rôle des anticorps anti-capside virale	13
2.2.2. Rôle de la réponse immune cellulaire	14
2.2.3. Echappement des HPV oncogènes au contrôle immunitaire	15
3. Infections par les HPV: classification et terminologie anatomo-pathologiques des lésions	16
3.1. Infections latentes à HPV	16
3.2. Les néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN)	16
3.2.1. Cytologie	18
3.2.2. Histologie	18
3.2.3. Colposcopie	19
3.3. Lésions vulvaires, vaginales et anales	19
3.3.1. Condylomes ou verrues anogénitales	19
3.3.2. Néoplasies vulvaires intra épithéliales (VIN)	20
3.3.3. Carcinome épidermoïde invasif vulvaire	20
4. Epidémiologie	21
4.1. La transmission sexuelle de l'infection à HPV	21
4.2. Papillomatose du tractus respiratoire	22
4.3. Infections HPV et cancers génitaux	22
4.3.1. Relation entre les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus	22
4.3.2. HPV et lésions intra épithéliales malpighiennes de différents grades	23
4.3.3. Etudes françaises	23
4.4. Epidémiologie des lésions précancéreuses	24
4.5. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus	26
4.6. Les populations à risque	29
4.6.1. Infections ano-génitales par les HPV et lésions associées chez les femmes infectées par le HIV	29
4.6.2. Caractéristiques de l'infection par les HPV et des lésions associées chez les femmes sous traitement immunosuppresseur	30

5. Politiques de santé actuelle	33
5.1. Politique de prévention du cancer du col : le dépistage par le FCU	33
5.1.1. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en Europe en comparaison avec la France	33
5.1.2. Dépistage du cancer du col de l'utérus en France	34
5.1.2.1 Le dépistage individuel	36
5.1.2.2 Le dépistage organisé	37
5.1.3. Le modèle alsacien : des améliorations souhaitables et réalisables au vu des résultats d'une expérience régionale pilote	39
5.1.4. Propositions d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus en France : Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de la DGS	40
5.1.4.1. Etat des lieux du dépistage du cancer du col en France début 2006	40
5.1.4.2. Mesures demandées	41
5.1.5. Pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus par le frottis d'après les enquêtes déclaratives réalisées en population et auprès des professionnels : Baromètres santé Inpes	42
5.1.5.1. Enquête en population générale	43
5.1.5.2. Enquête auprès des professionnels de santé	44
5.1.6. La sexualité des français :	44
5.2. Dispositif de lutte contre les infections sexuellement transmissibles	46
6. Les vaccins papillomavirus	48
6.1. Immunogénicité du vaccin Gardasil [®] /Silgard [®]	48
6.2. Efficacité clinique	50
6.3. Tolérance	51
6.4. L'acceptabilité d'un vaccin anti-papillomavirus	54
7. Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal (synthèse)	56
7.1. Méthode	56
7.1.1. Le modèle	56
7.1.2. Le calibrage	58
7.1.3. Les stratégies évaluées	60
7.1.4. Valorisation des éléments de coût	61
7.2. Résultats	62
Synthèse	68
Références Bibliographiques	71

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS, DE LA SANTÉ ET DE LA FAMILLE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris, le

Sous-direction Pathologies et Santé
Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale
DGS/SD5C - N°

Personne chargée du dossier :

Dr Sylvia GUYOT

Tél. : 01 40 56 54 22

Fax : 01 40 56 78 00

Mail : sylvia.guyot@sante.gouv.fr

A

(Destinataires in fine)

Madame, Monsieur,

Deux nouveaux vaccins contre le papillomavirus font actuellement l'objet de démarches par deux firmes en vue d'une obtention d'AMM dans l'indication de l'immunisation des jeunes femmes et d'autres groupes de population encore à préciser. La période d'obtention est prévue fin 2006.

Une dizaine de papillomavirus peuvent être à l'origine d'un cancer du col de l'utérus, parmi lesquels les plus fréquents sont les génotypes HPV16 (impliqué dans environ 55% des cas) et HPV18 (environ 12% des cas). D'autres HPV sont aussi à l'origine de verrues génitales, parmi lesquels HPV 6 et 11. L'un des vaccins protégera contre les 2 génotypes les plus fréquents, le second contre les 4 génotypes cités.

Il est important de définir quels sont les bénéfices de santé publique à attendre de ces vaccins en terme de mortalité, morbidité et années de vie de qualité. Ces bénéfices peuvent se traduire en nombre de morts évitées attribuables à la vaccination, réduction du nombre de néoplasies cervicales de stade avancé, du nombre de cancers *in situ* nécessitant un traitement chirurgical, réduction de l'infertilité et des conséquences obstétricales liées aux traitements... Il est de même important de définir quelles devraient être à terme les populations cibles (adolescents, femmes de plus de 25 ans...), les durées de protection nécessaires, les finalités spécifiques de santé publique pour chacune de ces populations.

En tout état de cause, ces vaccins préventifs anti-HPV ne pourraient se substituer au dépistage, puisqu'ils ne concernent que 60 à 70% des cancers. Lors de la mise sur le marché de ces vaccins, une information sur la globalité de la prévention des cancers du col devra être faite, tant auprès des professionnels que du public, afin de montrer la complémentarité des 2 approches. Il appartiendra d'être d'autant plus vigilant quant à leur interaction, que le dépistage organisé est encore en phase de montée en charge.

Un avis du CTV sur les recommandations concernant le papillomavirus et la vaccination de certains groupes à risque (à définir) est donc nécessaire. Aussi, a-t-il été décidé de constituer un groupe de travail sur le sujet, présidé par le Professeur Hélène PEIGUE-LAFEUILLE, afin de dégager les éléments de la décision. Du fait de vos compétences dans le domaine, je sollicite votre participation à ce groupe, dont vous trouverez la liste des autres membres ci-dessous.

Avec les données dont on peut disposer en 2006, le groupe ainsi constitué s'attachera à :

1. Etudier la situation épidémiologique des infections aux différents génotypes de papillomavirus humains (HPV) selon les tranches d'âge et les groupes les plus à risque, celle de l'infection persistante, latente ou symptomatique, celle des néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) et du cancer du col de l'utérus,
2. Synthétiser les connaissances sur les moyens actuels d'intervention contre les infections à papillomavirus, et les différents stades de cancer du col,
3. Synthétiser les connaissances scientifiques sur les deux vaccins proposés, notamment efficacité, durée d'immunisation, tolérance, interactions éventuelles avec d'autres vaccins,
4. Etudier l'impact de cette vaccination éventuelle dans le contexte de la prévention du cancer du col de l'utérus, et celui de la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST-SIDA),
5. Etablir la balance bénéfice/risque et si possible le coût/efficacité des différentes options vaccinales en prenant en compte l'activité de dépistage telle qu'elle est actuellement menée en France,
6. Etudier l'acceptabilité et la faisabilité de cette vaccination éventuelle dans le contexte des recommandations actuelles (2005) du calendrier vaccinal chez les adolescents et les jeunes femmes,
7. Dégager des messages clairs en matière de prévention et d'information en direction d'une part des professionnels de santé, d'autre part de la population générale en fonction des conclusions du groupe de travail,
8. Emettre des souhaits de recherche à réaliser, notamment sur les mesures complémentaires à la vaccination et les pratiques professionnelles en matière de prévention des cancers et des infections sexuellement transmissibles, afin d'améliorer à terme ces recommandations et d'en permettre également l'évaluation.

Le groupe de travail jugera de l'opportunité de la répartition en sous-groupes de chaque étape du travail et de la sollicitation d'avis extérieurs. Il devra produire un rapport adressé à l'administration et au président du CTV, assorti de ses conclusions sous la forme d'un avis qui pourrait être soumis au CTV puis au CSHPF à la fin du dernier trimestre 2006.

Le rapport comprendra les références bibliographiques utilisées. Le niveau de preuve des références sur lesquelles s'appuiera l'avis sera indiqué selon la classification de l'ANAES. En l'absence de référence bibliographique, il devra être précisé qu'il s'agit d'un avis d'expert.

En vous remerciant de votre collaboration pour ce travail, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, mes salutations les meilleures.

Pr Christian PERRONNE
Président du CTV

P.J. : Grade des recommandations ANAES, déclaration d'intérêt.

PREAMBULE

A la date de finalisation de ce rapport (23 mars 2007), un premier vaccin quadrivalent contre les papillomavirus humains (HPV) de génotypes 6, 11, 16 et 18 est commercialisé (Gardasil[®], du laboratoire Sanofi-Pasteur-MSD). Un deuxième vaccin, bivalent car dirigé contre les seuls génotypes 16 et 18 (Cervarix[®] du laboratoire GSK) est en cours de demande d'autorisation de commercialisation. Ces deux vaccins se positionnent dans le cadre de la prévention de certaines tumeurs génitales et en premier lieu du cancer du col de l'utérus, les génotypes 16 et 18 étant retrouvés dans 70 % des cancers du col, leur promotion est d'ailleurs orientée dans ce sens.

Le Groupe de Travail mis en place en novembre 2005 a étudié deux aspects.

L'un concerne la *prévention primaire du cancer du col de l'utérus avec des vaccins développés contre les génotypes 16 et 18*, à partir des principaux éléments dont on dispose à ce jour sur l'histoire naturelle, la clinique, l'épidémiologie, les facteurs de risque de ces cancers, surtout le cancer du col de l'utérus, dans le contexte de la France.

L'autre concerne la *prévention secondaire* de ces cancers, avec le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) telle qu'elle est menée dans la politique de santé de notre pays depuis plusieurs décennies. L'état des lieux, les résultats, les insuffisances mais aussi les améliorations apportées dans certains départements et les moyens de les diffuser dans le reste du pays ont été étudiés.

La décision de vaccination contre les HPV 16 et 18 implique la prise en compte de nombreux autres aspects, soit d'ordre sociétal liés au comportement sexuel des français, à l'éducation à la sexualité, en particulier en direction des très jeunes et de leur famille, soit d'ordre éducatif comme la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST). Ces aspects ne sont pas forcément superposables aux autres pays, européens ou non, développés ou en voie de développement.

Au cours de l'avancement des échanges du groupe, il a été fortement exprimé le souhait que les Institutions s'impliquent dans les deux actions de santé suivantes : d'une part une communication/information claire, simple et objective, en direction des professionnels de santé et de la population, d'autre part une formation des professionnels de santé à la problématique des infections à HPV et de leurs conséquences.

Les résultats des travaux du groupe multidisciplinaire ont servi de support à la rédaction des Avis du 5 décembre 2006 (*relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains type 16 et 18*), et du 9 mars 2007 (*relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16, 18*) et sont datés à l'état des connaissances du moment.

Des données complémentaires concernant ces vaccins sont attendus dans les prochains mois et années. Ces éléments pourront amener à reconsidérer ou à moduler les décisions prises en mars 2007.

Glossaire ou liste des abréviations

ACCP : *Advisory Committee on Cancer Prevention*
ACSJ : Analyse du comportement sexuel des jeunes
AGC : Atypie des cellules glandulaires
AIS : Adénocarcinome *in situ*
Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASC-US : Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée
ASC-H : Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra épithéliale malpighienne de haut grade
BPV4 : Papillomavirus bovin
CAM : Caisse d'assurance maladie
Canam : Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes
CDAG : Consultations de dépistage anonyme et gratuit
CDC : *Center for Diseases Control*
CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
Cfes : Comité français d'éducation pour la santé
CIDDIST : Centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (infections sexuellement transmissibles)
CIN : (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) néoplasie cervicale intra épithéliale
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CIS : Carcinome *in situ*
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMSA : Caisse de mutualité sociale agricole
CnamTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
COPV : *Canine Oral Papillomavirus*
CPEF : Centres de planification ou d'éducation familiale
Cresge : Centre de recherches économiques sociologiques et de gestion
CrisapIF : Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomo-cytopathologie en Ile-de-France
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France
Epas : Echantillon permanent des assurés sociaux
FCU : Frottis cervico-utérin
FNPEIS : Fonds national de prévention d'éducation et d'information sanitaires
Francim : Réseau des registres français du cancer
GTN : Groupe technique national
HAS : Haute autorité de santé
HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
HPV : Papillomavirus humains
HR-HPV : Papillomavirus humains à haut risque oncogène
HSIL : Lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade
HSV : Virus herpes simplex
IARC : *International Agency for Research on Cancer* (dépend de l'OMS)
IC : Intervalle de confiance
IFCPC : Fédération internationale de pathologie cervicale et de colposcopie
IFN-alpha : Interferon alpha
INCa : Institut national du cancer
Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS : Institut de veille sanitaire
IST : Infections sexuellement transmissibles
IVG : Interruption volontaire de grossesse
LED : Lupus érythémateux disséminé
LR-HPV : Papillomavirus humains à faible risque oncogène
LSIL : Lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade
MSA : Mutualité sociale agricole

MST : Maladie sexuellement transmissible (terme remplacé par IST)
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORS : Observatoire régional de la santé
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PETRI : Prévention et épidémiologie des tumeurs en région Ile-de-France
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
SAI : Sans autre information
SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise
SP/MSD : Sanofi Pasteur/Merck Sharp Dohme
TBS : *The Bethesda System* : Système de Bethesda
Th-1 : Lymphocytes T helper-1
UE : Union européenne
SIL : Lésion malpighienne intra épithéliale
VIN : Néoplasie vulvaire intra épithéliale
VLP : *Virus-Like Particles* : pseudo particules virales

ETAT DES LIEUX

1- LES PAPILOMAVIRUS (résumé)

Les papillomavirus humains sont des virus nus et résistants dont le génome est composé d'ADN double brin, avec un seul brin codant et trois régions génomiques. Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens. Il n'y a pas de système de culture *in vitro*.

La région E (Early) comprend plusieurs cadres ouverts de lecture codant les protéines précoces non structurales E1 à E7. La protéine E2 a une activité transcriptionnelle s'exerçant négativement sur E6 et E7. Les protéines E6 et E7 sont des protéines impliquées à la fois dans le cycle viral normal en induisant la synthèse d'ADN et le maintien des épisomes viraux, et dans la transformation cellulaire. La survenue d'une délétion au niveau du gène E2 (lors de l'intégration dans le chromosome cellulaire) entraîne la surexpression des gènes E6 et E7, ce qui (de façon schématique) crée un environnement favorable au développement d'un cancer [Munoz 2006].

La région L (Late) code les protéines structurales L1 et L2, composant la capsid. La protéine L1, protéine majeure (80 % de la capsid) se lie aux récepteurs cellulaires et porte les épitopes conformationnels responsables de l'induction d'anticorps neutralisants spécifiques de type.

L1, L2 et vaccin :

L1 en présence ou non de L2 peut s'auto-assembler même en l'absence de génome viral pour former des pseudo-particules virales appelées VLP (*Virus-Like Particles*), très immunogènes, non infectieuses, qu'il est possible de produire *in vitro*. C'est le moyen utilisé pour produire les vaccins prophylactiques étudiés dans ce groupe de travail. En bref, l'introduction du gène L1, qui n'a pas de potentiel oncogène, dans des cellules eucaryotes, cellules de levures (*Saccharomyces cerevisiae* pour Gardasil®) ou d'insectes permet la synthèse de VLP. Ces vaccins sont donc des vaccins viraux (sous-unitaires) recombinants, dépourvus de pouvoir infectieux.

La comparaison des séquences des protéines L1 des différents types d'HPV est la base de la classification en genre, espèces, sous-types et variants. Une différence de plus de 10 % de la séquence nucléotidique permet de définir un nouveau génotype.

Plus de 120 génotypes ont été caractérisés. Une quarantaine d'entre eux a un tropisme préférentiel pour les muqueuses anogénitales. Selon leur pouvoir oncogène (Tableau 1), on distingue les HPV à faible risque (LR-HPV) parmi lesquels le type 6 et le type 11, responsables de condylomes ou végétations vénériennes, et les HPV à haut risque (HR-HPV), parmi lesquels les types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68...[Munoz 2006 , Munoz 2003 , Walboomers 1999].

Tableau 1 : Classification des types d'HPV (d'après Munoz 2006).

Haut risque oncogène	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26, 53, 66, 68, 73, 82
Faible risque oncogène	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col utérin (*cf infra*) varie dans le monde en fonction des zones géographiques, d'une part entre les pays développés et les pays en voie de développement, d'autre part parmi les pays développés.

Les données actuelles montrent que les HPV évoluent avec leur hôte, n'ont pas fait l'objet de recombinaison, et ont conservé leur organisation génomique depuis plus de 100 000 ans [Bernard 2006]. Cependant, ces vaccins contenant les deux types les plus fréquents d'HPV à haut risque (16 et 18), il est nécessaire de surveiller l'évolution de la prévalence des différents types d'HPV à haut risque après l'introduction de la vaccination. La surveillance de l'épidémiologie des HPV (évolution des types et des variants) doit être considérée à la fois comme un moyen de mesurer l'efficacité de la vaccination et de s'assurer que sa pratique ne conduit pas à l'émergence d'un nouveau type d'HPV ou à l'apparition d'un nouveau variant.

La mise en évidence du virus (« test HPV ») dans les voies génitales repose sur la détection génomique et le typage, à partir du liquide résiduel d'un frottis en milieu liquide (tous cotés P55) en utilisant différentes techniques moléculaires : PCR, hybridation en phase liquide des complexes ADN/ARN en chimioluminescence... Elle est *per se* plus sensible qu'un frottis pris isolément (c'est la *répétition des frottis* qui compense le manque de sensibilité et assure l'efficacité du dépistage, *cf 5.1*) mais moins spécifique. Il est en effet fréquent de retrouver un HPV du fait du caractère répandu de l'infection (une des plus fréquentes IST dans le monde, *cf 4.1*), et sa présence à elle seule est difficile à interpréter, la clairance du virus étant la règle, même pour les types oncogènes.

En conséquence, et selon les recommandations de l'Anaes (2004) le test HPV obéit à un objectif précis **en matière de démarche diagnostique**, et est utilisé et remboursé à 60 % en triage des frottis anormaux présentant des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US). Ceci relève de la décision du clinicien au vu du résultat de l'anatomopathologiste en fonction d'un arbre décisionnel, selon les recommandations de l'Anaes.

POINTS FORTS :

Il y a plus de 120 HPV différents, dont 40 à tropisme génital préférentiel, et au pouvoir oncogène différent.

Une quinzaine de génotypes d'HPV sont associés à des cancers (HPV dits « à haut risque »), à des degrés différents et avec une fréquence différente.

Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV oncogènes.

La surveillance de l'épidémiologie des HPV (évolution des types et des variants) est nécessaire pour s'assurer que la pratique de la vaccination ne conduit pas à l'émergence d'un nouveau type ou à l'apparition d'un nouveau variant.

2 – REPONSES IMMUNES AU COURS DES INFECTIONS PAR HPV

Le contrôle de l'infection par HPV implique le développement d'une réponse immunitaire locale puis systémique capable de s'opposer à la pénétration du virus dans la cellule et à sa persistance. Chez les immunodéprimés, en l'absence de réponses immunitaires efficaces, l'incapacité d'élimination virale et le sur-risque de développement de dysplasies et de cancers que l'on observe soulignent l'intérêt protecteur de ces défenses anti-HPV. Les réponses immunes dirigées contre cette infection ont pu être étudiées dans quelques modèles animaux et chez l'homme.

Les progrès importants réalisés ces 15 dernières années ont montré que l'immunité dirigée contre les divers HPV suit des règles communes (Figure 1) et permettent de distinguer :

- les réponses immunes protégeant contre l'infection et les ré-infections, basées sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et L2,
- les réponses immunes protégeant contre l'extension des lésions existantes et leur transformation, médiées par l'immunité cellulaire, dirigées non pas contre les protéines de structure, mais contre les protéines précoces du virus.

Ces réponses immunes spécifiques des HPV posent la question de leur réactivité croisée entre les divers génotypes d'HPV ; cette réactivité semble néanmoins limitée.

Ces données ont conduit au développement de vaccins préventifs contre divers types d'HPV composés de pseudoparticules virales (VLP) L1.

2.1. MODELES ANIMAUX D'IMMUNITE ANTI-HPV

Dans le modèle du COPV (*Canine Oral Papillomavirus*), l'infection est associée à l'induction des réponses T systémiques anti-E2, et anti-E6 suivie de titres faibles d'Ac anti-capside virale [Stanley 2005, Nichols 2001]. Ces réponses sont protectrices, conduisant à la régression des verrues associée à l'apparition d'un infiltrat cellulaire de cellules T et au pic d'apparition des anticorps neutralisants [Ghim 2000]. Elles induisent une résistance acquise aux ré-infections par le même génotype.

Les études expérimentales réalisées avec des HPV (BPV4, COPV, et CRPV) qui infectent les bovins, les chiens et les lapins ont montré qu'il était possible de protéger des animaux contre une épreuve virulente après vaccination avec des virus inactivés homologues ou des pseudocapsides virales [Breitburd 1999, Breitburd 1995, Christensen 1996a, Suzich 1995, Kimbauer 1996, Bel 1994]. L'immunisation induit de forts titres d'IgG sérique, la protection est spécifique de type et elle n'est pas obtenue avec des capsides dénaturées. La protection conférée par les anticorps anti-L1 a été démontrée dans le modèle du COPV par challenge viral après transfert passif d'Ac neutralisants par voie systémique, ce qui suggère que la protection contre une infection est médiée par les anticorps anti-L1 agissant vraisemblablement par transsudation [Suzich 1995].

2.2. REPONSES IMMUNES ANTI-HPV AU COURS DE L'INFECTION HUMAINE

2.2.1. Rôle des anticorps anti-capside virale :

Lors d'une infection génitale, la cinétique d'apparition des anticorps anti-L1 est lente [Stanley 2001] et leur pic est d'intensité faible du fait de l'absence de virémie. L'apparition des anticorps anti-capside virale est retardée et ils n'apparaissent généralement que 18 mois après la détection de l'ADN viral avec un taux de séroconversion proche de 60 % [Wang 2003, Carter 1996]. Ce processus lent est dépendant de la charge virale et de la persistance de l'infection [Viscidi 1997, Ho 2004] et il est en relation avec le nombre de partenaires sexuels [Wideroff 1996, Wang 2003, Viscidi 1997, Touzé 2001]. Les anticorps anti-HPV disparaissent avec le temps, mais peuvent persister plus de 10 à 20 ans [Orozco 2005].

Les anticorps anti-HPV sont essentiellement des IgG1 détectables chez 55 à 92 % des femmes infectées. Les anticorps protecteurs sont dirigés contre la protéine majeure de capsid, L1, et reconnaissent des déterminants antigéniques conformationnels liés à la structure tertiaire de L1.

Les anticorps neutralisants anti-L1 sont dans leur très grande majorité spécifiques de types [Christensen 1996b, Giroglou 1991] et dirigés contre plusieurs épitopes conformationnels cibles situés sur les boucles BC, DE, FG, HI de surface de capsid L1 [Kirnbauer 1994, Wikstrom 1995, Carter 1995, 2000]. Cependant, quelques épitopes L1 induisent des neutralisations croisées entre les types HPV 6 et 11, les types 16 et 31, et les types 18 et 45 [Carter 2006, Combata 2002, Fleury 2006, Carpentier 2005].

Le rôle protecteur des anticorps anti-L1 après une infection naturelle n'est néanmoins pas clairement établi chez la femme. Les taux locaux d'anticorps anti-L1 de type IgG et IgA dans les sécrétions cervicales sont corrélés de façon négative avec la charge virale HPV et la présence de lésions cervicales [Bierl 2005]. Néanmoins, la présence de faibles quantités d'anticorps sériques anti-L1 ne serait pas capable de prévenir une ré-infection des sites muqueux.

En résumé, ces anticorps dirigés contre la capsid virale L1 sont détectés fréquemment au cours et au décours d'une infection par les HPV génitaux. Leur détection a un intérêt en épidémiologie, mais pas pour le diagnostic de la maladie. Enfin, les techniques de dosage ne sont pas encore complètement standardisées, même si des progrès récents ont été accomplis [Ferguson 2006] et il n'a pu être établi un titre protecteur précis.

2.2.2. Rôle de la réponse immunitaire cellulaire :

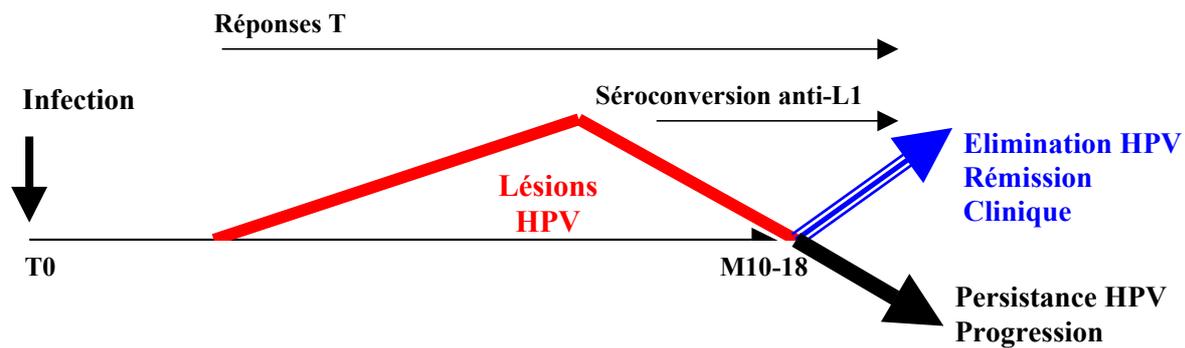
Comme pour toute infection virale, les lymphocytes CD4 auxiliaires (ou « helper » : Th) et CD8 (cytotoxiques) jouent un rôle dans le contrôle de l'infection par HPV. Lors de l'infection ces cellules sont stimulées par les cellules de Langerhans de l'épithélium malpighien qui internalisent le virus [Dasilva 2001, Bousarghin 2005] et le transportent au ganglion drainant où elles présentent les antigènes viraux aux cellules T. Les HPV, virus non lytiques, sont éliminés par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire productrice de cytokines Th-1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2...) impliquée dans l'activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques [De Gruijl 1998, 1999 ; Kadish 1997, Bontkes 2000], [Stanley 2005, Sterne 2005, van der Burg 2001, Evans 1997].

Dans les lésions régressives, les lymphocytes CD4+ jouent un rôle important dans la clairance du virus [Jong 2004]. Ils sont en effet présents dans l'infiltrat de ces lésions régressives – asymptomatiques et lésions de bas grades - mais disparaissent des lésions persistantes, évolutives [De Gruijl 1998, 1999 ; Kadish 1997, Bontkes 2000]. Le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à celui des lymphocytes CD8 dans les lésions régressives, alors que l'effet inverse est observé dans les lésions évolutives. Ils ont une fonction proliférative et produisent des cytokines Th1 (cf ci-dessus) et Th2 (IL-4, IL-10...). Ces lymphocytes CD4 anti-HPV sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6. Leur rôle protecteur est suggéré par l'association de réponses anti-E2, et -E6 des HPV-16 ou 18 à l'absence de maladie [Welters 2006] et anti-E6 et E7 à l'absence de récurrence (stades CIN) [Sarkar 1995].

Les réponses anti-L1 et anti-E7 (présentes de façon similaire chez les sujets ayant éliminé le virus ou porteurs de dysplasies) ne sont pas associées à la protection [Luxton 2003, van Poelgrest 2006].

Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées et sont dirigés contre de nombreux épitopes décrits dans E6 et E7 [Youde 2000, van der Burg 2001, Nakagawa 2000].

Figure 1 : Mise en place schématique des réponses immunitaires humaines anti-HPV au cours de l'infection génitale : [D'après Stanley 2005]:



2.2.3. Echappement des HPV oncogènes au système immunitaire

Chez certaines personnes, les HPV oncogènes échappent au système immunitaire comme en témoignent les infections persistantes, ou récidivantes de même type, et la progression des lésions vers des formes précancéreuses et cancéreuses.

Plusieurs mécanismes d'évasion semblent alors impliqués. Ils sont liés à la faible production virale, à l'absence de cytopathogénicité et à un déficit de l'initiation de la réponse immunitaire. En particulier l'absence de signaux de « danger » induits par l'HPV semble conduire à l'inhibition de la production d'IFN-alpha et de l'activation des cellules dendritiques par les protéines de capsid L1 (HPV-16) mutées isolées de patientes atteintes de néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN) [Chang 2000, Fausch 2005, Stanley 2005]. Ainsi les lésions précancéreuses ou cancéreuses présentent un déficit en cellules de Langerhans qui pourrait être à l'origine d'un défaut d'initiation de la réponse immunitaire. Le défaut de lyse cellulaire médié par les HPV s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire. Les mécanismes d'évasion du système immunitaire sont également basés sur un défaut de l'orientation Th-1, Th-2 et sur la modification des niveaux d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans les cellules cancéreuses [Giannimi 1998, Banks 1991]. A l'inverse le nombre de cellules CD8 locales est augmenté dans les lésions de haut grade [Edwards 1995] mais ces lymphocytes seraient inactifs vis-à-vis des cellules infectées [Frazer 1998].

Enfin, chez les patientes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) présentant des lésions de néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN), l'infiltrat T diminue avec le déficit immunitaire.

POINTS FORTS :

Les réponses immunes protectrices contre les infections et ré-infections par les différents HPV sont médiées essentiellement par des anticorps neutralisants dirigés contre les protéines de capsid L1, et sont spécifiques du type d'HPV.

L'évolutivité des lésions après infection est essentiellement contrôlée par les réponses cellulaires dirigées contre les protéines E2, E6 et E7.

Il n'y a pas à ce jour de techniques standardisées pour doser les anticorps, définir un titre protecteur et suivre leur évolution.

Les arguments plaçant en faveur d'un contrôle immunitaire des infections HPV sont d'ordre :

1) immunologique : corrélation entre réponse immunitaire cellulaire T anti-protéines E2, E6, E7 des HPV et clairance de l'infection avec régression clinique des dysplasies,

2) expérimental : efficacité protectrice des anticorps systémiques neutralisants anti-protéine L1, démontrée dans des modèles animaux d'induction ou de transfert passif d'anticorps.

3) clinique : résolution spontanée de plus de 80 % des infections, cas de régression spontanée de dysplasies sévères, et développement de lésions (dysplasies, carcinomes du col utérin) plus fréquent chez l'immunodéprimé.

Toutefois, ni ces anticorps ni la réponse immune cellulaire contre la protéine L1 ne semblent jouer un rôle dans le contrôle de l'infection établie ou l'évolution des lésions.

3 - INFECTIONS PAR LES HPV : classification et terminologie anatomopathologiques des lésions

3.1. INFECTIONS LATENTES A HPV

Les HPV infectent les cellules basales ou parabasales de l'épithélium malpighien au niveau de la jonction squamo-cylindrique du col de l'utérus. Au cours de l'infection latente, la réplication du génome viral est synchronisée avec le processus de maturation des cellules, sans que l'on puisse détecter d'effet cytopathogène viral. L'épithélium apparaît normal tant cytologiquement qu'histologiquement.

3.2. LES NEOPLASIES CERVICALES INTRA EPITHELIALES (CIN)

L'infection chronique par l'HPV est un évènement nécessaire à la survenue d'un carcinome du col utérin. Les tumeurs épithéliales du col utérin ont une définition histologique. Elles recouvrent la totalité du spectre des carcinomes invasifs malpighiens et glandulaires et leurs précurseurs qui sont les lésions intra épithéliales. Ces lésions prennent naissance pour la plupart au niveau de la zone de transformation [Tavassoli 2003] appelée également zone de jonction.

La meilleure compréhension de la cancérogenèse du col utérin explique la coexistence historique de plusieurs classifications histologiques et l'évolution de la terminologie [Vacher-Lavenu 1999] : classification en dysplasies légères moyennes et sévères et introduction de la notion de carcinome *in situ* par Reagan [Reagan 1953] puis notion de continuum lésionnel avec l'introduction des néoplasies cervicales intra épithéliales (ou CIN) en 3 grades par Richart [Richart 1967, Richart 1990]. Cette classification est maintenant retenue. Dans l'épithélium malpighien cervical, le grade 1 ou CIN 1 correspond à une lésion qui s'étend au tiers inférieur de l'épithélium, le grade 2 ou CIN 2 touche le tiers inférieur et le tiers moyen et le grade 3 ou CIN 3 s'étend au tiers supérieur. La différence entre CIN 3 et carcinome *in situ* ou CIS devient alors sans véritable signification et la prise en charge n'est pas différente.

La dualité d'approche possible des lésions du col utérin, cytologique par le frottis cervico-utérin (FCU), et histologique explique la coexistence de plusieurs dénominations qui complique encore la terminologie des lésions. En effet, pour une meilleure prise en charge et pour tenir compte du degré de précision de l'interprétation cytologique moins haut que celui de l'histologie, est apparu en 1991 un mode de classification propre aux lésions cytologiques : le système de Bethesda ou TBS. La version 2001 du TBS [Solomon 2002] est celle qui est recommandée actuellement par la Haute Autorité de Santé. La classification de Papanicolaou est obsolète [Anaes 1998, Anaes mise à jour 2002].

Le schéma ci-dessous résume les différents termes employés et leur concordance.

Dysplasies Carcinome <i>in situ</i> (CIS)	Néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN)	Lésions malpighiennes intra épithéliales Système de Bethesda
Dysplasie légère	CIN 1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3	HSIL
Carcinome <i>in situ</i>	CIN 3	HSIL

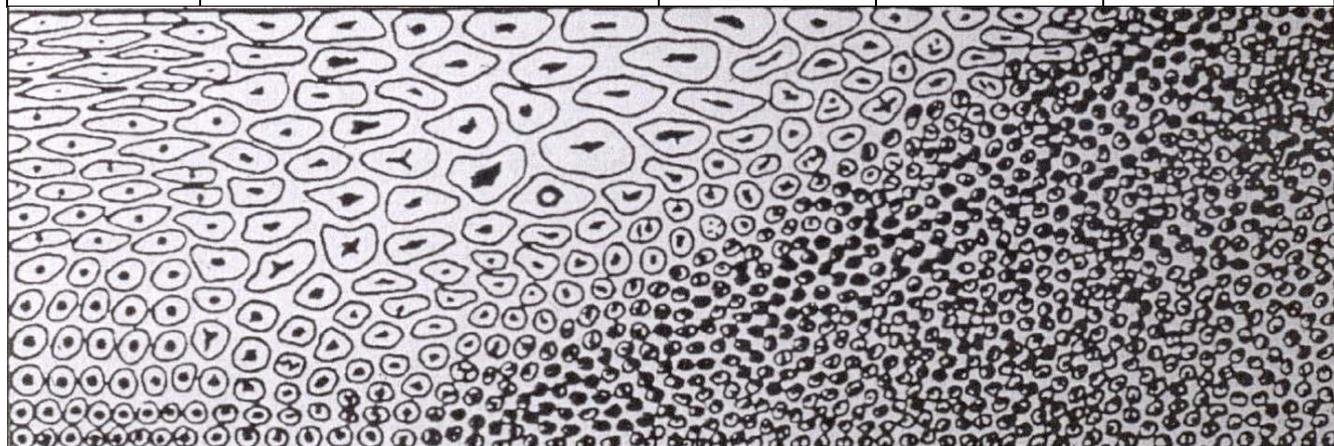
Si l'on considère la classification des lésions du col intra épithéliales associées à l'HPV selon la dernière édition de l'OMS, le tableau suivant présente les concordances entre les termes, les types d'HPV en fonction de leur risque et les systèmes de classification [d'après Tavassoli 2003]. Dans cette dernière version est apparue la possibilité de classer les lésions histologiques en deux grades : CIN de haut grade et CIN de bas grade en miroir avec le système de Bethesda qui comporte des lésions cytologiques de bas et haut grades.

Termes	HPV catégorie de risque	Comparaison des systèmes de classification		
		CIN	Dysplasie/CIS	SIL
Condylome exophytique	faible risque			LSIL
Papillome malpighien	faible risque			LSIL
Condylome plan	faible et haut risque			LSIL
CIN 1	faible et haut risque	CIN de bas grade	Dysplasie légère	LSIL
CIN 2	haut risque	CIN de haut grade	Dysplasie moyenne	HSIL
CIN 3	haut risque	CIN de haut grade	Dysplasie sévère/CIS	HSIL

CIN : néoplasie cervicale intra épithéliale, CIS : carcinome *in situ*, SIL : lésion malpighienne intra épithéliale, LSIL : lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade, HSIL : lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade

Les néoplasies intra épithéliales recouvrent l'ensemble des lésions précancéreuses.

	Lésion épithéliale malpighienne (SIL)			
	Bas grade		Haut grade	
	Condylome	Néoplasie cervicale intra épithéliale (CIN)		
		Grade 1	Grade 2	Grade 3
Normal	Dysplasie très légère à légère	Dysplasie modérée	Dysplasie sévère	Carcinome <i>in situ</i>



3-2-1- Cytologie

La cytologie dépiste les lésions. Selon le système de Bethesda, le compte rendu précise le type de cytologie réalisée (frottis conventionnel ou en milieu liquide), la qualité de l'échantillon, les catégories générales (frottis négatif ou présences d'anomalies). Les anomalies cytologiques réparties en anomalies des cellules malpighiennes ou glandulaires sont hiérarchisées [Solomon 2002].

Les anomalies des cellules malpighiennes comprennent :

- les atypies cellulaires malpighiennes (ASC) de signification inconnue (ASC-US), ou ne permettant pas d'exclure une lésion de haut grade (ASC-H) ;
- les lésions intra épithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL) comprenant l'infection à HPV/ la dysplasie modérée/ le CIN 1 ;
- les lésions intra épithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL) comprenant la dysplasie modérée et la dysplasie sévère/ le carcinome *in situ* / les CIN 2 et 3.
- le carcinome malpighien.

Les anomalies des cellules glandulaires comprennent :

- les atypies cellulaires glandulaires (AGC) ;
- les atypies cellulaires glandulaires en faveur d'un cancer ;
- l'adénocarcinome *in situ* (AIS) ;
- l'adénocarcinome.

Lorsque des anomalies sont détectées en cytologie, la prise en charge suit les recommandations de l'HAS [Anaes 1998 et 2002].

A noter : En raison des difficultés en cytologie pour distinguer l'infection pure à HPV (condylome plan) d'une authentique lésion de CIN 1, le système de Bethesda depuis la version de 1991 a intégré l'infection à HPV isolée (sans dysplasie, sans CIN) dans les lésions malpighiennes intra épithéliales de bas grade (LSIL).

3-2-2 Histologie

L'examen histologique des lésions assure le diagnostic. Il est le seul à permettre d'évaluer le grade des lésions. Il permet de préciser une éventuelle invasion. Il reste le *gold standard* malgré les aléas des échantillons prélevés.

Le gradient du bas grade vers le haut grade est caractérisé par une augmentation des atypies nucléaires et la perte progressive de la différenciation cellulaire et l'activité mitotique. Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile entre des lésions néoplasiques intra épithéliales malpighiennes et une hyperplasie des cellules basales ou un épithélium dystrophique immature post ménopausique.

Quant aux lésions glandulaires, la classification histologique se superpose plus aisément au système de Bethesda 2001 puisque le même terme d'adénocarcinome *in situ* est employé. En histologie la classification est plus précise avec différents types de carcinomes glandulaires (mucineux, endométrioïde, à cellules claires, séreux, mésonéphrique).

Il faut noter qu'il existe des tumeurs du col non viro-induites beaucoup plus rares : les tumeurs mésenchymateuses, les tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses et surtout les tumeurs secondaires.

3-2-3 Colposcopie

La colposcopie est un examen complémentaire qui permet de localiser la lésion et d'orienter la biopsie. Elle est indispensable pour faire la biopsie, préciser la topographie des lésions et définir les limites et la situation de la zone de transformation du col.

Le col est d'abord recouvert d'acide acétique (2 à 5 %), ce qui permet de coaguler les protéines cytoplasmiques et nucléaires de l'épithélium malpighien et de les faire blanchir. L'épithélium malpighien blanchit lorsqu'il est anormalement chargé en protéines, permettant le repérage de la lésion. Une coloration du col au lugol est ensuite effectuée afin d'apprécier la quantité de glycogène contenu dans les cellules. En l'absence de lésion, le col ne blanchit pas après application d'acide acétique. La jonction pavimento-cylindrique est visible sous la forme d'un liseré blanc régulier. Le col normal est brun et homogène après application du lugol. En cas de lésion du col, différents aspects peuvent être observés. La Fédération internationale de pathologie cervicale et de colposcopie (IFCPC) a défini une terminologie internationale de la description des aspects colposcopiques, récemment mise à jour [Walker 2003]. Les aspects en faveur d'une lésion de bas grade (modifications mineures) associent une délimitation régulière avec l'apparition progressive d'une zone blanche fine faiblement positive au lugol, avec une ponctuation fine et une mosaïque régulière et fine. Les aspects en faveur d'une lésion de haut grade (modifications majeures) associent une délimitation irrégulière d'une zone blanche dense qui disparaît lentement et est iodo-négative, à ponctuation épaisse et plages de larges mosaïques irrégulières et de taille variable. La présence d'une érosion à surface irrégulière ou d'une ulcération, des aspects blancs et l'association de larges plages de mosaïque et de ponctuation irrégulières sont suggestives d'un cancer invasif.

3.3. LESIONS VULVAIRES, VAGINALES ET ANALES

Définies initialement sur le col, les néoplasies intra épithéliales ont été étendues à d'autres sièges. Une classification similaire s'applique à ces lésions. Ainsi pour la vulve les néoplasies vulvaires intra épithéliales correspondent aux VIN 1, 2 et 3 [Tavassoli 2003]. La même terminologie cytologique et histologique s'applique aux lésions vulvaires, vaginales et anales.

3.3-1 Condylomes ou verrues anogénitales

Les condylomes ou verrues anogénitales sont dus à l'infection par des HPV à faible risque oncogène : le plus souvent les types 6 et 11. Ces deux types sont retrouvés dans 70 % à 100 % des condylomes anogénitaux [Li 1995]. L'incidence annuelle des condylomes anogénitaux est très élevée et en augmentation dans les pays développés depuis 30 ans, en particulier chez les jeunes filles de 16 à 25 ans [Iversen t 1998].

La transmission sexuelle des condylomes anogénitaux est bien documentée, impliquant le traitement des partenaires sexuels et la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées [Wiley, 2002]. La durée d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de 3 mois (3 semaines à 8 mois) [Hatch 1995]. Le risque de contamination après contact sexuel est élevé (l'infectiosité est estimée à 85 %) [Ferenczy 1995].

L'infection peut rester longtemps asymptomatique, les premières lésions survenant des mois voire des années après le contact. Cliniquement, les condylomes acuminés se présentent comme des papules pédiculées, confluant en masses exubérantes, localisés à la paroi postérieure du vestibule vaginal et aux lèvres. Ils peuvent s'étendre au vagin, à l'urètre, au périnée, au col utérin et vers le canal anal. Les condylomes acuminés peuvent être associés aux condylomes papuleux et aux verrues pigmentées et kératosiques, ainsi qu'aux condylomes plans, lésions infracliniques qui siègent exclusivement sur les muqueuses génitales [Beutner 1999]. Le diagnostic des condylomes anogénitaux est clinique [Bauer 1993]. Les examens anatomo-pathologiques et virologiques ont un intérêt limité en l'absence de risque de transformation maligne. Ils sont utiles en cas de suspicion de maladie de Bowen ou de papulose bowénoïde (VIN3).

L'évolution spontanée ou sous traitement se fait le plus souvent vers la régression [Beutner 1999]. La persistance et/ou la récurrence sont plus fréquentes chez les personnes immunodéprimées [Jamieson 2006]. Le risque évolutif des condylomes anogénitaux vers un carcinome épidermoïde est très faible. Toutefois, ces condylomes peuvent être à l'origine d'une transmission materno-fœtale de l'HPV, à l'origine des papillomatoses laryngées de l'enfant, rares mais gravissimes.

L'utilisation de préservatifs est associée à un moindre risque de transmission sexuelle [Manhart 2002].

3.3.2 Néoplasies vulvaires intra épithéliales (VIN)

Il existe deux types différents de néoplasies vulvaires intra épithéliales : celles qui sont liées à l'infection par les HPV et celles pour lesquelles on ne retrouve pas d'HPV.

L'incidence des VIN est en augmentation. Les lésions liées à l'infection par les HPV sont les plus fréquentes. Ce sont des affections de la femme jeune, âgée de moins de 40 ans. Les lésions se présentent cliniquement comme des lésions papuleuses multicentriques isolées ou confluentes à surface lisse ou mamelonnée, de couleur rose, violacée ou brunâtre. L'évolution est imprévisible, la lésion pouvant régresser spontanément, persister ou récidiver. L'association à une lésion cervicale liée à l'infection par les HPV est fréquente [Preti 2005]. Il n'existe pas de test de dépistage. Le diagnostic est clinique, histologique et virologique (recherche de l'ADN viral). C'est l'HPV 16 qui est retrouvé le plus souvent dans les lésions (jusqu'à 90 %) [Hording 1996].

Le taux de persistance/récurrence des lésions après traitement est élevé. La progression vers le carcinome vulvaire est rare : elle survient dans 2 à 4 % des cas, et elle est plus fréquente chez les femmes immunodéprimées.

3.3.3 Carcinome épidermoïde invasif vulvaire

Le carcinome épidermoïde invasif de la vulve peut être divisé en deux groupes ayant probablement un mécanisme pathogénique différent [Trimble 1996]. On distingue les carcinomes invasifs de la femme plus âgée (55-85 ans) associés à un lichen scléreux ancien, non liés à l'infection par les HPV et les carcinomes invasifs vulvaires observés chez des femmes plus jeunes (35-65 ans), d'aspect basaloïde ou crénelé, souvent moins invasifs et associés à une infection par des HPV à haut risque oncogène. Le pronostic de ces lésions est meilleur [Monk 1996]. Une augmentation de l'incidence de ces dernières lésions est actuellement observée. L'immunosuppression est un facteur associé au développement de carcinomes invasifs chez des femmes jeunes [Carter 1993].

POINTS FORTS

La classification de Papanicolaou pour la description du frottis de dépistage est abandonnée (Anaes 2002).

Le système de Bethesda 2001 est le seul recommandé pour formuler le compte-rendu cytologique. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis.

La cytologie dépiste, la colposcopie localise, seul l'examen histologique assure le diagnostic et apporte la certitude lésionnelle et de l'extension.

4 - EPIDEMIOLOGIE

4.1. LA TRANSMISSION SEXUELLE DE L'INFECTION A HPV

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Il s'agit en effet d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle. C'est une des trois principales IST concernant la population générale, avec l'herpès génital et les infections à *chlamydia trachomatis* [Avis du CSHPF].

La transmission sexuelle se fait essentiellement par contact direct entre muqueuses génitales. Les HPV accèdent aux cellules basales de l'épithélium par des microlésions dans l'épithélium malpighien ou glandulaire souvent produites lors de l'activité sexuelle. Les HPV génitaux se répliquent dans l'épithélium du pénis ou de l'urètre, et peuvent être véhiculés par le sperme dans lequel est détecté de l'ADN HPV. Il est toutefois douteux que les HPV se répliquent dans la prostate, et la contamination par le sperme semble liée à la présence de cellules épithéliales de l'urètre qui desquament pendant l'éjaculation.

Tout acte sexuel sans pénétration (doigt-vulve, pénis-vulve) est associé à un risque d'infection par les HPV [Winer 2003]. La transmission oro-génitale est également démontrée, mais ne semble pas jouer un rôle important dans la transmission de la maladie. Ainsi, les adolescentes qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration [Moscicki 2005]. De même chez les femmes la présence d'une infection anale à HPV peut être liée à une contamination locale en dehors de toute pénétration anale [Moscicki 1999].

D'autres modes de transmission beaucoup moins fréquents ont été décrits (périnatal, auto contamination, objets souillés...) et peuvent être également responsables d'infections génitales. Contrairement aux autres IST, l'infection à HPV ne favorise pas la transmission du VIH.

Deux types de lésions ont pu être distinguées. Les condylomes acuminés ou crêtes de coq, lésions dites cliniques, petites et multiples qui affectent les muqueuses génitales et anales et plus rarement le col utérin. Il s'agit de lésions le plus souvent à HPV 6 ou 11 à faible risque oncogène pour lesquelles la morbidité physique est mineure mais dont le retentissement psychologique peut être d'importance (sentiment de honte, préjudice esthétique, peur de transmettre au partenaire, retentissement sur l'activité sexuelle...) [Lukasiewicz 2002, Maw 1998]. Les lésions infra cliniques regroupent les condylomes plans et les dysplasies, et sont associées le plus souvent à HPV 16 et 18. Enfin il peut exister des lésions mixtes.

Plusieurs études confirment le rôle essentiel des contacts sexuels dans la diffusion de l'infection : la transmission documentée de verrues vénériennes et leur concordance entre partenaires sexuels [Oriol 1971, Burchell 2006b], la rareté des infections génitales à HPV chez les jeunes filles vierges [Koutsky 1999], l'association entre nombre de partenaires sexuels et prévalence de l'HPV chez la femme [Koutsky 1999] et à un moindre degré chez l'homme [Partridge 2006], le risque augmenté d'acquérir un HPV en cas de rapport récent avec un nouveau partenaire [Winer 2004].

La modélisation de données issues d'une cohorte d'étudiantes canadiennes permet d'estimer la probabilité de transmission lors d'une pénétration sexuelle à 40 % en moyenne en cas de portage par un des partenaires pour les HPV [Burchell 2006b]. Ce chiffre, beaucoup plus élevé que pour les autres IST virales telles que celles à HIV ou à HSV 2, se rapproche de la probabilité de transmission des IST bactériennes : chlamydiae (20 %), gonocoques (50 %), syphilis (60 %).

La précocité des premiers rapports, le nombre de partenaires sexuels, le faible intervalle entre deux partenaires différents, le multipartenariat sont autant de facteurs qui élargissent le niveau d'exposition de la population aux HPV [Burchell 2006a]. La consommation de tabac, la présence d'une autre IST et certains mécanismes biologiques tels que l'immaturité du col utérin, la production inadaptée de mucus cervical favorisent la transmission ou la persistance des papillomavirus [Winer 2003, Samoff 2005, Kahn 2002]. Le rôle de la circoncision dans la prévention de l'infection à HPV chez les hommes reste discutée [Dunne 2006]. Plusieurs études indiquent que la circoncision diminue le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire le risque de développer un cancer du col de l'utérus chez la partenaire sexuelle [Castellsague 2002]. Toutefois, certains pays où la circoncision est de pratique universelle sont parmi les pays avec de très fortes incidences de cancer du

col de l'utérus. La prise d'un contraceptif oral n'apparaît pas augmenter la susceptibilité à l'infection [Green 2003]. L'efficacité du préservatif comme moyen de prévention reste controversé. La transmission des HPV semble possible par contact de peau à peau durant des jeux sexuels sans pénétration, par les zones génitales en dehors de celles couvertes par le préservatif ou par contact entre les doigts et les muqueuses génitales. Toutefois une étude récente montre que son utilisation systématique lors des pénétrations permet de réduire significativement (70 %) l'incidence de l'infection en particulier pour les HPV oncogènes [Winer 2006].

L'évolution des comportements avec un abaissement de l'âge au premier rapport sexuel, la reprise des pratiques à risque, l'évolution des sexualités, les brassages socioculturels favorisés par un recours croissant aux sites de rencontre sur Internet sont autant de facteurs qui modifient la dynamique de transmission de l'infection [Doherty 2005] et contribuent à augmenter et diversifier le niveau d'exposition de la population générale aux HPV.

POINTS FORTS

L'infection à papillomavirus est une des 3 principales infections sexuelles transmissibles qui concerne la population générale.

C'est la première des infections virales sexuellement transmissibles dans le monde.

La primo-infection est en règle inapparente et asymptomatique.

Tout acte sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection par les HPV.

Le pouvoir protecteur des préservatifs vis-à-vis des HPV est insuffisant mais ils peuvent contribuer à en réduire la transmission.

Cependant les préservatifs protègent des autres IST, en particulier de l'infection par les HIV, les gonocoques, les infections à chlamydiae, la syphilis...

La mise en œuvre éventuelle d'une vaccination contre 4 types de HPV ne dispense pas de l'utilisation de préservatifs lors des rapports sexuels.

4.2. PAPILOMATOSE DU TRACTUS RESPIRATOIRE

L'infection du tractus respiratoire par les HPV à faible risque oncogène, essentiellement HPV6 et 11, peut très rarement être la cause de condylomes ou d'une papillomatose respiratoire récurrente [Armstrong 2000, Reeves 2003] chez l'adulte et chez l'enfant. La papillomatose juvénile résulte probablement d'une infection transmise de la mère à l'enfant par inhalation des HPV au cours de l'accouchement lors du passage du fœtus à travers la filière génitale maternelle infectée. L'incidence est comprise entre 0,12 et 2,1 cas pour 100 000 enfants de moins de 18 ans aux USA [Reeves 2003]. Cette affection apparaît le plus souvent avant 5 ans. Elle est parfois asymptomatique mais peut provoquer des troubles fonctionnels avec modifications du cri ou de la voix. Actuellement le protocole thérapeutique associe une destruction des papillomes au laser et l'injection locale d'antiviraux. Les risques de récurrence sont très fréquents.

4.3- INFECTIONS HPV ET CANCERS GENITAUX

En Europe occidentale, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73 % des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade, 24 % des lésions de bas grade [Clifford 2003b, 2005a].

4.3.1. Relation entre les infections à HPV et le cancer du col de l'utérus

Les infections à HPV oncogènes sont étroitement associées à la survenue des cancers du col [Munoz 2004].

La présence d'HPV oncogènes dans 87 % des cancers a été montrée dans une méta-analyse récente, avec des variations faibles en fonction des régions du monde [Clifford 2003a]. L'HPV 16 était retrouvé en majorité (46 à 63 %) dans les carcinomes malpighiens et l'HPV 18 dans les adénocarcinomes (37 à 41 %).

4.3.2. HPV et lésions cervicales intra épithéliales de différents grades

Dans une étude portant sur la recherche d'HPV sur des prélèvements catégorisés en fonction de la cytologie, le virus a été détecté chez 27 % des femmes à cytologie normale, 89 % des ASC-US, 97 % des LSIL, 93 % des ASC-H et 96 % des HSIL [Evans 2006]. La présence d'HR-HPV était particulièrement élevée chez les femmes de moins de 30 ans (comparée à celle des plus de 30 ans). La proportion d'HPV à haut risque oncogène (et notamment celle d'HPV 16) était d'autant plus élevée que les anomalies cytologiques semblaient péjoratives (confirmation par biopsie).

Les papillomavirus sont présents dans 70 à 80 % des lésions de bas grade (LSIL) [Clifford 2005a]. Le génotype 16 est retrouvé dans ces lésions plus fréquemment en Amérique du Nord et en Europe qu'en Afrique.

La comparaison de la distribution des HPV dans les lésions épithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL) par rapport aux cellules cancéreuses du col a montré que la prévalence des HPV 16, 18 et 45 est plus élevée dans les cellules cancéreuses que dans les HSIL suggérant que ces génotypes sont significativement associés à la transformation cancéreuse [Clifford 2003b].

4.3.3. Etudes françaises

Plusieurs études ont permis de décrire l'infection HPV chez les femmes françaises. Les données recueillies par Clavel *et al.* [Clavel 2001] à Reims chez 7 932 femmes ayant un examen systématique montrent une prévalence de l'infection à HPV oncogènes de 15 %. Des HPV oncogènes sont retrouvés chez 5% des femmes âgées de moins de 20 ans, 23 % à 26 % des femmes âgées de 21 à 50 ans, 13 % des femmes âgées de 51 à 60 ans et 8 % des femmes de plus de 60 ans.

Une recherche systématique d'HPV a été pratiquée sur 657 échantillons recueillis chez des femmes à cytologie anormale ou qui n'avaient pas eu de prélèvements depuis 3 ans au centre d'examen de santé de la caisse primaire d'assurances maladies de la Vienne [Beby-Defaux 2004]. Le résultat est revenu positif sur 7 % des prélèvements (HR-HPV : 5 % ; LR-HPV : 2 % et 0,5 % à HPV de risque inconnu), incluant 6 infections mixtes (1 %) qui prédominait dans le groupe d'âge 17-25 ans (22 % avec 15 % de HR-HPV). Les génotypes détectés étaient, par ordre décroissant, le type 16 (22 %), 58 (13 %), 18 (11 %), 30 (9,2%) et 33 (9 %).

L'équipe de Besançon a pratiqué une étude longitudinale pour évaluer la valeur prédictive de la persistance des HR-HPV chez 781 femmes à cytologie normale ou présentant des atypies cellulaires de signification incertaine [Dalstein 2004]. La clairance moyenne des HR-HPV est de 7,5 mois ; la prévalence des HR-HPV et leur persistance étaient supérieures en cas d'anomalies cytologiques (70 % pour LSIL, 54 % pour ASC-US) à celles observées lorsque la cytologie est normale.

Boulangier *et al.* à Amiens, ont recherché les HPV de manière systématique (*Hybrid Capture II*) chez toutes les femmes qui ont bénéficié d'un frottis de dépistage par leurs gynécologues habituels, les frottis étant lus dans les structures habituelles en ville ou au CHU [Boulangier 2004]. Sur 3 832 recherches, 549 (14 %) étaient positives ; 3 197 négatives ; 86 ininterprétables. Il ne semblait pas exister de différence suivant les structures et les techniques de prélèvements. **Le pic de fréquence du portage d'HPV se situait entre 25 et 29 ans (19 %) ; il était suivi d'une diminution lente.** L'âge du premier rapport ne semble pas un facteur déterminant ni l'existence ou non d'une contraception. Il existe une différence significative entre les fumeuses et les non-fumeuses (chez qui la prévalence de HPV est moins élevée). 86 % des frottis de haut grade sont positifs pour des HPV oncogènes ; 49 % pour les frottis de bas grade ; 33 % des ASC-US et 13,5 % des frottis normaux.

Une étude (dénommée EDITH) est en cours en France, avec la participation de l'industrie pharmaceutique, pour déterminer la distribution des types d'HPV dans les lésions de haut grade et les cancers invasifs du col de l'utérus. Les résultats n'en sont pas encore publiés.

POINTS FORTS :

Le lien de causalité entre cancers du col/lésions précancéreuses et les HPV oncogènes est établi. L'incidence des cancers du col est corrélée à la prévalence des HR-HPV.

HPV 16 est prédominant dans les lésions épidermoïdes et HPV 18 dans les adénocarcinomes.

La prévalence des HPV est variable suivant les régions du monde. En Europe, les génotypes 16 et 18 sont en cause dans environ 73 % des cancers du col utérin, 57 % des lésions de haut grade et 24 % des lésions de bas grade. La prévalence des HPV 16 chez les jeunes femmes à cytologie normale est relativement élevée, de l'ordre de 25 %.

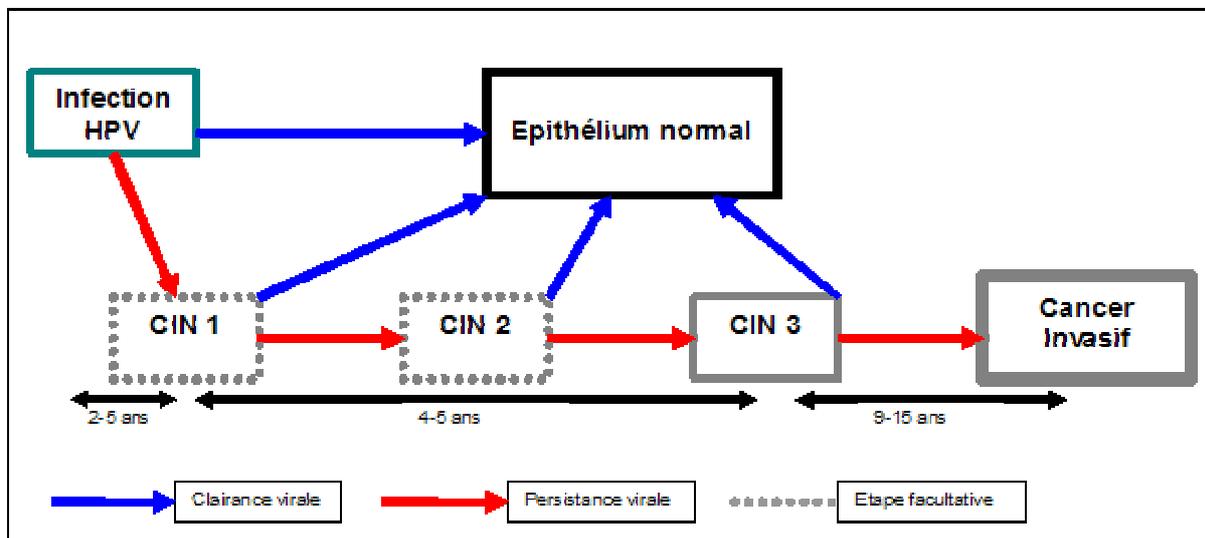
Plus de 70 % des individus sont infectés par les HPV au cours de leur vie. Plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels. La durée médiane de portage est d'environ 15 mois.

Les données des études pratiquées en France confirment les informations épidémiologiques sur les infections à HPV fournies par les études internationales.

4.4 - EPIDEMIOLOGIE DES LESIONS PRECANCEREUSES

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (figure 2) se déroule selon un continuum lésionnel de lésions histologiques précancéreuses (CIN), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un HPV à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif [IARC 2005, Monsonogo 2006a, Monsonogo 2006b, Hantz 2006].

Figure 2 : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV



Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % en fonction de la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les carcinomes épidermoïdes *in situ* assimilés au CIN 3 (Tableau 2) [Ostor 1993]. La clairance virale signifie que l'ADN viral n'est plus détecté, cependant, les connaissances actuelles ne permettent pas de dire avec certitude si le virus a disparu ou s'il est dans un état latent indétectable [Moscicki 2006].

Tableau 2 : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN [Ostor 1993]

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	< 56 %	-	> 12 %

L'incidence des lésions histologiques (CIN 2 et 3 notamment) a été estimée en France en 2004 à 20 à 30 000 [Bergeron 2007]. La surveillance, d'un point de vue épidémiologique, des néoplasies cervicales intra épithéliales de haut grade (CIN 2-3), devenues actuellement plus fréquentes que les cancers invasifs, est un des indicateurs d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

POINTS FORTS

Le cancer invasif du col utérin met en général au moins 15 ans à se développer après une infection à HPV à haut risque oncogène.

Les lésions précancéreuses, quel que soit leur grade, peuvent régresser spontanément (dans 32 à 57 % selon le grade).

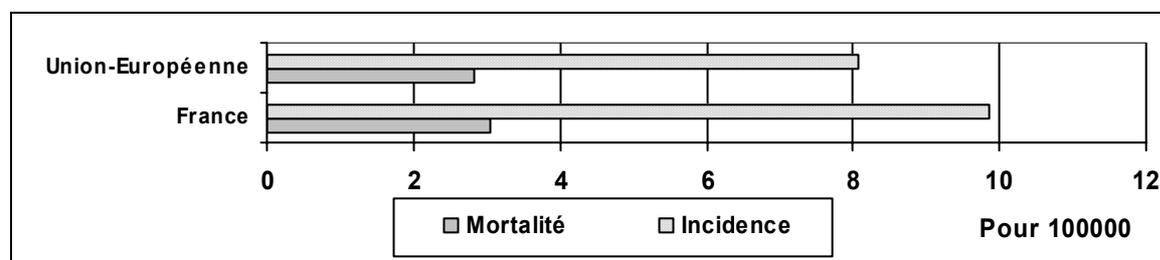
4.5 - EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le 2^{ème} cancer féminin en termes d'incidence avec 493 000 nouveaux cas et de mortalité avec 274 000 décès estimés en 2002 [Ferlay 2004].

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,5 (Israël) à 55,0 (Zimbabwe) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays [Parkin 2002].

Dans l'Union Européenne, en 2004, on estime à 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (9^{ème} cancer féminin) et à 13 500 le nombre de décès (12^{ème} position) [Boyle 2005]. En Europe, en 1998, le cancer du col de l'utérus était le 8^{ème} cancer féminin en nombre de nouveaux cas [Ferlay 1999]. La situation est hétérogène selon les pays. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 4,0 (Finlande) à 12,9 (Autriche) cancers invasifs pour 100 000 femmes selon les pays. La France figure parmi les pays européens ayant une incidence élevée ; mais la mortalité reste peu différente de la moyenne européenne (Figure 3).

Figure 3 : Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – Europe (Standardisation sur la population mondiale) [d'après Ferlay 1999]



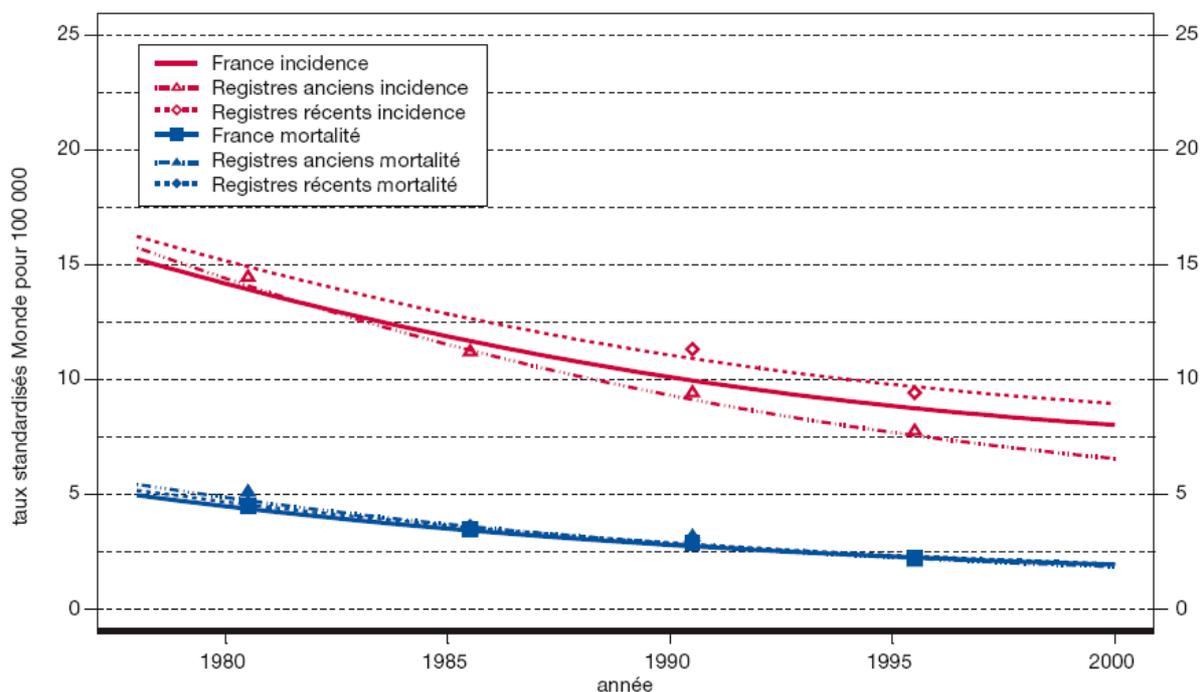
Cependant il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces données, qui sont liées aux modes de recensement des cancer (registres nationaux dans certains pays, registres départementaux dans d'autres et absence de registre pour certains) et également aux politiques et pratiques différentes concernant le dépistage.

En France, le cancer du col de l'utérus est le 8^{ème} cancer féminin en nombre de nouveaux cas, avec 3 387 cas estimés en 2000, avec un intervalle de confiance à 95 % de [2 874–3 900], et le 7^{ème} lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) qui était de 8,0 pour 100 000 femmes en 2000 [Exbrayat 2003, Remonet 2003].

En 2000 le cancer du col de l'utérus était au 15^{ème} rang des décès féminins par cancer avec 1004 décès et au 13^{ème} rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) qui est de 1,9 pour 100 000 femmes [Exbrayat 2003, Remonet 2003]. L'InVS a estimé ce taux de mortalité par cancer du col de l'utérus en 2002 à 1,7 pour 100 000 femmes (904 décès). Cependant, le pronostic de ces cancers montre que la survie relative à 5 ans en France est de 67,8 % [Sant 2003], la survie relative correspondant à la survie après élimination de tous les décès non liés à la maladie.

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1978 et 2000 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,88 %. Dans le même temps, la mortalité a diminué en moyenne de 4,44 % par an (Figure 4).

Figure 4 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) [Exbrayat 2003]



Limite des estimations :

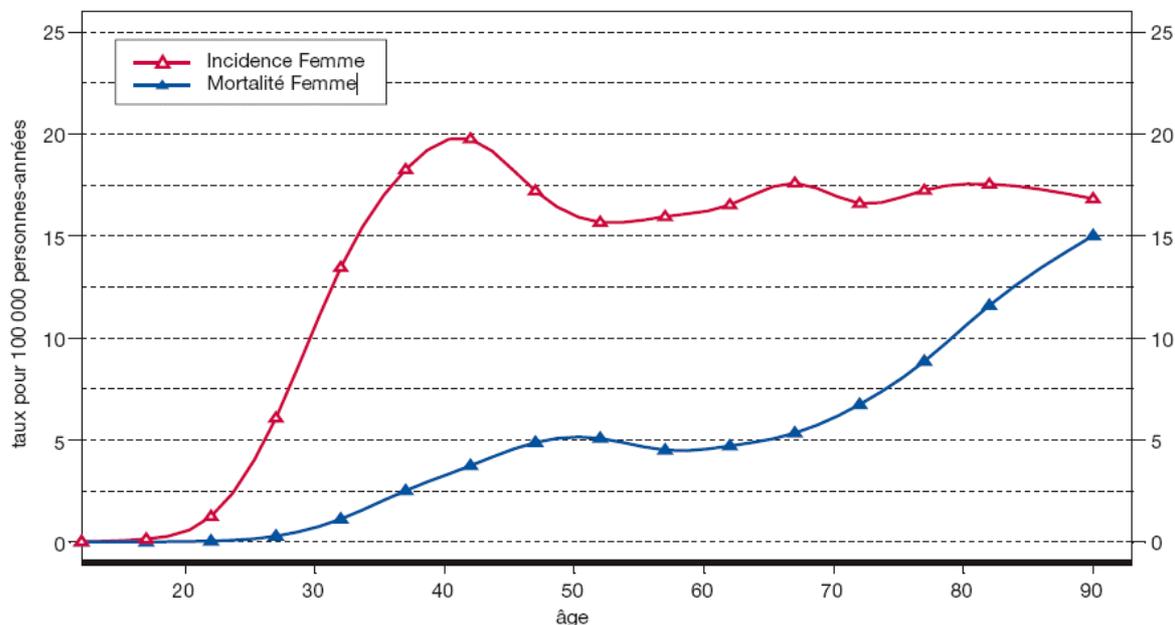
La notification des décès par cancer de l'utérus dans les certificats de décès enregistrés au CépiDc est peu précise. En effet, le décès par cancer de l'utérus peut être codé, d'après la classification internationale des maladies, selon 3 modalités : décès par cancer du col de l'utérus, décès par cancer du corps de l'utérus ou décès par cancer de l'utérus sans autre information (SAI). D'après les données nationales de mortalité, 60 % des décès par cancer de l'utérus sont notifiés comme cancer de l'utérus SAI [Exbrayat 2003; Jensen 1990].

Pour le calcul de l'incidence des cancers du col et du corps de l'utérus, le Réseau Francim des registres du cancer réaffecte les décès par cancer de l'utérus SAI sur ces deux localisations selon leur répartition par tranche d'âge observée dans les pays européens, d'après la méthode de Jensen *et al.* [Jensen 1990; Exbrayat 2003] qui est une estimation sur l'ensemble des états membres de la communauté européenne. Une étude sur la concordance entre la répartition des cancers du col et du corps parmi les « cancers de l'utérus, sans autre indication » notifiés par la base nationale des causes de décès et les données des registres du cancer est en cours.

La médiane d'âge lors du diagnostic du cancer du col de l'utérus est de 51 ans [Exbrayat 2003, Remontet 2003].

En 2000, la répartition par âge de l'incidence des cancers du col utérin indique une fréquence croissante de cette pathologie à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans, les taux atteignant 20 cas pour 100 000, suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans. L'incidence se stabilise alors autour de 17 cas pour 100 000 jusqu'aux âges les plus élevés. La mortalité est très faible chez les femmes de moins de 70 ans (moins de 5 décès pour 100 000 femmes); elle augmente ensuite régulièrement pour atteindre 15 décès pour 100 000 chez les femmes de 85 ans et plus (Figure 5).

Figure 5 : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2000 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus – France (Taux bruts) [Exbrayat 2003]



Les courbes transversales de l'âge ne reflètent pas le risque qu'une femme subit tout au long de sa vie, car ce risque pour le cancer du col a diminué de façon importante au cours des générations. Ainsi, lorsqu'on compare en 2000 le risque d'une femme âgée de 90 ans, c'est-à-dire née en 1910, à celui d'une femme âgée de 50 ans, c'est-à-dire née en 1950, deux éléments interviennent : la différence d'âge mais également la différence entre deux générations qui n'ont pas le même niveau de risque (le risque de décès d'une femme née en 1910 est supérieur, pour un âge donné, à celui d'une femme née en 1950). Si on considère la variation du risque auquel est exposé une femme selon son âge (appelé effet longitudinal de l'âge), on observe que le risque d'incidence augmente avec l'âge jusqu'à 40 ans et diminue ensuite, et que le risque de décès augmente jusqu'à 50 ans pour également diminuer ensuite.

POINTS FORTS

Le cancer du col de l'utérus est le huitième cancer féminin en France pour le nombre de cas incidents avec près de 3 400 cas estimés en 2000. Le pic d'incidence est à 40 ans.

C'est le quinzième cancer féminin en France pour le nombre de décès avec près de 900 décès en 2002.

Le pic de mortalité est à 50 ans.

L'âge médian lors du diagnostic en France est de 51 ans.

Ce cancer a une survie relative inférieure à 70 % à 5 ans.

4.6 – LES POPULATIONS A RISQUE

4.6.1 - Infections ano-génitales par les HPV et lésions associées chez les femmes infectées par le HIV

4.6.1.1 - Introduction

La prévalence de l'infection à papillomavirus humain est plus élevée chez les femmes infectées par le HIV [Ellerbrock 2000, Minkoff 1999] impliquant des types rarement rencontrés dans la population générale [Sun 1995]. C'est aussi le cas pour les patientes présentant une immunosuppression iatrogène [Longuet 1996]. Chez les femmes infectées par le HIV, la prévalence augmente avec la sévérité de l'immunodépression [Sun 1995]. Quel que soit le type d'HPV, la prévalence cumulative est également toujours plus élevée chez ces femmes [Sun 1995]. Enfin, cette infection à HPV est également caractérisée par une charge virale élevée [Heard 2000, Weissenborn 2003] ainsi que par la présence simultanée de nombreux types de HPV [Palefsky 1999].

C'est grâce à des études épidémiologiques de cohortes que l'histoire naturelle de l'infection par les HPV et son retentissement clinique ont pu être connus dans les années 90 [Schiffman 1993]. Alors que la prévalence des lésions cervicales est d'environ 3 % dans la population générale, elle varie de 20 à 40 % chez les femmes infectées par le HIV [Wright 1994a,b, Massad 2001]. Ces femmes ont un risque relatif de survenue de lésions cervicales environ cinq fois plus élevé que les femmes non infectées (4,9 ; IC 95 % 3,0-8,2) [Mandelblatt 1992]. La prévalence élevée des CIN semble étroitement corrélée au degré d'immunodépression [Heard 2000, Klein 1994] mais d'autres types d'interactions entre le HIV et les HPV ne peuvent être exclus. L'évolution spontanée des lésions du col est également différente chez elles. L'évolution non traitée montre une persistance des lésions dans 60 à 90 % des cas, alors qu'elle est d'environ 20 % dans la population générale [Heard 1995, Maiman 1993a]. Après traitement chirurgical, le taux de récurrence et/ou de persistance est supérieur à 60 % [Maiman 1993a, Wright 1994], il est fonction du degré d'immunodéficience, mais semble indépendant des modalités du traitement chirurgical [Heard 2005].

4.6.1.2 - Impact de la trithérapie antirétrovirale

Peu de données sont disponibles sur l'effet d'une trithérapie sur l'évolution des infections cervicales par les HPV et sur celle des CIN [Heard 2004]. Une étude prospective, ayant pour objet la surveillance gynécologique d'une cohorte de femmes françaises séropositives pour le HIV, a montré une diminution significative de la prévalence des CIN chez 49 femmes sous traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase, après une durée médiane de traitement de 5 mois [Heard 1998]. D'autres études suggèrent également un effet positif de la trithérapie sur la régression des lésions malpighiennes cervicales intra épithéliales [Minkoff 2001, Luque 2001]. Mais cet effet bénéfique de la trithérapie n'a pas été retrouvé par d'autres auteurs [Moore 2002].

4.6.1.3 - Les cancers du col de l'utérus

Il a été rapporté que le cancer invasif du col utérin est plus fréquent et d'évolution plus rapide chez les femmes infectées par le HIV [Maiman 1993b] et il a été inclus en 1993 par les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDCs) des Etats-Unis parmi les critères définissant le syndrome de l'immunodéficience acquise (Sida) [CDC 1993]. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de mettre en évidence un risque accru de cancer invasif du col utérin chez les femmes. Le risque cumulatif de lésion de haut grade et de cancer invasif était seulement de 6 % pendant les cinq ans de suivi des femmes de la cohorte WISH [Massad 2001]. A l'inverse, des données provenant du registre des cancers liés au sida aux USA montraient une augmentation significative du risque relatif de survenue des carcinomes *in situ* (RR=4,6 ; IC 95 % 4,3-5,0) et des cancers invasifs (RR=5,4 ; IC 95 %, 3,9-7,2) [Frisch 2000]. Ceci suggère que la probabilité de transformation maligne d'une néoplasie intra épithéliale persistante et la durée du processus par étapes conduisant au cancer invasif (de 10 à 20 ans chez des femmes non infectées) resteraient inchangées chez ces patientes.

Compte tenu de la prévalence élevée des CIN chez les femmes infectées par le HIV, il est possible que l'allongement de la durée de vie favorisée par une thérapie leur confère, à l'avenir, un risque plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus.

4.6.1.4 - Infection du canal anal

L'histoire naturelle de l'infection par les HPV du canal anal est peu connue chez les femmes infectées par le HIV [Palefsky 2001]. L'infection anale y serait plus fréquente que l'infection cervicale (79 % et 53 %, respectivement). A côté des lésions du tractus génital, des lésions du canal anal également liées à l'infection à HPV ont été décrites [Holly 2001]. Les femmes séropositives présentaient des lésions anales dans 26 % des cas, contre 8 % chez les femmes séronégatives, le taux de détection étant fortement corrélé au nombre de cellules CD4+ (RR : 5,5; IC 95 % : 2,2-16). L'impact de la trithérapie sur les lésions anales n'a pas été évalué.

4.6.2 - Caractéristiques de l'infection par les HPV et des lésions associées chez les femmes sous traitement immunosuppresseur

4.6.2.1 - Caractéristiques de l'infection HPV et des lésions chez les transplantées rénales

Dès les années 70 et avant que les HPV n'aient été décrits puis identifiés comme l'agent causal des néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) et du cancer du col de l'utérus, il avait été rapporté que les femmes transplantées rénales pourraient avoir plus de lésions précancéreuses du col de l'utérus [Porreco 1975]. Dans la première étude consacrée à l'infection par HPV chez les transplantées publiée en 1983, Schneider *et al.* rapportaient une faible prévalence de l'infection de 8 % à partir de 132 femmes transplantées recevant Azathioprine et Prednisone [Schneider 1983].

La ciclosporine a été introduite en 1983. Les études cas-contrôles réalisées depuis cette date ont montré que la prévalence de l'infection à HPV au niveau du col de l'utérus était plus élevée chez les femmes transplantées sous ciclosporine que dans les groupes contrôles constitués le plus souvent de femmes en dialyse. Elle variait de 20 à 45 % [Halpert 1986, Alloub 1988, Fairley 1994]. Les génotypes 16 et 18 étaient les plus fréquents. Plus récemment, en 1996, Morrison *et al.* ont recherché l'infection à HPV et l'existence de CIN chez 21 femmes transplantées rénales : une seule était infectée par HPV, aucune ne présentait de lésion [Morrison 1996]. Ainsi, les caractéristiques de l'infection HPV chez les femmes immunodéprimées par la ciclosporine ne semblent pas clairement établies.

La prévalence des CIN a été étudiée avant et après l'arrivée de la ciclosporine. Avant l'arrivée de la ciclosporine, le ratio d'incidence standardisé (SIR) était de 14 (95 % IC, 2,8-40) avec un suivi d'une durée moyenne de 3,6 ans [Porreco 1975]. Après 1983, le risque de développer une lésion était multiplié par un facteur 5 à 8 chez les femmes transplantées (OR : 5,6 (IC 95 % 1,1-38) à 8,5 (IC 95 % 3,0-25) [Alloub 1988]. Les prévalences, toujours calculées à partir de petits effectifs, étaient très variables : de 2 % à 49 % [IARC 1995]. Une étude a comparé l'incidence des CIN dans deux groupes de femmes transplantées : avant (n=60) et après 1983 (n=84) afin d'évaluer le rôle de l'immunosuppression induite par la ciclosporine comme facteur de risque de développer une lésion [ter Haar-van 1995]. L'utilisation de la ciclosporine s'accompagnait d'une diminution de l'incidence des CIN, ainsi qu'une diminution de la sévérité des lésions : ni lésion de haut grade ni cancers invasifs n'ont été observés. Les durées de suivi des deux groupes n'étaient cependant pas comparables (103 mois *versus* 46).

Les cancers invasifs du col seraient plus fréquents chez les femmes transplantées. Les ratios d'incidence standardisés étaient augmentés de façon significative dans deux études de cohortes comprenant respectivement 7 035 et 2 369 femmes [Fairley 1994]. Douze cas de cancers invasifs ont été observés dans la première étude, ce qui correspond à un SIR de 3,3 (IC 95 % 1,7-5,8). Vingt-huit cas ont été observés dans la seconde, soit un SIR de 8,6 (IC 95 % 5,7-13). La durée de suivi moyen était de 6 ans. L'analyse du registre des transplantés australiens entre les années 1980 et 2003 montre également une augmentation significative du SIR des cancers du col (6,6 ; IC 95 % 4,9-8,8) [Buell 2005]. A l'inverse, l'analyse récente de la cohorte italienne de transplantés rénaux sur la période 1970/2003 a montré que le taux d'incidence standardisé de cancer du col de l'utérus était non significativement augmenté par rapport à la population générale (2,8 ; IC 95 % 0,3-10,1) [Serraino 2005].

4.6.2.2 - Caractéristiques de l'infection HPV et des lésions chez les transplantées hépatiques

Une seule étude a décrit les lésions cervicales chez 191 femmes transplantées hépatiques [Jonas 1997]. Une CIN a été observé chez 7 femmes (4 %) soit une CIN 1 et deux CIN 2 sous Tacrolimus ; 4 CIN 3 sous Ciclosporine.

L'analyse des cancers non lymphoïdes survenus après transplantation hépatique montre que le cancer du col représente 3,1 % des tumeurs dans l'étude de Frezza [Frezza 1997]. Les auteurs concluent que l'incidence des cancers serait moindre après transplantation hépatique qu'après transplantation rénale, l'incidence des cancers étant plus élevée sous ciclosporine que sous tacrolimus.

4.6.2.3 - Caractéristiques de l'infection HPV et des lésions chez les transplantées pulmonaires

Une seule étude a rapporté une description des CIN chez des femmes transplantées pulmonaires [Malouf 2004]. L'incidence des lésions de bas et de haut grade était respectivement de 42 et 30 pour 1 000 femmes, soit significativement supérieure à celle de la population générale (8 et 6 pour 1 000).

4.6.2.4 - Caractéristiques de l'infection HPV et des lésions associées chez les femmes ayant un lupus érythémateux disséminé (LED) traité par ciclosporine

Pour Tam *et al.*, l'infection HPV serait plus fréquente chez les femmes présentant un LED que dans une population témoin : 12 % *versus* 7 %, cependant la différence n'est pas significative [Tam 2004]. Par contre, l'infection par les HPV oncogènes était trois fois plus fréquente (OR : 2,7 ; IC 95 % 1,3-5,6), les HPV 16 et 52 étaient les plus fréquemment retrouvés et l'infection multiple était cinq fois plus fréquente (OR : 4,6, IC 95 % 1,6-13,7). D'après cette étude, la prévalence des frottis anormaux serait plus élevée chez les femmes présentant un LED (16,5 %) que dans le groupe contrôle (OR : 3,3 ; IC 95 % 1,8-6,0).

La nature du traitement immunosuppresseur en tant que facteur de risque de développer une lésion a été évaluée dans différentes études. Blumenfeld *et al.* ont rapporté une prévalence de CIN six fois plus élevée chez les femmes ayant un LED sous ciclosporine que chez les femmes ayant un LED non traité par ciclosporine (36 % *vs* <5 %, $p < 0,01$) [Blumenfeld 1994]. Plus récemment, Ognenovski *et al.* ont rapporté une incidence à trois ans de 25 % chez les femmes sous ciclosporine IV alors qu'aucun cas de CIN n'était observé chez les femmes ayant un autre traitement [Ognenovski 2004].

Au total, si l'infection à HPV semble plus fréquente chez les femmes sous traitement immunosuppresseur, ses caractéristiques en termes de répartition des génotypes, multiplicité de l'infection et persistance ont été peu étudiées. Chez la femme immunocompétente, la survenue de lésions induites par l'infection HPV est habituellement suivie par une régression spontanée [Ostör 1993] à la mise en place des réponses immunitaires (cf chapitre 2) [Stern 1996]. Chez les femmes sous traitement immunosuppresseur, la pathologie liée à l'infection HPV serait liée à l'intensité et/ou à la « nature » de l'immunosuppression. Mais le rôle des traitements actuels a été peu évalué.

POINTS FORTS

Les personnes immunodéprimées (infectées par le HIV, sous traitement immunodépresseur, greffées, ou ayant une immunodépression constitutionnelle...) constituent un groupe à risque de développer un cancer lié aux HPV.

Beaucoup d'inconnues persistent sur l'histoire naturelle des infections HPV chez les personnes immunodéprimées, l'écologie des génotypes impliqués, l'influence du type de traitement immunodépresseur employé.

Les caractéristiques différentes de l'infection par les HPV chez les femmes immunodéprimées (fréquence, rapidité d'évolution, récurrences...) justifient une surveillance clinique rapprochée.

5 – POLITIQUES DE SANTE ACTUELLE

5.1- POLITIQUE DE PREVENTION DU CANCER DU COL : LE DEPISTAGE par le FCU

5.1.1- Le dépistage du cancer du col de l'utérus en Europe en comparaison avec la France

Le dépistage organisé du cancer du col par le frottis cervico-utérin est l'exemple type de dépistage coût-efficace comme l'ont souligné l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [WHO 2002] et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [IARC 2005].

En novembre 1999, à Vienne une conférence de consensus pour établir une stratégie européenne sur le dépistage du cancer a rappelé que le dépistage organisé du cancer du col pouvait réduire la mortalité par ce cancer et a recommandé la mise en place de **dépistages organisés à l'aide du frottis tous les 3-5 ans pour les femmes à partir de 20-30 ans jusqu'à au moins 60 ans** [Advisory Committee on Cancer Prevention 2000].

En 2003, le Conseil de l'Europe a relayé ce consensus en soulignant que ce dépistage ne devrait être proposé que dans le cadre d'un dépistage organisé, c'est-à-dire incluant des procédures de suivi et d'évaluation à tous les niveaux (invitation, participation, test de dépistage, suivi des personnes dépistées positives, traitement, suivi post-traitement et confidentialité des données) [Council of the European Union, 2003].

A ce titre, la mise à jour des recommandations européennes concernant l'assurance qualité des programmes de dépistage du cancer du col sera publiée fin 2006 [Coleman 1993, Perry 2001].

En Europe en 2004, le cancer du col représentait environ 30 400 nouveaux cas et 13 500 décès annuels (cf 4.5) contre 66 000 nouveaux cas et 29 000 décès en 2000 avec une certaine disparité entre les pays [Ferlay 2001, Boyle 2005]. Même au sein des 16 pays de l'Union Européenne en 2000, on s'aperçoit que l'incidence et la mortalité sont très variables. L'incidence du cancer du col standardisé par âge varie entre 3,6 (Luxembourg) et 15,3 (Danemark) pour 100 000 femmes. La France avec 10,1 pour 100 000¹ se situe au 5^{ème} rang. La mortalité par cancer du col standardisé par âge est plus comparable ; elle varie entre 1,3 (Finlande) et 4,8 (Portugal) pour 100 000 femmes. **La France se situe cette fois au 7^{ème} rang avec 3,5 pour 100 000.**

Toutes les études montrent que le dépistage organisé est le plus efficace et le plus coût-efficace. Au contraire, le dépistage individuel conduit à un sur-dépistage et une qualité hétérogène. **Pourtant, en dépit des recommandations, seuls 7 pays européens ont un programme national de dépistage organisé (Finlande, Royaume-Uni depuis 1990, Danemark, Suède, Islande, Les Pays-Bas et la Norvège)** [Antilla 2004].

Au niveau européen, la plupart des pays commencent le dépistage à 20-25 ans et tous s'arrêtent vers 60-65. L'intervalle entre dépistage est généralement de 3 ans ; certains pays préconisant plutôt 5 ans (Finlande, Irlande, Pays-Bas). L'Allemagne se présente comme une exception dans la mesure où elle n'établit pas d'âge supérieur limite et recommande un dépistage annuel.

Dans les pays du nord de l'Europe où il y a peu de place pour le dépistage individuel, la participation observée dans le cadre du dépistage organisé est élevée et correspondrait pour la France à *un taux de couverture (dépistage organisé et dépistage individuel)*. A titre d'exemple, en 2000, la participation était de 75 % au Danemark, **93 % en Finlande**, 77 % au Pays-Bas et de **82 % en Suède** [van Ballegooijen 2000]. En 2003, la participation était de 80 % en Grande-Bretagne.

¹ Ces estimations sont issues de GLOBCAN qui utilise des méthodes d'estimation différentes par rapport à Francim (Chapitre 26)

Les recommandations de la France se situent dans les normes européennes. En revanche, hormis quelques expériences pilotes touchant environ 5 % de la population (4 départements : Isère, Martinique, Haut-Rhin, Bas-Rhin ; le Doubs ayant interrompu son programme en 2004), il n'y a pas de programme organisé. Le dépistage individuel représente environ 5,5 millions de frottis par an. En fait le chiffre est plus probablement de 6 millions, du fait de la comptabilisation des frottis dans les hôpitaux, *cf. infra*. Ce volume de frottis suffirait théoriquement à couvrir la quasi-totalité de la population éligible mais la couverture n'est en fait que de 55 %, mettant en évidence le phénomène de sur-dépistage.

En conclusion, on observe encore une grande hétérogénéité dans la mise en œuvre des programmes de dépistage du cancer du col utérin en Europe. L'actualisation des recommandations européennes [Conseil de l'Union Européenne 2003], qui va paraître en 2007, guidera probablement les décideurs, autorités sanitaires et société professionnelles vers des approches plus coût-efficace, basées sur des preuves scientifiques dans le but d'offrir la meilleure qualité possible de service au maximum de femmes.

POINTS FORTS :

Les recommandations internationales (OMS, CIRC, UE) sont unanimes concernant la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col.

Dans les pays ayant une bonne expérience du dépistage organisé, la couverture observée dans le cadre de ce dépistage est généralement élevée.

La mise en place d'un dépistage organisé dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, et Suède) a permis une diminution importante (jusqu'à 80%) de l'incidence et de la mortalité de ce cancer.

La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes. En revanche, hormis quelques expériences pilotes touchant environ 5 % de la population (4 départements), il n'y a pas de programme organisé.

Financièrement, la réallocation de ressources déjà utilisées pour les activités de dépistage en France suffirait à couvrir l'ensemble de la population cible.

5.1.2 – Dépistage du cancer du col de l'utérus en France

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après 2 frottis normaux à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 [Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française 1990] et sur des publications successives de l'Anaes [Anaes 2002, Anaes 2004]. Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus (précocité des rapports sexuels essentiellement), il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cytopathologistes (*cf* 3) se base sur le système de Bethesda 2001 [Solomon 2002]. Un compte rendu de frottis doit comporter 3 parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinome épidermoïde invasif) et/ou glandulaires (AGC, AIS, adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques) il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques accompagnés souvent d'un examen histologique (FCU de contrôle, colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, test HPV, biopsie). Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques sont publiés par l'Anaes [Anaes 2002].

Un seul frottis peut manquer de sensibilité. C'est la répétition des frottis qui permet de compenser ce manque de sensibilité et garantir une efficacité de dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marquée par une évolution lente

L'incidence des lésions histologiques (CIN 2 et 3 notamment) a été estimée en France en 2004 à 20 à 30 000 [Bergeron 2007]. De plus, certaines données locales sont disponibles.

En Ile-de-France en 2002, le CrisapIF (Centre de regroupement informatique et statistique de données d'anatomo-cytopathologie en Ile-de-France) a réalisé une étude descriptive sur 247 440 frottis (tableau 3 et figure 6) [Bergeron 2005].

Dans les deux départements alsaciens en 2005, la structure de gestion en charge du dépistage organisé du cancer du col utérin a réalisé une étude descriptive sur les 115 660 frottis et 71 820 frottis réalisés en 2004 respectivement dans le Bas-Rhin et le Haut-Rhin [Association EVE 2005].

Dans le Doubs en 2004, l'ORS (Observatoire régional de la santé) de Franche-Comté a réalisé une évaluation de l'activité de la structure de gestion en charge du dépistage organisé de 1993 à 2001. Les chiffres complets les plus récents portant sur 115 396 frottis, nombre de frottis réalisés lors de la troisième campagne (la dernière campagne étant incomplète) [Ventura-Martins 2005].

L'étude du CrisapIF montre que 3,0 % (n=7 477) des frottis cervico-utérins présentaient une anomalie cytologique en Ile-de-France en 2002. En 2004 ils étaient 4,8 % dans le Bas-Rhin (n=5 552) et 4,7 % (n=3 376) dans le Haut-Rhin à présenter des anomalies cytologiques. Dans le Doubs, la dernière campagne complète (1999-2001) retrouvait 3,0 % de frottis anormaux (n=3 440). Rien n'indique que ces résultats peuvent être extrapolés au reste de la France mais ils sont en accord avec les chiffres généralement annoncés par les experts concernant les populations régulièrement dépistées.

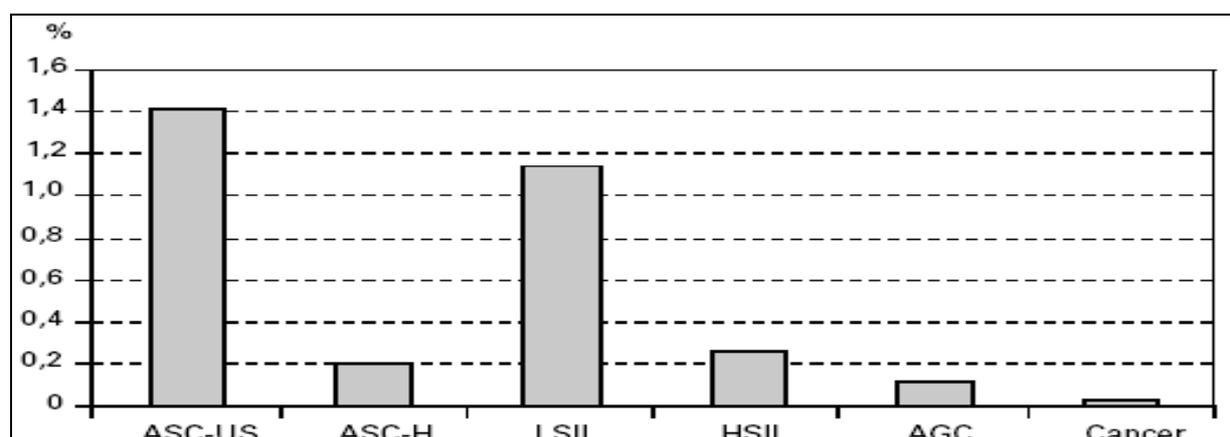
La répartition des anomalies cytologiques parmi les frottis anormaux dans l'étude du CrisapIF est présentée par classe d'âge dans le tableau 3. La figure 6 présente la répartition des anomalies cytologiques parmi tous les frottis réalisés.

Tableau 3 : Répartition des anomalies cytologiques par classe d'âge en Ile-de-France en 2002 selon le système Bethesda 2001 parmi les frottis anormaux dans l'étude [Bergeron 2005]

	ASC-US N (%)	ASC-H N (%)	AGC N (%)	LSIL N (%)	HSIL N (%)	Cancer N (%)	Total
≤25	438 (39,0)	8 (0,7)	27 (2,4)	595 (52,9)	56 (5,0)	1 (0,1)	1 125
26-35	934 (39,7)	40 (1,7)	119 (5,1)	1003 (42,7)	249 (10,6)	7 (0,3)	2 352
36-45	949 (46,4)	67 (3,3)	110 (5,4)	652 (31,9)	260 (12,7)	8 (0,4)	2 046
46-55	644 (51,0)	69 (5,5)	76 (6,0)	360 (28,5)	102 (8,1)	11 (0,9)	1 262
56-65	202 (45,2)	34 (7,7)	33 (7,4)	121 (27,0)	38 (8,4)	19 (4,2)	447
>65	99 (44,8)	14 (6,2)	24 (10,8)	37 (17,0)	22 (9,8)	25 (11,3)	221
Non connu	14 (58,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	0	24
Total	3 280 (43,4)	233 (3,1)	391 (5,2)	2 771 (37,1)	731 (9,8)	71 (0,9)	7 477

ASC-US : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ; *ASC-H* : atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intra épithéliale de haut grade ; *LSIL* : lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade ; *HSIL* : lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade ; *AGC* : atypies des cellules glandulaires.

Figure 6 : Pourcentage d'anomalies cytologiques diagnostiquées en Ile-de-France en 2002 selon le Système de Bethesda 2001 parmi les frottis de l'étude [Bergeron 2005]



Le tableau 4 présente la synthèse de cinq études françaises ayant effectué la recherche systématique de l'ADN viral (« test HPV » détectant les HR-HPV) dans chaque frottis [Beby-Defaux 2004, Clavel 2004, Boulanger 2004; Riethmuller 1999, Dalstein 2004]. La proportion de « tests HPV » positifs selon le type d'anomalies cytologiques montre qu'il existe une corrélation entre la sévérité de l'anomalie cytologique et la proportion de tests positifs. Plus l'anomalie cytologique est de grade élevé, plus la probabilité de retrouver de l'ADN viral et plus la probabilité d'avoir une lésion histologique augmentent.

Tableau 4 : Proportion de tests HPV à haut risque oncogène positifs en regard des anomalies cytologiques

Résultat du FCU	Proportion de test HPV (oncogènes) positif
Frottis « normal »	3 à 20 %
ASC-US	25 à 56 %
LSIL	29 à 86 %
HSIL	82 à 100 %
Carcinome <i>in situ</i>	Proche de 100%

POINTS FORTS

Le dépistage du cancer du col utérin repose sur un test cytologique : le frottis cervico-utérin.

Le dépistage du cancer du col utérin par le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle.

Tout frottis anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques en fonction du résultat de la cytologie.

Plus l'anomalie cytologique est de grade élevé, plus la probabilité de retrouver de l'ADN viral augmente.

La répétition des frottis permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul frottis et de garantir une efficacité de dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marquée par une évolution lente

5.1.2.1- Le dépistage individuel

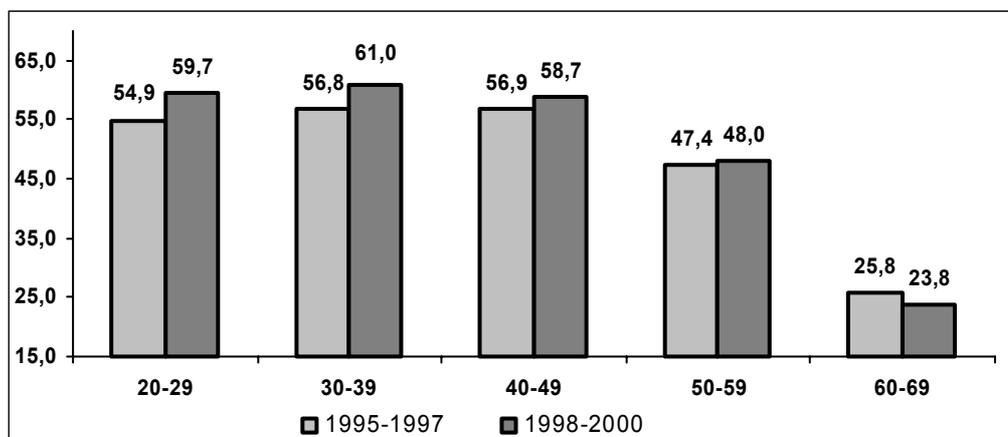
Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée en France. Le nombre annuel de FCU réalisés en médecine libérale est donné par la liquidation des actes de l'assurance maladie. Les chiffres de l'année 2000 chez les femmes de 20 à 69 ans sont disponibles : 5 405 402 FCU ont été remboursés par les trois principaux régimes de l'assurance maladie (CnamTS, Canam et MSA). Ce nombre de frottis rapporté à la population féminine de cette tranche d'âge permet de calculer un taux d'activité moyen annuel de 27 frottis pour 100 femmes de 20 à 69 ans résidant sur le territoire français (DOM y compris). Sur trois ans cela correspondrait à un taux d'activité de 81 frottis pour 100 femmes si toutes les femmes ne faisaient qu'un seul frottis en 3 ans. Ce n'est pas le cas puisque plus de 50 % d'entre elles les réalisent avec un intervalle inférieur ou égal à 2 ans [Rousseau 2002].

Toutefois, ce volume de FCU remboursé par an ne tient pas compte de l'activité hospitalière. D'avis d'experts, la proportion de FCU réalisés en milieu hospitalier est d'environ 15 %.

L'estimation du taux de couverture, correspondant à la proportion de femmes ayant réalisé un FCU sur trois ans, est effectuée sur l'Echantillon permanent des assurés sociaux (Epas) de la CnamTS. Le taux a été calculé pour deux périodes de trois années 1995-1997 et 1998-2000. Ils portent sur des femmes de 20 à 69 ans. Le taux de couverture est passé de 51,5 % pour la première période à 53,6 % pour la seconde. La distribution de la couverture par tranche d'âge montrait des taux supérieurs à 60 % pour la période 1998-2000 chez les femmes de 20 à 49 ans. Pour la même période (1998-2000), la couverture chutait à 48 % pour les femmes de 50 à 59 ans puis à 24 % pour les femmes de 60 à 69 ans

(figure 7). Plus de 40 % des femmes de l'EPAS n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 3 ans et 34 % n'avaient pas eu de remboursement de frottis en 6 ans [Rousseau 2002].

Figure 7 : Taux de couverture du frottis cervical chez les femmes de 20 à 69 ans sur deux périodes de trois ans (EPAS – CnamTS) [Rousseau 2002]



Si le taux de couverture est un indicateur pertinent, le rythme de frottis par femme l'est également. Parmi les femmes ayant réalisé au moins deux frottis en 6 ans (1995-2000), 52,7 % d'entre elles les ont réalisés avec un intervalle inférieur ou égal à 2 ans et 7,2 % avec un intervalle inférieur ou égal à 1 an, soit à un rythme supérieur aux recommandations actuelles en France (tous les 3 ans) [Rousseau 2002].

POINTS FORTS

Concernant le dépistage individuel du cancer du col utérin :

Le nombre de frottis cervico-utérins remboursés par l'assurance maladie sur 3 ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Cependant, selon l'Echantillon permanent des assurés sociaux, le taux de couverture moyen (tous âges) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000.

- Plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 3 ans ;
- Plus de 34 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 6 ans.

5.1.2.2 –Le dépistage organisé

En France, depuis les années 1990, 5 départements ont mis en place un dépistage dit organisé du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales, en l'absence de cahier des charges national. Chaque structure de gestion a donc adopté une organisation (mode d'invitation, recueil des frottis, tranches d'âges,...) différente (Tableau 5) [Ventura-Martins 2005, Fender 2003, Briollais 2000, Gautier 2000, Fender 2000, Garnier 2000, Schaffer 2000].

En 2006, seules 3 structures de gestion organisent le dépistage du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut Rhin) et la Martinique, le Doubs ayant arrêté son programme depuis fin 2004.

Organisation en Alsace (voir aussi 5.1.3)

Le programme a démarré en 1994 dans le Bas-Rhin et en 2001 dans le Haut-Rhin. Seules les femmes de 25 à 65 ans n'ayant pas effectué un FCU dans les 3 ans sont invitées par la structure de gestion.

La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les CAM. La structure de gestion croise ensuite ces fichiers avec la base anatomo-cytopathologique qu'elle a constituée à partir des données de tous les anatomo-cytopathologistes alsaciens et d'une majorité de ceux qui traitent les frottis alsaciens en dehors de la région. Le croisement de ces deux sources d'information est mis à jour régulièrement (1 fois par mois) dans la base de données de la structure de gestion et est effectué avant toute invitation. La population cible est estimée (Insee) à 480 000 (Alsace), 286 000 dans le Bas-Rhin, 194 000 dans le Haut-Rhin.

Organisation en Isère

Le programme a démarré en 1991. Dès l'origine, les partenaires locaux du dépistage, ont proposé la prise en charge d'une consultation de dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum et du col de l'utérus. Cette consultation s'adressait initialement aux femmes de 50 à 69 ans tous les 2,5 ans. Actuellement, la structure de gestion invite les femmes de 50 à 74 ans tous les 2 ans, le but étant d'atteindre une population cible déjà concernée par les autres campagnes de dépistage et de s'appuyer sur le médecin généraliste pour élargir l'offre des "préleveurs de frottis", massivement constituée par les gynécologues en France.

La base de données d'invitation est construite à partir des fichiers transmis par les CAM. Ces fichiers concernent toutes les assurées ou ayant droit appartenant à tous les régimes d'assurance maladie du département. Tous les cabinets d'anatomo-cyto-pathologie participent à ce programme et retournent à la structure de gestion une fiche de résultat pour chaque patiente du dépistage organisé. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 140 000 femmes.

Organisation en Martinique

Le programme a démarré en 1991. Les femmes de 25 à 65 ans sont invitées tous les 3 ans par l'assurance maladie. Les femmes de 20 à 24 ans ne sont pas invitées mais ont la possibilité de bénéficier d'un FCU de dépistage organisé sur demande d'un praticien. Il a été décidé de permettre de commencer le dépistage dès 20 ans compte tenu du risque plus précoce de cancer du col en Martinique (lié à la précocité des rapports sexuels). Sur une campagne de trois ans, les femmes de 50 à 65 ans sont invitées la première année, les femmes de 35 à 49 ans la deuxième année et les femmes de 20 à 34 ans la troisième année. Les frottis réalisés dans le cadre du dépistage organisé sont pris en charge à 100 % (consultation et frottis).

Pour construire sa base de données, la structure de gestion reçoit les résultats de frottis du dépistage individuel et les lames de frottis du dépistage organisé qu'elle envoie au laboratoire en charge de leur lecture. La population cible de ce dépistage est estimée à environ 120 000 femmes.

Tableau 5 : Les 5 départements ayant mis en place un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus :

	Isère	Martinique	Bas-Rhin(67)/ Haut-Rhin(68)	Doubs
Ancienneté du programme	1991	1991	67 : 1994 ; 68 : 2001	1993-2004
Effectif / pop. Cible (2005)	137 000	120 000	480 000	150 000
Tranches d'âge / pop. Cible	50-74 ans	20-65 ans	25-65 ans	25-65 ans
Modalité d'invitation	- Invitation tous les 2 ans de toutes les femmes - Suivi des positifs.	- Invitation tous les 3 ans de toutes les femmes -Recueil de tous les FCU avec suivi des positifs	- Invitation des femmes n'ayant pas réalisé un FCU au cours des 3 dernières années - Recueil de tous les FCU avec suivi des positifs	Seules les femmes ayant déjà réalisé un frottis sont concernées

Un cahier des charges, rédigé par le groupe technique national (GTN) pour le dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, définit des modalités d'organisation du dépistage. Il est disponible depuis décembre 2006 sur le site de la Direction générale de la santé (DGS) : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf [Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col 2006].

Le rapport d'activité du GTN est disponible depuis février 2007 sur le site de la Direction générale de la santé : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/rapport_final.pdf [Rapport du GTN sur le dépistage du cancer du col de l'utérus 2007].

Une première évaluation conjointe du dépistage organisé est actuellement en cours à l'InVS sur les données des quatre départements toujours en activité en 2006 et sera publiée sur le site Internet de l'InVS début juin 2007 (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>).

POINTS FORTS

Concernant le dépistage organisé du cancer du col utérin :

Le dépistage organisé du cancer du col utérin est présent actuellement dans quatre départements : Bas-Rhin et Haut-Rhin, Isère, Martinique.

Les modalités d'organisation de ce dépistage organisé diffèrent d'un département à l'autre : il s'agit d'initiatives locales.

Un cahier des charges sur le dépistage organisé du cancer du col, rédigé par le groupe technique national mandaté par la DGS (http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf) doit permettre l'harmonisation de l'organisation du dépistage.

5.1.3 –Le modèle alsacien : des améliorations souhaitables et réalisables au vu des résultats d'une expérience régionale pilote

Pour être parfaitement efficace le dépistage du cancer du col utérin doit être **organisé, de qualité et évalué en permanence** [Conseil de l'Union européenne 2003]. La campagne EVE répond parfaitement à ce cahier de charges. Cette campagne est opérationnelle dans le Bas-Rhin depuis le 1^{er} janvier 1994. Les résultats obtenus ont permis qu'elle soit étendue à l'ensemble de la région Alsace en septembre 2001.

Les objectifs de ce programme sont : 1) améliorer la participation des femmes âgées de 25 à 65 ans en recrutant celles qui n'étaient pas dépistées et en espaçant les frottis chez les femmes régulièrement suivies ; 2) assurer la qualité de l'ensemble du processus de dépistage et notamment de l'interprétation cytologique et du suivi des frottis anormaux.

Il n'a pas été créé de nouvelles structures de soins dans ce programme. La femme choisit son médecin, gynécologue ou généraliste qui prélève le frottis. Le dépistage est remboursé comme tous les actes médicaux à l'exception du ticket modérateur. La structure de gestion est la seule entité créée pour collecter les données, de vérifier leur cohérence avant de les exploiter et d'évaluer les résultats. Elle assure ainsi un suivi de la population cible et une relance individuelle de toutes les patientes identifiées comme non participantes depuis plus de 3 ans. Elle contribue à la qualité du suivi des frottis anormaux par l'envoi de courriers aux médecins qui ont prescrit ou prélevé les frottis lorsqu'un suivi non-conforme aux recommandations de l'Anaes est noté. Elle contribue dans chaque structure anatomo-cytologique au contrôle interne en facilitant la corrélation cyto-histologique et par le signalement des lésions d'intervalle [Fender 2003].

Après 10 ans de fonctionnement on constate **un succès** en termes de participation puisque le taux de couverture atteint 73,2 % sur 3 ans, 86 % sur 5 ans. Le gain de participation a été particulièrement net chez les femmes de plus de 50 ans (+10 %). Durant ces 10 premières années de campagne le rapport lésions précancéreuses / cancers augmente de façon très importante [Fender 2003, Baulon 2004]. Par ailleurs du fait de l'augmentation de participation au dépistage la proportion de cancer survenant chez des femmes non ou insuffisamment dépistées diminue au profit de cancers d'intervalle qui sont de stade moins évolué et de plus petite taille [Baulon 2004].

Le financement de ce programme est assuré pour les 2/3 par l'assurance maladie (FNPEIS, CMSA, Canam) et pour 1/3 par les deux Conseils généraux de la Région. Le coût de fonctionnement annuel est de 398 047 € ce qui correspond à 1,2 € par femme dépistée et par an. L'organisation du dépistage dans la région Alsace a contribué à l'espacement des frottis. Par rapport à une périodicité annuelle souvent observée pour le dépistage individuel, l'économie annuelle réalisée grâce à l'espacement des frottis est de 450 495 euros (soit 30 033 frottis). Ce montant est supérieur au coût de fonctionnement annuel de la structure de gestion du dépistage.

Un modèle d'organisation réaliste tenant compte du souci d'intégrer le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique dans notre pays (en utilisant les structures existantes et en tenant compte des ressources financières disponibles) fonctionne efficacement en Alsace depuis 10 ans et pourrait être généralisé à l'ensemble des régions de France. Cette organisation suit les recommandations de la Conférence de Consensus de Lille, les recommandations de l'Anaes et de l'Union Européenne et garantit davantage d'efficacité pour la population, davantage de sécurité pour les médecins et un moindre coût pour les organismes sociaux.

POINTS FORTS

La campagne régionale de dépistage en Alsace (EVE) est un succès en termes de participation des patientes, d'assurance qualité et de diminution d'incidence du cancer.

Le coût de l'organisation de cette campagne (1,2 € par femme dépistée et par an) est largement compensé par l'espacement de frottis, l'assurance qualité et la diminution d'incidence du cancer.

Ce modèle d'organisation intègre totalement le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique en France. Il pourrait être transposable à l'ensemble des régions de France.

5.1.4- Propositions d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus en France : Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de la DGS

5.1.4.1 – Etat des lieux du dépistage du cancer du col en France début 2006

Le frottis est reconnu comme un outil efficace simple et peu coûteux pour dépister les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

« Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus a déjà permis de faire diminuer l'incidence (moins 2,9 % par an) et la mortalité (moins 4,4 % par an) du cancer du col depuis une vingtaine d'années. Le nombre de nouveaux cas est passé de 4 879 en 1980 à 3 387 en 2000 et le nombre de décès de 1 941 en 1980 à 1 004 en 2000 » [Exbrayat 2003, Remontet 2003].

Le point en 2004 sur les données sur le cancer du col en France, indiquait que [Rapport du GTN 2007] :

- 55 % des femmes sont spontanément dépistées mais sans respect du rythme recommandé,
- 35 % des femmes n'ont jamais eu de frottis (ou en ont eu à intervalles trop grands),
- pour plus de 50 % des cas de carcinome invasif ou *in situ* diagnostiqués, il n'y avait pas eu de FCU dans les 3 années précédant le diagnostic.

Le cancer du col de l'utérus se situe au 8^{ème} rang en nombre de cas, mais au 15^{ème} rang en nombre de décès féminins par cancer,

- Les gynécologues réalisent 80 % à 90 % des frottis.
- Les caractéristiques des 35 % des femmes qui ne bénéficient pas de frottis sont difficiles à établir et il faut se garder de tout *a priori* concernant leur seule appartenance à un milieu socio-culturel défavorisé,

Les départements pilotes ont de très bons résultats à moyen terme notamment en Alsace (cf. ci-dessus), ce qui incite à l'organisation du dépistage :

- un taux de couverture à 5 ans de 80 %, plus élevé que la moyenne française,
- une baisse du nombre de frottis inutiles grâce à une régularisation du rythme,
- une qualité augmentée par un suivi des femmes ayant un frottis positif et une formation permanente des professionnels des départements impliqués.

Pour construire un dépistage organisé de qualité les outils existent : les outils institutionnels comme la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 (objectif 48) et le plan cancer mesure 26 qui concerne le dépistage du cancer du col, les recommandations de l'Anaes [Anaes 1998, 2002, 2004] et des outils dont certains professionnels particulièrement impliqués dans les dépistages et la cancérologie comme les pathologistes se sont dotés [Vacher-Lavenu 2006].

Pour compléter le dispositif, le GTN a élaboré un cahier des charges pour ce dépistage afin d'harmoniser les pratiques [Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col 2006, Rapport du GTN sur le dépistage du cancer du col de l'utérus 2007].

5.1.4.2 – Mesures demandées

Le GTN sur le dépistage du cancer du col mis en place par la DGS a élaboré un rapport aux termes duquel il privilégie un dépistage organisé ciblé sur les femmes non ou insuffisamment dépistées sur les principaux arguments d'efficacité et d'équité avant la généralisation.

Les 11 mesures principales demandées sont :

- 1 - Poursuite du dépistage organisé et pérennisation du financement des départements pilotes (5 départements : Haut-Rhin et Bas-Rhin, Doubs, Isère, et Martinique) avec harmonisation des pratiques selon les recommandations du cahier des charges,
- 2 - Élargissement progressif du dépistage en privilégiant les initiatives ciblées sur les points qui posent problème pour la généralisation immédiate de ce dépistage (identification d'actions prioritaires),
- 3 - Conservation au minimum des 3 dernières années des données des organismes d'assurance maladie pour permettre un dépistage organisé financièrement raisonnable,
- 4 - Caractériser la distribution et la transmission du virus HPV et de ses lésions dans les DOM-TOM (implication dans la détermination de l'âge optimal de début de dépistage – cf. cahier des charges),
- 5 - Mise en place d'un recueil des données issues des hôpitaux pour contribuer à l'identification de la population cible et mesurer leur activité en termes de frottis de dépistage,
- 6 - Proposer obligatoirement la réalisation d'un frottis du col à toute femme enceinte n'ayant pas eu de frottis dans les 3 années antérieures,
- 7 - Proposer obligatoirement la réalisation d'un frottis du col aux femmes ayant recours à l'aide à la procréation médicalement assistée à défaut d'un examen dans les 3 années antérieures,
- 8 - Incitation professionnelle qui passe par la reconnaissance du rôle des différents partenaires dont les pathologistes sans lesquels le recueil et le suivi sont ou seront sans efficacité,
- 9 - Rationalisation du dépistage cytologique du cancer du col par frottis cervico-utérin en sensibilisant les professionnels de santé concernés et les femmes au rythme triennal recommandé par la HAS,
- 10 - Information des femmes sur les avantages et les qualités du dépistage organisé, en cas de généralisation,
- 11 - Nécessité économique d'utiliser les structures de gestion mises en place pour les autres dépistages.

Les autres propositions fortes du GTN sont :

- la mise en application immédiate du cahier des charges produit par le GTN qui doit devenir opposable dans les départements pilotes en cours d'activité et servir de guide aux futures expérimentations,
- une nouvelle série d'expérimentations ciblées de ce cahier des charges sur des projets visant à tester le recrutement de femmes n'ayant pas actuellement accès au frottis devrait être pratiquée (appels à projets) avant l'élargissement progressif du dépistage (identification d'actions prioritaires),
- la saisine de l'INCa pour la mise en place d'un cahier des charges pour l'informatisation du recueil de données anatomo-cytopathologiques et sa mise en application conformément aux besoins des utilisateurs (structures de gestion, professionnels de santé notamment pathologistes, INCa, InVS...),
- conservation sur plus de 3 ans des données des caisses pour permettre un dépistage organisé financièrement raisonnable,
- mise en place d'un recueil des données issues des hôpitaux pour identifier la population cible.

Quel est l'impact prévisible de l'arrivée des vaccins sur le dépistage ?

L'arrivée des vaccins ne remplace pas la nécessité d'un dépistage du cancer du col pour les femmes. Au contraire il devra être particulièrement bien organisé pour suivre les cohortes d'âges différents. Il devra s'appliquer aussi bien aux femmes non vaccinées qu'aux femmes vaccinées qui devront être dépistées pour les cancers viro-induits non couverts par les vaccins actuels (environ 30 % des cancers du col). Il conviendra d'intégrer les données issues de la vaccination pour établir une stratégie future en fonction des taux de couverture vaccinale, des rappels, de l'intérêt d'un contrôle par tests HPV ciblés par exemple sur les types à haut risque non couverts par les vaccins...

La création d'un centre national de référence pour les papillomavirus colligeant toutes ces données d'écologie virale est fortement souhaitable.

POINTS FORTS

La vaccination ne remplace pas le dépistage cytologique.

Le dépistage cytologique doit être optimisé selon les recommandations du cahier des charges.

Il convient de respecter le rythme triennal préconisé du frottis de dépistage.

L'information des femmes et des professionnels est capitale pour l'amélioration de la participation au dépistage (par le FCU) et le respect de sa rythmicité (tous les 3 ans).

L'introduction de la vaccination devrait s'accompagner de la mise en place d'un recueil des données, tant sur la vaccination que sur le dépistage, dont l'analyse pourra conduire à adapter les stratégies de prévention du cancer du col de l'utérus.

Un centre national de référence pour les papillomavirus est à envisager afin d'étudier la dynamique de l'écologie des papillomavirus, en particulier ceux non ciblés par la vaccination.

5.1.5 – Pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus par le FCU d'après les enquêtes déclaratives réalisées en population et auprès des professionnels : Baromètres santé Inpes

Depuis 1992 les Baromètres santé réalisés d'abord par le Comité français d'éducation pour la santé (Cfes), puis depuis 2002 par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) permettent de suivre les évolutions en matière de santé des comportements, connaissances, croyances et attitudes des personnes habitant en France. Les pratiques de dépistage de certains cancers font ainsi l'objet de questions récurrentes lors de chaque enquête auprès du grand public mais aussi auprès des médecins et pharmaciens. Les deux derniers baromètres réalisés en population générale datent de 2000 et 2005 [Guilbert 2000 ; Guilbert 2005]. En 2005, un Baromètre cancer a aussi été réalisé en partenariat avec l'Observatoire régional de la santé de Provence-Alpes-côte d'Azur, l'Institut national du cancer (INCa) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) [Guilbert 2006]. Toutes ces enquêtes déclaratives sont des sondages aléatoires où les personnes tirées au sort sont interrogées par téléphone. La grande taille des échantillons et la stabilité de la majorité des questions posées permettent de suivre les évolutions et de mettre en évidence des tendances sur le long terme. Il en est ainsi de la pratique des frottis de dépistage.

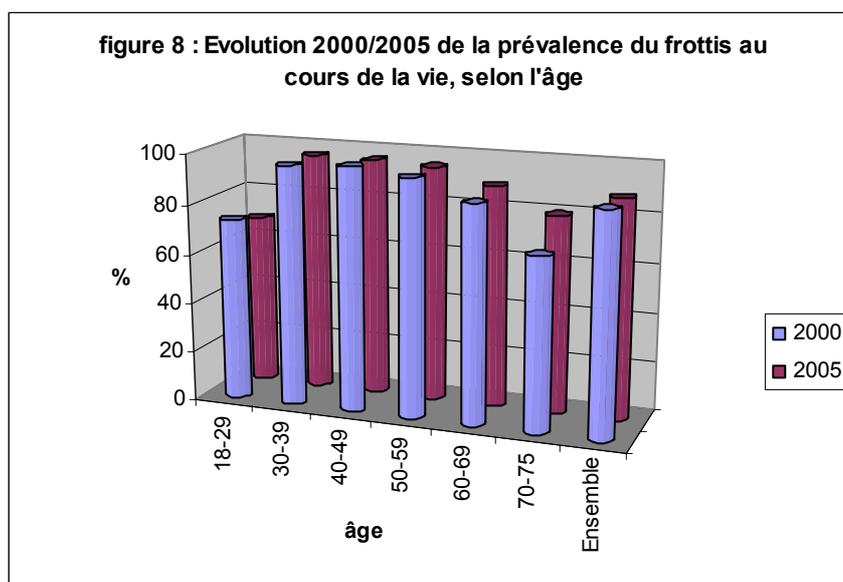
5.1.5.1. Enquête en population générale

Le frottis est recommandé une fois tous les trois ans après deux frottis annuels normaux chez les femmes de 25 à 65 ans.

Frottis au cours de la vie (figure 8)

Dans le Baromètre santé, 7 100 femmes âgées de 18 à 75 ans ont été interrogées en 2000, et 14 400 femmes en 2005. Le Baromètre cancer a interrogé 1 688 femmes de 20 à 65 ans. En 2000, 85 % des femmes avaient déclaré avoir eu un frottis au cours de leur vie [Eisenger 2000] ; et 88 % en 2005 [Baudier 2006]. Ces chiffres sont globalement stables depuis 1992. Dans les tranches d'âge pour lesquelles le frottis est recommandé, le taux de frottis est très élevé : 96 % en 2000 chez les femmes de 25 à 49 ans, 93 % chez celles de 50 à 65 ans ; en 2005, un très léger effritement des pratiques est rapporté chez les femmes de 25 à 49 ans à 93 % ($p < 0,001$) avec une augmentation non significative à 94 % chez les 50-65 ans. Le Baromètre cancer [Duport 2006] retrouve des chiffres du même ordre (94 % chez les 20-65 ans). Entre 2000 et 2005, on constate une progression significative chez les 70-75 ans (69,5 % en 2000 vs 79 % en 2005) dans une tranche d'âge où ce test n'est pas recommandé.

Les femmes qui n'ont jamais eu de frottis sont très peu nombreuses. Les raisons avancées sont les suivantes : elles n'en ont pas besoin (53 %), elles sont trop jeunes (24 % parmi les 18-29 ans), elles n'ont pas le temps (12,8 %) avec un maximum chez les 40-49 ans (19,8%) (Baromètre 2005). La hiérarchie est identique quand on interroge les femmes qui déclarent n'avoir pas pratiqué cet examen depuis longtemps. Dans le Baromètre cancer 2005, 27 % des femmes interrogées n'avaient pas le temps, 17 % ne ressentaient aucun symptôme, 18 % ne se sentaient pas concernés (âge de 20 à 34 ans), 16 % n'allaient plus chez le gynécologue. De plus, 12 % des femmes trouvaient que le frottis est un examen douloureux, 40 % qu'il est gênant, et pour 16 % que sa pratique est dangereuse.



Frottis au cours des 3 dernières années (sources baromètre santé 2005)

Près des $\frac{3}{4}$ des femmes rapportant un frottis disent avoir bénéficié d'un frottis au cours des 3 dernières années (Baromètre santé 2000) ; dans le Baromètre cancer, ce sont 71 % des femmes interrogées, mais 80 % des 20-65 ans. Les pourcentages les plus bas sont observés avant 25 ans et après 55 ans. A partir de cet âge, la proportion de femmes régulièrement suivies baisse pour atteindre 65,5 % ($\frac{2}{3}$) pour les 60-64 ans. Les caractéristiques associées à la réalisation du frottis au cours des 3 dernières années sont les suivantes : un âge inférieur à 50 ans (35 à 49 ans), vivre en couple, un niveau supérieur au bac, être active, des revenus élevés, posséder une mutuelle, avoir des comportements favorables à la santé, être suivi par un gynécologue, être sous contraception, de ne pas être ménopausée, ou suivre un traitement substitutif.

Ces résultats qui indiquent qu'une part importante des femmes déclare avoir déjà eu des frottis sont confirmés par l'enquête décennale Santé 2002-2003 de l'Insee [Makdessi-Raynaud 2005, Guignon 2006].

Contexte du frottis

88 % des frottis sont réalisés chez le gynécologue dans le cadre d'un suivi régulier, à l'initiative du médecin dans 75% des cas et de la consultante dans 18,4 % des cas. Le suivi régulier est la principale motivation (91 % et 81 %).

A l'initiative de la consultante, les motivations sont les suivantes : le suivi régulier (81,2 %), la présence d'un symptôme (6,5 %), la sensibilisation par une action d'information (4,3 %), un cancer dans la famille (3,7 %), un conseil d'une personne (3 %), un cancer d'une amie (1,2 %). Les signes d'appel sont plus souvent déclencheurs d'examen parmi les sujets les plus âgés (11,6 % pour les individus âgés de 70 à 75 ans vs 6,1 % pour les autres).

5.1.5.2. Enquête auprès des professionnels de santé

Les médecins et les pharmaciens sont eux-aussi interrogés suivant une méthode similaire et dans les domaines superposables à ceux de la population générale. Le dernier Baromètre santé Médecins Pharmaciens date de 2003 [Gautier 2003]. Les pharmaciens sont rarement consultés par les femmes sur l'opportunité des frottis, par conséquent, les principaux résultats présentés concernent les médecins généralistes.

Près de 4 médecins interrogés sur 5 (79,8 %) disaient prescrire des frottis [Baudier 2003]. Une diminution significative du pourcentage des généralistes ayant prescrit au moins un frottis au cours du dernier mois est observée depuis 1998 ; par contre le nombre de frottis moyen a augmenté parmi les prescripteurs (6,5 par mois vs 5,5).

Un peu plus d'un tiers (35,7 %) des médecins interrogés déclaraient que leur dernière patiente, âgée de 50 à 60 ans, sans facteurs de risque particuliers pour le cancer, n'avait pas eu de frottis au cours des 3 dernières années. Il n'y a pas de modification depuis 1998. Les généralistes interrogés sont proportionnellement plus nombreux à déclarer avoir réalisé eux-mêmes un frottis chez leur dernière patiente (38,4 % vs 29 % en 1998). Le généraliste réalisant lui-même le frottis est une femme (51,4 %) n'exerçant pas en région parisienne (22,3 %), mais dans une agglomération de plus de 20 000 habitants (49,9 %), faisant un nombre d'actes supérieur à 20 par jour (40,8 %), travaillant dans un cabinet de groupe (42,4 %) appartenant à un réseau (43,7 %) et étant médecin référent (47,2 %).

Dans plus de 9 cas sur 10 (92,2 %), le frottis a été prescrit ou réalisé à l'initiative du médecin alors que pour 6,4 % il faisait suite à une demande de la patiente. Dans plus de la moitié des cas (51 %), cet acte était réalisée dans le cadre d'un bilan général de santé, pour 1/3 dans le cadre d'un bilan de ménopause, pour 1/10 à la suite d'un signe d'appel et seulement 1,7 % dans le cadre d'un programme de dépistage.

POINTS FORTS

D'après les enquêtes en population (enquêtes déclaratives), plus de 9 femmes sur 10 déclarent avoir eu au moins un frottis au cours de leur vie.

Dans ces enquêtes, près de 19 femmes sur 20 âgées de 25-65 ans déclarent avoir eu un frottis.

Pour près de 4/5 d'entre elles, le dernier daterait de moins de 3 ans.

L'absence de frottis est corrélée au niveau d'études et de revenus.

Près de 90 % des frottis sont réalisés par les gynécologues.

5.1.6 – la sexualité des Français :

- l'âge au premier rapport sexuel d'après les enquêtes en population :

- KAPB 2004 [Beltzer 2005]

L'âge médian au premier rapport (tableau 6) est constant pour les hommes entre 1994 et 2004 (16,6 ans), il diminue chez les femmes passant de 17,6 à 17,2 ans. Concernant la structure par âge de l'entrée dans la sexualité, un homme sur trois déclare avoir eu son premier rapport avant 17 ans (33,1 %) et un peu moins de un sur quatre après 18 ans. Les femmes sont près de une sur cinq

(22,8 %) à déclarer avoir commencé leur vie sexuelle avant 17 ans. Elles sont 31,5 % à la commencer après 18 ans.

Tableau 6 : Pourcentages de répondants en fonction de l'âge au moment du premier rapport sexuel – enquête KABP 2004

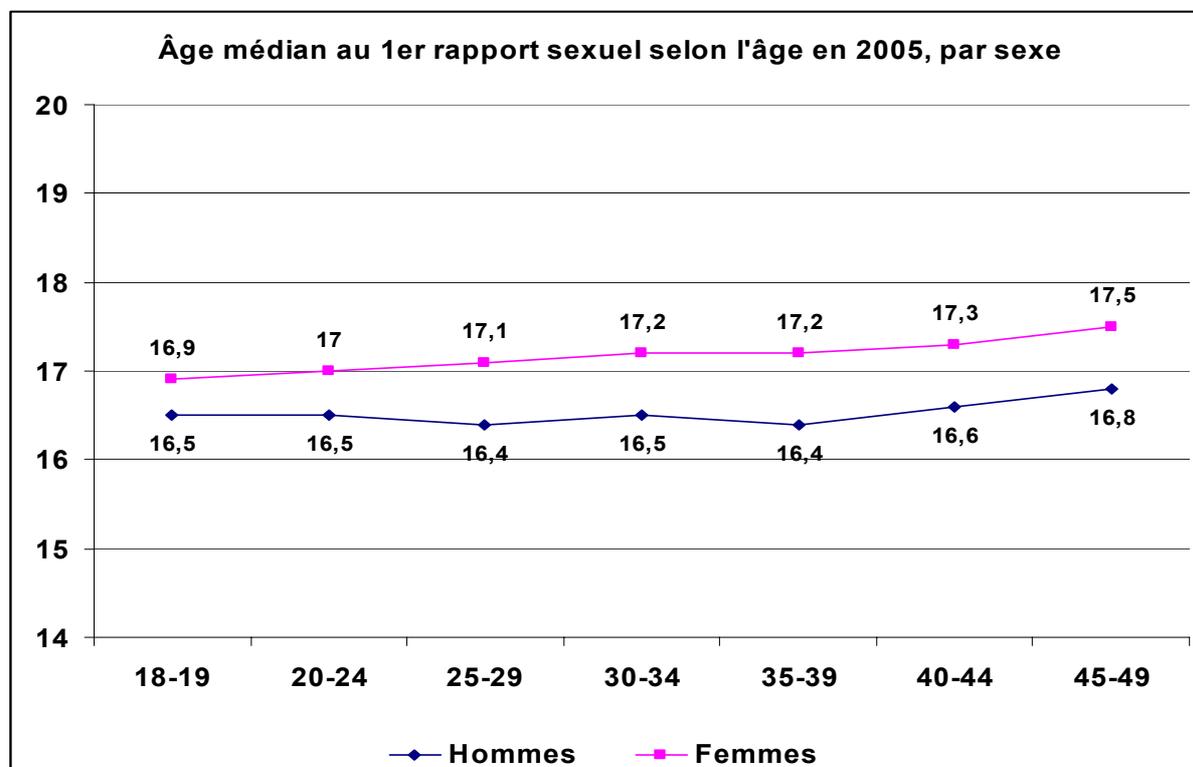
	Avant 14 ans	15 ans	16 ans	17 ans	18 ans	19 ans	20 ans	Entre 21 et 25 ans	26 ans ou plus
Hommes n = 1 281	6,8	8,4	17,9	26,8	18,0	6,0	8,0	6,6	1,5
Femmes n = 1 609	3,1	5,8	13,9	21,6	24,1	10,2	10,2	10,1	1,0

- Baromètre Santé Inpes 2005 [Lydie 2006]

A 15 ans, 17,7 % des hommes interrogés avaient déjà eu des rapports sexuels ; ils étaient 89,7 % à 20 ans et 93,7 % à 25 ans. L'âge médian a peu évolué ces dernières années : il est de 16,8 ans parmi les hommes âgés de 45 à 49 ans au moment de l'enquête *versus* 16,5 ans parmi les plus jeunes (18-19 ans au moment de l'enquête).

Les mêmes tendances sont observées chez les femmes avec un léger décalage dans le temps, celles-ci déclarant démarrer leur activité sexuelle un peu plus tard que les hommes. Ainsi à 15 ans (au moment de l'enquête), elles sont 15,8 % à avoir déjà eu des rapports sexuels, 79,0 % à 20 ans et 92,3 % à 25 ans. L'âge médian au premier rapport sexuel est également stable : il est de 17,5 ans parmi les femmes âgées de 45 à 49 ans au moment de l'enquête *versus* 16,9 ans parmi les femmes âgées de 18 à 19 ans.

Figure 9 : âge médian au premier rapport sexuel selon l'âge en 2005, par sexe



Ainsi, l'enquête confirme que le calendrier de l'entrée dans la sexualité adulte a peu évolué ces dernières années : les garçons continuent d'avoir leur première relation sexuelle autour de leur dix-septième anniversaire, soit quelques mois seulement avant les filles. Cette stabilité s'observe depuis plusieurs décennies, après un rajeunissement entre la fin des années 60 et le milieu des années 70.

- Enquête CSF - Contexte de la sexualité en France - [Bajos 2007]

Cette enquête, menée en 2006 sur une cinquantaine de générations, montre qu'en un demi siècle l'âge médian des hommes au premier rapport sexuel s'est abaissé d'un an et demi (de 18,8 ans pour les générations âgées aujourd'hui de 65 à 69 ans, à 17,2 ans pour les plus jeunes) alors que celui des femmes initialement plus élevé (20,6 ans) a chuté de 3 ans (17,6 ans pour les femmes âgées de 18 ou 19 ans). Il n'y a plus actuellement que quelques mois de différence entre les hommes et les femmes.

POINTS FORTS

L'âge médian des premières relations sexuelles est autour de 17 ans pour les garçons. Il est autour de 17,5 ans pour les filles.

Seules 3,1 % des filles ont eu leur 1^{er} rapport sexuel avant 14 ans et 8,9% avant 16 ans.

5.2 – DISPOSITIF DE LUTTE CONTRE LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

La loi relative aux libertés et responsabilités locales du 13 août 2004 a confié à l'Etat la responsabilité de la lutte contre les IST pour permettre une politique nationale cohérente avec celle menée contre le HIV et assurer une mise en œuvre locale homogène de priorités définies au niveau national. Le dispositif de lutte contre les IST est en cours de réorganisation avec plusieurs objectifs :

- augmenter l'accessibilité au dépistage dans les structures publiques, qui prenaient moins de 10 % des IST en 2000 [Baromètre Santé 2000]. Treize départements n'avaient pas de lieux de consultation de MST [Deloménie 1999].

- articuler la politique de lutte contre les IST avec celle contre le HIV, problématiques connexes en raison du mode de transmission, des populations concernées et du fait qu'une IST peut être un co-facteur de transmission du HIV.

- mieux colliger les données épidémiologiques sur les IST sur l'ensemble du territoire. Actuellement seuls des réseaux sentinelles volontaires contribuent à la surveillance de la syphilis, de la lymphogranulomatose vénérienne, des infections à gonocoques, des chlamydioses. En dehors de la surveillance de l'incidence du cancer invasif du cancer du col utérin, conséquence ultime de l'infection à HPV, il n'existe pas de recueil systématique épidémiologique de cette pathologie à un stade plus précoce. De plus contrairement aux autres IST, aucun centre national de référence n'a été nommé pour les papillomavirus [Arrêté du 16 mars 2006].

Cette recentralisation des IST s'intègre dans une réforme plus large concernant également le transfert des compétences en matière de vaccinations, de lutte contre le cancer, la tuberculose et la lèpre. Elle doit contribuer à répondre aux objectifs fixés dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 dont un d'entre eux concerne le papillomavirus : « **Réduire l'incidence de 2,5 % par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans (Objectif 48)** ».

Dans le cadre de la lutte contre les infections à HPV, plusieurs dispositifs ou interlocuteurs peuvent être identifiés comme acteurs potentiels :

- les centres d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CIDDIST) qui sont les anciens dispensaires anti-vénériens (257 sites recensés en 1997) et proposent maintenant outre la gratuité, l'anonymat. Le public fréquentant ce type de structure consulte en général pour des symptômes d'IST et arrive donc à un stade trop tardif pour une éventuelle vaccination. En revanche le rapport annuel d'activité qui sera demandé aux CIDDIST chaque année permettra de suivre la dynamique de diagnostic des condylomes sur l'ensemble de la France.

- les centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) sur 345 sites en France qui assurent le dépistage du VIH et des hépatites. En 2004, une enquête montre que 46 % des consultants sont des femmes dont 34 % ont moins de 20 ans et 63 % moins de 25 ans [Levu 2006]. Parmi celles-ci, certaines sont au

début de leur activité sexuelle et pourraient donc se voir proposer une éventuelle vaccination. Toutes les consultantes peuvent bénéficier d'une information sur la prévention et le dépistage par frottis.

- les centres de planification ou d'éducation familiale (CPEF) soient 1 196 structures dont la moitié environ propose un dépistage des IST. Dans un travail récent portant sur 3 CPEF [Bulletin épidémiologique hebdomadaire thématique 2006], le pourcentage de consultantes de moins de 18 ans varie de 9 à 19 %. Certaines pourraient bénéficier d'une éventuelle vaccination. Les CPEF ont également pour mission de diffuser des informations et de mener des actions individuelles et collectives de prévention portant sur la sexualité et l'éducation familiale. Ils interviennent dans les collèges et sont donc particulièrement légitimes pour communiquer sur les infections à HPV. Ils pourraient également contribuer à la surveillance de l'écologie virale en participant à des enquêtes ponctuelles.

- Les 650 services réalisant des IVG peuvent également être des relais d'information.

Deux enquêtes françaises [Choquet 1995, Auvray 2002] sur le comportement des adolescents indiquaient que le recours au système de soins passait principalement par le médecin généraliste : pour la première, 75 % des adolescents avaient consulté au moins une fois un médecin généraliste dans l'année précédant l'enquête, et pour la seconde sur 10 consultations d'adolescents, 7 concernaient un médecin généraliste.

La consommation de soins médicaux des Français a été évaluée en 2000 (tableau 7) [Arwidson 2000]. Les femmes allaient plus souvent chez le généraliste que les hommes. On n'observait pas de différence entre les populations au chômage et les actifs, ni entre les populations ayant un revenu mensuel bas et les autres. Les femmes âgées de 26 à 34 ans étaient celles qui avaient consulté le plus fréquemment un gynécologue.

Tableau 7 : Consommation de soins médicaux en France.

Âge des consultants	Généraliste		Gynécologue	
	% de consultants*	Nbre de consult. moyen/an/personne	% de consultantes*	Nbre de consult. moyen/an/personne
12-14 ans	65,5	H 2,6 F 3,4	4,8	F 2,1
15-19 ans	78,7	H 3,1 F 4,2	27,7	F 2,1
20-25 ans	86,4	H 3,4 F 4,5	68,8	F 2,5
26-34 ans	84,4	H 3,4 F 4,4	78,9	F 3,1

(*) Pourcentage de sujets ayant consulté au moins 1 fois au cours des 12 derniers mois dans la tranche d'âge considérée ; H = hommes ; F = femmes.

Ces données témoignent de l'importance du rôle que peuvent jouer les généralistes et des gynécologues auprès des adolescents et des jeunes femmes pour la sensibilisation des mères à l'importance du dépistage par FCU, et pour la mise en œuvre d'une éventuelle vaccination de leurs enfants.

Le rôle du service de santé scolaire et universitaire est également majeur en matière d'information et de prévention. D'après l'enquête Inserm 1994, l'adolescent y avait recours en première intention quel que soit le motif de consultation : plus de la moitié des adolescents de l'étude l'avaient utilisé plusieurs fois [Choquet 1995].

Les centres de vaccination dont la réorganisation est en cours dans le cadre de la loi relative aux libertés et responsabilités locales du 13 août 2004 seront au même titre que les médecins généralistes les premiers acteurs de la mise en œuvre d'une politique vaccinale.

POINTS FORTS

Les principaux professionnels et structures de soins pouvant intervenir dans les différentes étapes de la prévention, du dépistage et de la prise en charge des infections à HPV sont :

- les médecins généralistes
- les centres de vaccination
- les pédiatres
- les gynécologues
- les services de médecine scolaire (mais aussi universitaire)
- les CPEF, les CDAG, les CIDDIST, les centres IVG

6. – LES VACCINS PAPILLOMAVIRUS

Les vaccins préventifs sont basés sur l'auto-assemblage des protéines d'enveloppe L1 des HPV en pseudoparticules virales qui permet de conserver les épitopes immunodominants cibles des anticorps neutralisants [Zhou 1991, Kirnbauer 1994].

Un vaccin préventif bivalent dirigé contre les HPV 16 et 18 est développé par la firme GSK (Cervarix[®]) et est en cours d'évaluation par les autorités réglementaires.

Un vaccin quadrivalent dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18 a reçu l'autorisation de mise sur le marché le 20 septembre 2006. Il s'agit du vaccin GARDASIL[®]/SILGARD[®], (Laboratoires Sanofi Pasteur MSD/Merck Sharp & Dohme).

Les protéines de capsid L1 sont présentées sous forme de pseudo particules virales recombinantes produites sur cellules de levures *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (souche 1895) par la technique de l'ADN recombinant.

La composition quantitative par dose vaccinale de 0,5 ml est la suivante :

Type 6 : 20 µg,

Type 11 : 40 µg,

Type 16 : 40 µg,

Type 18 : 20 µg

Le vaccin est indiqué pour la prévention des dysplasies cervicales de haut grade (CIN 2/3), des cancers du col de l'utérus, des dysplasies de haut grade de la vulve (VIN 2/3) et des verrues génitales externes (condylomes acuminés) dus aux Papillomavirus Humain (HPV) de types 6, 11, 16, et 18.

L'indication est fondée sur la démonstration de l'efficacité de Gardasil[®] chez les jeunes femmes adultes âgées de 16 à 26 ans, et sur la démonstration de l'immunogénicité de Gardasil[®] chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 15 ans. L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez les sujets de sexe masculin.

Gardasil[®] doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.

Le schéma de vaccination consiste en 3 doses de 0,5 ml administrées par voie intramusculaire à 0, 2 mois et 6 mois.

6.1. IMMUNOGENICITE DU VACCIN GARDASIL[®]/SILGARD[®]

La composition vaccinale a été définie pour induire des réponses immunes protectrices contre l'infection médiée par des anticorps de type IgG, neutralisants, même si aucun corrélat précis de protection n'a pu être défini.

L'immunogénicité vaccinale est évaluée sur la base des taux d'immunoglobulines G (IgG) sériques mesurées au pic de la réponse vaccinale par RIA ou, plus difficilement, par ELISA. Les efforts de standardisation internationale n'ont pas totalement résolu les difficultés d'interprétation des données dues à l'existence de plusieurs méthodes de dosage. La mise en évidence d'anticorps neutralisants est plus délicate, nécessitant des modèles animaux [Kirnbauer 1994, Wikstrom 1995], et n'a été réalisée qu'exceptionnellement.

L'immunogénicité de Gardasil a été évaluée chez 8 915 femmes âgées de 18 à 26 ans (Gardasil n = 4 666 ; placebo n = 4 249), et 3 400 filles âgées de 9 à 17 ans (Gardasil n = 1 471 ; placebo n = 583).

Le vaccin a été considéré immunogène sur sa capacité à induire des taux d'anticorps supérieurs ou égaux à ceux obtenus lors de l'infection naturelle, dans les populations des 0-15 ans et chez les jeunes femmes de 15-26 ans.

L'induction d'une réponse mémoire, indispensable au maintien d'une efficacité à long terme, dépend étroitement de la capacité du virus à induire des réponses immunes à médiation cellulaire. Celles-ci ont été évaluées dans des sous-études pratiquées d'abord avec le vaccin monovalent contre HPV 11 puis avec le Gardasil®. La vaccination de jeunes femmes et adolescentes a été associée à l'induction significative, par rapport au placebo, de réponses T anti-HPV-11 et-16 incluant des réponses de type CD4 Th1 productrices d'Interféron-gamma, et Th2, inductrices de la production d'anticorps, ainsi que des réponses T mémoires prolifératives. Aucune réponse de type CD8 cytotoxique n'a été observée, ce qui est en accord avec le mode de préparation vaccinale, mais reste compatible avec un mécanisme de protection essentiellement basé sur les anticorps neutralisants. Ainsi le vaccin s'avère capable d'induire une réponse T capable d'assurer la mise en place de cellules B à mémoire.

Les données sur la persistance de la réponse immunitaire sont limitées à 2 ans dans les études de phase III chez les jeunes femmes et à 18 mois dans les études chez les adolescentes. Les titres atteignent un pic 7 mois après la 3^{ème} dose, puis décroissent rapidement pour atteindre un plateau à 24 mois, titres plus élevés que ceux obtenus après infection naturelle.

Des données préliminaires sur le suivi à 5 ans des sujets inclus dans l'étude 007 ont montré que les titres atteints à 24 mois restaient stables jusqu'à 60 mois pour les 4 HPV.

L'intensité et la fréquence des réponses chez les femmes préalablement infectées par HPV (PCR+ et séronégatives ou PCR-négatives et séropositives) ne diffèrent pas significativement de celles observées chez des femmes naïves de toute infection HPV. Les titres d'anticorps à M7 des sujets pré-infectés par HPV-16 et 18 sont identiques à ceux des sujets naïfs. [Villa 2006].

Aussi, compte tenu de ces résultats et des données d'efficacité chez les jeunes femmes, il semble acceptable d'extrapoler l'efficacité chez les adolescentes tout en insistant sur la nécessité impérieuse d'obtenir le plus rapidement des données solides sur la persistance des anticorps à long terme.

La réactivité croisée de ces anticorps vaccinaux vis-à-vis d'autres génotypes d'HPV que ceux présents dans le vaccin a été démontrée contre les HPV 31 et 45 phylogénétiquement proches d'HPV 16 et 18. La capacité de neutralisation croisée a également été démontrée mais les données de protection croisée ne seront disponibles qu'en 2007.

Administration concomitante du vaccin HPV avec d'autres vaccins :

Une seule étude a été déposée : celle de l'administration concomitante du vaccin HPV avec un vaccin hépatite B (HBVAXDNA). Les titres moyens d'anticorps (MGT) antiHBs étaient plus bas lors de l'administration concomitante des vaccins hépatite B et HPV par rapport à celles observées lors de l'administration séparée des vaccins, les taux de séroprotection (>10UI/l étant cependant comparables entre les 2 groupes.

Il n'existe pas actuellement de données chez les personnes immunodéprimées.

Aucune corrélation immunologique de protection n'a pu être identifiée.

6.2. EFFICACITE CLINIQUE

L'évaluation de l'efficacité reposait sur 4 études, dont 2 études pivots (P013 et P015) portant sur plus de 17 000 jeunes femmes âgées de **16 à 23 ans**. Ces études étaient randomisées en double aveugle *versus* placebo.

Les objectifs cliniques des études étaient de démontrer que l'administration du vaccin pouvait réduire :
1/ l'incidence des :

- CIN 2-3 ou adenocarcinomes *in situ* (AIS) liés aux HPV 16/18, employés comme « lésion de substitution » du cancer du col ;
- CIN 1, 2, 3 liés aux HPV 6, 11, 16, 18 ;
- lésions génitales externes liés aux HPV 6, 11, 16, 18, condylomes acuminés, néoplasies vulvaires intra épithéliales et néoplasies vaginales intra épithéliales.
- VIN 2-3 ou VaIN 2-3 liés aux HPV 16/18, employés comme « lésion de substitution » du cancer du vagin et du cancer de la vulve.

2/ l'incidence globale des lésions cervicales et génitales liées aux HPV.

Les données présentées ici proviennent de l'analyse réalisée en août 2005, alors que la majorité des femmes avaient été suivies pendant une durée totale de 2 ans (un an et demi après la fin de la vaccination). Les études 013 et 015 sont toujours en cours et l'efficacité du vaccin sera réévaluée à la fin des quatre ans de suivi.

Plusieurs échantillons de population ont été définis pour les analyses statistiques. Sont présentées dans ce rapport :

- L'analyse principale réalisée dans la population d'efficacité *per protocol*. Elle a porté sur l'ensemble des sujets âgés de 16 à 26 ans, [ayant reçu les 3 doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectés 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 (7^{ème} mois) (séronégativité et PCR négative)]. Cette population est le reflet de la population « idéale ».
- L'analyse en ITT (MITT-3) portait sur l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial. Cette population est le reflet de la population « générale ».
- L'analyse en ITT restreinte (R-MITT2) portait sur les sujets ayant reçu au moins une injection, ayant une sérologie et une PCR négative pour les 4 types de papillomavirus ainsi qu'un frottis normal à l'inclusion. Cette population est considérée comme étant le reflet des adolescentes vierges, naïves vis-à-vis de tous les papillomavirus.

Les résultats sont présentés à partir des deux études pivots et à partir de l'analyse combinée de 4 études de phase II et III.

A/ Les résultats des 2 études pivots (P013 et P015):

L'efficacité du vaccin dans la population *per protocol* contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS) dues aux HPV 16 et 18 était de 100 % dans les deux études [IC à 95 % : 78,5-100) dans l'étude P013, (IC95 % : 75,8-100) dans l'étude P015].

L'efficacité du vaccin dans la population générale (MITT3) contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS), dues aux HPV 16 et 18 était de 39,2 % (IC95 % : 16,9-55,8) dans l'étude P015.

L'efficacité du vaccin dans la population générale (MITT3) contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS) dues aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 22,8 % (IC à 95 % : <0-48,2) dans l'étude P013.

L'efficacité du vaccin dans la population *per protocol* contre les condylomes vulvaires liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 100 % (IC à 95% : 86,4-100) dans l'étude P013 et de 98,3% (IC95 % : 90,2-100) dans l'étude P015.

B/ Analyse combinée des 4 études

Dans l'analyse *per protocol*, lorsque les trois doses de vaccin sont administrées chez des femmes n'ayant jamais été infectées par les quatre types de virus, l'efficacité du vaccin

- contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS) liées aux HPV 16 et 18 était de 100 % (IC à 95 % : 92,9-100) ;
- contre les lésions cervicales quelle que soit leur sévérité (CIN 1, 2, 3 ou AIS) liés aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 95,2 % (IC95 % : 87,2-98,7) ;
- contre les condylomes vulvaires liés aux HPV 6, 11, 16 et 18 était de 98,9 % (IC95 % : 93,7-100) ;
- contre les lésions vulvaires de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 de 100% (IC95 % : 41,4-100)

Dans la population RMITT-2, l'efficacité du vaccin est de 98,3 % (IC95 % : 90,4-100) contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS) dues aux HPV 16 et 18.

EFFICACITE THERAPEUTIQUE

L'impact du vaccin a également été évalué sur trois groupes de femmes : (i) séronégatives/PCR-positives pour les HPV 6, 11,16 et 18, soit des femmes qui viennent d'être infectées et n'ont pas eu le temps de développer une réponse immunitaire ; (ii) séropositives /PCR-négatives pour les HPV 6, 11,16 et 18, soit des femmes qui ont été infectées, ont développé une réponse immunitaire et se sont débarrassées de leurs HPV ; (iii) séropositives /PCR-positives pour les HPV 6, 11,16 et 18, soit des femmes qui ont une infection persistante malgré une réponse immunitaire. L'efficacité vaccinale n'a pu être établie dans ces trois groupes. De fait, aucune efficacité thérapeutique du vaccin n'est attendue, puisqu'il contient seulement la protéine L1 de capsid qui n'est pas exprimée dans les cellules de la couche basale infectées de façon persistante.

Il n'y a pas à ce jour de données d'efficacité chez les hommes.

6.3. TOLERANCE

La tolérance du vaccin quadrivalent Gardasil[®] (et des précurseurs) a été évaluée dans 12 études cliniques dont 7 études concernaient le vaccin quadrivalent.

Au total, 2 146 sujets ont reçu un vaccin monovalent HPV et 11 778 sujets ont reçu Gardasil[®]. Par ailleurs, 1 524 sujets ont reçu un vaccin quadrivalent HPV contenant des doses VLP inférieures à celles contenues dans le vaccin Gardasil[®], et 552 sujets un vaccin quadrivalent contenant des doses VLP supérieures à celles contenues dans le vaccin Gardasil[®].

Le taux de réactions locales apparues dans les 5 jours suivant une injection était plus élevé dans le groupe ayant reçu le Gardasil[®] par rapport à celui ayant reçu un placebo. Douleur et érythème transitoires prédominaient. La majorité des réactions était d'intensité faible à modérée. Cependant, le taux d'effets locaux d'intensité sévère était plus élevé dans le groupe Gardasil[®].

Globalement, le taux de réactions systémiques rapportées dans les 15 jours suivant une injection était comparable entre les deux groupes. La majorité des effets indésirables systémiques concernait des céphalées, réactions fébriles et nausées.

Parmi les événements indésirables à caractère immunologique, il a été rapporté :

- un cas de bronchospasme considéré comme imputable au vaccin dans le groupe Gardasil[®]
- sept cas (0,06 %) d'urticaire considérés comme imputables au vaccin dans le groupe Gardasil[®] et 17 cas (0,18 %) dans le groupe placebo (contenant l'adjuvant aluminique).

Quant aux affections auto-immunes post-vaccinales ciblées dans le cadre du développement clinique, un total de 8 cas d'arthrites non spécifiques ont été rapportés parmi les 11 813 sujets ayant reçu Gardasil[®] et les 9 701 sujets ayant reçu un placebo (6 dans le groupe Gardasil[®] et 2 dans le groupe placebo).

L'administration simultanée en deux sites différents du Gardasil® et d'un vaccin recombinant contre le VHB est moins bien tolérée par rapport à l'administration seule du vaccin VHB, et plus particulièrement en termes de réactogénicité locale, soit un taux plus élevé de réactions au site d'injection d'intensité modérée à sévère avec Gardasil®.

Grossesse et allaitement

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez la femme enceinte. Cependant, lors du programme de développement clinique, 2 266 femmes ont déclaré au moins une grossesse (vaccin : 1 115, Placebo : 1 151). De manière générale, les grossesses avec une issue défavorable ont été comparables en proportion entre les sujets ayant reçu Gardasil® et les sujets ayant reçu le placebo. Pour les grossesses avec un début estimé dans les 30 jours suivant la vaccination, 5 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil® contre 0 cas dans le groupe placebo. Au contraire, pour les grossesses ayant débuté plus de 30 jours après la vaccination, 10 cas d'anomalies congénitales ont été observés dans le groupe Gardasil® contre 16 cas dans le groupe placebo. Les anomalies congénitales observées étaient de nature similaire à celles qui sont généralement observées chez les femmes âgées de 16 à 26 ans. Aucun signal relatif à la sécurité du vaccin n'a été détecté lors de l'administration de Gardasil® pendant la grossesse. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® pendant la grossesse. La vaccination doit donc être reportée après le terme de la grossesse.

Au cours des essais cliniques, un total de 995 mères allaitant a reçu Gardasil® ou le placebo pendant la période de vaccination. Les taux d'effets indésirables chez la mère et le nourrisson allaité étaient comparables entre les groupes vaccin et placebo. De plus, l'immunogénicité était comparable chez les mères allaitant et les femmes n'allaitant pas pendant l'administration du vaccin. Gardasil® peut être administré chez les femmes qui allaitent.

POINTS FORTS PORTANT SUR L'IMMUNOGENICITE DU VACCIN

Le vaccin anti-HPV quadrivalent dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®) induit chez les adolescents des deux sexes et les jeunes femmes des réponses anticorps spécifiques de chacun des types viraux.

Les données préliminaires ont montré la stabilité des titres en anticorps jusqu'à 60 mois chez des jeunes femmes.

Cependant plusieurs points ne sont pas encore établis :

- la persistance à long terme de cette immunité chez les adolescents des deux sexes de 9-15 ans,
- la capacité de protection croisée contre d'autres génotypes d'HPV n'entrant pas dans la composition du vaccin,
- L'immunogénicité de ce vaccin dans les populations d'immunodéprimés, à haut risque d'infection évolutive à HPV,
- L'interférence éventuelle avec d'autres vaccins, autres que le vaccin hépatite B, administrés concomitamment.

Des études en cours devraient amener les réponses à ces questions entre 2007 et 2010.

POINTS FORTS PORTANT SUR L'EFFICACITE DU VACCIN

A partir des deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans :

- le vaccin Gardasil® est associé à une prévention de 100% des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 dans la population *per protocol* (âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les 3 doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types d'HPV inclus dans le vaccin, avant la 1^{ère} dose et jusqu'à un mois après la 3^{ème} dose).
- Gardasil® est également efficace contre 99 % des condylomes et des lésions vulvaires de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18.

En revanche, dans la population « générale » qui inclut des sujets qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{ère} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39%) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* associés aux infections par les HPV 16 et 18.

POINTS FORTS PORTANT SUR LA TOLERANCE DU VACCIN

Le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été évalué sur plus de 11 000 sujets exposés au Gardasil® et âgés de 9 à 26 ans.

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance suggère une tolérance globale satisfaisante avec une prédominance de réactions au site d'injection et de réactions fébriles transitoires. Aucun risque grave n'a été identifié durant la phase de développement clinique du Gardasil®.

Néanmoins, il a été décidé la mise en place d'un plan de gestion des risques adapté afin de détecter aussi précocement que possible et de traiter tout signal d'effets indésirables nouveaux lorsque le vaccin sera dans les conditions réelles d'utilisation y compris chez la femme enceinte.

En résumé, le vaccin Gardasil® anti-HPV 6, 11, 16 et 18

- est un vaccin préventif et ne peut être utilisé à visée thérapeutique,
- est dirigé contre certains HPV oncogènes (16 et 18) et ne protège pas contre les infections par les autres HPV oncogènes,
- est bien toléré,
- est efficace à 100 % contre les lésions cervicales de haut grade liées à l'infection par les HPV 16 et 18 chez les sujets n'ayant pas été en contact avec ces HPV.
- Une couverture vaccinale de 100 % ne confèrerait une protection que contre 70 % des cancers du col de l'utérus.

Pour toutes ces raisons, la vaccination doit s'accompagner :

- du maintien du dépistage y compris chez les populations vaccinées,
- de la mise en place d'un Plan de gestion des Risques.

Cependant, il est à signaler que les effectifs sont insuffisants pour pouvoir détecter des effets indésirables rares et très rares.

6.4 – L'ACCEPTABILITE D'UN VACCIN ANTI-PAPILLOMAVIRUS

Plusieurs études ont été effectuées sur la perception de l'infection à HPV et l'acceptabilité d'un vaccin dans différents pays ; aucune n'a été publiée jusqu'à présent en France.

Des enquêtes d'opinion ont été pratiquées lors de la mise en place d'un essai vaccinal en 2000 au Mexique [Lazcano-Ponce 2001] ou en Finlande [Paavonen 2000] ; et à titre exploratoire dans la perspective de la mise à disposition d'un vaccin aux USA [Gerhardt 2000 ; Mays 2004a, b, Ohlsen 2003, Dempsey 2005]. En Europe une étude importante a été effectuée également en 2005 à Manchester par Brabin [Brabin 2006].

Ces enquêtes ont surtout interrogé les parents d'enfants de moins de 12 ans ou de « teen agers » et tout particulièrement – parfois exclusivement [Lazcano-Ponce 2000] – les mères de famille ; exceptionnellement les jeunes filles et jeunes femmes sur l'intérêt du vaccin pour elles-mêmes [Gerhardt 2000] et enfin des professionnels de santé [Mays 2004a,b ; Raley 2004].

Les modalités de recueil sont très diverses : entretiens individuels [Mays 2004], groupes de réflexions animés par des spécialistes psychosociaux [Gerhardt 2000, Olshen 2005], grandes enquêtes sur des échantillons représentatifs de la population [Brabin 2006, Dempsey 2006]. Les questions posées concernaient l'opinion sur les vaccins en général, la perception de l'infection à HPV comme agent de cancer et/ou comme agent d'IST, l'avis sur une proposition de vaccination de leurs enfants et ses conditions. Par ailleurs, il a été évalué l'influence d'une information approfondie sur les opinions [Dempsey 2006].

Les questions portaient essentiellement sur leur perception vis-à-vis d'un risque personnel ou plus encore de leur enfant plutôt que sur une dimension collective, ce qui les amenait à répondre à la proposition de vaccination de manière individuelle (et affective) plutôt que dans une perspective de santé publique (et rationnelle)...

Il existe 3 manières de présenter les infections à HPV, soit comme des agents du cancer du col, soit comme des agents d'une IST, soit comme une IST susceptible d'entraîner éventuellement un cancer du col. Suivant le mode de présentation, la perception des personnes interrogées n'est pas la même et la réponse attendue à une proposition vaccinale est différente.

Lorsque les HPV sont présentés comme un facteur de cancer, les réponses sont très favorables au vaccin soit environ 80 % de réponses favorables quelles que soient les régions, en Europe [Paavonen 2000], aux USA [Ohlsen 2005] ou dans un pays latin (le Mexique) [Lazcano-Ponce 2001], dans les pays anglo-saxons ou scandinaves. Mais il existe toujours des irréductibles, surtout des opposants systématiques aux vaccinations, avec les mêmes arguments intellectuels ou confessionnels quel que soit le vaccin proposé... Les parents veulent protéger leur fille de la manière la plus efficace possible : il s'agit bien là d'une implication personnelle sans la moindre considération altruiste. Ils sont prêts à accepter le schéma vaccinal qui leur sera recommandé même s'il concerne un(e) enfant jeune. Ils veulent cependant être convaincus de l'efficacité et surtout de l'innocuité du vaccin...

Lorsque les HPV sont présentés comme agents d'IST, cette notion n'est pas très familière, même aux USA. En conséquence, l'importance de disposer d'un vaccin n'est pas spontanément très évidente, et vient après celle d'un vaccin HIV ou même HSV [Mays 2004a,b]. L'opinion peut changer : dans une communauté aussi diverse que celle de Manchester (UK), 80 % environ des parents sont *a priori* favorables aux vaccins mais 38 % seulement de manière définitive [Brabin 2006]. Avoir éprouvé personnellement une IST, surtout liée à l'HPV (notamment condylomes vénériens) amène cependant à souhaiter une prévention efficace... Inversement, certains parents sont opposés à le proposer à leurs enfants jeunes de crainte de favoriser une sexualité trop précoce. Mais, si on l'envisage de l'appliquer de manière systématique, il paraît légitime pour certains de le proposer aux garçons comme aux filles...

La mise en place d'une information sur les HPV et sur le risque d'évolution vers le cancer du col joue certainement un rôle important pour permettre de décider d'une attitude préventive [Zimet

2005] : les jeunes femmes à qui l'on a expliqué la nature de la pathologie qu'elles éprouvent (condylomes vénériens ou FCU anormal...) sont particulièrement motivées pour demander une prévention. Cependant l'influence d'une information écrite sur la décision de souhaiter faire vacciner ses enfants est difficile à apprécier : dans une étude [Davis 2004], elle contribue à augmenter le désir d'une prévention ; dans celle de Dempsey [Dempsey 2006], si l'information écrite participe à une meilleure perception de l'infection à HPV et du vaccin, son effet persuasif n'est pas significatif (soit en raison du niveau déjà élevé d'acceptabilité préalable à l'information, soit que les mouvements d'opinion dans un sens positif et dans un sens négatif s'équilibrent). Pour se décider, les parents déclarent pouvoir être convaincus par des autorités morales ou faire confiance à des professionnels de santé.

Des questionnaires ont été adressés à des infirmières [Mays 2004a,b] ou à des internes de gynéco-obstétrique [Raley 2004] : ils étaient prêts à s'impliquer et à recommander le vaccin en suivant les recommandations de leur société savante... Ils sont cependant réservés sur l'applicabilité de la vaccination chez les pré-adolescents alors que la consultation de gynécologie associée à la pratique d'un FCU constitue une bonne opportunité pour sensibiliser les jeunes femmes...

Lo comme Zimet soulignent que la mise en place de recommandations de vaccination contre l'HPV se heurtera à un contexte hostile aux vaccinations récupérant les arguments connus (« on nous cache la gravité des effets secondaires ! »; « les médecins et les laboratoires vous trompent ! » ; « on veut pervertir vos enfants ! ») largement véhiculé par Internet [Lo 2006, Zimet 2006]. Lo souligne l'intérêt d'une politique de transparence...

POINTS FORTS

En dehors d'une enquête menée par la firme, on ne dispose d'aucune autre donnée française sur l'avis des parents d'enfants jeunes et des jeunes filles majeures sur l'acceptabilité de ce vaccin.

Résumé des enquêtes menées dans d'autres pays :

- réponse globale des parents d'enfants jeunes favorable dans environ 80 % des cas.
- même parmi les personnes favorables, réserves quant à une vaccination systématique des fillettes de moins de 12 ans : demandes de garanties sur l'efficacité et surtout sur l'innocuité de cette vaccination.
- préférence pour la vaccination des adolescentes (potentiellement exposées au risque de contamination) plutôt qu'à des enfants de moins de 12 ans.
- nécessité d'une information large sur les infections à HPV (et leur mode de transmission), sur leur rôle dans le cancer du col et dans les condylomes vénériens ainsi que sur la vaccination HPV (ses possibilités et ses limites)
- rôle majeur des professions de santé et notamment des gynécologues dans la promotion de la lutte contre les infections à HPV et le cancer du col.

7- MODELISATION MEDICO-ECONOMIQUE DE L'IMPACT DE L'ORGANISATION DU DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN ET DE L'INTRODUCTION DE LA VACCINATION CONTRE LES HPV DANS LE CALENDRIER VACCINAL (SYNTHESE)

7.1. METHODE

7.1.1. Le modèle

Le modèle développé pour évaluer l'impact épidémiologique et réaliser l'évaluation médico-économique de la vaccination contre les infections HPV 16 et 18 en tant que moyen de prévention du cancer du col de l'utérus reprend la structure du modèle proposé et validé par MYERS [Myers 2000, Kulasingam 2003]. Il s'agit d'un modèle de Markov distinguant trois phases : l'infection HPV, l'apparition des lésions précancéreuses (CIN) et le développement des cancers. Les paramètres décrivant l'histoire naturelle de la maladie sont repris de MYERS (taux de progression, taux de régression spontanée, sensibilité et spécificité des tests et des examens diagnostiques, correspondance cytologie/histologie, diagnostic et symptômes) à deux exceptions près. La sensibilité et la spécificité du frottis ont été modifiées pour prendre en compte les spécificités françaises [Baldauf 1995, Nanda 2000]. La colposcopie n'est plus considérée comme un test parfait [Mitchell 1998].

Le modèle a été adapté à la situation épidémiologique française. La population à risque est définie en fonction de l'âge déclaré au premier rapport sexuel [Beltzer 2005]. Le taux de couverture du dépistage individuel par âge est calculé à partir de l'échantillon permanent des assurés sociaux de la CnamTS [Rousseau 2002]. Une correction est apportée aux données publiées pour tenir compte des frottis réalisés en milieu hospitalier qui ne sont pas comptabilisés dans les données de liquidation de l'assurance maladie. Dans le tableau 8 figurent les taux de couverture du dépistage par frottis pour le dépistage individuel et le dépistage organisé. Ces dernières estimations sont issues de l'expérience alsacienne d'organisation du dépistage.

***Tableau 8 : Taux de couverture du dépistage
% de femmes ayant eu au moins un frottis au cours des 3 dernières années***

Age	EPAS	Expérience Alsacienne	
		Bas-Rhin	Haut-Rhin
20-24	59,7%		
25-29		78,2%	78,7%
30-34	61,0%	77,3%	75,6%
35-39		74,1%	73,3%
40-44	58,7%	74,2%	71,9%
45-49-		70,7%	68,3%
50-54	48,0%	67,6%	64,2%
55-59		64,7%	61,4%
60-65	23,8%	54,3%	48,8%
66-69			
Ensemble	53.6%	71,0%	68,5%

Il existe peu de données quant au suivi des femmes présentant un frottis anormal dans le cadre du dépistage individuel. Les données disponibles concernent l'Ile-de-France au travers de l'activité du laboratoire d'anatomopathologie Pasteur-Cerba [Bergeron 2007]. Cependant, ces données ne portent que sur les examens biologiques et ne permettent pas d'estimer précisément le nombre de femmes perdues de vue. Les données issues des expériences locales de dépistage organisé peuvent être mobilisées mais elles conduisent probablement à sous-estimer le taux de femmes perdues de vue. Les

données relatives à l'expérience alsacienne sont utilisées dans l'analyse [Données du rapport d'activité 2005 de l'association EVE] (tableau 9). Ce choix conduit vraisemblablement à sous-estimer l'intérêt du dépistage organisé (Cf. Infra). Les taux d'hystérectomies bénignes selon l'âge ont été estimés à partir des données du PMSI. Les taux de survie par stage et par âge sont issus de l'étude PETRI [Etude PETRI 2004] et de Eurocare3 [Sant 2003].

Tableau 9 : Suivi des femmes présentant un frottis anormal dans le cadre du dépistage organisé en Alsace

Résultat du frottis	ASCUS	ASC-H	AGC	LSIL	HSIL	Cancer
Renouvellement frottis	36,9%	36,3%	6,5%	36,2%	21,4%	10,0%
Test HPV	10,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Coloscopie + Biopsie	23,9%	48,8%	30,7%	32,0%	50,1%	85,0%
Conisation d'emblée	1,3%	7,1%	7,0%	3,5%	19,1%	5,0%
Perdus de vue	27,1%	7,8%	55,9%	28,3%	9,4%	0,0%

Le modèle développé par MYERS est un modèle de Markov classique. Ce type de modèle permet d'évaluer l'impact épidémiologique de l'introduction de la vaccination à partir de la comparaison de deux générations de femmes : l'une bénéficiant de la vaccination, l'autre non. Du point de vue de la décision collective, les choses ne se présentent pas exactement ainsi. L'introduction de la vaccination va s'opérer de manière progressive au sein de la population. Seules les jeunes femmes sont susceptibles de bénéficier du vaccin. Cette dynamique est d'autant plus importante à prendre en considération que l'histoire naturelle de la maladie est longue. La vaccination protège contre des cancers qui surviendront dans 15 ou 20 ans. En d'autres termes, d'importantes ressources devront être mobilisées aujourd'hui pour obtenir un impact de santé publique à terme. Pour le dépistage, les coûts et l'impact épidémiologique interviennent de manière plus synchrone. Pour prendre en compte ce phénomène dans l'analyse, un modèle de Markov multigénérationnel a été développé [Dewilde 2004]. Pour faire simple, il s'agit de répliquer l'histoire naturelle de la maladie pour différentes générations de femmes en tenant compte de leur exposition relative au dépistage et/ou à la vaccination, en fonction de ce qui est intervenu par le passé et de ce qu'il adviendra dans l'avenir selon la stratégie considérée. La structure de la population féminine par âge en 2006 est prise en compte ainsi que les prévisions d'évolution démographique [Robert-Bobée 2006].

Dans la mesure où l'impact épidémiologique et les coûts surviennent à des horizons temporels différents, il est important d'actualiser les différents paramètres d'intérêt. La question reste de savoir s'il convient d'actualiser les coûts et les conséquences au même taux. L'actualisation prend en compte la préférence pour le présent mais aussi l'incertitude qui prévaut sur ce qu'il adviendra demain. Un taux d'actualisation (ou d'escompte) identique pour les coûts et les conséquences garantit la cohérence temporelle des décisions. En effet, si le taux d'escompte appliqué aux conséquences est plus faible que celui appliqué aux coûts, il peut être rationnel de reporter à l'infini la décision. A l'inverse, rien ne garantit que la préférence pour le présent soit la même pour les coûts et pour les conséquences. On considère généralement que la préférence pour le présent vis-à-vis de la santé est plus faible que celle relative aux coûts. Cette discussion n'est pas totalement tranchée du point de vue théorique et le positionnement des organismes en charge de l'évaluation dans différents pays européens diffère (notamment en Angleterre et aux Pays-Bas). Dans ce travail, le taux d'actualisation pour les coûts est fixé à 3 % (taux de rendement des obligations d'Etat à long terme). Trois taux sont successivement retenus pour les conséquences : 3 %, 1,5 % et 0 %. L'impact attendu de l'actualisation est important dans la mesure où les impacts épidémiologiques du dépistage et de la vaccination sont différemment distribués dans le temps. L'horizon temporel retenu est de 70 ans (au regard de l'âge à la vaccination et de l'espérance de vie des femmes en France).

7.1.2 Le calibrage

Le modèle doit reproduire le mieux possible la situation épidémiologique française. Le calibrage (ou calibration) du modèle s'effectue sur les données d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge [Exbrayat 2003]. L'incidence des infections HPV par âge est estimée de sorte à reproduire la courbe d'incidence des cancers du col. Le calibrage du modèle s'effectue aussi sur les taux de mortalité spécifique par âge et sur le nombre attendu de lésions précancéreuses (CIN1, CIN2/3) [Bergeron 2007]. La qualité du calibrage du modèle est illustrée par les deux graphiques ci-dessous.

Figure 10 : Incidence du cancer du col de l'utérus selon l'âge - Incidence estimée par le modèle vs incidence observée (source INVS) -

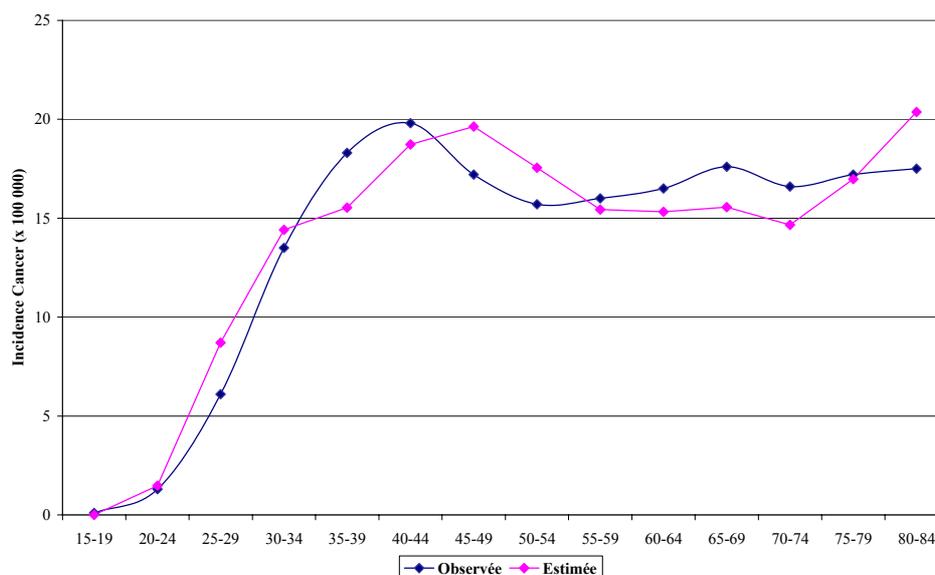
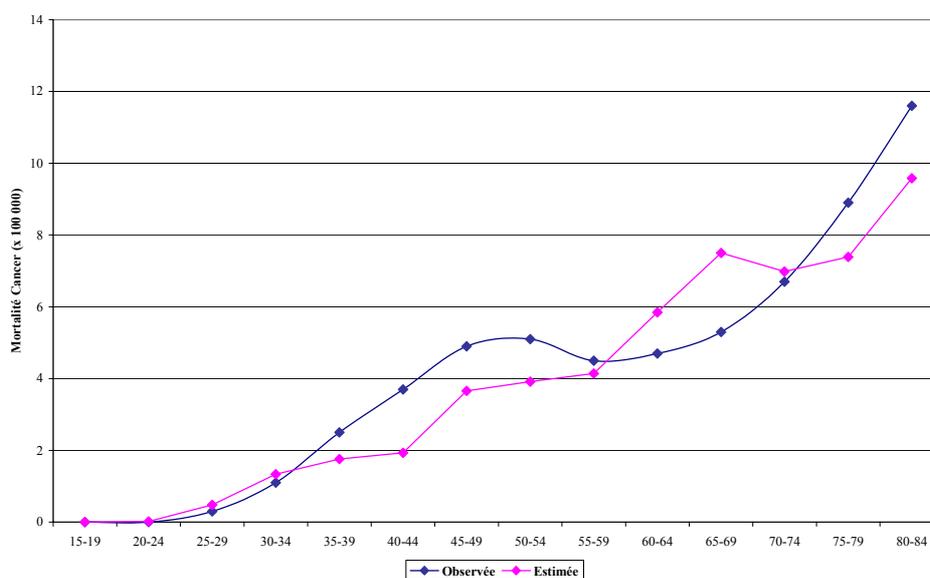
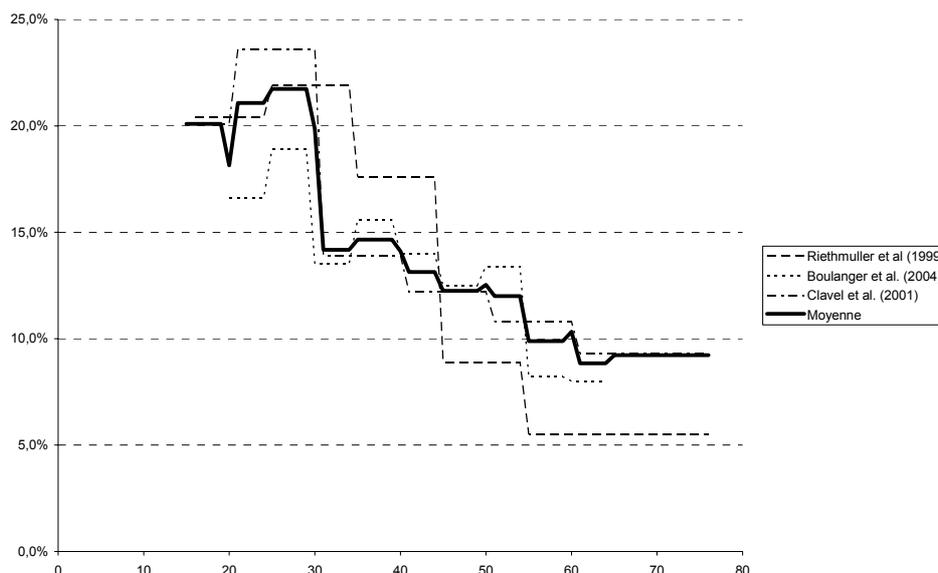


Figure 11 : Mortalité liée au cancer du col de l'utérus selon l'âge - Mortalité estimée par le modèle vs mortalité observée (source INVS) -



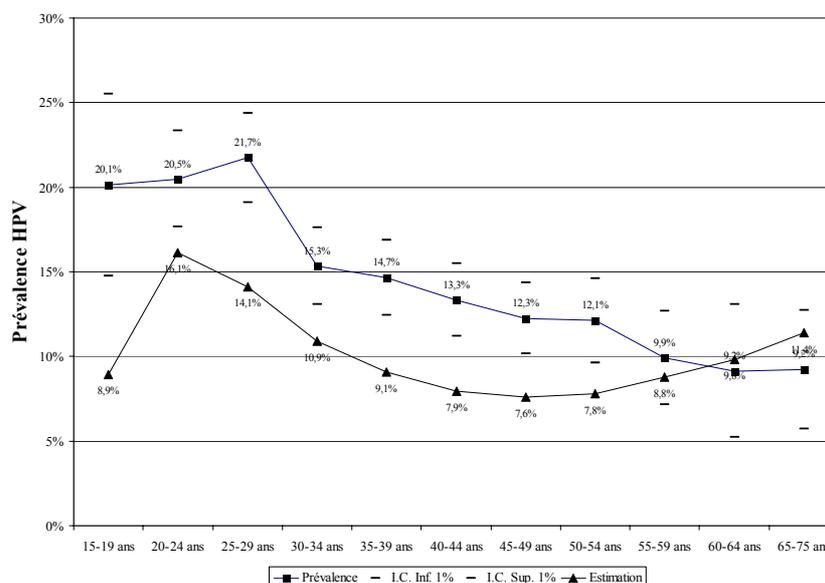
A partir des données d'incidence des infections HPV, il est possible d'estimer à rebours la prévalence de ces infections. Cinq études françaises fournissent des estimations de prévalence par âge [Riethmuller 1999, Clavel 2001, Dalstein 2003, Beby-Defaux 2004, Boulanger 2004]. En majorité, ces études sont de nature transversale (à l'exception de celle conduite par Dalstein), utilisent la trousse ADN Hybrid Capture® 2 (à l'exception de l'étude de Beby-Defaux qui utilise la PCR) et portent sur une population de femmes consultant dans un service hospitalier de gynéco-obstétrique (à l'exception des études réalisées par Beby-Defaux auprès de femmes vues en centre d'examen de santé et par Boulanger auprès de femmes vues à l'hôpital ou par des gynécologues de ville). Trois études sont finalement retenues pour estimer la prévalence par âge des infections HPV [Riethmuller 1999, Clavel 2001, Boulanger 2004]. La prévalence décroît de manière continue avec l'âge.

Figure 12 : Prévalence des infections HPV à haut risque selon l'âge



La prévalence estimée par le modèle est systématiquement inférieure à la prévalence observée dans les études. Il est possible que ce biais soit lié au recrutement hospitalier des patientes dans les études en population. La différence peut aussi s'expliquer par l'incertitude qui prévaut sur les taux de clairance des infections HPV.

Figure 13 : Prévalence des infections HPV à haut risque selon l'âge - Prévalence estimée par le modèle vs prévalence observée -



Le nombre de lésions précancéreuses n'est pas connu précisément. Le nombre des lésions donnant lieu à un traitement en milieu hospitalier peut être approché à partir des données du PMSI. En 2005, on dénombre 29 500 séjours associés à un diagnostic principal de dysplasie du col. En extrapolant les données de l'enquête PETRI réalisée en Ile-de-France à l'ensemble du territoire national, Bergeron *et al.* [Bergeron 2007] estiment à 39 800 le nombre des lésions précancéreuses diagnostiquées. Une estimation réalisée par nos soins à partir des données disponibles en Alsace conduit à un décompte légèrement inférieur de 33 000 lésions diagnostiquées. Sur la base de ces données, on s'attend à trouver entre 30 000 et 40 000 lésions précancéreuses par an.

Le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées fourni par le modèle est de 26 200 annuellement. Le modèle sous-estime donc légèrement le nombre de lésions précancéreuses. Cette sous-estimation conduit à minorer le bénéfice de la vaccination dans la mesure où cette forme de prévention primaire diminue le nombre des lésions diagnostiquées qui doivent être traitées. Contrairement à la vaccination, le dépistage vise à prévenir l'apparition des cancers en recherchant les lésions précancéreuses.

7.1.3. Les stratégies évaluées

Quatre stratégies sont évaluées :

- Le dépistage individuel seul. Cette stratégie constitue la stratégie de référence puisqu'il s'agit de la situation qui prévaut actuellement ;
- Le dépistage individuel plus la vaccination. Concernant l'efficacité du vaccin, les hypothèses suivantes sont posées :
 - les HPV 16 et 18 sont responsables de 75 % des cancers du col ;
 - l'efficacité du vaccin contre ces génotypes de HPV est de 95 % ;
 - il n'y a pas de perte d'immunité au cours du temps avec trois doses (il n'y a donc pas de rappels) ;
 - trois taux de couverture vaccinale sont envisagés : 30 %, 60 % et 80 %. Toutes les personnes vaccinées reçoivent les trois doses de vaccin ;
 - l'âge à la vaccination est fixé à 14 ans. Une stratégie de rattrapage jusqu'à 26 ans est envisagée pour les femmes n'ayant pas initié leur vie sexuelle.
- L'organisation du dépistage au niveau national sur le modèle alsacien. L'organisation du dépistage en Alsace repose sur une structure légère. Les femmes qui n'ont pas réalisé par elles-mêmes un frottis au cours des trois dernières années sont contactées et invitées à réaliser un frottis. L'organisation du dépistage a des impacts multiples :
 - le taux de couverture du dépistage augmente, notamment aux âges les plus avancés ;
 - le taux de femmes perdues de vue diminue car la structure de gestion cherche à obtenir l'information sur le suivi des femmes présentant un frottis anormal ;
 - les conditions de réalisation du frottis sont améliorées et la sensibilité du test augmente ;
 - le taux de frottis insatisfaisants est réduit.

L'impact de l'organisation du dépistage sur le taux de couverture du frottis est pris en considération dans l'analyse. Les taux de couverture retenus sont ceux fournis pour le Bas-Rhin et le Haut-Rhin par l'association EVE en charge de la gestion de l'expérience alsacienne. L'impact de l'organisation du dépistage sur le taux de suivi et sur la sensibilité du test n'est pas pris en compte faute de données et la prise en charge des femmes présentant un frottis anormal est considérée similaire dans le cadre du dépistage individuel et du dépistage organisé. L'impact sur le taux de frottis insatisfaisants est intégré : le taux de frottis insatisfaisants est de 2 % dans le cadre de dépistage individuel contre 0,5 % dans le cadre du dépistage organisé.

- Le dépistage organisé plus la vaccination. Les hypothèses sur l'efficacité du vaccin sont inchangées.

Le groupe de travail n'a pas souhaité envisager une stratégie « vaccination seule » dans la mesure où le vaccin ne protège pas contre tous les génotypes HPV responsables du cancer du col de l'utérus.

7.1.4. Valorisation des éléments de coût

La valorisation des éléments de coût s'effectue au regard de la CCAM, de la NGAP ou de la NGAB résiduelles en fonction de la nature des actes. Le coût des hospitalisations est estimé à partir des données du PMSI et de l'échelle nationale des coûts (ENC).

7.1.4.1. Le dépistage

Au vu des données disponibles, nous supposons que 90% des frottis sont réalisés par les gynécologues (coût de la consultation : 25,00 €, remboursement de l'Assurance Maladie : 16,50 €) et 10% par les médecins généralistes (coût de la consultation : 21,00 €, remboursement de l'Assurance Maladie : 13,50 €). Les consultations chez le gynécologue donnent parfois lieu à des dépassements d'honoraires. Le dépassement moyen peut être estimé à 12,02 € (non pris en charge par l'Assurance Maladie). Les actes ne sont pris en considération dans la valorisation que si leur cotation excède le coût de la consultation au cours de laquelle ils sont réalisés. Ainsi pour le frottis (coût : 7,97 €), seule la consultation chez le gynécologue ou chez le médecin généraliste est comptabilisée. A ce coût s'ajoute le coût des examens biologiques (coût : 15,30 €, remboursement de l'Assurance Maladie : 9,18 €). Le taux de frottis anormal à refaire est de 2,0% dans le cadre du dépistage individuel et de 0,5% dans le cadre du dépistage organisé.

La colposcopie et la biopsie sont réalisées au cours d'une même consultation chez un gynécologue. Le coût de la colposcopie est de 29,31 €, c'est donc ce montant qui est retenu dans la valorisation (remboursement de l'Assurance Maladie : 20,52 €). Les examens anatomopathologiques réalisées sur les pièces de biopsie sont facturés 27,80 € (remboursement de l'Assurance Maladie : 16,68 €). Le coût du test HPV est quant à lui de 48,60 € (remboursement de l'Assurance Maladie : 29,16 €).

Sur la base des informations fournies par l'Association EVE en charge de l'expérience alsacienne, le coût du dépistage organisé est fixé à 1,20 € par femme dépistée et par an. Cette estimation ne reflète pas nécessairement le coût réel de l'organisation du dépistage dans la mesure où certains éléments de coût sont fixes et d'autres variables. Pour préciser le calcul, il faudrait connaître les modalités de mise en œuvre du dépistage à l'échelle du pays (par exemple, les structures de gestion sont-elles départementales ou régionales ? les structures de gestion sont-elles communes aux différents cancers susceptibles de faire l'objet d'un dépistage ?). A défaut de pouvoir répondre à ces questions, nous avons repris dans l'analyse les données issues de l'expérience alsacienne. Le coût de 1,20 € est supporté totalement par l'Assurance Maladie.

7.1.4.2. La vaccination

Le prix du vaccin est fixé à 135,60 € la dose (remboursement de l'Assurance Maladie : 88,14 €). Un schéma vaccinal comportant 3 doses est retenu. La nécessité d'un rappel n'est pas envisagée. Chaque injection donne lieu à une consultation chez un médecin généraliste.

7.1.4.3. Le traitement des lésions précancéreuses et des cancers

50% des lésions CIN1 et 100% des lésions CIN2/3 sont traitées. Pour les lésions traitées à l'hôpital, les coûts sont calculés à partir du PMSI et de l'ENC. Pour les lésions traitées en ambulatoire, nous retenons les chiffres proposés par Bergeron et al (2007) obtenus sur la base d'une enquête spécifique. La répartition des lésions précancéreuses traitées entre hôpital et ambulatoire s'effectue de la manière suivante. Le modèle épidémiologique détermine le nombre total de lésions diagnostiquées et traitées. Le PMSI fournit le décompte des lésions CIN1 et CIN2/3 traitées à l'hôpital. Le solde est supposé bénéficier d'un traitement en ambulatoire. Puisque notre modèle sous-estime le nombre de lésions précancéreuses, la part de lésions traitées à l'hôpital est surestimée. 55% des CIN1 et 100% des CIN2/3 traitées sont prises en charge à l'hôpital (tableau 10).

Tableau 10 : Coût de traitement des lésions précancéreuses et des cancers

	A l'hôpital	En ambulatoire
Lésions précancéreuses :		
CIN1	574,50 €	58,90 €
CIN2/3	1 084,40 €	166,70 €
Cancers :		
Stade 1	9 164,00 €	
Stade 2	15 999,00 €	
Stade 3	22 697,00 €	
Stade 4	26 886,00 €	

7.2. RESULTATS

Les résultats sont présentés sous la forme du cumul d'événements de santé observés sur un horizon temporel de 70 ans. Les conclusions suivantes peuvent être tirées (voir figures en annexes du chapitre et tableau 11 ci-après) :

- par rapport à la situation actuelle (dans laquelle prévaut le dépistage individuel), l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus augmenterait le nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (+21,8 %) mais réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers (respectivement -16,1 % et -19,5 %) ;
- pour un taux de couverture vaccinale de 30 %, la vaccination des adolescentes de 14 ans, sans organisation du dépistage, aurait un impact épidémiologique limité (-11,2 %, -8,2 % et -6,1 % respectivement sur les lésions précancéreuses, les cancers et les décès) ;
- pour un taux de couverture vaccinale de 80 %, la vaccination des adolescentes de 14 ans, sans organisation du dépistage, aurait un impact épidémiologique plus important sur le nombre de lésions précancéreuses (-29,8 %). Son impact sur les cancers et les décès serait proche de celui de l'organisation du dépistage (respectivement -21,9 % et -16,3 %). L'impact de la vaccination avec une couverture de 80% est légèrement supérieur à celui de l'organisation du dépistage pour le nombre de cancers diagnostiqués (réduction additionnelle de 6,9 % par rapport à celle obtenue par le dépistage organisé) et légèrement moindre pour le nombre de décès (réduction inférieure de 3,9 % à celle obtenue par le dépistage organisé) ;
- le modèle montre que seules des couvertures vaccinales supérieures à 80 % permettent à la vaccination associée au dépistage actuel d'éviter au moins autant de décès que l'organisation du dépistage ;
- la mise en œuvre simultanée de ces 2 interventions permettrait :
 - de limiter ou de prévenir l'augmentation, sur la période de 70 ans considérée, du nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées (+8,6 % pour une couverture de 30 % à -13,4% pour une couverture de 80 %) ;
 - de réduire l'incidence du cancer du col et la mortalité due à ce cancer au-delà de l'effet propre de chaque intervention mise en œuvre isolément : pour une couverture vaccinale de 80 %, des réductions de 34,3 % et 32,2 % par rapport à la situation actuelle sont attendues de la mise en œuvre des 2 interventions, concernant respectivement l'incidence et la mortalité ; cette réduction de 34,3 % de l'incidence du cancer est plus de 2 fois supérieure à celle attendue de la mise en œuvre de la seule organisation du dépistage (16,1 %) ;

**Tableau 11 : Comparaison de l'impact épidémiologique de l'organisation du dépistage
et de la vaccination avant le début de l'activité sexuelle**

	Pas de vaccination		Vaccination des jeunes filles de 14 ans		Vaccination des jeunes filles de 14 ans		Vaccination des jeunes filles de 14 ans + rattrapage vierges 15–26 ans	
			Couverture vaccinale 30 %		Couverture vaccinale 80 %		Couverture vaccinale 80 %	
	Avec dépistage actuel	Avec dépistage organisé	Avec dépistage actuel	Avec dépistage organisé	Avec dépistage actuel	Avec dépistage organisé	Avec dépistage actuel	Avec dépistage organisé
Nb de lésions pré-cancéreuses dépistées et traitées (CIN)	1 717 570	2 091 260	1 525 650	1 865 110	1 205 770	1 488 210	1 154 450	1 427 150
Variation / dépistage actuel (%)		21,8 %	-11,2 %	8,6 %	-29,8 %	-13,4 %	-32,8 %	-16,9 %
Variation / dépistage organisé (%)			-27,0 %	-10,8 %	-42,3 %	-28,8 %	-44,8 %	-31,8 %
Nb de cancers diagnostiqués	244 840	205 500	224 780	188 770	191 340	160 880	182 680	153 810
Variation / dépistage actuel (%)		-16,1 %	-8,2 %	-22,9 %	-21,9 %	-34,3 %	-25,4 %	-37,2 %
Variation / dépistage organisé (%)			9,4 %	-8,1 %	-6,9 %	-21,7 %	-11,1 %	-25,2 %
Nb de décès par cancer	65 910	53 080	61 880	49 930	55 170	44 690	52 820	42 870
Variation / dépistage actuel (%)		-19,5 %	-6,1 %	-24,2 %	-16,3 %	-32,2 %	-19,9 %	-35,0 %
Variation / dépistage organisé (%)			16,6 %	-5,9 %	3,9 %	-15,8 %	-0,5 %	-19,2 %

- l'adjonction de la vaccination avec une couverture vaccinale de 80 % permet une réduction supplémentaire, par rapport à celle obtenue par la seule organisation du dépistage, de 21,7 % et 15,8 % respectivement pour l'incidence et la mortalité liée au cancer du col ;
- l'adjonction d'un rattrapage des jeunes filles et des jeunes femmes vierges âgées de 15 à 26 ans améliore légèrement l'impact de la vaccination. Pour une couverture vaccinale de 80 %, la réduction de la mortalité par rapport à la situation actuelle serait de 35,0 % au lieu de 32,2 % en l'absence de rattrapage.
- les stratégies évaluées diffèrent quant au moment où surviennent les bénéfices. De ce fait, les résultats des analyses économiques sont sensibles aux valeurs retenues pour les taux d'actualisation (ou d'escompte) des bénéfices et des coûts. Le tableau 12 montre l'impact de différents taux d'actualisation sur l'indicateur épidémiologique « années de vie gagnées » utilisé dans les ratios coût-efficacité.

Tableau 12 : Impact du taux d'escompte sur les bénéfices de la vaccination comparés au dépistage actuel en fonction de la couverture vaccinale

Nombre d'années de vie gagnées	Taux d'escompte		
	3,0 %	1,5 %	0,0 %
Vaccination à 14 ans			
Dépistage actuel	-	-	-
+ Vaccination CV = 30 %	-4,4 %	-6,2 %	-8,2 %
+ Vaccination CV = 60 %	-8,9 %	-12,3 %	-16,4 %
+ Vaccination CV = 80 %	-11,8 %	-16,4 %	-21,8 %
Vaccination à 14 ans + rattrapage			
Dépistage actuel	-	-	-
+ Vaccination CV = 30 %	-5,5 %	-7,4 %	-9,5 %
+ Vaccination CV = 60 %	-11,0 %	-14,7 %	-19,0 %
+ Vaccination CV = 80 %	-14,7 %	-19,6 %	-25,3 %

CV : couverture vaccinale

- par rapport à la situation actuelle, sur la base des ratios coût-efficacité, il vaut mieux, dans un premier temps, organiser le dépistage que de vacciner :
 - l'organisation du dépistage, sur le modèle alsacien, présente un rapport coût/efficacité de 22 700 € par année de vie sauvée si on prend en compte la totalité des coûts médicaux et un taux d'actualisation des coûts et des bénéfices de 3 %, 11 100 € si on ne prend en compte que la part des coûts supportés par l'Assurance-Maladie (respectivement 14 000 € et 6 900 € si on retient un taux de 1,5 % pour l'actualisation des bénéfices) ;
 - en l'absence de mise en place d'un dépistage organisé sur le modèle alsacien pour l'ensemble du territoire métropolitain, la vaccination avec un taux de couverture de 80 % présenterait, par rapport à la situation actuelle, un rapport coût/efficacité de 45 200 € par année de vie gagnée si on prend en compte la totalité des coûts médicaux, de 28 800 € si on ne prend en compte que la part des coûts supportés par l'Assurance-Maladie en retenant un taux d'actualisation identique pour les coûts et les bénéfices de 3 % (respectivement 22 200 € et 14 100 € si on retient un taux de 1,5 % pour l'actualisation des bénéfices) ;
 - en prenant comme point de référence le dépistage organisé, le rapport coût/efficacité de la vaccination avec un taux de couverture de 80 % s'établit à 55 500 € par année de vie gagnée si on prend en compte la totalité des coûts médicaux et un taux d'actualisation des coûts et des bénéfices de 3 %, 35 400 € si on ne prend en compte que la part des coûts supportés par l'Assurance-Maladie (respectivement 27 500 € et 17 500 € si on retient un taux de 1,5 % pour l'actualisation des bénéfices).

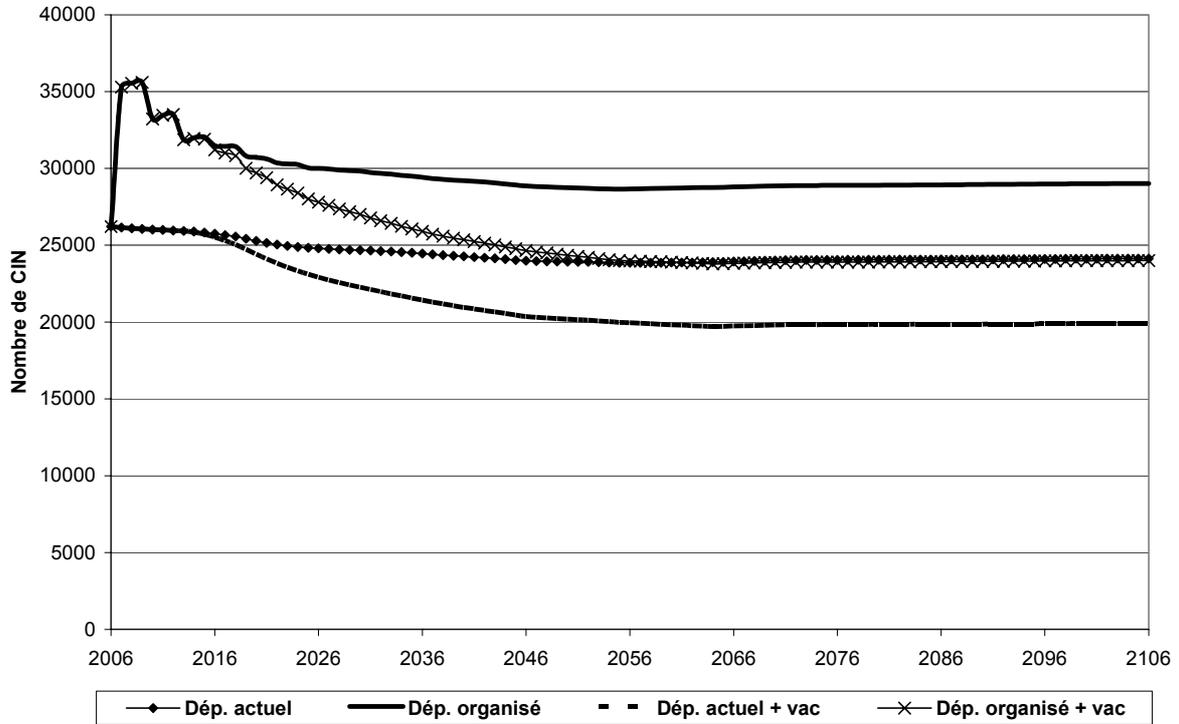
Au total, l'analyse coût/efficacité montre que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, mais aussi que l'introduction de la vaccination des adolescentes avant l'initiation de leur vie sexuelle a un impact épidémiologique significatif avec un coût par année de vie gagnée supplémentaire compris, selon l'hypothèse retenue pour le taux d'actualisation des bénéfices, entre 55 500 € et 27 500 € si on prend en compte l'ensemble des coûts médicaux et entre 35 400 € et 17 500 € pour l'assurance maladie.

Les conclusions de l'analyse économique ne sont pas modifiées si on étend la population cible aux femmes de moins de 26 ans n'ayant pas initié leur vie sexuelle. L'impact épidémiologique de la vaccination est légèrement plus important (moins de 5 % d'augmentation) puisque la population cible est élargie sans que l'efficacité du vaccin ne soit affectée.

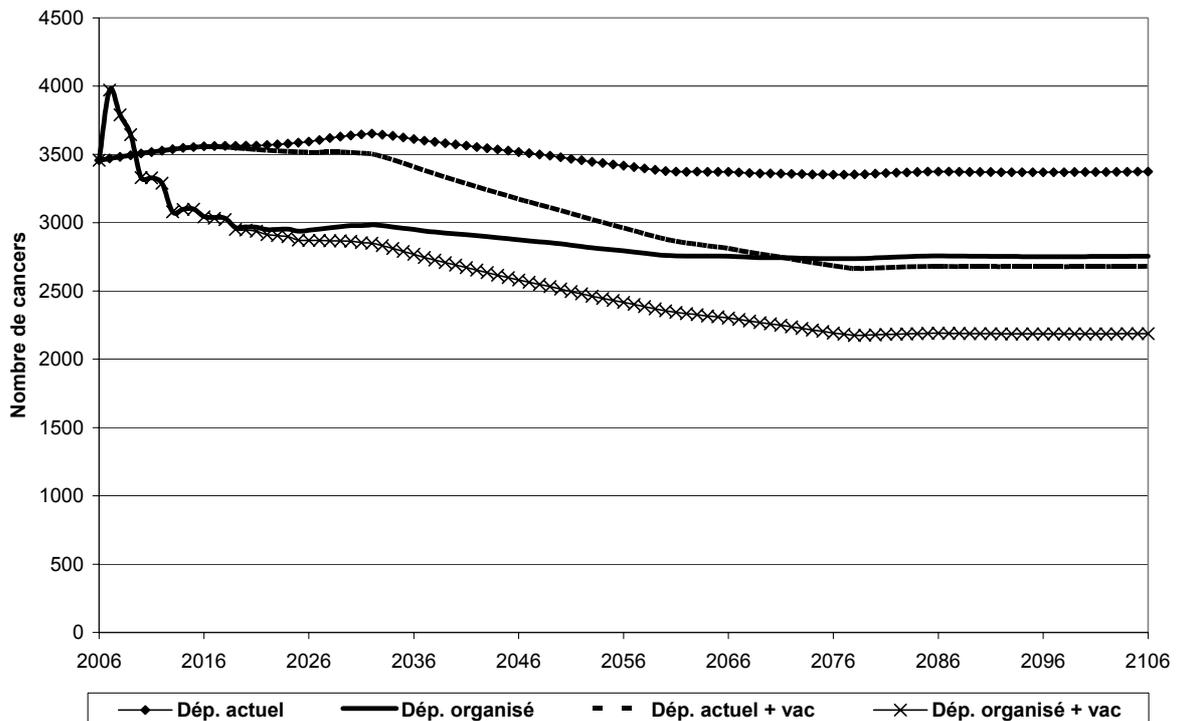
Dans notre analyse, la valeur du rapport coût/efficacité de la vaccination est vraisemblablement surestimée (et donc l'efficacité de la vaccination sous-estimée) car l'impact du vaccin sur les condylomes (verrues génitales) et les autres localisations des cancers ano-génitaux n'est pas pris en compte. De même, l'intérêt de la vaccination augmente au fur et à mesure que l'horizon temporel se déplace. Enfin, les indemnités journalières versées aux femmes présentant un cancer du col de l'utérus (dont l'âge médian de survenue s'établit à 41 ans) n'ont pas pu être intégrées. A l'inverse, la possibilité d'une diminution de l'adhésion des femmes vaccinées au dépistage n'a pas été considérée en l'absence de données à ce jour.

Annexes du chapitre 7

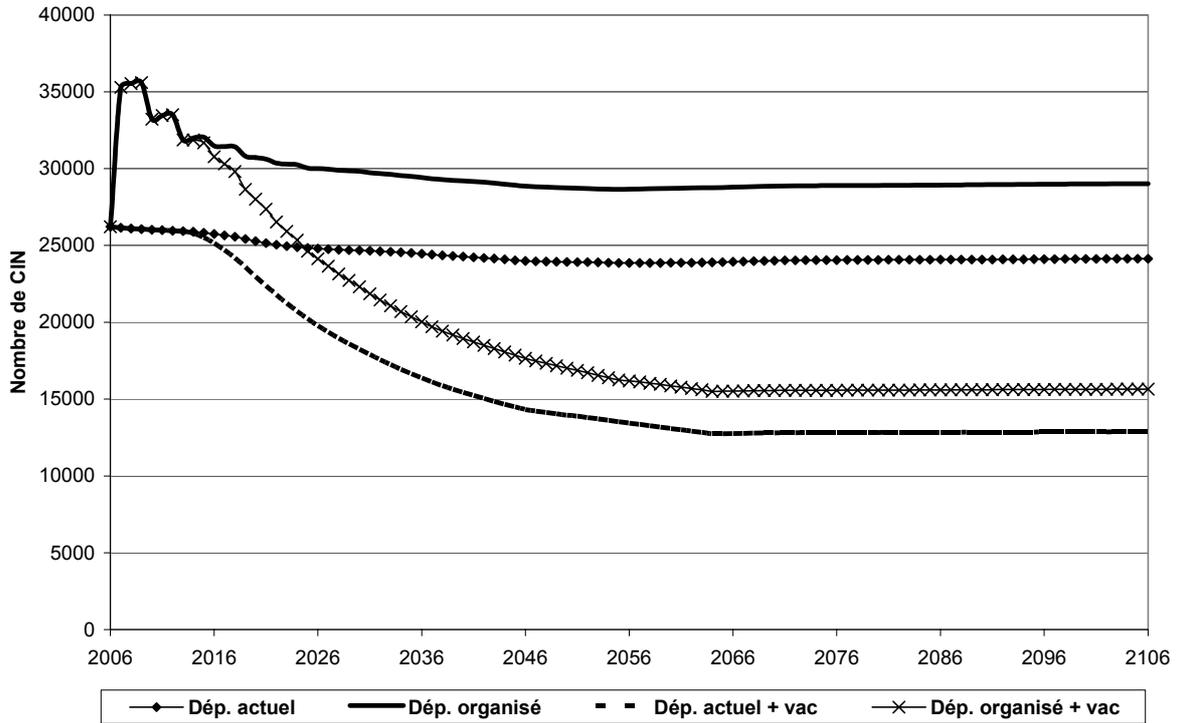
Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes sur les lésions pré-cancéreuses - Couverture vaccinale de 30 %



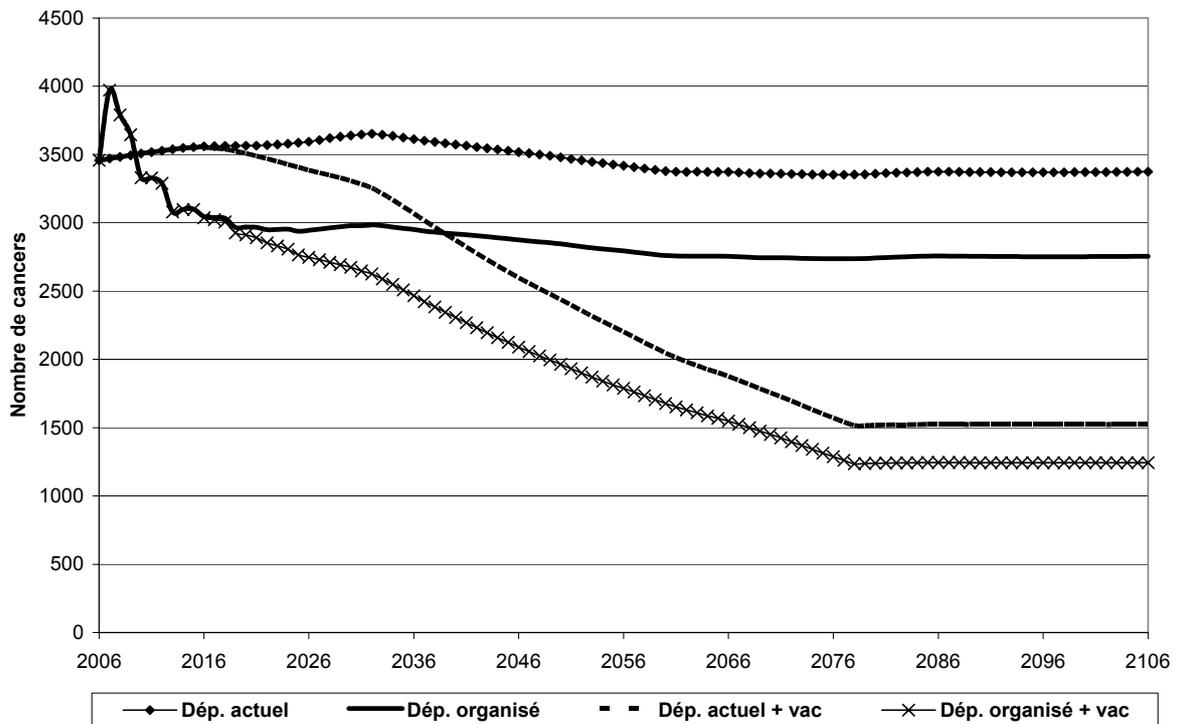
Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes sur les cancers - Couverture vaccinale de 30 %



Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes sur les lésions précancéreuses - Couverture vaccinale de 80 %



Impact épidémiologique de l'organisation du dépistage et de la vaccination des adolescentes sur les cancers - Couverture vaccinale de 80 %



SYNTHESE

Parmi les 120 types de papillomavirus humains (HPV) connus, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une quinzaine, dits « à haut risque » ou oncogènes, sont associés à des cancers du col de l'utérus, de la vulve et de l'anus, les types 16 et 18 étant les plus fréquents. Les HPV dits « à faible risque » dont les types 6 et 11, sont à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes, lésions bénignes mais fréquentes, volontiers récidivantes après traitement, et retentissant sur la vie psycho-affective. Leur transmission se fait à la fois par voie muqueuse et par voie cutanée.

L'infection à HPV est une des 3 principales infections sexuellement transmises en population générale. Tout acte sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection. Le pouvoir protecteur des préservatifs vis-à-vis des HPV est insuffisant même s'ils contribuent à en réduire la transmission. Plus de 70 % des personnes font au moins une infection à HPV dans leur vie. Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les 5 ans suivant les premiers rapports sexuels, sachant que l'âge médian de ceux-ci se situe en France vers 17 ans et demi pour les filles. Environ 3,1 % des filles déclarent avoir eu leur 1^{er} rapport sexuel avant 14 ans, et 8,9 % avant 16 ans.

Les réponses immunes protectrices contre les infections par HPV sont médiées essentiellement par des anticorps neutralisants dirigés contre les protéines de capsid L1, spécifiques de chacun des types viraux. L'évolutivité des lésions est contrôlée essentiellement par les réponses cellulaires dirigées contre les protéines E2, E6 et E7. Ni la présence d'anticorps, ni la réponse immune cellulaire contre la protéine L1 ne semblent jouer un rôle dans le contrôle de l'infection établie ou l'évolution des lésions.

La primo-infection est en règle inapparente. Après primo-infection, la durée médiane de portage, d'environ 15 mois, évolue dans plus de 80 % des cas vers la clairance virale. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste, d'abord sans traduction cytologique ou histologique, puis se traduit par des lésions. Les lésions sont des lésions de bas grade qui régressent le plus souvent spontanément mais peuvent dans certaines circonstances évoluer vers des lésions de haut grade, qui sont les lésions précancéreuses. Ces lésions précancéreuses peuvent régresser ou évoluer vers le cancer du col de l'utérus.

Celui-ci se développe environ 15 à 25 ans après l'infection et les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ 73 % des cas.

En France, le cancer du col de l'utérus est le 8^{ème} cancer féminin pour le nombre de cas incidents avec près de 3 400 cas estimés en 2000. C'est le 15^{ème} cancer féminin pour le nombre de décès avec près de 900 décès en 2002. Le pic d'incidence est à 40 ans et le pic de mortalité est à 50 ans. L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans. La survie relative est inférieure à 70 % à 5 ans.

Le dépistage du cancer du col utérin et des lésions précancéreuses repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin (FCU). Tout FCU anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques : colposcopie et biopsies. La cytologie dépiste, la colposcopie localise la lésion, seul l'examen histologique assure le diagnostic et permet de connaître le grade de la lésion. Ce dépistage correctement mis en œuvre a fait la preuve de son efficacité. Sa bonne pratique s'appuie sur les directives nationales édictées par l'Anaes et sur le cahier des charges rédigé par le Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle. **La répétition des frottis** permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul frottis et de garantir l'efficacité du dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marqué par une évolution lente.

Les recommandations internationales (OMS, CIRC, UE) sont unanimes concernant la mise en place du **dépistage cytologique organisé** du cancer du col. Sa mise en place dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer.

La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes. Mais à part des expériences pilotes de programme « organisé » dans 4 départements et reposant sur des initiatives locales et des modalités d'organisation différentes, le dépistage est essentiellement **individuel**. Or, le nombre de FCU remboursés par l'assurance maladie sur 3 ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible. Cependant le taux de couverture moyen (chez les 20-69 ans) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000. Ainsi, plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de FCU en 3 ans, plus de 34 % des femmes n'en ont pas fait en 6 ans.

La campagne régionale de dépistage **organisé** du cancer du col utérin en Alsace (EVE) est un succès en termes de participation des patientes, d'assurance qualité et de diminution d'incidence du cancer. Le coût de l'organisation de cette campagne est de 1,2 € par femme dépistée et par an. Ce modèle d'organisation intègre le dépistage à l'activité médicale telle qu'elle se pratique en France et pourrait être généralisé.

Le dépistage cytologique doit donc être organisé selon les recommandations du cahier des charges. L'information des femmes et des professionnels est capitale pour l'amélioration de la participation au dépistage par le FCU et le respect de sa rythmicité (tous les 3 ans). Ceci permettrait de répondre à l'objectif 48 de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : « **Réduire l'incidence de 2,5 % par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans** ».

Le vaccin quadrivalent commercialisé, dirigé contre les HPV 6, 11, 16 et 18, est composé de protéines L1 de capsidie sous forme de pseudo-particules virales entraînant la synthèse d'anticorps neutralisants. Ce vaccin préventif (efficace avant l'infection par ces quatre types d'HPV) est indiqué pour la prévention des dysplasies cervicales de haut grade (CIN 2/3), du cancer du col de l'utérus, de lésions dysplasiques vulvaires de haut grade (VIN 2/3) de lésions génitales externes (condylomes acuminés) liées à un papillomavirus humain de type 6, 11, 16, et 18. Il n'est donc pas efficace dans environ 30 % des cancers du col utérin.

L'efficacité du vaccin dans la population *per protocol* (ayant reçu les 3 doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, 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 (7^{ème} mois)) contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2-3 ou AIS) dues aux HPV 16 et 18 est de 100 %. L'efficacité du vaccin dans la population *per protocol* contre les condylomes vulvaires liés aux HPV 6, 11, 16 et 18 est supérieure à 98 %.

La tolérance de ce vaccin a été satisfaisante, les effectifs ne permettant cependant pas de détecter un effet indésirable dont l'incidence serait inférieure à 1/4 000. Les données immunologiques, avec un recul d'au moins cinq ans, montrent un titre des anticorps supérieur à celui observé après infection naturelle.

Ainsi, toute décision vaccinale doit s'accompagner du maintien du dépistage y compris chez les populations vaccinées, et de la mise en place d'un Plan de gestion des Risques.

L'analyse coût/efficacité montre que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, mais aussi que l'introduction de la vaccination des adolescentes avant l'initiation de leur vie sexuelle a un impact épidémiologique significatif avec un coût par année de vie gagnée supplémentaire compris, selon l'hypothèse retenue pour le taux d'actualisation des bénéfices (3 % ou 1,5 %), entre 55 500 € et 27 500 € si on prend en compte l'ensemble des coûts médicaux et entre 35 400 € et 17 500 € pour l'assurance maladie. Les conclusions de l'analyse économique ne sont pas modifiées si on étend la population cible aux femmes de moins de 26 ans n'ayant pas initié leur vie sexuelle. L'impact épidémiologique de la vaccination est légèrement plus important (moins de 5 % d'augmentation) puisque la population cible est élargie sans que l'efficacité du vaccin ne soit affectée.

Dans l'analyse, la valeur du rapport coût/efficacité de la vaccination est vraisemblablement surestimée (et donc l'efficacité de la vaccination sous-estimée) car l'impact du vaccin sur les condylomes (verrues génitales) et les autres localisations des cancers ano-génitaux n'est pas pris en compte. De même, l'intérêt de la vaccination augmente au fur et à mesure que l'horizon temporel se déplace. Enfin, les indemnités journalières versées aux femmes présentant un cancer du col de l'utérus (dont l'âge médian de survenue s'établit à 41 ans) n'ont pas pu être intégrées. A l'inverse, la possibilité d'une diminution de l'adhésion des femmes vaccinées au dépistage n'a pas été considérée en l'absence de données à ce jour.

L'ensemble de ces éléments devra être revu en fonction des données supplémentaires dont nous disposerons.

Rapport acté le 23 mars 2007

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-78.
- Alloub M, Barr B, McLaren, K. Human papillomavirus infection and cervical intra epithelial neoplasia in women with renal allografts. *Br Med J* 1989 ; 298: 153-6.
- Anaes. Recommandations pour la pratique clinique : Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Anaes ed. 1998. <http://www.has-sante.fr>
- Anaes. Recommandations pour la pratique clinique : Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. Anaes ed. Mise à jour 2002. <http://www.has-sante.fr>
- Anaes. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Anaes ed. 2004. <http://www.has-sante.fr>
- Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bray F, Hakama M, Arbyn M, Weiderpass E. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Brit J Cancer* 2004; 91: 935-41.
- Armstrong L R, Preston E J, Reichert M, Phillips D L, Nisenbaum R, Todd N W *et al.* Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 107-9.
- Arrêté du 16 mars 2006 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés.
- Association EVE. Association EVE. Rapport d'activité, Exercice 2005. 2005.
- Auvray L *et al.* Etat de santé et recours aux soins en 1998. Paris : centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé; 2002.
- Arwidson P *et al.* Consommation de soins et de médicaments. In: Guilbert P, Baudier F, Gautier A, ed. *Baromètre Santé 2000: Résultats*. Paris: Comité Français d'éducation pour la Santé; 2000. p. 311-28.
- Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France : novembre 2001, non publié
- Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology* 1995 ; 58 : 33-9.
- Bajos N, Beltzer N, Bozon M et le groupe CSF. Premiers résultats de l'enquête sur le contexte de la sexualité en France. INSERM-INED. 2007.Paris.
- Banks L, Moreau F, Vousden K, Pim D, Matlashewski G. Expression of the human papillomavirus E7 oncogene during cell transformation is sufficient to induce susceptibility to lysis by activated macrophages. *J Immunol* 1991;146: 2037-42.
- Baseman JG, Koustky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005 ; 32 S1 : S16-24.
- Baudier F, Léon C. Dépistage des cancers : des pratiques encore très diversifiées. In : Guilbert P, Gautier A, ed. *Baromètre santé 2005. Premiers résultats*. Saint-Denis : INPES, 2006 : 93-101
- Baudier F. Dépistage des cancers : des pratiques contrastées In : Gautier A, ed. *Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003*. Saint-Denis : INPES 2003. 193- 204
- Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex Transm Dis* 1993; 20: 274-8.

- Baulon E (2004) . Evaluation de l'impact de la campagne EVE de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : tendances de l'incidence des cancers et des lésions pré-cancéreuses, analyse des caractéristiques des cancers invasifs survenus entre 1995 et 2001. Thèse de Médecine, ULP Strasbourg.
- Beby-Defaux A, Bourgoin A, Ragot S, Battandier D, Lemasson JM, Renaud O *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix uterin in women attending a Health Examination Center of the French social security. *J Med Virol* 2004; 73: 262-8.
- Bell JA, Sundberg JP, Ghim SJ, Newsome J, Jenson AB, Schlegel R. A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection: a canine model. *Pathobiology*, 1994; 62:194-8.
- Beltzer N, Lagarde M., Wu-Zhou X, Vongmany N, Gremy I (2005) Les connaissances, attitudes, croyances et comportements face au VIH/Sida en France. Evolutions 1992-1994-1998-2001-2004. Étude ANRS-EN15-KABP 2004, Paris : Observatoire Régional de la Santé d'Ile-de-France, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, Agence Nationale de Recherches sur le Sida : 200 pages.
- Bergeron C, Cartier I, Guldner L, Lassalle M, Savignoni A, Asselain B. (2005) Lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus diagnostiqués par le frottis cervical, Ile-de-France, enquête CRISAP, 2002. *Bull Epidémiol Hebdo* 2005 ; 2: 5-6.
- Bergeron C, Cohet C, Bouée S, Lorans C, Rémy V. Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus en France. *Bull Epidémiol Hebdo* 2007 ; 1 : 4-6.
- Bernard HU. Phylogeny and taxonomy of papillomavirus. In *Papillomavirus research: from natural history to vaccines and beyond*. Ed M Saveria Campo, Caister academic press, Wymondham, UK, 2006; p11-7.
- Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28S1: S37-56.
- Bierl C, Karem K, Poon, AC, Swan D, Tortolero-Luna G, Follen M *et al.* Correlates of cervical mucosal antibodies to human papillomavirus 16: results from a case control study. *Gynecol Oncol* 2005;99: S262-8.
- Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N, Scharf Y. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus* 1994 ; 3: 59-61.
- Bontkes HJ, de Gruij TD, van den Muysenberg AJ, Verheijen RH, Stukart MJ, Meijer CJ, et al. Human papillomavirus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes in women with cervical neoplasia. *Int J Cancer* 2000; 88: 92-8.
- Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 218-23.
- Bousarghin L, Hubert P, Franzen E, Jacobs N, Boniver J, Delvenne P. Human papillomavirus 16 virus-like particles use heparan sulfates to bind dendritic cells and colocalize with langerin in Langerhans cells. *J Gen Virol*. 2005, 86:1297-305.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-8.
- Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, Kitchener HC . Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination : a survey of parental attitude. *Vaccine* 2006 ; 24 : 3087-94.
- Breitburd F, Coursaget P. Human papillomavirus vaccines. *Seminars in Cancer Biology*, 1999; 9: 431-44.
- Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, *et al.* Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*. 1995; 69: 3959-63.
- Briollais L, Feyler A, Ossondo M, Dorival M J, Le Mab G. Dispositifs d'évaluation d'une campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus : réflexions à partir de l'expérience martiniquaise. *Société française de santé publique*. Numéro hors série. 2000.

Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005. 80 (2 Suppl): S254-64.

Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire thématique: Chlamydia trachomatis : études de prévalence dans des structures de médecine à vocation préventive. 2006 ; n°37-38, p275-290.

Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6 : Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006a ; 24S3 : S52-61.

Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, Trottier H, Tellier PP, Hanley J, *et al.* Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from cohort study of young women in Montreal. *Am J Epidemiol* 2006b : 163: 534-43.

Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col 2006.

http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer_uterus/cctp.pdf

Carpentier GS, Fleury MJ, Touze A, Sadeyen JR, Tourne S, Sizaret PY, *et al.* Mutations on the FG surface loop of human papillomavirus type 16 major capsid protein affect recognition by both type-specific neutralizing antibodies and cross-reactive antibodies. *J Med Virol* 2005; 77: 558-65.

Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L, *et al.* Invasive vulvar tumors in young women – a disease of the immunosuppressed? *Gynecol Onco* 1993; 51: 307-10.

Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, *et al.* The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. *J Infect Dis.* 1996; 174: 927-36.

Carter JJ, Koutsky LA, Hugues JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, *et al.* Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 911-9.

Carter JJ, Wipf GC, Hagensee ME, McKnight B, Habel LA, Lee SK, *et al.* Use of human papillomavirus type 6 capsid to detect antibodies in people with genital warts. *J Infect Dis* 1995; 173: 11-8.

Carter JJ, Wipf GC, Madeleine MM, Schwartz SM, Koutsky LA, Galloway DA. Identification of human papillomavirus type 16 L1 surface loops required for neutralization by human sera. *J Virol* 2006; 80: 4664-72.

Castle PE. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res.* 2006 ; 66 : 1218-24.

Castellsague *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 1105–12

Centre International de Recherche sur le Cancer. Le CIRC confirme que le dépistage du cancer du col chez les femmes entre 25 et 65 ans réduit la mortalité liée à ce cancer. Communiqué de presse n°151. 03 mai 2004.

Centers for disease control and prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1993 ; 41: 1-19.

Chang YE, Laimins LA. Microarray analysis identifies interferon-inducible genes and Stat-1 as major transcriptional targets of human papillomavirus type 31. *J Virol* 2000; 74: 4174-82.

Choquet M *et al.* La santé des jeunes. Dossier. *Actualité et Dossier en Santé Publique* 1995;10.

Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, Kreider JW. Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol.* 1996a; 70: 960-5.

Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Hall K, Leiserowitz GS. Monoclonal antibodies to HPV-6 L1 virus-like particles identify conformational and linear neutralizing epitopes on HPV-11 in addition to type-specific epitopes on HPV-6. *Virology* 1996b; 224: 477-86.

Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, Polette M, Bory JP, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004 ; 90: 1803-8.

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M *et al.* Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high grade cervical lesions : a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 1616-23.

Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide : a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2003a ; 88 : 63-73.

Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high grade cervical lesions and cervical cancer : a meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2003b ; 89 : 101-5.

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* 2005a ; 14 : 1157-64.

Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Vaccarella S *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on cancer HPV prevalence surveys : a pooled analysis. *Lancet* 2005b ; 366 : 991-8.

Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lyng E, Philip J, Segnan N. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A Suppl 4: 1-S38.

Combita AL, Touze A, Bousarghin L, Christensen ND, Coursaget P. Identification of two cross-neutralizing linear epitopes within the L1 major capsid protein of human papillomavirus. *J Virol* 2002; 76: 6480-6.

Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official J Eur Union* 2003; L327: 34-38.

Conseil de l'Union Européenne. Recommandation du Conseil du 2 décembre 2003 relative au dépistage du cancer. *Journal officiel de l'Union européenne* 2003 L 327/34-38.

Da Silva DM, Velders MP, Nieland JD, Schiller JT, Nickoloff BJ, Kast WM. Physical interaction of human papillomavirus virus-like particles with immune cells. *Int Immunol* 2001; 13: 633-41.

Dalstein V, Riethmuller D, Sautiere JL, Pretet JL, Kantelip B, Schaal JP, Mouglin C. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus. *Eur J Cancer* 2004 40: 1225-32.

Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, Le Bail Carval K, Sautière JL, Carbillet JP, Kantelip B, Schaal JP, Mouglin C. Persistence and load of high-risk HPV are risk predictors for development of high-grade cervical lesions : A longitudinal French cohort study. *International Journal of Cancer* 2003; 106 : 396-403.

Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10 to 15-year-old adolescent. *J Lower Gen Tract Dis.* 2004 ; 8 : 188-94.

De Gruijl TD, Bontkes HJ, Walboomers JM, Coursaget P, Stukart MJ, Dupuy C *et al.* Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. I. Differential T-helper and IgG responses in relation to HPV infection and disease outcome. *J Gen Virol* 1999; 80: 399-408.

De Gruijl TD, Bonkes HJ, Walboomers JMM, Stukart MJ, Doekhie FS, Remmink AJ, *et al.* Differential T helper cell responses to human papillomavirus type 16 E7 related to viral clearance or persistence in patients with cervical neoplasia: a longitudinal study. *Cancer Res* 1998; 58: 1700-6.

De Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ *et al.* Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 2004; 64: 5449-55.

- Deloménie P. *et al.* Les compétences sanitaires des départements. Rapport IGAS : novembre 1999.
- Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, Koutsky L Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines : a randomized intervention study of written information about HPV. *Pediatrics*. 2006 ; 117 :1486-93
- Dewilde S, Anderson R. The Cost-Effectiveness of Screening Programs Using Single or Multiple Birth Cohort Simulations : A Comparison Using a Model of Cervical Cancer. *Medical Decision Making* 2004 ; 486-92.
- Doherty IA, Padian NS, Marlow C, Aral SO. Determinants and consequences of sexual networks as they affect the spread of sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2005 ;191(Suppl 1) :S42-54.
- Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S *et al.* Effects of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 855-61.
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men. A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006 : 194 ; 1044-57.
- Duport N., Bloch J. Cancer du col de l'utérus. In : Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, ed. Baromètre cancer 2005. Saint-Denis : INPES 2006.
- Edwards RP, Kuykendall K, Crowley-Nowick P, Partridge EE, Shingleton HM, Mestecky. T lymphocytes infiltrating advanced grades of cervical neoplasia. CD8-positive cells are recruited to invasion. *Cancer* 1995; 76: 1411-5.
- Eisenger F., Guagliardo V., Juilan-Reynier C., Moatti JP. Dépistage des cancers. In : Guilbert P, Baudier F, Gautier A, ed. Baromètre santé 2000. Vanves : CFES, 2000 : 329-355
- Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, Wright TC. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000 ; 283: 1031-7.
- EMEA, European Public Assessment Report 2006. Gardasil®
- ETUDE PETRI (Prévention et Epidémiologie des Tumeurs en Région Ile-de-France). Survie à 5 ans des cancers incidents en Ile-de-France, cohorte 1994-1999. Rapport d'étude 2006 : 73 pages.
- Evans EML, Man S, Evans AS, Borysiewicz LK. Infiltration of cervical cancer tissue with human papillomavirus-specific cytotoxic T-lymphocytes. *Cancer Res* 1997; 57: 2943-50.
- Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, St John TL, Leiman G, Cooper K. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006 ; 106 : 1054-64.
- Exbrayat C. *Col de l'utérus*. In: Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J, ed. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Paris: Francim, HCL, Inserm, InVS 2003 : 107-12.
- Fairley CK, Chen S, Tabrizi SN, McNeil J, Becker G, Walker R *et al.* Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9: 416-20.
- Fausch SC, Fahey LM, Da Silva DM, Kast WM. Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation. *J Immunol* 2005; 174: 7172-8.
- Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française. Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1990 ; 19: 1-16.
- Fender M, Schaffer P, Dellenbach P. Le dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Bas-Rhin : bilan de quatre ans et demi de campagne EVE. Société française de santé publique. Numéro hors série. 2000.

Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, a regional campaign for the screening of cervical cancer. Organization, 7-years results and perspectives. *Presse Med* 2003; 32: 1545-51.

Ferguson M, Heath A, Johnes S, Pagliusi S, Dillner J. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer* 2006; 118: 1508-14.

Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1331-9.

Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBases No. 5. Lyon, IARC, 2001

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide. IARC CancerBase No.5 version 2.0 Lyon: IARC Press. 2004.

Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998. 1999. IARC CancerBase No.4, version 5.0. Lyon: IARC Press.

Fleury MJ, Touze A, Alvarez E, Carpentier G, Clavel C, Vautherot JF, Coursaget P. Identification of type-specific and cross-reactive neutralizing conformational epitopes on the major capsid protein of human papillomavirus type 31. *Arch Virol* 2006; 151: 1511-23.

Frazer IH. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Australas J Dermatol* 1998 ; 39S1: S5-7.

Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatology*, 1997; 44: 1172-81.

Frisch M, Biggar IJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000 ; 92: 1500-10.

Garnier A, Exbrayat C, Marron J, Winckel P, Bolla M. Programme de dépistage simultané du cancer du sein, du col utérin, et colon-rectum destiné aux femmes de 50 à 69 ans en Isère. Société française de santé publique. Numéro hors série. 2000.

Gautier C P, Monnet E, Meslans Y. Campagne de dépistage des cancers du col de l'utérus dans le Doubs : Bilan des 3 premières années du programme pilote. Société française de santé publique. Numéro hors série. 2000.

Gautier A. Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003. Saint-Denis : Inpes 2003

Gerhardt CA, Pong K, Kollar LM, Hillard PJ, Rosenthal SL. Adolescents' knowledge of human papillomavirus and cervical dysplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2000 ; 13 : 15-20.

Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jenson AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol*. 2000; 68: 147-51.

Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, Jacobs N, Doyen J, Boniver J, Delvenne P. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113: 183-9.

Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M *et al.* Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003 ;88: 1713-20.

Guilbert P., Peretti-Watel P., Beck F., Gautier A. Baromètre cancer 2005. Saint-Denis : Inpes 2006.

Guilbert P., Baudier F., Gautier A. Baromètre santé 2000. Vanves : CFES, 2000.

Guilbert P., Gautier A. Baromètre santé 2005. Premiers résultats. Saint-Denis : Inpes, 2006.

Guignon N., Lydie N., Makdessi-Raynaud Y. La prévention, comportements du quotidien et dépistages. In : Données sociales- La société française – édition 2006 : 567- 575

Hantz S, Alain S, Denis F. Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34: 647-55.

Halpert R, Fruchter RG, Sedis A, Butt K, Sillman FH. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 251-8.

Hatch KD. Clinical appearance and treatment strategies for human papillomavirus: a gynaecologic perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1340-4.

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000 ; 96: 403-9.

Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High Rate of Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia After Surgery in HIV-Positive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 412-8.

Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine M. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998 ; 12: 1459-64.

Heard I, Bergeron C, Jeannel D, Henrion R, Kazatchkine M. Papanicolaou smears in Human Immunodeficiency Virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86: 749-53.

Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV-related diseases. *Antivir Ther* 2004; 9: 13-22.

Ho GY, Studentsov YY, Blerman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 110-6.

Holly EA, Ralston M, Darragh T, Greenblatt, R, Jay N, Palefsky J. Prevalence and risk factors for Anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-9.

Hording U, Daugaard S, Junge J, Lundvall F. Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 230-4.

International Agency for research on Cancer (IARC) Working group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 64 Lyon (France) : IARC., 1995.

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

National cancer control Programmes: policies and managerial guidelines. WHO Press, Geneva 2002

Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet gynecol* 1998; 91: 969-72.

Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A, Group HIVERS. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1023-8.

Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167-256.

Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, *et al.* De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997; 80: 1141-50.

- Kadish AS, Ho GYF, Burk RD, Wang YX, Romney SL, Ledwidge R, *et al.* Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: outcome of HPV infection and associated neoplasia. *J. Natl Cancer Inst* 1997; 89:1285-93.
- Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first intersexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr* 2002 ; 141: 718-23.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180-4.
- Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM, Becker TM, Lowy DR, Schiller JT. A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 494-9.
- Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A *et al.* Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*. 1996; 219: 37-44.
- Klein R, Ho G, Vermund S, Fleming I, Burk R. Risk factors for squamous intraepithelial lesions on pap smear in women at risk for immunodeficiency virus infection. *J Inf Dis* 1994 ; 170: 1404-9.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, *et al.* A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-51.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997 ; 102 : 3-8.
- Koutsky LA *et al.* Genital papilloma virus. Homes KK *et al.*, ed. Sexually transmitted diseases, New York : McGraw-Hill., 1999 ; 347-359.
- Kreider JW, Barlett GL. The Shope papilloma-carcinoma complex of rabbits: a model system of neoplastic progression and spontaneous regression. *Adv Cancer Res* 1981; 35 : 81-110. ??
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003 ; 290 : 781-9.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 211-22.
- Lazcano-Ponce E, Rivera L, Arilli-Santillan E, Salmeron J, Hernandez-Avila M, Munoz N. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca, Mexico. *Arch Med Res.* 2001 ; 32 : 243-7.
- Lagrange H, Lhomond B. Les comportements sexuels des jeunes de 15 à 18 ans. Paris ; Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) : 23 pages.
- Levu S, Semaille C. Dépistage anonyme et gratuit du VIH. Profil des consultants de CDAG en 2004 - Enquête épidémiologique transversale. *InVS* 2006.
- Li HX, Zhu WY, Xia MY. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated with CO2 laser and microwave. *Int J dermatol* 1995 ; 34 : 209-11.
- Lydie N., Léon C. sexualité, IST et dépistage du VIH. In : Guilbert P, Gautier A, ed. Baromètre santé 2005. Premiers résultats. Saint-Denis : INPES, 2006 : 93-101
- Lo B. HPV vaccine and adolescents' sexual activity. *Brit Med. J.* 2006 ; 332 : 1106-7.
- Longuet M, Casonet P, Orth G. A novel genital HPV, HPV type 74, found in immunosuppressed patient. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34: 1859-62.
- Lukasiewicz E, Aractingi S, Flahault A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Veneréol* 2002;129: 991-6.

- Luque A, Li H, Demeter L, Reichman R. Effect of antiretroviral therapy (ARVT) on human papillomavirus (HPV) infection and disease among HIV-infected women. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, USA. 4-8 february 2001. Abstract 724.
- Luxton JC, Nath R, Derias N, Herbert A, Shepherd PS. Human papillomavirus type 16-specific T cell response and their association and their association with recurrence of cervical disease following treatment. *J Gen Virol* 2003; 84: 1063-70.
- Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1993a ; 82: 170-4.
- Maiman M, Fruchter R, Guy L, Cuthill S, Levine P, Serur E. Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1993b ; 71: 402-6.
- Makdessi-Raynaud Y. La prévention : perception et comportements. Premiers résultats de l'enquête sur la santé et les soins médicaux 2002-2003. *Etudes et Résultats*, n° 385, Drees, mars 2005
- Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajed PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant* 2004 ; 23: 894-7.
- Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, Senie RT, Peterson HB. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992; 6: 173-8.
- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 725-35.
- Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, *et al.* Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 432-42.
- Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Fujii T, Nagata C, Sekiya S, *et al.* IgG antibodies to HPC16, 52, 58 and 6 L1 – capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2006; 213: 309-13.
- Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 571-8.
- Mays R, Zimet GD. Recommending STI vaccination to parents of adolescents : the attitudes of nurse practitioners. *Sex Transm Dis.* 2004a ; 31 : 428-32
- Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Social Science Medicine.* 2004b ; 58 : 1405-13
- Minkoff H, Eisenberger-Matityahu D, Feldman J, Burk R, Clarke L. Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 824-36.
- Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, *et al.* The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001 ; 15: 2157-64.
- Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for te Diagnosis of squamous Intraepithelial Lesions : A Meta-Analysis. *Obtetrics & Gynecology* 1998 ; 91 : 626-31.
- Monk BJ, Burger RA, Lin F, Parham G, Vasilev SA, Wilczynski SP. Prognostic significance of human papillomavirus DNA in vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 709-15.
- Monsonogo J (2006a) Infections à papillomavirus. Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer: Paris 245 pages.
- Monsonogo J. Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;b 34: 189-201

- Moore A, Sabin C, Madge S, Mocroft A, Reid W, Johnson M. Highly active antiretroviral therapy and cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS* 2002 ; 16: 927-9.
- Morrison EA, Dole P, Sun X.W, Stern L, Wright TC, Jr. Low prevalence of human papillomavirus infection of the cervix in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11: 1603-6.
- Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, *et al.* Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8: 173-8.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolescent Health* 2005. 37 : S3-9.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S42-S51.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003 ; 348 : 518-27.
- Munoz N, Castellsague X, Berrington de Gonzalez A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S1-S10.
- Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, *et al.* Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Inf Dis* 2004; 190: 2077-87.
- Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 1158-71
- Nakagawa M, Stites DP, Patel S, Farhat S, Scott M, Hills NK, *et al.* Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens. *J Infect Dis* 2000; 182: 595-8.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2000; 132 : 810-9.
- Nicholls PK, Moore PF, Anderson DM, Moore RA, Parry NR, Gough GW, *et al.* Regression of canine oral papillomas is associated with infiltration of CD4+ and CD8 lymphocytes. *Virology* 2001; 283: 31-9.
- Oggenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 2004 ; 31: 1763-7.
- Ohlsen E, Woods ER, Austin SB, Luskin M, Bauchner H. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolescent Health*. 2005 ; 37 : 248-51.
- Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47: 1-13.
- Orozco JJ, Carter JJ, Koutsky LA, Galloway DA. Humoral immune Response Recognizes a Complex Set of Epitopes on Human Papillomavirus Type 6 L1 Capsomers. *J Virol* 2005; 79.15: 9503-14.
- Östör, A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 1993. 12: 186-192.
- Paavonen J, Halttunen M, Hansson B-G, Nieminen P, Rostila T, Lehtinen M. Prerequisites for human papillomavirus vaccine trial : results of feasibility studies. *J Clin Virol*. 2000 ; 19 : 25-30.
- Palefsky J, Minkoff H, Kalish L, Levine A, Sacks H, Garcia P *et al.* Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91: 226-36.

Palefsky J, Holly E, Ralston M, Da Costa M, Bonner H, Jay N, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquired Immun Defic Syndr* 2001 ; 28: 422-8.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (2002) Cancer incidence in five continents, vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155 IARC: Lyon.

Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006 ; 6: 21-31.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Schouten J. European Guidelines for Quality Assurance in Mammographic Screening, 3rd edition. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2001.

Tetri M, Van Seters M, Sideri M, Van Beurden M. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 845-61.

Porreco R, Penn I, Droegemueller W, Greer B, Makowski E. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homograft recipients. *Obstet Gynecol* 1975 ; 45: 359-64.

Raley JC, Followill KA, Zimet GD, Ault KA. Gynecologists' attitudes regarding human papillomavirus vaccination : a survey of fellows of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004 ; 12 : 127-33.

Rapport du groupe technique sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. MC Vacher-Lavenu. DGS 2006.
http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/cancer_uterus/rapport_final.pdf

Reagan JW, Seidermann IL, Saracusa Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia of uterine cervix. *Cancer* 1953; 6: 224-35.

Reeves W C, Ruparella S S, Swanson K I, Derkay C S, Marcus A, Unger E. R. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 976-982.

Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 3-30.

Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 748-84.

Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3.

Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, Bettinger D, Schaal JP, Carbillet JP *et al.* Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 157-64.

Robert-Bobée I (2006) Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 La population continue de croître et le vieillissement se poursuit. INSEE Première ; 1089.

Rousseau A, Bohet P, Merliere J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *BEH* 2002 ; 19: 81-83.

Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, *et al.* Association of chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005 ; 162: 668-75.

Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska LM, Carli PM, Faivre J *et al.* EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94-results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: V61-V118.

Sarkar AK, Tortolero-Luna G, Follen M, Sastry KJ, Sastry K. Inverse correlation of cellular immune response specific to synthetic peptides from the E6 and E7 oncoproteins of HPV-16 with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia in a cross-sectional study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: S251-61.

- Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, *et al.* Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2215-20.
- Schneider V, Kay S, Lee HM. Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol* 1983 ; 27: 220-4.
- Schiffman NH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Manos MM. Epidemiologic evidence showing that human papilloma virus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85: 958-64.
- Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, *et al.* Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *Br J Cancer* 2005 ; 92: 572-5.
- Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant* 1997; 2: 59-66.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
- Stanley M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2005; 5671: 1-7.
- Stanley M. Immune responses to human papillomaviruses. In: Sterling JC, Tyring ST, ed. *Human Papillomavirus. Clinical and scientific advances.* Arnold, London, 2001. P 38-49.
- Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 31: S72-81.
- Stern P. Immunity to human papillomavirus-associated cervical neoplasia. *Adv Cancer Res* 1996 ; 69: 175-211.
- Sun X, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 680-6.
- Sun XW, Frenczy A, Johson D, Koulos JP, Lungu O, Richard RM *et al.* Evaluation of the Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection test. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1432-7.
- Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, *et al.* Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11553-7.
- Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50: 3619-25.
- Tavassoli FA, Deviles P. Tumours of the uterine cervix. Chap 5 in WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. ed. IARC Press 2003 pp 259-87.
- ter Haar-van Eck SA, Rischen-Vos J, Chadha-Ajwan, S, Huikeshoven FJ. The incidence of cervical intraepithelial neoplasia among women with renal transplant in relation to cyclosporine. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 58-61.
- Touze A, de Sanjose S, Coursaget P, *et al.* Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 4344-8.
- Vacher-Lavenu MC. Terminologie anatomopathologique des lésions dysplasiques du col utérin : évolution conceptuelle. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1999; 94: 58-62.
- Vacher-Lavenu MC. Implications des pathologistes français dans le dépistage du cancer du col utérin. *Ann Pathol* 2006 ; 26(5) :369-74.

Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A *et al.* Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer*. 2000 ; 36: 2177-88

Van der Burg SH, Ressin ME, Kwappenberg KM, de Jong A, Straathof K, de Jong J, *et al.* Natural T-helper immunity against human papillomavirus type 16-positive cervical lesions: identification of 3 human leukocyte antigen class II-restricted epitopes. *Int J Cancer* 2001a; 91: 612-8.

van Poelgeest MIE, Nijhuis ER, Kwappenberg KMC, Heamming IE, Drijfout JW, Fleuren G, *et al.* Distinct regulation and impact of type 1 T-cell immunity against HPV16 L1, E2 and E6 antigens during HPV16-induced cervical infection and neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 118: 675-83.

Ventura-Martins, C., Woronoff, A. S., Hochart, A., Gagey, S., and en collaboration avec l'APCC25. Evaluation de la campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Doubs, 1993-2004. ORS Franche-Comté. 2005.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24 (27-28): 5571-83. Epub 2006 May 15.

Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-8.

Viscidi RP, Kotloff KL, Clayman B, Russ K, Shapiro S, Shah KV. Prevalence of antibodies to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in relation to cervical HPV infection among college women. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997; 4: 122-6.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-9.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy, M. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003; 101 : 175-7.

Wang SS, Schiffman M, Shields TS, *et al.* Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2003 ; 89:1248-54.

Weissenborn S, Funke A, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs P, Pfister H, Wieland U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41: 2763-7.

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

Wideroff L, Schiffman MH, Hoover R, Tarone RE, Nonnenmacher B, Hubbert N *et al.* Epidemiologic determinants of seroreactivity to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in cervical HPV-16 DNA-positive and-negative women. *J Infect Dis*. 1996 Nov;174(5):937-43.

Wikström A, van Doornum GJJ, Quint WGV, Schiller JT, Dillner J. Identification of human papillomavirus seroconversions. *J Gen Virol* 1995; 76: 529-39.

Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB *et al.* External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S210-24.

Winer RL, *et al.* The epidemiology of human papillomavirus infections. In: Rohan T, *et al.*, ed. *Cervical cancer : from etiology to prevention*. Dordrecht. The Netherlands : Kluwer Academic Publishers ; 2004. 143-187.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003 ;157 : 218-26.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, *et al.* Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.

Wright T, Ellerbrock T, Chiasson M, Van Devanter N, Brudney K, Sun X. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994a ; 84: 591-7.

Wright TC Jr., Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrock TV, Chiasson MA, *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol* 1994b ; 55: 253-8.

Youde SJ, Dunbar PR, Evans EM, Fiander AN, Borysiewicz LK, Cerundolo V, *et al.* Use of fluorogenic histocompatibility leukocyte antigen-A*0201/HPV 16 E7 peptide complexes to isolate rare human cytotoxic T-lymphocyte- recognizing endogenous human papillomavirus antigens. *Cancer Res* 2000 ; 60: 365-71.

Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185: 251-7.

Zimet GD. Understanding and overcoming barriers to human papillomavirus vaccine acceptance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 ; 18 (suppl 1) : S23-8.

Zimet GD. Improving adolescent health : focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolescent Health* 2005 ; 37 : S17-S23.