

Utilisation du test HPV en pratique courante

X. CARCOPINO¹

RÉSUMÉ

Si elle est le principal facteur de risque de lésion précancéreuse et de cancer du col de l'utérus, l'infection à HPV (*human papillomavirus*) est aussi extrêmement banale, le plus souvent transitoire et sans aucune conséquence clinique, survenant le plus souvent avant 30 ans. La majorité des patientes fera la clairance de cette infection. Finalement, plus que l'infection à HPV elle-même, c'est la persistance de cette infection qui est un réel facteur de risque de cancer du col de l'utérus. De ce fait, le test HPV est surtout intéressant quand il est négatif, son excellente valeur prédictive négative permettant d'éliminer une lésion cervicale et de rassurer la patiente. Pour cette raison, à ce jour, la pratique du test HPV n'est indiquée que dans des situations cliniques bien précises : la prise en charge des patientes ayant un frottis cervico-utérin (FCU) de signification indéterminée et le suivi post-thérapeutique des patientes ayant un FCU CIN 2/3. Malgré la démonstration de sa supériorité dans cette indication, le test HPV n'est pas recommandé pour le dépistage du cancer du col, qui repose toujours sur la pratique du FCU tous les trois ans de 25 à 65 ans. Pourtant, le test HPV permettrait de dépister plus rapidement et plus efficacement, en augmentant de ce fait l'intervalle entre les tests de dépistage à cinq ans contre trois ans pour le FCU. En aucun cas, la décision de réaliser une résection à l'anse ne doit être prise sur la simple découverte d'un test HPV positif, quand bien même il s'agirait d'un HPV de type 16. Seul le diagnostic d'une lésion CIN 2+ prouvée histologiquement doit faire indiquer un traitement.

MOTS-CLÉS : papillomavirus humain, test HPV, dépistage, cancer du col de l'utérus, néoplasie intraépithéliale cervicale, frottis cervico-utérin.

I. - INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui présente toutes les caractéristiques permettant la mise en place d'un dépistage de masse. C'est une maladie fréquente avec une mortalité élevée, dont l'histoire naturelle est longue et qui est précédée de lésions histologiques pré-cancéreuses - les néoplasies intraépithéliales cervicales (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) - pour lesquelles il existe un traitement efficace : la conisation. Enfin, il existe un test de dépistage efficace, peu coûteux et facilement acceptable : le frottis cervico-utérin (FCU). En France, comme dans la plupart des pays développés, le dépistage reposant sur la réalisation d'un FCU répété tous les trois ans de 25 à 65 ans, a permis une réduction importante de l'incidence des cancers infiltrants (1, 2). Alors que parmi les cancers de la femme, le cancer du col est, par ordre de fréquence, en deuxième position dans le monde, il n'est qu'en dixième position en France, avec une incidence de moins de 3 000 cas et de moins de 1 000 décès chaque année (Illustration 1) (3).

Identifiés dans la quasi-totalité des cancers infiltrants du col de l'utérus (4, 5), les Papillomavirus humains (*human papillomavirus*, HPV) sont aujourd'hui reconnus comme étant le principal facteur de risque de survenue d'un cancer du col de l'utérus (6, 7). Pour cette raison, le test HPV a été envisagé comme le moyen d'optimiser le dépistage primaire des lésions précancéreuses du col de l'utérus, voire de supplanter le FCU. Utilisé en complément du FCU, le test HPV serait plus sensible, et permettrait de limiter la fréquence des tests de dépistage tout en évitant l'écueil des frottis insatisfaisants par manque de matériel cellulaire. Pourtant à ce jour, en France, le test HPV n'est toujours pas reconnu comme un outil applicable au dépistage et à la prévention du cancer du col de l'utérus. Il est possible que l'arrivée de la vaccination anti-HPV depuis 2007 impose une modification de cette situation. Mais à ce jour, le test HPV n'est indiqué

¹ Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Cedex 20, Marseille.

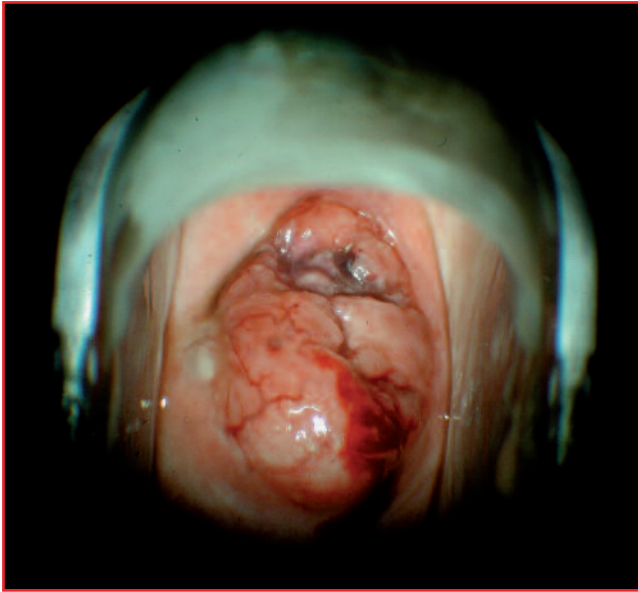


Illustration 1 - Cancer infiltrant du col de l'utérus. Ce cancer se présente classiquement sous la forme d'une tumeur cervicale ulcéro-bourgeonnante et saignant au contact (métrorragies post-coïtales).

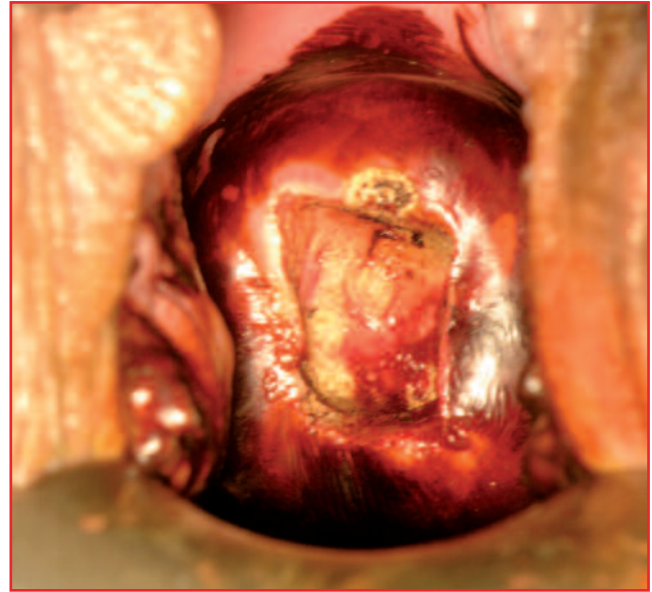


Illustration 2 - Aspect du col immédiatement après une conisation à l'anse diathermique pour le traitement d'une CIN 3.

que dans deux situations cliniques précises : la prise en charge des patientes ayant un FCU de signification indéterminée (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASCUS) et le suivi post-thérapeutique des patientes ayant un FCU CIN 2/3. Cet article détaille les possibilités offertes par l'utilisation du test HPV ainsi que ses limites, afin d'offrir aux cliniciens les clés nécessaires à la bonne utilisation de ce test en pratique médicale courante.

II. - VIROLOGIE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les HPV sont des virus à ADN de la famille de *Papillomaviridae* dont le génome est une molécule d'ADN bicaténaire circulaire de petite taille (7 900 paires de bases) qui code en particulier pour deux oncoprotéines virales : E6 et E7 (8). Le génome de l'HPV peut s'intégrer au génome de la cellule humaine infectée. L'ADN viral est alors classiquement interrompu au niveau du gène E2, permettant la surexpression des oncoprotéines E6 et E7, qui sont invariablement exprimées dans les cellules de cancer du col HPV positives (9). La transmission se fait principalement par contact interhumain direct cutanéomuqueux (10). À ce jour, plus d'une centaine de types d'HPV ont été répertoriés (11), dont une quarantaine pouvant infecter la sphère génitale. Parmi ces derniers, 15 types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont considérés comme étant à haut risque oncogène (HR-HPV) (12) et comme le principal facteur de risque de CIN 2/3 (13, 14) et de cancer du col utérin (4, 15). À l'inverse, les HPV de types 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et CP6108 sont considérés comme étant à bas risque oncogène (BR-HPV) et sont responsables des lésions condylo-mateuses.

En France, comme dans le reste du monde, on retrouve la présence d'HPV dans la quasi-totalité des cancers invasifs

du col de l'utérus (5) et des CIN 2/3 (16). Chez les patientes ayant un cancer invasif du col de l'utérus, l'HPV 16 est le génotype le plus fréquemment identifié avec une prévalence de 73 %, suivi des HPV 18 (19 %), 31 (7 %) et 33 (4 %) (5). Les génotypes d'HPV identifiés chez les patientes ayant un CIN 2/3 sont les HPV 16 (62 %), suivis des HPV 31 (15 %), 33 (12 %), 52 (9 %), 51 (8 %), 58 (7 %), 35 et 18 (4 %) (16). Pour les condylomes acuminés externes, les HPV 6 (68 %) et les HPV 11 (16 %) sont les génotypes les plus fréquents (17). Les infections multiples sont fréquentes (5, 16-18). Enfin, il faut savoir que l'infection à HR-HPV n'est pas exclusivement un facteur de risque de cancer du col de l'utérus. Il peut aussi être responsable d'autres cancers génitaux de la femme : cancer du vagin ou de la vulve. Il est aussi un facteur de risque connu de cancer de l'anus et de la sphère ORL.

III. - HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION À HPV

La connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à HPV est fondamentale à la compréhension et à la bonne utilisation du test HPV en pratique clinique. Avant toute chose, il faut comprendre le paradoxe entre le fait que l'infection à HPV soit le principal facteur de risque de cancer du col, et d'autre part, qu'il s'agisse d'une infection extrêmement banale, quasiment inévitable à partir du moment où une femme débute sa vie sexuelle et le plus souvent sans conséquence clinique. Ainsi, l'infection à HPV est extrêmement fréquente, banale, survenant avec le début de l'activité sexuelle et le plus souvent transitoire. Chez les femmes n'ayant eu qu'un seul partenaire sexuel masculin, on estime que le taux d'incidence cumulée à 1 an d'infection initiale à HPV est de 28 % et monte à près de 50 % après 3 ans (19). De manière plus générale, on estime que

le taux d'incidence cumulée des infections à HPV à 25 ans est de l'ordre de 80 % (20). Si l'utilisation de préservatifs permet de diminuer le risque d'infection à HPV, cette protection reste malheureusement incomplète (20). Ce qui est important, c'est qu'après s'être contaminée, la majorité des femmes va faire sa clairance virale en 8 à 10 mois et ne développera jamais de lésion cervicale (Figure 1) (21-23). L'infection à HPV va persister uniquement chez une minorité d'entre elles (23-25) et, plus que la simple infection à HPV, c'est principalement la persistance de l'infection à HR-HPV qui exposera la patiente au risque de CIN 2/3 et de cancer du col de l'utérus (26). Tout ceci se traduit par une prévalence élevée de l'infection à HPV dans la population féminine ; celle-ci est maximale avant 30 ans (près de 30 % des femmes infectées) et décroît ensuite avec l'âge (27). Ceci est important pour comprendre pourquoi le test HPV est d'autant plus intéressant qu'il est pratiqué après 30 ans, car on minimise le risque de diagnostiquer une infection transitoire sans conséquence, ni réelle signification clinique.

Parce qu'elles sont directement reliées entre elles, l'histoire naturelle de l'infection à HPV permet de mieux comprendre l'histoire naturelle des lésions cervicales et du cancer du col de l'utérus. Il faut bien comprendre que cette histoire naturelle est longue et s'étale sur plus d'une dizaine d'années, ce qui laisse le temps à la mise en place d'un dépistage. La première manifestation clinique potentielle d'une infection à HPV sera la survenue de condylomes acuminés, qui apparaissent rapidement après une infection à BR-HPV (Figure 2). Les CIN surviennent beaucoup plus tard, avec un pic d'incidence à 30 ans, après que l'infection à HR-HPV ait eu le temps de persister et d'induire un processus dysplasique. Mais la survenue d'une CIN n'est finalement que le témoignage d'une infection qui conserve son potentiel de clairance virale et donc de régression spontanée. Ainsi, les CIN1 régressent spontanément dans plus de 60 % des cas en deux ans et ne justifient donc pas d'un traitement immédiat (Figure 1) (28-30). Dans certains cas, elles peuvent persister et beaucoup plus rarement progresser vers une CIN 2/3. Parce que les CIN 2/3 ont un potentiel de régression spontanée plus faible et exposent

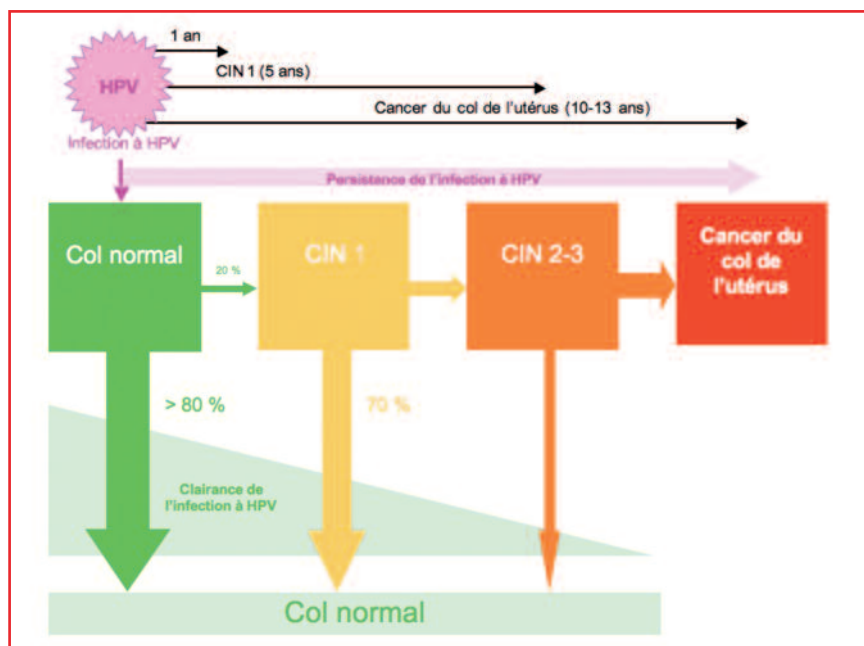


Fig. 1 - Schéma de l'histoire naturelle de l'infection à HPV. Si l'infection à HPV est fréquente, elle est le plus souvent transitoire et sans conséquence clinique. Elle peut parfois persister et conduire au développement d'une CIN et d'un cancer du col de l'utérus. Si la CIN 1 régresse le plus souvent, la CIN 3 est une authentique lésion précancéreuse qui impose un geste thérapeutique pour éviter le risque de progression vers un cancer.

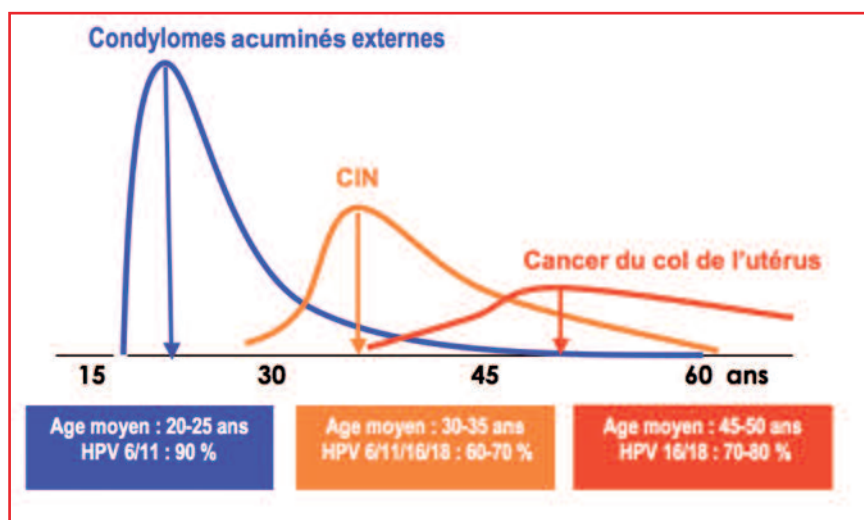


Fig. 2 - Schéma des différentes manifestations cliniques de l'infection à HPV au cours du temps. Si les condylomes acuminés sont la manifestation la plus précoce d'une infection à HPV, les CIN apparaissent plusieurs années après le début d'une infection persistante. Enfin, la persistance d'une CIN 2-3 peut aboutir au développement d'un authentique cancer infiltrant.

les patientes au risque de progression vers un cancer infiltrant, le diagnostic d'une CIN 2/3 du col de l'utérus impose son traitement, classiquement par conisation (Illustration 2). En fait, seule la CIN 2/3 doit être considérée comme une authentique lésion précancéreuse exposant la patiente au risque de développer un cancer infiltrant (Figure 1). C'est elle que le dépistage cherche à diagnostiquer pour permettre son traitement.

Enfin, la connaissance de cette histoire naturelle permet de comprendre pourquoi le dépistage par FCU ne doit pas être débuté avant 25 ans. Car si l'infection à HPV

est extrêmement fréquente chez la jeune femme, transitoire et sans conséquence clinique, elle peut par contre se manifester par des anomalies au FCU exposant au risque de traitement inutile et dangereux pour l'avenir obstétrical de ces femmes. Ainsi, le dépistage par FCU ne doit pas être débuté avant 25 ans, car à cet âge, les anomalies du FCU sont plus fréquentes, avec un taux de faux positif beaucoup plus élevé alors que les lésions de type CIN 2/3 sont encore rares et d'évolution lente (1, 31).

IV. - UTILISATION DU TEST HPV EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE

En France, l'utilisation des tests moléculaires recherchant la présence de l'ADN des HPV est maintenant rentrée dans la pratique médicale courante, mais seulement pour deux indications extrêmement précises. Il faut bien comprendre que le principal intérêt du test HPV est son excellente valeur prédictive négative (VPN) : un test HPV négatif permet donc d'éliminer avec quasi-certitude l'existence d'une lésion cervicale. Sa valeur prédictive positive (VPP) est par contre beaucoup plus médiocre et la signification d'un test HPV positif beaucoup moins évidente.

Le test HPV est donc recommandé et remboursé par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) pour la prise en charge des FCU équivoques (ASCUS), en alternative à la réalisation immédiate d'une colposcopie ou à la répétition à 6 mois du FCU (32). La prise en charge des ces patientes est délicate, car si le FCU ASCUS n'est pas à proprement parler un FCU anormal mais plutôt un FCU pour lequel le cytologiste n'a pas réussi à se prononcer, il existe néanmoins une authentique lésion cervicale dans moins de 20 % des cas. Si pour ces patientes une colposcopie est le plus souvent inutile et stressante, le test HPV permet de sélectionner les patientes pour lesquelles une colposcopie est effectivement justifiée (33-35). Son excellente VPN permet dans ce cas d'éliminer la présence d'une lésion cervicale, d'éviter une colposcopie inutile, de rassurer la patiente et de lui faire reprendre un suivi normal avec la réalisation d'un FCU de contrôle trois ans plus tard. Idéalement, dans le cas où le FCU a été réalisé en phase liquide, le test HPV peut être réalisé directement sur le liquide restant du flacon, évitant à la patiente de devoir réaliser un nouveau prélèvement et permettant de lui rendre directement le résultat global du FCU et du test HPV, sans le stress du résultat du FCU ASCUS.

La seconde indication du test HPV est le suivi des patientes ayant été traitées pour une CIN 2/3 (36). Dans cette indication, les données actuelles montrent que le test HPV est plus performant que le FCU pour dépister une lésion résiduelle ou une récurrence (34, 35, 37). Réalisé conjointement avec un FCU 3 à 6 mois après le traitement, un test HPV négatif permet de valider le succès du traitement et l'absence de lésion résiduelle ou de récurrence précoce. Il sera renouvelé un an plus tard pour permettre la reprise du suivi par FCU uniquement. Seule la constatation d'un FCU anormal et/ou d'un test HPV positif dans ce contexte indique la réalisation d'une colposcopie qui

n'est alors plus nécessaire dans tous les autres cas. Mais si l'utilisation du test HPV est reconnue dans cette indication par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens, il ne s'agit pas d'une recommandation officielle et le test HPV n'est pas pris en charge par la CPAM dans cette indication.

À ce jour, en dehors de ces deux indications, la pratique du test HPV n'est pas recommandée pour le dépistage du cancer du col de l'utérus (1). Nous disposons pourtant actuellement de preuves suffisantes pour considérer le test HPV comme une méthode efficace pour le dépistage des précurseurs du cancer du col et pouvant potentiellement permettre d'en réduire la mortalité (33, 38-40). Utilisé de la sorte, le test HPV a fait la preuve d'une meilleure sensibilité que celle de la cytologie, mais d'une spécificité inférieure (35, 39, 41). Qu'il soit utilisé seul ou couplé à la cytologie, les hautes performances du test HPV en font un outil de dépistage redoutable permettant de dépister mieux et plus rapidement. À terme, de telles performances permettraient d'envisager de rallonger l'intervalle de temps entre deux tests de dépistage, limitant ainsi les surcoûts engendrés (42). Néanmoins, il faut bien reconnaître qu'en France, l'absence d'organisation du dépistage et de l'application de référentiels de soins précis rend extrêmement difficile l'utilisation du test HPV en pratique courante pour le dépistage du cancer du col. Toutes les études ayant montré la supériorité du test HPV pour le dépistage du cancer du col ont été réalisées par des équipes médicales expertes appliquant des protocoles de prise en charge des patientes extrêmement précis et, pour le moment, il est encore très difficile d'extrapoler ces résultats à la pratique médicale française.

V. - UTILISATION DU GÉNOTYPAGE

Paradoxalement, alors qu'aucune recommandation officielle ne justifie leur utilisation, les tests de génotypage sont aujourd'hui couramment réalisés par les laboratoires. De plus, il n'existe aucune recommandation concernant la prise en charge des patientes chez lesquelles a été mise en évidence une infection à HPV 16 et/ou 18. Avec l'arrivée de ces tests, le médecin se retrouve actuellement confronté à des résultats auxquels il n'est pas toujours préparé. En particulier, la détection d'un HPV 16, et ce malgré l'absence de lésion cervicale identifiée, est une source de stress indéniable pour les patientes – mais aussi les médecins – et risque d'entraîner des gestes thérapeutiques injustifiés exposant les patientes aux complications obstétricales et néonatales qui en découlent (43, 44). L'utilisation d'un test de génotypage de l'HPV 16, en plus de la simple identification de la présence d'un HR-HPV, pourrait être justifiée par le fait que l'HPV 16 n'est pas un HR-HPV comme les autres. Il est effectivement le type d'HR-HPV le plus fréquemment observé en cas de CIN 2/3 ou de cancer du col de l'utérus. L'HPV 16 se différencie des autres types d'HR-HPV par un risque plus important que l'infection persiste au cours du temps et entraîne l'apparition d'une CIN (45). Ainsi, la probabilité de per-

sistance à 8-16 mois d'une infection à HPV est significativement plus importante pour les HPV 16, mais aussi pour les types d'HPV qui sont phylogénétiquement proches comme les types 31, 33, 35, 52, 58 et 67 (46). L'étude de Khan *et al.* est une de celles qui illustre le mieux l'agressivité des HR-HPV de types 16 et 18 (47). Dans cette étude, l'incidence cumulée de CIN 3+ à 10 ans a été estimée à 17,2 % (IC à 95 % : 11,5-22,9) pour les patientes HPV 16 positives et à 13,6 % (IC à 95 % : 3,6-23,7) pour les patientes HPV 18 positives (47). En comparaison, ce taux était de 3 % (IC à 95 % : 1,9-4,2) pour les patientes ayant une infection à HR-HPV d'un type différent de l'HPV 16 et de l'HPV 18, et de 0,8 % (IC à 95 % : 0,6-1,1) pour les patientes ayant un test HR-HPV négatif (47).

L'HPV 16 se différencie donc des autres types d'HR-HPV par un risque plus important d'infection persistante et d'apparition d'une CIN. Mais s'il est significativement augmenté, ce risque n'est pas suffisant pour faire décider une quelconque attitude thérapeutique, mais incite simplement à renforcer la surveillance. En fait, le principal intérêt de la pratique d'un test de génotypage est la prise en charge des patientes ayant un test HPV positif et dont le FCU est normal, situation qui, en France, si les recommandations sont correctement appliquées, ne devrait pas se rencontrer. Dans ce cas précis, la mise en évidence d'un HPV 16 imposerait la réalisation immédiate d'une colposcopie alors que les autres patientes, moins à risque, pourraient simplement refaire un FCU et un test HPV de contrôle 12 mois plus tard. En cas de colposcopie normale, parce que la présence d'un HPV 16 est associée à un risque plus important de voir apparaître secondairement une CIN 2+, ces patientes devront bénéficier d'un suivi rapproché. En aucun cas, la décision de réaliser une résection à l'anse ne doit être prise sur la simple découverte d'un HR-HPV, quand bien même il s'agirait d'un HPV 16. Finalement, seul le diagnostic d'une CIN 2+ prouvée histologiquement doit faire indiquer un traitement.

VI. - INTRODUCTION DU TEST HPV DANS LES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Même si aucun pays ne recommande l'utilisation du test HPV comme test de référence pour le dépistage du cancer du col de l'utérus, la pratique du test HPV combinée à celle du FCU de dépistage chez les femmes de plus de 30 ans est maintenant admise aux États-Unis (48, 49). Associé au FCU, non seulement le test HPV augmente la sensibilité et la VPN du dépistage, mais il offre également une sécurité permettant l'allongement de l'intervalle entre deux tests de dépistage permettant de contrôler les coûts engendrés (50, 51). La principale limite de l'utilisation de ce dépistage combiné est la prise en charge des patientes ayant un test HPV positif et dont le FCU est normal. Dans ce cas précis, comme énoncé précédemment, la connaissance de la haute oncogénicité des génotypes 16 et 18 incite à recommander la pratique d'un test de géno-

typage et à adapter la prise en charge en fonction de la présence ou non d'un HPV de type 16 et/ou 18 (50). Dans ce cas, si la colposcopie est nécessaire d'emblée chez les femmes HPV 16 et/ou 18 positives, la simple répétition du FCU et du test HPV 12 mois plus tard est recommandée chez toutes les autres.

Quoi qu'il en soit, en aucun cas, la décision de réaliser une conisation ne sera basée sur la simple découverte d'un HR-HPV, quand bien même il s'agirait d'un type 16 ou 18. Même si ces patientes ont un risque beaucoup plus élevé que les autres de développer une CIN 2+, ce risque ne permet pas d'indiquer un traitement. Dans tous les cas, seul le résultat de la colposcopie et d'une éventuelle biopsie cervicale mettant en évidence une CIN 2+ fera ou non indiquer la réalisation d'un geste thérapeutique. Ici, le seul objectif de la pratique d'un test de génotypage est de cibler au mieux les indications de colposcopie afin d'en optimiser la rentabilité et de minimiser les dépenses engendrées.

VII. - CE QUE LA VACCINATION VA CHANGER

La vaccination anti-HPV diminue de façon très significative le risque pour une femme de développer un cancer du col de l'utérus. Toutefois, un risque résiduel de cancer et de lésions précancéreuses persiste après prophylaxie vaccinale, ce qui justifie pleinement la poursuite du dépistage chez les femmes vaccinées. La question des modalités de cette surveillance fait l'objet d'une réflexion par de nombreux experts et est d'autant plus nécessaire que la population de rattrapage qui concerne les jeunes femmes jusqu'à 23 ans arrive actuellement dans la population cible du dépistage des recommandations actuelles. Enfin, l'arrivée des vaccins HPV nous oblige à réfléchir au dépistage au sens large, pour l'organiser et l'optimiser afin qu'il bénéficie à l'ensemble des femmes concernées, qu'elles soient vaccinées ou non, et non pas à peine à plus de la moitié d'entre elles comme c'est le cas actuellement. Pour finir, ceci dépend directement du niveau de couverture vaccinale atteint. Celui-ci reste, en France, nettement insuffisant avec un taux de couverture vaccinale globale estimé à moins de 40 %. À ceci s'ajoute le fait que près d'un tiers des jeunes femmes vaccinées n'auraient pas reçu les trois injections préconisées. L'insuffisance de couverture vaccinale observée met en péril l'objectif fixé lors de la mise en place de cette vaccination en France. Si cette situation persiste, la vaccination ne changera probablement rien dans notre pratique future.

VIII. - CONCLUSION

Le test HPV est un outil puissant et performant dont le principal intérêt est son excellente VPN. Son utilisation en pratique courante est néanmoins délicate, car du fait du caractère extrêmement fréquent et banal de l'infection à HPV, en particulier chez les femmes jeunes, sa VPP est mauvaise. Il est indispensable que les cliniciens connais-

sent, d'une part, les recommandations officielles de l'utilisation du test HPV, mais aussi l'histoire naturelle de cette infection, pour pouvoir prendre en charge les patientes de manière optimale en les rassurant, les informant et, surtout, en leur proposant une prise en charge adaptée. S'il pourrait être un outil de dépistage très efficace, supérieur au FCU, ce ne serait que dans le plus strict respect de recommandations précises qui, à ce jour, n'existent toujours pas en France.

Déclaration de conflits d'intérêts :

Je déclare avoir eu des activités de conseil et avoir été invité en qualité d'intervenant ou en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par les laboratoires Sanofi Pasteur, MSD, et Glaxo Smith Kline.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) HAS. Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS. 2010.
- (2) Martin-Hirsch P, Rash B, Martin A, Standaert B. Management of women with abnormal cervical cytology: treatment patterns and associated costs in England and Wales. *Br J Obstet Gynaecol* 2007 ; **114** (4) : 408-15.
- (3) Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008 ; **56** (3) : 159-75.
- (4) 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** (1) : 12-9.
- (5) Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, *et al.* Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2007 ; **122** (2) : 428-32.
- (6) zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009 ; **384** (2) : 260-5.
- (7) zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Rev* 2002 ; **2** (5) : 342-50.
- (8) Mougin C, Pretet JL. Structure et classification des papillomavirus. In: Aubin F, Pretet JL, Mougin C, editors. Papillomavirus humains : Biologie et pathologie tumorale. Paris : *Lavoisier* ; 2003 : 15-9.
- (9) Yugawa T, Kiyono T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009 ; **19** (2) : 97-113.
- (10) Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006 ; **24** Suppl 3 : S3/S2-61.
- (11) Segondy M. Classification des papillomavirus. *Revue francophone des laboratoires* 2008 ; **38** (405) : 23-5.
- (12) 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 Engl J Med* 2003 ; **348** (6) : 518-27.
- (13) Kjaer SK, van den Brule AJ, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman ME, *et al.* Human papillomavirus-the most significant risk determinant of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1996 ; **65** (5) : 601-6.
- (14) Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, *et al.* Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; **85** (12) : 958-64.
- (15) Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, *et al.* The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992 ; **52** (5) : 743-9.
- (16) Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2007 ; **122** (2) : 424-7.
- (17) Aubin F, Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDITH IV). *Clin Infect Dis* 2008 ; **47** (5) : 610-5.
- (18) Pretet JL, Jacquard AC, Saunier M, Clavel C, Dachez R, Gondry J, *et al.* Human papillomavirus genotype distribution in low-grade squamous intraepithelial lesions in France and comparison with CIN2/3 and invasive cervical cancer: the EDITH III study. *Gynecol Oncol* 2008 ; **110** (2) : 179-84.
- (19) Winer RL, Feng Q, Hughes JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008 ; **197** (2) : 279-82.
- (20) 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** (25) : 2645-54.
- (21) Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillat JP, *et al.* Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003 ; **106** (3) : 396-403.
- (22) Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, *et al.* Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001 ; **357** (9271) : 1831-6.
- (23) Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998 ; **338** (7) : 423-8.
- (24) Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, *et al.* Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999 ; **180** (5) : 1415-23.
- (25) Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002 ; **89** (2) : 183-90.
- (26) Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, *et al.* Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001 ; **286** (24) : 3106-14.
- (27) Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997 ; **102** (5A) : 3-8.
- (28) Leveque J, Bergeron C, Boulanger JC. [Prevention of cervical cancer. Method and organization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008 ; **37** Suppl 1 : S112-3.
- (29) CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : Prévention du cancer du col de l'utérus. Mises à jour en Gynécologie Médicale. Paris : *Vigot* ; 2007 : 527-41.
- (30) Rouzier R. [Management of CIN1]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008 ; **37** Suppl 1 : S114-20.
- (31) Wise J. Age for starting cervical cancer screening in England will not be lowered. *BMJ* 2009 ; **338** : b2583.
- (32) ANAES. Évaluation de l'intérêt de la recherche des Papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. ANAES 2004.
- (33) Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; **96** (4) : 280-93.

- (34) Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005 ; **99** (3 Suppl 1) : S7-11.
- (35) Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006 ; **24** Suppl 3 : S78-89.
- (36) Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. [Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008 ; **37** Suppl 1 : S121-30.
- (37) Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004 ; **59** (7) : 543-53.
- (38) IARC. Cervic cancer screening. In: Press I, editor. *Handbooks of cancer prevention*. Lyon ; 2005.
- (39) Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 2007 ; **104** (1) : 232-46.
- (40) Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009 ; **360** (14) : 1385-94.
- (41) Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 ; **119** (5) : 1095-101.
- (42) Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 ; **370** (9601) : 1764-72.
- (43) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006 ; **367** (9509) : 489-98.
- (44) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008 ; **337** : a1284.
- (45) Carcopino X, Bolger N, Henry M, Mancini J, Boubli L, Olive D, et al. Evaluation of type-specific HPV persistence and high-risk HPV viral load quantitation in HPV positive women under 30 with normal cytology. *J Med Virol* 2011 ; **83** (4) : 637-43.
- (46) Ralston Howe E, Li Z, McGlennen RC, Hellerstedt WL, Downs LS, Jr. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; **200** (3) : 245 e1-7.
- (47) Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; **97** (14) : 1072-9.
- (48) Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; **197** (4) : 346-55.
- (49) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012 ; **137** (4) : 516-42.
- (50) Huh W, Einstein MH, Herzog TJ, Franco EL. What is the role of HPV typing in the United States now and in the next five years in a vaccinated population? *Gynecol Oncol* 2010 ; **117** (3) : 481-5.
- (51) Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008 ; **337** : a1754.