



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implications pour le dépistage et la vaccination

Prevalence of genotype-specific HPV infection among women in France: Implications for screening and vaccination

J. Monsonego^{a,*}, L. Zerat^b, K. Syrjänen^c, J.C. Zerat^b, J.S. Smith^d, P. Halfon^e

^a Institut du col, 174, rue de Courcelles, 75017 Paris, France

^b Laboratoire Lavergne, 75016 Paris, France

^c Department of Oncology & Radiotherapy, University Hospital, Turku, Finlande

^d Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, États-Unis

^e Alphabio-CDL, 13006 Marseille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 septembre 2012

Accepté le 23 octobre 2012

Disponible sur Internet le 3 mai 2013

Mots clés :

HPV
Vaccination HPV
Dépistage HPV
Cytologie
Histologie
Test HPV

RÉSUMÉ

Objectif. – Le but de cette étude est de déterminer la prévalence des virus du papillome humain (HPV) et la distribution des génotypes HPV en fonction de l'âge, de la cytologie et de l'histologie chez les femmes ayant eu un examen gynécologique de routine et l'impact sur les stratégies de prévention.

Patientes et méthodes. – Les prélèvements cytologiques ont été testés pour la présence de l'ADN, l'ARN et les génotypes d'HPV. Les femmes ayant une cytologie ASC-US+ et/ou un test HPV positif ont été évaluées en colposcopie. Chez les femmes ayant une colposcopie normale, deux biopsies ont été effectuées systématiquement sur la zone de transformation à six et 12 heures.

Résultats. – Au total, 515 (10,3 %) des 5002 femmes avaient moins de 25 ans et 4487 (89,7 %) 25 ans ou plus. La prévalence de l'HPV était de 10,1 % à 16,1 % suivant le test HPV utilisé. La prévalence de l'HPV était plus élevée que celle de la cytologie. La prévalence des HPV 16/18 était de 5,2 % et 2,7 %, respectivement, chez les femmes de moins de 25 ans et 25 ans ou plus. Plus de deux partenaires sexuels les 12 derniers mois est le facteur de risque le plus élevé pour l'exposition aux HPV (odds ratio [OR] supérieur à 3,60). Comparé aux autres types d'HPV, l'HPV 16 est l'indicateur de risque le plus élevé des CIN3+ (OR = 11,64 ; $p < 0,001$). Une large proportion (60,6 %) de CIN2+ étaient associées à des HPV de types 31, 33, 45 ou 58.

Discussion et conclusion. – Ces résultats indiquent que la plupart des jeunes femmes pourrait bénéficier de la vaccination prophylactique contre les HPV, mais confirme l'importance du dépistage et souligne la nécessité de développer des vaccins incluant le plus possible de types d'HPV.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – To assess human papillomavirus (HPV) prevalence and genotype distribution by age and cervical cytology/histology status among women undergoing routine gynecological examinations, and to discuss the possible impact on preventive strategies.

Patients and methods. – Liquid-based cytology (LBC) samples were tested for HPV DNA, mRNA, and HPV genotypes. Women with ASC-US+ and/or at least one positive HPV test were referred to colposcopy. Those with normal colposcopy results had biopsies taken at the 6 and 12 o'clock positions of the normal transformation zone.

Results. – Of the 5002 women, 515 (10.3 %) were less than 25 and 4487 (89.7 %) were 25 years old or more. Overall HPV prevalence was 10.1 % to 16.1 % depending on the assay. HPV prevalence increased with the cytological and histological severity of cervical lesions. Prevalence of HPV 16/18 was 5.2 % and 2.7 % in women less than 25 and 25 years old or more, respectively. HPV 16 was the type most strongly

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmonsonego@wanadoo.fr (J. Monsonego).

associated with a diagnosis of CIN3+ (odds ratio = 11.64 versus HPV 16 absent, $P < 0.001$). A high proportion of high-grade cervical lesions (60.6 % of genotyping assay-positive CIN2+) were associated with HPV types 31, 33, 45, 52, or 58.

Discussion et conclusion. – These data indicate that almost all young women could benefit from HPV prophylactic vaccination, but confirm the need for continued cervical screening and highlight the need for future vaccines to target a wider range of HPV types.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers les plus communs affectant les femmes [1]. Deux vaccins prophylactiques contre le virus du papillome humain (HPV) sont utilisés pour la prévention du cancer du col. Gardasil® (Sanofi Pasteur, Lyon, France) est un vaccin quadrivalent contre les génotypes d'HPV 16 et 18 et les génotypes non à risque 6 et 11. Cervarix® (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV 16 et 18. Huit types d'HPV à risque (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) sont responsables d'environ 90 % des cancers du col [2] ; à eux seuls, les HPV 16 et 18 sont responsables de 70 à 80 % des cas de cancer du col [3,4].

De nouveaux vaccins multivalents contre les HPV, permettant de protéger contre un éventail plus large de génotypes d'HPV (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 et 11), sont en train d'être évalués. Depuis 2007 en France, la vaccination contre les HPV est recommandée pour les adolescentes de 14 ans, ainsi qu'un rattrapage chez les jeunes femmes de 15 à 23 ans (avant les rapports sexuels ou celles ayant des rapports depuis moins d'un an) [5]. De nouvelles recommandations appellent à une vaccination à privilégier de 11 à 14 et un rattrapage jusqu'à 20 ans (www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302)

Évaluer la prévalence des génotypes d'HPV permet de déterminer le bénéfice des programmes de vaccination. Dans l'étude présente, nous avons évalué la prévalence et la distribution des HPV au moyen de trois tests HPV différents chez des femmes ayant eu un examen gynécologique de routine à Paris et région parisienne ; l'analyse a été faite en fonction de l'âge et des résultats cytologiques et histologiques. Cette étude devait permettre d'aider les décisions de santé publique concernant le dépistage et la vaccination HPV contre le cancer du col. Cette étude a été rapportée dans une publication récente [6].

2. Patientes et méthodes

2.1. Patientes

Cette étude a enrôlé des femmes de 20 à 65 ans en visite dans 17 cabinets de gynécologie à Paris et région parisienne pour un examen gynécologique de routine (entre avril 2008 et février 2009) [6]. Aucune n'avait reçu de vaccination HPV. Les femmes ayant une hystérectomie, une cytologie cervicale anormale dans les six mois précédents ou enceintes ont été exclues. L'étude a été approuvée par un comité d'éthique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris).

2.2. Procédures

Un frottis cervical a été effectué chez toutes les patientes. La méthode de frottis en milieu liquide (ThinPrep ; Hologic Inc., Bedford, Massachusetts, États-Unis) et l'analyse des prélèvements ont été décrits précédemment [6]. Le liquide résiduel du frottis a été exploité avec :

- un test cocktail détectant 13 types d'ADN HPV à risque (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) : Hybrid Capture® 2 (HC2, QIAGEN, Gaithersburg, Maryland, États-Unis) ;

- un test détectant l'ARN de 14 types d'HPV à risque (incluant le type 66) : APTIMA HPV (AHPV ; Gen-Probe Inc., San Diego, Californie, États-Unis) ;
- un test de génotypage utilisant la PCR : PapilloCheck (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Allemagne) qui identifie les mêmes types d'HPV que le test HC2 plus 12 types non à risque (6, 11, 40, 42, 43, 44/45, 53, 66, 70, 73, 82). Le test HC2 a été effectué au laboratoire Laverge (Paris) et les tests AHPV et génotypage par CDL Pharma (Marseille).

Les femmes ayant une cytologie anormale AS-CUS+ (*atypical squamous cells of undetermined significance* ou plus) et/ou un test HPV positif ou plus ont été orientées en coloscopie. Pour contrôler le biais de vérification, 14 % des femmes ayant une coloscopie et des tests HPV négatifs ont été orientées au hasard vers la coloscopie (groupe contrôle). Toutes les femmes ayant une coloscopie anormale ont été soumises à une biopsie ou plus dans chaque quadrant de la zone de transformation anormale. Les femmes ayant une coloscopie normale ont eu deux biopsies systématiques à 0 et 12 heures, comme décrit par ailleurs [6].

2.3. Statistiques

Les femmes ont été stratifiées par âge (moins de 25 ans et 25 ans ou plus). Moins de 25 ans est l'âge recommandé pour la vaccination HPV (incluant la vaccination de rattrapage) ; plus de 25 ans est l'âge recommandé pour le dépistage du cancer du col en France.

L'association entre les facteurs de risque et l'infection HPV a été analysée par régression logistique incluant l'âge (moins de 25 ans et 25 ans ou plus), les antécédents médicaux (pathologie cervicale normale/anormale), la consommation tabagique, l'âge des premiers rapports sexuels (\leq et $>$ 16 ans) et le nombre de partenaires sexuels au cours des derniers 12 mois. Les odds ratio [OR] et les intervalles de confiance (IC95 %) d'avoir une infection HPV ont été calculés pour chaque facteur de risque. L'association entre les types d'HPV et le risque de *cervical intra-epithelial neoplasia* 3 (CIN3+ ou lésions de plus haut grade : CIN3, adénocarcinome in situ, carcinome in situ ou cancer invasif) a été faite par régression logistique. Les facteurs qui étaient significatifs ont été retenus dans le modèle. Chaque type d'HPV a été considéré comme une variable séparée. Le risque de CIN3+ a été calculé en fonction de groupes d'HPV :

- un des huit HPV à risque (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ou 58) ;
- aucun des HPV à risque mais au moins un autre type d'HPV ;
- aucun des HPV à risque.

3. Résultats

3.1. Population

Au total, 5002 femmes (10,3 % avaient moins de 25 ans et 89,7 % avaient 25 ans ou plus) ont été incluses (Tableau 1). Les femmes de 25 ans ou plus avaient un nombre plus élevé de grossesses, des rapports sexuels plus tardifs et un nombre de partenaires sexuels

Tableau 1
Données démographiques des patientes.

	Toutes		Âge < 25 ans		Âge ≥ 25 ans	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nombre de cas	5002	(100,0)	515	(100,0)	4487	(100,0)
Âge (en années)						
< 25	515	(10,3)	515	(100,0)	–	–
25–34	1391	(27,8)	–	–	1391	(31,0)
35–44	1448	(28,9)	–	–	1448	(32,3)
45–54	1080	(21,6)	–	–	1080	(24,1)
≥ 55	568	(11,4)	–	–	568	(12,7)
Grossesses antérieures						
0	1783	(35,6)	463	(89,9)	1320	(29,4)
1–2	2365	(47,3)	45	(8,7)	2320	(51,7)
≥ 3	823	(16,5)	0	(0,0)	823	(18,3)
Non rapporté	31	(0,6)	7	(1,4)	24	(0,5)
Âge de début de l'activité sexuelle						
≤ 16 ans	460	(9,2)	95	(18,4)	365	(8,1)
> 16 ans	4460	(89,2)	418	(81,2)	4042	(90,1)
Non rapporté	82	(1,6)	2	(0,4)	80	(1,8)
Nombre de partenaires sexuels au cours des 12 derniers mois						
0	318	(6,4)	12	(2,3)	306	(6,8)
1	4195	(83,9)	396	(76,9)	3799	(84,7)
≥ 2	404	(8,1)	101	(19,6)	303	(6,8)
Non rapporté	85	(1,7)	6	(1,2)	79	(1,8)
Contraception orale ou substitution hormonale						
Oui	2701	(54,0)	426	(82,7)	2275	(50,7)
Non	2285	(45,7)	87	(16,9)	2198	(49,0)
Non rapporté	16	(0,3)	2	(0,4)	14	(0,3)
Tabac						
Fumeuse	1176	(23,5)	155	(30,1)	1021	(22,8)
Non-fumeuse	3798	(75,9)	358	(69,5)	3440	(76,7)
Non rapporté	28	(0,6)	2	(0,4)	26	(0,6)
Antécédents de pathologie cervicale						
Normale	4169	(83,3)	463	(89,9)	3706	(82,6)
CIN1 ^a	456	(9,1)	35	(6,8)	421	(9,4)
CIN2	129	(2,6)	12	(2,3)	117	(2,6)
CIN3 ^b	243	(4,9)	5	(1,0)	238	(5,3)
Adénocarcinome in situ	3	(0,1)	0	(0,0)	3	(0,1)
Cancer invasif du col	1	(< 0,1)	0	(0,0)	1	(< 0,1)
Non rapporté	1	(< 0,1)	0	(0,0)	1	(< 0,1)

Dans certains cas, le total des pourcentages ne donne pas 100 % parce que les valeurs dans chaque catégorie ont été arrondies. CIN : cervical intra-epithelial neoplasia.

^a Inclus deux cas de VaIN1 vaginale chez des femmes de ≥ 25 ans.

^b Inclus un cas de VaIN3 vaginale chez une femme de plus de 25 ans.

plus bas, une utilisation de contraceptifs oraux plus réduite et fumaient moins que les femmes de moins de 25 ans. La plupart des femmes (82,6–89,9 %) n'avait aucun antécédent de lésions cervicales (Tableau 1). Les femmes de moins de 25 ans avaient plus d'antécédents de CIN1–3 que celles de plus de 25 ans (17,3 % versus 10,1 %). Trois femmes de plus de 25 ans avaient un adénocarcinome in situ et une avait un cancer invasif.

3.2. Prévalence des types d'HPV

La prévalence avec l'HC2 était de 15,1 % avec le test HC2 (Tableau 2), 10,1 % avec le test ARN AHPV et 16,1 % par génotypage (Fig. 1). En fonction de l'âge, la prévalence était de 23,5 % et 22,2 %, respectivement, pour les femmes de moins de 25 ans, 25 à 34 ans et 8,8 % pour celles de 45 à 54 ans et 55 ans ou plus (Fig. 1). La prévalence de plusieurs types d'HPV était de 9,3 % chez les femmes de moins de 25 ans et 5,2 % chez celles de 25 ans ou plus. Moins de 1 % de femmes étaient infectées par plus de trois types d'HPV. La plupart des types d'HPV (incluant les types à risque) étaient plus prévalents chez les femmes de moins de 25 ans que chez les femmes plus âgées. Chez les femmes de moins de 25 ans, le type d'HPV le plus courant était le 42 (5,6 %), venait ensuite le 51 (4,9 %)

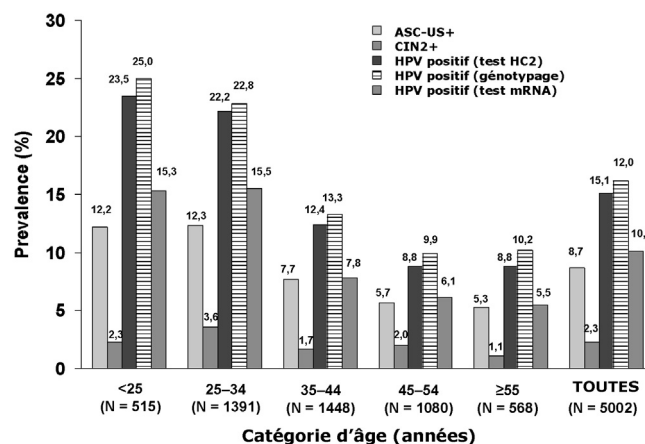


Fig. 1. Prévalence des frottis ASC-US+, des CIN2+ et de l'infection à HPV stratifiée par âge. Âge : 20 à 65 ans. L'infection à HPV par génotypes a été déterminée par le test Papillocheck. ASC-US+ : atypical squamous cells of undetermined significance ou supérieur ; CIN2+ : cervical intra-epithelial neoplasia of grade 2 ou supérieur ; HC2 : Hybrid Capture[®] 2. Test mRNA correspond au test AHPV (Aptima)

Tableau 2
Prévalence des types HPV (par génotypage^a) et de la positivité par HC2, stratifiée par groupe d'âge.

	Âge					
	Toutes		< 25 ans		≥ 25 ans	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nombre de femmes	5002	(100,0)	515	(100,0)	4487	(100,0)
Type HPV ^a						
HPV négatif	4000	(80,0)	368	(71,5)	3632	(80,9)
N'importe quel type HPV	804	(16,1)	129	(25,0)	675	(15,0)
1 type HPV	521	(10,4)	81	(15,7)	440	(9,8)
> 1 type HPV	283	(5,7)	48	(9,3)	235	(5,2)
> 3 types HPV	30	(0,6)	5	(1,0)	25	(0,6)
≥ 1 type non à risque ^b	266	(5,3)	53	(10,3)	213	(4,7)
≥ 1 type à risque ^c	648	(13,0)	102	(19,8)	546	(12,2)
≥ 1 des types HPV 16, 18, 6 ou 11 ^d	177	(3,5)	30	(5,8)	147	(3,3)
HPV 6 et/ou 11 ^d	33	(0,7)	5	(1,0)	28	(0,6)
HPV 16 et/ou 18 ^d	149	(3,0)	27	(5,2)	122	(2,7)
HPV 16 ou 18 seulement	80	(1,6)	13	(2,5)	67	(1,5)
HPV positif mais pas HPV 16	655	(13,1)	102	(19,8)	553	(12,3)
≥ 1 de type HPV 31, 33, 45, 52 ou 58 ^d	164	(3,3)	19	(3,7)	145	(3,2)
Pas de résultats par génotypage ^{a,e}	198	(4,0)	18	(3,5)	180	(4,0)
HC2-positif	755	(15,1)	121	(23,5)	634	(14,1)
Pas de résultats par HC2 ^e	53	(1,1)	3	(0,6)	50	(1,1)

HC2 : Hybrid Capture[®] 2.

^a Le génotypage de HPV a été effectué avec le test PapilloCheck.

^b Seul ou coinfecté avec des types à risque.

^c Seul ou coinfecté avec des types non à risque.

^d Seul ou coinfecté avec d'autres types.

^e Pas de résultats dû au manque de matériel ou au retrait du consentement par le sujet.

et le 16 (4,3 %) (Fig. 2). Chez les femmes de 25 ans ou plus, l'HPV 16 était le plus commun (2,3 %), venait ensuite le 51 (2,1 %) et les 42 et 53 (1,9 % chacun). La prévalence de l'infection avec 1 ou plusieurs types d'HPV 16, 18, 6 ou 11 était de 5,8 % et 3,3 %, respectivement, chez les femmes de moins de 25 ans et celles de 25 ans ou plus. La prévalence de l'infection avec un ou plusieurs types d'HPV 31, 33, 45, 52 ou 58 était de 3,7 % et 3,2 %, respectivement, chez les femmes de moins de 25 ans et celles de 25 ans ou plus (Tableau 2).

3.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à l'exposition aux HPV (par HC2) étaient : deux ou plusieurs partenaires sexuels récents (OR = 3,9 ;

$p < 0,001$), un antécédent d'anomalies cervicales (OR = 1,7), moins de 25 ans (OR = 1,6), consommer du tabac (OR = 1,4) ; les résultats par AHPV étaient similaires (Tableau 3).

3.4. Prévalence des types d'HPV en fonction de la cytologie

La prévalence la plus élevée est observée chez les femmes de moins de 35 ans (Fig. 1). En général, la prévalence de l'infection à HPV (par n'importe quel type) était d'autant plus élevée que le diagnostic cytologique était avancé (Tableau 4). La prévalence d'HPV par génotypage chez les femmes ayant une cytologie normale était plus élevée chez celles de moins de 25 ans (20,7 %) que chez celles de 25 ans ou plus (11,7 %) ; le taux de positifs était plus bas avec le test ARN AHPV comparé au test HC2. Chez les

Tableau 3
Facteurs de risque potentiels pour l'infection à HPV pour chaque test HPV (HC2, génotypage^a et AHPV^b).

Facteurs de risque	Test HC2 (n=4820)		Test de génotypage (n=4674)		Test AHPV (n=4832)	
	OR ^c	95 % IC	OR ^c	95 % IC	OR ^c	95 % IC
Âge						
< 25 vs ≥ 25 ans	1,58	(1,24 ; 2,00)	1,65	(1,31 ; 2,08)	1,44	(1,09 ; 1,90)
Antécédents médicaux (pathologie cervicale) ^d						
Pathologie anormale vs pas de pathologie anormale	1,74	(1,43 ; 2,12)	1,70	(1,40 ; 2,06)	1,40	(1,11 ; 1,77)
Consommation tabagique						
Fumeuse vs non-fumeuse	1,42	(1,19 ; 1,70)	1,35	(1,13 ; 1,61)	1,55	(1,26 ; 1,91)
Âge des débuts sexuels						
≤ 16 vs > 16 ans	0,90	(0,69 ; 1,18)	1,12	(0,87 ; 1,44)	0,91	(0,66 ; 1,24)
Nombre de partenaires sexuels dans les derniers 12 mois						
≥ 2 vs 0 ou 1	3,94	(3,13 ; 4,94)	3,60	(2,86 ; 4,52)	3,63	(2,82 ; 4,67)

Les femmes dont les résultats pour les facteurs de risque manquaient ont été exclues de cette analyse, de même que les femmes sans résultats de test HPV (dû à l'insuffisance de matériel, un test invalide ou le retrait de consentement). OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; HC2 : Hybrid Capture[®] 2.

^a Le génotypage de HPV a été effectué avec le test PapilloCheck.

^b Le test AHPV détecte l'ARN messager de HPV.

^c Les odds ratio ont été calculés par régression logistique incluant tous les termes.

^d Les antécédents médicaux sont basés sur les informations enregistrées dans le dossier médical ou rapportées spontanément par les femmes.

Tableau 4
Prévalence des types HPV (par génotypage^a) et positivité pour HPV basées sur les résultats des tests HC2 et AHPV^b stratifiés par groupe d'âge et la cytologie.

	Normale		ASC-US		LSIL		ASC-H		HSIL		AGC ^c											
	<25 ans		≥25 ans		<25 ans		≥25 ans		<25 ans		≥25 ans											
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)										
<i>Nombre de femmes</i>	405	(100,0)	3691	(100,0)	13	(100,0)	124	(100,0)	42	(100,0)	187	(100,0)	2	(100,0)	15	(100,0)	6	(100,0)	43	(100,0)	5	(100,0)
<i>Tous types HPV par génotypage</i>	84	(20,7)	433	(11,7)	3	(23,1)	29	(23,4)	27	(64,3)	121	(64,7)	2	(100,0)	5	(33,3)	6	(100,0)	36	(83,7)	4	(80,0)
> 1 type HPV	27	(6,7)	134	(3,6)	1	(7,7)	11	(8,9)	13	(31,0)	56	(29,9)	0	(0,0)	3	(20,0)	3	(50,0)	10	(23,3)	2	(40,0)
Tous types HPV non à risque ^d	34	(8,4)	139	(3,8)	1	(7,7)	8	(6,5)	14	(33,3)	45	(24,1)	1	(50,0)	3	(20,0)	0	(0,0)	5	(11,6)	0	(0,0)
Tous types HPV à risque ^d	66	(16,3)	337	(9,1)	3	(23,1)	25	(20,2)	21	(50,0)	102	(54,5)	1	(50,0)	5	(33,3)	6	(100,0)	36	(83,7)	4	(80,0)
≥ 1 HPV de type 16, 18, 6 ou 11 ^d	14	(3,5)	74	(2,0)	1	(7,7)	3	(2,4)	9	(21,4)	35	(18,7)	0	(0,0)	3	(20,0)	2	(33,3)	21	(48,8)	2	(40,0)
HPV 6 et/ou 11 ^d	1	(0,2)	12	(0,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(4,8)	12	(6,4)	0	(0,0)	1	(6,7)	0	(0,0)	1	(2,3)	0	(0,0)
HPV 16 et/ou 18 ^d	14	(3,5)	63	(1,7)	1	(7,7)	3	(2,4)	8	(19,0)	24	(12,8)	0	(0,0)	3	(20,0)	2	(33,3)	20	(46,5)	2	(40,0)
HPV 16 ou 18 seul	10	(2,5)	40	(1,1)	0	(0,0)	1	(0,8)	1	(2,4)	9	(4,8)	0	(0,0)	1	(6,7)	1	(16,7)	13	(30,2)	0	(0,0)
≥ 1 HPV de type 31, 33, 45, 52 ou 58 ^{d,e}	10	(2,5)	78	(2,1)	0	(0,0)	10	(8,1)	5	(11,9)	28	(15,0)	1	(50,0)	1	(6,7)	2	(33,3)	11	(25,6)	3	(60,0)
≥ 1 HPV de type 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 ou 58 ^d	24	(5,9)	144	(3,9)	1	(7,7)	13	(10,5)	11	(26,2)	56	(29,9)	1	(50,0)	3	(20,0)	4	(66,7)	30	(69,8)	3	(60,0)
≥ 1 HPV de type 16, 18, 6, 11 ^d et aucun HPV de type 31, 33, 45, 52, 58	14	(3,5)	66	(1,8)	1	(7,7)	3	(2,4)	6	(14,3)	28	(15,0)	0	(0,0)	2	(13,3)	2	(33,3)	19	(44,2)	0	(0,0)
≥ 1 HPV de type 31, 33, 45, 52, 58 ^d et aucun HPV de type 16, 18, 6, 11	10	(2,5)	70	(1,9)	0	(0,0)	10	(8,1)	2	(4,8)	21	(11,2)	1	(50,0)	0	(0,0)	2	(33,3)	9	(20,9)	1	(20,0)
HC2-positif ^f	77	(19,0)	385	(10,4)	4	(30,8)	32	(25,8)	25	(59,5)	119	(63,6)	1	(50,0)	7	(46,7)	6	(100,0)	41	(95,3)	4	(80,0)
AHPV-positif ^g	48	(11,9)	225	(6,1)	4	(30,8)	23	(18,5)	15	(35,7)	91	(48,7)	1	(50,0)	6	(40,0)	5	(83,3)	39	(90,7)	4	(80,0)

Au total, 4533 femmes ont eu une évaluation cytologique. Les pourcentages ont été calculés en utilisant pour dénominateur le nombre de femmes total dans la catégorie cytologique spécifiée. Au total, 469 femmes (47 âgées de < 25 ans ; 422 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats cytologiques car leurs échantillons étaient en dessous des normes de qualité. AGC : *atypical glandular cells of undetermined significance* ; ASC-H : *atypical squamous cells where HSIL cannot be excluded* ; ASC-US : *atypical squamous cells of undetermined significance* ; HC2 : Hybrid Capture[®] 2 ; HR : *high-risk* ; HSIL : *high-grade squamous intra-epithelial lesion* ; LR : *low-risk* ; LSIL : *low-grade squamous intra-epithelial lesion*.

^a Le génotypage de HPV a été effectué avec le test PapilloCheck.

^b Le test AHPV détecte l'ARN messager d'HPV.

^c Il n'y avait aucun cas de AGC chez les femmes de < 25 ans.

^d Seuls ou coinfectés avec d'autres types HPV.

^e Les HPV 31, 33, 45, 52 et 58 sont en train d'être testés pour le développement de nouveaux vaccins HPV multivalents, en plus des types HPV16 et 18.

^f Cinquante femmes (3 âgées de < 25 ans ; 47 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats par le test HC2.

^g Trente-trois femmes (3 âgées de < 25 ans ; 30 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats par le test AHPV.

Tableau 5
Prévalence des types HPV (par génotypage^a) et positivité pour HPV basées sur les tests HC2 et AHPV^b stratifiée par groupe d'âge et diagnostic histologique.

	Normal ^c		CIN1		CIN2		CIN3+ ^d									
	<25 ans		≥25 ans		<25 ans		≥25 ans									
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
Nombre de femmes	68	(100,0)	463	(100,0)	95	(100,0)	451	(100,0)	10	(100,0)	76	(100,0)	2	(100,0)	27	(100,0)
N'importe quel type HPV (par génotypage)	28	(41,2)	173	(37,4)	59	(62,1)	222	(49,2)	10	(100,0)	64	(84,2)	2	(100,0)	23	(85,2)
> 1 type HPV	8	(11,8)	51	(11,0)	26	(27,4)	91	(20,2)	6	(60,0)	27	(35,5)	1	(50,0)	7	(25,9)
Tous types HPV non à risque ^e	10	(14,7)	41	(8,9)	20	(21,1)	62	(13,7)	3	(30,0)	11	(14,5)	1	(50,0)	2	(7,4)
Tous types HPV à risque ^e	23	(33,8)	152	(32,8)	51	(53,7)	199	(44,1)	10	(100,0)	64	(84,2)	2	(100,0)	23	(85,2)
≥ 1 HPV de type 16, 18, 6 ou 11 ^e	4	(5,9)	35	(7,6)	16	(16,8)	49	(10,9)	3	(30,0)	23	(30,3)	0	(0,0)	15	(55,6)
HPV 6 et/ou 11 ^e	0	(0,0)	3	(0,6)	1	(1,1)	10	(2,2)	0	(0,0)	3	(3,9)	0	(0,0)	1	(3,7)
HPV 16 et/ou 18 ^e	4	(5,9)	32	(6,9)	16	(16,8)	40	(8,9)	3	(30,0)	21	(27,6)	0	(0,0)	15	(55,6)
HPV 16 ou 18 seulement	2	(2,9)	22	(4,8)	7	(7,4)	16	(3,5)	2	(20,0)	7	(9,2)	0	(0,0)	12	(44,4)
≥ 1 HPV de type 31, 33, 45, 52 ou 58 ^{e,f}	1	(1,5)	31	(6,7)	11	(11,6)	60	(13,3)	5	(50,0)	30	(39,5)	1	(50,0)	7	(25,9)
≥ 1 HPV de type 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ou 58 ^e	5	(7,4)	64	(13,8)	24	(25,3)	98	(21,7)	8	(80,0)	48	(63,2)	1	(50,0)	22	(81,5)
≥ 1 HPV de type 6, 11, 16, 18 ^e et aucun HPV de type 31, 33, 45, 52, 58	4	(5,9)	33	(7,1)	13	(13,7)	38	(8,4)	3	(30,0)	18	(23,7)	0	(0,0)	15	(55,6)
≥ 1 HPV de type 31, 33, 45, 52, 58 ^e et aucun HPV de type 6, 11, 16, 18	1	(1,5)	29	(6,3)	8	(8,4)	49	(10,9)	5	(50,0)	25	(32,9)	1	(50,0)	7	(25,9)
HC2-positif ^g	39	(57,4)	213	(46,0)	62	(65,3)	265	(58,8)	10	(100,0)	73	(96,1)	2	(100,0)	26	(96,3)
AHPV-positif ^h	22	(32,4)	127	(27,4)	39	(41,1)	162	(35,9)	10	(100,0)	69	(90,8)	2	(100,0)	26	(96,3)

Au total, 1192 femmes ont eu une évaluation histologique. Les pourcentages ont été calculés en utilisant pour dénominateur le nombre de femmes total dans la catégorie histologique spécifiée. Au total, 3688 femmes (324 âgées de < 25 ans ; 3364 âgées de ≥ 25 ans) ont été orientées en biopsie. En accord avec le protocole, les biopsies ont été prélevées si la cytologie ou le test HPV étaient positifs et dans un échantillon de 14 % de femmes (prises au hasard) ayant une cytologie et des tests HPV négatifs. Au total, 122 femmes (16 âgées de < 25 ans ; 106 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats en histologie dû au fait qu'elles n'ont pas continué le suivi, ont abandonné l'étude, ont retiré leur consentement ou que la biopsie a été faite par un laboratoire non agréé par le protocole. AIS : adénocarcinome in situ ; CIN : cervical intra-epithelial neoplasia ; HC2 : Hybrid Capture[®] 2.

^a Le génotypage de HPV a été effectué avec le test PapilloCheck.

^b Le test AHPV détecte l'ARN messager d'HPV.

^c Parmi les femmes ayant une cytologie anormale et orientées en colposcopie.

^d Comprend les cas de CIN3, AIS (2 femmes de plus de 25 ans) et cancer invasif du col (3 femmes de plus de 25 ans).

^e Seuls ou coïnfectés avec d'autres types HPV.

^f Les HPV à risque 31, 33, 45, 52 et 58 sont en train d'être testés pour le développement de nouveaux vaccins HPV multivalents, en plus des types HPV16 et 18.

^g Dix-sept femmes (2 âgées de < 25 ans ; 15 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats par le test HC2.

^h Six femmes (1 âgée de < 25 ans ; 5 âgées de ≥ 25 ans) n'avaient pas de résultats par le test AHPV.

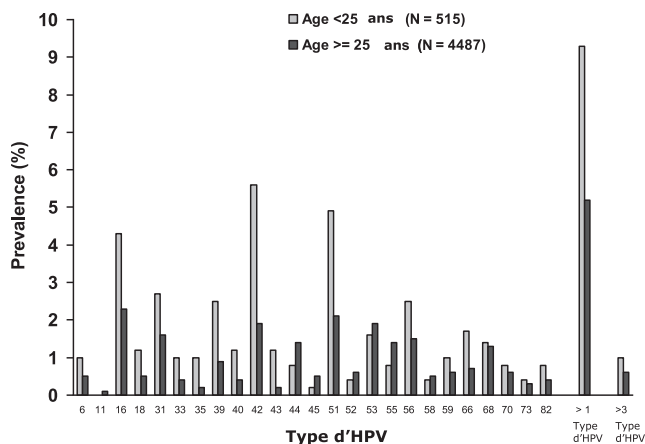


Fig. 2. Prévalence des types d'HPV stratifiée par âge. Le génotypage de HPV a été effectué avec le test Papillocheck (pour un ou plusieurs types d'HPV).

femmes de 25 ans ou plus, 15,0 % ayant un frottis *low-grade squamous intra-epithelial lesion* (LSIL) et 44,2 % de femmes ayant un frottis *high-grade squamous intra-epithelial lesion* (HSIL) avaient au moins un HPV de type 16/18/6/11 et aucun HPV de type 31/33/45/52/58 (Tableau 4).

3.5. Prévalence des types d'HPV en fonction de l'histologie

La prévalence de CIN2+ était plus élevée chez les femmes de 25 à 34 ans (3,6 %) (Fig. 1). L'âge médian des femmes ayant une CIN2+ était de 33 ans. Vingt-neuf femmes avaient une CIN3+ (Tableau 5).

Au total, 55,5 % (661/1192) des femmes avaient une CIN1–3+ ; 66,3 % (438/661) d'entre elles étaient HPV+ par HC2 (Tableau 6). Parmi les femmes ayant une histologie normale, 46,0 à 57,4 % étaient HPV+ par HC2. La prévalence de l'infection à HPV (par n'importe quel type) était d'autant plus élevée que le diagnostic d'histologie était de haut grade. La détection de l'HPV avec le test HC2 était de 96,1 à 100 % dans les cas de CIN2+. Des infections à plusieurs types d'HPV ont été détectées chez 58,3 % des femmes de moins de 25 ans ayant une CIN2+ et 33,0 % chez celles de 25 ans ou

plus, comparée à 11,8 et 11,0 %, respectivement, pour les femmes ayant une histologie normale (Tableau 5). Chez celles de moins de 25 ans, 13,7 % de cas de CIN1, 30,0 % de CIN2 et 0 % de CIN3+ comportaient au moins un HPV de type 16/18/6/11 et aucun HPV de type 31/33/45/52/58 et 8,4 % de CIN1, 50,0 % de CIN2 et 50,0 % de CIN3+ comportaient au moins un HPV de type 31/33/45/52/58 et aucun du type 16/18/6/11 (Tableau 5). Les types d'HPV observés dans les deux cas de CIN3+ étaient le HPV31 et les HPV39/42/51/66. Chez les femmes de 25 ans ou plus, 8,4 % des cas de CIN1, 23,7 % de CIN2 et 55,6 % de CIN3+ comportaient au moins un HPV de type 16/18/6/11 et aucun de type 31/33/45/52/58 et 10,9 % des cas de CIN1, 32,9 % des CIN2 et 25,9 % des CIN3+ comportaient au moins 1 HPV de type 31/33/45/52/58 et aucun de type 16/18/6/11 (Tableau 5). Les fumeuses avaient un risque plus élevé d'avoir une CIN3+ que les non-fumeuses et, après ajustement, le risque d'avoir une CIN3+ chez les femmes infectées par au moins un HPV de type 16/18/31/33/35/45/52/58 était 11 fois plus important que pour les femmes infectées par un autre type d'HPV (Tableau 6). L'HPV 16 était le type d'HPV le plus fortement associé à une CIN3+ (OR = 11,64 ; $p < 0,001$), suivi de HPV33 (OR = 6,96 ; $p = 0,014$).

4. Discussion

La prévalence de HPV dans cette population de femmes françaises dépistées au cours d'un examen gynécologique de routine à Paris est de 15 % avec le test HC2 et de 10 % avec AHPV. Cette valeur de 15 % est similaire à celle d'une autre étude faite en France [7], mais plus basse que celle rapportée ailleurs [8]. La prévalence de l'HPV augmente avec la sévérité de la cytologie et de l'histologie.

Les femmes de moins de 25 ans représentent celles ciblées par la vaccination prophylactique en France. Ce groupe a une prévalence HPV relativement élevée (23,5 % par HC2 et 15,3 % par AHPV), mais comparable à celle observée dans d'autres études [9–12].

Les types d'HPV à risque les plus fréquemment détectés chez les femmes de moins de 25 ans (HPV 16, 31 et 51) sont similaires de ceux observés chez des femmes de dix à 30 ans en Allemagne [10].

La prévalence de l'HPV est plus élevée chez les femmes de moins de 25 ans et diminue avec l'âge pour atteindre un plateau chez celles âgées de plus de 45 ans. Conformément à d'autres

Tableau 6
Risque de CIN3+ associé aux types HPV à risque (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58^a).

Type HPV à risque	Comparaison	Nombre ayant CIN3+ / total du groupe	OR ajusté ^b	95 % IC	Probabilité
Autres types à risque ^c	Autres types à risque (HPV 39, 45, 51, 56, 59 et 68) vs pas de types à risque	2/254 vs 1/622	4,95	(0,45 ; 54,89)	0,190
	Types à risque (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) vs autres types à risque	22/267 vs 2/254	10,89	(2,53 ; 46,86)	0,001
Type 16	16 vs non 16	13/107 vs 12/1036	11,64	(5,15 ; 26,32)	<0,001
Type 18	18 vs non 18	1/26 vs 24/1117	1,68	(0,22 ; 12,98)	0,620
Type 31	31 vs non 31	4/79 vs 21/1064	2,62	(0,88 ; 7,87)	0,085
Type 33	33 vs non 33	2/16 vs 23/1127	6,96	(1,48 ; 32,76)	0,014
Type 35	35 ^d vs non 35	0/14 vs 25/1129	2,47	(0,00 ; 15,60)	1,000
Type 45	45 vs non 45	1/21 vs 24/1122	2,18	(0,28 ; 17,00)	0,458
Type 52	52 vs non 52	1/26 vs 24/1117	1,47	(0,19 ; 11,47)	0,714
Type 58	58 vs non 58	1/20 vs 24/1123	2,26	(0,29 ; 17,72)	0,437

CIN3+ comprend CIN3, adénocarcinome in situ, carcinome in situ et cancer invasif du col. Les femmes sans résultats pour le type HPV, l'histologie ou la consommation tabagique ont été exclues de l'analyse. Le nombre total de femmes incluses est de 1143. CIN : cervical intra-epithelial neoplasia ; IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio.

^a Les types HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58 sont les huit types HPV les plus communs observés dans les lésions cervicales de haut grade et les cancers du col [12].

^b L'analyse par régression logistique a démontré que les fumeuses ont plus de chance d'avoir une CIN3+ que les non-fumeuses. Le groupe d'âge (< 25 ou ≥ 25 ans) n'avait pas d'effet significatif sur le résultat et n'a donc pas été retenu dans l'analyse finale. Les odds ratios ont été calculés par la régression logistique incluant la consommation tabagique et chaque type HPV.

^c Les « autres » types HPV à risque sont les HPV 39, 45, 51, 56, 59 et 68.

^d La méthode exacte d'analyse a été utilisée pour HPV35 en raison du petit nombre de cas.

études [11,13,14], nous n'avons pas observé de second pic de prévalence décrit par ailleurs [15,16].

Nous avons montré que les femmes ayant des antécédents de lésions cervicales ont un risque plus élevé d'infection à HPV, suggérant qu'elles sont plus vulnérables au développement futur de lésions causées par l'HPV. Ces femmes doivent être surveillées de façon plus attentive par le dépistage et pourraient virtuellement tirer un bénéfice individuel de la vaccination au cas où elles n'auraient pas été exposées aux virus du vaccin [17–19].

L'infection par les HPV 16/18 est plus fréquente chez les femmes de moins de 25 ans que chez celles plus âgées, ces données renforcent le rationnel des recommandations françaises à vacciner les adolescentes de 11 à 14 ans avec une vaccination de rattrapage jusqu'à 20 ans.

Une grande proportion de lésions cervicales de haut grade (CIN HG) sont associées à des types HPV non inclus dans le vaccin, comme le démontre une autre étude [14]. Cela indique qu'il est nécessaire de poursuivre le dépistage d'HPV chez les femmes vaccinées et que le test HPV peut être utile pour le dépistage initial.

La prévalence de CIN2+ est plus élevée chez les femmes de 25 à 34 ans, ce qui confirme l'importance d'un dépistage ciblé dans cette population. Parce que le test ADN HPV est plus sensible mais moins spécifique que la cytologie [20,21], il est recommandé d'utiliser le test HPV en première intention pour le dépistage et de trier par la cytologie les femmes ayant un test HPV à risque positif. AHPV et HC2 ont une excellente sensibilité pour le dépistage des CIN2+ et une spécificité similaire à la cytologie en milieu liquide [20]. AHPV ou HC2 sont donc utiles pour le dépistage initial chez les femmes de plus de 30 ans.

Chez les femmes de 30 ans ou plus ayant une cytologie normale, la présence d'HPV 16 ou 18 est un indicateur de risque de CIN2+ d'environ 10 %, de fait une coloscopie systématique est indiquée. La forte association entre HPV 16 et CIN3 [14] suggère que le génotypage HPV en première intention est une approche utile de dépistage chez les femmes de plus de 30 ans.

Sur la base de nos résultats, la vaccination HPV pourrait prévenir 2,4 % des cas d'AS-CUS, 12,8 % des LSIL, 20,0 % des ASC-H, 46,5 % des HSIL et 40,0 % des AGC chez les femmes de plus de 25 ans. Pour elles, la vaccination HPV pourrait prévenir 27,6 % des CIN2 et 55,6 % des CIN3+ associés aux HPV 16/18.

La protection croisée contre les HPV non inclus dans le vaccin contribue probablement à l'efficacité des vaccins HPV [22]. Parce que le degré de cette protection croisée sur le long terme est inconnu, il y a un sens à développer de nouveaux vaccins HPV multivalents ciblant un éventail plus large de types d'HPV à risque. Notre étude a montré que les types d'HPV non inclus dans les vaccins actuels causent une large proportion de CIN HG. De nouveaux vaccins ciblant les types HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 sont en cours de développement. L'absence de HPV 16 et 18 chez deux femmes de moins de 25 ans ayant une CIN3+ suggère qu'elles auraient pu bénéficier de vaccins ciblant plusieurs types d'HPV administrés avant le début des rapports sexuels. Nos résultats montrent que près d'un tiers des CIN HG pourrait être prévenus par des vaccins contre les types HPV 31, 33, 45, 52 et 58, en plus des types 16 et 18.

5. Conclusion

Voici les enseignements principaux tirés de cette étude :

- la prévalence de l'infection à HPV varie de 10 à 16 % selon le test HPV utilisé. Après 25 ans la prévalence de l'infection à HPV est de 10,4 % avec l'HC2, 11,7 % avec le test de génotypage et 6,1 % avec le test ARN APTIMA. Comparé à la cytologie anormale dont la prévalence est à de 5 % ces chiffres, ces données confortent celles de la littérature de l'usage du test HPV dans le dépistage primaire ;

- avant 25 ans, l'HPV 42 est le plus prévalent (5,5 %) suivi de l'HPV 51 (4,8 %) et de l'HPV 16 (4,2 %) et HPV 31 (3 %) ; ces résultats confortent les données de la littérature et les recommandations françaises du bénéfice attendu de la vaccination HPV chez les jeunes, ainsi qu'un rattrapage après les rapports sexuels avant 20 ans. L'infection avec plus de deux types viraux atteint 10 %. La part des infections à HPV avec les types autres que ceux du vaccin demeure significative et justifie de maintenir le dépistage après la vaccination ;
- après 25 ans, l'infection à HPV est moins prévalente mais l'incidence cumulée plus élevée qu'avant cet âge. L'HPV 16 est le plus fréquent (2,2 %) suivi de l'HPV 51 (2,1 %) et 42 (2 %). L'infection multiple est de 5 % ;
- en pratique clinique il est possible d'anticiper le risque. Trois indicateurs sont importants à retenir :
 - parmi les facteurs de risque d'exposition à l'HPV, un élément est dominant parmi tous les autres : plus de deux partenaires sexuels dans les 12 derniers mois augmente le risque par quatre comparé à un partenaire sexuel,
 - le facteur de risque de présenter une CIN3+ (même si le frottis est normal) est 11 fois plus important lorsqu'on est porteuse d'un HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 ou 58. Le type 16 à lui seul confère le risque le plus important (OR = 10), suivi du type 33 (OR = 6,26). Ces informations confortent l'idée de proposer une coloscopie systématique aux patientes ayant un frottis normal et un HPV 16 ou 33+,
 - le facteur de risque le plus important à développer un cancer du col est l'absence de dépistage depuis plus de cinq ans.

Nos résultats apportent une démonstration en faveur d'un bénéfice attendu d'un programme de vaccination HPV pour les adolescentes et jeunes femmes avant 20 ans et tel qu'il a été recommandé en France. Bien que le test HPV ne soit pas recommandé pour le dépistage en France, nos résultats soutiennent les données scientifiques prouvées dans d'autres pays d'un bénéfice supérieur de cette stratégie comparée à la cytologie pour toutes les femmes vaccinées ou non de 30 ans et au-delà.

Déclaration d'intérêts

J. Monsonogo a coordonné les essais cliniques en France pour Cervarix(R) (GSK) et Gardasil(R) (SPMSD) et l'étude FASE (Genoprobe).

Références

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
- [2] De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.
- [3] De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632–9.
- [4] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621–32.
- [5] Institut national du cancer. Le cancer du col de l'utérus en France. État des lieux en 2010; <http://www.ecancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/agents-infectieux/>.
- [6] Monsonogo J, Zerat L, Syrjänen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine* 2012;30:5215–21.
- [7] 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.
- [8] Pista A, de Oliveira CF, Cunha MJ, Paixao MT, Real O, CLEOPATRE Portugal Study Group. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Portugal: the CLEOPATRE Portugal study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1150–8.

- [9] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813–9.
- [10] Iftner T, Eberle S, Iftner A, Holz B, Banik N, Quint W, et al. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study. *J Med Virol* 2010;82:1928–39.
- [11] Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008;123:1864–70.
- [12] Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5–25.
- [13] Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5–25. S25. e1–e41.
- [14] Coupé VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008;98:646–51.
- [15] De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453–9.
- [16] Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2002–6.
- [17] Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5:696–704.
- [18] Garland SM, Smith JS. Human papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs* 2010;70:1079–98.
- [19] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;344:e1401.
- [20] Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat J-C, Syrjänen K, Halfon P, et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer* 2011;129:691–701.
- [21] Franco EL. A new generation of studies of human papillomavirus DNA testing in cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1600–1.
- [22] Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009;199:919–22.