

## Prévention du cancer du col utérin (I) : apport du dépistage, récents progrès et perspectives

Joseph Monsonego

Institut Alfred Fournier, Paris (75)

**Correspondance :**

Joseph Monsonego, Institut Alfred Fournier, 174 Rue de Courcelles 75017 Paris.  
[jmonsonego@wanadoo.fr](mailto:jmonsonego@wanadoo.fr)

### ■ Key points

#### Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives

*Worldwide, cervical cancer is diagnosed annually in more than 500 000 women and accounts for 270 000 deaths, making it the second leading cause of cancer in women. In Europe, where many countries have set up screening program, cervical cancer ranks third among cancers in women.*

*In France, cervical cancer is diagnosed in 3400-4500 women each year and kills 1000-1600. Since its introduction, Pap smear screening has transformed cervical cancer from a fatal disease into a rare condition.*

*Despite the considerable success of this cytologic screening, Pap smears have not, as was first hoped, reduced incidence on a large scale. The principal reasons are related to the difficulties in ensuring optimum coverage of the population to be screened and in maximizing women's adherence: the success of screening depends on strict compliance with the calendar from 25 to 65 years of age.*

*In 1/3 of cases, invasive cancers are found in women who undergo regular screening, because Pap smears are insufficiently sensitive. In 5% of cases, cancers are observed in women who were inappropriately managed after an abnormal Pap smear finding.*

*The contribution of the HPV test to primary screening opens up promising perspectives of optimum protection. The test's sensitivity*

### ■ Points essentiels

**Avec plus de 500 000 cas annuels et 270 000 décès**, le cancer du col est la deuxième cause de cancer chez la femme dans le monde. En Europe, où de nombreux pays ont mis en place un programme de dépistage, la maladie se situe au troisième rang des cancers féminins en incidence.

**En France, le cancer du col affecte 3 400 à 4 500 femmes et en tue 1 000 à 1 600 chaque année.** Depuis son introduction, le frottis de dépistage a transformé le cancer du col d'une maladie mortelle en une affection rare.

**Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage cytologique** pour le prévenir, le frottis n'a pas bénéficié de tous les espoirs auxquels on pouvait s'attendre pour réduire à une large échelle son incidence. Les raisons principales tiennent aux difficultés à assurer une couverture optimum de la population dépistée et à responsabiliser les femmes pour une observance régulière, le succès du dépistage repose sur le respect strict du calendrier de 25 à 65 ans.

**Dans 1/3 des cas, les cancers invasifs sont observés** dans la population régulièrement dépistée ; dus à une sensibilité insuffisante du frottis. Dans 5 % des cas, les cancers sont observés chez les sujets dont la prise en charge, après un frottis anormal, a été inadaptée.

**L'apport du test HPV (Human Papilloma Virus)** dans le dépistage primaire ouvre une perspective prometteuse de protection optimum. La sensibilité du test pour les lésions de haut grade est > 95 % et la valeur prédictive négative > 99 %.

for high-grade lesions exceeds 95% and its negative predictive value exceeds 99%.

**The HPV test is the only test available** for which a negative result provides instantaneous assurance that there is no risk of cervical cancer. The Pap smear alone, with its sensitivity of less than 70%, cannot provide this certainty. European and American guidelines recommend screening strategies based on a combined test using the Pap smear and HPV test after the age of 30 years.

**The impending availability of prophylactic HPV vaccines**, which are expected to provide 70% protection against cervical cancer, will not affect the practice of screening, which must continue.

**L**e cancer du col utérin occupe le second rang des cancers de la femme dans le monde ; son incidence varie beaucoup d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque mais aussi de l'accès au dépistage.

Deux publications récentes font le point complet sur ce sujet [1, 2]. Durant la vie d'une femme le risque de développer un cancer du col à la suite d'une exposition à HPV (*Human Papilloma Virus*) est évalué à 4 % dans les pays développés, 0,93 % en Europe et 0,77 % aux États-Unis (*tableau I*).

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitable. En effet sa prévention est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer.

Fondée sur la pratique régulière du frottis qui consiste à prélever les cellules du col, l'analyse morphologique des modifications de ces cellules est suivie de la réalisation d'un examen plus précis, la

**De fait, le test HPV est le seul test disponible** qui permet instantanément, lorsqu'il est négatif, de rassurer durablement la femme sur l'absence de risque. Vis-à-vis de ces 2 critères, le seul frottis instantané de dépistage ne permet pas de répondre avec certitude puisque sa sensibilité est < 70 %. Les stratégies de dépistage basées sur un test combiné couplant frottis et test HPV, après l'âge de 30 ans, ont été validées par des recommandations européennes et américaines.

**La mise sur le marché, dans quelques mois, des vaccins HPV prophylactiques**, dont la protection attendue contre le cancer du col est de 70 %, ne va rien changer à la pratique du dépistage qui se poursuivra.

coloscopie, qui localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervical. Le diagnostic et le traitement qui s'ensuivent permettent, en théorie, d'éviter le développement d'un cancer invasif.

Cette démarche qui va du dépistage à la prévention est unique pour le site du col utérin, ce qui bien entendu ne peut pas être extrapolé à d'autres localisations comme le sein par exemple dont l'outil de dépistage basé sur la mammographie ne permet pas d'éviter le cancer même si celle-ci a été réalisée à un rythme très rapproché, son objectif étant de dépister le cancer à un stade débutant.

Cette séquence *a priori* relativement simple est en réalité un processus complexe dont le succès n'est rendu possible que par le respect strict d'une large couverture de la population dépistée, d'un rythme de dépistage régulier inscrit dans un calendrier précis de 20 à 70 ans, d'un prélèvement adéquat et d'une analyse morphologique rigoureuse des cellules du frottis, d'une coloscopie performante et de biopsies qui s'ensuivent, et d'une prise en charge adaptée des lésions précancéreuses identifiées [3].

## Le cancer du col en France et dans le monde

### En France

En France, l'étude de l'évolution des taux d'incidence et de mortalité de ce cancer montre une diminution régulière des cancers invasifs. Le dépistage individuel s'est largement développé en particulier avec la mise à disposition des contraceptifs oraux dans les années 1960.

### Les chiffres

En 2000 l'incidence du cancer du col est estimée à 3 387 nouveaux cas. Il se situe au 21<sup>e</sup> rang des cancers analysés et représente 2,9 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme le situant au 8<sup>e</sup> rang des cancers féminins. Le taux d'incidence standardisé est de 8 pour 100 000. Avec environ 1 000 décès par an le cancer du col est au 5<sup>e</sup> rang des décès féminins [4].

### Glossaire

ACOG	American College of Obstetrics and Gynecology
ACS	American Cancer Society
ASCUS	frottis cervico-utérin équivoque de signification indéterminée
CIN	néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus
EPAS	échantillon permanent d'assurés sociaux
FDA	Food and Drug Administration
H.SIL	High Squamous. Intraepithelial Lesion
HPV	Human Papilloma Virus
InVS	Institut national de veille sanitaire
L.SIL	Low Squamous. Intraepithelial Lesion
PCR	Polymerase Chain Reaction
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

**TABEAU I**  
**Risque de cancer du col (vie entière)**

Région	Risque de cancer du col (%)	Risque de décès par cancer du col (%)
États-Unis*	0,77	0,27
Union européenne**	0,93	0,34
Populations non dépistées	4,0	2,0

Sources : \* Ries LAG *et al.* SEER Cancer statistics review. 2004.  
\*\* Boyle P *et al.* Ann Oncol. 2005; 16: 481-8.

Entre 20 et 44 ans le cancer du col se situe au 2<sup>e</sup> rang des cancers féminins après le cancer du sein. La maladie affecte les femmes à un âge où leurs responsabilités familiales, professionnelles et sociales sont importantes.

En 2000 on observe une fréquence croissante de ce cancer à partir de 20 ans avec un pic chez les femmes de 40 ans suivi d'une diminution jusqu'à 50 ans. À 40 ans le taux atteint 20 pour 100 000 et se stabilise autour de 17 pour 100 000 aux âges élevés (*figure 1*).

La mortalité est faible avant 70 ans (5 pour 100 000) elle augmente ensuite chez les femmes de plus de 85 ans. L'incidence augmente jusqu'à 40 ans et la mortalité jusqu'à 50 ans.

L'incidence du cancer du col a diminué au cours des 20 dernières années. Entre 1980 et 2000 le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de -2,88 % (*figure 2*). Le nombre de nouveaux cas est passé de 4 879 en 1980 à 3 387 en 2000. Dans le même temps la mortalité a diminué de moins de 4,44 % par an.

Les taux d'incidence varient significativement d'un département à l'autre : 10 pour 100 000 dans le Haut-Rhin, moins de 6 pour 100 000 dans le Tarn.

À l'exception du Danemark l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus dans les pays de l'Union européenne varie entre 5 et 10 pour 100 000.

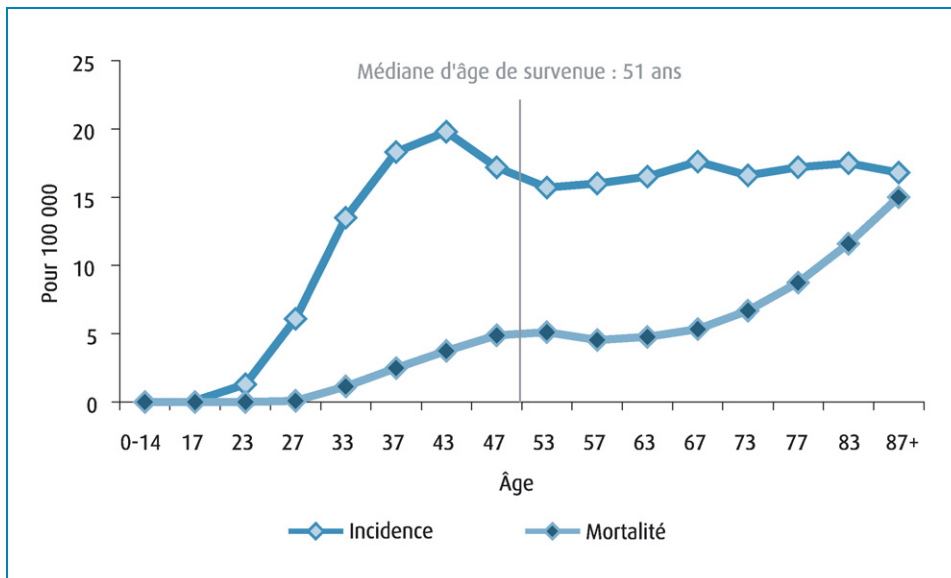
Les variations d'incidence sont liées principalement aux différences d'accès au dépistage. En Finlande où le dépistage est organisé depuis plusieurs années, les taux d'incidence sont proches de 4 pour 100 000. En France le dépistage n'est organisé que dans 3 départements depuis seulement 10 ans mais la pratique du dépistage individuel qui s'est développé à partir des années 1960 a contribué à la diminution régulière des cas de cancer.

L'augmentation d'incidence pour les cohortes les plus jeunes trouvée au Royaume-Uni n'est pas mise en évidence en France. L'impact du dépistage à ces âges-là, un meilleur suivi gynécologique accompagnant les modifications des comportements sexuels en France peuvent être une explication.

**Dépistage du cancer du col**

En France, le dépistage du cancer du col n'est pas organisé. Il est laissé à l'initiative individuelle de chaque femme à consulter, en l'absence de symptôme, un médecin pour la réalisation de ce dépistage.

Cinq à 6 millions de frottis sont réalisés chaque année dans notre pays pour une population cible d'environ 16 millions. Quatre-vingts pour cent des frottis réalisés le sont par la méthode traditionnelle du frottis conventionnel. Vingt pour cent des frottis sont réalisés en suspension liquide. Le rythme moyen de dépistage est d'environ 18 mois à 2 ans chez les



**FIGURE 1**  
**Incidence par âge en France en 2000. Standardisation sur la population mondiale**  
Source : InVS 2000.

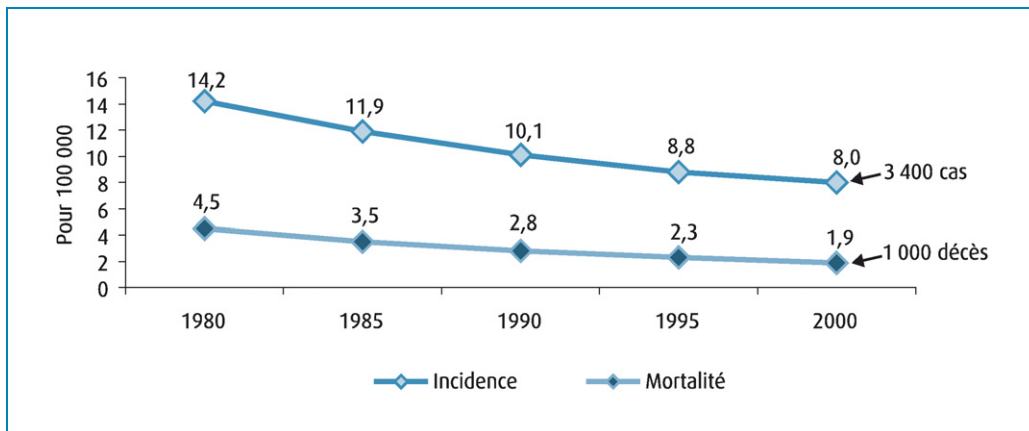


FIGURE 2  
Incidence et mortalité (cancer invasif) en France. Standardisation sur la population mondiale

Source : Francim - InVS.

TABLEAU II  
Délai moyen entre 2 frottis consécutifs en France (EPAS)\*

Délai moyen (mois)	Femmes, % (effectif)
0-6	1,2 (53)
7-12	6,0 (256)
13-24	45,5 (1948)
25-48	42,9 (1839)
> 48	3,2 (136)
Total	100 (4282)

\* 4282 femmes de EPAS (échantillon permanent d'assurés sociaux) ayant eu au moins 2 frottis remboursés entre 1995 et 2000.  
Source : Assurance maladie (EPAS) - InVS.

femmes âgées de 20 à 65 ans (tableau II) [5, 6]. Selon une enquête de l'assurance-maladie on estime que la participation à ce dépistage est d'environ 60 % (figure 3) mais, des variations géographiques importantes sont rapportées [5]. Des don-

nées de l'InVS (Institut national de veille sanitaire) indiquent que la non-participation est le plus souvent observée dans les milieux défavorisés et chez les femmes de plus de 50 ans (figure 3) [5, 6]. On peut anticiper que le désintérêt progressif au traitement hormonal de la ménopause induise un relâchement croissant de la participation pour le dépistage du cancer du col après la ménopause.

La fréquence annuelle des frottis anormaux est évaluée à 5-6 %. Les frottis dits ambigus (ASCUS) concernent environ 2 à 3 % des femmes dépistées, soit 150 000 à 180 000 frottis tous les ans [2]. Les frottis dits bas grade (L.SIL) représentent 1,5 à 1,8 %, soit 110 000 femmes par an. Les frottis haut grade (H.SIL) concernent environ 1 % de la population dépistée, soit 60 000 cas annuels. La fréquence de cancer invasif est estimée à 0,06 %, soit 3 400 cas annuels. Partant du principe que 80 % des lésions de haut grade évoluent en cancer dans un délai généralement long [7], on comprend l'importance du dépistage du cancer du col fondé sur le diagnostic précoce. En effet en l'absence d'un dépistage précoce,

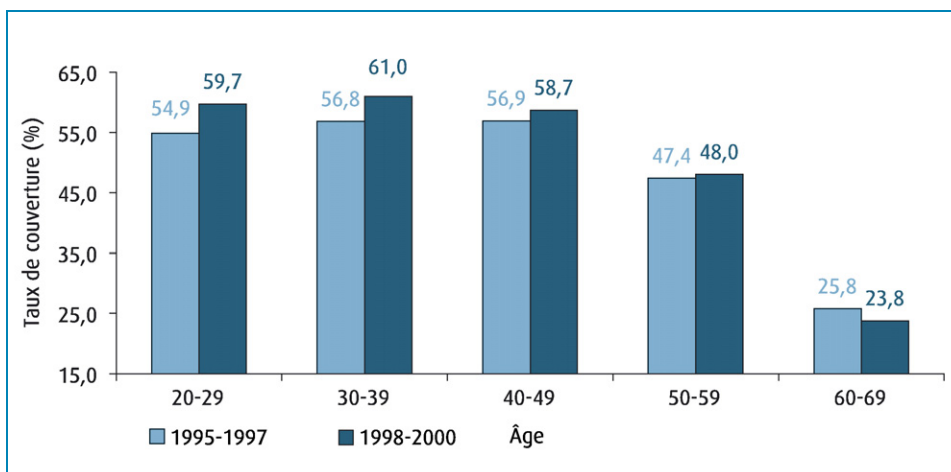


FIGURE 3  
Taux de couverture des femmes par âge sur 3 ans en France (EPAS)

Taux de couverture globale : 1995-1997 : 51,5 % ; 1998-2000 : 53,6 %. Plus de 40 % de femmes n'ont pas fait de frottis en 3 ans ; 34 % des femmes n'ont pas fait de frottis en 6 ans.  
Source : Assurance-maladie (EPAS) - InVS.

c'est 50 000 cancers du col que nous observerions tous les ans ce qui ramènerait la fréquence de ce cancer à celle du cancer du sein.

**Évaluation du dépistage**

L'enquête baromètre santé 2000 révèle que parmi 85,1 % des femmes de 18 ans et plus ayant déclaré en 2000 à avoir eu un frottis au cours de leur vie, 85,6 % l'avaient effectué au cours des 3 années précédentes. Cependant le rythme du dépistage varie beaucoup d'une population à l'autre et une part non négligeable n'effectue pas de frottis, en particulier les femmes en situation de précarité et après la ménopause [6].

En 2000 l'assurance-maladie a enregistré 5 405 402 frottis dont 95 % parmi les femmes de 20 à 69 ans. Le taux d'activité frottis est en moyenne de 27 pour 100 femmes. Ce taux diminue significativement après l'âge de 50 ans. Il est inégalement réparti entre les départements. Il varie également dans les départements où existe un programme de dépistage organisé (Bas-Rhin, Doubs, Isère, Martinique) [6] (figure 4).

Dans la période 1998-2000 le taux de couverture est de 53,6 %. Ce taux est stable de 20 à 49 ans. Il dépasse les 60 % pour les 20 à 49 ans et diminue significativement de 50 à 69 ans.

Le rythme préconisé du dépistage est de 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle. Entre 1988 et 2000 seulement 27 % des femmes ont eu un frottis dans les 3 années précédentes et 46 % ont eu 2 frottis, alors que 42,9 % ont eu un frottis dans un délai de 25 à 48 mois [6].

La disparité de réalisation des frottis en France est due essentiellement à l'offre de soins inégale. Il semble qu'il y ait un impact réel de l'engagement individuel et un impact supplémentaire lorsque la gratuité du frottis est associée. Les résultats d'une analyse récente montrent que 31 % des femmes n'ont pas eu de frottis remboursé sur 6 ans et ne sont donc pas suivies régulièrement.

**En Europe**

En Europe de l'Union européenne l'incidence du cancer du col a diminué ces 30 dernières années. Cette diminution s'est traduite par une baisse de la mortalité de 30 à 60 %. En Angleterre cette diminution s'est encore plus accentuée depuis la mise en place dans les années 1980 du programme de convocation et reconvoction (figure 5). Dans l'Union européenne des quinze les taux sont généralement bas, variant entre 4 et 15/100 000 (figure 6). En Europe de l'Est les incidences sont plus élevées. Ces variations traduisent les différences d'accès au dépistage, une hétérogénéité dans la qualité des programmes de dépistage, en particulier la couverture et l'observance et probablement à des facteurs de risque variables.

Le pronostic du cancer du col reste médiocre en Europe, avec un taux de survie à 60 % sans amélioration entre 1978 et 1989. Pour l'ensemble de l'Europe on recense, en 2002, 64 895 cas annuels et 28 548 décès, soit environ 80 femmes qui décèdent chaque jour de ce cancer (figure 7, tableau III). Pour prendre quelques exemples, la Finlande a un programme organisé caractérisé par un taux de couverture élevé, un système de convocations et reconvoctions, une formation des professionnels, un registre national et la communication des résultats à la patiente même s'ils sont négatifs. Le dépistage démarre à l'âge de 30 ans jusqu'à 60 ans, l'intervalle est de 5 ans. L'incidence en 2002 est de 6,2/100 000 et la mortalité de 3,1/100 000.

L'Italie a mis en place un programme de dépistage organisé basé sur la convocation reconvoction chez les femmes âgées de 25 à 64 ans, tous les 3ans ; le généraliste est en première ligne dans ce processus, la formation des professionnels fait partie intégrante du programme. Les résultats sont toujours communiqués à la patiente. Un registre national existe. En 2002 l'incidence est estimée à 11,6/100 000 et la mortalité à 4/100 000.

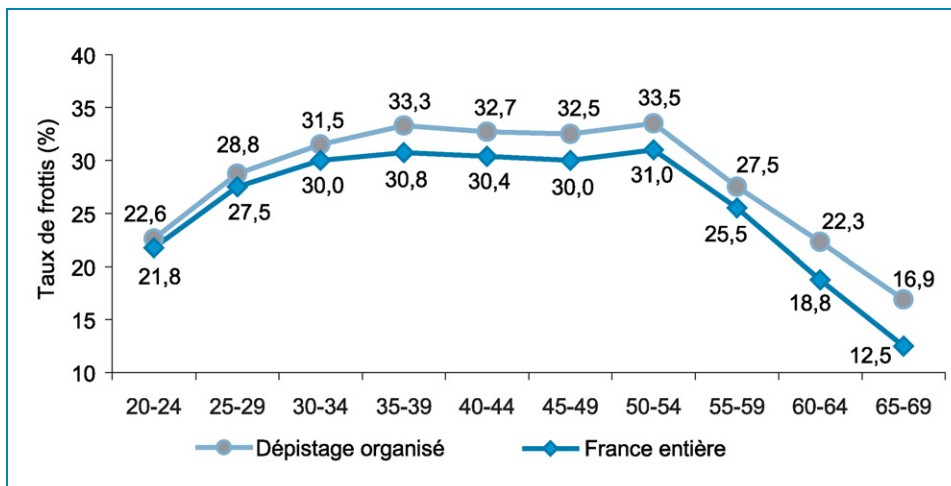


FIGURE 4  
**Comparaison dépistage individuel/dépistage « organisé »**

Taux d'activité frottis par âge en 2000 chez les femmes de 20 à 69 ans. Source : Assurance-maladie (liquidation des actes) - INVS.

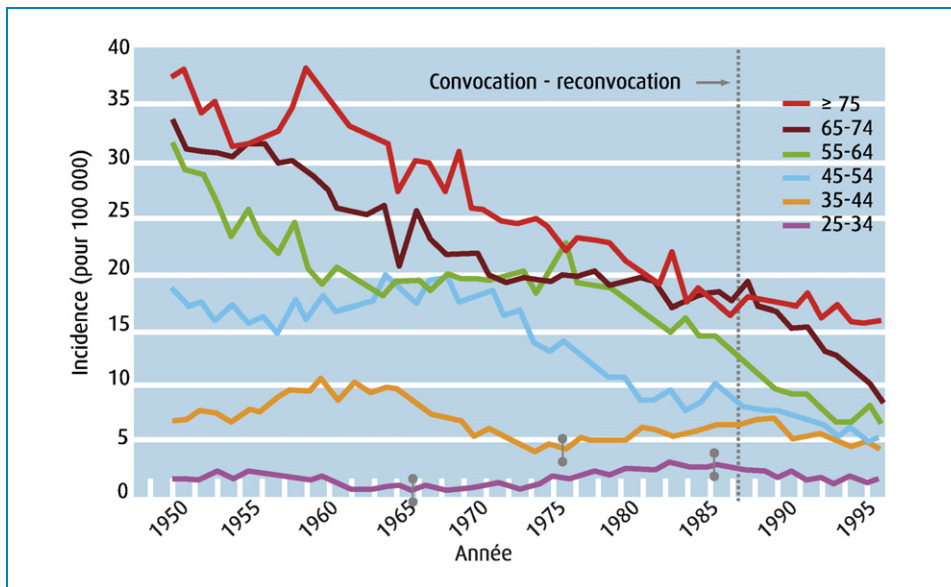


FIGURE 5  
Angleterre : variation de l'incidence du cancer du col ces 30 dernières années et selon l'âge

Source : Quinn *et al.* BMJ. 1999; 318: 904-8.

En Allemagne le dépistage est volontaire, son début est en moyenne à 20 ans sans limite d'âge supérieur. Le rythme est annuel, certaines assurances lancent des invitations. Les gynécologues sont autorisés à lire les frottis. Dans ce pays la sensibilité du frottis conventionnel est une des plus basses. Des registres existent à l'échelon régional mais les informations ne sont pas uniformisées. L'incidence est en 2002 de 14,7/100 000 et la mortalité de 7,1/100 000.

La Pologne n'a pas de programme organisé. L'âge du dépistage est fixé de 25 à 59 ans au rythme annuel, le recrutement est opportuniste. Un registre national existe mais il ne contient pas d'information spécifique sur le cancer du col. L'incidence en 2002 est estimée à 24,8/100 000 et la mortalité à 11,5/100 000 [2].

### Dans le monde

Le cancer du col est la deuxième cause de cancers féminins dans le monde et représente environ 10 % de la totalité des cancers (figure 8). En 2002, on estimait à 493 000 le nombre de cancers invasifs, 83 % de ces cancers sont observés dans les pays en voie de développement [8, 9]. Les zones à risque pour le cancer du col sont situées en Afrique du Sud et de l'Est, les Caraïbes et l'Amérique centrale où l'incidence moyenne est supérieure à 30 pour 100 000 femmes par an. Chaque année on estime à 273 000 les décès induits dont 3/4 sont enregistrés dans les pays en voie de développement. En général il y a une corrélation entre incidence et mortalité, certaines régions ont un taux de mortalité anormalement élevé comme l'Afrique. Moins de 50 % des femmes avec un cancer du col dans les pays en voie de développement survivent au-delà

de 5 ans (figure 9), il affecte généralement des multipares en période d'activité génitale. Dans les pays développés le taux de survie à 5 ans est d'environ 66 %. En 2002, le cancer du col utérin se situe à la 7<sup>e</sup> place des cancers dans les pays développés où l'on recense 83 000 cas alors que dans les pays en voie de développement ce cancer se situe à la 2<sup>e</sup> place avec 410 000 nouveaux cas. Après 5 années de suivi pour cancer invasif, le taux de survie est estimé à 40-65 % selon les pays concernés. Avec la perspective d'un doublement de la population féminine dans les 50 prochaines années, on anticipe que près d'un million de femmes développeront un cancer du col utérin en 2050 majoritairement dans les pays en voie de développement.

La cause principale dans les pays en voie de développement tient à l'absence de dépistage et d'infrastructures médicales. D'autres causes sont avancées en particulier la prévalence de l'infection à Papillomavirus, les conditions nutritionnelles et socioéconomiques défavorables ainsi que les comportements sexuels en particulier chez les hommes.

### Dépistage du cancer du col, succès et limites

#### Histoire des frottis des femmes qui développent un cancer invasif du col, problématique du dépistage

Bien que le cancer du col soit évitable et le dépistage somme toute efficace, on observe toujours dans de nombreux pays où le dépistage est présent la persistance d'un nombre incompressible de cas [9, 10]. Pour comprendre et orienter nos efforts dans ce domaine, il est utile de connaître l'histoire des frottis chez les femmes qui présentent un cancer du col utérin. Les données de la littérature, les enquêtes réalisées



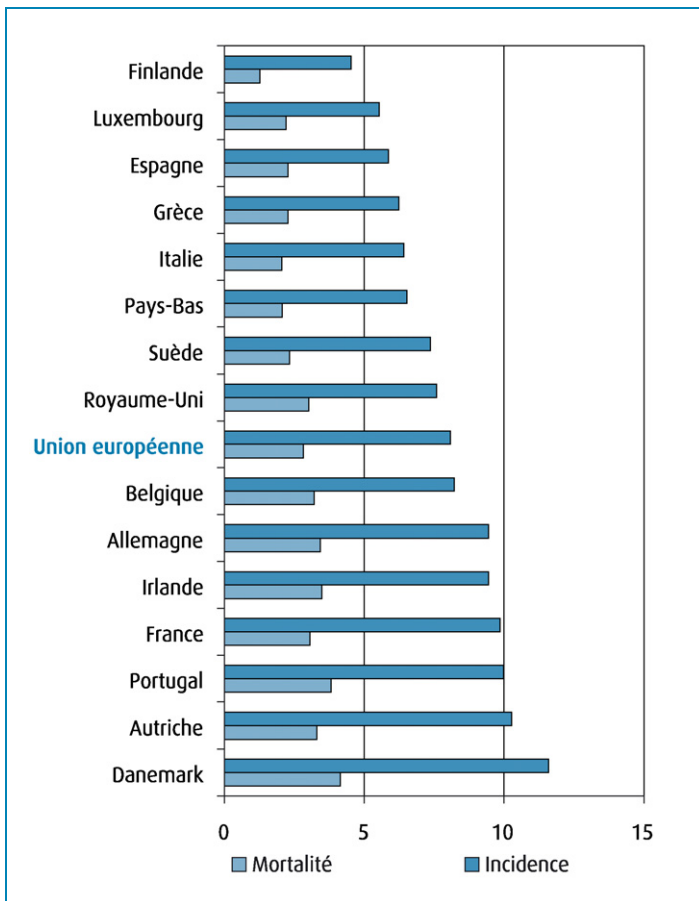


FIGURE 6  
Incidence et mortalité (cancer invasif). Standardisation sur la population mondiale

Source : IARC, 1999.

en France et les informations ponctuelles provenant des centres anticancéreux permettent de reconnaître 3 grandes raisons à ces échecs [10-16].

La première est la non-participation, la non-observance au dépistage à un rythme régulier ou l'absence de dépistage qui est observée dans 55 à 65 % des cas [11-13]. L'efficacité du dépistage fondé sur le frottis ne peut l'être que si celui-ci est réalisé à un rythme régulier. Les efforts à déployer pour éduquer les femmes à comprendre les enjeux d'un calendrier strict [17] du dépistage, sur le fait qu'un frottis normal instantané n'est pas une garantie d'un col normal mais plutôt une séquence de frottis réalisés à un rythme régulier et rapproché, la nécessité de recruter et d'augmenter la participation des femmes en particulier celles appartenant aux milieux défavorisés et des femmes de plus de 55 ans font partie des priorités qui ne cessent d'être clamées depuis une vingtaine d'années. L'organisation du dépistage et le programme d'éducation et d'information qui pourrait l'accom-

pagner constituent une décision qui relève de la responsabilité des autorités sanitaires. Le plan cancer annonce clairement aujourd'hui sa priorité dans ce domaine et se fixe un objectif d'une couverture de 80 % de la population [18].

On dit trop souvent que les observations de cancer du col se résument presque exclusivement à la non-observance du dépistage. Ceci est partiellement vrai puisqu'on admet que 30 % en moyenne des cancers observés le sont chez des femmes régulièrement suivies, ayant des frottis pratiqués tous les 2 ou 3 ans [12]. Cet écueil pose le problème de la sensibilité du test par frottis. Cela représente en France 1 000 à 1 200 cas de cancers invasifs annuels observés chez des femmes dont les frottis réguliers étaient normaux avant l'apparition du cancer. Cette situation est inadmissible pour un cancer réputé évitable et dont la détection précoce est toujours possible. La sensibilité du test dans le processus de dépistage est un problème médico-légal qui relève de la responsabilité médicale. C'est dans ce domaine-là que les innovations peuvent apporter une réponse tangible et perceptible.

Moins de 5 % des cancers invasifs sont observés chez les femmes dont la prise en charge des lésions précancéreuses identifiées est inadaptée et c'est bien entendu vers des efforts de formation des professionnels qu'il faudra développer des actions pour améliorer cette situation [19, 20].

### Limites du dépistage fondé sur le frottis conventionnel

Le frottis conventionnel basé sur le test de Papanicolaou a été introduit dans les années 1950. Ce test unique a permis depuis son introduction une chute de 70 % des cas de cancers invasifs du col [21]. Cependant depuis 50 ans, il n'a fait l'objet d'aucun changement.

Le frottis conventionnel est incontestablement un outil efficace de dépistage. Cependant sa sensibilité est < 70 % [22]. En d'autres termes, un frottis normal ne signifie pas toujours un col normal. Les faux négatifs du frottis sont évalués à 1,5 à 25 % [23]. Les anomalies du col sont parfois présentes mais elles ne sont pas détectées sur la lame, ce qui rassure le médecin et la patiente mais va néanmoins laisser évoluer une lésion qui peut devenir invasive. La patiente est faussement rassurée par ce frottis silencieux. Il suffit, parce qu'elle est rassurée et non alertée, que son dépistage futur soit effectué au-delà du temps prévu pour être confrontée à une situation déjà trop tardive.

Tout dépistage comporte aussi des faux positifs. Ils sont évalués à 2 à 8 % des frottis [24]. Il s'agit de frottis anormaux dans lesquels des anomalies sont rapportées sur la lame mais ne sont pas présentes sur le col. Ces faux positifs entraînent bien entendu un stress pour les patientes, génèrent des examens complémentaires inutiles et parfois des surtraitements.

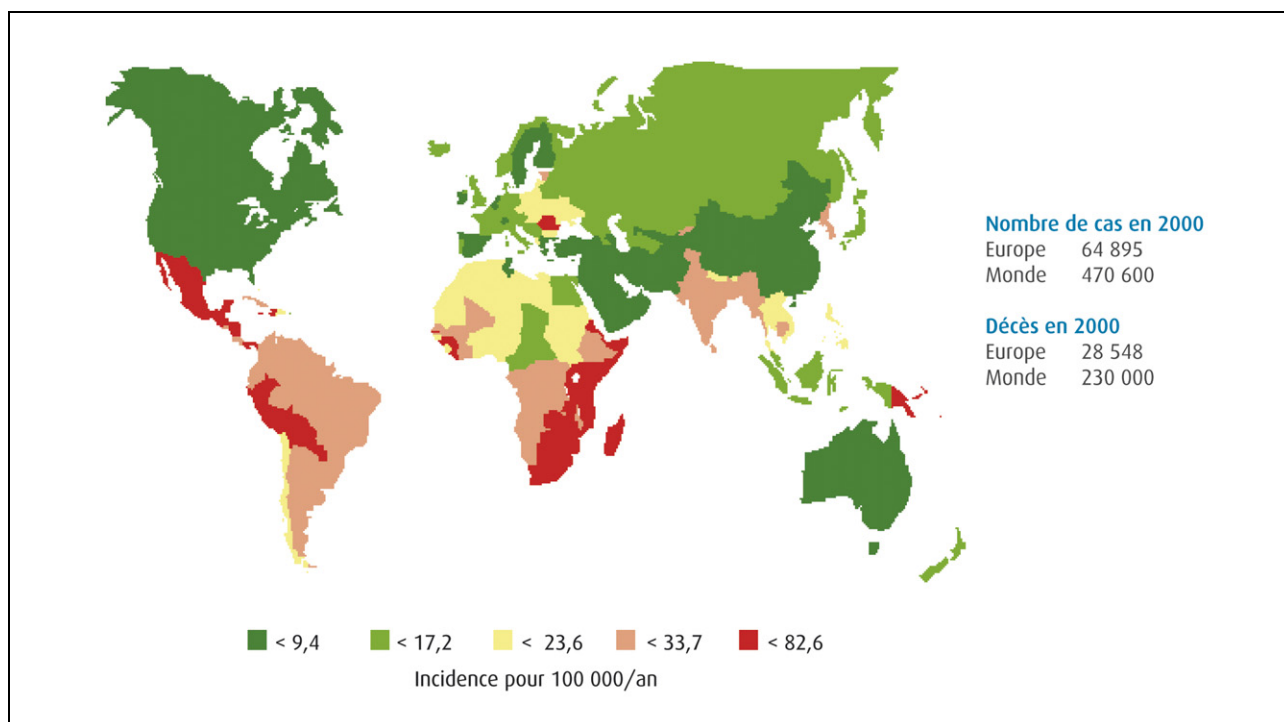


FIGURE 7

**Incidence du cancer du col en Europe**

Source : Bosch X, de Sanjosé S. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31: 3-13.

TABLEAU III

**Incidence et mortalité du cancer du col (Union européenne)**

	Recommandation			Mortalité du cancer du col/100 000****	Incidence du cancer du col/100 000****
	Âge (ans)	Intervalle (ans)	Examens réguliers (%)		
Belgique*	25-64	3	58	3,4	9,3
Danemark**	23-59	3	75	5,0	12,6
Angleterre**	20-64	3 à 5	83	3,1	8,3
Finlande**	30-60	5	93	1,8	4,3
France**	25-65	3	69	3,1	9,8
Allemagne**	20-85	1	50	3,8	10,8
Italie**	25-64	3	53-74	2,2	8,1
Pays-Bas**	30-60	5	77	2,3	7,3
Espagne**,**,*	20-64	3 à 5	49,6	2,2	7,6
Suède**	23-60	3	83	3,1	8,2

Tranche d'âge : 0 à plus de 65 ans.

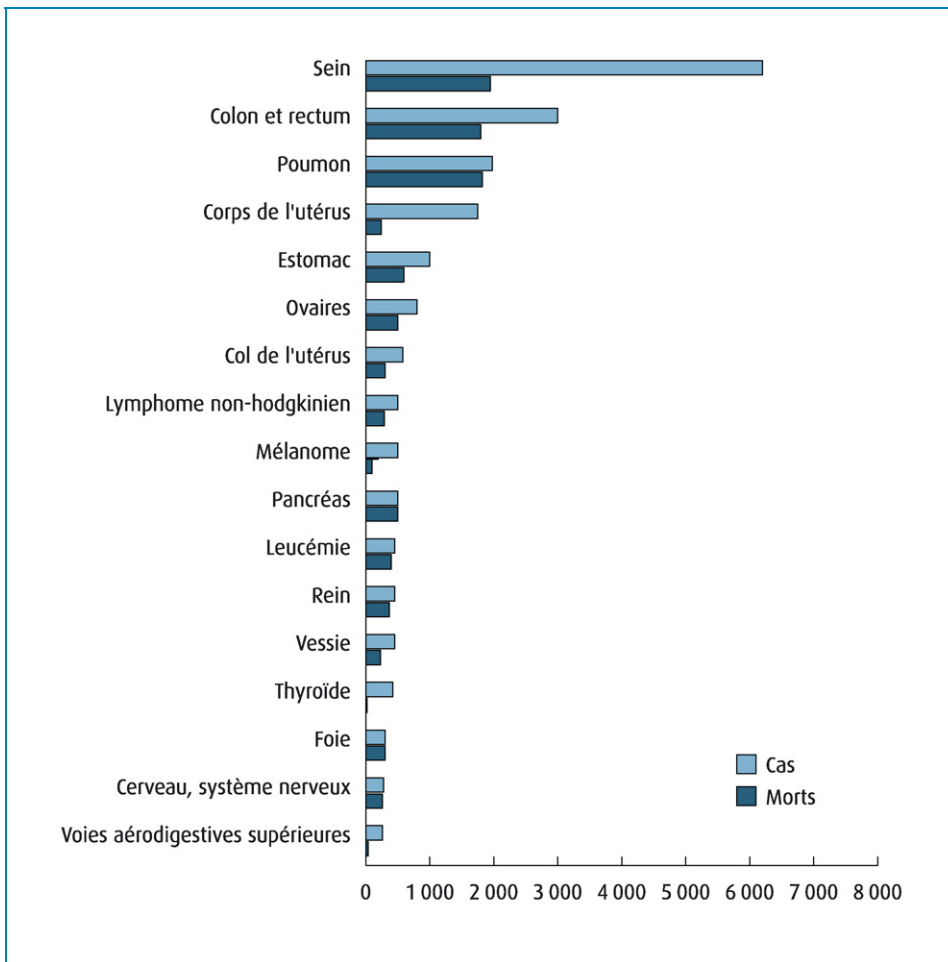
Sources : \* Van Ballegooijen *et al.* Eur J. Cancer. 2000; 36: 2177-88.

\*\* Anttila *et al.* Brit. J. Cancer. 2004; 91: 935-41.

\*\*\* Luengo Matos *et al.* Aten Primaria. 2004; 33: 229-36.

\*\*\*\* Ferlay J *et al.* Globocan. 2002.





**FIGURE 8A**  
**Cancer du col**  
**dans les pays développés :**  
**83 000 cas en 2002**  
 Source : Globocan 2002.

Enfin 2 à 3 % des frottis montrent des anomalies dites ambiguës pour lesquelles on ne peut pas se prononcer sur l'existence ou non de lésions [25]. Ces résultats ambigus génèrent eux aussi un stress, des examens, des suivis, des traitements inutiles et un surcoût.

L'analyse morphologique comporte toujours quelques écueils par excès ou par défaut. Il est clairement admis que les diagnostics basés sur l'interprétation de l'œil humain ont leurs limites et qu'une part de non-reproductibilité diagnostique et de subjectivité peut être liée à cette interprétation. De fait les résultats du frottis ne sont pas toujours le miroir exact de ce qui se passe sur le col [24].

Dans une récente revue portant sur une population de 60 000 femmes dans les pays où le dépistage cytologique est bien implanté, Cuzik a montré que la sensibilité du frottis pour les CIN2+ (néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus 2+) est de 53 % (48,6-57,4 %) mais varie considérablement de 18,6 % à Jena en Allemagne à 76,7 % dans l'étude HART en Angleterre. La spécificité globale est de 96,3 % (96,1-96,5 %) [26].

Des propositions empiriques ont été faites pour améliorer les écueils associés au dépistage cytologique. Il a été proposé de diminuer le taux de faux négatifs en réduisant l'intervalle entre les frottis [13]. L'idée de pratiquer des frottis plus fréquemment pour rattraper plus tôt un résultat faussement négatif n'était pas dénuée de sens. Une étude récente portant sur une large population a montré que la pratique d'un frottis tous les ans comparée à celle d'un frottis tous les 3 ans permettrait d'éviter 30 % des cancers invasifs observés dans la population suivie, ce qui en France se traduirait par environ 400 cancers invasifs du col épargnés par an.

Néanmoins le rapprochement des frottis à un rythme annuel ne résoudrait pas totalement la survenue de cancers chez les femmes régulièrement dépistées [13].

L'autre proposition a été de dire que pour réduire les faux positifs de la cytologie on pouvait pratiquer une coloscopie chez toutes les femmes qui présentent des frottis anormaux y compris les frottis ambigus [27]. Cette démarche, si elle est pertinente pour détecter les lésions précancéreuses, ne l'est

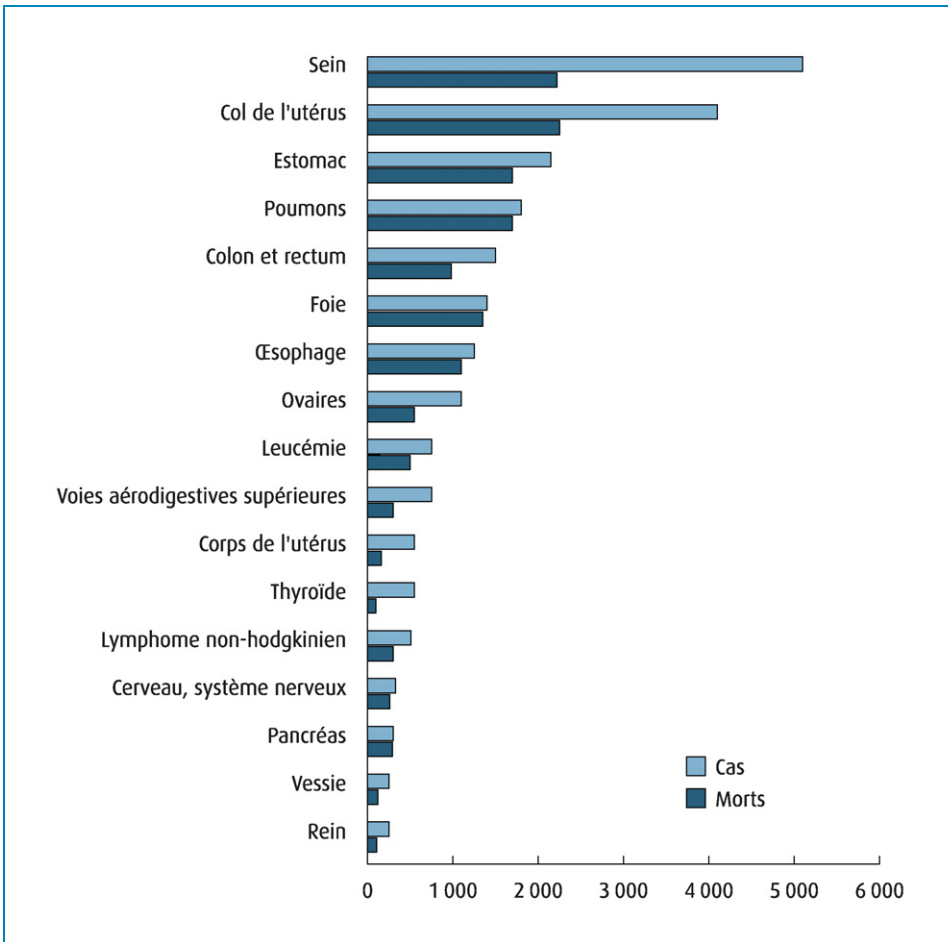


FIGURE 8B  
Cancer du col dans les pays en voie de développement : 410 000 cas en 2002

Source : Globocan 2002.

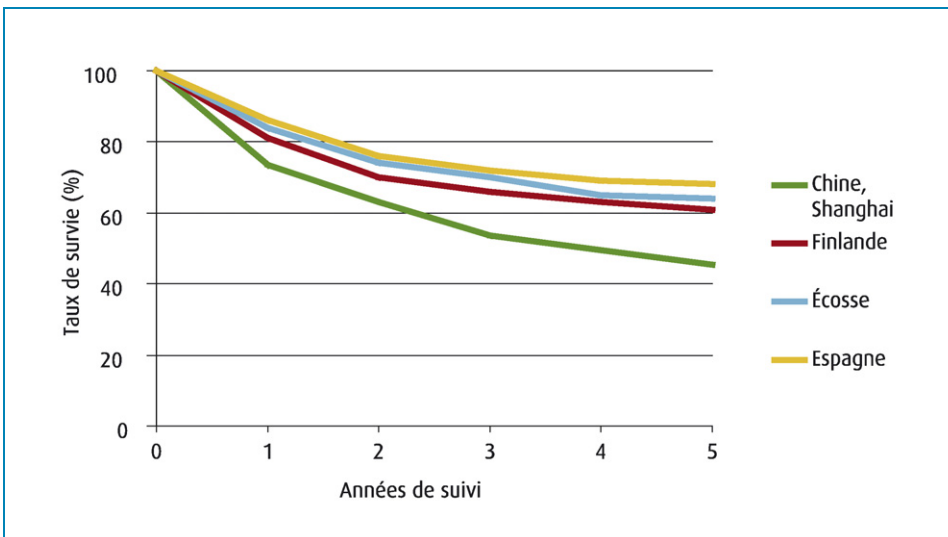


FIGURE 9  
Cancer du col : taux de survie

pas pour le diagnostic pertinent des lésions mineures car elle pêche par manque de spécificité en particulier pour les CIN1 dont le diagnostic histologique est peu reproductible et si souvent rencontrée dans ces situations [28]. Elle peut donc générer des surdiagnostics et des surtraitements.

## Optimisation de la sensibilité du dépistage

Pour améliorer la sensibilité du dépistage, un certain nombre d'innovations ont été proposées.

### Frottis dit en suspension liquide

Le principe consiste à prélever les cellules à la surface du col et les transférer dans un milieu liquide adéquat. Le procédé consiste à randomiser l'échantillon, à éliminer de ce liquide le mucus, le sang et les globules blancs qui peuvent gêner l'interprétation. Les cellules sont ensuite transférées sur une couche mince permettant ainsi une interprétation plus aisée des anomalies cytologiques. Avec les techniques validées, il est démontré que l'on améliore la qualité des échantillons mais aussi la performance diagnostique de la détection cytologique [29-32] (tableau V). Un autre avantage de la technique est la possibilité de retourner sur les cellules résiduelles du liquide pour faire la recherche des Papillomavirus, évitant ainsi une nouvelle consultation pour réaliser un nouveau prélèvement.

Dans une étude multicentrique en double aveugle réalisée en France en 1999, portant sur une population de 5500 femmes, il a été clairement démontré que le frottis en suspension liquide *Thin Prep* a une sensibilité relative de 17 % supérieure à celle du frottis conventionnel (83 % versus 66 %) [33]. La majorité des études disponibles aujourd'hui confirment ces données (tableau IV). Une méta-analyse récente semble les contester [34]. Une critique complète de cette publication a été rapportée [2].

Voici quelques remarques à ce sujet

- Tout d'abord, quel que soit le type de document concernant la cytologie en milieu liquide, méta-analyse ou publication, il est capital de différencier le type de techniques utilisé, différenciation qui n'est absolument pas faite dans cette méta-analyse.
- De plus, il est aussi indispensable de prendre en compte dans les critères d'une méta-analyse le type de protocoles utilisés, à savoir en « *split sample* » (échantillon partagé), où la lame de conventionnel est effectuée en premier et le reste de l'échantillon rincé dans le flacon de prélèvement pour cytologie en milieu liquide, ou « direct au flacon », c'est-à-dire étude de cohortes. Ce point n'est absolument pas pris en compte dans cette méta-analyse ce qui en fait un biais très important car l'ensemble des études dites « *high quality* » sont faites en « *split sample* », défavorisant donc les performances du second test, soit la cytologie en milieu liquide.
- Il n'existe pas de standards internationaux pour définir une étude comme « *high quality* » d'autant plus que les conclusions à partir des 5 études sélectionnées :
  - ne différencient pas les techniques ;
  - ne différencient pas les protocoles ;
  - avaient un protocole inadapté (résultat cytologique après analyse de conisations pathologiques [17]) ;
  - utilisaient des outils de prélèvement non conformes (*Accelon combi*) ;
  - ont un nombre de patientes trop réduit (Ferency 364 patientes) ;
  - se fondent sur du matériel qui n'est plus utilisé (Ferency) ;
  - pour certaines, l'évaluation ne concernait pas la cytologie en milieu liquide mais le typage HPV.
  - Si l'on se fonde sur l'ensemble des données, les conclusions sont totalement différentes que celles mentionnées car on note :

TABLEAU IV

Frottis *Thin Prep* : résultats de récentes études

Année	Auteur	Nb. cas	ASCUS (%)	L.SIL (%)	H.SIL (%)
2001	Non publié	10 226	-	↑ 64,7	↑ 60
2000	Weintraub	39 864	↓ 52	↑ 3,41 OR	↑ 1,86 OR
2000	Monsonego	5 600	↑ 29	↑ 50	↑ 18
			↓ 15 (ASCUS/L.SIL)		
1999	Diaz Rosario	56 339	↓ 39	↑ 72	↑ 103
1998	Carpenter	2 727	↓ 45	↑ 57	↑ 26
1999	Guidos	9 583	↑ 70	↑ 287	↑ 233
1998	Dupres	19 351	↓ 18	↑ 43	↑ 33
1998	Papillo	8 541	↓ 22	↑ 88	↑ 55

ASCUS : frottis cervico-utérins équivoques de signification indéterminée ; L.SIL : *Low Squamous. ntraepithelial Lesion* ; H.SIL : *High Squamous. Intraepithelial Lesion*.

TABLEAU V  
Performance du test HPV et du frottis pour les CIN3+

Population	n	Prev. CIN3	PAP	Sensibilité			Spécificité	
				HPV	HPV + PAP	PAP	HPV	HPV + PAP
Portland	10 031	0,58	51	70,7	81,0	98,2	91,9	90,8
Royaume-Uni	9 761	0,52	90,2	94,1	98,0	97,2	97,0	95,7
Mexique	6 115	1,26	58,4	94,8	97,4	98,7	93,9	93,4
Costa Rica	6 176	1,10	82	93,6	96,8	94,0	94,0	89,8
Afrique du Sud	2 925	3,66	84	89,7	92,5	86,4	80,0	76,4
Chine	1 936	2,17	97,6	100	100	76,3	83,0	68,0
Baltimore	1 040	0,19	50	100	100	97,6	96,2	95,5
Allemagne	7 592	0,36	51,6	96,3	100	98,5	96,2	95,1

HPV : *Human Papilloma Virus* ; CIN : néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus.

- 39 % d'augmentation de détection dans les lésions de haut grade en faveur de la cytologie en milieu liquide (0,69 % en conventionnel contre 0,95 % en cytologie liquide) ;
- 79 % d'augmentation dans la détection des lésions de bas grade en faveur de la cytologie en milieu liquide (1,49 % en conventionnel contre 2,67 % en cytologie liquide) ;
- on peut se demander pour quelles raisons ces résultats n'ont pas été pris en considération...
- La conclusion est basée uniquement sur les 5 études dites « *high quality* » qui représentent moins de 2 % des données évoquées dans cet article.
- Cette méta-analyse va à l'encontre, dans ces conclusions, de l'ensemble de la littérature internationale (Plus de 100 publications internationales avec plus de 2 millions de patientes incluses pour le Thinprep Pap test® et 372 références sur Medline) et d'autres méta-analyses déjà parues
- Concernant le taux d'insatisfaisants (lamelles non lisibles), il est mentionné dans cette analyse qu'il n'y a pas de différence significative. Les études prises en compte ne sont pas adaptées à ce type d'évaluation car les protocoles « *split sample* » entraînent toujours des insatisfaisants pour manque de cellules endocervicales sur la seconde technique, en l'occurrence le test en milieu liquide. En revanche, si l'on considère les données du Royaume-Uni ayant aujourd'hui une expérience de plus de 2 millions de patientes en dépistage par cytologie en milieu liquide, les taux de frottis non satisfaisant (lamelles non lisibles) sont passés de 9 à 2 %, ce qui est fortement significatif.

Il est bien connu que les méta-analyses n'évaluent pas de manière parfaite les technologies ou les traitements. Les problèmes majeurs fournis par les méta-analyses sont souvent des conclusions excessives et un manque de précision.

Il est établi que la cytologie en milieu liquide, nouveau standard de dépistage par frottis aux États-Unis et au Royaume-Uni, notamment par la méthode *ThinPrep* et *SurePath*, en éle-

vant très sensiblement la qualité des frottis, permet une amélioration significative de la qualité des échantillons et du dépistage des lésions précancéreuses du col utérin, cette augmentation substantielle de la sensibilité allant de pair avec une parfaite conservation de la spécificité. Il faut enfin souligner le concept « un prélèvement, plusieurs tests » introduit par la cytologie en milieu liquide.

Toutefois les frottis liquides ne permettent pas d'obtenir une sensibilité de 100 % et ne résolvent pas les problèmes posés par les frottis ambigus qui demeurent toujours liés à l'interprétation morphologique [28].

Si le dépistage du cancer du col a fait preuve de son efficacité, on observe toujours un nombre significatif de cancers invasifs en particulier chez les femmes jeunes qui ont été régulièrement suivies par frottis étiquetés normaux jusque-là. Cette situation, qui représente environ 1 000 cas annuels en France, demeure un problème de santé publique pour lequel la responsabilité médico-légale des praticiens est en jeu. Avons-nous aujourd'hui les outils pour sécuriser totalement les patientes qui présentent un test de dépistage négatif ? La réponse est probablement oui. Elle passe par la connaissance de l'infection à Papillomavirus et par l'introduction de ce test en pratique clinique.

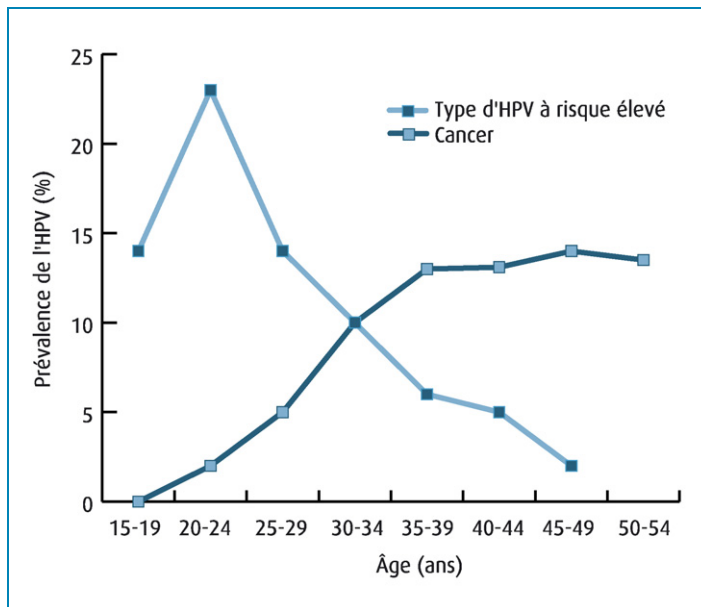
### Rôle des Papillomavirus

Il est clairement admis aujourd'hui que les Papillomavirus dits à risque sont les agents responsables des lésions précancéreuses et du cancer du col utérin [35]. Comparés aux autres facteurs de risque de cancer en particulier le tabac, voire même le virus de l'hépatite B, les papillomavirus à risque sont reconnus comme le facteur de risque le plus puissant de développement du cancer (le risque relatif du cancer du poumon lié au tabac est évalué à 10, celui du cancer du foie lié à l'hépatite B est évalué à 50, celui du cancer du col lié aux HPV est évalué à 300 à 500 [35]).

Il faut cependant préciser que l'infection à Papillomavirus est relativement fréquente dans la population générale, on estime qu'environ 7 femmes sur 10 ont été exposées au moins une fois, durant leur vie, aux HPV [36]. On admet qu'une femme sur 20 exposée aux HPV peut développer un cancer du col. L'exposition à ces virus se fait par contact sexuel chez la femme jeune souvent lors des premiers rapports [36].

La prévalence de l'infection avant 30 ans est estimée à 30 % en moyenne. Elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 10 % entre 30 et 50 ans et 5 % au-delà de 50 ans (figure 10) [36, 37]. La majorité des femmes exposées aux HPV mettent en place des processus immunitaires pour s'en débarrasser. Cette « clearance » des HPV est observée en général dans un délai de 12 à 18 mois [37]. Un nombre limité de femmes gardera les Papillomavirus « latents ou quiescents » durant des mois voire des années. Elles peuvent alors développer en cas de persistance de l'infection une lésion précancéreuse qui non détectée pourrait aboutir à un cancer des années plus tard si le dépistage n'est pas réalisé [38-45].

En d'autres termes, le développement de lésions précancéreuses du col est le témoin d'un échappement immunitaire face aux Papillomavirus, qui est propre à chacun. Nous sommes donc inégaux face à ces virus mais nous n'avons pas aujourd'hui les moyens d'objectiver cette défaillance.



**FIGURE 10**  
**Prévalence de l'infection à HPV et incidence du cancer du col.**  
**Incidence selon l'âge**

Sources : Sellors *et al.* CMAJ. 2000;163:50 ; Ries *et al.* Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Stats NCI, 1973-1997. 2000.

La majorité des infections à HPV de la femme jeune de moins de 30 ans sont donc transitoires alors que celles observées après l'âge de 30 ans sont plus souvent persistantes et peuvent aboutir à des lésions [46].

Ainsi la présence instantanée des HPV au niveau du col ne signifie pas la présence d'une lésion, il peut s'agir aussi d'un portage sain.

À l'inverse il est clairement démontré que la persistance de l'ADN viral à 12 ou 18 mois d'intervalle est un bon indicateur lésionnel actuel ou futur. Le risque relatif de développer une lésion des années plus tard est évalué à 11 à 350. Cette persistance virale se traduit par l'expression de certains gènes viraux en particulier les gènes E6 et E7 des HPV à risque dont le rôle dans l'immortalisation des cellules est démontré par leur action sur les protéines inhibitrices du cycle cellulaire [47].

### Apport du test HPV

Considérant que les Papillomavirus sont un agent nécessaire au développement des lésions cancéreuses et précancéreuses du col utérin et qu'il n'y a pratiquement pas de lésion significative ou à risque sans HPV [48], il a donc été possible de proposer de rechercher l'ADN de ces virus par un test biologique.

Le test HPV utilisant l'hybride capture 2 [49] ou la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) [50] est un test simple, reproductible et objectif.

S'appuyant sur une large étude randomisée, le test HPV est actuellement recommandé pour les femmes ayant un frottis équivoque (ASCUS) [51, 52]. Le seul test HPV dans cette indication permet instantanément de reconnaître la majorité des CIN de haut grade sous-jacentes aux ASCUS ; il est dans cette étude plus sensible qu'une colposcopie ou 2 frottis successifs [53, 54].

Couplé au frottis de dépistage ce test permet de palier aux difficultés et aux écueils du frottis conventionnel. Les études menées très largement de par le monde, dont on reconnaît aujourd'hui plusieurs milliers de patientes recrutées, ont permis d'aboutir à 2 notions fondamentales [55-62] :

- la valeur prédictive négative du test pour les lésions de haut grade ou précancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est négatif à indiquer qu'il n'y a pas de lésion sous-jacente, est supérieure à 99 %. En d'autres termes l'absence de Papillomavirus sur un frottis exclut presque toujours et en toute sécurité la présence d'une lésion précancéreuse, ce qui ne peut être affirmé par la réalisation du seul frottis conventionnel. De fait, le test HPV négatif permet instantanément de rassurer durablement sur l'absence de lésions sous-jacentes ;
- la sensibilité du test pour les lésions de haut grade ou précancéreuses, c'est-à-dire la capacité qu'a le test lorsqu'il est positif à ne pas méconnaître une lésion précancéreuse, est supérieure à 95 %, ce que le seul frottis de dépistage ne permet pas d'affirmer puisque sa sensibilité est < 66 %.

## Test HPV et dépistage primaire

### Apport des études actuelles

Les études récemment menées en France [55, 56], en Grande-Bretagne [57] et en Allemagne [62] sur des populations importantes confirment largement ces données. À travers les milliers de femmes évaluées, les essais confirment qu'un test combiné comportant un frottis et un test HPV augmente la sensibilité du dépistage conventionnel d'environ 25 à 30 %, ramenant la sensibilité de détection à près de 100 % (tableau V). Il est donc permis de dire que la pratique du test combiné frottis et HPV donne une protection maximum face au cancer du col pour la majorité des femmes qui s'y soumettraient.

La revue récente de Cuzick *et al.* portant sur 60 000 femmes montre que la sensibilité du test HPV pour les CIN2+ est de 96,1 % (94,2-97,4 %). Celle-ci ne varie pas avec l'âge. La spécificité globale est de 90,7 % (90,4-95,1 %) et varie de 76,5 % chez les jeunes femmes à 95,5 % chez les plus âgées. Chez les jeunes de plus de 35 ans, la spécificité est de 93,3 % (92,9-93,6 %).

L'idée de moduler le dépistage selon le risque est en effet séduisante. En effet aujourd'hui on considère que toutes les femmes sont à risque identique de développer un cancer du col et à toutes on propose le même rythme de frottis. L'introduction du test HPV dans le dépistage associé au frottis permettrait de moduler le rythme de dépistage en fonction du risque (figures 11 et 12) [63].

- À toutes les femmes de moins de 30 ans, parce que la prévalence de l'infection à HPV est élevée et qu'elle est souvent transitoire, on continuera à proposer un frottis régulier comme la base du dépistage.
- Après l'âge de 30 ans la prévalence de l'infection à HPV à risque chute à 10-15 % (il faut rapprocher ce chiffre aux 5 %

des anomalies observées en cytologie), il est possible de proposer un test combiné :

- 90 % des femmes auront un frottis négatif-test HPV négatif. À l'ensemble de cette population, du fait d'une valeur prédictive négative du test > 95 % il est possible de proposer un rythme de dépistage tous les 3 ans et en toute sécurité avec une protection maximum ;
- aux 10 % restantes il sera possible de concentrer les efforts de dépistage dans cette population par la réalisation d'une colposcopie aux femmes qui présentent un frottis L-SIL et à celles qui sont frottis ASC-US HPV à haut risque persistant à 12 ou 18 mois. La colposcopie est donc réalisée uniquement chez les femmes à risque présentant un frottis ASC-US HPV positif ou un frottis négatif HPV positif persistant à 12 mois. Les femmes frottis négatifs HPV positifs sont surveillées et prises en charge en colposcopie uniquement en cas de persistance des HPV au-delà de 12 mois ;
- pour augmenter la valeur prédictive positive dans ce groupe, le génotypage HPV16-18 et la charge virale élevée sont des marqueurs fiables de lésions de CIN sous-jacentes [64] ;
- un dépistage moins fréquent et plus sensible serait d'une grande importance pour les populations à risque dont l'observance au dépistage est très aléatoire.

Lorsque le frottis a été réalisé en suspension liquide, il est possible de pratiquer un test HPV sur les cellules résiduelles du frottis. Ce prélèvement unique a l'avantage de ne pas orienter la patiente au laboratoire pour le test viral, il doit cependant respecter des règles strictes pour être fiable.

### Le test HPV peut-il remplacer le frottis de dépistage ?

La récente étude randomisée HART portant sur 10 358 femmes est convaincante à ce titre [57]. Huit cent vingt-cinq femmes, soit 8 % de la cohorte ayant une cytologie ASC-US

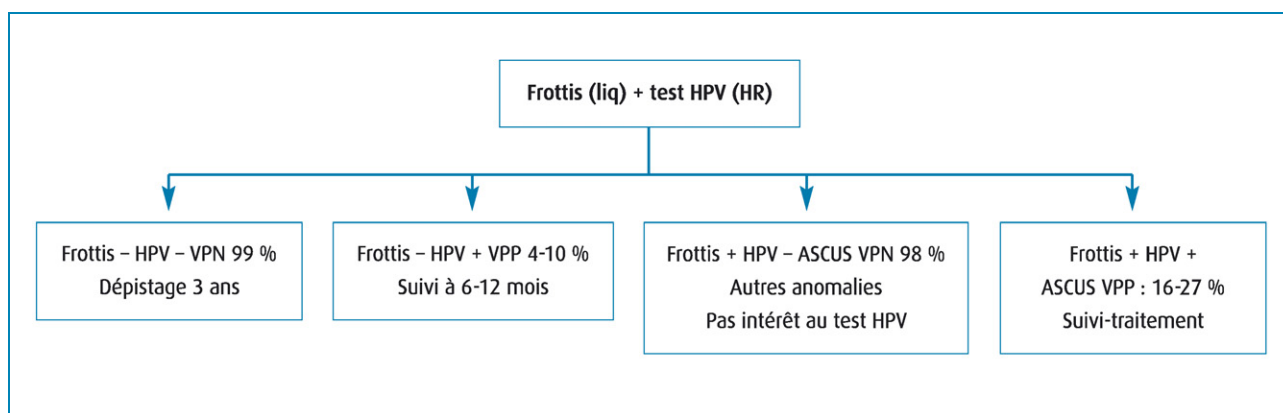
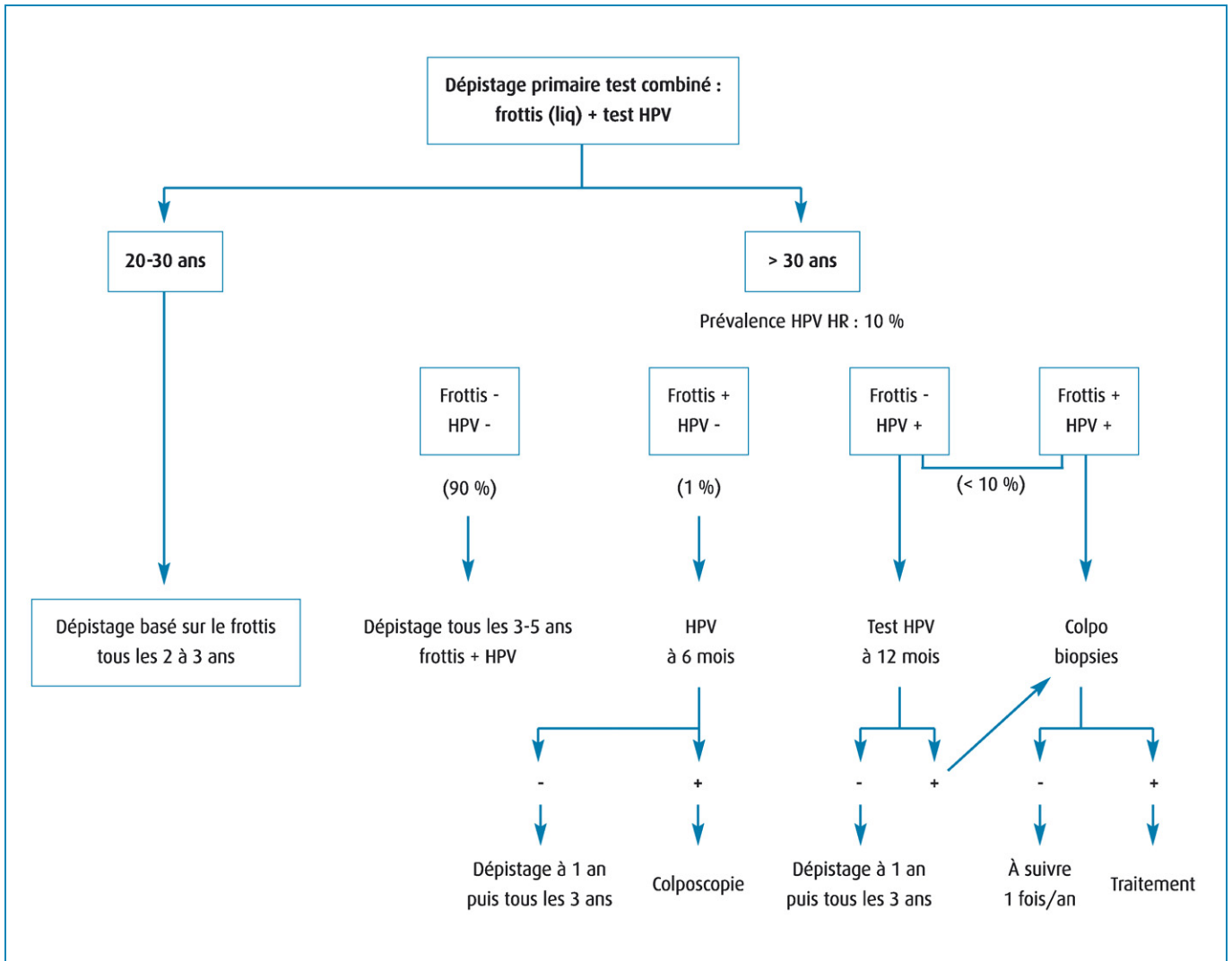


FIGURE 11

### Test HPV et frottis de dépistage après 30 ans. Perspectives potentielles

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; ASCUS : frottis cervico-utérin équivoque de signification indéterminée.





**FIGURE 12**  
**Dépistage primaire test combiné : frottis (liq) + test HPV**

Proposition d'un algorithme de dépistage fondé sur le risque.

ou un test HPV positif, ont été randomisées (colposcopie immédiate ou surveillance, suivie d'une colposcopie à 6 ou 12 mois).

Aucune patiente ASC-US - HPV négatif n'a développé de lésions. Neuf patientes qui ont eu une CIN de haut grade dans le groupe de surveillance ont eu un test HPV positif durant toute la durée de l'étude. Malgré un nombre de patientes perdues de vue élevé dans cette étude, ce travail unique apporte des arguments tangibles pour proposer le test HPV en première intention dans le dépistage et la cytologie en deuxième intention en cas d'HPV positif.

Les études de Clavel [56] et de Schiffman [61] confirment ces données. Récemment Bory [43] *et al.* montrent que 21 % des femmes à haut risque persistant ont développé une lésion de

haut grade dans les 4 à 36 mois comparés au 0,08 % des femmes HPV à haut risque négatif à la visite initiale confirmant que le seul test HPV peut être pris en compte. Cependant à l'heure actuelle cette tendance ne semble pas se confirmer pour des conjonctures ayant une large adhésion au frottis de dépistage [65].

**Apport des études économiques**

La littérature économique internationale indique que la recherche d'HPV associée à une cytologie améliore les résultats du dépistage pour un coût raisonnable voire inférieur [66, 67]. L'accroissement de la sensibilité du dépistage et l'apparition dans un délai relativement long de lésions induites par l'HPV justifieraient de réduire la fréquence du

dépistage. Les coûts actuels du dépistage sont colossaux, ils génèrent dans 5 à 8 % des dépistages positifs des examens complémentaires, des suivis, et des traitements parfois inutiles.

L'introduction du test HPV dans le dépistage permettrait d'envisager des économies de santé. Les modèles macroéconomiques réalisés à ce jour montrent que des méthodes de dépistage plus sensibles peuvent être plus efficaces et moins coûteuses que le frottis conventionnel lorsque ces méthodes sont réalisées à des intervalles moins fréquents.

### Peut-on éviter les dérives ? Problèmes non encore résolus

Bien que le bénéfice du test HPV apparaisse évident dans le dépistage primaire, le risque potentiel d'un usage excessif ou inapproprié ne doit pas être négligé. La majorité des infections HPV à risque sont transitoires en particulier chez les femmes jeunes et les cas cliniquement insignifiants même si parfois elles peuvent générer des anomalies morphologiques transitoires. Seuls environ 10 % des sujets qui garderont les virus persistants ont un risque substantiel de développer des lésions précurseurs et éventuellement un cancer en l'absence de dépistage. Du fait d'une valeur prédictive positive très faible avant 30 ans, le test HPV n'est pas proposé à ces âges.

L'autre risque d'une utilisation inadaptée du test concerne les femmes à frottis normal HPV positif. Certes, certaines auront des lésions muettes au frottis et seront ainsi repérées grâce à cette alerte. Mais d'autres n'auront qu'une présence transitoire du virus dont la connaissance peut être source d'anxiété, de stress [68-70], de perturbation dans le couple et de risque de surdiagnostic et de surtraitement. On peut cependant limiter cette dérive par la prise en compte de la persistance virale, meilleur marqueur lésionnel qu'une présence instantanée du virus.

Cependant il faut noter qu'il n'est pas possible à l'heure actuelle et en routine de mesurer cette persistance, que le test le plus couramment utilisé en l'occurrence l'hybride capture 2 ne permet pas de révéler chaque génotype mais plutôt un groupe de 13 virus à risque sur les 18 aujourd'hui connus.

La réalisation d'un test combiné frottis et HPV pose aussi la question de la qualité de l'échantillon [71]. Cette perspective laisse entrevoir que le meilleur test pour réaliser un dépistage combiné est le frottis liquide. Une partie des cellules dans le liquide est utilisée pour la cytologie, les cellules résiduelles pour la réalisation du test HPV. Cependant tous les liquides présents aujourd'hui dans le marché n'ont pas été évalués pour la cytologie ni même pour l'HPV. Seuls les frottis *Thin Prep* et *Surepath* ont été approuvés par la FDA (*Food and Drug Administration*). Cependant on admet que 4 à 5 % des échantillons ont une cellularité insuffisante après l'analyse cytologique. On ne sait pas non plus si le test HPV est valable

en l'absence de cellules de la zone de transformation. Si le frottis n'est pas satisfaisant selon la terminologie de Bethesda 2001, il n'est pas prouvé que le test HPV peut être pertinent dans ces conditions. Seuls les frottis *Thin Prep* et *Surpath* peuvent être choisis pour la réalisation du test HPV en utilisant le même liquide. Cependant l'utilisation de l'hybride capture 2 ne permet pas au sein des liquides de savoir si la cellularité est suffisante pour la réalisation du test viral. En effet il n'est pas possible de mesurer précisément le gradient de cellularité restante afin que le test HPV puisse être réalisé dans de bonnes conditions à partir d'un frottis liquide. Pour la réalisation du test HPV en hybride capture 2 sur le milieu *Thin Prep*, il est demandé un volume résiduel minimum de 4 mL. Le test HPV utilisant la PCR Roche permet un contrôle de la cellularité par la mesure de la bêtaglobine.

L'autre problème est la contamination possible des échantillons avec l'HPV au laboratoire. D'autre part des difficultés logistiques pour exploiter les échantillons à visée cytologique ou virologique sont possibles dans certains laboratoires.

C'est la raison pour laquelle si les meilleures conditions techniques ne peuvent être remplies il est préférable de réaliser deux échantillons séparés : l'un pour la cytologie l'autre pour le test viral.

### Consensus et rapports disponibles

En France l'ANAES a examiné la possibilité d'introduire le test HPV dans le dépistage primaire. Elle conclut que le test HPV associé au frottis offre des perspectives prometteuses. Elle indique cependant que le bénéfice médical et économique devra être évalué [63].

Aux États-Unis, en 2002 l'*American Cancer Society* (ACS) et en 2003 [72], l'*American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) [73] ont proposé 3 options de dépistage selon l'accès des patientes aux nouvelles méthodes de dépistage. La FDA a approuvé en 2003 l'utilisation du test HPV dans le dépistage primaire chez les femmes de plus de 30 ans.

En Europe, le groupe d'experts d'EUROGIN a proposé [74] 3 options de dépistage, suggérant de mettre en balance la sensibilité des tests avec le rythme de dépistage. Un frottis conventionnel peut être réalisé tous les ans car sa sensibilité n'est pas optimum. Un frottis liquide peut être réalisé tous les 2 ans car sa sensibilité est meilleure. Un frottis combiné à un test HPV peut être réalisé en toute sécurité tous les 3 ans parce que sa sensibilité est proche de 100 %.

Le test HPV est remboursé dans l'indication frottis ASCUS [75]. En effet il est démontré aujourd'hui qu'une femme qui a des frottis ASCUS ou ambigus doit avoir une colposcopie lorsque le test HPV est positif (figure 10). On n'est pas tenu de réaliser une colposcopie lorsque le test est négatif. Cette démarche rationnelle est pertinente et validée.

En avril 2006, le consensus d'experts d'EUROGIN a confirmé les points suivants [76] :

- le test HPV, du fait d'une sensibilité optimum à détecter les CIN de haut grade, peut être proposé comme seul test de dépistage primaire ou associé au frottis après l'âge de 30 ans ;
- la très forte valeur prédictive négative permet d'espacer le dépistage au-delà de 3 à 5 ans ;
- cette mesure devrait être conduite dans les pays où le dépistage est organisé pour évaluer l'impact sur le taux des CIN3 et sur l'incidence du cancer du col ;
- dans le triage des ASCUS, le test HPV est plus sensible que les frottis de contrôle à détecter les 8 à 10 % des CIN de haut grade sous-jacentes. C'est l'option privilégiée comparée à celle de la colposcopie immédiate ou le frottis de contrôle lorsque le résultat du frottis est rendu sur frottis liquide ;
- en post-traitement, le test HPV est l'option de choix pour confirmer la guérison et la plus sensible à détecter une persistance ou une récurrence.

Le plan cancer 2003 a clairement affiché les priorités dans le domaine du dépistage du cancer du col. Il propose d'élargir l'offre de dépistage à la majorité de la population et l'objectif d'une couverture à 80 % est réaliste. Il propose d'amplifier les actions d'information pour une participation accrue des femmes au dépistage. Enfin il indique clairement de faciliter l'utilisation du test HPV dans cette indication.

En conclusion l'introduction du test HPV combiné au frottis permet de rassurer totalement les femmes HPV négatif. En effet l'absence de Papillomavirus sur un frottis est la signature d'un col normal. À l'inverse la présence de Papillomavirus à risque est un indicateur de vigilance. Il ne signifie pas pour autant la présence d'une lésion sous-jacente mais alerte le praticien et la patiente pour un suivi ou des examens appropriés (figure 10).

### Apport du génotypage dans le dépistage

Les tests HPV disponibles basés sur la recherche d'un cocktail de Papillomavirus à risque (tests *Hybride Capture 2* et *Amplicolor*) sont reproductibles, robustes et très sensibles. Cependant leur spécificité limitée et leur valeur prédictive faible peuvent conduire à des surdiagnostics et surtraitements. La persistance virale qui est un bon indicateur lésionnel manque de précision lorsqu'on utilise des tests cocktails et il n'y a pas de consensus pour définir le moment exact d'une persistance. Pour augmenter la spécificité du dépistage, on s'intéresse désormais au génotypage en particulier dans la population de dépistage frottis normal HPV cocktail positif.

Plusieurs études ont montré que les femmes HPV 16 positifs sont à risque plus élevé de développer une CIN3+ comparé à d'autres types viraux [77, 78]. Aussi les femmes HPV 18 positifs sont à risque accru pas seulement de CIN 3+ [78], mais aussi d'adénocarcinome *in situ* et ses précurseurs [79, 80]

comparé aux autres types d'HPV à risque. Les HPV 16 et 18 sont les génotypes les plus prévalents dans les cancers épidermoïdes [81] et l'HPV 18 le plus fréquent dans l'adénocarcinome *in situ* [80].

L'infection HPV 16 et 18 semble être plus souvent persistante que pour les autres types à risque, elle suggère une valeur prédictive positive plus élevée pour ces génotypes comparés aux autres types d'HPV à risque [76]. Ainsi dans la population de plus de 30 ans qui est frottis négatif HPV cocktail positif, il est possible d'augmenter très sensiblement la valeur prédictive positive par la réalisation d'un second test cocktail à 12 mois, la persistance conduisant à demander une colposcopie même si le frottis est normal. Cette approche présente l'inconvénient de perdre de vue les patientes qui ne reviendraient pas pour le second test. Le génotypage permet, instantanément, d'adresser à la colposcopie les patientes positives pour les HPV 16 ou 18. Cette démarche est en cours d'évaluation. La sensibilité est moins importante lorsqu'on s'adresse à une population déjà sélectionnée. La spécificité est alors déterminante.

Des tests de génotypage sont disponibles (PCR, *Linear Array*, puces, etc.), ils ne sont pas encore définitivement validés pour cette utilisation.

### Les vaccins HPV prophylactiques vont-ils modifier le dépistage ?

En France et partout dans le monde des essais de phase 3 ont permis d'évaluer la protection des vaccins prophylactiques face aux HPV. Il est démontré que les vaccins HPV 16-18 -6-11 (Gardasil®) ou HPV 16-18 (Cervarix®) utilisant des pseudovirus composés de la protéine majeure L1 recombinante de la capsid virale non infectantes appelés VLP L1, administrés à des femmes jeunes non encore exposées à ces virus (adolescentes naïves), sont bien tolérés, immunogènes et assurent une protection proche de 100 % face à la persistance virale et au développement de lésions précancéreuses associées aux types viraux du vaccin. Ces résultats prometteurs annoncent la mise sur le marché des vaccins [82, 83]. L'un d'entre eux, le Gardasil®, a reçu l'AMM européen en octobre 2006. Cependant parce que ces vaccins ne protégeront qu'à 70 % du cancer du col, le dépistage se poursuivra encore. Les modèles économiques [84] montrent que le bénéfice majeur est attendu pour les jeunes filles avant l'exposition aux virus HPV, c'est-à-dire avant les premiers rapports dans le cadre d'un programme collectif. Le bénéfice individuel chez la femme adulte sexuellement active mais non exposée aux virus du vaccin est probable. Cela laisse entrevoir l'introduction d'une évaluation du stade virale avant la vaccination. Les femmes non vaccinées poursuivront le dépistage au rythme habituel et dans les conditions définies par les recommandations. La diminution de fréquence des frottis anormaux permet d'anticiper une diminution de la valeur prédictive positive et de la spécificité du frottis et du test HPV. Toutefois c'est le frottis qui souffrirait le plus de cet effet [85]. Dans la population vaccinée il serait nécessaire d'intro-

duire le génotypage HPV pour augmenter la spécificité du dépistage ou d'autres marqueurs plus spécifiques comme la persistance virale (42-44)p16 ink4a [86], ou les ARNm E6/E7 [87]. Ceci laisse supposer la nécessité probable d'introduire le test HPV dans le dépistage chez les femmes vaccinées. Un autre article reviendra en détail sur cette question.

## Conclusion

Le dépistage du cancer du col aborde une nouvelle ère où, progressivement, sera recherché l'agent viral causal du cancer du col, les HPV à risque, plus que les anomalies morphologiques des cellules du col induites par l'infection. Les techniques nouvelles de biologie moléculaire vont permettre une évaluation précise des lésions et du risque.

Le test HPV combiné au frottis éviterait 1 000 cancers du col environ chaque année en France.

L'introduction d'un test hypersensible de dépistage comme le test HPV ne se conçoit qu'avec un espacement de l'intervalle du dépistage chez les femmes qui ne sont pas à risque. L'absence d'HPV confère une protection sûre et durable que le seul frottis instantané ne peut garantir.

Les études économiques d'impact de l'introduction de ce test à large échelle doivent se poursuivre mais ne doivent pas être un frein à son utilisation et à l'examen sérieux de son remboursement.

L'accumulation de preuves scientifiques sur la performance du test HPV dans le dépistage primaire et la protection supplémentaire qu'il contribue à apporter justifie de penser à l'égalité des chances à proposer aux femmes de notre pays.

Les nouvelles techniques de dépistage ne doivent pas systématiquement se substituer au test conventionnel. Il serait légitime de laisser libre choix aux médecins et aux patientes des tests à utiliser. Ils doivent en avoir connaissance et en mesurer l'impact et les coûts selon les cas. Cette offre de soins diversifiée et transparente serait la base même d'une pratique médicale responsable et éthiquement correcte.

Chez les femmes vaccinées le dépistage se maintiendra, son action protectrice sera complémentaire et synergique à celle de la vaccination.

À l'ère vaccinale, le dépistage du cancer du col, qui est la clef de voûte de la prévention du cancer du col, se poursuivra. Vaccination et dépistage sont deux actions de prévention synergiques et complémentaires.

**Conflits d'intérêts :** Joseph Monsonogo a coordonné les essais cliniques en France de la vaccination HPV pour Merck et GSK.

**La deuxième partie** de cet article publié prochainement portera sur la vaccination HPV.

## Références

- 1 Monsonogo J. Emerging Issues on HPV Infections : From Science to Practice. Basel: Karger; 2006.
- 2 Monsonogo J. Infections à Papillomavirus : Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris: Springer; 2006.
- 3 Patnick J. Screening that failed to work. In: Franco E, Monsonogo J, editors. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 200-2.
- 4 Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al.* Incidence et mortalité par cancer en France durant la période 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique. 2003; 51: 3-30.
- 5 Exbrayat C. Col de l'utérus. In: Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. INVS. 2003. p. 107-12.
- 6 Camatte S, Morice P, Pautier P, Castaigne D. In: Blanc B, editor. Quelle relation avec le dépistage? Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Liège: Masson; 2005. p. 35-6.
- 7 Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12: 186-92.
- 8 Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. Official J Eur Union. 2003; L 327: 34-8.
- 9 Ferlay L, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 : cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CanceBase N°5, version 2.0. Lyon IARC Press; 2004.
- 10 Monsonogo J. Spontaneous screening: benefits and limitations. In: Franco E, Monsonogo J, editors. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 220-40.
- 11 Monsonogo J. Enquête nationale sur l le dépistage du cancer du col auprès des gynécologues. Gynécol Obstét pratique. 1996; 81: 1-5.
- 12 Castaigne D, Camatte A. Communication personnelle, Salon de Gynécologie Pratique, Mars. 2004.
- 13 Sawaya GF, Kerlikowske K, Lee NC, Gildengorin G, Washington AE. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Obstet Gynecol. 2000; 96: 219-23.
- 14 Shy K, Chu J, Mandelson M, Greer B, Figge D. Papanicolaou smear screening interval and risk of cervical cancer. Obstet Gynecol. 1989; 74: 838-43.
- 15 Miller MG, Sung HY, Sawaya GF, Kearney KA, Kinney W, Hiatt RA. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. Obstet Gynecol. 2003; 101: 29-37.
- 16 Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. Cancer. 2000; 88: 2283-9.
- 17 Fylan F. Screening for cervical cancer: a review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. Br J Gen Pract. 1998; 48: 1509-14.
- 18 www.plancancer.fr.
- 19 Boulanger JC. Explanation of invasive cervical cancer following treatment of CIN. Communication personnelle, Congrès IFCCP, Sydney, Monduzzi: Bologne; 1996. p.175-9.
- 20 Raffle AE. Invasive cervical cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet. 1997; 349: 1910.
- 21 IARC working group on cervical cancer screening, conclusions. In: Hakama M, Miller AD, Day N, editors. Screening for cancer of the uterine cervix. Lyon, France. 1986. p. 133-44.
- 22 Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995; 141: 680-9.

- 23 Morell ND, Tyler JR, Snyder RN. False negative cytology rate in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol.* 1982; 60: 41-5.
- 24 De May RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121: 229-38.
- 25 Results of a randomised trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. ASCUS-L.SIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1383-92.
- 26 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: 1095-101.
- 27 Barrasso R. Colposcopy as a screening tool for cervical cancer detection: a review. In: Franco E, Monsonogo J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention.* Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 400-5.
- 28 Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-L.SIL Triage Study. *JAMA.* 2001; 285: 1500-5.
- 29 Limay A, Connor Amsy J, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 200-4.
- 30 Yeoh GPS, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the Thin Prep Papanicolaou test in clinical practice : 6-month study of 16.541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J.* 1999; 5: 233-9.
- 31 Diaz-Rosario L, Kabawat S. Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123: 817-21.
- 32 Hutchinson ML, Zahnsiser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC *et al.* Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening : results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer.* 1999; 87: 48-55 (*Cancer Cytopathol.*).
- 33 Monsonogo J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J *et al.* Liquid based cytology for primary cervical cancer screening a multicentre study. *Br J Cancer.* 2001; 84: 382-6.
- 34 Davey E, Barratt A, Irwing L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P *et al.* Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytological classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367: 122-32.
- 35 Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 244-65.
- 36 Schiffman M, Krüger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 14-9.
- 37 Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy 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: 1415-23.
- 38 Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK *et al.* PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol.* 2000; 53: 606-11.
- 39 Melkert PW, Hopman E, Van den Brule AJ, Risse EK, Van Diest PJ, Bleker OP *et al.* Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer.* 1993; 53: 919-23.
- 40 Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM *et al.* A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1272-8.
- 41 Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P *et al.* Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 1365-71.
- 42 Dalstein V, Riethmüller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL *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: 396-403.
- 43 Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P *et al.* Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer.* 2002; 102: 519-25.
- 44 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: 3106-14.
- 45 Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G *et al.* Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1633-8.
- 46 Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 35-40.
- 47 Monsonogo J. Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Med Sci (Paris).* 1996; 12: 733-44.
- 48 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.
- 49 Monsonogo J, Pintos J, Semaille C, Beumont M, Dachez R, Zerati L *et al.* Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 2: 591-8.
- 50 Monsonogo J, Bohbot JM, Pollini G, Krawec C, Vincent C, Merignargues I *et al.* Performance of the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 160-8.
- 51 Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 293-9.
- 52 Wright Jr. TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA.* 2002; 287: 2120-9.
- 53 Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggest similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1406-12.
- 54 Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DANN-positive atypical squamous cells of undetermined significance : a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1401-5.
- 55 Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004; 4(90(9)): 1803-8.
- 56 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.
- 57 Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D *et al.* Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003; 362: 1871-6.
- 58 Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM *et al.* Evaluating of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. Comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA.* 2002; 288: 1749-57.
- 59 Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK *et al.* Relation of human papilloma-



- virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999; 354: 20-5.
- 60 Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 945-51.
- 61 Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S *et al*. HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. 2000; 283: 87-93.
- 62 Petry KU, Menton S, Menton M, Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B *et al*. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003; 88: 1570-7.
- 63 Wright JD, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 304-9.
- 64 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (14): 1066-71.
- 65 Anaes. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains dans le dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Évaluation technologique, Paris, Mai. 2004.
- 66 Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y *et al*. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*. 2002; 287: 2372-81.
- 67 Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more. *Obstet Gynecol*. 2004; 103: 619-31.
- 68 Marteau TM. Psychological costs of screening. *BMJ*. 1989; 299: 527.
- 69 Marteau TM. Screening in practice: reducing the psychological cost. *BMJ*. 1990; 30: 26-8.
- 70 Harper D, Philips Z, Jenkins D. HPV testing: Psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease. *Papillomavirus Rep*. 2001; 12: 1-5.
- 71 Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001; 15: 677-700.
- 72 Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ *et al*. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52: 342-62.
- 73 ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 417-27.
- 74 Monsonego J, Bosch FX, Coursaget P, Cox JT, Franco E, Frazer I *et al*. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 2004; 108: 329-33.
- 75 Arrêté du 19 mars modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la nomenclature des actes de biologie médicale. *Journal Officiel*. 2004 (30 mars).
- 76 Monsonego J, Cuzick J, Cox TC, Von Knebel Doeberitz M, Syrjanen K *et al*. EUROGIN 2006 Expert's Consensus Report Innovations in cervical cancer prevention. *Science, Practice and Action Gynecology-Oncology*. 2006; 103: 7-24.
- 77 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (14): 1066-71.
- 78 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; 20: 1072-9.
- 79 Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ *et al*. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. 2006; 94: 171-5.
- 80 Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S *et al*, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 303-15.
- 81 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV *et al*, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 518-27.
- 82 Villa LL, Costa RL, 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.
- 83 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM *et al*. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006; 367: 1247-55.
- 84 Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX *et al*. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 604-15.
- 85 Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Issues in Planning Cervical Cancer Screening in the Era of HPV Vaccination. *Vaccine*. 2006; S3/171-S3/177.
- 86 Monsonego J, Pollini G, Evrard MJ, Sednaoui P, Monfort L, Quinzat D *et al*. p16<sup>INK4a</sup> immunocytochemistry in liquid-based cytology (lbc) samples gives added value in management of women with equivocal pap smear. *Acta Cytol*. 2006 (in press).
- 87 Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB *et al*. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 1310-7.