



**HAL**  
open science

# Étude des lésions secondaires au papillomavirus humain selon le statut vaccinal des patientes adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux.

Jeanne Le Guevel

► **To cite this version:**

Jeanne Le Guevel. Étude des lésions secondaires au papillomavirus humain selon le statut vaccinal des patientes adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02945406

**HAL Id: dumas-02945406**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945406>**

Submitted on 22 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

N°3049

**Thèse pour l'obtention du**  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité Gynécologie Médicale

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 juin 2020 par

**Jeanne LE GUEVEL**

Née le 29 septembre 1992, à Rennes (35)

**Étude des lésions secondaires au Papillomavirus Humain  
selon le statut vaccinal des patientes adressées en  
consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux.**

**Directeur de thèse**

Madame le Docteur Marie PERRISSIN-FABERT

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Pierre-François CECCALDI

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Monsieur le Professeur Jean-Luc BRUN	Juge
Madame le Maître-des-Conférences-des-Universités Isabelle GARRIGUE	Juge
Madame le Docteur Valérie BERNARD	Juge
Madame le Docteur Marie PERRISSIN-FABERT	Directeur

# Remerciements

---

**Aux membres du jury,**

## **À Monsieur le Professeur Claude Hocké**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse.

J'ai beaucoup appris à vos côtés lors de mon passage dans votre service et je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mes études, particulièrement lors des consultations du mardi après-midi, lors de vos présentations et lors du staff de procréation médicale assistée. Votre parcours est pour nous un exemple. Je vous remercie également de m'avoir soutenue afin de poursuivre mon projet à Saint-Malo.

Recevez le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

## **À Monsieur le Professeur Jean-Luc Brun**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse et je vous en remercie. Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre lors de vos présentations et votre enseignement au diplôme inter-universitaire de colposcopie. Aussi, vos précieux conseils m'ont permis d'approfondir mon travail de recherche et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Soyez assuré de ma profonde considération.

## **À Madame le Maître de Conférence des Universités Isabelle Garrigue**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté, si gentiment et spontanément, de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt porté à mon travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

## **À Madame le Docteur Valérie Bernard**

Je suis honorée que tu aies accepté de juger mon travail et je te remercie pour l'intérêt que tu as immédiatement porté à ce sujet. Je te remercie pour toutes les connaissances que tu as pu m'apporter durant ces trois mois de stage, qui étaient bien trop courts... Ton implication auprès des internes et ta gentillesse sont remarquables. Reçoit aujourd'hui le témoignage de ma sincère reconnaissance.

## **À Monsieur le Professeur Pierre-François Ceccaldi**

Vous m'honorez en ayant accepté d'être le garant de ce travail qui se voit enrichi de votre savoir et de votre expérience. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude et ma reconnaissance.

## **À Madame le Docteur Marie Perrissin-Fabert**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon étude, de m'avoir fait confiance pour la mener à bien et de m'avoir accompagnée tout au long de sa réalisation. Cela a été un plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta disponibilité, tes précieux conseils, ton aide pour mon projet à Saint-Malo et de ta gentillesse envers moi et les autres internes.

## À mes proches,

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien qui m'ont été indispensables au cours de toutes ces années, qui n'ont c'est vrai pas toujours été faciles. Merci de m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mon parcours, et ce à n'importe quel moment. Merci pour tout, je n'en serai pas là sans vous. Je vous aime.

A Camille, ma jumelle, ma sœur, ma meilleure amie. Merci d'être toujours là pour moi et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tes conseils inégalables. Merci pour tes « belles phrases ». Merci tout simplement d'être là et d'être la personne la plus forte que je connaisse... A nos fous rires que seules nous 2 pouvons saisir.

A Martinou, merci d'avoir toujours été présent pour moi. Merci d'être le fréro protecteur que tu es, merci de ta générosité et merci pour ton humour et nos délires. Merci à Isaure de prendre aussi bien soin de toi.

A mes grands-parents, c'est vous qui m'avez donné envie d'exercer la médecine et j'espère que vous êtes fiers de moi, où que vous soyez. J'aurai aimé vous connaître plus longtemps.

A JB, tu es mon exemple. J'espère être un aussi bon médecin que toi et d'être à la hauteur de tes attentes. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Aux Dory, et particulièrement à Gaud, merci de m'avoir si bien accueillie à Bordeaux. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous allez me manquer et j'espère qu'on se verra plus souvent qu'auparavant, malgré la distance. A Granny et Money, merci de m'avoir toujours encouragée et d'avoir été un soutien pendant toutes ces étapes. A mes oncles et tantes, et à tous mes cousins, merci de m'avoir accompagnée et j'espère passer pleins d'autres moments avec vous attablés en famille. A ceux qui sont partis trop vite...

A la bande de Saint-Malo, merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années !! On s'est connu y'a plus de 10 ans, et ce n'est que le commencement ! A nos belles soirées sur Céline et JJ Goldman qui ne sont pas prêts de s'arrêter... A Pierro, ce que tu as fait est exemplaire. J'espère continuer « l'aventure » à tes côtés, ou pas trop loin du moins, si tu choisis une autre voie, je te soutiendrais toujours !! A Moumoune et Lenlen, les p'tites loutres, vivement cet été, qu'on puisse faire des courses de paddle, prendre des verres aux Charmettes et à La Trinquette. A Frizou et le bébé Pénélope, merci d'avoir fait entrer Léna dans la famille, j'ai hâte d'être de retour pour passer plus de temps avec vous et je serai toujours dispo pour garder Péné. Et puis à Laulau, Anaïs, Chlo, Elsa, Hugues, Charlinette, Chris, Jerem, Coco... Merci pour tous ces moments passés à rigoler à vos côtés, ces innombrables sorties à l'Esca et vivement nos prochaines soirées barbu - palet - jacuzzi !

A mes rencontres de Bordeaux. A ma Zab, à nos premiers pas d'internes franchis ensemble à Périgueux, puis à Mont de Marsan et enfin à Bordeaux. Merci pour ta gentillesse, ton humour et de ton optimisme à toute épreuve qui m'ont permis de vivre cet internat paisiblement. A Anaïs et Chloé, merci pour ces moments à nous marrer et bitcher au sous-sol de la maternité et merci pour cet EVJF de folie ! Vous allez trop me manquer toutes les 4, j'espère qu'on continuera à se voir souvent et vous serez toujours les bienvenues à Saint-Malo !! A l'équipe d'HDJ de Bergonié. A Marion, merci d'avoir été là dans ces moments difficiles, j'espère que tu pourras réaliser ton projet à Bayonne, tu le mérites vraiment !! A Kévin et Corentin, qui nous ont chouchoutés. A Coriolan, Guillaume et Laura qui nous ont tant aidés. A Aurore, merci de nous avoir si bien accueillies au CHU. A Marie Diaz, merci pour ta disponibilité et de ton aide à tous moments, tu es une chef géniale ! A Clotilde, Sophie et Camille. A Marie Lambert, merci pour ta patiente et pour tout ce que tu m'as appris. Aux gynécos libérales, merci de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance et de gentillesse dans vos cabinets.

A Toi... Merci de croire si fort en moi, de m'avoir toujours soutenue, et de me supporter au quotidien !! Merci de me rendre heureuse tous les jours et de me faire voir la vie du bon côté. J'ai hâte de rentrer à Saint-Malo avec toi pour que l'on puisse continuer à construire pleins de choses ensemble, Petit Chat.

# Abréviations

---

ACC : Adénocarcinome à cellules claires  
AGC : Atypies des cellules cylindriques  
AIS : Adénocarcinome *in situ*  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ASCO : American Society of Clinical Oncology  
ASC-H : Atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade  
ASC-US : Atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée  
CCU : Cancer du col de l'utérus  
CIN : Néoplasie intra-épithéliales cervicale  
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer  
CIS : Carcinome *in situ*  
COC : Contraceptifs oraux combinés  
DES : Diéthylstilbestrol  
FCU : Frottis cervico-utérin  
GACVS : Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins  
GAVI : The Global Alliance for Vaccines and Immunization  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HPV : Papillomavirus Humain  
HSH : Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes  
HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade  
HSV : Herpes Simplex virus  
IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95%  
IRR : Incidence Rate Ratio  
IST : Infection sexuellement transmissible  
JPC : Jonction Pavimento-Cylindrique  
LIEBG : Lésion intra-épithéliale Épidermoïde de Bas Grade  
LIEHG : Lésion intra-épithéliale Épidermoïde de Haut Grade  
LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
PNDO : Programme national de dépistage organisé  
PR : Prévalence ratio  
RR : Risque Relatif  
SCC : Squamous Cell Carcinoma ou Carcinome Épidermoïde  
SDRC : Syndrome douloureux régional complexe  
STOP : Syndrome de tachycardie posturale orthostatique  
VaIN : Néoplasie intra-épithéliale vaginale  
VIN : Néoplasie intra-épithéliale vulvaire

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>1<sup>ERE</sup> PARTIE : ÉTAT DES LIEUX</b> .....	<b>7</b>
I. COL ET PAPILLOMAVIRUS .....	7
A. <i>Épidémiologie</i> .....	7
1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde et dans l'Union-Européenne.....	7
2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus en France .....	8
3. Papillomavirus et cancers.....	9
B. <i>Anatomie du col de l'utérus</i> .....	9
1. La Jonction pavimento-cylindrique.....	10
2. La métaplasie malpighienne et la zone de transformation .....	10
C. <i>Le papillomavirus</i> .....	11
1. Classification et tropismes des papillomavirus.....	11
2. Structure générale des papillomavirus.....	13
3. Transmission des papillomavirus.....	14
4. Le cycle viral.....	15
D. <i>Histoire naturelle et évolution de l'infection et des lésions secondaires au papillomavirus</i> .....	18
1. Lésions secondaires à l'infection au papillomavirus .....	18
2. Évolution de l'infection et des lésions secondaires au papillomavirus .....	20
3. Facteurs de risque de progression et de régression des lésions .....	22
E. <i>Dépistage et diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus en France</i> ....	27
1. Les modalités du dépistage primaire du CCU .....	27
2. Les moyens diagnostic : La colposcopie.....	29
II. LA VACCINATION ANTI-HPV ET POLEMIQUES .....	30
A. <i>La prévention primaire du CCU</i> .....	30
1. Information, éducation et communication.....	30
2. La vaccination prophylactique anti-HPV .....	30
a) Les vaccins anti-HPV.....	30
b) Le schéma vaccinal .....	31
c) Le coût.....	32
B. <i>La couverture vaccinale</i> .....	33
C. <i>La pharmacovigilance</i> .....	34
D. <i>Les polémiques</i> .....	35
1. Controverses en France.....	35
2. Controverses à l'étranger .....	36
3. Avis des grandes instances .....	37
E. <i>Qu'en est-il dans les autres pays du monde ?</i> .....	37
III. IMPACTS DE LA VACCINATION ANTI-HPV SUR LES LESIONS CERVICALES .....	40
<b>2<sup>EME</sup> PARTIE : ÉTUDE</b> .....	<b>44</b>
I. MATERIELS ET METHODES .....	44
A. <i>Présentation de l'étude</i> .....	44
B. <i>Protocole de l'étude</i> .....	44
1. Caractéristiques de l'étude.....	44
2. Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion.....	44
C. <i>Déroulement de l'étude</i> .....	45

1.	L'inclusion dans l'étude : le Consentement et le questionnaire.....	45
2.	Le recueil des données.....	45
3.	Définitions .....	46
D.	<i>Diagramme de flux</i> .....	46
E.	<i>Analyses statistiques</i> .....	47
II.	RESULTATS.....	48
A.	<i>Caractéristiques de la population</i> .....	48
B.	<i>Critère de jugement principal</i> .....	50
1.	Analyse univariée.....	50
2.	Analyse multivariée.....	53
C.	<i>Critères de jugement secondaires</i> .....	54
1.	Comparaison de la prévalence des lésions de haut grade par rapport aux autres histologies dans la sous population de femmes vaccinées (n=44).....	54
2.	Comparaison de la prévalence des sous types d'HPV selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage .....	56
a)	Comparaison de la prévalence des HPV 16-18 selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage (n=64).....	56
b)	Comparaison de la prévalence des HPV selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage (n=64) .....	57
<b>3<sup>EME</sup></b>	<b>PARTIE : DISCUSSION .....</b>	<b>58</b>
I.	REFLEXION AUTOUR DES RESULTATS .....	58
A.	<i>Caractéristiques de la population</i> .....	58
B.	<i>Critère de jugement principal</i> .....	58
C.	<i>Critères de jugement secondaires</i> .....	61
II.	FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	64
A.	<i>Les points forts de notre étude</i> .....	64
B.	<i>Les limites de notre étude</i> .....	65
III.	PERSPECTIVES .....	66
A.	<i>Études de modélisation</i> .....	66
B.	<i>Le nombre de doses</i> .....	69
C.	<i>La vaccination des garçons</i> .....	70
D.	<i>Adaptation des stratégies de dépistages</i> .....	72
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>73</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>74</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>89</b>
	<b>LE SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>94</b>

# Introduction

---

Le cancer du col de l'utérus (CCU) est un cancer viro-induit, il est secondaire dans plus de 90% des cas à l'infection persistante au Papillomavirus Humain (HPV) (1). Parmi les différents papillomavirus, douze génotypes sont avérés oncogènes, les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et le 59, aussi appelés « HPV à haut risque ». Un treizième, l'HPV 68, est considéré comme un carcinogène probable. Ils sont classés comme cancérigènes du groupe 1 par les monographies du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (2).

L'infection génitale par les HPV représente l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente à l'échelle mondiale. Cette maladie est une affection à évolution lente qui met en moyenne 10 à 15 ans à se développer. Après une infection génitale persistante à des HPV à haut risque, des lésions précancéreuses au niveau du site de l'infection peuvent apparaître, qui en l'absence de traitement, peuvent évoluer vers la malignité. Cette infection sexuellement transmissible est favorisée par la précocité des rapports sexuels et la multiplicité des partenaires, constituant les facteurs de risque majeurs de ce cancer. Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection, en particulier le tabagisme et l'immunodépression (3).

Du fait de son évolution lente et de l'existence de lésions précancéreuses curables, le CCU peut être dépisté à un stade précoce, et même être prévenu par la détection des lésions qui le précèdent. Le dépistage repose sur un examen cytologique, le frottis cervico-utérin (FCU), et sur la détection du papillomavirus à haut risque, par le test HPV (4), qui a su démontré son efficacité depuis quelques années (5).

L'incidence du CCU et les taux de mortalité ont diminué dans de nombreuses populations dans le monde au cours des dernières décennies. Outre le dépistage, ces baisses ont été attribuées à des facteurs liés à l'augmentation des niveaux socio-économiques moyens et au développement de la vaccination anti-HPV (6).

Pour autant, le CCU reste un fardeau persistant. Pour illustration, en France, environ 3000 cas incidents et 1117 décès ont été estimés en 2018, et ce malgré les actions de dépistage mises en place (7). Ce problème de santé publique est à l'origine de l'introduction de la vaccination anti-HPV au niveau mondial, et en France. Trois vaccins sont disponibles dans notre pays : un vaccin quadrivalent commercialisé en 2007, un vaccin bivalent introduit en 2010 et un vaccin nonavalent développé en 2018. Néanmoins, la couverture vaccinale est faible en France, où contrairement à celle d'autres pays voisins, elle n'excède pas un tiers de la population cible en 2018 (8). Ce constat est étroitement lié à une perception négative de cette vaccination, malgré les preuves incontestables de son efficacité.

A ce titre, l'intégration effective des programmes de vaccination anti-HPV et des tests basés sur la détection de l'HPV, via des programmes de dépistage, pourrait pratiquement éliminer le fardeau du CCU dans la majorité des pays développés au cours de ce siècle (9). Dans les pays et régions les plus touchés par ce cancer, c'est-à-dire les pays en voies de développement où environ 90% des CCU sont diagnostiqués, le défi consiste à veiller à ce que les programmes de dépistage et de vaccination, dépendants des ressources, soient effectivement mis en œuvre (10).

Face à ce constat général, nous avons fait le choix d'étudier les lésions liées au papillomavirus que présentent les patientes adressées en consultation de colposcopie, suivant leur statut vaccinal, au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux. Pour cela, nous avons mis en place une étude prospective d'une durée de 15 mois que nous exposerons après un état des lieux de la littérature.

# 1<sup>ère</sup> Partie : État des lieux

## I. Col et Papillomavirus

### A. Épidémiologie

#### 1. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde et dans l'Union-Européenne

Le CCU représente le 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme ainsi que la 4<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme, avec environ 570 000 nouveaux cas recensés et 311 000 décès estimés en 2018 dans le monde. Les pays en voie de développement sont particulièrement touchés puisque 90% des nouveaux cas y surviennent. Il y occupe non seulement la 2<sup>ème</sup> place en termes d'incidence et de mortalité par cancer chez la femme, derrière le cancer du sein, mais aussi la 1<sup>ère</sup> place en terme d'incidence dans 28 de ces pays, et la principale cause de mortalité par cancer dans 42 pays, majoritairement situés en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est (11).

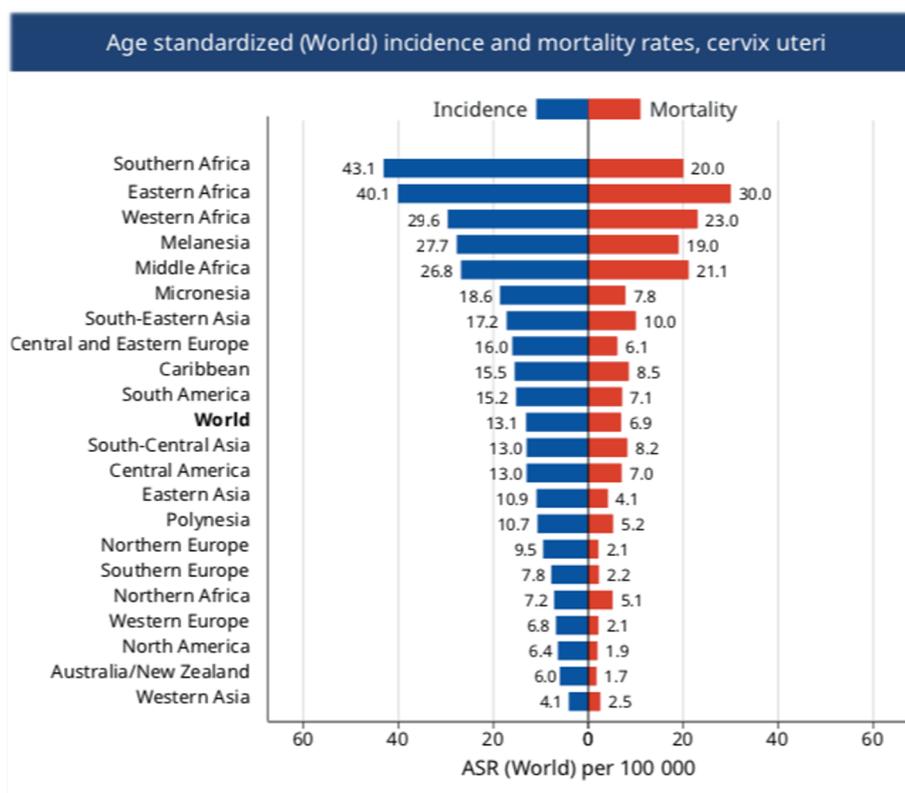


Figure 1 : Incidence et mortalité spécifiques du cancer du col de l'utérus, normalisés selon l'âge au niveau mondial et national (11).

Dans l'Union européenne, 33 000 nouveaux cas et 13 000 décès ont été estimés en 2012, c'est ainsi le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme. Les taux d'incidence les plus faibles sont situés en Finlande, aux Pays Bas et en Espagne.

Se situant au 9<sup>ème</sup> rang en terme d'incidence et au 10<sup>ème</sup> en terme de mortalité, la France est l'un des pays d'Europe où les taux sont les plus élevés.

## 2. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus en France

En France, cette maladie représente le 12<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme, avec environ 3000 nouveaux cas estimés en 2018 (7). Les trois quarts des cas sont diagnostiqués chez les femmes âgées de 25 à 64 ans, avec un âge médian au diagnostic de 51 ans. Le taux d'incidence est ainsi de 6 pour 100 000 femmes. Les courbes des taux d'incidence selon l'âge montrent une progression marquée des taux à partir de l'âge de 25 ans, pour atteindre une valeur maximale de 18 pour 100 000 femmes entre 45 et 49 ans.

Sur la période 1990-2018, le nombre annuel de nouveaux cas de CCU a diminué, passant de 3 990 à 2 920 cas, correspondant à une diminution d'incidence du CCU d'environ 1,8 % par an entre 1990 et 2018 (10,2 pour 100 000 en 1990 contre 6,1 en 2018) avec néanmoins un ralentissement observé depuis 2005 (7).

Il existe une hétérogénéité géographique de l'incidence du CCU sur le territoire national : les estimations régionales de l'incidence portant sur la période 2007-2016 ont montré des taux d'incidence standardisés les plus élevés en région Corse (9,2 pour 100 000 personnes-années (femmes)) et en région Provence-Alpes-Côte-D'azur (7,9 pour 100 000 personnes-années (femmes)). Les taux les plus faibles ont été observés en Pays de la Loire (5,2 pour 100 000 personnes-années (femmes)) et en Auvergne-Rhône-Alpes (5,4 pour 100 000 personnes-années (femmes)). En Gironde, il était de 6,6 pour 100 000 personnes-années (femmes) (12).

Aussi, c'est la 12<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer chez la femme en France, responsable de 1171 décès en 2018 soit un taux de mortalité standardisé de 1,7 pour 100 000 personnes-années. L'âge médian au décès est de 64 ans. Il existe une diminution du taux de mortalité de moins 2,1% par an en moyenne entre 1990 et 2018 (3,1 pour 100 000 personnes-années en 1990 contre 1,7 en 2018) et un ralentissement observé sur la période 2010-2018 (moins 1,1% par an). La diminution de la mortalité est plus importante pour les femmes de 30 ans et celles de 70 ans, mais moins importante pour les femmes âgées de 50 ans (7).

Pour autant, les taux de survie du CCU tendent à se dégrader, avec des cancers à des stades plus avancés qui échappent au dépistage : la survie à 5 ans était de 68% pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993, contre 63 % pour ceux diagnostiqués entre 2005 et 2010. La survie nette à 5 ans diminuait fortement avec le temps au-delà de 65 ans, notamment chez les femmes âgées de 65 à 74 ans pour lesquelles elle passait de 67 % à 48 % entre 1989-1993 et 2005-2010. Les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène sont attribuées au dépistage qui permet d'identifier et de traiter les lésions précancéreuses, cessant l'évolution vers un cancer. Bien que moins nombreux, les cancers invasifs du col diagnostiqués comportent une proportion plus importante de cancers agressifs au développement rapide, de cancers ayant échappé au

dépistage et de cancers avancés chez des femmes non dépistées. Ces types de cancers diagnostiqués sont de mauvais pronostic, expliquant la baisse de la survie (12).

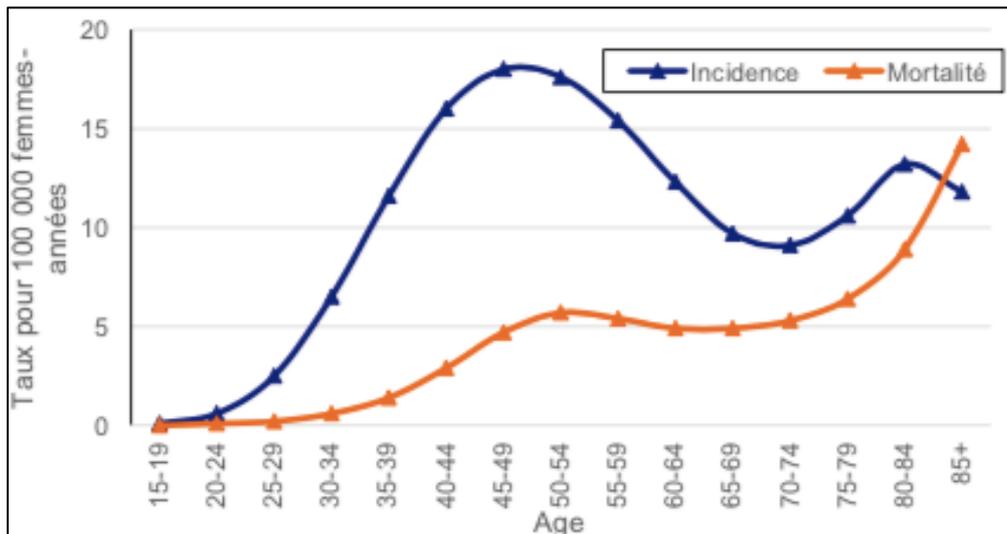


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) d'après Defossez et al., 2019 (7).

### 3. Papillomavirus et cancers

Ainsi, l'infection par HPV est retrouvée dans environ 90% des femmes atteintes de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 et de cancer invasif (13).

Le CCU représente le principal cancer attribuable à l'HPV, soit 83 % des cancers HPV-induits. Les cinq autres types de cancers secondaires à cette infection correspondent à environ 100 000 cas de cancers résiduels. On considère que la part imputable à l'HPV dans ces cancers est d'environ 78 % pour le cancer vaginal, 25 % pour le cancer vulvaire, 90% pour le cancer de l'anus, 50 % pour le cancer du pénis et près de 30 % pour le cancer de l'oropharynx. Ces cancers touchent une population jeune puisque presque 50 % des cas sont âgés de moins de 50 ans (14).

#### B. Anatomie du col de l'utérus

Le col de l'utérus est situé à l'extrémité inférieure de l'utérus qui s'ouvre sur le vagin. En son centre, se situe un orifice de quelques millimètres de diamètre, le canal cervical.

Histologiquement, la paroi du col de l'utérus se compose en 3 tuniques : une tunique située en périphérie appelée l'adventice, une tunique fibromusculaire moyenne et une tunique muqueuse superficielle.

Cette muqueuse est constituée de deux épithéliums embryologiquement distincts :

- Un épithélium exocervical, revêtant l'exocol faisant saillie dans le vagin, constitué d'un épithélium pluristratifié pavimenteux de type malpighien non kératinisé ;
- Un épithélium endocervical, tapissant l'endocol dans le canal endocervical, composé d'un épithélium unistratifié cylindrique glandulaire et où l'on y retrouve des cellules sécrétantes, séparées du chorion par une lame basale.

Ces deux épithéliums sont reliés par une zone appelée zone de jonction pavimento-cylindrique. (JPC)

### 1. La Jonction pavimento-cylindrique

Cette zone de rencontre abrupte n'est pas anatomiquement fixe et migre au cours de la vie. En effet, sa localisation par rapport à l'orifice externe varie sous l'influence de différents facteurs comme l'âge, le statut hormonal, l'utilisation d'une contraception orale, les traumatismes entraînés par l'accouchement ou de certaines conditions physiologiques telles que la grossesse.

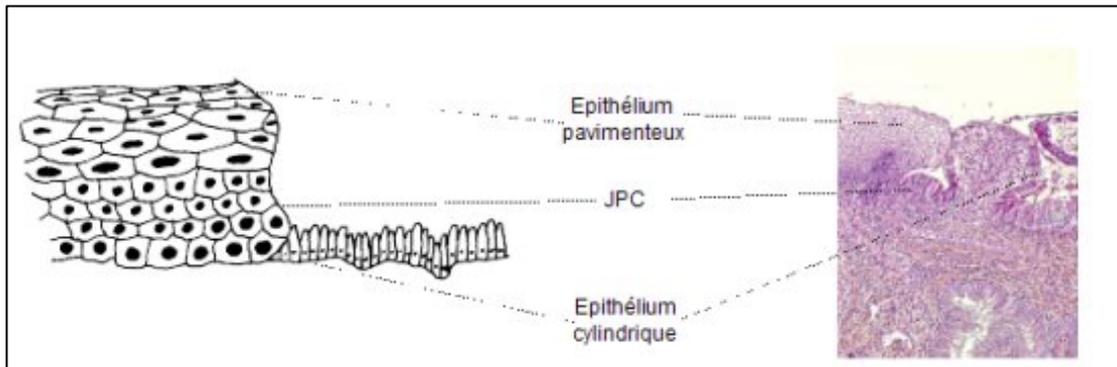


Figure 3 : Jonction pavimento-cylindrique (15).

Lorsque celle-ci est localisée à distance de l'orifice externe, l'épithélium cylindrique est alors éversé sur l'exocol. Seulement, l'action tampon du mucus tapissant les cellules cylindriques est dérangé lorsque l'éversion de l'épithélium glandulaire l'expose à l'environnement acide du vagin. L'irritation de celui-ci, exposé à l'acidité du vagin, provoque l'apparition de cellules de réserve sous-cylindriques qui prolifèrent et entraînent la formation d'un épithélium pavimenteux métaplasique. En conséquence, on observe une transformation de cet épithélium cylindrique glandulaire en un épithélium pavimenteux malpighien : ce processus physiologique de remplacement d'un épithélium par un autre est appelé métaplasie (15).

### 2. La métaplasie malpighienne et la zone de transformation

La région où se constitue la métaplasie malpighienne est appelée zone de transformation : c'est l'espace où l'épithélium cylindrique a été remplacé par un nouvel épithélium pavimenteux métaplasique (15).

Le développement de l'épithélium métaplasique immature nouvellement formé peut se poursuivre selon deux voies différentes. Chez la grande majorité des femmes, le processus de métaplasie se poursuit et les cellules pavimenteuses métaplasiques immatures continuent leur différenciation pour former un épithélium métaplasique stratifié mature, semblable à l'épithélium originel (15).

La zone de transformation est particulièrement sensible et considérée comme un site de fragilité immunitaire, de par ses micro-ulcérations et ses remaniements mécaniques et inflammatoires incessants. Cette région est donc la cible des HPV et est le lieu où se développent les lésions précancéreuses et les carcinomes épidermoïdes (15).

Chez une minorité de femmes, un épithélium dysplasique atypique peut se développer, secondairement à l'infection persistante de certains types de papillomavirus des cellules basales pavimenteuses métaplasiques immatures, et entraîner leur transformation en cellules atypiques, dans lesquelles des anomalies apparaissent. Leur prolifération anarchique et leur dissémination engendrent la formation d'un épithélium dysplasique anormal. Celui-ci peut revenir à son état physiologique, mais peut également persister à l'état dysplasique ou évoluer vers un cancer invasif au bout de plusieurs années. (15)

Il est donc essentiel de bien identifier cette région lors de l'examen colposcopique, car presque toutes les manifestations de cancer ou de néoplasie intra-épithéliale y débutent. (15)

## C. Le papillomavirus

### 1. Classification et tropismes des papillomavirus

Le Papillomavirus Humain est une cause essentielle au cancer du col utérin, c'est en fait la persistance de l'infection génitale à des HPV à haut risque, associée à différents cofacteurs, qui engendre le développement de lésions précancéreuses du col de l'utérus devenant finalement malignes.

Les papillomavirus sont des petits virus qui appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Ce sont des virus strictement épithéliotropes et sont responsables de tumeurs bénignes et malignes au niveau cutané et muqueux. Ils possèdent une spécificité d'hôte très étroite et sont retrouvés chez l'Homme mais également chez les mammifères et les oiseaux. On les regroupe en genres, espèces et variants. Actuellement, 189 génotypes sont caractérisés et intégralement séquencés. Chez l'être humain, plus de 120 génotypes ont été identifiés (16).

La classification des différents types d'HPV est basée sur leur homologie de séquence nucléotidique, et plus précisément au niveau du gène L1 codant pour la protéine majeure de la capside. Les différents types de papillomavirus sont regroupés en espèces qui sont désignées par un numéro d'espèce. Une espèce regroupe les types présentant une homologie de séquence L1 supérieure à 70 %. Les différentes espèces sont regroupées en genres (alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, etc.). L'appartenance à un même genre est définie par une homologie de séquence L1 supérieure à 60 %. Les papillomavirus spécifiques de l'homme appartiennent aux genres alpha, bêta, gamma, mu et nu (17).

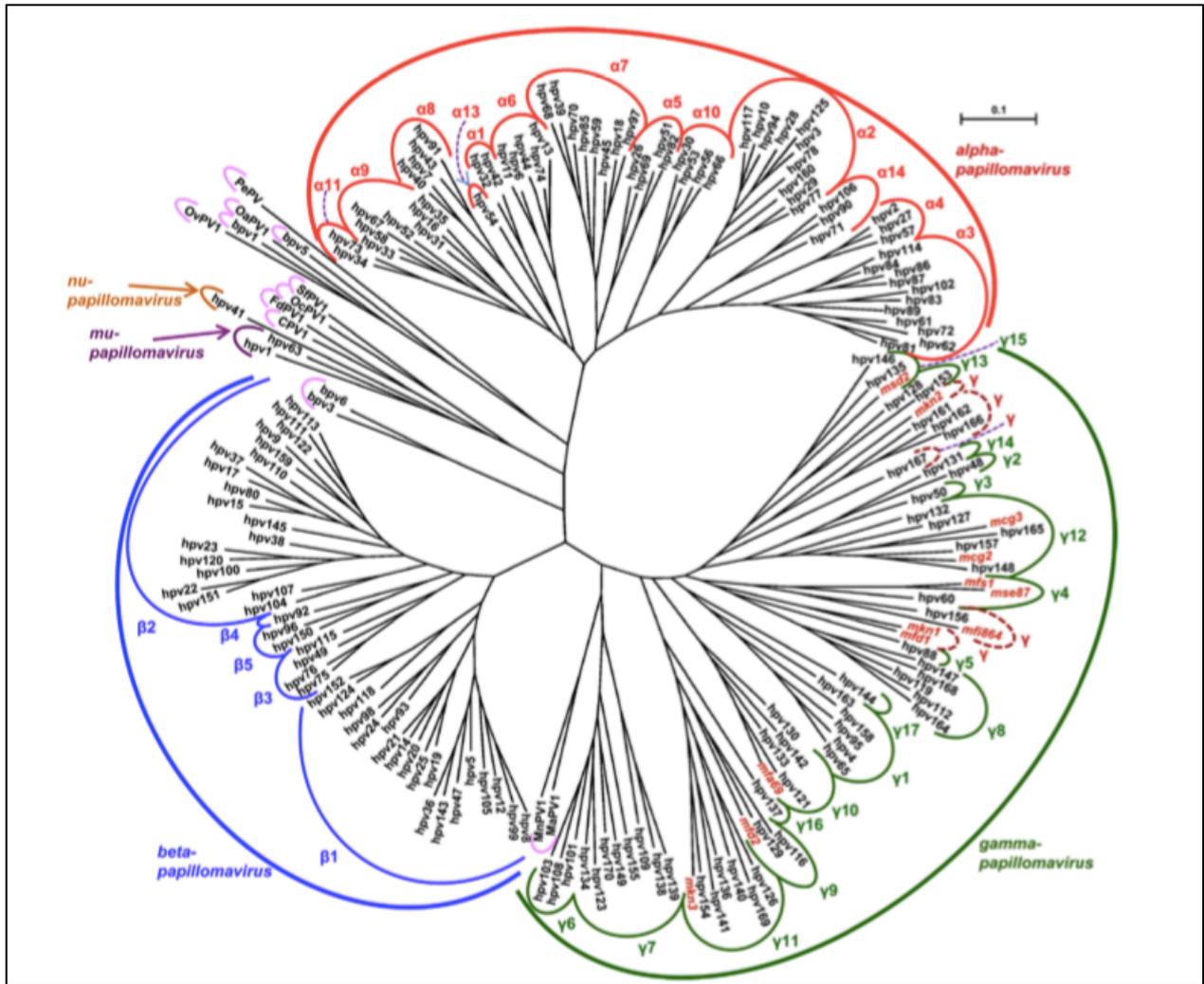


Figure 4 : Classification des papillomavirus d'après De Villiers et al. (18).

De même, les HPV se distinguent par leur tropisme tissulaire si bien que l'on différencie des HPV à tropisme cutané et des HPV à tropisme muqueux. Enfin, ces virus ne possèdent pas tous la même capacité à entraîner des lésions au niveau des tissus et ainsi on distingue les types d'HPV à faible pouvoir oncogène, dits HPV à Bas Risque (HPV-BR), et ceux à fort pouvoir oncogène, dits HPV à Haut Risque (HPV-HR).

Au niveau cutané, on retrouve principalement des HPV appartenant aux genres bêta, gamma, mu et nu. Ils sont responsables de lésions bénignes, telles que les verrues vulgaires (HPV 1, 2 et 4) mais sont aussi impliqués dans le développement de certains cancers de la peau (HPV du genre bêta, en particulier HPV 5 et 8) (19).

Au niveau des muqueuses, on retrouve principalement des HPV appartenant au genre alpha. On compte plus de 40 types de HPV ayant un tropisme pour le tractus génital féminin. Parmi eux, les HPV à bas risque, dits à faible pouvoir oncogène, tels que HPV 6 et 11, sont le plus souvent responsables de lésions bénignes comme les condylomes acuminés ou les lésions intra-épithéliales de bas grade, alors que les HPV à haut risque, tels que HPV 16 et HPV 18, sont le plus souvent imputés dans les lésions intra-épithéliales de haut grade et les CCU. Les HPV à bas risque sont très contagieux et ont une incubation de l'ordre de 2 à 6 mois, contrairement aux

HPV à haut risque, moins contagieux, et ont une incubation pouvant aller d'une dizaine à plusieurs dizaines d'années.

Au total, douze génotypes d'HPV sont considérés comme des HPV à haut risque, soit des agents cancérogènes avérés, constituant le groupe 1 « oncogènes » selon la classification de l'IARC Monograph Working Group : les HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59. Un treizième papillomavirus, l'HPV 68, est considéré comme un cancérogène probable, constituant le groupe 2A « probablement oncogène ». Le groupe 2B, « possiblement oncogènes », est composé des HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 et 97 et le groupe 3 « non classables comme oncogènes » des HPV 6 et 11 (2).

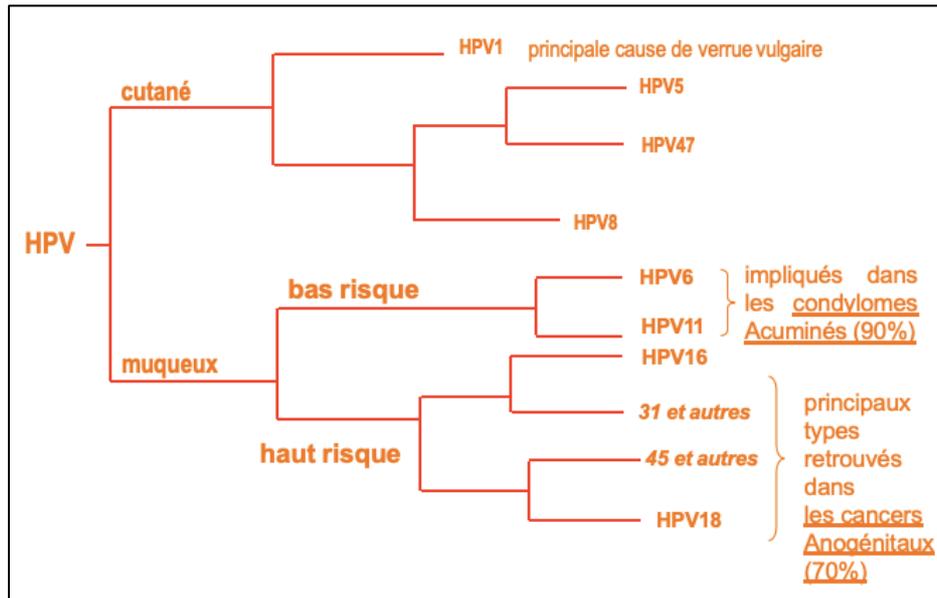


Figure 5 : Classification des papillomavirus (18).

## 2. Structure générale des papillomavirus

Les HPV sont des virus non enveloppés, de petite taille (entre 52 et 55 nm), très résistants, pourvus d'une capsidie de forme icosaédrique de 72 capsomères encerclant le génome viral. Elle est formée de deux unités protéiques : la protéine majeure L1 de 55 kDa et la protéine mineure L2, plus interne, de 72 kDa.

Le génome viral est constitué d'un ADN double brin circulaire, très compact, d'environ 8000 paires de bases, dont un seul brin est codant. On y distingue une origine de réplication, en phase ouverte de lecture (ORF, Open Reading Frame), où sont situées les séquences codant les protéines virales, associée à une région non codante (NCR), régulatrice, appelée LCR (Locus Control Region), abritant les séquences régulant la réplication et la transcription de l'ADN virale (18). (Figure 6)

Les ORF sont groupées en 2 régions :

- La région précoce E (Early), codant pour les protéines non structurales, de E1 à E7. Parmi elles, les protéines E1 et E2 sont impliquées dans la réplication du génome viral, tandis que les protéines E6 et E7 sont impliquées dans la prolifération et la transformation cellulaire agissant sur des protéines appartenant à la grande famille des « suppresseurs de tumeurs » (20).
- La région tardive L (Late), codant pour les protéines de la capside, L1 et L2. Ces protéines sont responsables de l'induction d'anticorps neutralisants spécifiques du type. L1 possède également la capacité de s'assembler en pseudo-particules virales, propriété exploitée dans la fabrication des vaccins (21).

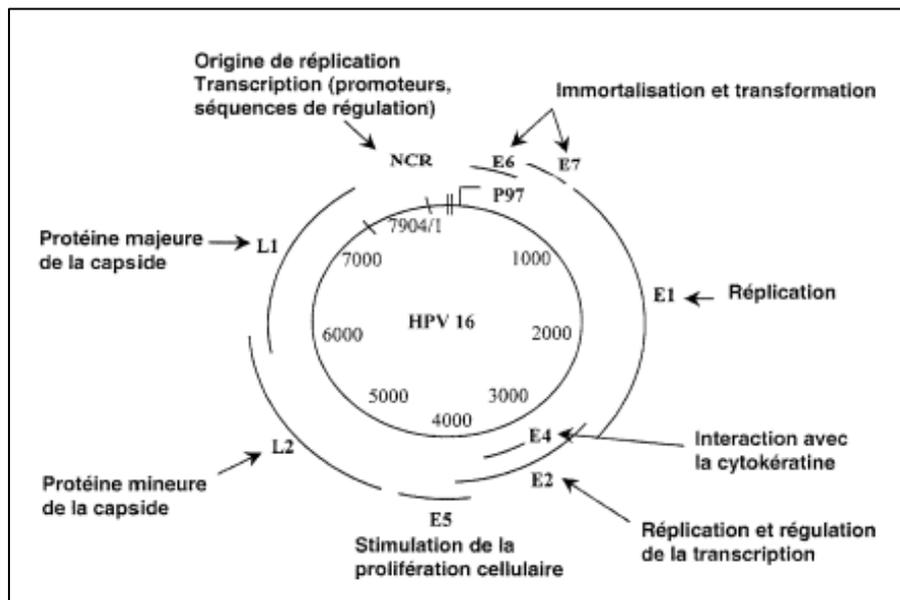


Figure 6 : Structure du génome viral de l'HPV 16 (22).

### 3. Transmission des papillomavirus

Les HPV sont essentiellement transmis par contact direct de peau à peau ou de muqueuse à muqueuse : les rapports sexuels constituent de loin le mode de contamination le plus important et on estime que c'est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente. Le papillomavirus est d'ailleurs considéré comme un marqueur de l'activité sexuelle puisque 80 % des femmes sexuellement actives seront infectées par l'HPV au cours de leur vie.

La transmission sexuelle des HPV est favorisée par la forte charge virale présente à la phase productive de l'infection. Les HPV génitaux sont également retrouvés au niveau des sécrétions génitales et des poils pubiens. Par ailleurs, les hommes peuvent être porteurs du virus au niveau pénien ou anal et sont donc des vecteurs majeurs des papillomavirus génitaux (23). Ainsi, l'infection est possible même en l'absence d'acte sexuel et de pénétration, et une lésion au niveau du col doit conduire à rechercher une autre localisation au niveau de l'ensemble du périnée, et inversement. De plus, du fait de la petite taille du virus, l'utilisation de préservatifs ne confère qu'une protection partielle, de l'ordre de 70 % (23,24). Du fait de leur mécanisme de

transmission identique, plusieurs espèces d'HPV peuvent être simultanément ou successivement transmises, et les co-infections sont fréquentes chez les femmes (20 à 30 %) (25), et chez les hommes (51 % de co-infections) (23).

De même, la transmission de manière indirecte est possible. En effet, les HPV sont dépourvus d'enveloppe et la structure de leur capsidie les rend extrêmement résistants, dans le milieu extérieur, facilitant leur transmission directe par contact cutané ou muqueux, mais aussi leur transmission indirecte, par les sécrétions génitales, les surfaces (piscines, douches), le linge souillé ou les mains (26).

Enfin, la transmission verticale de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire ou au moment de l'accouchement lors du passage dans la filière génitale, existe. Elle peut notamment être à l'origine de papillomatose laryngée juvénile, secondaire à l'infection d'un HPV 6 ou 11 à partir de lésions génitales ou de condylomes maternels, pouvant être responsables de détresse respiratoire ou de papillomatose récurrente chez l'enfant (27).

Les durées d'incubation sont en moyenne de trois mois, mais elles peuvent aller jusqu'à 10 ans, ce qui rend difficile l'identification de la période d'exposition.

#### 4. Le cycle viral

Le virus pénètre dans les cellules basales de l'épithélium génital, seules cellules capables de proliférer, soit par l'intermédiaire de micro-abrasions de la muqueuse, soit du fait de l'exposition quasi-physiologique de ces cellules basales au niveau de la jonction pavimonto-cylindrique du col utérin. C'est ainsi que la localisation de la jonction en périphérie de l'exocol en période pubertaire pourrait expliquer la susceptibilité de cette tranche d'âge à l'infection lors des premiers rapports sexuels.

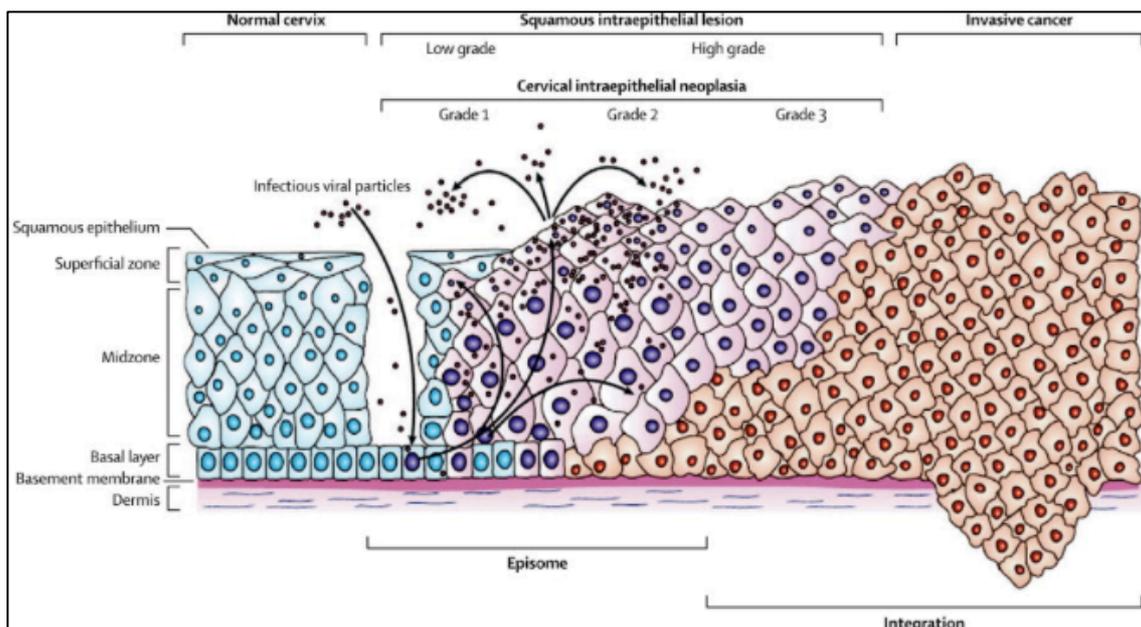


Figure 7 : Le cycle viral (28).

L'adsorption des virions sur les cellules cibles fait intervenir les héparanes sulfates, et l'entrée du virus se fait par endocytose, médiée par la voie des clathrines pour les HPV 16 ou 58, ou par la voie des cavéoles pour l'HPV 31 (29). Les virions migrent vers le noyau puis la décapsidation permet l'entrée du génome viral dans celui-ci. Dans la cellule hôte, le génome viral peut être libre, sous forme circulaire dite « épisomale », tandis qu'il est linéarisé et intégré au génome cellulaire de la cellule hôte dans les cellules précancéreuses et cancéreuses, secondaire à une infection par un HPV à haut risque.

Le cycle viral est étroitement lié à la différenciation des cellules au sein de l'épithélium pour aboutir à la formation de nouveaux virions et à leur libération avec les cellules de l'épithélium qui desquament. Il peut être divisé de manière schématique en trois phases distinctes : une phase non productive, dite phase de latence, une phase productive d'amplification et une phase transformante (30,31).

La première phase est dite de latence, c'est une phase d'établissement et de maintien. Elle se déroule au sein des cellules souches de l'épithélium, avec réplication de l'ADN viral au rythme des divisions cellulaires permettant d'obtenir 50 à 100 copies d'ADN viral par cellule. Elle est dite non productive car il n'y a pas de production de virion. Seules les protéines précoces sont exprimées ; les protéines E1 et E2 agissent en synergie pour activer la réplication et la protéine E2, de par son action trans-inhibitrice grâce à un mécanisme d'encombrement stérique, limite l'expression des protéines E6 et E7, à des taux permettant toutefois une perturbation du cycle cellulaire, maintenant les cellules en cycle. La protéine E2 assure la ségrégation correcte des génomes viraux au cours de la division cellulaire, et ceux-ci se répartissent comme l'ADN de la cellule, dans chaque cellule fille, avec une conservation d'un nombre constant de copies du génome viral (30,31).

Puis, s'ensuit la deuxième phase, dite phase productive, aboutissant à la formation de nouveaux virus. En effet, par un mécanisme de réplication dit « en cercle roulant », le nombre de génomes viraux augmente considérablement dans chaque cellule. De façon concomitante, et ce dans les cellules épithéliales superficielles et les plus différenciées, la transcription des gènes tardifs est activée, donnant lieu à l'expression des protéines L1 et L2, permettant l'encapsidation des génomes viraux et par la suite leur libération, au rythme des desquamations cellulaires, et donc leur diffusion. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission est élevé. Ces cellules, reconnaissables à la présence d'inclusions virales, sont appelées koïlocytes et sont un effet cytopathogène pathognomonique de l'infection à l'HPV. Le cycle de vie de l'HPV prend 2 à 3 semaines, le temps nécessaire à la cellule cervicale pour migrer des couches basales aux couches superficielles de l'épithélium, mûrir, subir une sénescence et mourir (30,31).

Ainsi, le cycle viral est étroitement dépendant du cycle cellulaire. Pour maintenir les cellules en cycle et donc inhiber l'apoptose, les protéines E6 et E7 sont exprimées à un faible taux.

Enfin, vient la phase dite transformante. La progression des lésions précancéreuses vers un cancer invasif est un phénomène tardif qui est marqué par le passage d'un génome viral extra-chromosomique, dit épisomal, à un génome viral linéarisé et intégré au sein du génome de la cellule hôte. Elle se fait au voisinage de proto-oncogènes ou anti-oncogènes des cellules souches. Les particules virales sont alors en position de dérégler le cycle cellulaire. L'intégration du génome viral d'un HPV à haut risque dans le génome cellulaire se fait après clivage du génome au niveau des protéines E1 ou E2. Ce clivage explique la disparition du rétrocontrôle négatif de

la synthèse des oncoprotéines E6, E7 et, à moindre titre E5, responsables de la prolifération cellulaire exagérée, ayant pour conséquence que les cellules infectées ne mûrissent jamais. Les protéines E6 et E7 bloquant très efficacement les régulateurs négatifs du cycle cellulaire, les cellules restent activement impliquées dans la progression du cycle en cessant de rentrer en apoptose. L'instabilité génomique qui en résulte permet aux modifications génétiques de s'accumuler, entraînant finalement la transformation maligne d'une cellule infectée par l'HPV en une cellule cancéreuse invasive. En effet, la protéine oncogène E6 favorise la dégradation de la protéine p53, dite gardien du génome, qui joue un rôle crucial dans la protection de l'intégrité génomique, par arrêt du cycle cellulaire (jusqu'à ce que les erreurs de réplication de l'ADN puissent être réparées), ou par induction de l'apoptose. L'onco-protéine E7 favorise la dégradation des protéines de la famille du rétinoblastome pRB, protéines de séquestration exerçant un contrôle négatif sur le cycle cellulaire, notamment par le maintien des cellules en phase de quiescence (32). Dans les lésions précancéreuses, les phases du cycle viral sont maintenues, mais la réplication virale est très faible et l'infection virale abortive stimule la prolifération cellulaire via E6 et E7. Le nombre de cellules produisant des virions est faible, les ARN messagers E6 et E7 sont abondants, et les cellules transformées par l'HPV sont majoritaires. Une forte charge virale d'ADN de l'HPV, et en particulier une augmentation de la charge virale E6, associée à une diminution de la charge virale E2, témoignant de l'intégration virale, et la présence d'ARN messagers E6 et E7, sont des facteurs pronostiques d'évolution vers une lésion intraépithéliale de haut grade ou un cancer (33,34).

Bien que le développement du cancer dépende de la dérégulation du contrôle du cycle cellulaire, favorisant l'accumulation de dommages génétiques, une évasion immunitaire est nécessaire, permettant au virus de demeurer « invisible » durant de longues périodes et de ce fait, n'induire aucune réaction inflammatoire, sans mort cellulaire ni de nécrose ou de phase virémique. Les antigènes viraux ne sont détectables que dans les cellules épithéliales superficielles destinées à la desquamation, à distance du système de surveillance immunologique. De même, les HPV à haut risque ont élaboré de nombreuses stratégies leur permettant de minimiser leur détection par le système immunitaire, notamment grâce aux protéines E6 et E7. Elles permettent une diminution de la présentation des antigènes viraux par la réduction de l'expression de la protéine des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) CDH1 et par l'inhibition de la transcription du Toll Like récepteur 9 nécessaire à l'activation de ces cellules de la réponse immunitaire innée, tout empêchant l'activation des Lymphocytes T cytotoxiques. De plus, on observe le passage d'un signal pro-inflammatoire à un signal anti-inflammatoire, permettant la pérennisation du virus, puisque les onco-protéines inhibent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires tout en favorisant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (32).

En outre, la majorité des infections virales au papillomavirus sont asymptomatiques et transitoires : dans 90% des cas le virus n'est plus détectable après 2 ans, l'évolution vers une pathologie néoplasique ne survient que dans de rares cas (35). L'immunité à médiation cellulaire et la production d'anticorps anti-L1, contre la protéine de capsid virale L1, sont impliquées dans la clairance virale (32).

## D. Histoire naturelle et évolution de l'infection et des lésions secondaires au papillomavirus

### 1. Lésions secondaires à l'infection au papillomavirus

Plusieurs types de lésions attribuables à l'infection au papillomavirus peuvent être observées au niveau du col.

- **Les condylomes cervicaux :**

Les condylomes cervicaux ont l'apparence de verrues localisées sur le col de l'utérus et sont le plus souvent le reflet d'une infection productive à HPV. Différentes formes cliniques sont retrouvées, et certaines sont liées à une infection à HPV à bas risque, comme les condylomes acuminés, alors que d'autres sont liées à une infection à HPV à haut risque, comme les condylomes plans. Les condylomes acuminés ont un aspect polypoïde et restent limités aux couches superficielles de l'épithélium tandis que les condylomes plans appartiennent aux lésions intra-épithéliales de bas grade et sont donc considérés comme des lésions précancéreuses.

- **Les dysplasies :**

Les anomalies cervicales précancéreuses peuvent être décrites aussi bien sur le plan cytologique qu'histologique afin de prédire le risque d'évolution vers le cancer. Il n'y a pas de correspondances strictes entre les classifications cytologique et histologique. L'histologie est un examen plus fiable, et indispensable, pour poser un diagnostic de cancer.

D'une part, au niveau cytologique, le système de classification actuellement utilisé en France, comme dans les autres pays occidentaux, est le système de Bethesda, actualisé en 2014 (36). Cette classification descriptive des anomalies cervicales inclut notamment :

Les anomalies des cellules malpighiennes (37,38) :

- ASC-US : Atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée. C'est un frottis intermédiaire où l'anatomo-pathologiste ne décèle pas assez d'anomalies pour qualifier une « lésion », mais où il en repère suffisamment pour ne pas qualifier cette cytologie de « normale » et où des examens complémentaires sont souhaitables. Des cellules présentant des atypies mineures sont présentes sans que leur signification soit clairement évaluée. Il représente un peu plus de 2% des cytologies et correspond dans seulement 5 à 10% des cas à une lésion histologique de haut grade, exceptionnellement à un cancer invasif.
- ASC-H : Atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade. A savoir, l'anatomo-pathologiste décèle des atypies cellulaires considérées comme majeures mais ne disposent pas assez d'éléments pour certifier qu'il existe une lésion de haut grade. Ce résultat représente moins de 0,3% des cytologies et correspond dans 40% à une lésion histologique de haut grade, exceptionnellement à un cancer invasif.
- LSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade. Il correspond le plus souvent (dans 75 à 80% des cas) à des anomalies mineures, traduisant l'effet cytopathogène, les koïlocytes, induit par la présence d'une infection à HPV, et à des dysplasies légères du col

utérin. Néanmoins, 10 à 20% des cytologies de bas grade correspondent à des histologies de haut grade. Il représente environ 1 à 2% des cytologies.

- HSIL : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (incluant les carcinomes in situ). C'est une cytologie retrouvant des anomalies des cellules majeures évoquant une dysplasie modérée à sévère. Ce résultat représente moins de 0,2% des cytologies.
- Carcinome malpighien.

Les anomalies des cellules cylindriques (37,38) :

- AGC : La cytologie Atypies des cellules Glandulaires indique la présence de cellules cylindriques (endocervicales, endométriales ou glandulaires) atypiques sans autre précision. Il représente moins de 0,1% des cytologies et peut être révélateur d'un large spectre de pathologies sous-jacentes allant d'une lésion épidermoïde intra-épithéliale de haut grade (LIEHG) jusqu'aux lésions de l'endomètre, en passant par des lésions glandulaires authentiques du col. Paradoxalement, la lésion la plus fréquemment identifiée en cas de cytologie AGC est une lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade (15 à 20%) et non une lésion glandulaire (moins de 10%) (39).
- Adénocarcinome *in situ* de l'endocol (AIS) : cette cytologie est évocatrice d'une lésion maligne non invasive du col utérin en relation avec la transformation des cellules glandulaires ;
- Adénocarcinome : de l'endocol, de l'endomètre, extra-utérin ou autre sans autre précision, elle est évocatrice d'une lésion invasive liée à la transformation maligne des cellules glandulaires.

Environ 4% des examens cytologiques sont anormaux (38).

D'autre part, au niveau histologique, les dysplasies cervicales, ou bien aussi appelées Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN), ou encore Lésions Intra-épithéliales Épidermoïdes (LIE), sont des anomalies précancéreuses du col qui ont un aspect tissulaire intermédiaire entre un épithélium normal et carcinome in situ. Ces lésions sont marquées par une désorganisation de l'architecture de l'épithélium associée à une prolifération de cellules épithéliales indifférenciées basaloïdes et basophiles de petites tailles faites d'atypies cytonucléaires et d'un rapport nucléocytoplasmique plus important et réalisant des mitoses anormales.

Les dysplasies sont classées en 3 grades, suivant la hauteur de l'épithélium présentant des anomalies, selon la classification de Richart (1968). Ainsi, on appelle CIN 1 les anomalies portant sur le tiers inférieur de l'épithélium, regroupant les dysplasies légères et les condylomes plans. Les CIN 2, ou dysplasies moyennes et modérées, correspondant à des anomalies atteignant les deux tiers inférieurs de l'épithélium. Enfin, les CIN 3, rassemblant dysplasies sévères et carcinome in situ (CIS), sont des anomalies situées sur toute la hauteur de l'épithélium. Les lésions CIN 2 + rassemblent les lésions CIN 2 et CIN 3.

Depuis 2001, une nouvelle classification, la classification de Bethesda, est utilisée pour classer ces anomalies, si bien sur le plan cytologique que sur le plan histologique. Ainsi, les lésions de l'épithélium sont appelées « Lésions Intra-épithéliales Épidermoïdes » et sont regroupées en deux niveaux de gravité : Lésion Intra-épithéliale de Bas Grade (LIEBG ou LSIL), regroupant les condylomes plans et les CIN 1, et Lésion Intra-épithéliale de Haut Grade (LIEHG ou HSIL), regroupant les CIN 2, CIN 3 et CIS.

- **Les cancers invasifs du col :**

Les cancers invasifs font suite à l'évolution lente de lésions intra-épithéliales viro-induites de l'épithélium et apparaissent généralement au bout de dix à quinze ans. Ils sont caractérisés par une effraction de la membrane basale de l'épithélium et un envahissement du chorion sous-jacent par les cellules tumorales. Ils sont divisés en deux groupes histologiquement distincts :

- Le carcinome épidermoïde ou SCC (« Squamous Cell Carcinoma »), est le type histologique le plus fréquent puisqu'il représente environ 90% des cancers du col en France. Il se développe à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol (34).
- L'adénocarcinome : il se développe à partir de l'épithélium glandulaire de l'endocol et représente environ 15% des cancers du col en France (34).

Aussi, il existe d'autres types de cancer du col, beaucoup moins fréquents, comme les carcinomes adéno-squameux ou les carcinomes à petites cellules, non HPV-induits.

Les lésions attribuables à l'HPV au niveau du col peuvent également être observées au niveau de la vulve (VIN, néoplasie intra-épithéliale vulvaire) et du vagin (VaIN, néoplasie intra-épithéliale vaginale). Les cancers de la vulve et du vagin sont dans 90% des cas des carcinomes épidermoïdes (34).

## 2. **Évolution de l'infection et des lésions secondaires au papillomavirus**

La plupart des infections évoluent dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection. En effet, en dépit des efforts considérables mis en œuvre par l'organisme pour permettre « l'évasion immunitaire » et bien que l'infection à HPV soit courante et que plus de 80% des femmes sont – ou seront - infectées au cours de leur vie, la majorité des infections au papillomavirus, soit environ 90%, sont transitoires et guérissent en une vingtaine de mois, et l'évolution vers un cancer du col de l'utérus ne survient que chez un nombre restreint d'individus (35).

Le pic des infections par le papillomavirus est observé au début de l'activité génitale sexuelle, chez les femmes entre 20 et 30 ans, soulignant la transmission sexuelle de l'infection, et dans les 40% elle survient dans les deux ans après les premiers rapports. À 20 ans, près de 40 % des jeunes femmes ont été infectées par un HPV. Ensuite, du fait d'une clairance spontanée, la prévalence de l'infection diminue pour atteindre 10 % à partir de 30 ans. Un 2<sup>ème</sup> pic de l'infection, moins important, est souvent observé chez les femmes ménopausées, autour de 40-50 ans (40). L'aspect bimodal des courbes d'incidence des infections à l'HPV pourrait ainsi être le résultat de réactivations virales imputables à une baisse de l'immunité concernant tout particulièrement les papillomavirus à haut risque (23).

Le virus peut rester latent dans les cellules, l'infection est alors dite persistante lorsque la clairance virale n'est pas obtenue au bout de 2 ans ; et celle-ci peut subsister des dizaines d'années. Cette persistance peut être le fait, soit du type viral soit de l'hôte (40).

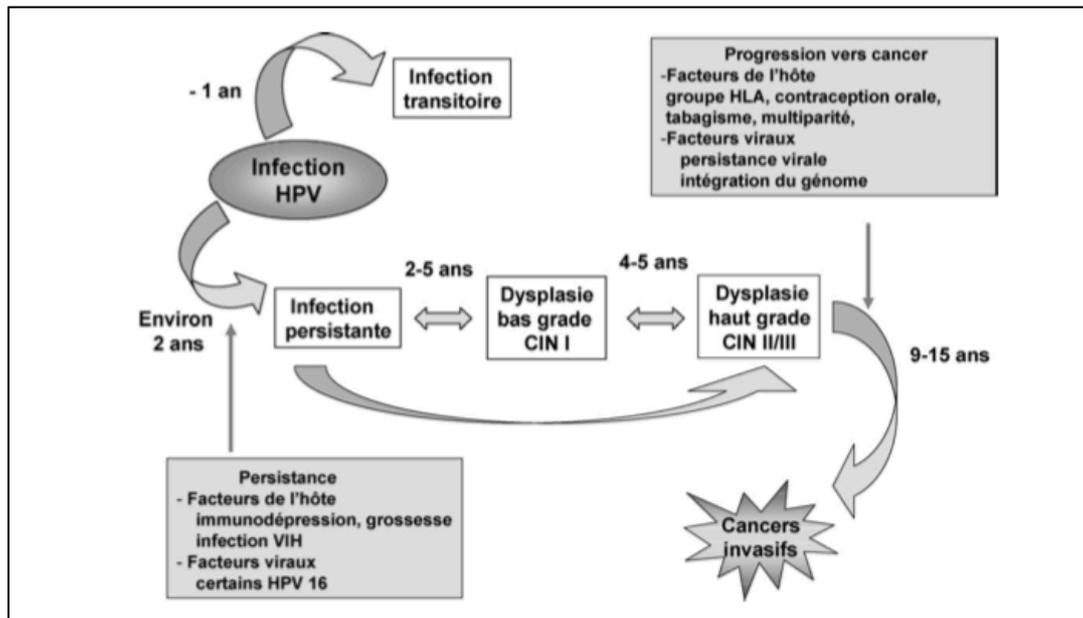


Figure 8 : Histoire naturelle de l'infection au Papillomavirus (41).

L'infection persistante latente est dite non productive et l'épithélium paraît normal. Elle peut évoluer selon différentes voies. En premier lieu, une élimination du virus par clairance virale est toujours possible. En deuxième lieu, une réactivation peut survenir donnant lieu à une infection productive : sous l'influence de certains facteurs endogènes et exogènes, le virus latent se multiplie sans s'intégrer au génome de la cellule hôte. Cette phase est caractérisée par l'expression des gènes viraux tardifs, L1 et L2, par le génome viral épisomal dans les cellules intermédiaires et superficielles de l'épithélium infecté, permettant la réplication et la production de particules virales complètes et la diffusion du virus. Des lésions de bas grade (LIEBG) peuvent être observées habituellement au bout de 2 à 5 ans de persistance virale. Ces lésions peuvent ensuite régresser par elles-mêmes, ce qui est généralement le cas suite à l'infection par des HPV à bas risque, ou peuvent aussi progresser après 4 à 5 ans vers une lésion de haut grade (LIEHG), lors d'une infection par des HPV à haut risque. L'infection est dite alors transformante, le génome viral est intégré au sein de la cellule hôte basale et une instabilité chromosomique peut survenir, engendrant des anomalies qui peuvent persister et conduire à des LIEHG, voir à terme, à un cancer invasif après 10 à 15 ans de persistance virale. Parfois même, une évolution directe vers une LIEHG a lieu sans passer par le stade de lésion de bas grade. De plus, si la période nécessaire au développement d'une dysplasie sévère nécessite habituellement une ou des dizaines d'années, la période peut être parfois plus courte d'un à deux ans (42).

Finalement, pour chaque grade de lésions précancéreuses cervicales, il existe une probabilité plus ou moins importante de régression vers un épithélium normal, ou de persister, voire même de progresser vers une lésion de stade plus avancé. (Tableau 1)

	Régression (%)	Persistance (%)	Progression vers CIN 3 (%)	Progression vers un cancer (%)
<b>CIN 1</b>	60%	30%	9%	1%
<b>CIN 2</b>	40%	40%	15%	5%
<b>CIN 3</b>	33%	55%	-	12%

Tableau 1 : Potentiel évolutif des lésions du col de l'utérus en fonction du diagnostic histologique (43).

De ce fait, les LIEBG ont une fréquence de régression élevée, alors que la fréquence de progression vers une lésion de haut grade ou vers un cancer est faible. Ainsi, 60% de ces lésions régressent et elles ne donneront un cancer que dans 1% des cas (43). De même, les LIEHG régressent mais à un degré moindre, alors que la fréquence de progression vers un cancer invasif est élevée. En effet, plus de 10% des CIN 3 évoluent vers un cancer invasif du col et seulement 30% régressent spontanément (43).

### 3. Facteurs de risque de progression et de régression des lésions

Les facteurs de risque de persistance et de progression des lésions intra-épithéliales peuvent être subdivisés en facteurs liés à l'hôte, en facteurs environnementaux et en facteurs viraux.

- **Les facteurs liés au virus :**

Le principal facteur de risque de développer des lésions pré cancéreuses du col de l'utérus et de leur progression vers un cancer est la persistance de l'infection par des HPV à haut risque.

- Le type viral :

Comme évoqué précédemment, 12 génotypes d'HPV sont considérés comme des HPV à haut risque, et donc comme des agents cancérogènes avérés (2), et huit d'entre eux sont responsables de plus de 90% des cancers du col de l'utérus ; par ordre décroissant : les HPV 16, 18, 58, 33, 45, 31, 52 et 35. L'HPV 16 et 18, quant à eux, sont les plus répandus, et induisent plus de 70% des néoplasies cervicales, et l'HPV 16 à lui seul, plus de la moitié (19,44). De même, ceux-ci sont pourvoyeurs de 56% des lésions cervicales de haut grade, contre 80% pour les HPV cités plus tôt (14). L'HPV 18 et l'HPV 45 sont plus fréquemment rencontrés dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes du col (13).

- La charge virale :

Fondamentalement, des charges virales élevées sont prédictives de lésions cervicales intra-épithéliales ou de tumeurs malignes du col de l'utérus, sans distinction globale entre les lésions cervicales de bas grade et de haut grade (45,46).

Pour l'HPV 16, de nombreuses études ont montré l'augmentation de la sévérité des lésions parallèlement à la charge virale. En outre, le risque de LIEHG et de cancer associé à la charge virale est dépendant du type d'HPV et se limite principalement aux types d'HPV apparentés à

l'HPV 16. Néanmoins, une mesure isolée de la charge virale ne prédit pas de façon fiable le risque de lésions intra-épithéliales (47). La charge virale des infections nouvellement diagnostiquées et ses changements ont une valeur prédictive sur la persistance et la progression de l'infection par HPV 16 et l'évolution de la charge virale permet de distinguer les infections transitoires des infections persistantes et d'identifier les lésions susceptibles de régresser et à l'inverse celles risquant de progresser (48,49).

Une longue période de latence accompagnée d'une faible charge virale serait prédictive d'un risque élevé de persistance de l'infection et de progression des lésions (50).

- Les infections multiples :

Les co-infections à plusieurs types d'HPV sont fréquentes dans la population féminine et sont un facteur de risque supplémentaire à la genèse de lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus puisqu'elles accentuent de 4 à 6 fois le risque de développer des lésions précancéreuses du col. (25,51) Le risque est d'autant plus important que le nombre de génotypes soit élevé, que les co-infections comprennent des HPV à haut risque et que l'HPV 16 y soit compris (52,53).

- **Les facteurs liés à l'hôte :**

- L'âge :

La majorité des infections à HPV, et en particulier celles par des HPV à haut risque, sont transitoires chez les femmes jeunes de moins de 30 ans, et une clairance spontanée est obtenue au bout de 24 mois (54), alors que chez les femmes plus âgées, les infections persistantes sont plus fréquentes, et donc à terme, le risque de développer des lésions cervicales et plus important.

- Durée observée de l'infection :

Les infections prévalentes au papillomavirus diagnostiquées et contrôlées positives 6 mois plus tard sont plus susceptibles de continuer à persister jusqu'aux 6 mois suivants, qu'elles soient causées par des HPV à bas ou haut risque. Néanmoins, ce risque ne subsiste pas pour les infections à HPV à bas risque au-delà de 18 mois, à la différence des infections par des HPV à haut risque. (54)

- L'activité sexuelle :

Le comportement sexuel des individus et de leurs partenaires influence le risque d'infection par un HPV et donc de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses du col. En effet, certains paramètres relatifs à la sexualité sont retrouvés chez la majorité des femmes présentant des lésions intra-épithéliales cervicales et des cancers du col (55).

- Le nombre de partenaires sexuels masculins de la femme est l'un des principaux facteurs de risque d'infection à l'HPV : plus celui-ci est important, plus le risque d'être exposé à un individu porteur de l'HPV et de contracter l'infection augmente (56,57).
- L'âge précoce des premiers rapports est également un facteur de risque. En effet, le col utérin de l'adolescente est plus vulnérable et est plus exposé aux infections en raison d'une part de l'éversion physiologique de la zone de jonction, lieu privilégié de pénétration de l'HPV au sein des cellules basales de l'épithélium malpighien, et d'autre part de l'immunodépression cellulaire et humorale locale, rendant le col sensible aux microtraumatismes subis lors des coïts. De plus, un âge précoce du début de la vie

sexuelle tend à rendre le nombre de partenaires sexuels plus important et donc un risque d'exposition à l'infection accru (58).

- Le changement de partenaire récent, et qui plus est le fait que le partenaire soit un HPV transporteur, sont des facteurs qui expose à la rencontre et à l'infection par un nouvel HPV (55).

- L'absence de circoncision masculine du partenaire :

La circoncision masculine du partenaire serait un facteur protecteur concernant le risque de contracter une infection à HPV et donc de développer un CCU. En effet, les hommes non circoncis ont trois fois plus de risques d'être porteur d'une infection à HPV que les hommes circoncis. La circoncision réduit la prévalence de l'infection à l'HPV chez les hommes, et donc le risque de contracter l'infection chez leurs partenaires, diminuant le risque de CCU (59).

- La multiparité :

Une parité élevée est associée à un risque accru de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses du col, et ce d'autant plus que le nombre de grossesses à terme augmente : il est multiplié par quatre chez les femmes ayant eu au moins 7 grossesses à terme par rapport aux femmes nullipares (60,61). Cette association peut être expliquée par des mécanismes hormonaux, immunologiques et traumatiques. La multiparité induit un maintien de la zone de transformation au niveau de l'exocol pendant de nombreuses années, facilitant ainsi l'exposition directe à l'HPV et éventuellement à d'autres cofacteurs (62). De plus, des modifications hormonales engendrées par la grossesse modèleraient la réponse immunitaire par notamment une immunotolérance vis à vis de l'HPV (61,63).

- Le statut immunitaire :

Le déséquilibre des défenses immunitaires locales et systémiques est un facteur majeur impliqué dans la carcinogenèse du col de l'utérus, et notamment chez les patientes immunodéprimées par le VIH qui présentent une très grande prévalence de l'infection par HPV, allant de 40 à 90% selon les études (64). Aussi, du fait d'une clairance virale diminuée, la persistance des infections par des HPV à haut risque est plus importante (24% vs 4% à 5 ans chez les femmes séropositives) (65) et celle-ci ne diminue pas après 30 ans, contrairement aux femmes séronégatives, de part cette persistance virale plus importante et d'une réactivation d'infections latentes. Les co-infections sont également courantes et la prévalence des infections par les HPV 16 et 18 croît avec la diminution de la numération des LT CD4 (66). En conséquence, les lésions cervicales sont plus fréquentes, la progression vers des lésions de haut grade est plus rapide ; les dépistages sont réalisés à des stades tardifs et la fréquence des récidives est importante (67-69). Au total, le risque de CCU est amplifié de manière accrue, le risque relatif variant selon les études de 2 à 22. (64) Par ailleurs, le CCU est considéré depuis 1993 comme l'une des maladies du stade SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) (70).

En ce qui concerne les personnes greffées, il en serait de même sur l'augmentation de la prévalence de l'infection à HPV, du risque de LIEHG et de CCU (71,72). Pour finir, les maladies auto-immunes (MAI) systémiques auraient également un impact sur l'accroissement du risque de dysplasies et de néoplasies cervicales (73).

- La susceptibilité génétique :

Des facteurs génétiques ont été authentifiés et expliquent que certaines femmes sont plus susceptibles que d'autres à développer une lésion néoplasique du col, impliquant notamment le groupe de gènes codant pour les protéines présentatrices d'antigènes de surface aux lymphocytes T du système HLA. Les gènes du système HLA de classe II seraient particulièrement impliqués dans la carcinogenèse cervicale et leurs polymorphismes moduleraient le risque de cancer du col suivant les différentes combinaisons d'allèles (74). En outre, plus de 70% des cancers du col utérin expriment des antigènes HLA de classe II et ainsi leur surexpression dans les tumeurs cervicales pourrait améliorer la capacité de la réponse immunitaire à détruire les cellules infectées par le virus (75).

- **Les facteurs liés à l'environnement :**

- Le tabac :

Le tabac est un facteur de risque majeur dans le développement de nombreux cancers, dont le cancer du col de l'utérus. En 2004, le cancer épidermoïde du col a été classé dans la liste des cancers imputables au tabac (76). En effet, de nombreuses études ont démontré son rôle de cofacteur à l'apparition de lésions précancéreuses, et notamment celles de haut grade, et cancéreuses chez les femmes infectées par l'HPV, proportionnellement au nombre de cigarettes consommées par jour (77,78). En effet, le tabagisme actif aurait un impact sur la clairance des infections aux HPV et plus le tabagisme est important, plus le risque d'être séropositif à l'HPV s'accroît : ce risque est deux fois plus élevé chez les femmes fumant plus de 15 cigarettes par jour (79,80). De même, le tabagisme passif aurait un impact sur la diminution de la clairance des HPV à haut risque et sur l'apparition de LIEHG (81,82). Le sevrage tabagique, quant à lui, est bénéfique sur la réduction du risque de cancer du col par rapport aux fumeuses actuelles : le risque diminue rapidement avec le nombre d'année de sevrage, rejoignant après 20 ans d'arrêt celui des non fumeuses. Enfin, l'arrêt du tabac permettrait, la régression spontanée de la plupart des LIEBG (83,84). Par ailleurs, il n'a pas été formellement démontré comme facteur de risque d'adénocarcinome du col (78).

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer le rôle carcinogène du tabac au niveau du col de l'utérus. Tout d'abord, il affecterait la capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire locale efficace contre les infections virales. En effet, il a été démontré que le tabagisme pouvait réduire le nombre de cellules de Langerhans et d'autres marqueurs de la fonction immunitaire (85,86). Aussi, les substances cancérogènes liées au tabac, retrouvées dans la glaire des fumeuses, pourraient avoir un effet mitogène direct et occasionner des dommages de l'ADN (87,88).

- La contraception :

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le risque de cancer du col augmente avec l'utilisation récente ou actuelle de contraceptifs oraux combinés (COC). Aussi, le risque relatif chez les femmes porteuses d'une infection par HPV, utilisatrices de COC, augmente parallèlement à la durée d'utilisation de celle-ci : à partir de 5 ans d'utilisation, il est multiplié par deux (89). Cependant, ce risque décroît avec le temps écoulé depuis la dernière utilisation de COC, redevenant similaire aux femmes n'en n'ayant jamais consommé après 10 ans d'arrêt (90).

Il existe également une augmentation du risque de cancer du col chez les femmes utilisatrices de progestatifs injectables pendant une période de plus de 5 ans (90).

Peu de données sont disponibles pour expliquer ces phénomènes ; les mécanismes hormonaux influenceraient la progression des lésions cervicales précancéreuses en favorisant l'intégration de l'ADN de l'HPV au sein du génome de l'hôte, entraînant alors une dérégulation de l'expression des gènes E6 et E7 (91). De plus, des études expérimentales ont montré que l'œstradiol pourrait aussi stimuler la transcription des oncogènes E6 et E7 dans les lignées cellulaires où l'HPV de type 16 était intégré au génome (92).

- La co-infection avec des infections sexuellement transmissibles comme le Chlamydia Trachomatis et le virus HSV (Herpes Simplex virus) :

L'infection à Chlamydia Trachomatis est un facteur de risque d'infection à l'HPV, et d'autant plus par un HPV à haut risque. En effet, une méta-analyse récente a montré que les femmes porteuses du Chlamydia Trachomatis avaient un risque relatif d'être infecté par un HPV de 2,12 (IC à 95%= 1,80-2,49) et de 2,32 (IC à 95%= 2,02-2,65) par un HPV-HR (93). La co-infection par l'HPV et le Chlamydia Trachomatis confère un risque majeur de développer un CCU, et ce risque est d'autant plus important que le titre des anticorps anti-Chlamydia Trachomatis augmente, particulièrement chez les femmes jeunes de moins de 55 ans, indépendamment du génotype d'HPV (94). L'infection à Chlamydia faciliterait l'entrée et la persistance de plusieurs types d'HPV-HR dans l'épithélium cervical (95), endommageant la barrière muqueuse (96) et modulant la réponse immunitaire impliquée dans la clairance de l'HPV par une inflammation cervicale chronique inhibant l'immunité à médiation cellulaire et par son effet anti-apoptotique pouvant influencer la persistance et la progression de l'infection par l'HPV (96).

De surcroît, les infections chroniques à Chlamydia Trachomatis sont associées à une prévalence majeure des infections multiples à HPV, suggérant que le Chlamydia Trachomatis instaure un environnement favorable à l'infection par le papillomavirus (97). Il faciliterait l'entrée et la persistance de plusieurs types d'HPV à HR.

Quant au virus de l'Herpes Simplex (HSV), le sérotype 2 (HSV-2) serait un cofacteur dans le développement de lésions intra-épithéliales de haut grade et agirait conjointement avec le papillomavirus dans l'amplification des lésions et ainsi du risque de progression vers le CCU, grâce notamment à la réponse inflammatoire induite par HSV-2 qui entraverait une réponse immunitaire adéquate contre l'infection à HPV (98).

- Le DES-syndrome :

Les femmes exposées au Diéthylstilbestrol (DES) in utero ont un risque multiplié par 2 de développer un adénocarcinome à cellules claires (ACC) du vagin et du col, mais également de présenter une LIEHG et un cancer épidermoïde du col (99,100). Ce risque est d'autant plus important que ces femmes présentent des malformations vaginales et cervicales liés au DES (101-103).

- Le niveau socio-économique :

Dans les régions et pays aux ressources limitées, aux systèmes de santé fragiles ou fragmentés, le cancer contribue au cycle de la pauvreté. Ces pays sont particulièrement touchés par le cancer, et en particulier par le CCU, où environ 85% des femmes diagnostiquées et 87% des femmes

décédées y vivent (104); la disponibilité et l'accès à des programmes de détection précoce est limité, tout comme la vaccination, la chirurgie du cancer et les médicaments essentiels contre le cancer.

De plus, le fait d'appartenir à une classe sociale défavorisée pourrait être un facteur contribuant au risque de développer un CCU. Malgré de multiples interventions afin de réduire l'incidence et la prévalence du CCU, pour un grand nombre de femmes, leur accès est hors de portée. Des facteurs socio-économiques tels que le dénuement économique, la distance géographique par rapport aux centres de dépistage et spécialisés, l'absence d'assurance maladie et d'autres facteurs sociaux et culturels affectent les comportements de recherche de soins de santé (105,106).

## **E. Dépistage et diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus en France**

### **1. Les modalités du dépistage primaire du CCU**

Dans le cadre du dépistage du CCU, les recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé (HAS) préconisent la réalisation d'un examen cytologique chez les femmes asymptomatiques de 25 à 30 ans, ayant débuté une activité sexuelle, au rythme d'un examen tous les 3 ans, après deux examens consécutifs normaux à 1 an d'intervalle (4).

Ensuite, si des anomalies sont détectées, les recommandations formulées par l'Institut National du Cancer (INCa), dans le cadre de l'Action 1.3 du plan cancer 2014-2019, sur la conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie anormale s'appliquent (107).

Un prélèvement en milieu liquide est préconisé car celui-ci permet la réalisation d'un test-HPV sur le même prélèvement (appelé test reflexe), et évite la re-convocation de la patiente pour effectuer un 2<sup>nd</sup> prélèvement en cas de cytologie anormale (4).

Depuis le 10 juillet 2019, l'HAS recommande, dès l'âge de 30 ans, et cela jusqu'à 65 ans, que le test-HPV remplace l'examen cytologique en dépistage primaire du CCU si ceux-ci étaient normaux auparavant. Il est à débiter 3 ans après la dernière cytologie cervicale, au rythme de tous les 5 ans, dès lors qu'il est négatif. Après un test-HPV positif, un examen cytologique reflexe doit être réalisé. Si le résultat de la cytologie est ASC-US ou présente des anomalies plus sévères, la patiente doit être convoquée pour la réalisation d'une colposcopie. Si le résultat de la cytologie est négatif, un test-HPV est préconisé un an plus tard. Si ce test-HPV de triage, réalisé un an plus tard, est positif, une colposcopie doit être réalisée ; si ce test-HPV de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test-HPV est proposé à 5 ans.

La sensibilité de l'examen cytologique pour la détection des lésions précancéreuses de haut grade est comprise entre 51 et 53 % ; sa spécificité, entre 96 et 98 % (108). La sensibilité du test-HPV, de l'ordre de 95-100%, est significativement supérieure à la cytologie, mais sa spécificité est moindre (90%)(108). Cependant, le test-HPV dispose de deux avantages par rapport à la cytologie. Tout d'abord, il présente une bonne reproductibilité, puisque la sensibilité est similaire dans toutes les études alors que les résultats sont hétérogènes pour la cytologie,

variant de 18,6 à 76,6% selon les études (109). Ensuite, il comporte une sensibilité indépendante de l'âge, alors que la sensibilité de la cytologie est moins bonne chez les femmes jeunes (110). Plusieurs méta-analyses ont confirmé la sensibilité plus élevée du test-HPV en dépistage primaire pour détecter les lésions de haut grade (4). Cependant, compte tenu de la prévalence élevée des infections à HPV transitoires chez les femmes de moins de 30 ans, le test-HPV en dépistage primaire dans cette population n'est pas recommandé : il pourrait conduire à l'identification d'infections transitoires, qui auraient été spontanément régressives, occasionnant de l'anxiété, des examens de contrôle à répétition et des interventions probablement inutiles avec un retentissement possible sur le déroulement des grossesses futures. Comparé au dépistage par cytologie, le dépistage primaire par test-HPV permet de diminuer l'incidence des cancers invasifs du col de l'utérus de 60 à 70 % (5). Après cytologie ASC-US, il est indiqué car il présente une excellente valeur prédictive négative, proche de 100%, et que le risque de lésion intra-épithéliale de haut grade est inférieur à 20%, évitant ainsi la réalisation d'une colposcopie, voire un traitement, inutile (111).

Les femmes aux antécédents de lésions précancéreuses du col soignées par un traitement conservateur sont ré-incluses dans le dépistage après un test-HPV négatif à 6 mois pour une lésion de bas grade, celles traitées pour une lésion de haut grade seront surveillées de manière prolongée après 2 tests HPV négatifs à 6 mois puis à 3 ans du traitement (112). Chez les femmes porteuses d'une grossesse de plus de 14 semaines d'aménorrhée ou ayant accouché depuis moins de 8 semaines, il est conseillé de les ré-inclure dans le dépistage 8 semaines après l'accouchement afin de faciliter l'analyse. Enfin, le dépistage doit être différé chez les femmes porteuses d'une infection sexuellement transmissible (IST), après traitement de celle-ci (113).

En France, 17,5 millions de femmes sont concernées par le dépistage et environ 6 millions de FCU sont réalisés chaque année. Cependant, la couverture au dépistage est sous-optimale puisque par exemple, en 2010, Santé publique France constatait, grâce aux données de l'Assurance Maladie, que plus de 50 % des femmes n'étaient pas, ou étaient trop peu dépistées, alors qu'environ 40 % des femmes dépistées l'étaient trop fréquemment. Moins de 10% des femmes bénéficient d'un dépistage dans l'intervalle recommandé (113). Pour la période 2015-2017, le taux de couverture national du dépistage du CCU était de 59 %, soit inchangé par rapport à la période 2012-2014. Le taux de couverture diminue avec l'âge, passant de 68 % chez les femmes âgées de 25-29 ans à 45 % chez celles âgées de 60-65 ans, et varie fortement selon le département. La couverture du dépistage du CCU est inférieure aux standards européens souhaitables (85 %) et même acceptables (70 %) (114).

Le Plan cancer 2014-2019, par son action 1.1, s'est donné pour objectif de « permettre à chaque femme de 25 à 65 ans l'accès à un dépistage régulier du CCU via un programme national de dépistage organisé (PNDO) » (115). Cette généralisation du dépistage à l'échelle nationale, fondée sur un système d'invitations/relances des femmes n'ayant pas participé spontanément au dépistage dans les 3 dernières années, a pour objectif d'atteindre un taux de couverture vaccinale de la population cible de 80%, notamment en facilitant l'accès à des populations vulnérables ou éloignées du système de santé, afin de réduire à terme l'incidence et le nombre de décès par CCU de 30%, tout en réduisant les inégalités sociales (4). L'envoi direct de kits d'auto-prélèvement vaginal serait également une alternative, voire même plus efficace pour atteindre cette population cible que l'envoi de courriers les invitant à se faire dépister (4).

## 2. Les moyens diagnostic : La colposcopie

La colposcopie est la pierre angulaire de la stratégie de diagnostic et de traitement des lésions précancéreuses du col identifiées après un test de dépistage. Elle consiste en l'examen du col avec une loupe binoculaire stéréoscopique de faible grossissement, dotée d'une puissante source de lumière, donnant lieu à l'identification d'anomalies au niveau de la muqueuse, pour en préciser leurs topographies et en diriger les biopsies qui aboutissent au diagnostic histologique des lésions. La colposcopie est satisfaisante si la zone de jonction est vue.

L'examen se déroule en trois temps :

- Sans préparation ;
- Après application d'acide acétique à 3% ou les lésions peuvent apparaître blanchâtres, traduisant une réaction acidophile ;
- Après application de solution de lugol (Test de Schiller) : les zones anormales se distinguent par leur caractère iodo-négatif, elles ne se colorent pas.

La synthèse des différentes images élémentaires permettra alors de réaliser un tableau colposcopique :

- Col normal ;
- TAG 1 ou anomalies mineures : elle correspond le plus souvent à des dystrophies de réparation d'un ectropion, mais aussi à des condylomes ou des lésions intra-épithéliales de bas grade, exceptionnellement à des lésions de haut grade (116). Elles sont traduites par des zones finement blanchâtres à délimitations régulières d'apparition progressive, à ponctuations fines et à mosaïque régulière et iodo-positive.
- TAG 2 ou anomalies majeures : Pathologique dans 75% des cas, elle peut correspondre parfois à une lésion de bas grade ou à un condylome plan, mais traduit le plus souvent une lésion de haut grade (116). Elles associent des zones blanches denses à délimitations irrégulières qui disparaissent lentement, avec des ponctuations épaisses et des plages de larges mosaïques irrégulières de tailles variables, au caractère iodo-négatif. Des érosions et des ulcérations peuvent également être présentes.

Au terme de l'examen, une biopsie cervicale dirigée est réalisée afin de porter le diagnostic histologique.

La sensibilité de la colposcopie à différencier un col normal d'un col pathologique est bonne, de l'ordre de 70 à 100% (117,118). Elle présente par contre une spécificité faible puisque sa capacité à établir un bilan lésionnel précis est inférieure à 50%, néanmoins meilleure pour identifier les lésions de haut grade (119). Ainsi, c'est un examen subjectif avec une reproductibilité inter et intra-opérateur imparfaite. La concordance entre l'interprétation colposcopique et l'analyse histologique varie de 70 à 90% (117).

## II. La vaccination anti-HPV et polémiques

### A. La prévention primaire du CCU

La plupart des CCU étant imputable à l'infection à HPV, la prévention primaire représente une approche complémentaire essentielle au dépistage afin de réduire l'incidence du CCU et des autres cancers HPV induits.

#### 1. Information, éducation et communication

La prévention primaire des cancers, maladies multifactorielles, repose en outre sur l'identification et la connaissance de leurs facteurs de risque. L'éducation à la santé de la population générale doit faire partie intégrante des programmes de lutte contre le CCU et doit s'adresser aussi bien aux femmes qu'aux hommes. Elle a pour objectif d'informer et de faire comprendre à la population en général, que le CCU présente des facteurs de risque qui ont été identifiés et que ce cancer peut être prévenu. Aussi, les professionnels de santé ont un rôle privilégié pour informer et accompagner leurs patients dans cette démarche de prévention, et les médecins généralistes sont les acteurs en première ligne de cette communication.

#### 2. La vaccination prophylactique anti-HPV

##### a) Les vaccins anti-HPV

La vaccination prophylactique anti-HPV fait appel à l'utilisation de vaccins inertes ou inactivés, dits sous-unitaires. Ils sont non infectieux, car dépourvus de certains composants nécessaires à la production de l'infection, mais sont constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice. L'objectif de la vaccination prophylactique est d'assurer la meilleure prévention possible de l'infection par HPV ; les génotypes 16 et 18 ont été privilégiés puisque ces HPV à haut risque sont responsables d'environ 70% des CCU (120,121).

Ainsi, la vaccination a pour but de prévenir l'infection à l'HPV par la production d'anticorps neutralisants de type Ig G, la classe d'anticorps qui inhibent l'infection en se liant à des protéines virales des virions infectieux. Ces anticorps neutralisants vont transsuder à travers les muqueuses génitales et être présents dans les sécrétions cervico-vaginales, permettant au moment de la première exposition la neutralisation du virus (122,123). La découverte de la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de capsid L1 du virus HPV dans différents systèmes eucaryotes a permis la conception de ces vaccins (124). Elle permet la formation de pseudo-particules virales, appelées VLP (*virus-like-particles*), par l'assemblage spontané de multiples copies de la protéine L1. Les VLP ont la même morphologie que les virions mais ne referment pas de génome viral et donc ne présentent pas de risques infectieux ou oncogène. Les vaccins à base de VLP sont produits par l'insertion du gène L1, gène indemne de séquence oncogène, dans des cellules d'insectes (infectées par des baculovirus) ou

dans des levures (*saccharomyces cerevisiae*) (125). Par la suite, l'injection des VLP chez l'homme permet la production de titres élevés d'anticorps neutralisants, dirigés contre la protéine L1 qui, situés au niveau du site de l'infection par transsudation à travers les muqueuses génitales, vont conférer une immunité contre le virus (126).

Aujourd'hui, trois vaccins utilisant la technique des VLP L1 sont commercialisés.

Tout d'abord, le premier vaccin à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le GARDASIL®, distribué en Europe depuis 2006. C'est un vaccin quadrivalent, constitué d'une formulation au sel d'aluminium, dirigé contre les HPV à haut risque 16 et 18 et contre les HPV à bas risque 6 et 11. Non seulement il protège contre le cancer du col de l'utérus, mais en plus il protège contre les condylomes acuminés, puisque 90% des verrues génitales sont imputés par les génotypes 6 et 11, comme certaines lésions intra-épithéliales de bas grade (127).

Ensuite, a été développé depuis 2007 le vaccin CERVARIX®, vaccin bivalent dirigé contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Il a la particularité d'utiliser un adjuvant nommé AS04, qui aurait la capacité de stabiliser les pseudo-particules virales au cours du stockage et induire un pic d'anticorps avec de plus faibles quantités d'antigènes. De surcroît, à concentration vaccinale égale, la réponse humorale induite par l'adjuvant serait plus importante et plus durable que la formulation au sel d'aluminium (128).

Pour finir, depuis le 10 juin 2015, le vaccin GARDASIL 9® a obtenu l'AMM. C'est un vaccin nonavalent, constitué d'une formulation à base de sel d'aluminium, recombinant contre les infections à HPV de neuf génotypes : HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Ainsi, il contient donc cinq génotypes d'HPV à haut risque additionnels par rapport au vaccin GARDASIL®, qu'il est destiné à remplacer, et sept par rapport au vaccin CERVARIX®.

### *b) Le schéma vaccinal*

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis plusieurs recommandations concernant la vaccination contre le papillomavirus (129–131).

En 2007, elle a été préconisée initialement chez les jeunes filles de 14 ans, avec un rattrapage de 15 à 23 ans révolus, qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, avec le vaccin quadrivalent (GARDASIL®), puis en 2010 avec au choix le vaccin bivalent (CERVARIX®) ou quadrivalent, selon un schéma à trois doses (129).

	<b>CERVARIX® et GARDASIL 9®</b>	<b>GARDASIL®</b>
<b>Âges cibles selon un schéma à 2 doses</b>	Entre 11 et 14 ans à 0 et 6 mois	Entre 11 et 13 ans à 0 et 6 mois
<b>Rattrapage selon un schéma à 3 doses</b>	Entre 15 et 19 ans révolus à 0, 2 et 6 mois	Entre 15 et 19 ans révolus à 0, 2 et 6 mois

Tableau 2 : Calendrier vaccinal révisé en 2012 (élargissement de l'âge de la vaccination) et 2017 (introduction du vaccin nonavalent dans le calendrier vaccinal). La vaccination des garçons sera intégrée au calendrier vaccinal à partir du 1<sup>er</sup> Janvier 2021 (132,133).

Désormais, le HCSP recommande que les jeunes filles non encore vaccinées et éligibles à la vaccination reçoivent le vaccin nonavalent. Par ailleurs, si un schéma vaccinal a déjà été initié avec l'un des vaccins, il doit se poursuivre avec le même vaccin. Aussi, une 2<sup>ème</sup> vaccination avec GARDASIL 9® n'est pas recommandée si une vaccination complète a déjà été réalisée (132).

Depuis 2012, la vaccination n'est plus sous tendue par la notion d'âge de début de l'activité sexuelle (130).

De plus, la vaccination est recommandée chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques, selon un schéma à 3 doses, représentées par : les garçons et filles de 11 à 14 ans infectés par le VIH, les garçons et filles de 9 à 19 ans transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation, les jeunes filles de 9 à 19 ans en post greffe de cellules souches hématopoïétiques (134).

En 2016, la vaccination a été étendue aux hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, et ce jusqu'à l'âge de 26 ans, selon un schéma à trois doses (135). En décembre 2019, la HAS a préconisé un élargissement de la vaccination à tous les garçons de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus (136).

La vaccination n'est pas recommandée pendant la grossesse, bien que de nombreuses données soit en faveur de son innocuité chez la femme enceinte. Elle est néanmoins possible en cours d'allaitement (132).

Ils sont administrés par voie intramusculaire, dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras, ou dans la région antérolatérale supérieure de la cuisse, à la dose de 0,5 ml.

### *c) Le coût*

Le vaccin CERVARIX® coûte 110,34 € par dose. Le prix du vaccin GARDASIL® a été abaissé depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2018 et revient à 109,65 € par dose (contre 121,41 € auparavant). Il ne sera plus commercialisé à partir de décembre 2020, destiné à être remplacé par le vaccin GARDASIL 9®, disponible en pharmacie d'officine depuis Août 2018, dont le prix s'élève à 136,70 € par dose.

Ces prix incluent l'honoraire de dispensation perçue par le pharmacien d'officine (1,02 €). Ils sont remboursés à 65% par l'Assurance Maladie, le reste est à la charge du patient ou de sa mutuelle.

## B. La couverture vaccinale

L'action 1.2 du plan Cancer 2014-2019 a fixé un objectif de couverture vaccinale (CV) anti-HPV à 60%, afin que le rapport coût-efficacité soit acceptable (137).

Le suivi de la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccins anti-HPV a été réalisé à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (CNAMTS/Santé publique France) chez les jeunes filles éligibles à la vaccination, qui ont eu 14 ans en 2007 (132).

Depuis son introduction, la couverture vaccinale à 16 ans, associée au schéma complet, a progressé jusqu'en 2011, avec un pic atteignant 25,3% de couverture vaccinale. Depuis, et ce jusqu'en 2015, les couvertures vaccinales anti-HPV n'ont cessé de diminuer, avec un taux le plus bas observé depuis l'introduction de la vaccination en 2015, à 13,2% (8) (Figure 9). Ces diminutions ont coïncidé avec les polémiques relatives à la sécurité des vaccins anti-HPV (138). Néanmoins, on observe une tendance à la hausse depuis 2016, concomitante à l'abaissement de l'âge de la vaccination : le taux de couverture est passé de 19,5% à 21,4% de 2016 à 2017, pour atteindre un taux de 23,7% en 2018. La couverture était de 29,4% pour au moins une dose à l'âge de 15 ans en 2018 (8).

Ces chiffres sont cependant loin de l'objectif du plan Cancer 2014-2019, fixé à 60%, et bien loin de la couverture d'autres pays homologues où plus de 80% de la population féminine est vaccinée (Australie, le Royaume-Uni et l'Espagne) (132).

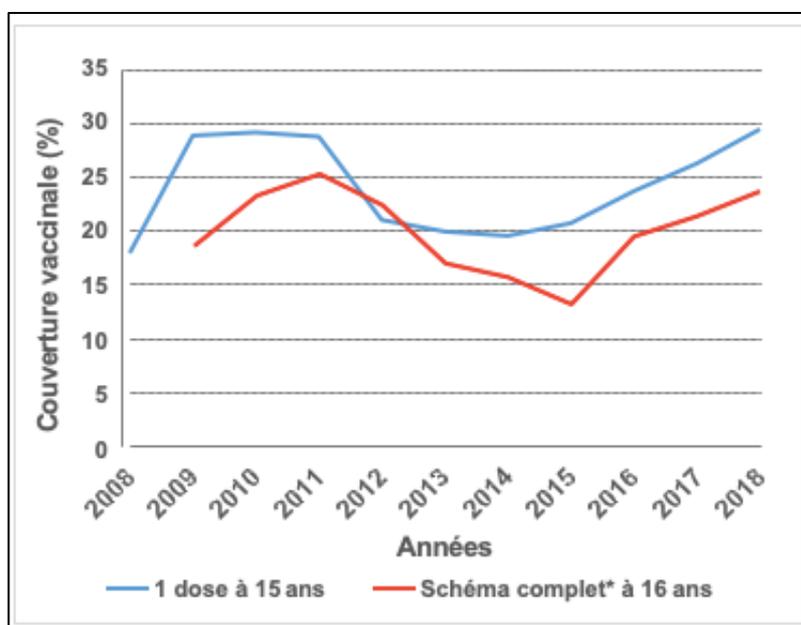


Figure 9 : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin anti-HPV en France selon l'année, chez les jeunes filles, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans, entre 2008-2018 (schéma complet à 3 doses pour les jeunes filles nées avant 2000 et 2 doses pour celles nées ensuite) (139).

Par ailleurs, il existe une hétérogénéité de la couverture vaccinale selon les régions, avec notamment un gradient Nord-Sud où la couverture est meilleure dans les régions du Nord. En Nouvelle-Aquitaine, la couverture vaccinale associée au schéma complet pour les jeunes filles de 16 ans était de 25,1% en 2018, avec néanmoins quelques disparités départementales (taux de 21,4% dans le Lot-et-Garonne à 41,8% en Haute-Vienne) (8).

### C. La pharmacovigilance

L'analyse de données de tolérance issues des essais cliniques, GARDASIL® contre placebo et CERVARIX® contre vaccin de l'hépatite A, a conclu à des profils de sécurité satisfaisants (140,141).

Les effets indésirables observés étaient :

- Réaction au point d'injection (érythème, gonflement, douleur), et ce de manière plus fréquente avec le vaccin bivalent ;
- Fièvre transitoire ;
- Myalgies, arthralgies, céphalées, vertiges, nausées ;
- Syncope vasovagale.

La fréquence de survenue de maladies potentiellement auto-immunes a été faible et il n'a pas été détecté de regroupement d'événements dans aucun des groupes, ni de regroupement en termes de délai de survenue des événements ou de nombre de doses de vaccin reçues.

Aussi, une revue Cochrane publiée en 2018 par Arbyn et al. a montré un risque d'effets indésirables graves similaire entre les vaccins contrôles et les vaccins anti-HPV chez les femmes de tous âges (669 contre 656/10 000, Risque Relatif (RR) = 0,98, IC 95% : 0,92-1,05). La mortalité était de 11/10 000 dans les groupes témoins, contre 14/10 000 (9 à 22) avec le vaccin anti-HPV (RR= 1,29, IC à 95% : 0,85-1,98). Le nombre de décès était globalement faible. Aucune tendance dans la cause ou le moment du décès n'a été établie (142).

Le profil d'innocuité du vaccin GARDASIL 9® a également été évalué au cours d'études cliniques, contrôlé contre le vaccin quadrivalent. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux des vaccins couramment utilisés dans cette tranche d'âge. Globalement, il s'agissait de réactions bénignes et transitoires telles que : douleur au site d'injection (83%), céphalées (13%), fièvre (6%) et de nausées (3%). Bien qu'il n'y ait pas été observé de différence entre les deux groupes concernant la fréquence des effets indésirables généraux, les effets locaux à type de gonflements ont été signalés plus fréquemment dans le groupe GARDASIL 9® (48% vs 36%). Au total, 7 décès jugés non imputables à la vaccination ont été rapportés et 2,5% des personnes vaccinées par GARDASIL 9® ont signalé un effet indésirable grave. Parmi eux, sept cas graves considérés comme liés à la vaccination ont été observés, dont une réaction anaphylactique, une crise d'asthme ainsi qu'une hypersomnie et un syndrome tachycardie orthostatique postural (STOP) survenus 4 ans après la 3<sup>ème</sup> dose. Quatre cas de leucémie, contre un cas dans le groupe GARDASIL®, ont été rapportés, dont l'analyse réalisée par l'agence européenne du médicament n'a pas mis en évidence de relation causale avec la vaccination (143).

Par ailleurs, dès la commercialisation de ces vaccins, un plan de gestion des risques (PGR), en complément de la pharmacovigilance classique, a été mis en place au niveau européen et national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), afin d'étudier d'éventuels nouveaux effets indésirables dans des conditions réelles d'utilisation.

Depuis la commercialisation de CERVARIX®, et ce jusqu'en juin 2018, 158 cas d'effets indésirables médicalement confirmés ont été notifiés à la pharmacovigilance, dont 59 graves (37,3 %). Les plus fréquemment rapportés ont été les affections du système nerveux (27,2 %), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (24,7 %) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (12,0 %). Au total, 17 cas médicalement confirmés évoquant une maladie auto-immune potentielle ont été notifiés, parmi lesquels deux cas de syndrome de Guillain-Barré (144).

Depuis la commercialisation de GARDASIL®, et ce jusqu'en juin 2018, 2809 cas d'effets indésirables ont été notifiés à la pharmacovigilance, dont 742 cas graves (26,4 %). Les effets principaux les plus fréquemment notifiés étaient les troubles généraux et anomalies au site d'administration (22%), les affections du système nerveux (20,1%) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (11,5 %). Quant à la nature des effets indésirables les plus fréquemment observés, il s'agissait de céphalées, fièvre et malaise. Quarante-neuf cas de maladies auto-immunes potentielles ont été signalés entre 2015 et 2018, quatre cas de narcolepsie et un cas d'hypersomnie (144).

## D. Les polémiques

### 1. Controverses en France

La France est marquée par une défiance au regard de la vaccination, et notamment par son lien supposé avec les maladies auto-immunes (MAI), traduite par une couverture vaccinale anti-HPV très faible. En effet, la controverse est née en 2011, à la suite de la survenue, dans les deux mois suivant la seconde injection du vaccin quadrivalent, d'une sclérose en plaques chez une adolescente. Une plainte collective a ensuite été déposée en 2013 pour dénoncer un lien de causalité entre les MAI dont elles étaient atteintes et les vaccins anti-HPV qu'elles avaient reçus. Pendant plusieurs mois, cette affaire a été relayée par les médias nationaux. En novembre 2015, le Parquet du pôle de santé du Tribunal de grande instance de Paris a classé l'enquête sans suite et déclaré qu'il n'y avait pas de lien de causalité direct entre le vaccin anti-HPV et les MAI que présentaient les plaignantes, s'appuyant sur les données les résultats de l'étude pharmaco-épidémiologique sur la sécurité d'utilisation de la vaccination anti-HPV réalisée par l'ANSM et l'Assurance maladie (145). Dans cette étude, 14 MAI ont été étudiées chez plus de 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, entre 2008 et 2012. Au cours de cette période, 842 120 (37%) jeunes filles ont été vaccinées, et 3 974 cas de maladies auto-immunes ont été identifiées, dont 996 chez les vaccinées. L'analyse globale (toutes les MAI confondues) n'a pas mis en évidence un risque de survenue plus élevé de ces pathologies chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non vaccinées (HR ajusté (HRa) = 1,07 ; IC 95% : 0,99-1,16) (145). De même, il n'a pas été mis en évidence une augmentation du risque de sclérose en plaques après vaccination anti-HPV (HRa = 0,93 ; IC 95% : 0,65-1,33). Ce résultat est cohérent avec ceux

observés dans une revue récente et dans une étude nordique analysant ce phénomène (146,147).

Toutefois, une association statistiquement significative a été mise en évidence pour deux MAI d'intérêts : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (HRa = 1,19 ; IC 95% : 1,02-1,39) et le Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HRa = 4,00 ; IC 95% : 1,84-8,69) (145). En l'absence d'autres données et au regard de la faible association observée pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, elle a été considérée comme probablement liée aux biais et/ou au hasard. Le risque de SGB du vaccin anti-HPV, déjà observé pour d'autres vaccins, serait de l'ordre de 1 à 2 cas supplémentaires de SGB pour 100 000 jeunes filles vaccinées. Ce nombre est très faible et correspond, sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 50%, à 1 à 2 cas de syndrome de SGB par génération de jeunes filles arrivant à l'âge de la vaccination.

Néanmoins, le risque de SGB est controversé et les résultats de la littérature sont contradictoires. En effet, une étude anglaise cas-témoin a mis en évidence un risque de un cas pour 1 million de doses (RR = 1.04 ; IC 95% : 0,47-2,28) (148) et une étude rétrospective menée aux États-Unis, regroupant près de 2,7 millions de sujets vaccinés, a retrouvé un cas de SGB chez un garçon et aucun cas chez les filles, correspondant également à un risque de un cas pour un million de doses, sans association significative entre le vaccin anti-HPV et le SGB (149).

## 2. Controverses à l'étranger

D'autres pays du monde ont dû faire face à des polémiques vis à vis de la vaccination anti-HPV. Entre autres, en 2015, une controverse est apparue au Danemark lorsqu'une équipe danoise a émis une mise en garde sur un lien supposé entre le vaccin quadrivalent et le syndrome de tachycardie posturale orthostatique (STOP), défini par l'apparition de symptômes orthostatiques associés à une augmentation de la fréquence cardiaque sans hypotension. Suite à la médiatisation de cette alerte, la couverture vaccinale est passée de 90% à moins de 40% (150).

De même, au Japon, suite aux signalements d'effets secondaires, et notamment du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) caractérisé par une douleur chronique des membres, apparu chez les filles ayant reçu le vaccin anti-HPV, le pays a décidé de suspendre son insertion dans le calendrier vaccinal 3 mois après son introduction, alors qu'il était proposé gratuitement depuis 2010, et ce, malgré l'absence de corrélation établie entre le vaccin et le SDRC. La médiatisation de ces signalements a conduit à une chute du taux de couverture vaccinale, de 70% à moins d'1% entre 2012 et 2014 (151).

### 3. Avis des grandes instances

L'OMS a émis un communiqué en juillet 2017, suite à la réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, caractérisant les vaccins anti-HPV d'extrêmement sûrs, et a confié sa crainte de l'impact de fausses allégations sur le taux de couverture vaccinale et de ses conséquences sur la future morbidité (152). Concernant le SGB, elle a qualifié les résultats de la littérature comme discordants, et indiqué que les données récentes permettaient d'exclure un risque de plus d'un cas pour un million de doses. Aussi, le comité n'a révélé aucun élément en faveur d'une éventuelle association entre la vaccination anti-HPV et le SDRC, le STOP, l'insuffisance ovarienne prématurée et le risque thromboembolique veineux. Elle a souligné le fait que le CCU et les maladies liées à l'HPV constituaient des enjeux majeurs de santé publique et a réitéré sa recommandation d'introduire les vaccins anti-HPV dans les programmes de vaccination nationaux, les trois vaccins possédants d'excellents profils de sécurité et d'efficacité (152).

L'Agence européenne du médicament (EMA) a également analysé les deux alertes concernant le STOP et SDRC. Après examen des recherches publiées, des données issues d'essais cliniques et des déclarations des effets indésirables, ainsi que des données fournies par les États membres, l'Agence a confirmé que les résultats ne mettaient pas en évidence de lien causal entre les vaccins anti-HPV et le développement du SDRC et le STOP (153).

De surcroît, compte-tenu des données colligées et analysées durant plus de neuf années de suivi national de pharmacovigilance, associées aux résultats définitifs rassurants de l'étude évaluant le risque d'affections auto-immunes post-vaccinales à partir de la base de données SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie) de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), les membres du comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM considèrent qu'aucun fait nouveau en matière de sécurité des vaccins n'a été mis en évidence (154).

#### E. Qu'en est-il dans les autres pays du monde ?

La couverture vaccinale anti-HPV en France n'a jamais dépassé 30 %, reflétant cette méfiance envers la vaccination, en dépit des preuves de l'efficacité des vaccins en vie réelle et d'une littérature démontrant leur sécurité. Cette spécificité française est atypique : en effet, la majorité des pays européens voisins affichent une couverture vaccinale supérieure à 80 % (Royaume-Uni, Portugal, Suède, Norvège, Islande), grâce à la mise en place de programmes gouvernementaux incisifs comme l'introduction d'une vaccination en milieu scolaire et son insertion au calendrier vaccinal de 18 pays européens. Par ailleurs, certains pays, comme la France récemment, ont recommandé l'extension de la vaccination aux garçons (Australie, Etats-Unis, Italie, Canada, Norvège, Argentine, etc...) notamment pour des raisons épidémiologiques mais également éthiques.

Bruni et al. ont publié un rapport en 2016 montrant qu'entre 2006 et octobre 2014, 64 pays à l'échelon national, 4 pays à l'échelon infranational et 12 territoires d'outre-mer, avaient mis en œuvre des programmes de vaccination anti-HPV. Environ 118 millions de femmes ont été

ciblées par ces programmes, mais seulement 1% venaient de pays à revenus faibles ou intermédiaires. Parmi elles, 47 millions de femmes (IC à 95% : 39 - 55 millions) ont reçu le cycle complet du vaccin, ce qui représente une couverture totale de la population de 1,4% (IC à 95% : 1,1-1,6%). Dans les régions les plus développées, 33,6% (IC à 95% : 25,9-41,7%) des femmes âgées de 10 à 20 ans ont reçu la vaccination complète, contre seulement 2,7% (IC à 95% : 1,8-3,6%) dans les régions les moins développées (155).

Depuis le début de l'année 2019, 115 pays et territoires (dont 95 États membres de l'OMS) ont introduit le vaccin anti-HPV dans leur calendrier vaccinal national et, parmi eux, 20 pays et 4 territoires ont un programme de vaccination neutre où les filles et les garçons sont vaccinés au même titre. Sous réserve d'un approvisionnement suffisant en vaccins, 39 pays et territoires supplémentaires à revenus faibles ou intermédiaires devraient intégrer le vaccin anti-HPV à leur calendrier national d'ici la fin 2021, et 26 pays ont déjà reçu l'approbation pour l'introduction du vaccin anti-HPV du GAVI, The Global Alliance for Vaccines and Immunization, organisme regroupant des partenaires publics et privés qui a pour but de faciliter la mise en place de la vaccination dans les pays en voie de développement (156) (Figure 10).

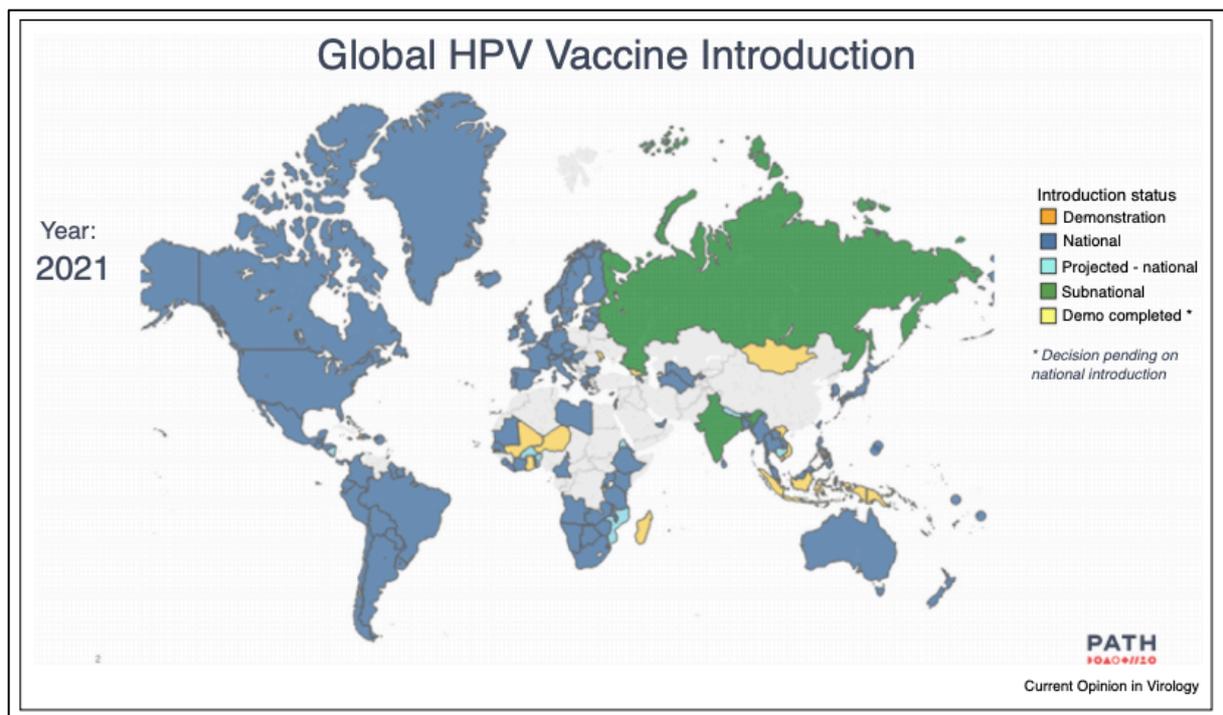


Figure 10 : Les pays du monde ayant projeté un programme national de vaccination d'ici 2021, publié à l'aide des données recueillies impliquant plusieurs organismes mondiaux tels que l'OMS, PAHO (Pan-American Health Organization), PATH (a Principled Approach to Humanitarian Action) et ICO (Catalan Institute of Oncology). Slide courtesy of PATH, D. Scott LaMontagne, June 2019 (156).

L'Australie a été le premier pays au monde à proposer un programme national de vaccination anti-HPV en 2007, à l'aide du vaccin quadrivalent selon un schéma à trois doses, financé par les fonds publics et se pratiquant en milieu scolaire (157). Il implique la vaccination systématique des filles âgées de 12 à 13 ans, avec un rattrapage mis en place pour les filles âgées de 14 à 26 ans jusqu'en 2009. A partir de 2013, les garçons âgés de 12 à 13 ans ont été inclus dans le programme, avec un rattrapage des garçons âgés de 14 à 15 ans jusqu'en fin d'année 2015 (158). La couverture vaccinale à trois doses du vaccin en 2016 était de 78,6% chez les jeunes filles de 15 ans et 72,9% chez les garçons de 15 ans. En 2017, les taux de vaccination atteignent des niveaux encore plus élevés, avec environ 80,2% et 75,9% des filles et des garçons de 15 ans respectivement vaccinés (159). Par ailleurs, en 2018, le vaccin quadrivalent a été remplacé par une vaccination à 2 doses du vaccin nonavalent (160).

Au Royaume-Uni, la vaccination anti-HPV est proposée en milieu scolaire depuis 2008 chez les jeunes filles de 12-13 ans, à 2 doses depuis 2014, et depuis le mois de septembre 2019 aux garçons du même âge. Un rattrapage est possible jusqu'à l'âge de 25 ans. La vaccination est également proposée depuis 2018 chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes jusqu'à l'âge de 45 ans (161). La couverture vaccinale était de 83,8% chez les jeunes filles durant l'année scolaire 2017-2018, contre 83,1% en 2016-2017, mais contre 85,1% en 2015-2016 et 86,7% en 2013-2014 (162).

Aux États-Unis, la vaccination anti-HPV est recommandée selon un schéma à 2 doses, chez toutes les filles, et les garçons depuis 2016, âgés de 11 à 12 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 26 ans. Elle n'est pas pratiquée en milieu scolaire et est réalisée selon le mode opportuniste. Le vaccin nonavalent est disponible depuis 2014 selon un schéma à 3 doses, et depuis 2017 selon un schéma à 2 doses (132). De 2016 à 2018, la couverture du vaccin anti-HPV pour au moins une dose a augmenté, passant de 60,4% en 2016, à 65,5% en 2017 et 68,1% en 2018. En 2018, 51,1% des adolescents avaient eu la série complète du vaccin, contre 43,4% en 2016 et 48,6% en 2017. En octobre 2018, la Food and Drug Administration a étendu la tranche d'âge approuvé pour l'utilisation du vaccin nonavalent de 9 à 45 ans dans les deux sexes (163). En conséquence, L'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) a émis de nouvelles recommandations en Aout 2019, et conseille une vaccination sélective des adultes âgés de 26 à 45 ans qui ne seraient pas -ou incomplètement- vaccinés, pour les personnes qui ont eu peu de partenaires sexuels dans le passé et qui sont à risque de rencontrer des HPV non contractés auparavant par de nouveaux partenaires (164).

Depuis 2017, dans l'ensemble des provinces Canadiennes, la vaccination anti-HPV est pratiquée en milieu scolaire chez tous les enfants, généralement entre la 4<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> année, soit entre 10 et 14 ans. Bien qu'au départ ces programmes n'aient été offerts qu'aux filles, ils ont ensuite été généralisés aux garçons en 2016. Le taux territorial de couverture vaccinale des filles d'âge scolaire varie de 57,1 % (pour la province Territoires-du-Nord-Ouest) à 92 % (pour la province Terres-Neuves-Et-Labrador). Pour les garçons d'âge scolaire, ce pourcentage varie de 67,1 % (Alberta) à 89,7 % (Iles-du-Prince-Edouard). Le vaccin nonavalent est disponible chez les filles de 9 à 45 ans et les garçons de 9 à 26 ans (165).

### III. Impacts de la vaccination anti-HPV sur les lésions cervicales

La mesure de l'impact de la vaccination anti-HPV est réalisée par l'étude des modifications de la prévalence de l'infection et des maladies liées à l'HPV où, la modification de l'incidence des verrues anogénitales et de la prévalence des HPV sont des effets précoces, dans les populations vaccinées par rapport aux non vaccinées. Elle a été évaluée par plusieurs études et dans plusieurs pays, principalement aux revenus élevés et avec des couvertures de dépistage importantes, montrant ainsi un impact déjà visible du vaccin anti-HPV sur les maladies liées au papillomavirus. Les données concernant les pays à revenu faible ou intermédiaire sont limitées, en raison de systèmes de surveillance restreints et inadéquates.

En outre, une méta-analyse récente réalisée par Drolet et son équipe a notamment fourni des données actualisées sur l'impact de la vaccination anti-HPV (vaccin bivalent et quadrivalent) chez les filles jusqu'à 5 à 8 ans après son introduction, comprenant 65 études de 14 pays à revenu élevé et regroupant le suivi de plus de 60 millions de personnes entre février 2014 et octobre 2018 (166).

Ainsi, la prévalence de l'HPV 16 et 18 a diminué de manière significative de 83% (Risque Relatif (RR) = 0,17, IC 95% : 0,11-0,25) chez les femmes âgées de 13 à 19 ans et de 66% (RR = 0,34, IC 95% : 0,23-0,49) chez les femmes âgées de 20 à 24 ans. L'incidence des verrues anogénitales a également diminué significativement de 67% (RR = 0,33, IC 95% : 0,24-0,46), de 54% (RR = 0,46, IC 95% : 0,36-0,60) et de 31% (RR = 0,69, IC 95% : 0,53-0,89) chez les femmes âgées respectivement de 15 à 19 ans, de 20 à 24 ans et de 25 à 29 ans. Une réduction des lésions CIN 2+ de 51% (RR = 0,49, IC 95% : 0,42-0,58) et de 31% (RR = 0,69, IC 95% : 0,57-0,84) a également été observée 5 à 9 ans après l'introduction de la vaccination chez les femmes âgées respectivement de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans (Figure 11). Aussi, la prévalence des HPV à haut risque non vaccinaux 31, 33 et 45 a diminué significativement de 54% (RR = 0,46, IC 95% : 0,33-0,66) chez les femmes âgées de moins de 20 ans, témoignant d'une protection croisée du vaccin. Le diagnostic des verrues anogénitales a diminué significativement de 48% (RR = 0,52, IC 95% : 0,37-0,75) et 32% (RR = 0,68, IC 95% : 0,47-0,98) chez les hommes âgés respectivement de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans, ce qui montre chez eux « l'effet troupeau » (impacts dans la population non vaccinée) dû aux programmes de vaccination destinés aux filles (166).

Enfin, une observation majeure des données rapportées par Drolet et son équipe est que l'impact de la vaccination anti-HPV est d'autant plus important, rapide et avec des « effets de troupeau » dans les pays où plusieurs cohortes d'âges sont vaccinées, et ce à des taux de couverture élevés (> 50%), par rapport à ceux où il n'y a qu'une seule cohorte d'âge de vaccination et/ou avec de faibles taux de couverture. En effet, dans les pays à cohortes d'âges de vaccination multiples et où la couverture vaccinale est élevée, la réduction du diagnostic de verrues anogénitales 5 à 8 ans après l'introduction de la vaccination chez les filles et les garçons âgés de moins de 20 ans a été respectivement de 44% et de 85% plus importante que dans les pays à une seule cohorte d'âge de vaccination et à faible couverture vaccinale. Il en a été de même pour la réduction des lésions CIN 2+ chez les filles âgées de moins de 25 ans, où la réduction était de plus de 100% plus importante.

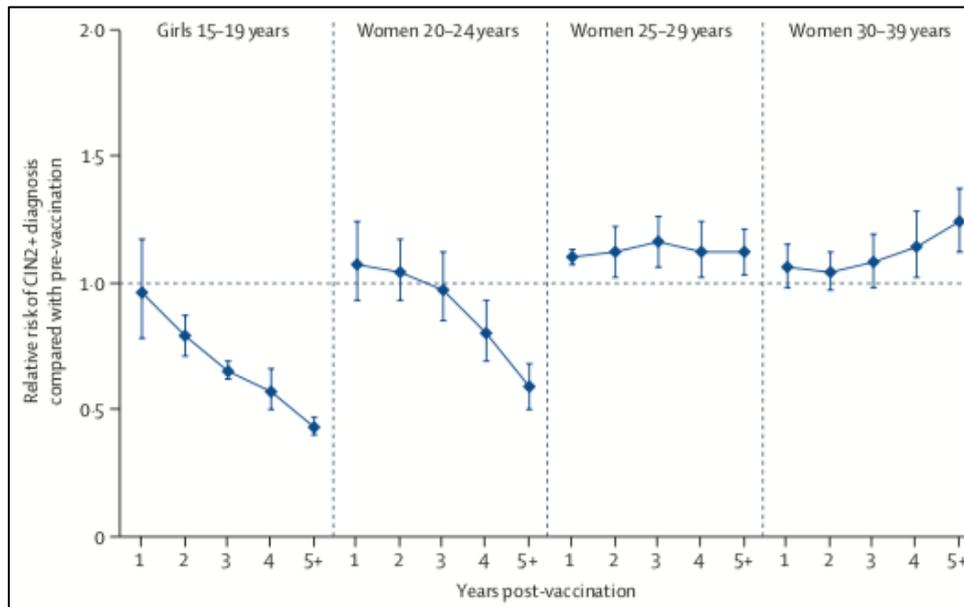


Figure 11 : Évolution des lésions CIN2 + chez les filles et les femmes dépistées au cours des sept années suivant l'introduction de la vaccination anti-HPV chez les filles, dans les pays à cohortes de vaccination multiples et dont la couverture vaccinale est élevée (> 50%), soit l'Australie, le Canada (Colombie-Britannique), le Danemark, l'Écosse et les États-Unis (166).

Aussi, « l'effet troupeau » de la vaccination anti-HPV a également été démontré dans une étude menée aux Pays-Bas. En effet, la couverture vaccinale des femmes par le vaccin bivalent y est passée de 2,3% en 2009 à 37% en 2015, ce qui a permis une réduction de la prévalence des HPV 16 et 18 : elle est passée de 23% en 2009 à 15% en 2015 (ratio de prévalence ajusté (aPR) = 0,62, IC 95% : 0,52-0,74,  $p < 0,01$ ) chez toutes les femmes et de 17% en 2009 à 11% en 2015 chez les hommes hétérosexuels (aPR = 0,52, IC 95% : 0,36-0,75,  $p < 0,01$ ) (167).

De même, Palmer et al, ont rapporté, à l'aide de données extraites de registres de vaccination et de dépistage de neuf générations de femmes écossaises âgées de 20 ans, une réduction de 89% de CIN 3+, de 88% de CIN 2+ et de 79% de CIN 1 chez les femmes vaccinées par le vaccin bivalent comparées aux femmes non vaccinées (168). Les femmes non vaccinées avaient également une prévalence plus faible de lésions CIN 3+, soutenant l'effet de protection de troupeau par la réduction des infections aux HPV des femmes non vaccinées. Non seulement les lésions dues aux HPV 16 et 18 ont diminué, mais aussi celles liées à d'autres HPV à haut risque, tels que celles secondaires aux HPV 31, 33 et 45, indiquant la forte protection croisée du vaccin bivalent (contres des HPV liés génétiquement aux HPV 16 et/ou 18), déjà soutenue par d'autres essais cliniques (169,170). Il a notamment démontré une efficacité globale contre les CIN 3, quel que soit le type de HPV, de 93% (171). Le vaccin quadrivalent, quant à lui, a établi une protection croisée plus restreinte, principalement contre l'HPV 31 (172).

En France, une étude menée par Heard et son équipe a évalué l'efficacité du vaccin anti-HPV quadrivalent, 7 à 8 ans après son introduction, chez 3736 femmes âgées de moins de 25 ans sexuellement actives, se rendant dans un centre de dépistage des maladies sexuellement transmissibles pour réaliser un prélèvement à la recherche du Chlamydia Trachomatis. Elle a montré une réduction de la prévalence des génotypes HPV 6, 11, 16 et 18 de 95,93% (IC à 95% : 90,22-98,32), et de 38% (IC à 95% : 12,68-56,51) contre les génotypes croisés (HPV 31, 33 et 45). Les facteurs associés au portage des HPV vaccinaux étaient la non-vaccination anti-HPV,

l'infection à Chlamydia Trachomatis et le fait d'avoir eu plus de quatre partenaires dans l'année précédente (173).

En Australie, la prévalence des HPV vaccinaux est passée de 22,7% avant le programme de vaccination de 2005 à 2007, à 1,5% ( $p < 0,001$ ) de 2010 à 2012 après l'introduction de la vaccination quadrivalente chez les femmes âgées de 18 à 24 ans, et de 11,8% à 1,1% ( $p = 0,001$ ) chez les femmes âgées de 25 à 30 ans (174), tout comme chez les hommes hétérosexuels âgés de moins de 25 ans où elle est passée de 22% (IC à 95% : 14-33) en 2004 à 6% (IC à 95% : 3-10 ; taux de prévalence ajusté : 0,37, IC 95% : 0,22-0,60,  $p < 0,0001$ ) en 2015 ; le programme de vaccination n'étant disponible que depuis 2013 pour les hommes, ces baisses sont probablement dues à l'effet de groupe engendré par le vaccin (175). Aussi, l'incidence des LIEHG a diminué ; elle a été la plus précoce et la plus importante chez les femmes de moins de 20 ans, où elle a débuté en 2007, passant de 11,6 à 3,9 pour 1000 femmes dépistées en 2016. Plus récemment, une baisse a également été constatée chez les femmes plus âgées, où chez les femmes de 20-24 ans, elle est passée de 19,7 en 2010 à 10,6 en 2016 pour 1000 femmes dépistées, chez les femmes de 25-29 ans de 20,3 en 2013 à 15,9 en 2016 pour 1000 femmes dépistées et enfin pour les femmes de 30-34 ans de 14,1 en 2014 à 12,6 en 2016 pour 1000 femmes dépistées (176). A ce titre, l'incidence des verrues anogénitales a considérablement diminué chez les adolescentes et les jeunes femmes australiennes âgées de moins de 20 ans ( $RR = 0,12$ , IC à 95% : 0,07-0,21,  $p < 0,001$ ), de 21 à 30 ans ( $RR = 0,41$ , IC à 95% : 0,27-0,61,  $p < 0,001$ ) mais également chez les hommes de moins de 20 ans ( $RR = 0,25$ , IC à 95% : 0,12-0,49,  $p < 0,001$ ) fréquentant les centres de santé sexuelle (177).

Aux États-Unis, il a été observé une réduction significative du taux d'incidence du CCU de l'ère pré-vaccinale anti-HPV (2003-2006) comparée à l'ère vaccinale (2011-2014), avec une réduction de 29% du taux d'incidence annuel moyen du CCU sur quatre ans au cours de la période de l'étude chez les femmes âgées de 15 à 24 ans (6,0 contre 8,4 pour 1 000 000 femmes,  $RR = 0,71$ , IC à 95% : 0,64-0,80) et 13,0% plus faible chez les femmes âgées de 25 à 34 ans (87,8 à 76,1 pour 1 000 000 femmes,  $RR = 0,87$ , IC à 95% : 0,84-0,90) (178). Une diminution significative des AIS a également été rapportée 8 ans après l'introduction de la vaccination dans le groupe d'âge 21-24 ans (179). Enfin, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué de 71% chez les jeunes filles âgées de 14 à 19 ans (Prévalence Ratio ajusté (PRa) = 0,29, IC à 95% : 0,16-0,53) et de 65% (PRa = 0,35, IC à 95% : 0,21-0,58) chez les jeunes filles âgées de 20 à 24 ans, moins de 8 ans après l'introduction de la vaccination quadrivalente. En outre, chez les jeunes filles vaccinées, la prévalence des HPV vaccinaux a diminué à 2,0% (PRa = 0,09, IC à 95% : 0,04-0,20), et à 12,2% (PRa = 0,60, IC à 95% : 0,37-0,98) chez les jeunes filles non vaccinées, témoignant de « l'effet troupeau » du vaccin. La prévalence était ainsi plus basse chez les femmes vaccinées comparée aux femmes non vaccinées (PRa = 0,17, IC à 95% : 0,06-0,50), attestant d'une efficacité vaccinale de 83% (180).

Au Canada, l'impact de la vaccination anti-HPV quadrivalente, mise en œuvre chez les jeunes filles en milieu scolaire dans tous les territoires et provinces entre 2007 et 2009, a été évaluée dans différents territoires. En outre, au Québec, la prévalence des HPV était significativement plus faible chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées (36.1% contre 47,2%,  $p < 0,001$ ), et notamment pour les types vaccinaux HPV 6, 11, 16 et 18 (1,5 % contre 11,0 %, respectivement,  $p < 0,05$ ). Aussi, l'incidence des verrues anogénitales a diminué significativement de l'ère pré-vaccinale à la période vaccinale, jusqu'à 45% ( $p < 0,0001$ ) et 19% ( $p < 0,0001$ ) chez les femmes âgées de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans, et de 21% ( $p = 0,004$ ) chez les

garçons âgés de 15 à 19 ans. Enfin, l'incidence des CIN 2+ a diminué de manière significative de 86% chez les jeunes filles âgées de 15 ans à 17 ans, (Incidence Rate Ratio (IRR) = 0,14, IC 95% : 0,04-0,47,  $p < 0,01$ ) et de 90% pour les CIN 2 (IRR = 0,1, IC à 95% : 0,02-0,54,  $p < 0,01$ ) de la période pré-vaccinale à la période vaccinale (181).

Une étude scandinave réalisée au Danemark, en Norvège et en Suède a comparé chez plus de 6500 femmes la prévalence des HPV vaccinaux avant et après l'introduction de la vaccination anti-HPV, et a montré une diminution nette de ceux-ci chez les femmes âgées de 18 à 26 ans, passant de 22,3% à 16,6% ( $p < 0,001$ ) (182).

Dans une étude Norvégienne, regroupant plus de 170000 jeunes filles, une réduction significative des HPV vaccinaux de 81% (IC à 95% : 76-85,  $p < 0,05$ ) et de tous les types d'HPV de 42% (IC à 95% : 37-47,  $p < 0,05$ ) a été observée chez les jeunes filles vaccinées et non vaccinées de 17 ans éligibles à la vaccination. Les types d'HPV vaccinaux ont été réduits de 90% (IC à 95% : 86-92,  $p < 0,05$ ) et de 54% (IC à 95% : 39-66,  $p < 0,05$ ) respectivement chez les filles vaccinées et non vaccinées (183).

Au Royaume-Uni, Mesher et al. ont décrit une diminution de la prévalence des HPV 16 et HPV 18 entre 2010 et 2016, passant de 8,2% à 1,6% chez les jeunes filles âgées de 16 à 18 ans (PR= 0,2, IC à 95% : 0,1-0,3,  $p < 0,001$ ) et de 14,0% à 1,6% chez celles âgées de 19 à 21 ans (PR= 0,3, IC à 95% : 0,2-0,4  $p < 0,001$ ), 8 ans après l'introduction du vaccin bivalent (184).

Une étude Néerlandaise a, quant à elle, montré une efficacité vaccinale contre les HPV 16 et 18 de 89,9% (IC à 95% : 81,7%-94,4%), contre les HPV compris dans le vaccin nonalant de 60,5% (IC à 95% : 49,8%-69%) et contre tous les HPV à haut risque de 32,9% (IC à 95% : 20,2-43,7), jusqu'à 6 ans après l'introduction du vaccin bivalent (185).

Enfin, les données d'une étude réalisée en Espagne, dans la région Galice, rapportent une diminution de la prévalence des HPV vaccinaux de 9,2% (IC à 95% : 6,5-12,5) et 0,8% (IC à 95% : 0,2-2,5) chez les femmes vaccinées et non vaccinées respectivement, et de 8,4% (IC à 95% : 5,9-11,6) et 1,1% (IC à 95% : 0,3-2,9) chez les femmes vaccinées et non vaccinées respectivement contre les HPV 31, 33 et 45, huit ans après l'introduction de la vaccination. L'efficacité de la vaccination chez les femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées au cours de la période post vaccination était de 94% (IC à 95% : 72-99) contre les HPV vaccinaux et de 83% (IC à 95% : 46-94) contre les HPV 31, 33 et 45. Chez les femmes vaccinées comparées aux femmes non vaccinées de la période pré vaccinale, elle était de 95% (IC à 95% : 79-99) contre les HPV vaccinaux et de 84% (IC à 94% : 54-94) contre les génotypes associés. L'efficacité globale du vaccin contre les HPV vaccinaux, chez les femmes vaccinées et non vaccinées de la période post vaccinale, était de 61% (IC à 95% : 39-74) comparée à celle des femmes de la période pré vaccinale (186).

En France, malgré une vaccination sûre et efficace, plus de 70% des femmes et des jeunes filles éligibles ne sont pas vaccinées. En outre, les femmes à qui la vaccination anti-HPV avait été proposée à la suite de la commercialisation des vaccins atteignent depuis quelques années l'âge cible pour le dépistage du CCU. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des lésions histologiques secondaires à l'HPV des jeunes femmes éligibles à la vaccination et adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux, selon leur statut vaccinal.

# 2<sup>ème</sup> partie : Étude

---

## I. Matériels et Méthodes

### A. Présentation de l'étude

L'objectif de notre étude était de montrer que les lésions histologiques liées au papillomavirus étaient moins graves chez les femmes vaccinées comparées à celles non vaccinées. Pour cela, nous avons évalué la prévalence des lésions de haut grade chez les femmes adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux, selon qu'elles étaient ou non vaccinées.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient les suivants :

- Dans la sous-population des femmes vaccinées, comparer la prévalence des lésions de haut grade par rapport aux histologies normales et de bas grade.
- Dans la sous-population de femmes ayant eu un typage HPV, évaluer la prévalence des HPV 16 et 18, puis des autres types d'HPV, chez les femmes vaccinées comparativement aux femmes non vaccinées.

### B. Protocole de l'étude

#### 1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique, exposé-non exposé de type cohorte historique avec recueil prospectif des anatomopathologies, monocentrique, réalisée au sein du centre Aliénor d'Aquitaine au CHU de Bordeaux. Notre étude a débuté en Septembre 2018 et s'est terminée en Novembre 2019. Les patientes incluses ont été adressées en consultation de colposcopie à des praticiens du service de gynécologie ou au Centre des Femmes à Risque de Cancer (CEFERCA).

#### 2. Population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les patientes adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux, à qui l'étude était proposée et qui acceptaient d'y participer ;
- Nées à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1985, année à partir de laquelle elles pouvaient être éligibles à la vaccination anti-HPV ;
- Âgées d'au moins 25 ans, afin d'être éligibles au dépistage par FCU selon les recommandations ;

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Les patientes ayant refusé de participer à l'étude ou celles dont les données du dossier médical étaient incomplètes ;
- Les patientes qui avaient une pathologie dysimmunitaire ou un traitement pouvant altérer leurs défenses immunitaires (VIH, traitement immunosuppresseur, etc...) ;
- Les patientes qui présentaient une colposcopie non satisfaisante (TZ3, jonction non vue en totalité), associée à une histologie normale.

## C. Déroulement de l'étude

### 1. L'inclusion dans l'étude : le Consentement et le questionnaire

Cinq médecins expérimentés en matière de colposcopie ont participé à l'inclusion des patientes.

Une information descriptive de l'étude, orale et écrite, était délivrée aux patientes en fin de consultation de colposcopie.

Si elles acceptaient de participer, un formulaire de consentement était signé (cf annexe 1) et un questionnaire (cf annexe 2) était rempli par le médecin avec l'aide la patiente.

Le questionnaire comportait les données identifiantes de la patiente et ses coordonnées, ainsi que des informations concernant son statut vaccinal, son statut tabagique, ses antécédents gynécologiques et l'identification du professionnel de santé ayant adressé la patiente. Le questionnaire avait été préalablement validé par les médecins du service réalisant les consultations de colposcopie au CHU de Bordeaux.

Les patientes étaient informées qu'elles pouvaient être rappelées après la consultation si des données nécessaires à l'étude venaient à manquer dans leur dossier.

Un exemplaire de l'information écrite descriptive de l'étude suivi du consentement était remis à la patiente, le double était archivé dans le dossier médical.

La participation était non obligatoire, gratuite et non rémunérée.

La déclaration au CNIL et l'avis du CCP ont été demandé, et après plusieurs mois de relance sans retour, nous avons considéré l'absence de réponse comme favorable.

### 2. Le recueil des données

Les informations complémentaires non décrites dans le questionnaire, qui avaient été néanmoins collectées lors de la consultation, ont été recueillies à l'aide des dossiers informatisés des patients, extraits du logiciel DX-Care du CHU de Bordeaux.

Si des données étaient manquantes, les patientes étaient rappelées dans un second temps afin de compléter leur dossier, au maximum trois fois à une semaine d'intervalle. Si elles ne donnaient pas suites à ces trois appels, elles étaient exclues de l'étude.

Les informations complémentaires concernant les anciens frottis ou les test-HPV étaient récupérées par appel du professionnel de santé qui avait adressé la patiente, ainsi qu'auprès du laboratoire d'anatomopathologie où avaient été réalisés les examens.

Une fois toutes les informations recueillies, les données étaient anonymisées.

### **3. Définitions**

Le statut vaccinal de la patiente était précisé oralement, hormis si la patiente n'était pas certaine de celui-ci, le cas échéant le carnet de santé était vérifié par appel téléphonique de la patiente.

Le facteur d'exposition étudié était le statut vaccinal anti-HPV ; les femmes exposées étaient les femmes vaccinées.

La maladie étudiée était la présence d'une lésion de haut grade à la biopsie, soit les lésions CIN 2, CIN 3, VaIN 2, VaIN 3 ou un cancer.

Lorsque la colposcopie était estimée normale et satisfaisante par le praticien expérimenté et qu'il n'avait pas jugé nécessaire de réaliser une biopsie, l'histologie était considérée comme normale. Il en était de même pour les colposcopies satisfaisantes retrouvant une TAG 1 sans contrôle biopsique réalisé par le praticien expérimenté, qui étaient considérées comme des lésions de bas grade le cas échéant.

La patiente était considérée comme indemne d'antécédent d'infection à Chlamydia Trachomatis lorsqu'elle déclarait n'avoir jamais développé d'infection génitale clinique à celui-ci.

### **D. Diagramme de flux**

Au total, 145 patientes étaient éligibles. Nous avons exclu secondairement 13 patientes dont 5 présentaient une pathologie dysimmunitaire ou un traitement pouvant altérer leur système immunitaire, 4 pour dossier médical incomplet, qui n'ont ensuite pas répondu aux 3 appels téléphoniques permettant de recueillir les données manquantes et 4 pour des colposcopies non satisfaisantes à histologies normales.

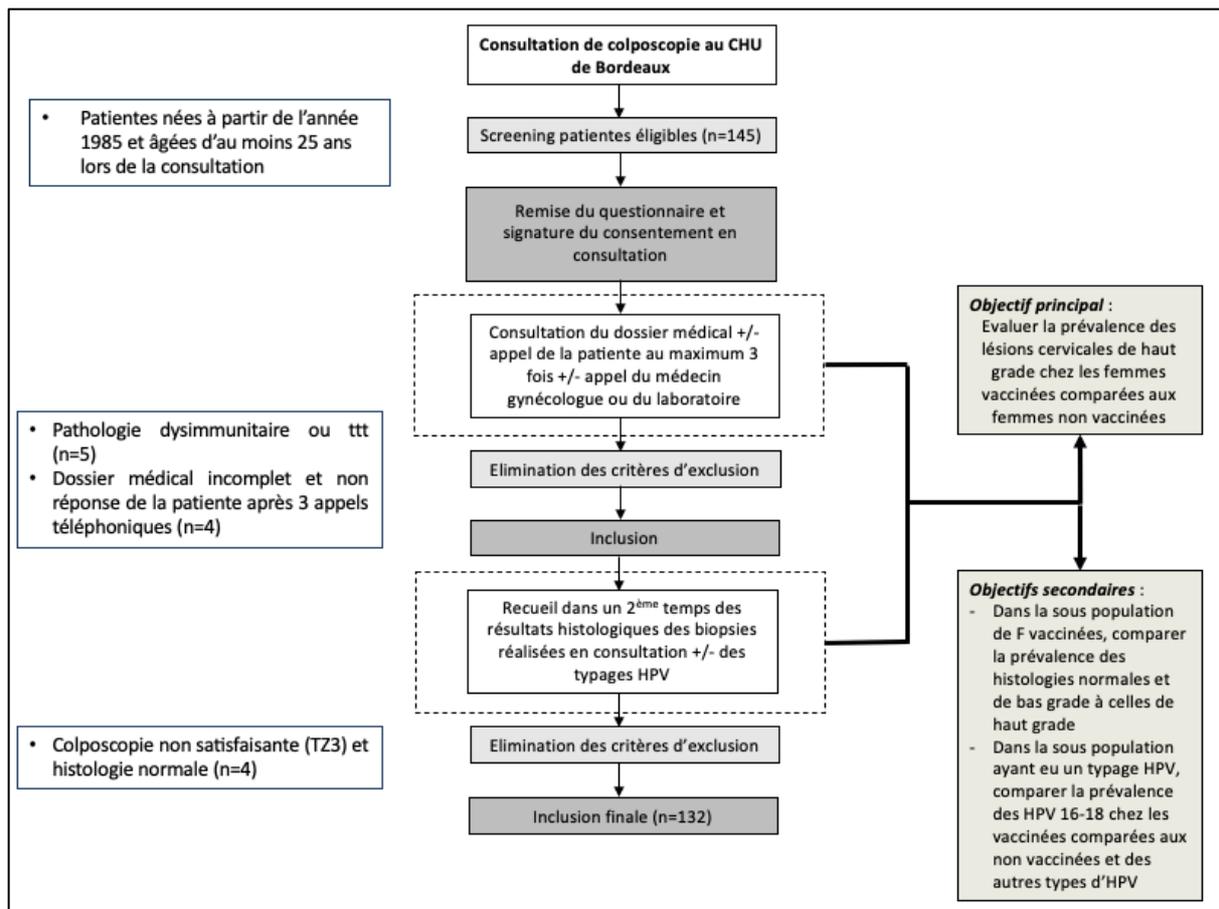


Figure 12 : Diagramme de Flux. F : femmes, ttt : traitement.

## E. Analyses statistiques

L'analyse statistique des données descriptives a été réalisée à l'aide du logiciel R (version 3.5.3).

- **Analyse-univariée :** Les variables quantitatives discrètes et qualitatives ont été analysées par le test  $\chi^2$  de Pearson quand les conditions d'application étaient réunies (effectifs théoriques  $> 5$ ), sinon par le test exact de Fisher. Les variables quantitatives continues (comme l'âge) ont été analysées par le test de student. Le risque alpha était fixé à priori à 0,05.
- **Analyse-multivariée :** Une analyse en régression logistique pas à pas descendante a été réalisée avec les packages stats, tableone. Le seuil de sélection des variables d'intérêt pour l'analyse multivariée a été fixé à 20% en univarié et le seuil de significativité pour l'analyse multivariée a été fixé à priori à 5%. Les modèles présentés intègrent également les variables d'intérêt présentes dans la littérature.

## II. Résultats

### A. Caractéristiques de la population

Au total, 132 patientes ont été incluses. (Tableau 3) L'âge moyen était de 28 ans. La majorité de nos patientes était française (88,6%) et 79,5% avaient fait des études au moins jusqu'au niveau secondaire. La majorité des patientes de notre population était active (84,1%).

Un tiers de notre population était vaccinée contre le papillomavirus. Parmi celles-ci, 90,9% avaient reçu les 3 doses recommandées. Parmi les femmes vaccinées, 65,9% avaient reçues le vaccin avant les premiers rapports sexuels.

77,3% étaient en couple, et la majorité depuis plus d'un an (64,8%). Un peu plus d'un quart (26,6%) avaient eu une ou des relations avec un nouveau partenaire dans les 6 derniers mois.

L'âge des premiers rapports sexuels se situait pour les trois quarts de nos patientes entre 15 et 19 ans (75,8%). 13,6% avaient débuté une activité sexuelle avant 15 ans et 10,6% après 20 ans.

La majorité de nos patientes étaient nullipares (85,6%).

Plus d'un tiers (35,6%) utilisaient une contraception œstro-progestative et 15,2% utilisaient des préservatifs. 5 patientes (3,8%) étaient enceintes.

39,4% de nos patientes étaient fumeuses, la majorité (18,2%) fumaient moins de 5 cigarettes par jour, 15,2% fumaient entre 5 et 10 cigarettes par jour et 6,1% fumaient plus de 15 cigarettes par jour.

14,4% avaient déjà eu une infection à Chlamydia Trachomatis.

4,5% des patientes avaient un antécédent de condylomes vulvaires. La moitié (50,8%) avait un antécédent de FCU anormal, 35,6% un FCU de bas grade (ASC-US, LSIL) et 15,2% un FCU de haut grade (ASC-H, HSIL). La majorité n'avait jamais eu de typage-HPV (78%), 3% avaient un antécédent d'HPV 16 et/ou 18 et 17,4% un HPV oncogène autre que 16/18. Plus de la moitié (53%) n'avaient jamais eu de colposcopie. 28% avaient déjà eu une colposcopie retrouvant une histologie normale ou de bas grade et 18,9% retrouvant des lésions de haut grade. Une minorité de nos patientes (9,8%) avaient un antécédent de conisation, 1,5% retrouvant une lésion de bas grade à l'histologie et 8,3% une lésion de haut grade.

Valeur clinique	Effectif (%)
<b>Population totale incluse (n)</b>	132
<b>Age moyen (moyenne +/- écart type)</b>	28,09 (2,46)
<b>Pays d'origine France (%)</b>	117 (88,6)
<b>Niveau d'études (%)</b> Baccalauréat, Enseignement supérieur	105 (79,5)
<b>Situation professionnelle (%)</b> Étudiante Active Sans Emploi	11 (8,3) 111 (84,1) 10 (7,6)
<b>Vaccination anti-HPV (Gardasil ou Cervarix) (%)</b>	44 (33,3)
<b>Nombre d'injection du vaccin anti-HPV (%) (n=44)</b> 1 injection 2 injections 3 injections	3 (6,8) 1 (2,3) 40 (90,9)
<b>Vaccin avant 1<sup>er</sup> rapports sexuels si vaccination + (n=44) (%)</b>	29 (65,9)
<b>Statut marital en couple (%)</b>	102 (77,3)
<b>Changement de partenaire récent (%)</b> Non en couple régulier > 1 an Oui changement de partenaire entre 6 mois et 1 an Oui changement de partenaire < 6 mois	84 (63,6) 12 (9,1) 36 (27,3)
<b>Age des 1<sup>ers</sup> rapports sexuels (%)</b> 10-14 ans 15-19 ans ≥ 20 ans	18 (13,6) 100 (75,8) 14 (10,6)
<b>Nb de partenaires (%)</b> 1-5 6-10 11-15 16-20 >20	37 (28,0) 42 (31,8) 24 (18,2) 15 (11,4) 14 (10,9)
<b>Nombre de grossesses à termes (%)</b> 0 1 2	113 (85,6) 15 (11,4) 4 (3,0)
<b>Contraception (%)</b> Pilule œstro-progestative Pilule micro-progestative Implant DIU hormonal DIU au cuivre Grossesse Préservatifs Autre	47 (35,6) 16 (12,1) 8 (6,1) 5 (3,8) 15 (11,4) 5 (3,8) 20 (15,2) 16 (12,1)
<b>Tabac : Nombre de cigarettes/jour (%)</b> 0/jour <5/jour Entre 5 et 10 /jour >15/jour	80 (60,6) 24 (18,2) 20 (15,2) 8 (6,1)
<b>ATCD d'infection à Chlamydia Trachomatis (%)</b>	19 (14,4)

<b>Antécédent de Condylomes vulvaires (%)</b>	6 (4,5)
<b>ATCD de FCU anormal (%)</b>	
Non	65 (49,2)
Oui cytologie de bas grade (ASC-US, LSIL)	47 (35,6)
Oui cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	20 (15,2)
<b>ATCD de typage HPV (%)</b>	
Non fait	103 (78,0)
Absence d'HPV à haut risque	2 (1,5)
HPV 16 et/ou 18	4 (3,0)
Autre HPV oncogène	23 (17,4)
<b>ATCD de colposcopie avec biopsies (%)</b>	
Non	70 (53,0)
Oui histologie normale ou de bas grade	37 (28)
Oui histologie de haut grade	25 (18,9)
<b>ATCD de conisation avec histologie (%)</b>	
Non	119 (90,2)
Oui histologie de bas grade	2 (1,5)
Oui histologie de haut grade	11 (8,3)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population. Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. DIU : dispositif intra-utérin, ATCD : Antécédent.

## B. Critère de jugement principal

### 1. Analyse univariée

Nos deux populations vaccinées/non-vaccinées étaient comparables sur toutes les caractéristiques citées ci-dessus (Tableau 4) hormis pour 4 variables.

En effet, il y avait une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge avec un  $p=0,010$ . Les patientes vaccinées étaient plus jeunes (moyenne d'âge 27,32 contre 28,48 pour les patientes non vaccinées) avec un écart type beaucoup plus restreint (1,80 contre 2,66).

Ensuite, les patientes vaccinées avaient un niveau d'études statistiquement plus élevé : 93,2% avaient atteint au moins le niveau secondaire contre 72,7% des femmes non vaccinées, avec un  $p=0,012$ . Les situations professionnelles différaient également entre les 2 groupes de manière significative ( $p=0,038$ ) : les femmes vaccinées étaient pour la plupart actives (88,6%) et étudiantes (11,4%), alors que les femmes non vaccinées étaient majoritairement actives (81,9%) et sans emploi (11,4%).

Il y avait en outre une différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant la prévalence des lésions histologiques et notamment celles des lésions de haut grade provenant des biopsies réalisées lors de la consultation de colposcopie. Les femmes vaccinées avaient statistiquement moins de lésions histologiques de haut grade, soit 11,4%, contre presque un tiers des femmes non vaccinées (31,8%) avec un  $p=0,019$ . Concernant la répartition globale des lésions histologiques, les patientes vaccinées avaient davantage de lésions de bas grade comparées aux femmes non vaccinées (63,6% contre 37,5%), moins d'histologies normales ou équivalentes (25% contre 30,7%) et de lésions de haut grade, avec un  $p=0,008$ .

	Vaccinées	Non vaccinées	p
<b>Populations totales</b>	44	88	
<b>Age moyen (moyenne +/- écart type)</b>	27,32 (1,80)	28,48 (2,66)	<b>0,010</b>
<b>Pays d'origine France (%)</b>	40 (90,9)	77 (87,5)	0,771
<b>Niveau d'études (%)</b>			<b>0,012</b>
Baccalauréat, Enseignement supérieur	41 (93,2)	64 (72,7)	
<b>Situation professionnelle (%)</b>			<b>0,038</b>
Étudiante	5 (11,4)	6 (6,8)	
Active	39 (88,6)	72 (81,9)	
Sans Emploi	0 (0,0)	10 (11,4)	
<b>Statut marital en couple (%)</b>	32 (72,7)	70 (79,5)	0,509
<b>Changement de partenaire récent (%)</b>			
Non en couple régulier > 1 an	29 (65,9)	55 (62,5)	
Oui changement de partenaire entre 6 mois et 1 an	4 (9,1)	8 (9,1)	0,915
Oui changement de partenaire < 6 mois	11 (25,0)	25 (28,4)	
<b>Age des 1<sup>er</sup> rapports sexuels (%)</b>			
10-14 ans	4 (9,1)	14 (15,9)	
15-19 ans	33 (75,0)	67 (76,1)	0,252
≥ 20 ans	7 (15,9)	7 (8,0)	
<b>Nb de partenaires (%)</b>			
1-5	15 (34,1)	22 (25,0)	
6-10	12 (27,3)	30 (34,1)	0,213
11-15	11 (25,0)	13 (14,8)	
16-20	2 (4,5)	13 (14,8)	
>20	4 (9,1)	10 (11,4)	
<b>Nombre de grossesses à termes (%)</b>			
0	42 (95,5)	71 (80,7)	
1	1 (2,3)	14 (15,9)	0,059
2	1 (2,3)	3 (3,4)	
<b>Contraception (%)</b>			
Pilule œstro-progestative	21 (47,7)	26 (29,5)	
Pilule micro-progestative	3 (6,8)	13 (14,8)	
Implant	4 (9,1)	4 (4,5)	
DIU hormonal	2 (4,5)	3 (3,4)	0,200
DIU au cuivre	3 (6,8)	12 (13,6)	
Grossesse	2 (4,5)	3 (3,4)	
Préservatifs	7 (15,9)	13 (14,8)	
Autre	2 (4,5)	14 (15,9)	
<b>Tabac : Nombre de cigarettes/jour (%)</b>			
0/jour	30 (68,2)	50 (56,8)	
<5/jour	8 (18,2)	16 (18,2)	0,480
Entre 5 et 10 /jour	4 (9,1)	16 (18,2)	
>15/jour	2 (4,5)	6 (6,8)	
<b>ATCD d'infection à Chlamydia Trachomatis (%)</b>	6 (13,6)	13 (14,8)	1,000
<b>Antécédent de Condylomes vulvaires (%)</b>	1 (2,3)	5 (5,7)	0,658
<b>ATCD de FCU anormal (%)</b>			
Non	22 (50,0)	43 (48,9)	
Oui cytologie de bas grade (ASC-US, LSIL)	19 (43,2)	28 (31,8)	0,129
Oui cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	3 (6,8)	17 (19,3)	
<b>ATCD de typage HPV (%)</b>			
Non fait	36 (81,8)	67 (76,1)	0,483

HPV non oncogène ou pas d'HPV retrouvé	1 (2,3)	1 (1,1)	
HPV 16 et/ou 18	0 (0,0)	4 (4,5)	
Autre HPV oncogène	7 (15,9)	16 (18,2)	
<b>ATCD de colposcopie avec biopsies (%)</b>			
Non	25 (56,8)	45 (51,1)	0,545
Oui histologie normale ou de bas grade	13 (29,5)	24 (27,3)	
Oui histologie de haut grade	6 (13,6)	19 (21,6)	
<b>ATCD de conisation avec histologie (%)</b>			
Non	43 (97,7)	76 (86,4)	0,115
Oui histologie de bas grade	0 (0,0)	2 (2,3)	
Oui histologie de haut grade	1 (2,3)	10 (11,4)	
<b>FCU justifiant la colposcopie ou réalisé en consultation (%)</b>			
Cytologie normale	1 (2,3)	4 (4,5)	0,447
Cytologie de bas grade (ASCUS, LSIL)	40 (90,9)	71 (80,7)	
Cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	3 (6,8)	11 (12,5)	
Cytologie inflammatoire	0 (0,0)	2 (2,3)	
<b>Typage HPV réalisé lors du FCU justifiant la Colposcopie ou lors de la consultation (%)</b>			
Non fait	23 (52,3)	45 (51,1)	0,154
Absence d'HPV à haut risque	2 (4,6)	5 (5,6)	
HPV 16 et/ou 18	1 (2,3)	12 (13,6)	
Autre HPV oncogène	18 (40,9)	26 (29,5)	
<b>Analyse de la P 16 sur la cytologie (n=34) (%)</b>			
P16+	12 (75,0)	17 (94,4)	0,266
P16 -	4 (25,0)	1 (5,6)	
<b>Zone de jonction visualisée lors de la colposcopie (%)</b>			
ZT1 (zone de jonction vue en totalité)	29 (65,9)	59 (67,0)	0,801
ZT2 (zone de jonction vue en totalité dont une partie est visible dans l'endocol)	10 (22,7)	22 (25,0)	
ZT3 (zone de jonction non vue en totalité)	5 (11,4)	7 (8,0)	
<b>Colposcopie (%)</b>			
Normale	6 (13,6)	12 (13,6)	0,464
TAG 1	29 (65,9)	48 (54,5)	
TAG 2	9 (20,5)	26 (29,5)	
Zone iodonegative vaginale	0 (0,0)	2 (2,3)	
<b>Histologie des biopsies réalisées lors de la colposcopie (ou équivalent) (%)</b>			
Histologie normale ou équivalent	11 (25,0)	27 (30,7)	0,008
Histologie de bas grade	28 (63,6)	33 (37,5)	
Histologie de haut grade	5 (11,4)	28 (31,8)	
<b>Histologie de haut grade des biopsies réalisées lors de la colposcopie (%)</b>	5 (11,4)	28 (31,8)	0,019
<b>Traitement proposé (%)</b>			
Surveillance	38 (85,4)	76 (86,3)	0,545
Laser	3 (6,8)	3 (3,4)	
Résection/conisation	3 (6,8)	9 (10,2)	
<b>Histologie de la pièce de conisation si résection (n=12) (%)</b>			
Histologie de bas grade	2 (66,7)	2 (22,2)	0,236
Histologie de haut grade	1 (33,3)	7 (77,8)	

Tableau 4 : Analyse univariée stratifiée sur le statut vaccinal. Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. DIU : dispositif intra-utérin, ATCD : Antécédent.

## 2. Analyse multivariée

Compte tenu des facteurs de risques connus de lésions cervicales de haut grade, à l'issue de l'analyse univariée stratifiée sur le statut vaccinal, nous avons sélectionné les variables statistiquement liées aux lésions de haut grade au seuil de 20% (annexe 3, analyse univariée avec stratification sur l'histologie des lésions), puis réalisé une analyse multivariée afin de ne retenir que les variables indépendantes liées aux lésions de haut grade au seuil de 0,05%.

Ainsi, les femmes vaccinées présentaient presque **3,5** fois moins de risque de développer une lésion cervicale de haut grade que les femmes non vaccinées (**OR = 0,28, IC à 95% : 0,09-0,84, p=0,026**), à âge, nombre de cigarettes fumées par jour et âge des 1<sup>ers</sup> rapports sexuels équivalents, soit une réduction relative du risque de 72% de présenter une lésion de haut grade. (Tableau 5)

De plus, les femmes fumeuses de plus de 15 cigarettes par jour avaient **7,5** fois plus de risque de présenter une lésion de haut grade comparées aux femmes non fumeuses, toutes choses égales par ailleurs (**OR = 7,51, IC à 95% : 1,46-38,5, p=0,015**). (Tableau 5)

L'âge de la patiente et l'âge des premiers rapports sexuels n'étaient pas statistiquement associés au développement de lésions de haut grade dans notre étude, toutes choses égales par ailleurs.

	OR	Borne supérieure IC à 95%	Borne inférieure IC à 95%	p
<b>Vaccination anti-HPV</b>	<b>0,28</b>	0,09	0,84	<b>0,023</b>
<b>Age</b>	0,97	0,82	1,16	0,77
<b>Tabac : Nombre de cigarettes/jour</b>				
0/jour (ref)	1	-	-	-
<5/jour	1,28	0,41	3,95	0,67
Entre 5 et 10 /jour	1,83	0,59	5,63	0,29
>15/jour	<b>7,51</b>	1,46	38,5	<b>0,015</b>
<b>Age des 1<sup>ers</sup> rapports sexuels</b>				
10-14 ans (ref)	1	-	-	-
15-19 ans	1,23	0,37	4,14	0,73
≥ 20 ans	0,71	0,096	5,55	0,73

Tableau 5 : Analyse multivariée des variables associées aux lésions de haut grade sélectionnées en analyse univariée stratifiée sur l'histologie. Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. OR : Odd Ratio, p : p-value, IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%, Ref : référence.

Pour finir nous avons vérifié les résultats avec un modèle de régression logistique ordinal, et bien que les résultats ne soient pas significatifs (p=0,08), nous observons chez les femmes

vaccinées une diminution du risque moyen de passage de l'état de l'absence de lésion à une lésion de bas grade puis de passage d'une lésion de bas grade à une lésion de haut grade, avec une OR de 0,604 (IC à 95% : 0,29-1,24) comparées aux femmes non vaccinées.

## C. Critères de jugement secondaires

### 1. Comparaison de la prévalence des lésions de haut grade par rapport aux autres histologies dans la sous population de femmes vaccinées (n=44)

Parmi les femmes vaccinées, seulement 11,4% (n=5) avaient une lésion de haut grade à l'histologie des biopsies réalisées lors de la consultation de colposcopie. À l'opposé, 88,7% (n=39) présentaient une histologie normale ou de bas grade (et équivalents). Il n'y avait non seulement pas de différence entre les deux groupes concernant les modalités de la vaccination (nombre d'injection, vaccin avant les 1<sup>ers</sup> rapports sexuels), mais aussi concernant les facteurs de risque (notamment l'âge, le niveau d'étude et situation professionnelle, le nombre de cigarettes fumées par jour, l'antécédent d'infection à Chlamydia Trachomatis, l'âge des 1<sup>ers</sup> rapports sexuels, le nombre de partenaires et le changement de partenaire récent) et les antécédents cervicaux (antécédents de FCU anormal, de typage HPV, de condylome, de colposcopies avec histologies et de conisation). Enfin, les répartitions des anomalies des FCU, des typages HPV et des colposcopies étaient similaires entre les deux groupes (Tableau 6).

	Histologie normale ou de bas grade (et équivalents)	Histologie de haut grade	p
<b>Populations totales (n=44)</b>	39	5	
<b>Age moyen (moyenne +/- écart type)</b>	27,28 (1,90)	27,60 (0,55)	0,715
<b>Pays d'origine France (%)</b>	4 (10,3)	0 (0,0)	1,000
<b>Niveau d'études (%)</b>			
Baccalauréat, Enseignement supérieur	36 (92,3)	5 (100,0)	1,000
<b>Nombre d'injection du vaccin anti-HPV (%)</b>			
1 injection	3 (7,7)	0 (0,0)	0,754
2 injections	1 (2,6)	0 (0,0)	
3 injections	35 (89,7)	5 (100,0)	
<b>Vaccin avant 1<sup>ers</sup> rapports sexuels (%)</b>	25 (64,1)	4 (80,0)	0,838
<b>Statut marital en couple (%)</b>	28 (71,8)	4 (80,0)	1,000
<b>Changement de partenaire récent (%)</b>			
Non en couple régulier > 1 an	26 (66,7)	3 (60,0)	0,591
Oui changement de partenaire entre 6 mois et 1 an	4 (10,3)	0 (0,0)	
Oui changement de partenaire il y a moins de 6 mois	9 (23,1)	2 (40,0)	
<b>Age des 1<sup>ers</sup> rapports sexuels (%)</b>			
10-14 ans	4 (10,3)	0 (0,0)	0,744
15-19 ans	29 (74,4)	4 (80,0)	
≥ 20 ans	6 (15,4)	1 (20,0)	

<b>Nb de partenaires (%)</b>			
1-5	13 (33,3)	2 (40,0)	0,875
6-10	10 (25,6)	2 (40,0)	
11-15	10 (25,6)	1 (20,0)	
16-20	2 (5,1)	0 (0,0)	
>20	4 (10,3)	0 (0,0)	
<b>Nombre de grossesses à termes (%)</b>			
0	37 (94,9)	5 (100,0)	0,874
1	1 (2,6)	0 (0,0)	
2	1 (2,6)	0 (0,0)	
<b>Tabac : Nombre de cigarettes/jour (%)</b>			
0/jour	27 (69,2)	3 (60,0)	0,512
<5/jour	6 (15,4)	2 (40,0)	
Entre 5 et 10 /jour	4 (10,3)	0 (0,0)	
>15/jour	2 (5,4)	0 (0,0)	
<b>ATCD d'infection à Chlamydia Trachomatis (%)</b>	4 (10,3)	2 (40,0)	0,257
<b>Antécédent de Condylomes vulvaires (%)</b>	1 (2,6)	0 (0,0)	1,000
<b>ATCD de FCU anormal (%)</b>			
Non	20 (51,3)	2 (40,0)	0,648
Oui cytologie de bas grade (ASC-US, LSIL)	16 (41,0)	3 (60,0)	
Oui cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	3 (7,7)	0 (0,0)	
<b>ATCD de typage HPV (%)</b>			
Non fait	32 (83,8)	4 (80,0)	0,909
Absence d'HPV à haut risque	1 (2,7)	0 (0,0)	
HPV 16 et/ou 18	0 (0,0)	0 (0,0)	
Autre HPV oncogène	6 (15,4)	1 (20,0)	
<b>ATCD de colposcopie avec biopsies (%)</b>			
Non	23 (59,0)	2 (40,0)	0,189
Oui histologie normale ou de bas grade	12 (30,8)	1 (20,0)	
Oui histologie de haut grade	4 (10,3)	2 (40,0)	
<b>ATCD de conisation avec histologie (%)</b>			
Non	38 (97,4)	5 (100,0)	1,000
Oui histologie de bas grade	0 (0,0)	0 (0,0)	
Oui histologie de haut grade	1 (2,6)	0 (0,0)	
<b>FCU justifiant la colposcopie ou réalisé en consultation (%)</b>			
Cytologie normale	1 (2,6)	0 (0,0)	0,441
Cytologie de bas grade (ASCUS, LSIL)	36 (92,3)	4 (80,0)	
Cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	2 (5,1)	1 (20,0)	
<b>Typage HPV réalisé lors du FCU justifiant la colposcopie ou lors de la consultation (%)</b>			
Non fait	19 (48,7)	4 (80,0)	0,560
Absence d'HPV à haut risque	2 (5,2)	0 (0,0)	
HPV 16 et/ou 18	1 (2,6)	0 (0,0)	
Autre HPV oncogène	17 (43,6)	1 (20,0)	
<b>Analyse de la P 16 sur la cytologie (n=16) (%)</b>			
P16+	11 (73,3)	1 (100,0)	1,000
P16 -	4 (26,7)	0 (0,0)	
<b>Zone de jonction visualisée lors de la colposcopie (%)</b>			
ZT1 (zone de jonction vue en totalité)	26 (66,7)	3 (60,0)	0,811
ZT2 (zone de jonction vue en totalité dont une partie est visible dans l'endocol)	9 (23,1)	1 (20,0)	

ZT3 (zone de jonction non vue en totalité)	4 (10,3)	1 (20,0)	
<b>Colposcopie (%)</b>			
Normale	6 (15,4)	0 (0,0)	0,396
TAG 1	26 (66,7)	3 (60,0)	
TAG 2	7 (17,9)	2 (40,0)	
<b>Traitement proposé (%)</b>			
Surveillance	35 (89,7)	3 (60,0)	0,06
Laser	3 (7,7)	0 (0,0)	
Résection/conisation	1 (2,6)	2 (40,0)	
<b>Histologie de la pièce de conisation si résection (n=3) (%)</b>			
Histologie de bas grade	1 (100,0)	1 (50,0)	1,000
Histologie de haut grade	0 (0,0)	1 (50,0)	

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes vaccinées selon l’histologie des biopsies réalisées lors de la colposcopie. Pour chaque donnée, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type et les variables qualitatives en nombre avec le pourcentage. DIU : dispositif intra-utérin, ATCD : Antécédent.

## 2. Comparaison de la prévalence des sous types d’HPV selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage

### a) Comparaison de la prévalence des HPV 16-18 selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage (n=64)

Parmi les femmes ayant eu un typage HPV, la prévalence des HPV 16-18 était de 20,3% (n=13).

Une patiente vaccinée (4,8% des vaccinées avec un typage) présentait un typage HPV 16-18 positif, contre 27,9% (n=12) des patientes non vaccinées. La différence n’était pas statistiquement significative entre les deux groupes (p=0,067) (Tableau 7).

	Vaccinées	Non vaccinées	p
<b>Population avec typage HPV</b>	21	43	
<b>Typage HPV 16-18 (%)</b>	1 (4,8)	12 (27,9)	<b>0,067</b>

Tableau 7 : Prévalence des HPV 16-18 selon le statut vaccinal dans la sous population ayant eu un typage. Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en nombre avec le pourcentage.

La patiente vaccinée présentant un typage HPV 16-18 positif avait eu 3 injections de vaccin anti-HPV après ses 1<sup>ers</sup> rapports. Elle avait 25 ans et était étudiante, nullipare, porteuse d’un implant et ne fumait pas. Elle avait déjà eu une infection à Chlamydia Trachomatis traitée. Elle avait eu ses 1<sup>ers</sup> rapports sexuels entre 10 et 14 ans, était en couple stable depuis plus d’un an et n’avait pas eu plus de 5 partenaires dans sa vie. Elle était adressée en consultation de colposcopie suite à la réalisation de son premier FCU, qui était classé ASC-US, avec un typage HPV 18 positif. La colposcopie était satisfaisante et retrouvait une TAG 1, la biopsie était concordante et révélait une lésion de bas grade à l’histologie.

**b) Comparaison de la prévalence des HPV selon le statut vaccinal dans la sous population de femmes ayant eu un typage (n=64)**

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patientes vaccinées et non vaccinées dans la répartition des différents types d'HPV (p=0,065) (Tableau 8).

Parmi les femmes ayant eu un typage HPV, la prévalence des HPV oncogènes non 16-18 était de 68,7% (n=44).

	Vaccinées	Non vaccinées	p
<b>Population avec typage HPV</b>	21	43	
<b>Typage HPV : (%)</b>			
Absence d'HPV à haut risque	2 (9,5)	5 (11,6)	<b>0,065</b>
HPV 16-18	1 (4,7)	12 (27,9)	
HPV oncogènes non 16-18	18 (85,7)	26 (60,4)	

Tableau 8 : Prévalence des différents types d'HPV dans la sous population ayant eu un typage selon le statut vaccinal. Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en nombre avec le pourcentage.

Parmi les 18 patientes vaccinées ayant eu un typage HPV oncogène non 16-18, 12 d'entre elles avaient un typage plus précis. Sur ces 12 patientes, 6 (50,0%) avaient un HPV de type 31-33-35-52-58, 2 patientes (16,7%) un HPV de type 51-59, 2 patientes (16,7%) un HPV de type 39-56-66-68, une patiente (8,3%) un HPV de type 39-56-66-68 associé à un HPV de type 31-33-35-52-58 et une patiente (8,3%) un HPV de type 39-56-66-68 associé à un HPV de type 51-59 (Tableau 9).

Parmi les 26 patientes non vaccinées ayant un typage HPV oncogène non 16-18, 21 avaient un typage plus précis. Sur ces 21 patientes, 12 (57,2%) avaient un HPV de type 31-33-35-52-58, 4 patientes (19%) un HPV de type 51-59, 2 patientes (9,5%) un HPV de type 45, 2 patientes (9,5%) un HPV de type 39-56-66-68 et une patiente (4,8%) un HPV de type 39-56-66-68 associé à un HPV de type 31-33-35-52-58 (Tableau 9).

	Vaccinées	Non vaccinées	p
<b>Typage HPV oncogène non 16-18 avec détails n=33 (%)</b>	12 (27,3%)	21 (23,8%)	
<b>Détails typage HPV oncogène non 16-18 (%) :</b>			
HPV de type 31-33-35-52-58 ( $\alpha 9$ )	6 (50,0%)	12 (57,2%)	<b>0,725</b>
HPV de type 51-59 ( $\alpha 5$ et $\alpha 7$ )	2 (16,7%)	4 (19,0%)	
HPV de type 45 ( $\alpha 7$ )	0 (0,0%)	2 (9,5%)	
HPV de type 39-56-66-68 ( $\alpha 6$ et $\alpha 7$ )	2 (16,7%)	2 (9,5%)	
HPV de type 39-56-66-68 et de type 31-33-35-52-58	1 (8,3%)	1 (4,8%)	
HPV de type 39-56-66-68 et de type 51-59	1 (8,3%)	0 (0,0%)	

Tableau 9 : Détails des typages HPV oncogène non 16-18 dans la sous population avec typage HPV et avec détails. Pour chaque donnée, les variables qualitatives sont exprimées en nombre avec le pourcentage.

## 3<sup>ème</sup> partie : Discussion

---

### I. Réflexion autour des résultats

#### A. Caractéristiques de la population

Dans notre étude, 84,1% de notre population était active, ce qui est similaire à la population française âgée de 25 à 45 ans selon l'Insee (88%) (187).

La couverture vaccinale anti-HPV était de 33,3%, ce qui était plus élevé que celle répertoriée en 2018 (23,7%) (8).

L'âge des premiers rapports sexuels était, pour la plupart de nos patientes, compris entre 15 et 19 ans, ce qui est comparable à celui de la population générale française (188).

14,4% de nos patientes avaient déjà eu une infection à Chlamydia Trachomatis, ce qui est plus important que la prévalence observée en France, où elle est de 3,6% chez les femmes âgées de 18 à 24 ans, de 2,7% chez celles de 25 à 29 ans et de 0,5% chez celles âgées de plus de 30 ans (189). De même, dans notre étude, 39,4% des femmes fumaient, contre 28% des femmes françaises (190). La compilation de ces 2 facteurs de risque peut être expliquée par le fait que notre population était sélectionnée ; nos patientes étaient adressées en consultation dans un centre spécialisé pour un FCU anormal ou pour un antécédent de lésion cervicale.

#### B. Critère de jugement principal

Tout d'abord, nos deux populations n'étaient pas comparables sur toutes les variables (tableau 4). Les femmes non vaccinées étaient statistiquement plus âgées, avec un âge moyen de 28,48 ans et un écart type large de 2,66, contre un âge moyen de 27,32 ans et un écart type plus restreint de 1,80 chez les femmes vaccinées ( $p=0,010$ ). Ceci peut être expliqué par le fait qu'elles étaient les toutes premières jeunes filles éligibles à la vaccination anti-HPV, qui plus est avec la vaccination de rattrapage ; les recommandations sur cette vaccination débutaient et les vaccins venaient d'intégrer le calendrier vaccinal. Ce phénomène était attendu, et renforce la réalisation de l'analyse multivariée. En effet, l'âge est un facteur de risque de persistance des HPV à haut risque, ainsi qu'à terme un facteur de risque de présenter des lésions cervicales de haut grade (54), et donc un facteur de confusion potentiel. De plus, les femmes non vaccinées avaient des probabilités plus importantes, du fait de leur âge plus avancé, d'avoir eu un plus grand nombre de grossesses à terme et d'avoir fréquenté un plus grand nombre de partenaires, bien qu'il n'y ait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour ces variables.

De même, les femmes non vaccinées avaient un niveau d'études moins élevé (niveau secondaire pour 93,2% des femmes vaccinées contre 72,7% des femmes non vaccinées,  $p=0,012$ ) et une situation socio-professionnelle plus précaire (11,4% de femmes non vaccinées sans emploi comparé à 0% des femmes vaccinées,  $p=0,038$ ). Ces deux caractéristiques contribuent au fait que l'appartenance à une classe sociale potentiellement moins favorisée pourrait être un facteur de risque de lésion cervicale de haut grade et de CCU par un accès limité au système de soins,

comme la vaccination et le dépistage (absence de couverture santé, distance géographique des centres de soins), ainsi que par des facteurs socio-culturels affectant les comportements de recherche de soins en santé (105,106). Néanmoins, compte tenu du fait que notre population de femmes non vaccinées était dans notre étude adressée pour un FCU anormal ou pour un suivi de lésion cervicale, nous pouvons au contraire penser qu'elles avaient accès au système de soins et qu'elles étaient en recherche de soins de santé. Toutefois, plusieurs études ont analysé le lien entre déterminants sociaux et vaccination anti-HPV en France, et ont montré que les femmes non vaccinées appartenaient plutôt aux catégories sociales les plus modestes, ce qui est concordant avec nos résultats (191,192).

Finalement, non seulement l'objectif principal de notre étude, qui était de montrer que les lésions cervicales de haut grade sont plus fréquentes chez les femmes non vaccinées comparées aux femmes vaccinées, a été atteint par les résultats de l'analyse univariée, mais plus encore les résultats de l'analyse multivariée les ont renforcés. En premier lieu, nous avons montré en analyse univariée que la prévalence des lésions cervicales de haut grade était significativement moins importante chez les femmes vaccinées (11,4%) comparée aux femmes non vaccinées (31,8%), avec un  $p=0,019$  (Tableau 4). Ensuite, en analyse multivariée, nous avons montré que les femmes vaccinées présentaient **3,5** fois moins de risque de développer des lésions de haut grade que les femmes non vaccinées (**OR = 0,28, IC à 95% : 0,09-0,84,  $p=0,026$** ), ajusté sur des facteurs de risque connus tels que l'âge des patientes, le nombre de cigarettes fumées par jour et l'âge des premiers rapports sexuels (Tableau 5). En d'autres termes, l'efficacité vaccinale, ou plutôt la réduction relative du risque de présenter des lésions de haut grade, était de 72% pour les femmes vaccinées comparées aux femmes non vaccinées. Ces résultats peuvent être comparés aux résultats d'efficacité vaccinale des essais de phase III en « intention de traiter » (Population ayant reçue au moins 1 injection du vaccin, quel que soit son statut HPV initial et ayant un suivi qui n'a pas été nécessairement complet, population reflet de la population générale) et apparaissent un peu plus élevés. En effet, les essais cliniques de phase III des deux vaccins incluant les femmes ayant reçu au moins une dose de vaccin, quel que soit leur statut vis-à-vis de l'infection par HPV, ont montré des efficacités vaccinales contre les lésions CIN 2+ liées à tous types d'HPV de 19,3% (IC à 95% : 7,7-28,9,  $p<0,05$ ) pour le vaccin quadrivalent et de 33,1% (IC à 95% : 22,2-42,6,  $p<0,0001$ ) pour le vaccin bivalent (193,194). La revue de la Cochrane a montré des résultats similaires, avec un RR de lésions CIN 2+ liées à tous types d'HPV chez les femmes vaccinées, quels que soient le statut vis-à-vis de l'infection par HPV et l'âge de la vaccination de 0,70 (IC à 95% : 0,58-0,85) (142). Ce constat peut s'expliquer par le fait que la majorité des jeunes filles vaccinées de notre étude l'ont été avant les premiers rapports sexuels (60,9% des femmes vaccinées de notre population), avec des schémas de vaccination complets (90,9% des femmes vaccinées de notre population). Les données obtenues en dehors des essais cliniques sont également plus favorables. En Australie, une analyse de type cas-témoins, réalisée par Crowe et al., a été conduite sur les données des registres du dépistage et de vaccinations du Queensland pour des jeunes filles éligibles à la vaccination en 2007-2009 (12-26 ans) qui ont eu un premier frottis entre 2007 et 2011. L'efficacité vaccinale, ajustée sur le niveau socio-économique, l'éloignement, l'âge et la durée de suivi, a été estimée à 46 % (OR= 0,54, IC à 95% : 33-57) pour la prévention des lésions CIN 2+ histologiquement confirmées avec un schéma complet (trois doses de vaccin quadrivalent) (195). En Ecosse, une étude a démontré une réduction des lésions de haut grade chez les femmes ayant reçu les 3 doses du vaccin bivalent comparées aux femmes non vaccinées, avec un RR pour les lésions CIN 2 de 0,5 (IC à 95% : 0,4-0,63,  $p <0,0001$ ) et pour les lésions CIN 3 de 0,45 (IC à 95% : 0,35-0,58,  $p <0,0001$ ). (196) De

même, une étude écossaise plus récente, menée par Palmer et al, à l'aide de données extraites de registres de vaccination et de dépistage de neuf générations de femmes écossaises âgées de 20 ans, a rapporté une réduction des lésions CIN 2+ de 88% (IC à 95% : 83%-92%) chez les femmes vaccinées par le vaccin bivalent comparées aux femmes non vaccinées (168). Ensuite, dans une étude récente regroupant plus de 133 000 femmes, Rogriguez et son équipe ont constaté, chez les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans vaccinées par 1, 2 et 3 doses du vaccin quadrivalent, un RR de maladies CIN 2+ de 0,64 (IC à 95% : 0,47-0,88), 0,72 (IC à 95% : 0,54 à 0,95) et 0,66 (IC à 95% : 0,55 à 0,80) respectivement comparées aux jeunes filles non vaccinées (197). Enfin, Konno et son équipe ont montré, dans une cohorte de plus de 22 743 femmes japonaises âgées de 20 à 29 ans, que les femmes vaccinées avaient 69% moins de risques de présenter des lésions CIN 2+ par rapport aux femmes non vaccinées ; l'estimation du risque relatif était de 0,31 (IC à 95% : 0,11-0,83 ; p = 0,013) (198).

Par ailleurs, nous avons montré qu'à partir de 15 cigarettes fumées par jour, les femmes fumeuses présentaient 7,5 fois plus de risque de présenter des lésions cervicales de haut grade (OR = 7,51, IC à 95% : 1,46-38,5, p=0,015) par rapport aux femmes non fumeuses, à âge, statut vaccinal et âge des premiers rapports sexuels équivalents (Tableau 5). Ces résultats sont conformes aux données retrouvées dans la littérature qui démontrent le rôle du tabac comme co-facteur à l'apparition de lésions cervicales de haut grade et de CCU (77,78,199). Par exemple, Castle et son équipe ont montré que les femmes fumeuses avaient un risque significativement plus important de développer des lésions de haut grade par rapport aux femmes non fumeuses, avec chez les femmes qui fumaient moins d'un paquet par jour un RR de 2,9 (IC à 95% : 1,4-6,1) et chez celles qui fumaient plus d'un paquet par jour un RR de 4,3 (IC à 95% : 2,0-9,3) (200). Plus récemment, Jensen et al. ont présenté des faits similaires, avec davantage de risques de présenter des lésions cervicales de haut grade chez les femmes fumeuses comparées aux femmes non fumeuses (HR=1,39, IC à 95% : 1,03-1,87), et ce d'autant plus que le nombre d'années du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées par jour étaient importants (201).

L'âge des premiers rapports sexuels ne présentait pas un facteur de risque dans notre étude, toutes choses égales par ailleurs, bien que les données de la littérature soient contradictoires, probablement du fait du faible effectif de notre population (58,199). Il en est de même concernant les autres facteurs de risque connus de lésions cervicales de haut grade et de CCU (nombre de partenaires, contraception, multiparité, antécédent d'infection à Chlamydia Trachomatis, etc...)(199), dont les résultats n'étaient pas significatifs à 20% en analyse univariée et donc non pris en compte pour l'analyse multivariée (Tableau annexe 3).

Nous n'avons pas montré de différence statistiquement significative entre la population de femmes vaccinées et non vaccinées concernant les antécédents cervicaux ; même si les femmes non vaccinées avaient tendance à avoir plus d'antécédents de verrues génitales (5,7% contre 2,3%), d'antécédents de FCU de haut grade (19,3% contre 6,8%), d'antécédents de typage HPV à haut risque, d'antécédents de colposcopies avec biopsies retrouvant des lésions de haut grade (21,6% contre 13,6%) et de conisations avec des résultats histologiques de haut grade (11,4% contre 2,3%) ; probablement du fait de notre effectif trop réduit. De plus, la prise en charge des lésions ne différait pas entre les deux groupes avec, pour la majorité des femmes, une surveillance proposée, expliquée probablement par la démarche actuelle de limiter les conisations dans les populations de femmes jeunes et nullipares, ce qui était le cas dans notre étude (âge moyen de 28 ans et 85,6% de nullipares). Enfin, les histologies des pièces de conisations étaient comparables, au regard sans doute de l'effectif restreint (n=12).

### C. Critères de jugement secondaires

Tout d'abord, dans la sous population de femmes vaccinées de notre étude, ayant un FCU anormal ou un antécédent de lésions histologiques cervicales, la prévalence des lésions de haut grade était de 11,4%, ce que l'on peut considérer comme faible. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques cliniques, les caractéristiques de la vaccination et les différents facteurs de risque ; la population de femmes vaccinées ayant des lésions de haut grade étant vraiment faible (n=5) (Tableau 6).

Ensuite, la prévalence des HPV 16 et 18 dans la sous population de femmes ayant eu un typage était de 20,3% (n=13), ce qui est plus élevé que les données de la littérature. Nous nous attendions à ce résultat car, encore une fois, notre population était adressée pour des anomalies du FCU ou des antécédents de lésions cervicales. En effet, par exemple, dans l'étude réalisée aux États-Unis par Markowitz mentionnée en amont, la prévalence des HPV vaccinaux 16 et 18 était passée de 8,1% en 2007 à 5,0% en 2015-2016 (PR = 0,62 ; IC à 95% : 0,50-0,78, p<0,05) chez les femmes âgées de 25 à 29 ans, soit une réduction de 38%, 9 à 10 ans après l'introduction du vaccin anti-HPV. La couverture vaccinale, quant à elle, pour au moins une dose du vaccin anti-HPV, était de 32%, ce qui était semblable à notre étude. La prévalence des HPV oncogènes non 16-18 était plus importante en période vaccinale comparée à l'ère pré-vaccinale (202). De même, une étude australienne a montré que la prévalence des HPV 16 et 18 était passée de 11,8% en 2005-2007 à 1,1% en 2015 (aPR = 0,10, IC à 95% : 0,02-0,41, p=0,001) chez les 25-35 ans, la couverture vaccinale anti-HPV chez les 25-35 ans étant de 40,3% à cette période ci (174). En France, l'étude de Heard, évoquée précédemment, a évalué l'efficacité du vaccin anti-HPV, 7 à 8 ans après son introduction, chez des femmes âgées de 18 à 25 ans : la prévalence des HPV vaccinaux était de 8,69% (IC à 95% : 6-90-10,77) chez les femmes âgées de 21 à 23 ans, et de 9,55% (IC à 95% : 7,73-11,64) chez les femmes âgées de 24 à 25 ans. La réduction de la prévalence des HPV vaccinaux était de 95,93% (IC à 95% : 90,22-98,32), et de 38% (IC à 95% : 12,68-56,51) contre les génotypes croisés (HPV 31, 33 et 45) (173).

Dans notre étude, la prévalence des HPV 16 et 18 était plus importante dans la population de femmes non vaccinées avec typage, 27,9% (n=12), contre 4,8% (n=1) des femmes vaccinées avec typage (Tableau 7). La différence n'était pas statistiquement significative (p=0,067), probablement du fait, encore une fois, de l'effectif restreint et du fait que la population était sélectionnée. La patiente vaccinée présentant le typage HPV 16-18 positif avait déjà débuté une activité sexuelle avant de se faire vacciner, ce qui peut expliquer la présence d'un HPV 18. Elle présentait comme facteurs de risque de lésions cervicales à HPV le fait d'avoir eu ses premiers rapports sexuels avant l'âge de 15 ans, bien qu'elle n'ait pas eu plus de 5 partenaires, et un antécédent d'infection à Chlamydia Trachomatis. Néanmoins, la colposcopie était rassurante (TAG 1), et la biopsie retrouvait une lésion de bas grade à l'histologie. Dans l'étude de Markowitz, la prévalence des HPV vaccinaux en 2015-2016 était de 1,3% chez les femmes vaccinées âgées de 20 à 24 ans (PR=0,10, IC à 95% : 0,06-0,16) contre 5,8% chez les femmes non vaccinées (PR=0,45, IC à 95% : 0,33-0,61), et de 2,7% chez femmes vaccinées âgées de 25 à 29 ans (PR=0,33, IC à 95% : 0,21-0,52) contre 6,1% (PR=0,76, IC à 95% : 0,60-0,96) chez les femmes non vaccinées (202). Heard, quant à lui, a également montré que la prévalence des HPV vaccinaux 16-18 était significativement plus faible chez les femmes confirmées vaccinées (0,12%, IC à 95% : 0,0-0,68) que chez les femmes non vaccinées (11,62%, IC à 95% : 10,21-13,15, p<0,0001) (173).

Enfin, dans notre étude, parmi les femmes ayant eu un typage HPV, la prévalence des HPV oncogènes non 16-18 était de 68,7% (n=44). Concernant la distribution de tous les types d'HPV, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ayant eu un typage ( $p=0,065$ ), même s'il semblait qu'il y avait davantage d'HPV oncogènes non 16-18 dans la sous population de femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées (85,7% contre 60,4%) (Tableau 8). Entre autres, lors de l'analyse de la sous population de femmes ayant eu un typage HPV oncogène non 16-18 avec plus de détails (tableau 9), les deux groupes de femmes vaccinées et non vaccinées étaient comparables quant à la répartition des différents types d'HPV non 16-18 ( $p=0,725$ ). Ainsi, nous n'avons pas montré de protection croisée (diminution des HPV liés génétiquement aux HPV vaccinaux, le groupe  $\alpha 9$  (HPV 31, 33, 35, 52, 58 et/ou 67) pour l'HPV 16 et le groupe  $\alpha 7$  pour l'HPV 18 (39, 45, 59, 68 et/ou 70) ni de remplacement de type ou de démasquage (augmentation des HPV non liés génétiquement aux HPV vaccinaux) car nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes dans la prévalence des génotypes non ciblés par le vaccin. Il faut cependant l'interpréter avec prudence car d'une part, nos résultats des typages HPV étaient regroupés pour certains types d'HPV entre les espèces ( $\alpha 6$  et  $\alpha 7$ ;  $\alpha 5$  et  $\alpha 7$ ), et d'autre part, notre étude n'était pas représentative de la population française car sélectionnée, avait un faible effectif et de courte durée. De la même façon, nous n'avons pas été en mesure d'étudier la prévalence des génotypes supplémentaires ajoutés au vaccin nonavalent (31, 33, 45, 52, et 58) car nos typages n'étaient pas détaillés. Pour leur part, les données de la littérature sont discordantes.

La protection croisée des vaccins a déjà été attestée par les essais cliniques, notamment pour le vaccin bivalent (HPV 31, 33 et 45), et de façon plus limitée pour le vaccin quadrivalent, plutôt contre l'HPV 31 (169,170). Différentes études cliniques l'ont également soutenue. (168,171,172) Par exemple, au Royaume-Uni, il a été observé par Mesher, 8 ans après l'introduction du vaccin bivalent, une diminution de la prévalence des génotypes croisés HPV 31, 33 et 45, de 6,5% à 0,6% (PR=0,3, IC à 95% : 0,2-0,5,  $p < 0,001$ ) chez les 16-18 ans, et de 8,6% à 2,6% pour les 19-21 ans (PR=0,5, IC à 95% : 0,3-0,7,  $p < 0,01$ ). L'efficacité du vaccin bivalent pour les HPV vaccinaux était de 82,0% (IC à 95% : 60,6-91,8) et pour les HPV 31, 33 et HPV 45 de 54,3% (IC à 95% : 8,6-77,2) (184). Heard l'a également décrit dans son étude française sur le vaccin quadrivalent, où la prévalence des HPV 31, 33 et 45 était significativement plus faible chez les femmes vaccinées confirmées (4,62%, IC à 95% : 3,29%-6,29%) et les femmes auto-déclarées vaccinées (4,41%, IC à 95% : 3,23%-5,85%) que chez les femmes non vaccinées (7,50%, IC à 95% : 6,35%-8,78%,  $p < 0,0001$ ) (173). Markowitz et ses collègues ont de même observé une prévalence plus faible de l'HPV 31 en 2015-2016 chez les jeunes filles âgées de 20 à 24 ans 9 à 10 ans après l'introduction du vaccin quadrivalent (202). Dans une autre étude, Covert et ses collègues ont décrit, chez les jeunes filles âgées de 13 à 26 ans au cours des 11 années suivant l'introduction du vaccin quadrivalent aux États-Unis, une diminution de la prévalence des HPV liés génétiquement au génotype 16 de 45,8% (OR=0,48, IC à 95% : 0,31-0,74). Ils n'ont pas trouvé de différence dans la prévalence des génotypes associés à l'HPV 18, ni des autres types d'HPV (203). Enfin, Drolet et al., ont montré 5 à 8 ans après l'introduction des vaccins anti-HPV, dans plus de 40 pays à revenus élevés, une diminution significative de la prévalence des HPV 31, 33 et 45 de 54% (RR = 0,46, IC 95% : 0,33-0,66) chez les femmes âgées de moins de 20 ans, attestant de la protection croisée des vaccins (166).

Par ailleurs, dans leur étude, trois faits particulièrement intéressants de l'ère pré-vaccinale à la période vaccinale ont été constatés 5 à 8 ans après son introduction. Tout d'abord, ils ont observé une augmentation, mais de manière non significative, de la prévalence des génotypes HPV à haut risque non contenus dans les vaccins dans tous les groupes d'âges. Ensuite, ils ont mis en évidence une recrudescence du diagnostic de verrues anogénitales chez les hommes âgés de 25 à 39 ans, et en particulier dans les pays à une seule cohorte d'âge de vaccination et à faible couverture vaccinale. Enfin, une augmentation significative du diagnostic des lésions CIN 2+ a été constatée, de 19% (RR = 1,19, IC à 95% : 1,06-1,32) chez les femmes de 25 à 29 ans et de 23% (RR = 1,23, IC à 95% : 1,13-1,34) chez les femmes de 30 à 39 ans. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ces phénomènes (166).

Tout d'abord, ces augmentations pourraient être liées à une activité sexuelle plus importante apparue ces 10 à 20 dernières années, avec un nombre de partenaires plus élevé et un âge au début de l'activité sexuelle plus jeune (166).

Ensuite, d'une part, l'augmentation de la prévalence des HPV à haut risque non vaccinaux pourrait être expliquée par le démasquage des HPV 16 et 18 : l'apparente augmentation de la détection des HPV non vaccinaux dans la population post-vaccinale serait en fait due à la moindre prévalence des HPV 16 et 18 qui aurait auparavant pu masquer la détection de ceux-ci, par une sensibilité des tests HPV réduite lors des infections multiples ou à charge virale faible, ce qui n'est pas le cas lors des infections à l'HPV 16 qui est souvent de forte charge virale, et a ainsi tendance à conduire à des résultats faussement négatifs pour les autres types d'HPV (204). D'autre part, la deuxième hypothèse serait le remplacement de type d'HPV (205) : la diminution de la prévalence des HPV 16 et 18 permettrait la création d'une niche écologique que d'autres types d'HPV pourraient occuper, ce qui a déjà été vu avec d'autres vaccins comme le vaccin anti-pneumococcique (206,207). Pour autant, l'HPV est un virus génétiquement stable, avec un très faible taux de mutations (208) et une compétition entre les différents types d'HPV n'a pas été observée (209-211).

D'autres études ont montré une augmentation de la prévalence des HPV à haut risque non vaccinaux, chez les femmes vaccinées (174) et chez les femmes non vaccinées (212,213). En outre, dans la période post vaccinale, une hausse des génotypes HPV 51 et 52 et des HPV 66 et 53 selon Goggin et al. et Bretagne et al. (214,215), HPV 39 et HPV 52 selon Meshner et al. (216), 52 et 56 selon Soderlund-Strand et al. (217) ont été constatées. Les explications possibles à ces phénomènes sont d'une part, dans la population des femmes non vaccinées, que celles-ci pourraient adopter des comportements plus risqués que les femmes vaccinées (213,218), et d'autre part dans la population des femmes vaccinées, qu'ils seraient liés à un effet d'âge par un risque d'exposition au virus différent : les femmes vaccinées sont souvent plus jeunes grâce à une amélioration de la sensibilisation à la vaccination anti-HPV ou dans le cadre de programmes de vaccination scolaires par exemple, alors que l'infection au HPV est plus fréquente chez celles-ci et qu'elles ont un nombre de nouveau partenaire récent plus important que les femmes plus âgées (174). Par ailleurs, il est intéressant de noter que HPV 52 est inclus dans le vaccin anti-HPV nonavalent, ce qui n'est pas le cas des HPV 39, 51 et 56, qui causent un faible pourcentage de CCU dans le monde (219). Les HPV 66 et 53 sont extrêmement rares dans les cancers et sont considérés comme des cancérigènes possibles (220). Enfin, l'équipe de Gray a étudié le remplacement de type dans un essai contrôlé randomisé où la population était vaccinée par le vaccin bivalent. Ils ont montré une augmentation de la prévalence des HPV 39 et 51 dans la population vaccinée par rapport à la population contrôle, ainsi qu'un regroupement possible

lors des infections multiples entre ces géotypes et les HPV 16, les HPV 18 et les HPV 45, suggérant que la prévalence des HPV 39 et HPV 51 devrait être surveillée après l'introduction du vaccin (211).

La recrudescence du diagnostic des verrues anogénitales pourrait être en partie la traduction de l'amélioration des connaissances, de la sensibilisation, et de la modification des comportements de la population générale en quête de santé, associée à l'amélioration de leur diagnostic par les professionnels. Enfin, l'augmentation du diagnostic des lésions CIN 2+ pourrait être attribuée aux changements dans les recommandations et des tests de dépistage ainsi qu'à la meilleure documentation des données de santé de plusieurs pays (166). Par ailleurs, la plupart des femmes âgées de plus de 25 ans dans ces études ne sont pas vaccinées et les données de plusieurs pays suggèrent que l'augmentation du diagnostic des verrues anogénitales et des lésions CIN 2+ a débuté avant l'introduction de la vaccination anti-HPV. En outre, si ces modifications sont liées aux changements dans les comportements sexuels et à l'amélioration des comportements en matière de santé de la population de l'ère pré-vaccinale à la période de vaccination, l'efficacité des vaccins anti-HPV pourrait être ainsi sous-estimée. Davantage de recherches et une surveillance supplémentaire sont nécessaires afin de mieux comprendre les facteurs qui influent cette tendance à la hausse des géotypes d'HPV à haut risque non vaccinaux et des maladies liées à l'HPV chez les hommes et les femmes plus âgés.

## **II. Forces et limites de notre étude**

### **A. Les points forts de notre étude**

Un des points forts de notre étude est tout d'abord la thématique de ce travail, dans un contexte où l'éradication du cancer du col de l'utérus est une préoccupation croissante et où le souci de l'augmentation de la couverture vaccinale anti-HPV est d'actualité, et nécessaire, afin d'y parvenir.

La démarche d'inclusion prospective des patientes adressées en consultation de colposcopie est un des atouts de notre travail, avec un recueil prospectif des résultats histologiques des biopsies, et ce, sur une période de recrutement assez longue, qui aura duré 15 mois.

Ensuite, nous avons exclu les patientes qui avaient des colposcopies non satisfaisantes (TZ3) à histologies normales, afin de soustraire à certains biais de classement.

En outre, grâce à la réalisation d'une analyse multivariée, nous avons ajusté nos résultats sur les variables liées entre elles et donc pourvoyeuses de biais de confusion.

Enfin, le peu de perdus de vue et de patientes exclues pour des données manquantes renforcent la robustesse de notre étude grâce aux appels des patientes effectués de façon rigoureuse lorsque les informations manquaient.

## B. Les limites de notre étude

L'une des principales faiblesses de ce travail est l'effectif réduit de notre population, ce qui concoure au manque de puissance de notre étude, expliqué par des difficultés d'inclusion au début de notre travail, le manque de temps et le caractère monocentrique de notre étude.

Une des limites de notre étude est aussi le biais de sélection qu'elle comprend : notre population était sélectionnée et donc non représentative de la population de femmes françaises en général ce qui en limite l'extrapolation de nos résultats. En effet, les patientes étaient adressées ou suivies au CHU de Bordeaux pour une prise en charge spécialisée. De plus, elles étaient adressées en consultation pour la réalisation d'une colposcopie, secondaire à un FCU anormal ou à un test HPV positif dans le cadre du dépistage primaire, ou bien pour un suivi lors d'un antécédent de lésion cervicale. Ainsi, la probabilité que ces patientes présentent des lésions histologiques aux biopsies était plus importante que la population générale. C'est une des raisons pour laquelle notre critère de jugement principal était la comparaison de la prévalence des lésions de haut grade dans la population de femmes vaccinées par rapport aux femmes non vaccinées, et non celles des histologies normales et de bas grade.

Les patientes présentant une pathologie dysimmunitaire ou un traitement pouvant altérer les défenses immunitaires (VIH, traitement immunosuppresseur, etc...), ont été exclues, car elles étaient plus susceptibles de présenter des lésions persistantes et de grade élevé. Une étude sur la vaccination dans cette population serait également pertinente.

Ensuite, une des fragilités de notre travail est le fait qu'il comporte des biais de classement. Effectivement, les praticiens qui ont réalisé les colposcopies n'ont, parfois, réalisé aucune biopsie, notamment lorsque celles-ci étaient satisfaisantes (zone de jonction vue en totalité, TZ1 et TZ2) et considérées comme normales, ou retrouvant une transformation atypique de grade 1 (TAG 1). L'histologie était alors considérée comme normale ou de bas grade respectivement. Dans la mesure où la concordance entre l'interprétation colposcopique et l'analyse histologique varie entre 70 et 90%, la classification de ces lésions a pu être biaisée, bien que nos praticiens soient expérimentés (116,221,222). De plus, nous n'avons pas exclu les patientes qui présentaient des colposcopies non satisfaisantes (TZ3) associées à des histologies de bas grade ; et donc nous avons pu méconnaître des lésions cervicales de haut grade, ce qui peut être un biais supplémentaire.

L'auto-déclaration des patientes concernant leur exposition au vaccin anti-HPV, sans vérification des carnets de santé, et le fait que celle-ci ait été réalisé avant les premiers rapports sexuels, pourraient également être un biais dans notre étude (biais de classement, mémorisation). Néanmoins, plusieurs études ont montré une concordance similaire entre le statut vaccinal auto-déclaré et celui contrôlé par le médecin (223-225). Cela pourrait être lié au fait que la vaccination est la plupart du temps un acte douloureux, qu'elle a eu lieu à l'adolescence et donc « récemment » pour la majorité des patientes et que celle-ci soit très médiatisée, de sorte que les jeunes femmes s'en souviennent plus facilement que pour d'autres actes. De surcroît, il est à souligner que nous n'avons pas fait de distinction entre les différents types de vaccins anti-HPV (bivalent et quadrivalent), étant donné que la majorité des patientes ne connaissaient pas cette

information, ce qui collabore à l'imprécision sur les caractéristiques de l'exposition. Cependant, en France, le vaccin quadrivalent est le vaccin le plus souvent administré (93% des cas) (173).

Enfin, comme évoqué précédemment, nos populations n'étaient pas comparables sur l'âge, le niveau d'étude et la situation professionnelle, ce qui pourrait constituer des facteurs de confusion dans notre étude. Les femmes non vaccinées étaient plus âgées, avaient un niveau d'étude moins élevé et une situation socio-professionnelle plus précaire. Toutefois, nos résultats ont été ajustés sur l'âge en analyse multivariée, confortant le fait que la vaccination soit un facteur protecteur (3,5 fois moins de risque) dans le développement de lésions cervicales de haut grade. Concernant le statut socio-économique moins élevé des femmes non vaccinées, pouvant concourir à l'accès plus limité au système de soins et à la préoccupation plus faible de la recherche de soins de santé, nous pouvons penser que nos patientes n'étaient pas concernées étant donné qu'elles étaient adressées pour un FCU anormal ou pour un suivi de lésion cervicale, démontrant leur accès au système de soins et leur volonté, au contraire, de recherche de soins de santé.

### III. Perspectives

La réalisation de nouvelles études d'impacts, prospectives, multicentriques, où la prévalence des HPV oncogènes, des lésions cervicales et des CCU sont comparées à l'ère pré-vaccinale, avec un suivi sur le long terme, jusqu'à plus de 10 à 15 ans, afin d'étudier les modifications de la prévalence du CCU en lui-même, est primordiale afin de renforcer les résultats de notre étude, comme l'ont fait Drolet et son équipe, par exemple. A plus petite échelle, la poursuite de notre travail à moyen terme dans le service, voire l'élaboration d'une nouvelle étude prospective, où les patientes seraient recrutées en ville et à l'hôpital sur une période plus longue, seraient pertinentes.

#### A. Études de modélisation

L'Australie, leader mondial en matière de prévention du CCU, est en voie d'éliminer le cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique d'ici 2028 (fourchette entre 2021 et 2035). En effet, une étude de modélisation réalisée en Australie par Hall et son équipe a montré que l'incidence annuelle du CCU pourrait être réduite en dessous du seuil de cancer rare (6 cas pour 100 000 femmes) d'ici la fin 2020 (entre 2018-2022), voire du seuil d'élimination potentiel (4 cas pour 100 000 femmes) d'ici 2028 (entre 2012 et 2035) (157). Celle-ci pourrait diminuer à un cas par 100 000 femmes d'ici 2066 (entre 2054 et 1977) si le programme de dépistage existant basé sur le test HPV se poursuit dans les cohortes à qui le vaccin nonavalant a été proposé, tous les 5 ans de 25 à 69 ans, contre 3 cas pour 100 000 femmes s'il est interrompu dans ces cohortes. Ensemble, la vaccination anti-HPV et le dépistage pourraient permettre en Australie une diminution de l'incidence du CCU à 0,75 cas pour 100 000 femmes d'ici la fin du siècle, soit une diminution de 91% par rapport à l'incidence de 2006, avant l'introduction du vaccin anti-HPV (6,66 cas pour 100 000 femmes), et de 96% par rapport à l'incidence de 1990, avant l'introduction du dépistage du CCU (13,5 cas pour 100 000 femmes). Dans le cas où le dépistage est suspendu dans les cohortes de femmes vaccinées, l'incidence du CCU serait réduite de 65 % et de 83% respectivement par rapport à 2006 et 1990, avec 2,31 cas pour 100 000

femmes. Les taux de mortalité associés au CCU diminueraient à moins d'un cas pour 100 000 femmes d'ici 2034 (2025-2047) (157).

Si les garçons n'avaient pas été inclus dans le programme de vaccination anti-HPV, l'étude montre que l'élimination du CCU aurait été retardée de 2 ans, conformément à la méta-analyse de Brisson, indiquant une réduction de la prévalence de l'HPV 16 supplémentaire de seulement 7% lorsque les garçons sont ajoutés au programme de vaccination, associé à 80% de couverture de femmes vaccinées (226). En effet, la couverture vaccinale étant élevée en Australie (78,6% des jeunes filles âgées de 15 ans en 2016), l'ajout de la vaccination des garçons n'a pas eu de répercussions importantes sur le moment de l'élimination du CCU dans ce contexte.

Les prévisions de cette étude sont similaires à celles décrites par Castanon et ses collègues en Angleterre, où l'introduction du test HPV en dépistage primaire à partir de 2019 pourrait réduire les taux de CCU normalisés selon l'âge de 25 à 64 ans de 19% (15,1 en 2016 à 12,2 pour 100 000 femmes dès 2028). La vaccination anti-HPV, quant à elle, pourraient grâce au vaccin bivalent permettre une diminution de 55% des taux de CCU chez les femmes âgées de 25 à 29 ans (de 20,9 en 2011-15 à 9,5 pour 100 000 femmes d'ici 2036-2040), et l'introduction de la vaccination nonavalente à partir de 2019 pourrait apporter une réduction supplémentaire de 36% (de 9,5 à 6,1 pour 100 000 femmes) d'ici 2036-2040 (227).

Plus récemment, une autre étude de modélisation a été réalisée par Simms et son équipe, détaillant les effets préventifs sur le CCU qui pourraient être atteints par une intensification du dépistage et de la vaccination anti-HPV dans le but d'éliminer la maladie (228).

Dans l'ensemble, l'étude montre que plus de 44 millions de femmes recevront un diagnostic de cancer du col utérin dans le monde au cours des 50 prochaines années (2020-2069) si les programmes de prévention primaire et secondaire ne sont pas mis en œuvre, passant de 600 000 en 2020 à 1,3 millions en 2069 en raison de la croissance démographique et du vieillissement, avec près de deux tiers des cas survenant dans les pays aux revenus faibles et intermédiaires. Si une couverture élevée de la vaccination anti-HPV peut être mise en place rapidement, un effet substantiel sur le fardeau de la maladie se manifesterait dans trois à quatre décennies, mais l'impact à court terme nécessitera un dépistage du cancer du col utérin dans les cohortes plus âgées qui ne bénéficieront pas de la vaccination anti-HPV (228).

Une extension rapide de la vaccination anti-HPV dans le monde, associée à une couverture élevée de 80 à 100% par un vaccin à large spectre, pourrait épargner 6,7 à 7,7 millions de cas au cours de cette période, dont la moitié des cas évités après 2060, cependant. Associée à une intensification du dépistage élevée à 70%, basé sur un test HPV à 35 et 45 ans, 12,5 à 13,4 millions de cas pourraient être prévenus (réduction de 28 à 30%). Une baisse annuelle de l'incidence de CCU à moins de 4 nouveaux cas pour 100 000 femmes, limite considérée comme seuil d'élimination possible du CCU, pourrait être atteinte d'ici 2055-2059 pour les pays à très fort index de développement (notamment les États-Unis, la Finlande, le Royaume-Uni et le Canada); 2065-2069 pour les pays à fort index de développement (y compris le Mexique, le Brésil et la Chine), 2070-2079 pour les pays à index de développement moyen (comme l'Inde, le Vietnam et les Philippines); et 2090-2100 ou au-delà pour les pays à faible index de développement (tels que l'Éthiopie, Haïti et la Papouasie-Nouvelle-Guinée). Si ce niveau d'élargissement est atteint, plus de trois quarts des cas seraient évités dans des pays aux revenus faibles et intermédiaires. Toutefois, des taux inférieurs à 4 cas pour 100 000 habitants

ne seraient pas atteints d'ici la fin du siècle dans tous les pays d'Afrique (par exemple, le Kenya, la Tanzanie et l'Ouganda), même si une vaccination à couverture élevée et un dépistage du CCU deux fois au cours de la vie pouvaient être atteints en 2020 (228).

Une intensification de la prévention anti-HPV plus progressive au cours de la période 2020 à 2050, supposerait une couverture vaccinale comprise entre 20% à 45%, et une couverture de dépistage une fois dans une vie de 25% à 70% d'ici 2030, qui passerait respectivement de 40 à 90% et 90% de couverture vaccinale et de dépistage une fois dans une vie d'ici 2050. Dès lors, l'élimination du CCU serait attendue dans les pays à très hauts et hauts niveaux de développement d'ici la fin du siècle, mais les taux moyens resteraient au-dessus du seuil dans les pays à moyens (4,4 cas pour 100 000 femmes) et faibles niveaux de développement (14 cas pour 100 000 femmes) (228).

En 2018, le Directeur général de l'OMS a annoncé un appel à l'action pour l'élimination du CCU en tant que problème de santé publique mondial. Cette action mondiale doit, selon l'OMS, être coordonnée, mais aussi assortie d'objectifs et de cibles pour la période 2020-2030 qui sera examinée par l'Assemblée mondiale de la santé en 2020, afin de renforcer la vaccination anti-HPV, le dépistage, le traitement du pré-cancer, la détection précoce et le traitement rapide des cancers invasifs précoces, ainsi que les soins palliatifs, dans le but d'éliminer ce cancer hautement évitable (229).

Pour y parvenir au cours de ce siècle, les objectifs « 90-70-90 » suivants doivent être atteints d'ici 2030 (230) : 90% des filles complètement vaccinées par le vaccin anti-HPV à l'âge de 15 ans, 70% des femmes dépistées à l'aide d'un test-HPV à 35 et 45 ans et 90% des femmes identifiées avec une maladie cervicale sont prises en charge (90% des femmes dépistées positives pour des lésions précancéreuses sont traitées et 90% des cas de cancer invasif sont gérés). Les projections de modélisation ont estimé que la réalisation des objectifs « 90-70-90 » réduiraient le taux d'incidence médian du CCU de plus de 96,7% (IC à 95% : 91,3-96,7) de réduction dans 78 pays aux revenus faibles et intermédiaires, évitant ainsi plus de 70 millions de cas au cours du siècle prochain, soit une baisse de 10%, 70% et 90% respectivement en 2030, 2045 et 2120. L'incidence du CCU seraient alors réduite à 0,7 cas pour 100 000 femmes années. Ces interventions contribueraient également à la réduction de la mortalité due au CCU de 10% d'ici 2030 et de 39% d'ici 2045 (229,231).

Pour obtenir une couverture élevée, il est nécessaire d'avoir un approvisionnement suffisant en vaccins à des prix abordables, délivrés par le biais de plateformes rentables. Les contraintes actuelles sur l'approvisionnement en vaccins, associées à des prix élevés et à la difficulté à mettre en place des structures touchant les adolescentes sont des freins à son introduction dans les pays aux revenus faibles et moyens. L'OMS et les partenaires doivent s'engager plus fermement dans des initiatives visant à optimiser le prix et l'offre de soins de santé, et davantage de fabricants devraient être encouragés à proposer de nouveaux marchés. En outre, le GAVI, The Global Alliance for Vaccines and Immunization, travaille en collaboration avec des groupes de lutte contre le cancer, des organisations œuvrant dans le domaine de la santé et des associations de femmes, afin d'aider les pays à faible revenu à obtenir des vaccins anti-VPH à moindre coût. Cet organisme soutient l'introduction de la vaccination anti-HPV à l'échelon national et la vaccination de multiples cohortes des jeunes filles âgées de 9 à 14 ans. Il permet de fournir ce vaccin durablement à des prix abordables, tout en accompagnant les pays dans le lancement de programmes pilotes, permettant de tester les différents moyens de l'administrer aux

adolescentes. Fin 2016, le GAVI avait déjà aidé 23 pays à mettre en place des programmes de démonstration du vaccin anti-HPV, première étape avant leur introduction à l'échelon national. Trois pays, le Honduras, le Rwanda et l'Ouganda, ont ajouté ce vaccin dans leur calendrier national de vaccination. Depuis le premier programme pilote relatif au vaccin anti-HPV mis en œuvre au Kenya en 2013, un million de jeunes filles ont été vaccinées grâce au soutien de cet institut. Le Conseil d'administration de GAVI a par ailleurs approuvé l'accélération du programme de vaccination anti-HPV, ce qui permettra aux pays soutenus par l'Alliance de protéger près de 40 millions de jeunes filles contre le cancer du col de l'utérus d'ici 2020, et d'éviter ainsi 900 000 décès selon les estimations.

Les projets pilotes déjà réalisés par le GAVI ont permis de constater que la vaccination dans les écoles est un moyen efficace pour obtenir une couverture élevée, puisqu'elle s'est élevée à plus de 80% là où ces programmes ont été mis en place. Les coûts d'administrations du vaccin étaient d'ailleurs plus bas lorsque celui-ci était administré dans des structures déjà existantes comme les écoles ou les centres de santé. Ils ont révélé le rôle essentiel de la communication par des actions de sensibilisation et l'intérêt de l'associer à d'autres programmes d'éducation sanitaire. Enfin, ils ont souligné l'importance de la participation des différents partenaires et notamment le renforcement de la volonté politique afin de mener à bien ces programmes de vaccination.

## B. Le nombre de doses

Une étude rétrospective récente a été réalisée par Brotherton et ses collègues en Australie et a évalué l'efficacité du vaccin anti-HPV quadrivalent en fonction du nombre de doses administrées contre les lésions CIN 2+, AIS et CCU jusqu'à sept ans après la vaccination. Le risque relatif pour ces lésions était significativement plus bas pour toutes les doses comparées aux femmes non vaccinées, avec un RR de 0,65 pour une dose (IC à 95 % : 0,502-0,81), un RR de 0,61 pour deux doses (IC à 95 % : 0,52-0,72) et un RR de 0,59 pour trois doses (IC à 95 % : 0,55-0,65). Après ajustement sur l'âge de vaccination, les RR pour les receveuses d'une et de deux doses du vaccin étaient comparables à celles des receveuses de trois doses (RR avec une dose = 1,01 (IC à 95 % : 0,81-1,26), RR avec deux doses = 1,00 (IC à 95 % : 0,85-1,17)) (232).

Ces résultats corroborent avec les analyses post-hoc des essais cliniques du vaccin bivalent (169) et les données d'une étude non randomisée concernant le vaccin quadrivalent suggérant une immunogénicité et une efficacité suffisante contre l'infection par l'HPV à partir d'une dose (233).

Une étude récente réalisée au Danemark et en Suède a révélé des résultats semblables, à savoir une efficacité vaccinale similaire contre les lésions CIN 2+ chez les femmes vaccinées par le vaccin anti-HPV quadrivalent avant l'âge de 16 ans, mais la protection conférée par une ou deux doses n'était pas statistiquement significative, avec de larges intervalles de confiance dus au petit nombre (234).

Une étude Danoise récente, rétrospective mais rassemblant plus de 590 000 femmes, a révélé une incidence similaire et plus faible des lésions CIN 3+ chez les receveuses d'une, deux et trois doses âgées de moins de 16 ans comparées aux femmes non vaccinées (taux d'incidence une

dose de 0,38 (IC à 95 % : 0,14-0,98), deux doses de 0,38 (IC à 95 % : 0,22-0,66) et trois doses de 0,37 (IC à 95 % : 0,30-0,45) (235).

Ces données pourraient aider les grandes instances à considérer un calendrier à une dose de vaccin anti-HPV, ou un calendrier avec un intervalle de 3 à 5 ans entre les doses, afin de réduire la demande du vaccin à l'échelle mondiale qui dépasse actuellement l'offre, en attendant la confirmation d'une protection égale d'une dose du vaccin quadrivalent anti-HPV tirée des essais randomisés en cours (236).

Des analyses avec plus de temps de suivi seront également entreprises, ainsi que des analyses incluant uniquement les filles vaccinées de 12 à 13 ans. Des données récentes corroborent à la fois l'immunogénicité d'une dose de vaccin quadrivalent administrée de manière systématique aux enfants âgés de 9 à 14 ans et la forte réponse à la stimulation possible 3 à 8 ans plus tard en utilisant une dose de vaccin anti-HPV nonavalent, soutenant qu'une dose de rappel serait efficace si les données des essais ou les données de suivi à long terme indiquent que cela serait nécessaire pour les cohortes ayant reçu une seule dose (237).

Une dose du vaccin anti-HPV pourrait réduire considérablement les coûts, les contraintes d'approvisionnement et les exigences des programmes de vaccination et pourrait ainsi permettre d'ouvrir la voie à une campagne mondiale de vaccination de masse, notamment dans les pays à faible revenu. Les intervalles entre les doses de plus de 6 mois peuvent faciliter la logistique des programmes de vaccination et pourraient être utiles pendant les périodes de pénurie de vaccins ou en tant que transition pendant que l'efficacité d'un calendrier à dose unique est en cours d'évaluation.

### C. La vaccination des garçons

La stratégie de vaccination anti-HPV en France ciblait jusqu'alors les jeunes femmes et les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), pour la prévention des cancers du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et des cancers anaux. Depuis le mois de décembre 2019, la HAS recommande un élargissement de la vaccination pour tous les garçons âgés de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus.

En effet, 10 ans après les premières recommandations, la couverture vaccinale des jeunes filles est restée très insuffisante au regard des objectifs fixés par le Plan Cancer, puisqu'elle n'a pas atteint un tiers de la population cible en 2018 alors que celui-ci en avait pour objectif le double (8). L'un des freins à la vaccination contre les HPV est la difficulté pour les professionnels de santé à faire accepter ce vaccin : d'abord réticents à aborder la question de la sexualité avec des adolescents qui n'ont parfois pas commencé leur vie sexuelle, ils sont aussi confrontés à la méfiance des patients et de leurs parents envers la sécurité de ces vaccins et au manque de connaissances de la population générale sur les maladies liées aux HPV. Rendre la proposition vaccinale sans considération de genre pourrait en outre les aider à aborder la question.

Par ailleurs, les HPV sont impliqués dans la survenue de cancers qui ne touchent pas uniquement les femmes ou les HSH, à l'instar des cancers de la sphère ORL. Ainsi, près de 25 % des cancers liés aux HPV surviennent chez les hommes en France (238).

Une vaccination élargie à tous les hommes, quelle que soit leur orientation sexuelle, bénéficierait non seulement à leur santé, en les protégeant directement, mais améliorerait aussi la protection des jeunes filles non vaccinées, qui continuent d'être les plus affectées par les maladies liées aux HPV.

De plus, plusieurs enjeux éthiques sont à prendre en compte. Premièrement, la vaccination contre les HPV ciblant les filles et les HSH pose des questions d'égalité d'accès à la vaccination vis-à-vis des autres hommes. Ces derniers peuvent être infectés par les HPV et donc être affectés par les maladies qui leurs sont liés, il apparaît donc juste de leur proposer le vaccin. De plus, parce que la santé des femmes concerne également les hommes, l'élargissement de la vaccination aux jeunes garçons responsabiliserait l'ensemble des adolescents à la santé sexuelle face et au problème de santé publique que représentent les maladies induites par les HPV, ce qui contribuerait à réduire les inégalités hommes-femmes en matière de prévention en santé. Enfin, la vaccination universelle permet d'atteindre plus facilement les futurs HSH en évitant toute stigmatisation, à un âge où leur préférence sexuelle peut ne pas être connue ou affirmée.

En 2016, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) avait considéré que la priorité restait l'augmentation de la couverture vaccinale des filles et s'était prononcé en défaveur de l'élargissement de la vaccination universelle des garçons dès lors que la faible adhésion des filles ne permettait pas d'espérer une couverture élevée chez les garçons, que les condylomes ne constituaient pas un problème de santé publique et que le cancer anal restait rare. Il avait par ailleurs recommandé la vaccination des HSH compte tenu du risque plus élevé de cancer anal au sein de cette population et en l'absence de protection indirecte conférée par la vaccination des filles (135). Depuis, de nombreux pays ont introduit la vaccination anti-HPV quel que soit le genre, à l'image des américains depuis 2011 et des australiens depuis 2013. Au niveau européen, une dynamique en faveur de l'élargissement de la vaccination aux garçons est également constatée. A ce jour, une quinzaine de pays en Europe recommande la vaccination anti-HPV des filles et des garçons : Allemagne, Autriche, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Irlande, Italie, Liechtenstein, Norvège, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie. Les Pays Bas et la Suède sont également en voie d'élargir leurs recommandations (239).

Bien que les études médico-économiques confirment que l'augmentation de la couverture vaccinale des filles reste la stratégie la plus coût-efficace par rapport à la vaccination universelle (226,240-242), le ratio coût-efficacité de la vaccination non sexiste est le plus favorable lorsque la couverture vaccinale des filles est faible, comme c'est le cas en France. En effet, la différence d'efficacité globale entre ces deux stratégies est limitée et tend à soutenir plutôt la mise en œuvre d'un programme universel, dans la mesure où il serait plus aisé d'atteindre 40% de couverture chez les garçons que d'accroître la couverture des filles au-delà de 60% à 80%. Par ailleurs, de nombreux programmes de vaccination réservés aux filles sont déjà en place depuis maintenant quelques années, et dans de nombreux pays, la couverture vaccinale s'est stabilisée au-dessous des objectifs escomptés. Un programme sexuellement neutre pourrait constituer en soi une mesure pour stimuler l'adoption de vaccins par les filles et traiter également des considérations éthiques relatives à l'exclusion des garçons des programmes nationaux de vaccination.

L'élargissement de la vaccination anti-HPV aux garçons est une condition nécessaire mais non suffisante pour atteindre l'objectif de protection de la population, la HAS estime que la couverture vaccinale des garçons resterait au mieux similaire à celle des filles sans autre

disposition mise en place. Cette extension n'aura de sens que si les pouvoirs publics mettent en œuvre une politique vaccinale plus engagée impliquant une proposition vaccinale systématique de la part des professionnels de santé, une amélioration de la confiance vis-à-vis de ces vaccins de la population générale et des professionnels de santé, un accès facilité à la vaccination ainsi qu'une prise en charge intégrale de la vaccination pour pallier aux inégalités socio-économiques constatées.

Dans les pays qui ont mis en place la vaccination anti-HPV universelle il y a plusieurs années, la couverture vaccinale des garçons est restée inférieure à celle des filles (Australie, Italie, États-Unis). Aux États-Unis, la mise en place de la vaccination des garçons en 2011 n'a pas impacté de manière significative la couverture vaccinale des filles (que ce soit favorablement ou défavorablement) et la couverture vaccinale des garçons a rapidement atteint un taux légèrement inférieur à celui des filles (243). La plupart des pays ont intégré la vaccination anti-HPV dans un programme de vaccination en milieu scolaire afin d'augmenter la couverture (239). L'intégration des programmes de vaccination en milieu scolaire a été mis en place dans la plupart des pays afin d'améliorer la couverture vaccinale, d'améliorer l'accessibilité et de diminuer les inégalités sociales en atteignant une plus large population (223,244,245).

Par exemple, en Europe, les pays ayant mis en place un programme de vaccination scolaire atteignent les meilleurs niveaux de couverture vaccinale (239). En revanche, certaines barrières entravent la faisabilité de ces programmes, comme les difficultés logistiques et la faible acceptation de certains parents (246).

Enfin, les interventions ciblant les professionnels de santé, et surtout les médecins généralistes, sont souvent très efficaces pour agir sur la couverture vaccinale de leur patientèle, en particulier lorsqu'elles sont combinées à des interventions ciblant la population à vacciner (245).

#### **D. Adaptation des stratégies de dépistages**

Plusieurs études de modélisation ont estimé, en fonction de plusieurs facteurs, que le rythme de dépistage basé sur le test-HPV pourrait évoluer dans les cohortes où le vaccin anti-HPV nonavalent est proposé. Par exemple, Simms et son équipe ont montré, en tenant compte des taux de couverture du vaccin anti-HPV de chaque pays, de la distribution des différents types d'HPV dans le CCU et des paramètres en économie de la santé spécifiques au pays, que seuls quelques tests dans une vie seraient nécessaires : quatre pour les États-Unis et l'Angleterre, cinq pour la Nouvelle-Zélande, et deux pour l'Australie (247). Il convient de noter que dans cette cohorte, le sous-groupe le plus à risque sera celui des personnes non vaccinées, et bien que ce groupe tirera un certain avantage de la protection du troupeau, son étendue dépendra de la couverture vaccinale de la population et de la vaccination masculine. Si les femmes vaccinées et non vaccinées peuvent être identifiées de manière fiable tout au long de leur vie, des recommandations de dépistage différentes pour chaque groupe seraient justifiées en fonction de leur risque, avec un dépistage plus intensif pour les femmes non vaccinées (247).

Landy et ses collègues ont quant à eux montré que, selon le statut vaccinal des patientes et le type de vaccin qu'elles ont reçue en Angleterre, deux tests HPV seraient nécessaires pour les femmes vaccinées par le vaccin nonavalent, contre trois pour celles vaccinées par le vaccin bivalent et sept pour celles qui n'ont pas été vaccinées (248).

# Conclusion

---

C'est ainsi que nous avons mis en évidence que les femmes vaccinées de notre population, par un des vaccins anti-HPV, adressées pour des anomalies du FCU ou pour contrôle colposcopique suite à un antécédent de lésion cervicale, présentaient des lésions cervicales histologiques moins graves que les femmes non vaccinées, avec une réduction relative du risque de présenter des lésions de haut grade de 72% pour les femmes vaccinées. En d'autres termes, elles présentaient 3,5 fois moins de risque de développer une lésion cervicale de haut grade par rapport aux femmes non vaccinées, et ce malgré la présence d'un FCU anormal ou un antécédent de lésion cervicale, toutes choses égales par ailleurs.

En outre, nous avons constaté que le tabagisme actif (nombre de cigarettes fumées par jour) était un cofacteur majeur à l'apparition de lésions de haut grade, conférant un risque multiplié par 7,5 de lésion CIN 2+ pour les fumeuses de plus de 15 cigarettes par jour, de surcroît à statut vaccinal équivalent.

La prévalence des HPV 16 et 18 était extrêmement faible dans notre population de femmes vaccinées (n=1). De plus, il n'y avait pas de différence significative quant à la répartition des HPV à haut risque non vaccinaux entre les femmes vaccinées et non vaccinées.

Le développement du vaccin nonavalent, quant à lui, permettrait d'apporter une protection contre les HPV responsables de 80% des lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade et de 90% des cancer du col de l'utérus.

De nombreux défis subsistent pour permettre l'élimination du CCU, qui reste encore aujourd'hui un fardeau à l'échelle sanitaire mondiale. D'une part, pour atteindre cet objectif, l'acceptation de la vaccination anti-HPV dans de nombreux pays développés est nécessaire, comme en France où elle reste encore insuffisante, et ce afin d'obtenir une couverture vaccinale acceptable, associée à l'évolution des modalités du dépistage par le déploiement du test-HPV dans cette indication, par exemple. D'autre part, le développement des programmes de dépistage et de vaccination adaptés aux ressources, dans les pays en voie de développement, est essentiel pour y parvenir.

Dès lors, pour que ces programmes soient menés à bien, une participation active des partenaires est primordiale, ce qui implique nécessairement le renforcement de la volonté politique.

# Bibliographie

---

1. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. janv 2003;88(1):63-73.
2. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. Lyon; 2012. (International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses; vol. 100B). Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-20/>
3. Cancer Epidemiology and Prevention. Fourth Edition, New to this Edition: Oxford, New York: Oxford University Press; 2017. 1328 p.
4. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 [Internet]. 2019 juill [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67)
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*. févr 2014;383(9916):524-32.
6. Cervic cancer screening: [IARC Working Group on the Evaluation on Cancer-Preventive Strategies which met in Lyon, France, 20-27 April 2004. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005.
7. Defossez Gautier, Le Guyader-Peyrou Sandra, Uhry Zoé, Grosclaude Pascale, Colonna Marc, Dantony Emmanuelle, Delafosse Patricia, Molinié Florence, Woronoff Anne-Sophie, Bouvier Anne-Marie, Bossard Nadine, Remontet Laurent, Monnereau Alain. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. *Santé publique france*; 2019 [cité 2 août 2019] p. 372. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
8. Santé publique France. Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France - 2008-2018. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2019;(22-23):424-30.
9. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2016;13(2):119-32.
10. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: Regional inequalities and changing trends: Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia. *Int J Cancer*. 15 nov 2017;141(10):1997-2001.
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 0(0). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>
12. Santé publique France. Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Santé publique France, Institut National du cancer: Col de l'utérus. Estimations régionales de l'incidence 2007-2016 et de la mortalité 2007-2014. 2018.
13. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*. nov 2012;30:F12-23.
14. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type: Worldwide burden of cancer attributable to HPV. *Int J Cancer*. 15 août 2017;141(4):664-70.

15. J.W. Sellors RS. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants [Internet]. 2003 [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2>
16. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. mai 2010;401(1):70-9.
17. de Villiers E-M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. oct 2013;445(1-2):2-10.
18. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. juin 2004;324(1):17-27.
19. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 6 févr 2003;348:518-27.
20. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*. nov 2012;30:F55-70.
21. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. juill 2006;34(7-8):647-55.
22. Riethmuller D, Schaal JP, Mougin C. Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. févr 2002;30(2):139-46.
23. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature. *J Infect Dis*. 15 oct 2006;194(8):1044-57.
24. Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia?: A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. nov 2002;29(11):725.
25. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. août 2006;24:S26-34.
26. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. *J Infect Dis*. oct 1997;176(4):1076-9.
27. Cason J, Mant CA. High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol*. mars 2005;32:52-8.
28. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2018;47:2-13.
29. Laniosz V, Dabydeen SA, Havens MA, Meneses PI. Human Papillomavirus Type 16 Infection of Human Keratinocytes Requires Clathrin and Caveolin-1 and Is Brefeldin A Sensitive. *J Virol*. 15 août 2009;83(16):8221-32.
30. Monsonego J. *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus*. Springer Science & Business Media; 2008. 506 p.
31. BÉGUÉ. *Les vaccins des papillomavirus humains*. Lavoisier; 2009. 125 p.
32. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. sept 2013;382(9895):889-99.
33. Snijders PJF, Hogewoning CJA, Hesselink AT, Berkhof J, Voorhorst FJ, Bleeker MCG, et al. Determination of viral load thresholds in cervical scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer*. 1 sept 2006;119(5):1102-7.
34. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du col de l'utérus - Maladie - Les cancers du col de l'utérus [Internet]. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/maladie/les-tumeurs-malignes.html/>
35. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 1 déc 2016;2:16086.
36. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: Definitions, criteria, and explanatory notes* [Internet]. 3rd éd. Springer International Publishing; 2015 [cité 9 août

- 2019]. Disponible sur: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/the-bethesda-system-for-reporting-cervical-cytology-definitions-c>
37. Haute Autorité de Santé. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation 2002 [Internet]. 2002 [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272243/fr/conduite-a-tenir-devant-une-patiente-ayant-un-frottis-cervico-uterin-anormal-actualisation-2002)
  38. Santé publique France. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 24 Janvier 2017, n° 2-3 : Vers la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus [Internet]. 2017 janv [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-24-janvier-2017-n-2-3-vers-la-generalisation-du-depistage-organise-du-cancer-du-col-de-l-uterus>
  39. Shoji T, Takatori E, Takeuchi S, Yoshizaki A, Uesugi N, Sugai T, et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda system 2001: a comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest.* mai 2014;32(4):105-9.
  40. Denis F, Hanz S, Alain S. Clairance, persistance et récurrence de l'infection à Papillomavirus. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2008;36(4):430-40.
  41. Baldauf J-J, Averous G, Baulon E, Thoma V, Talha-Vautravers A, Sananes N, et al. Néoplasies intraépithéliales du col. *EMC - Gynécologie.* avr 2013;8(2):1-21.
  42. Hantz S, Alain S, Denis F. Vaccination anti-papillomavirus. *Gastroentérologie Clin Biol.* mai 2008;32(5):S221-30.
  43. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* avr 1993;12(2):186-92.
  44. 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.* nov 2010;11(11):1048-56.
  45. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Antoine J, Pawlita M, et al. Viral Load of High-Risk Human Papillomaviruses as Reliable Clinical Predictor for the Presence of Cervical Lesions. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 mars 2013;22(3):406-14.
  46. Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *The Lancet.* juill 2002;360(9328):228-9.
  47. Constandinou-Williams C, Collins SI, Roberts S, Young LS, Woodman CBJ, Murray PG. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 mars 2010;19(3):832-7.
  48. Xi LF, Hughes JP, Castle PE, Edelstein ZR, Wang C, Galloway DA, et al. Viral Load in the Natural History of Human Papillomavirus Type 16 Infection: A Nested Case-control Study. *J Infect Dis.* 15 mai 2011;203(10):1425-33.
  49. Depuydt CE, Jonckheere J, Berth M, Salembier GM, Vereecken AJ, Bogers JJ. Serial type-specific human papillomavirus (HPV) load measurement allows differentiation between regressing cervical lesions and serial virion productive transient infections. *Cancer Med.* août 2015;4(8):1294-302.
  50. Duin M van, Snijders PJF, Schrijnemakers HFJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Nobbenhuis MAE, et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: An indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer.* 2002;98(4):590-5.
  51. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Antoine J, Arbyn M, et al. Multiple Human Papillomavirus Infections with High Viral Loads Are Associated with Cervical Lesions but Do Not Differentiate Grades of Cervical Abnormalities. *J Clin Microbiol.* 1 mai 2013;51(5):1458-64.
  52. Bello BD, Spinillo A, Alberizzi P, Cesari S, Gardella B, D'Ambrosio G, et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: Prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions. *J Med Virol.* avr 2009;81(4):703-12.
  53. Trottier H, Mahmud S, Costa MC, Sobrinho JP, Duarte-Franco E, Rohan TE, et al. Human Papillomavirus Infections with Multiple Types and Risk of Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiol*

Prev Biomark. 1 juill 2006;15(7):1274-80.

54. Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle PE, Demuth F, Safaeian M, Wheeler CM, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*. 1 févr 2010;126(3):684-91.
55. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 13 avr 2011 [cité 19 janv 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001035.pub2>
56. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Bodén E, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis*. avr 1995;22(2):119-27.
57. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst*. 17 juill 1991;83(14):997-1003.
58. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, De Sanjosé S, Ascunce N, et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex Transm Dis*. déc 1996;23(6):504-10.
59. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 11 avr 2002;346(15):1105-12.
60. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. nov 2002;89(2):191-9.
61. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. mars 2002;359(9312):1093-101.
62. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne A. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer*. août 1996;74(3):488-90.
63. Sethi S, Müller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. févr 1998;178(2):360-4.
64. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency Virus and Immunosuppression. *Vaccine*. nov 2012;30:F168-74.
65. Sun X-W, Bush TJ. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med*. 1997;7.
66. Heard I, Cubie H, Mesher D, Sasieni P, for the MACH-1 Study Group. Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive: HPV infection in HIV. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. janv 2013;120(1):41-9.
67. Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances: Pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. oct 2011;25(5):653-65.
68. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: *Eur J Cancer Prev*. nov 2008;17(6):545-54.
69. Tate DR, Anderson RJ. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: A case-control analysis. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2002;186(5):880-2.
70. CDC. CDC Works 24/7 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/index.htm>
71. Veroux M, Corona D, Scalia G, Garozzo V, Gagliano M, Giuffrida G, et al. Surveillance of Human Papilloma Virus Infection and Cervical Cancer in Kidney Transplant Recipients: Preliminary Data. *Transplant Proc*. mai 2009;41(4):1191-4.
72. Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. HPV Subtype Analysis in

- Lower Genital Tract Neoplasms of Female Renal Transplant Recipients. *Gynecol Oncol.* nov 2000;79(2):220-4.
73. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port.* sept 2016;41(3):184-90.
  74. Madeleine MM, Brumback B, Cushing-Haugen KL, Schwartz SM, Daling JR, Smith AG, et al. Human Leukocyte Antigen Class II and Cervical Cancer Risk: A Population-Based Study. *J Infect Dis.* déc 2002;186(11):1565-74.
  75. Ghaderi M, Wallin K-L, Wiklund F, Zake LN, Hallmans G, Lenner P, et al. Risk of invasive cervical cancer associated with polymorphic HLA DR/DQ haplotypes. *Int J Cancer.* 2002;100(6):698-701.
  76. International Agency for Research on Cancer, éditeur. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 11 - 18 June 2002. Lyon: IARC; 2004. 1452 p.
  77. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijders P, Bosch FX, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* nov 2003;14(9):805-14.
  78. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, colin D. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118(6):1481-95.
  79. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 1 juin 2008;37(3):536-46.
  80. Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harris R, Baldwin S, Papenfuss MR, et al. Clearance of Oncogenic Human Papillomavirus (HPV) Infection: Effect of Smoking (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(9):839-46.
  81. Chan PKS, Chang AR, Cheung JLK, Chan DPC, Xu LY, Tang NLS, et al. Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection: Differences between High- and Low-Oncogenic Risk Types. *J Infect Dis.* janv 2002;185(1):28-35.
  82. Tay S-K, Tay K-J. Passive cigarette smoking is a risk factor in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* avr 2004;93(1):116-20.
  83. Dresler CM, León ME, Straif K, Baan R, Secretan B. Reversal of risk upon quitting smoking. *The Lancet.* juill 2006;368(9533):348-9.
  84. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(2):453-66.
  85. Szarewski A, Sasieni P, Edwards R, Cuzick J, Jarvis MJ, Steele SJ, et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *The Lancet.* avr 1996;347(9006):941-3.
  86. Poppe WAJ, Ide PS, Drijkoningen MPG, Lauweryns JM, van Assche A. Tobacco Smoking Impairs the Local Immunosurveillance in the Uterine Cervix. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(1):34-8.
  87. Phillips DavidH, Hewer A, Malcolm AlanDB, Ward P, Coleman DulcieV. Smoking and DNA damage in cervical cells. *The Lancet.* févr 1990;335(8686):417.
  88. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Steven E. SE. Identification of Tobacco- Specific Carcinogen in the Cervical Mucus of Smokers and Nonsmokers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18 juin 1997;89(12):868-73.
  89. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet.* mars 2002;359(9312):1085-92.
  90. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Cervical cancer and hormonal

contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl.* 10 nov 2007;370(9599):1609-21.

91. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. *Human papillomaviruses: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenesis Risks to Humans*, which met in Lyon, 6 - 13 June 1995. Lyon; 1995. 409 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
92. Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Oestrogen Stimulates Differential Transcription of Human Papillomavirus Type 16 in SiHa Cervical Carcinoma Cells. *J Gen Virol.* 1 août 1989;70(8):2227-32.
93. Naldini G, Grisci C, Chiavarini M, Fabiani R. Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* juill 2019;64(6):943-55.
94. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* mars 2016;95(13):e3077.
95. Paavonen J. Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract: State of the art. *Ann Med.* févr 2012;44(1):18-28.
96. Silva J, Cerqueira F, Medeiros R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2014;289(4):715-23.
97. Seraceni S, De Seta F, Colli C, Del Savio R, Pesel G, Zanin V, et al. High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent chlamydia trachomatis infection. *Infect Agent Cancer.* 2014;9(1):30.
98. Li S, Wen X. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999–2014). *BMC Cancer [Internet].* déc 2017 [cité 30 janv 2019];17(1). Disponible sur: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3734-2>
99. Hatch EE, Herbst AL, Hoover RN, Noller KL, Adam E, Kaufman RH, et al. Incidence of squamous neoplasia of the cervix and vagina in women exposed prenatally to diethylstilbestrol (United States). *Cancer Causes Control.* 1 nov 2001;12(9):837-45.
100. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1304-14.
101. Verloop J, Leeuwen FE van, Helmerhorst TJM, Kok IMCM de, Erp EJM van, Boven HH van, et al. Risk of cervical intra-epithelial neoplasia and invasive cancer of the cervix in DES daughters. *Gynecol Oncol.* 1 févr 2017;144(2):305-11.
102. Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Titus L, Robboy SJ, Strohsnitter WC, et al. Prenatal diethylstilbestrol exposure and high-grade squamous cell neoplasia of the lower genital tract. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2016;215(3):322.e1-322.e8.
103. Robboy SJ, Noller KL, O'Brien P, Kaufman RH, Townsend D, Barnes AB, et al. Increased Incidence of Cervical and Vaginal Dysplasia in 3,980 Diethylstilbestrol-Exposed Young Women: Experience of the National Collaborative Diethylstilbestrol Adenosis Project. *JAMA.* 7 déc 1984;252(21):2979-83.
104. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E359-86.
105. Newmann SJ, Garner EO. Social inequities along the cervical cancer continuum: a structured review. *Cancer Causes Control.* févr 2005;16(1):63-70.
106. Cheng EM, Atkinson PM, Shahani AK. Elucidating the spatially varying relation between cervical cancer and socio-economic conditions in England. *Int J Health Geogr.* 2011;10(1):51.
107. INCa H. *Cancers gynécologiques - Recommandations et outils d'aide à la pratique. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale.* [Internet]. 2016 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques>

108. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* mai 2017;98:5-14.
109. M Origoni, P Cristoforoni, L Mariani, S Costa, P Scirpa, A Lorincz, et al. HPV-DNA testing for cervical cancer precursors: from evidence to clinical practice. *ecancermedicalsecience.* 2012;
110. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group, Sasieni P, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer.* avr 1996;73(8):1001-5.
111. Carcopino X, Camus C, Halfon P. Diagnostic et prise en charge clinique des infections cervicales à HPV. *Presse Médicale.* juill 2015;44(7-8):716-26.
112. INCA. Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du cancer du col de l'utérus [Internet]. 2019 sept. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Surveillance-post-therapeutique-des-lesions-precancereuses-du-col-de-l-uterus>
113. Haute Autorité de Santé. État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France [Internet]. 2010 juill [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france)
114. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report: Cancer Screening in European Union. *Int J Cancer.* 1 janv 2018;142(1):44-56.
115. INCa. Les 17 objectifs du Plan Cancer 2014-2019 [Internet]. 2014 [cité 16 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-de-quoi-s-agit-il/Les-17-objectifs-du-Plan/Objectif-8-Reduire-les-risques-de-sequelles-et-de-second-cancer>
116. Boulanger J-C, Gondry J, Verhoest P. Colposcopie. *EMC - Gynécologie.* janv 2011;6(1):1-13.
117. Quereux C, Boulanger J-C, Bory J-P, Gondry J. Dépistage du cancer du col, place de la colposcopie. In: *Le dépistage du cancer du col de l'utérus* [Internet]. Paris: Springer-Verlag; 2005 [cité 5 oct 2019], p. 139-50. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/2-287-28699-3\\_10](http://link.springer.com/10.1007/2-287-28699-3_10)
118. Stoler MH, Vichnin MD, Ferenczy A, Ferris DG, Perez G, Paavonen J, et al. The accuracy of colposcopic biopsy: Analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1354-62.
119. Cantor SB, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Noguera-Gonzalez GM, Beck JR, et al. Accuracy of Colposcopy in the Diagnostic Setting Compared With the Screening Setting. *Obstet Gynecol.* janv 2008;111(1):7-14.
120. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective: HPV Types for Vaccines and Screening Tests. *Int J Cancer.* 20 août 2004;111(2):278-85.
121. 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(3):621-32.
122. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: Hypothesis: Serum IgG Antibody Is Sufficient to Confer Protection against Infectious Diseases by Inactivating the Inoculum. *J Infect Dis.* 1 juin 1995;171(6):1387-98.
123. Zinkernagel RM. On Natural And Artificial Vaccinations. *Annu Rev Immunol.* avr 2003;21(1):515-46.
124. Hagensee ME, Yaegashi N, Galloway DA. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. *J Virol.* janv 1993;67(1):315-22.
125. Brun J-L. Vaccination contre le papillomavirus humain. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2008;37(1):S155-66.

126. Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. *J Gen Virol.* 1 août 1994;75(8):2075-9.
127. von Krogh G A. Anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol.* 2001;11(6):598-603.
128. Giannini S, Hanon E, Moris P, Vanmechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 14 août 2006;24(33-34):5937-49.
129. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles de 14 à 23 ans [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2010 déc [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=183>
130. HCSP. Infections à HPV des jeunes filles : révision de l'âge de vaccination [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2012 sept [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=302>
131. Ministère des affaires sociales et de la santé. Calendrier vaccinal 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf)
132. HCSP. Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>
133. Ministère des Solidarités et de la Santé, DICOM\_Jocelyne.M, DGS\_Anne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Le calendrier vaccinal 2019 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
134. Haut Conseil de santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques [Internet]. 2014 déc. Report No.: 2ème édition. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
135. HCSP. Recommandations vaccinales contre les infections à papillomavirus humains chez les hommes [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.Cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553>
136. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons [Internet]. 2019. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche\\_synthese\\_de\\_la\\_recommandation\\_vaccinale\\_vaccination\\_contre\\_les\\_papillomavirus\\_chez\\_les\\_garcons.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf)
137. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs [Internet]. 2015 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs>
138. Fonteneau L, Ragot M, Parent du Châtelet I, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. The use of reimbursement data for timely monitoring of vaccination coverage: the example of human papillomavirus vaccine following public concerns about vaccine safety. *BMC Public Health.* 12 déc 2015;15(1):1233.
139. Santé publique France. La vaccination contre les infections à papillomavirus humains [Internet]. Rencontres régionales de santé publique, 26 sept 2019; 2019; Nouvelle Aquitaine. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/documents/communication-congres/la-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains>
140. European Medicines Agency (EMA). RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT Gardasil. 2010.
141. European Medicines Agency (EMA). RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT Cervarix. 2010.
142. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet].

- 2018 [cité 12 mai 2019];(5). Disponible sur:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/references>
143. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen O-E, Joura EA, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics*. août 2016;138(2):e20154387.
  144. ANSM. Rapport de la Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012018061 [Internet]. 2018 sept. Disponible sur:  
[https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/14120c1c3ce44a2c4784431ab3b27a3.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/14120c1c3ce44a2c4784431ab3b27a3.pdf)
  145. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine*. août 2017;35(36):4761-8.
  146. Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *JAMA*. 6 janv 2015;313(1):54.
  147. Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother*. 4 mai 2018;14(5):1266-74.
  148. Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England. *Vaccine*. mars 2017;35(13):1729-32.
  149. Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barré Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*. oct 2017;35(43):5756-8.
  150. Butts BN, Fischer PR, Mack KJ. Human Papillomavirus Vaccine and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of Current Literature. *J Child Neurol*. oct 2017;32(11):956-65.
  151. Okuhara T, Ishikawa H, Okada M, Kato M, Kiuchi T. Newspaper coverage before and after the HPV vaccination crisis began in Japan: a text mining analysis. *BMC Public Health*. déc 2019;19(1):770.
  152. Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire: Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins. 2017;92(28):393–404.
  153. Agence européenne du médicament (EMA). Human papillomavirus (HPV) vaccines. 2015 p. 40.
  154. ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance. 2015.
  155. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health*. juill 2016;4(7):e453-63.
  156. de Sanjose S, Brotons M, LaMontagne DS, Bruni L. Human papillomavirus vaccine disease impact beyond expectations. *Curr Opin Virol*. déc 2019;39:16-22.
  157. Hall MT, Simms KT, Lew J-B, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. janv 2019;4(1):e19-27.
  158. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 15 févr 2011;128(4):927-35.
  159. National HPV Vaccination Program Register [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur:  
<http://www.hpvregister.org.au/>
  160. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians [Internet]. 2017 [cité 13 oct 2019]. Disponible sur:  
<https://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=Id:%22media/pressrel/5562151%22>
  161. HPV Vaccine (Human Papillomavirus Vaccine) | Vaccine Knowledge [Internet]. [cité 14 oct

2019]. Disponible sur: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/hpv-vaccine>

162. Public Health England. HPV vaccine coverage annual report for 2017 to 2018 [Internet]. 2018 [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/statistics/hpv-vaccine-coverage-annual-report-for-2017-to-2018>

163. US Food and Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [Internet]. 2018 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>

164. Oshman LD, Davis AM. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA*. 4 févr 2020;323(5):468-9.

165. Partenariat canadien contre le cancer. Dépistage du cancer du col de l'utérus au Canada : Analyse de l'environnement 2018. 2018.

166. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. août 2019;394(10197):497-509.

167. Woestenberg PJ, Bogaards JA, King AJ, Leussink S, Sande MA van der, Hoebe CJ, et al. Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: A repeated cross-sectional study. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2718-27.

168. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 3 avr 2019;365:l1161.

169. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, Hildesheim A, Skinner SR, Wacholder S, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*. juill 2015;16(7):775-86.

170. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler C, Chow S-N, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. juill 2009;374(9686):301-14.

171. Lehtinen M, Dillner J. Clinical trials of human papillomavirus vaccines and beyond. *Nat Rev Clin Oncol*. juill 2013;10(7):400-10.

172. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The Impact of Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine on Infection and Disease Due to Oncogenic Nonvaccine HPV Types in Generally HPV-Naive Women Aged 16–26 Years. *J Infect Dis*. avr 2009;199(7):926-35.

173. Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguières M, Parent Du Chatelet I, et al. Effectiveness of HPV vaccination on prevalence of vaccine genotypes in young sexually active women in France. *J Infect Dis*. 23 déc 2016;jiw639.

174. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 23 avr 2018;217(10):1590-600.

175. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. janv 2017;17(1):68-77.

176. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia 2018 [Internet]. Canberra: AIHW; 2018 [cité 5 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2018/contents/table-of-contents>

177. Ali H, McManus H, O'Connor CC, Callander D, Kong M, Graham S, et al. Human papillomavirus vaccination and genital warts in young Indigenous Australians: national sentinel

surveillance data. *Med J Aust.* mars 2017;206(5):204-9.

178. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med.* août 2018;55(2):197-204.

179. Cleveland AA, Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Nicolai LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008–2015. *Int J Cancer.* 1 févr 2020;146(3):810-8.

180. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, McDaniel D, Gargano JW, Steinau M, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003–2014. *J Infect Dis.* 1 sept 2017;216(5):594-603.

181. Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, Mallette N, Racovitan V, DeAngelis F, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 1 déc 2018;40(12):1635-45.

182. Dillner J, Nygård M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine.* juin 2018;36(26):3820-9.

183. Feiring B, Laake I, Christiansen IK, Hansen M, Stålcrautz J, Ambur OH, et al. Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway. *J Infect Dis.* 5 nov 2018;218(12):1900-10.

184. Meshor D, Panwar K, Thomas SL, Edmundson C, Choi YH, Beddows S, et al. The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010–2016. *J Infect Dis.* 14 août 2018;218(6):911-21.

185. Woestenbergh PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, et al. Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors. *J Infect Dis.* 4 janv 2018;217(2):213-22.

186. Purriños-Hermida MJ, Santiago-Pérez MI, Treviño M, Dopazo R, Cañizares A, Bonacho I, et al. Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain. *Grce M, éditeur. PLOS ONE.* 3 août 2018;13(8):e0201653.

187. Insee. Tableaux de l'économie française: Population active. [Internet]. 2020 févr. (Tbleaux de l'économie française). Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277653?sommaire=4318291&q=active>

188. Bajos N BM. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. 1 mai 2010;(31):324-6.

189. Goulet V, de Barbeyrac B, Raherison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France. *Sex Transm Infect.* 1 août 2010;86(4):263-70.

190. Chiffres du tabac / Vos questions /Nos reponses / Accueil - tabac-info-service.fr [Internet]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/Vos-questions-Nos-reponses/Chiffres-du-tabac>

191. Guthmann J-P, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Dupont N, Rochereau T, et al. Socioeconomic inequalities to accessing vaccination against human papillomavirus in France: Results of the Health, Health Care and Insurance Survey, 2012. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* avr 2017;65(2):109-17.

192. Bertaut A, Chavanet P, Aho S, Astruc K, Douvier S, Fournel I. HPV vaccination coverage in French girls attending middle and high schools: a declarative cross sectional study in the department of Côte d'Or. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* oct 2013;170(2):526-32.

193. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 Vaccine on All HPV-Associated Genital Diseases in Young Women. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 3 mars 2010;102(5):325-39.

194. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA

trial. *Lancet Oncol.* janv 2012;13(1):89-99.

195. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 4 mars 2014;348(mar04 2):g1458-g1458.

196. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer.* oct 2014;111(9):1824-30.

197. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer* [Internet]. 10 févr 2020 [cité 15 févr 2020]; Disponible sur: <http://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.32700>

198. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine.* déc 2018;36(52):7913-5.

199. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120(4):885-91.

200. Castle PE. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *CancerSpectrum Knowl Environ.* 18 sept 2002;94(18):1406-14.

201. Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjaer SK. Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse in Relation to Smoking among Women with Persistent Human Papillomavirus Infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 nov 2012;21(11):1949-55.

202. Markowitz LE, Naleway AL, Lewis RM, Crane B, Querec TD, Weinmann S, et al. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine.* juin 2019;37(29):3918-24.

203. Covert C, Ding L, Brown D, Franco EL, Bernstein DI, Kahn JA. Evidence for cross-protection but not type-replacement over the 11 years after human papillomavirus vaccine introduction. *Hum Vaccines Immunother.* 3 août 2019;15(7-8):1962-9.

204. Mori S, Nakao S, Kukimoto I, Kusumoto-Matsuo R, Kondo K, Kanda T. Biased amplification of human papillomavirus DNA in specimens containing multiple human papillomavirus types by PCR with consensus primers. *Cancer Sci.* juin 2011;102(6):1223-7.

205. Tota JE, Ramanakumar AV, Jiang M, Dillner J, Walter SD, Kaufman JS, et al. Epidemiologic Approaches to Evaluating the Potential for Human Papillomavirus Type Replacement Postvaccination. *Am J Epidemiol.* 15 août 2013;178(4):625-34.

206. Huang SS. Post-PCV7 Changes in Colonizing Pneumococcal Serotypes in 16 Massachusetts Communities, 2001 and 2004. *PEDIATRICS.* 1 sept 2005;116(3):e408-13.

207. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO. Streptococcus pneumoniae Serogroups 15 and 33: An Increasing Cause of Pneumococcal Infections in Children in the United States After the Introduction of the Pneumococcal 7-Valent Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* avr 2006;25(4):301-5.

208. Bernard H-U. Coevolution of papillomaviruses with human populations. *Trends Microbiol.* avr 1994;2(4):140-3.

209. Tota JE, Jiang M, Ramanakumar AV, Walter SD, Kaufman JS, Coutlée F, et al. Epidemiologic Evaluation of Human Papillomavirus Type Competition and the Potential for Type Replacement Post-Vaccination. Meyers C, éditeur. *PLOS ONE.* 22 déc 2016;11(12):e0166329.

210. Tota JE, Struyf F, Merikukka M, Gonzalez P, Kreimer AR, Bi D, et al. Evaluation of Type Replacement Following HPV16/18 Vaccination: Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst.* janv 2017;109(7):djw300.

211. Gray P, Palmroth J, Luostarinen T, Apter D, Dubin G, Garnett G, et al. Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females- Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II): Evaluation of HPV type-replacement. *Int J Cancer.* 15 juin

2018;142(12):2491-500.

212. Saccucci M, Franco EL, Ding L, Bernstein DI, Brown D, Kahn JA. Non-Vaccine-Type Human Papillomavirus Prevalence After Vaccine Introduction: No Evidence for Type Replacement but Evidence for Cross-Protection. *Sex Transm Dis.* avr 2018;45(4):260-5.
213. Widdice LE, Ding L, Kahn JA. Differences between Vaccinated and Unvaccinated Women Explain Increase in Non-Vaccine-Type Human Papillomavirus in Unvaccinated Women after Vaccine Introduction. *J Adolesc Health.* févr 2018;62(2):S5.
214. Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, Defay F, Lambert G, Mathieu-C. S, et al. Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada. *Hum Vaccines Immunother.* 2 janv 2018;14(1):118-23.
215. Bretagne CH, Jooste V, Guenat D, Riethmuller D, Bouvier AM, Bedgedjian I, et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes and cervical-associated lesions in sexually active young French women following HPV vaccine. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 déc 2018;47(10):525-31.
216. Mesher D, Soldan K, Lehtinen M, Beddows S, Brisson M, Brotherton JML, et al. Population-Level Effects of Human Papillomavirus Vaccination Programs on Infections with Nonvaccine Genotypes. *Emerg Infect Dis.* oct 2016;22(10):1732-40.
217. Soderlund-Strand A, Uhnoo I, Dillner J. Change in Population Prevalences of Human Papillomavirus after Initiation of Vaccination: The High-Throughput HPV Monitoring Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 déc 2014;23(12):2757-64.
218. Ding L, Widdice LE, Kahn JA. Differences between vaccinated and unvaccinated women explain increase in non-vaccine-type human papillomavirus in unvaccinated women after vaccine introduction. *Vaccine.* déc 2017;35(52):7217-21.
219. Hopenhayn C, Christian A, Christian WJ, Watson M, Unger ER, Lynch CF, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancers From 7 US Cancer Registries Before Vaccine Introduction: *J Low Genit Tract Dis.* avr 2014;18(2):182-9.
220. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer.* déc 2009;4(1):8.
221. Wu S, Meng L, Wang S, Ma D. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet.* 1 nov 2005;91(2):189-93.
222. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol.* 1 juin 2003;89(3):424-8.
223. Niccolai LM, McBride V, Julian PR. Sources of information for assessing human papillomavirus vaccination history among young women. *Vaccine.* mai 2014;32(25):2945-7.
224. Osborne SL, Tabrizi SN, Brotherton JML, Cornall AM, Wark JD, Wrede CD, et al. Assessing genital human papillomavirus genoprevalence in young Australian women following the introduction of a national vaccination program. *Vaccine.* janv 2015;33(1):201-8.
225. Arbyn M, Broeck DV, Benoy I, Bogers J, Depuydt C, Praet M, et al. Surveillance of effects of HPV vaccination in Belgium. *Cancer Epidemiol.* avr 2016;41:152-8.
226. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* nov 2016;1(1):e8-17.
227. Castanon A, Landy R, Pesola F, Windridge P, Sasieni P. Prediction of cervical cancer incidence in England, UK, up to 2040, under four scenarios: a modelling study. *Lancet Public Health.* janv 2018;3(1):e34-43.
228. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew J-B, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* mars 2019;20(3):394-407.
229. World Health Organization. Accelerating the elimination of cervical cancer as a global public

- health problem. Report by the Director-General of WHO. [Internet]. 2019. Report No.: EB146/9. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/e/e\\_eb146.html](https://apps.who.int/gb/e/e_eb146.html)
230. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* déc 2019;8:100170.
231. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *The Lancet.* févr 2020;395(10224):575-90.
232. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res.* déc 2019;8:100177.
233. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine.* août 2018;36(32):4783-91.
234. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine.* oct 2018;36(43):6373-8.
235. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 20 mars 2019;ciz239.
236. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine.* août 2018;36(32):4774-82.
237. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Schiller J, Ouakki M, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a *post hoc* analysis of two clinical trials. *Hum Vaccines Immunother.* 3 août 2019;15(7-8):1980-5.
238. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C, Heard I, Megraud F, Plummer M, et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 1 mars 2018;33(3):263-74.
239. European Centre for Disease Prevention and Control. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019. (Public consultation on HPV vaccines guidance opens). Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-consultation-hpv-vaccines-guidance-opens>
240. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine.* oct 2011;29(46):8443-50.
241. Datta S, Pink J, Medley GF, Petrou S, Staniszewska S, Underwood M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK. *BMC Infect Dis.* 24 juin 2019;19(1):552.
242. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. *Vaccine.* mai 2018;36(19):2529-44.
243. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Acad Pediatr.* mars 2018;18(2):S3-10.
244. Rodriguez AM, Do TQN, Goodman M, Schmeler KM, Kaul S, Kuo Y-F. Human Papillomavirus Vaccine Interventions in the U.S.: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med.* avr 2019;56(4):591-602.
245. Smulian EA, Mitchell KR, Stokley S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 2 juin 2016;12(6):1566-88.
246. Cooper Robbins SC, Ward K, Skinner SR. School-based vaccination: A systematic review of process evaluations. *Vaccine.* déc 2011;29(52):9588-99.
247. Simms KT, Smith MA, Lew J-B, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening

remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries: Will cervical screening remain cost-effective. *Int J Cancer*. 15 déc 2016;139(12):2771-80.

248. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD. What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study: Cervical screening in women vaccinated against HPV. *Int J Cancer*. 15 févr 2018;142(4):709-18.

249. Santé publique France. Estimations nationales et régionales du nombre de diagnostics d'infections à Chlamydia et à gonocoque en France en 2016 [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/chlamydiae/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-et-regionales-du-nombre-de-diagnostics-d-infections-a-chlamydia-et-a-gonocoque-en-france-en-2016>

---

# Annexes

---

## Annexe 1 : Consentement

### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION

Madame,

Votre médecin vous a proposé de participer à une étude sur la vaccination anti-HPV et les anomalies histologiques des biopsies rencontrées chez les patientes nées à partir de l'année 1985.

Sachez que vous pouvez vous opposer à tout moment au recueil et à l'enregistrement de vos données médicales dans la base de données de cette étude sans conséquences sur la qualité des soins qui vous seront fournis. Quelle que soit votre décision, cela ne modifiera en rien le suivi médical par votre médecin. Conformément à la loi Informatique et des Libertés (Loi de 1978 n°78-17, modifiée en 2004-articles 53 et suivants), vous disposez d'un droit d'accès et de rectification sur les données vous concernant ; ce droit s'exercera auprès du médecin qui vous aura suivie. Nous vous proposons de lire attentivement cette notice d'information qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptibles de vous poser. Vous pouvez, à tout moment, vous adresser à votre médecin pour lui poser toutes questions complémentaires.

#### Quels sont les objectifs de cette étude ?

Le but de cette étude est de comparer les résultats histologiques provenant des biopsies réalisées lors de la coloscopie chez les patientes vaccinées et non vaccinées.

#### Quels sont les bénéfices attendus ?

Ces informations et les analyses qui en résulteront devraient permettre une meilleure compréhension des bénéfices de ce vaccin. Ceci permettra :

1. De préciser la fréquence des anomalies suivant le statut vaccinal par rapport à la population non vaccinée
2. De préciser les types d'anomalies

#### Qu'est-ce qu'une base de données ?

Une base de données est un système informatique qui regroupe les informations des patients.

Comment se déroulera le recueil et l'enregistrement des données ?

Lors d'une de vos consultations, votre médecin gynécologue remplit un questionnaire. Les données recueillies dans ce questionnaire sont alors enregistrées dans une base de données. Toutes les données médicales sont rendues confidentielles par un codage sans mention des noms et des prénoms (seules les trois premières lettres de votre nom et prénom apparaissent afin qu'uniquement votre médecin puisse faire le lien entre ce code et vous).

#### Qui a accès à vos données ?

Seuls les médecins que vous avez consultés et les personnes autorisées peuvent accéder aux informations vous concernant.

Quelle utilisation des données recueillies ?

Grâce aux données de toutes les patientes répertoriées dans la base, des études pourront être développées. Après accord, cette demande est transmise au centre coordinateur de la base de données qui réalise les analyses ou met en contact le responsable du projet avec les médecins chargés du suivi médical. Seul votre médecin est habilité à prendre contact avec vous et d'autres patients concernés pour présenter l'étude et proposer d'y participer. L'utilisation des données n'est pas limitée dans le temps. Les résultats des travaux de recherche peuvent être publiés dans les revues scientifiques accessibles dans le monde entier, y compris par internet, afin que les connaissances apportées par ces recherches puissent aider les chercheurs internationaux. A aucun moment vos données personnelles seront identifiables lors de la publication des résultats des travaux de recherche et votre anonymat sera entièrement respecté. Cette étude ne donnera lieu à aucun compte rendu individuel.

Ce document vous appartient et nous vous invitons à en discuter avec votre médecin et/ou avec vos proches. Nous vous remercions de votre participation à cette recherche.

Médecin

Nom : .....

Prénom : .....

Service du médecin : .....

Date information du patient: I \_ I \_ I - I \_ I \_ I - I \_ I \_ I

Signature du médecin :

Ce document est à remettre au patient avec un double dans son dossier.

Patient

J'ai bien compris les informations et ne m'oppose pas à l'utilisation des données de mon dossier médical et à être recontacté s'il y a besoin de compléter mon dossier.

Signature du patient :

## Annexe 2 : Questionnaire

Nom: .....
Prénom:.....
Date de naissance:.....
Téléphone:.....

**NB:** les informations concernant votre identité seront confidentielles et utilisées uniquement pour récupérer les résultats de frottis.

Madame, vous avez accepté de participer à une étude concernant les frottis cervico-vaginaux et la vaccination anti-HPV. Je vous remercie de prendre le temps de répondre à ce questionnaire ce qui me permettra de recueillir des données afin de réaliser ma thèse.

### **Vaccination anti-HPV:**

Avez-vous été vaccinée contre le papillomavirus (HPV) ; « vaccin contre le cancer du col de l'utérus » ?	<input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui par GARDASIL <input type="radio"/> Oui par CERVARIX <input type="radio"/> Oui mais je ne sais pas lequel
Si oui, à quel âge était la première injection?	.....
Combien avez-vous eu d'injections ?	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3
Aviez-vous déjà eu des rapports sexuels avant ces vaccins ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

### **Tabagisme :**

<input type="radio"/> Jamais	
<input type="radio"/> Actif	<input type="radio"/> < 5 cigarettes/jour <input type="radio"/> Entre 5 et 15 cigarettes/jour <input type="radio"/> >15 cigarettes/jour
<input type="radio"/> Sevré	Depuis (Nombre de mois):.....

### **Frottis cervico-vaginal :**

Où a été réalisé votre frottis cervico-vaginal ?

<input type="radio"/> Je n'ai jamais réalisé de frottis cervico-vaginal
<input type="radio"/> Au CHU de Bordeaux
<input type="radio"/> Par mon gynécologue en ville: Dr.....
<input type="radio"/> Par mon médecin traitant: Dr .....
<input type="radio"/> Par ma sage-femme en ville : Mme .....

Avez-vous déjà eu un frottis anormal ?

<input type="radio"/> Non
<input type="radio"/> Oui, en ville il y a .....
<input type="radio"/> Oui, au CHU il y a .....

### **Colposcopie :**

Avez-vous déjà réalisé une colposcopie ?

<input type="radio"/> Oui au CHU de Bordeaux
<input type="radio"/> Oui avec mon gynécologue de ville: Dr .....
<input type="radio"/> Oui avec mon médecin traitant: Dr .....

Avez-vous déjà été traitée pour une lésion cervico-vaginale ?

<input type="radio"/> Oui pour un condylome, traité par de l'ALDARA, CONDYLINE, cryothérapie ou laser
<input type="radio"/> Oui pour une lésion du col de l'utérus, traitée par du laser (année :.....)
<input type="radio"/> Oui pour une lésion du col de l'utérus, traitée par une conisation (année : .....

### Annexe 3 : Analyse univariée stratifiée sur l'histologie

	Histologies normales et de bas grade	Histologies de haut grade	p
<b>Populations totales</b>	99	33	
<b>Age moyen (moyenne +/- écart type)</b>	28,06 (2,55)	28,18 (2,19)	0,807
<b>Pays d'origine France (%)</b>	86 (86,9)	31 (93,9)	0,429
<b>Niveau d'étude (%)</b> Baccalauréat, Enseignement supérieur	81 (81,8)	24 (72,7)	0,383
<b>Situation professionnelle (%)</b>			
Étudiante	9 (9,1)	2 (6,1)	0,952
Active	83 (83,8)	28 (84,8)	
Sans Emploi	7 (7,1)	3 (9,1)	
<b>Vaccination anti-HPV (Gardasil ou Cervarix) (%)</b>	39 (39,4)	5 (15,2)	0,019
<b>Nombre d'injection du vaccin anti-HPV (%)</b>			
0 injection	60 (60,6)	28 (84,8)	0,524
1 injection	3 (3,0)	0 (0,0)	
2 injections	1 (1,0)	0 (0,0)	
3 injections	35 (35,4)	5 (15,2)	
<b>Vaccin avant 1<sup>er</sup> rapports sexuels si vaccination (n=44) (%)</b>	25 (62,5)	4 (80,0)	0,783
<b>Statut marital en couple (%)</b>	77 (77,8)	25 (75,8)	1,000
<b>Changement de partenaire récent (%)</b>			
Non en couple régulier > 1 an	65 (65,7)	19 (57,6)	0,362
Oui changement de partenaire entre 6 mois et 1 an	10 (10,1)	2 (6,1)	
Oui changement de partenaire < 6 mois	24 (24,2)	12 (36,4)	
<b>Age des 1<sup>er</sup> rapports sexuels (%)</b>			
10-14 ans	13 (13,1)	5 (15,2)	0,611
15-19 ans	74 (74,7)	26 (78,8)	
≥ 20 ans	12 (12,1)	2 (6,1)	
<b>Nb de partenaires (%)</b>			
1-5	27 (27,3)	10 (30,3)	0,818
6-10	30 (30,3)	12 (36,4)	
11-15	20 (20,2)	4 (12,1)	
16-20	12 (12,1)	3 (9,1)	
>20	10 (10,1)	4 (12,1)	
<b>Nombre de grossesses à termes (%)</b>			
0	86 (86,9)	27 (81,8)	0,201
1	9 (9,1)	6 (18,2)	
2	4 (4,0)	0 (0,0)	
<b>Contraception (%)</b>			
Pilule œstro-progestative	34 (34,3)	13 (39,4)	0,365
Pilule micro-progestative	12 (12,1)	4 (12,1)	
Implant	5 (5,1)	3 (9,1)	
DIU hormonal	3 (3,0)	2 (6,1)	
DIU au cuivre	15 (15,2)	0 (0,0)	
Grossesse	3 (3,0)	2 (6,1)	
Préservatifs	14 (14,1)	6 (18,2)	
Autre	13 (13,1)	3 (9,1)	
<b>Tabac : Nombre de cigarettes/jour (%)</b>			
0/jour	65 (65,7)	15 (45,5)	0,033
<5/jour	18 (18,2)	6 (18,2)	
Entre 5 et 10 /jour	13 (13,1)	7 (21,2)	
>15/jour	3 (3,0)	5 (15,2)	
<b>ATCD d'infection au/à Chlamydia Trachomatis (%)</b>	12 (12,1)	7 (21,2)	0,316
<b>Antécédent de Condylomes vulvaires (%)</b>	5 (5,1)	1 (3,0)	1,000
<b>ATCD de FCU anormal (%)</b>			
Non	48 (48,5)	17 (51,5)	0,525

Oui cytologie de bas grade (ASC-US, LSIL)	34 (34,3)	13 (39,4)	
Oui cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	17 (17,2)	3 (9,1)	
<b>ATCD de typage HPV (%)</b>			
Non fait	77 (77,8)	26 (78,8)	0,877
HPV non oncogène ou pas d'HPV retrouvé	2 (2,0)	0 (0,0)	
HPV 16 et/ou 18	3 (3,0)	1 (3,0)	
Autre HPV oncogène	17 (17,2)	6 (18,2)	
<b>ATCD de colposcopie avec biopsies (%)</b>			
Non	53 (53,5)	17 (51,5)	0,945
Oui histologie normale ou de bas grade	27 (27,3)	10 (30,3)	
Oui histologie de haut grade	19 (19,2)	6 (18,2)	
<b>ATCD de conisation avec histologie (%)</b>			
Non	87 (87,9)	32 (97,0)	0,304
Oui histologie de bas grade	2 (2,0)	0 (0,0)	
Oui histologie de haut grade	10 (10,1)	1 (3,0)	
<b>FCU justifiant la colposcopie ou réalisé en consultation (%)</b>			
Cytologie normale			0,558
Cytologie de bas grade (ASCUS, LSIL)	4 (4,0)	1 (3,0)	
Cytologie de haut grade (ASC-H, HSIL)	89 (89,9)	22 (66,7)	
Cytologie inflammatoire	5 (5,1)	9 (27,3)	
	1 (1,0)	1 (3,0)	
<b>Typage HPV réalisé lors du FCU justifiant la Colposcopie ou lors de la consultation (%)</b>			
Non fait	49 (49,5)	19 (57,6)	0,558
Absence d'HPV à haut risque	7 (7,1)	0 (0,0)	
HPV 16 et/ou 18	9 (9,1)	4 (12,1)	
Autre HPV oncogène	34 (34,3)	10 (30,3)	
<b>Analyse de la P 16 sur la cytologie (n=34) (%)</b>			
P16+	23 (82,1)	6 (100,0)	0,627
P16 -	5 (17,9)	0 (0,0)	
<b>Zone de jonction visualisée lors de la colposcopie (%)</b>			
ZT1 (zone de jonction vue en totalité)	67 (67,7)	21 (63,6)	0,777
ZT2 (zone de jonction vue en totalité dont une partie est visible dans l'endocol)	24 (24,2)	8 (24,2)	
ZT3 (zone de jonction non vue en totalité)	8 (8,1)	4 (12,1)	
<b>Colposcopie (%)</b>			
Normale	18 (18,2)	0 (0,0)	0,001
TAG 1	65 (65,7)	12 (36,4)	
TAG 2	15 (15,2)	20 (60,6)	
Zone iodonégative vaginale	1 (1,0)	1 (3,0)	
<b>Traitement proposé (%)</b>			
Surveillance	93 (93,9)	22 (66,6)	0,001
Laser	5 (5,1)	1 (3,0)	
Résection/conisation	1 (1,0)	10 (30,3)	
<b>Histologie de la pièce de conisation si résection (n=12) (%)</b>			
Histologie de bas grade			0,712
Histologie de haut grade	1 (100,0)	2 (20,0)	
	0 (0,0)	8 (80,0)	

# Le Serment d'Hippocrate

---

*Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.*

*Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.*

*Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.*

## Résumé

---

**Introduction :** Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé public mondial, et ce malgré le développement de vaccins efficaces, du fait notamment d'une couverture vaccinale insuffisante, où par exemple, en France, elle n'a pas dépassé un tiers de la population cible en 2018. L'objectif principal de notre étude était de montrer que les lésions histologiques liées au papillomavirus, rencontrées chez les jeunes femmes adressées en consultation de colposcopie au CHU de Bordeaux, étaient moins graves chez les femmes vaccinées comparées à celles non vaccinées. **Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle analytique, exposé-non exposé de type cohorte historique, avec recueil prospectif des histologies, monocentrique, au CHU de Bordeaux, du mois de septembre 2018 à la fin du mois de novembre 2019. **Résultats :** Les femmes vaccinées avaient statistiquement moins de lésions histologiques de haut grade, soit 11,4%, contre presque un tiers des femmes non vaccinées (31,8%),  $p=0,019$ . Les femmes vaccinées présentaient **3,5** fois moins de risque de développer une lésion cervicale de haut grade que les femmes non vaccinées (**OR = 0,28, IC à 95% : 0,09-0,84,  $p=0,026$** ), soit une réduction relative du risque de 72%, toutes choses égales par ailleurs. Dans la sous population de femmes avec typage HPV, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patientes vaccinées et non vaccinées dans la répartition des différents types d'HPV ( $p=0,065$ ), ni plus particulièrement dans celle des HPV 16 et 18 (4,8% vs 27,9%,  $p=0,067$ ). **Conclusion :** Les vaccins anti-HPV sont sans conteste efficaces et il est nécessaire d'en augmenter leur couverture afin de pouvoir éliminer le cancer du col de l'utérus.

Study of secondary human papillomavirus lesions according to the vaccination status of patients referred for colposcopy consultation at Bordeaux University Hospital. **Introduction:** Cervical cancer is a global public health problem, despite the development of effective vaccines, notably due to insufficient vaccine coverage, where, for example, in France, it has not exceeded a third of the target population in 2018. The main objective of our study was to show that the HPV histological lesions, encountered in young women referred for colposcopy consultation at Bordeaux University Hospital, were less serious in the vaccinated women compared to those not vaccinated. **Method:** We conducted a monocenter observational analytical study, exposed-unexposed of the historical cohort type, with histological prospective data, at Bordeaux University Hospital, from September 2018 to November 2019. **Results:** Vaccinated women had statistically fewer high-grade histological lesions, 11,4%, compared to almost a third of unvaccinated women (31,8%),  $p=0,019$ . Vaccinated women were 3,5 times less likely to develop high-grade cervical injury than unvaccinated women (**OR = 0,28, 95% CI: 0,09-0,84,  $p=0,026$** ), or a relative risk reduction of 72%, all other things being equal. In the subpopulation of women with HPV typing, there was no statistically significant difference between vaccinated and unvaccinated patients in the distribution of the different types of HPV ( $p=0.065$ ), nor more particularly for HPV 16 and 18 (4,8% vs 27,9%,  $p=0,067$ ). **Conclusion:** HPV vaccines are undoubtedly effective and there is a need to increase their coverage in order to be able to eliminate cervical cancer.

## Discipline

---

Gynécologie Médicale

## Mots-clés

---

Papillomavirus, HPV, vaccination, vaccination anti-HPV, lésions cervicales, histologie.

UFR des Sciences Médicales, 146 rue Léon Saignat 33000 Bordeaux.

---