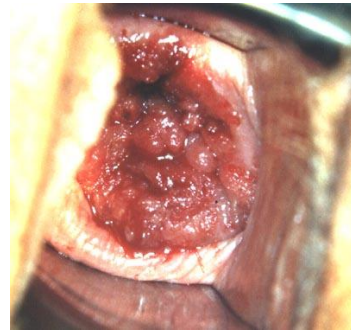


Frottis Cytologique ou Test HPV pour le dépistage des cancers du col utérin

Pr Henri-Jean Philippe
Université Paris Descartes



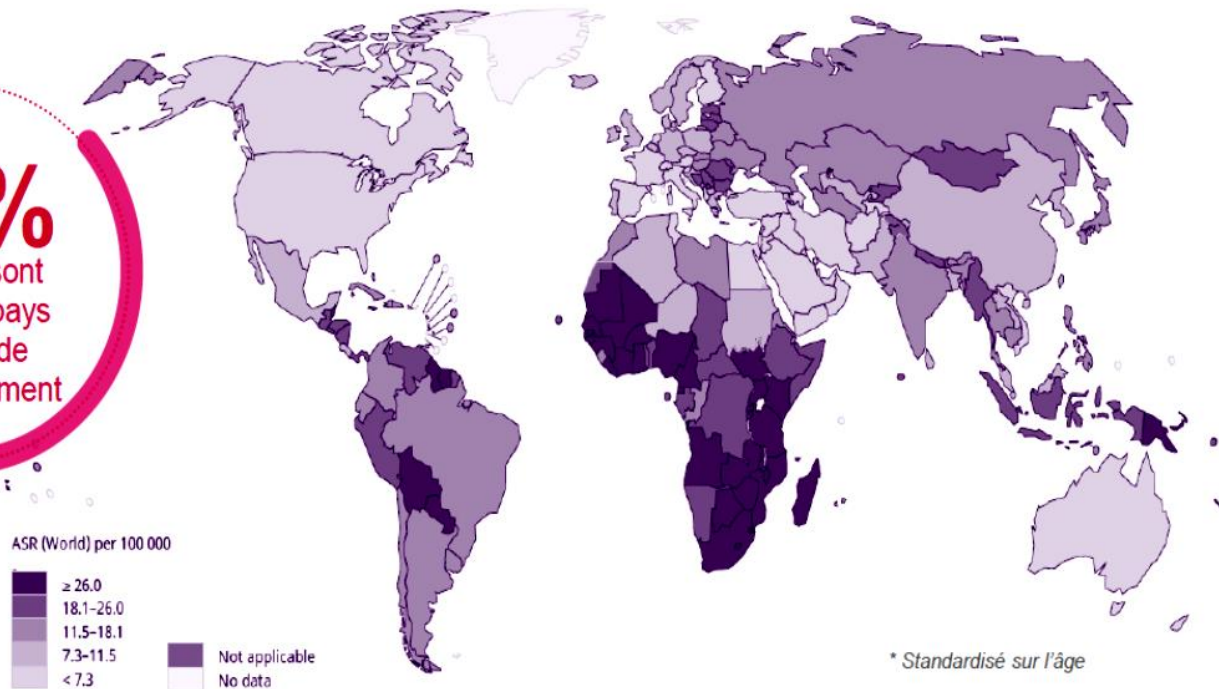
Dr Jacques Marchetta
CHU Angers

*Journée du Groupe Vaccination-Prévention de la SPILF
22 mai 2019*

Cancer du col utérin : 4^{ème} cancer de la femme dans le monde

Taux d'incidence estimé au niveau mondial*

85%
des cas sont
dans les pays
en voie de
développement



Source : GLOBOCAN 2018

Mais, en France ?

- 12^{ème} cancer de la femme
- 3000 nouveaux cas /an
- 10^{ème} cause de mortalité par cancer
- 1100 décès par an

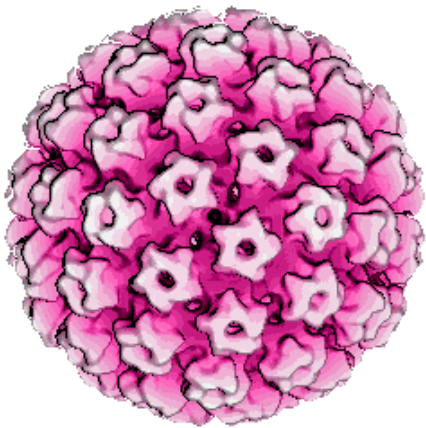
Pour quelles raisons,
1100 décès par an ?

- L'histoire naturelle est connue
- Possibilités de prévention à 3 niveaux

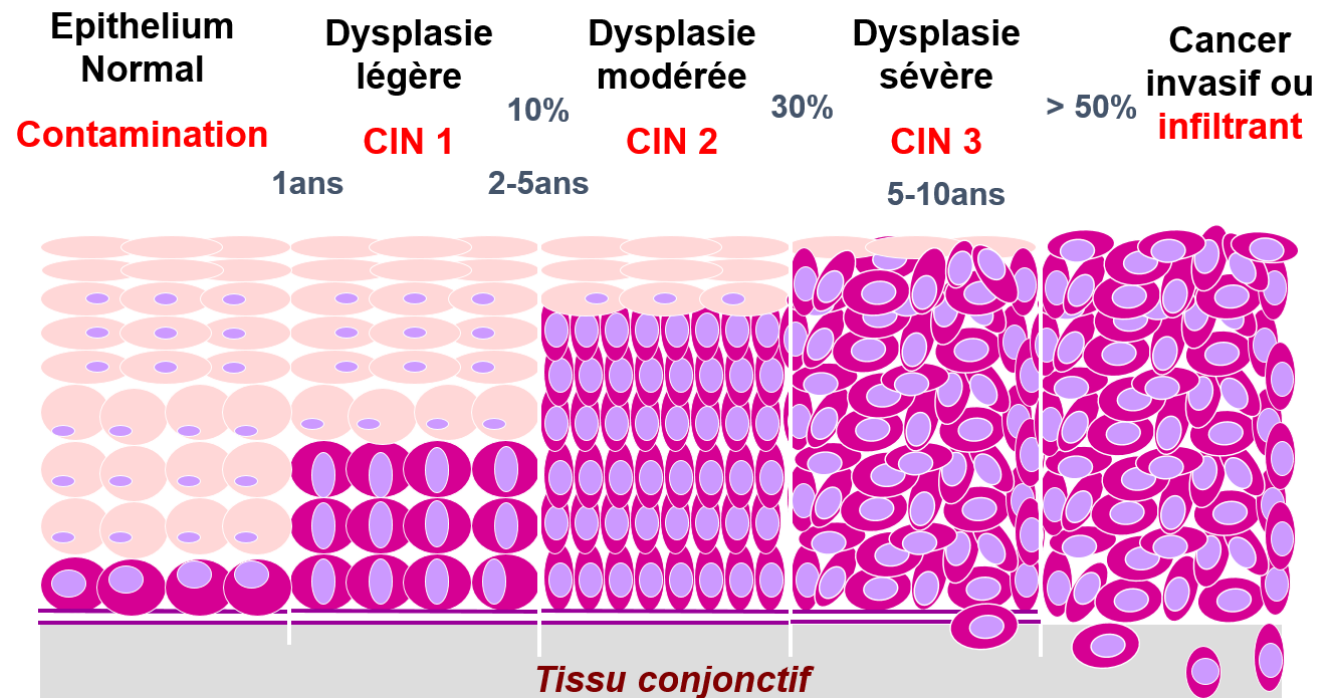
Histoire naturelle connue

l'agent causal : HPV

Entre contamination HPV et cancer : 10-15ans



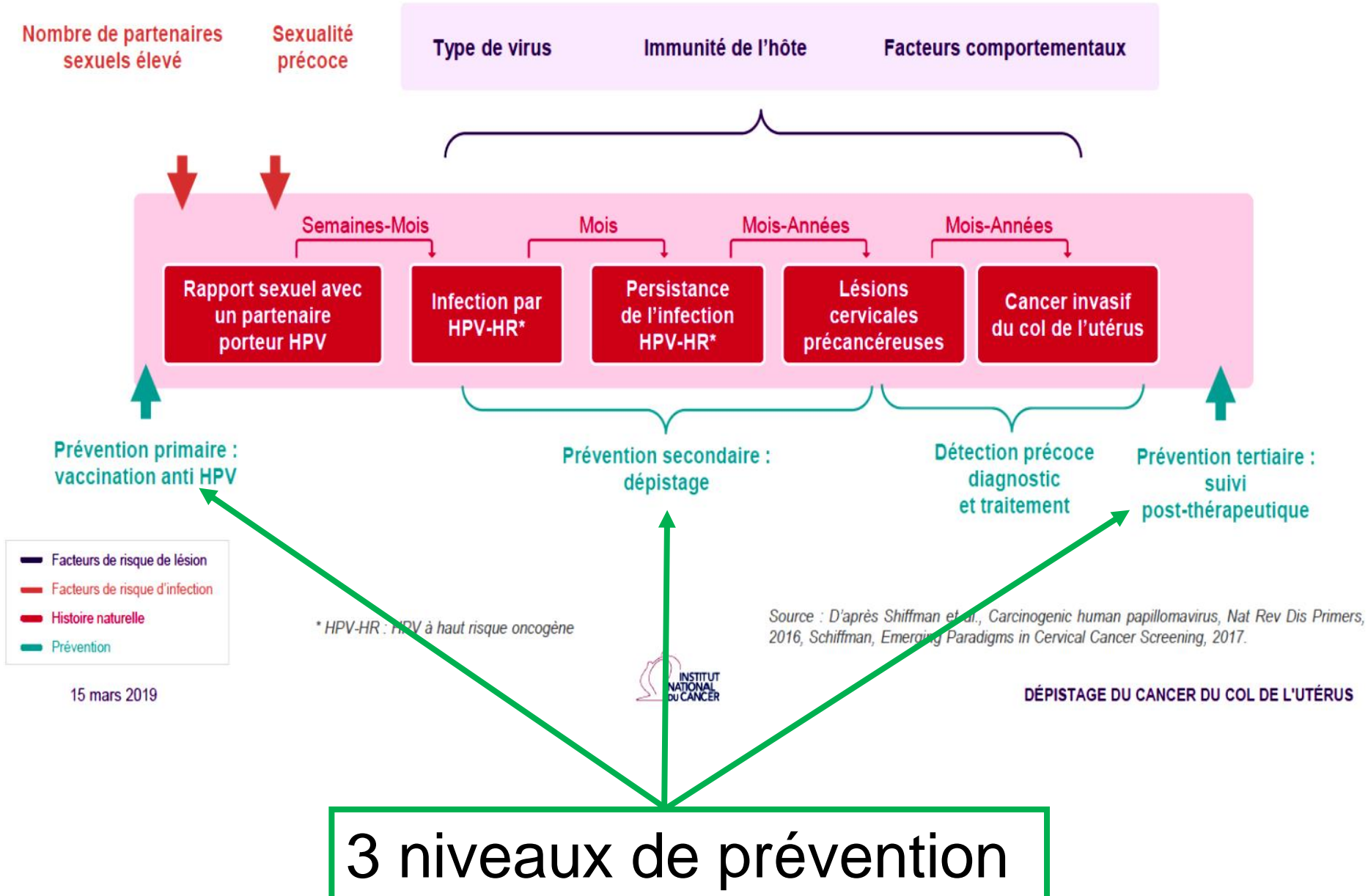
Contamination HPV



Probabilité de transition

Evolution	Risque annuel	Source
Infection HPV (HR) → CIN 1	5,0 %	Moscicki et coll. (2001) (23)
Régression CIN 1	50,0 %	Melnikow et coll. (1998), (21) Nobbenhuis et coll. (2001), (22) Sanders and Taira (2003), (24) Van De Velde et coll. (2007) (25)
CIN 1 → CIN 2/3	12,0 %	Melnikow et coll. (1998), (21) Sanders and Taira (2003), (24) Van De Velde et coll. (2007) (25)
Régression CIN2/3	27,5 %	Melnikow et coll. (1998) (21)
CIN2/3 → CIN 2/3 persistant	12,5 %	Melnikow et coll. (1998) (21)

L'HISTOIRE NATURELLE ET LES FACTEURS FAVORISANTS



Prévention primaire

- **Vaccin anti-HPV**
- *Dr Christine Clavel*

Prévention secondaire

Frottis :

LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES



Un dépistage cytologique
tous les 3 ans de 25 à 65 ans,
après 2 tests normaux à
1 an d'intervalle

Source : État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France, HAS, 2010

Pourquoi remettre en cause le dépistage par frottis ?

Un test de dépistage doit être

1. Sensible ?
2. Spécifique ?
3. Applicable en population ?
4. et,...ayant montré son efficacité ?

Un test de dépistage doit être

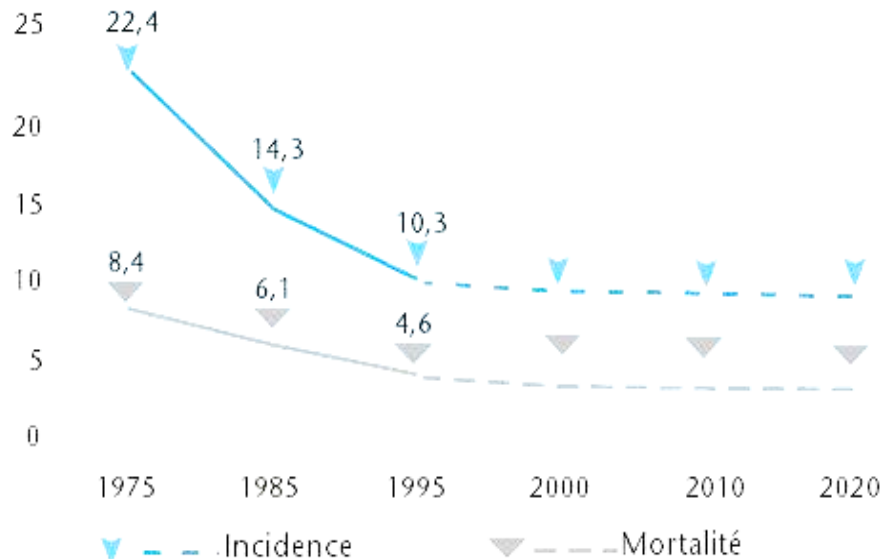
1. Sensible ?
2. Spécifique?
3. Applicable en population ?
4. **et,...ayant montré son efficacité : -70%**



Un test de dépistage doit être

1. Sensible ?
2. Spécifique ?
- 3. Applicable en population : coût, organisation**
4. et,...ayant montré son efficacité :

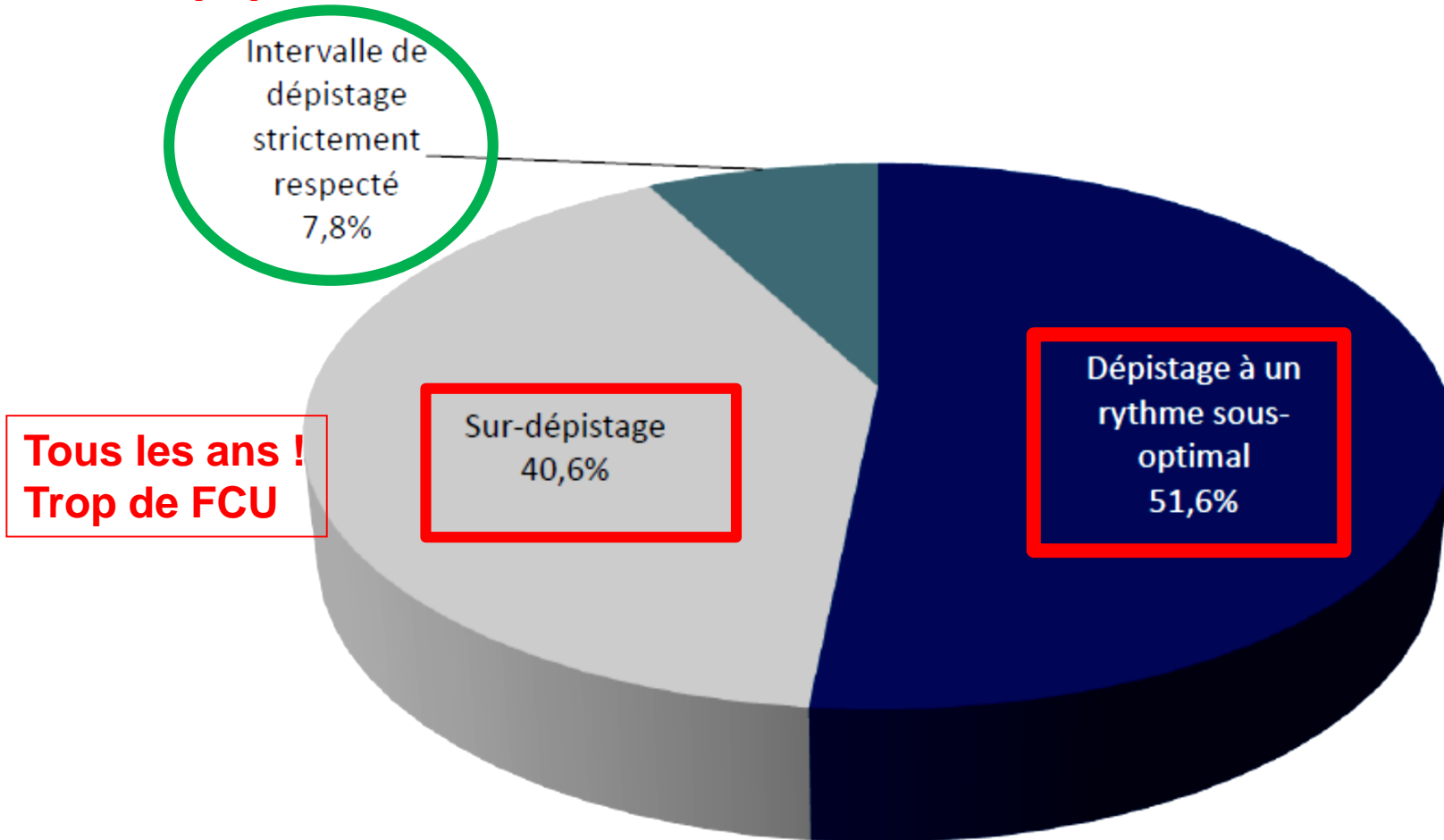
Valeur pour 100 000 femmes



Applicable en population : coût, organisation

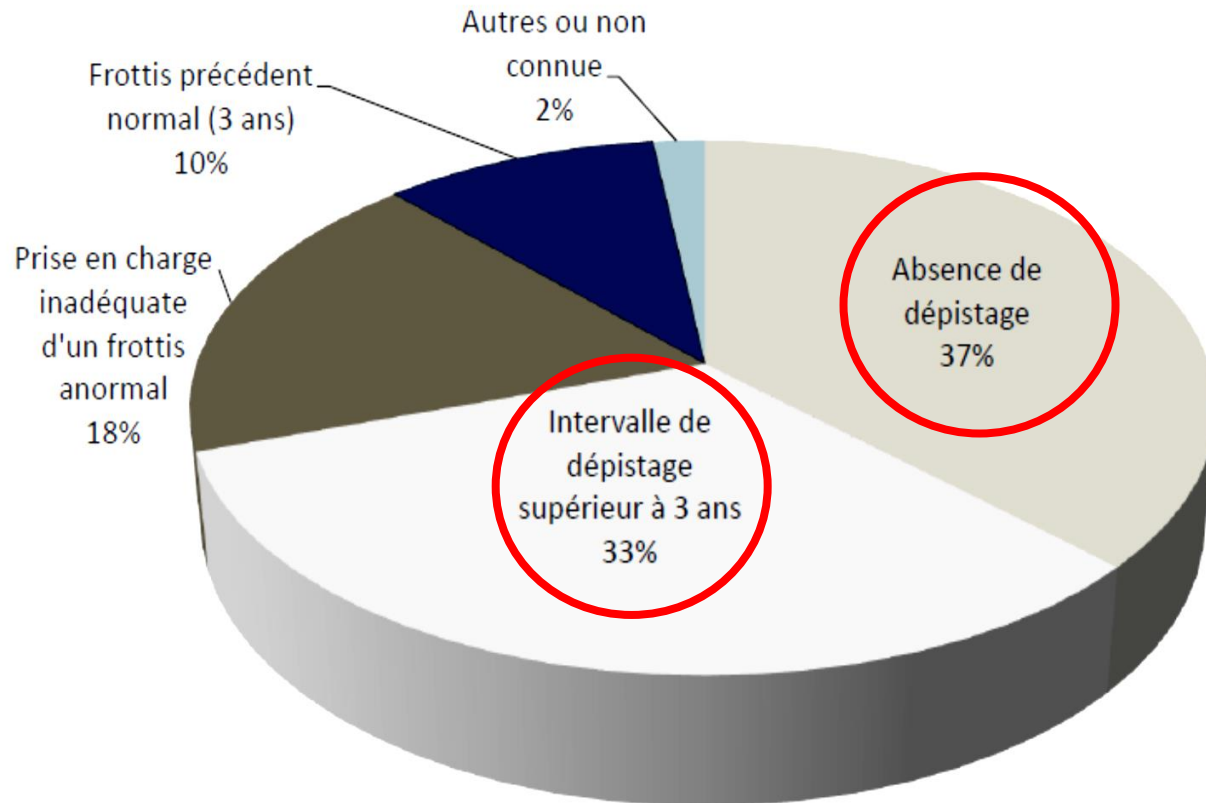
- **Quel coût pour la société ?**
 - La société prend en charge près de **6 millions de FCU par an = exactement** le nombre de FCU pour un dépistage de 100% de la population, tous les 3ans entre 25ans et 65ans
- ***Où est le problème ?***

Mauvaise organisation et mauvaise application des recommandations



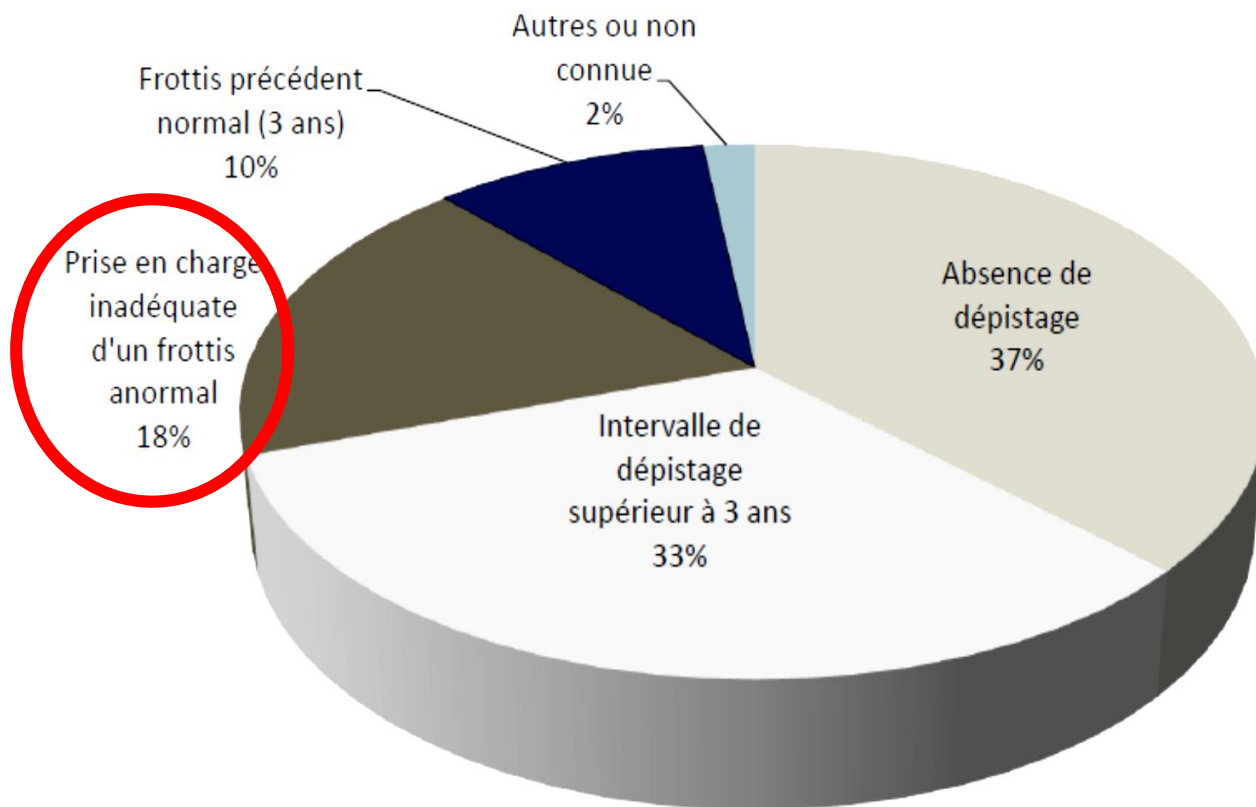
Cancers ↔ Mauvaise organisation 70%

Circonstances d'un diagnostic de cancer du col de l'utérus



Cancers ↔ Mauvaise organisation 88%

Circonstances d'un diagnostic de cancer du col de l'utérus



Donc finalement, restent 12% des situations (300-400 cancers) liés à la performance du test

Trois solutions

1. Vaccin
2. Mieux organiser le dépistage
3. Test plus sensible (pour les 12%)

Si vous deviez choisir

Trois solutions

1. Vaccin ?
2. Mieux organiser le dépistage ?
3. Test plus sensible (pour les 12%) ?

Trois solutions

1. Vaccin

2. Mieux organiser le dépistage

3. Test plus sensible (pour les 12%)

Nous avons du travail !

Un test de dépistage doit être

- 1. Sensible ?**
- 2. Spécifique ?**
3. Applicable en population : coût, organisation !
4. et,...ayant montré son efficacité : OK

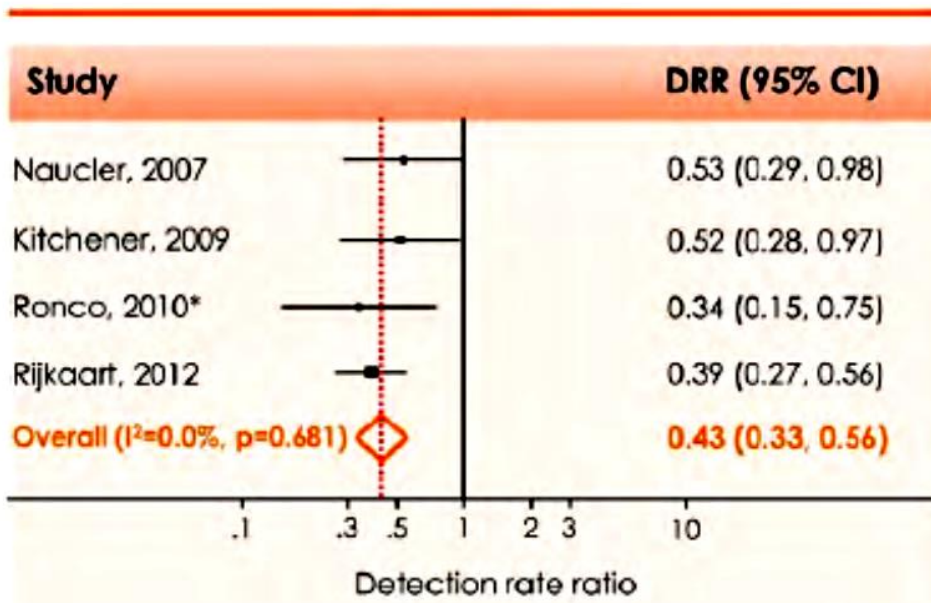
Test HPV : un test plus sensible



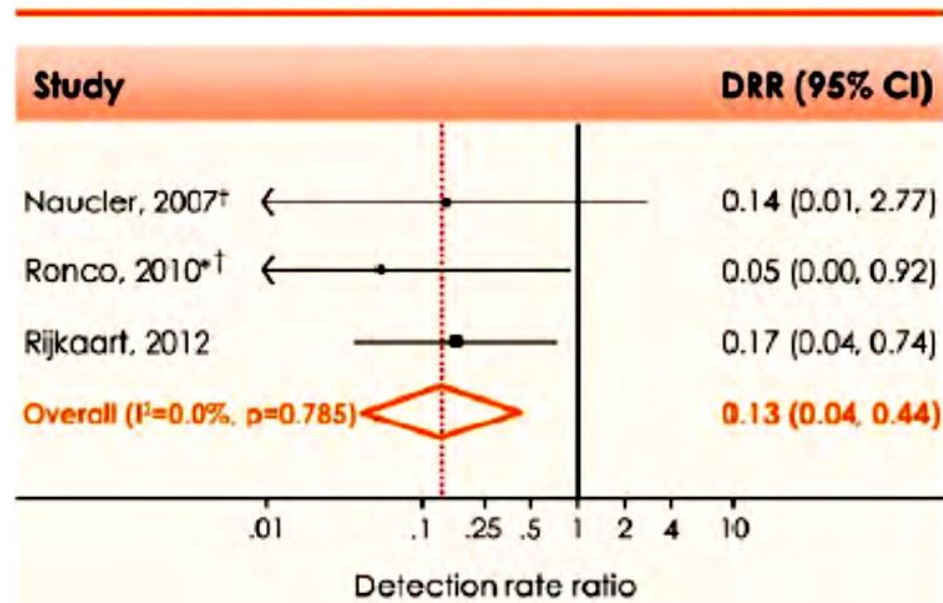
	HPV	FCV	p
Sensibilité	97.1	76.6	0.002
Spécificité	93.3	95.8	<0.0001

Méta-analyse 2012 HPV versus FCU

CIN3+



CERVICAL CANCER



Meilleure sensibilité pour dépister les CIN3 et les cancers du col utérin

Méta-analyse Koliopoulos G Cochrane 2015

Human papillomavirus (HPV) compared to Papanicolaou (Pap) test for detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+) in asymptomatic women

Patient or population: adult asymptomatic women

Settings: outpatient screening programmes

New Test: HPV, HC2 test Cut-off value: 1 pg/mL

Comparison Test: Pap, liquid-based cytology (LBC) test Cut-off value: atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)

Reference Test: a colposcopy exam with or without biopsy as clinically indicated

HPV	138,230 women (25 studies)	Pooled sensitivity (95% CI)	89.9% (88.6 to 91.1%)	Pooled specificity (95% CI)	89.9% (89.7 to 90.0%)
Pap	82,003 women (15 studies)	Pooled sensitivity (95% CI)	72.9% (70.7 to 75%)	Pooled specificity (95% CI)	90.3% (90.1 to 90.5%)

Sensibilité du **test HPV pour CIN2** : **89,9%** versus FCU : **72,9%**

Sensibilité du test HPV versus FCU : **1,52(IC 95%: 1,24-1,86)**

Spécificité **test HPV + = 13,7%** CIN2+ versus **FCU + = 29,2%** CIN2+

Spécificité du test HPV versus FCU : **0,94(IC 95%: 0,92-0,96)**

- Pour 1000 femmes examinées : **20 femmes CIN2+**
 - HPV => 16 et 4 faux négatifs ⇔ **Bonne sensibilité**
 - FCU => 12 et 8 faux négatifs
- Pour 1000 femmes examinées, **980 femmes sans lésions précancéreuses.**
 - **Le test du HPV :**
 - négatif pour 879 femmes
 - **mais positif pour 101 femmes = plus faible spécificité**
 - => Les femmes informées à tort qu'elles présentent une lésion
 - => ex. complémentaire +/- **Conisation**
 - **Le frottis cervico-utérin :**
 - Négatif pour 951 femmes
 - **mais anormal pour 29 femmes**

Deux fois moins de cancers et de CIN3

Deux FCU négatifs = HPV négatif

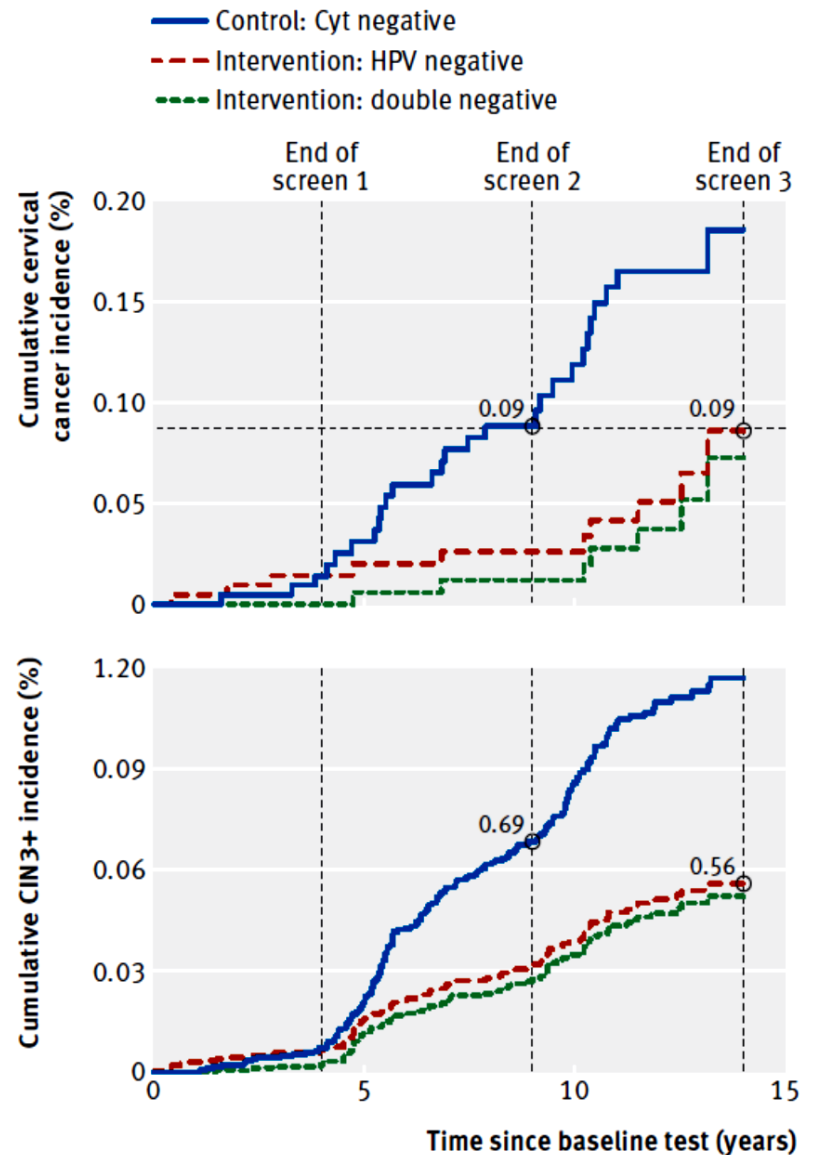
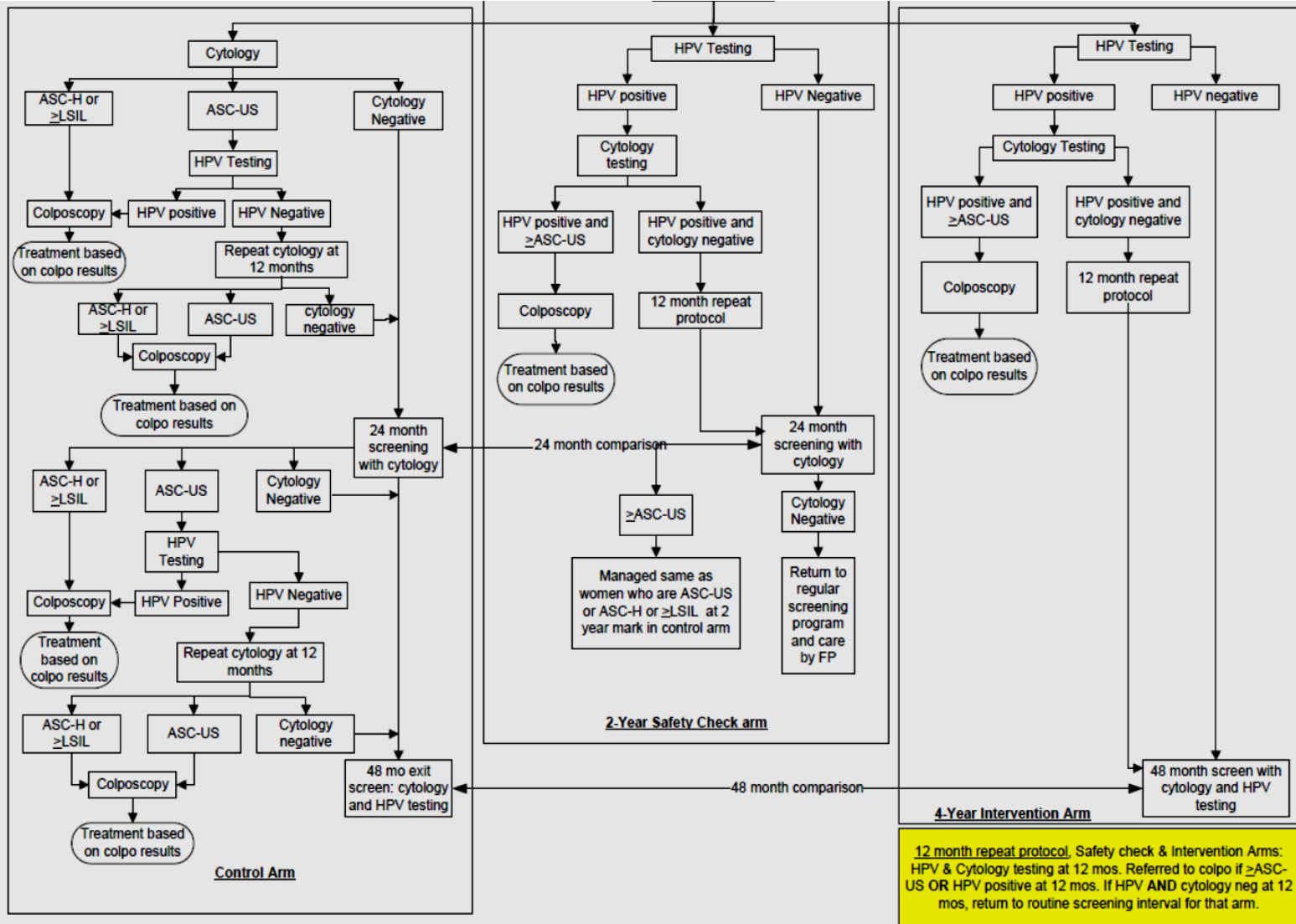


Fig 2 | Cumulative incidence of cervical cancer and CIN3+ per trial group and baseline screening result, after up to three screening rounds. Double negative=women who had negative results for both HPV and cytology testing; Cyt=cytology; HPV=human papillomavirus

GS Olgilvie JAMA 2018 - FOCAL

1909 femmes 25-65ans suivies 4ans



From: Effect of Screening With Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial

JAMA. 2018;320(1):43-52. doi:10.1001/jama.2018.7464

High-grade CIN Rates per 1000 Patients Detected at 48-Month Exit and Cumulatively^a

Age at Baseline, y	48-mo Exit Round							Round 1 and 48-mo Exit Round Combined						
	Intervention (HPV Testing)		Control (LBC) ^b		Absolute Difference (95% CI) (HPV-LBC)	Risk Ratio (95% CI) (HPV vs LBC)	P Value	Intervention (HPV Testing)		Control (LBC)		Absolute Difference (95% CI) (HPV-LBC)	Risk Ratio (95% CI) (HPV vs LBC)	P Value
	No./ Total No.	Incidence / Rate/1000 (95% CI)	No./ Total No.	Incidence / Rate/1000 (95% CI)				No./ Total No.	Incidence / Rate/1000 (95% CI)	No./ Total No.	Incidence / Rate/1000 (95% CI)			
All Participants Attending 48-mo Screening														
CIN3+ primary outcome														
25-29	6/826	7.3 (3.3 to 15.8)	15/828	18.1 (11.0 to 29.7)	-10.85 (-23.22 to -0.06)	0.40 (0.16 to 1.02)	.05	26/826	31.5 (21.6 to 45.7)	29/828	35.0 (24.5 to 49.8)	-3.55 (-21.43 to 14.16)	0.90 (0.53 to 1.51)	.69
≥30	16/8714	1.8 (1.1 to 3.0)	37/8580	4.3 (3.1 to 5.9)	-2.48 (-4.27 to -0.86)	0.43 (0.24 to 0.76)	.003	63/8714	7.2 (5.7 to 9.2)	64/8580	7.5 (5.8 to 9.5)	-0.22 (-2.82 to 2.35)	0.97 (0.69 to 1.37)	.86
All	22/9540	2.3 (1.5 to 3.5)	52/9408	5.5 (4.2 to 7.2)	-3.22 (-5.12 to -1.48)	0.42 (0.25 to 0.69)	<.001	89/9540	9.3 (7.6 to 11.5)	93/9408	9.8 (8.1 to 12.1)	-0.55 (-3.37 to 2.24)	0.94 (0.71 to 1.26)	.69
CIN2+ secondary outcome														
25-29	14/826	16.9 (10.1 to 28.2)	27/828	32.6 (22.5 to 47.0)	-15.66 (-31.78 to -0.70)	0.52 (0.27 to 0.98)	.04	59/826	71.4 (55.8 to 91.0)	53/828	64.0 (49.3 to 82.8)	7.42 (-17.02 to 32.03)	1.11 (0.78 to 1.60)	.54
≥30	34/8714	3.9 (2.8 to 5.4)	73/8580	8.5 (6.8 to 10.7)	-4.61 (-7.07 to -2.31)	0.46 (0.31 to 0.69)	<.001	136/8714	15.6 (13.2 to 18.4)	137/8580	16.0 (13.5 to 18.8)	-0.36 (-4.11 to 3.37)	0.98 (0.77 to 1.24)	.85
All	48/9540	5.0 (3.8 to 6.7)	100/9408	10.6 (8.7 to 12.9)	-5.60 (-8.21 to -3.13)	0.47 (0.34 to 0.67)	<.001	195/9540	20.4 (17.8 to 23.5)	190/9408	20.2 (17.5 to 23.2)	0.24 (-3.79 to 4.28)	1.01 (0.83 to 1.23)	.90
Baseline Screening Result Negative (Cytology or HPV Negative)														
CIN3+ primary outcome														
25-29	4/635	6.3 (2.5 to 16.1)	15/758	19.8 (12.0 to 32.4)	-13.49 (-26.89 to -1.46)	0.32 (0.11 to 0.95)	.03							
≥30	8/8134	1.0 (0.5 to 1.9)	34/8316	4.1 (2.9 to 5.7)	-3.10 (-4.82 to -1.65)	0.24 (0.11 to 0.52)	<.001							
All	12/8769	1.4 (0.8 to 2.4)	49/9074	5.4 (4.1 to 7.1)	-4.03 (-5.88 to -2.41)	0.25 (0.13 to 0.48)	<.001							
CIN2+ Secondary Outcome														
25-29	10/635	15.7 (8.6 to 28.7)	25/758	33.0 (22.4 to 48.2)	-17.23 (-34.33 to -0.79)	0.48 (0.23 to 0.99)	.04							
≥30	22/8134	2.7 (1.8 to 4.1)	66/8316	7.9 (6.2 to 10.1)	-5.23 (-7.59 to -3.07)	0.34 (0.21 to 0.55)	<.001							
All	32/8769	3.6 (2.6 to 5.1)	91/9074	10.0 (8.2 to 12.3)	-6.38 (-8.91 to -4.02)	0.36 (0.24 to 0.54)	<.001							

Abbreviations: CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus; LBC, liquid-based cytology.

^b Exit results at 48 months for the control group include disease detected at the 24-month screening.

^a Multiple imputations were conducted and confirmed the observed difference of CIN2+ rates between the HPV and LBC-tested groups persist with similar scale as calculated from initial unimputed data presented in this table (eTable 2 in Supplement 2).

Résultats à 48 mois

- **1ère étape** : HPV plus sensible
 - risk ratio for CIN3+ HPV/FCU : **1.61** (95% CI, 1.09 to 2.37)
- **À 48 mois** :
 - Groupe HPV : CIN3+ : **2.3/1000** (95% CI, 1.5-3.5)
 - Groupe Frottis : CIN3+ : **5.5/1000** (95% CI, 4.2-7.2)
 - ⇒ **RR CIN3+ HPV/FCU** : **0.42** (95% CI, 0.25-0.69).

Signification :

- ✓ HPV permet de dépister des formes plus précoces et en plus grand nombre
- ✓ FCU permet de dépister des formes plus sévères mais en moins grand nombre

Mais,

Le Revers

de la Médaille



Test HPV +

1. Impression de « souillure »

IST => Climat de « suspicion » ...



Perturbation de la sexualité :

Mc Caffery – en 2004 – 421 femmes

Cyto + et HPV - = 2 %

Cyto + et HPV + = 30 %



Test HPV +

2. HPV à haut risque oncogène

Peur du cancer



Contrôles ...Morbidité



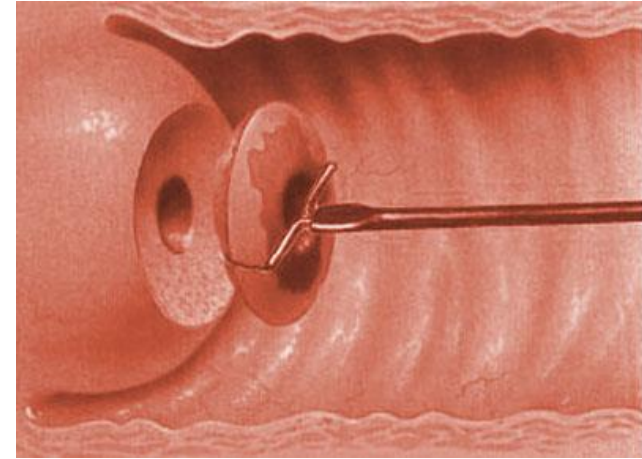
Test HPV +

3. Risque de conisation pour CIN....



Risque accouchement prématuré

- < 10 mm : RR 1,54
- Entre 10 et 15 : RR 1,93
- Entre 15 et 20 : RR 2,77
- > 20 : RR 4,91



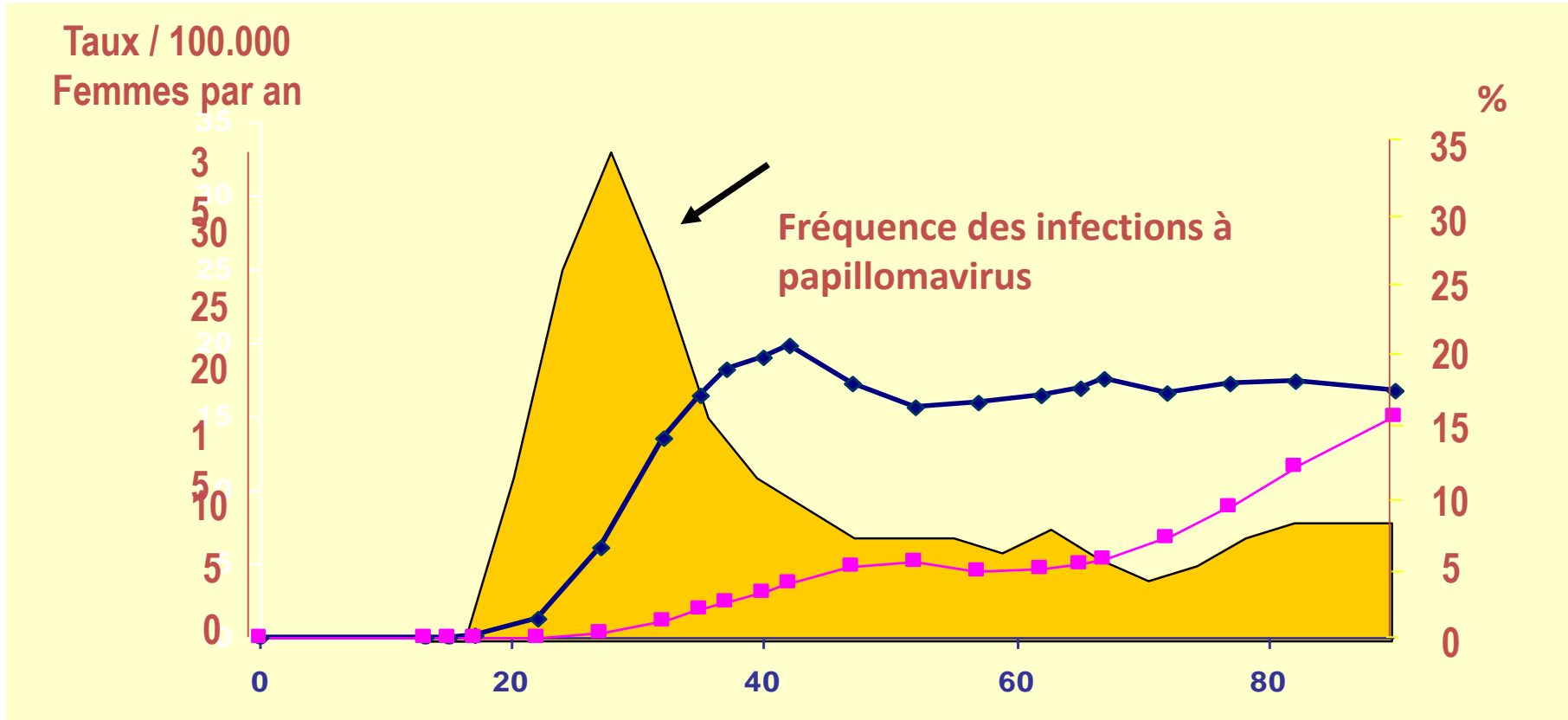
Comment améliorer la spécificité ?

Paramètre influençant la spécificité du test HPV

1. Âge
2. Type d'HPV
3. Persistance
4. ...

1. L'âge :

Les papillomavirus génitaux infectent les jeunes *et tuent les adultes*



Cancer du col de l'utérus en France : ◆ Incidence ■ Mortalité

Source INVS 2003

Restons jeunes !!

On « attrape » plus d'HPV (c'est normal !!) :
Kjaer : **portage HPV = 17 % chez les 22 – 32 ans**
3,6 % chez les 40 – 50 ans

Mais on « s'en débarrasse » + facilement :
Régression de 62 % en 8 mois (Ho - N Engl J Med 1998)

plus jeune, plus fréquent , plus régressif

2. Génomotypage HPV

Type d'HPV et potentiel évolutif des lésions

3 groupes d'HPV

Groupe 1

HPV HR 16, 18, 31, 33,
35, 45, 52 et 58

Groupe 2

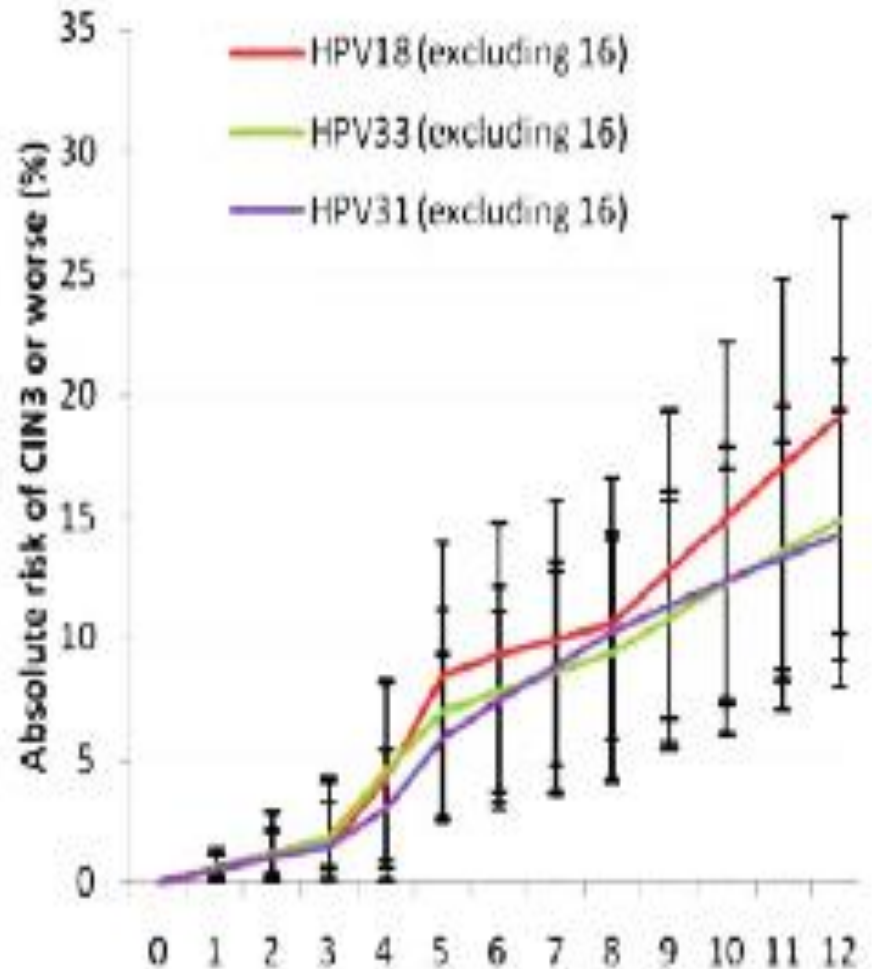
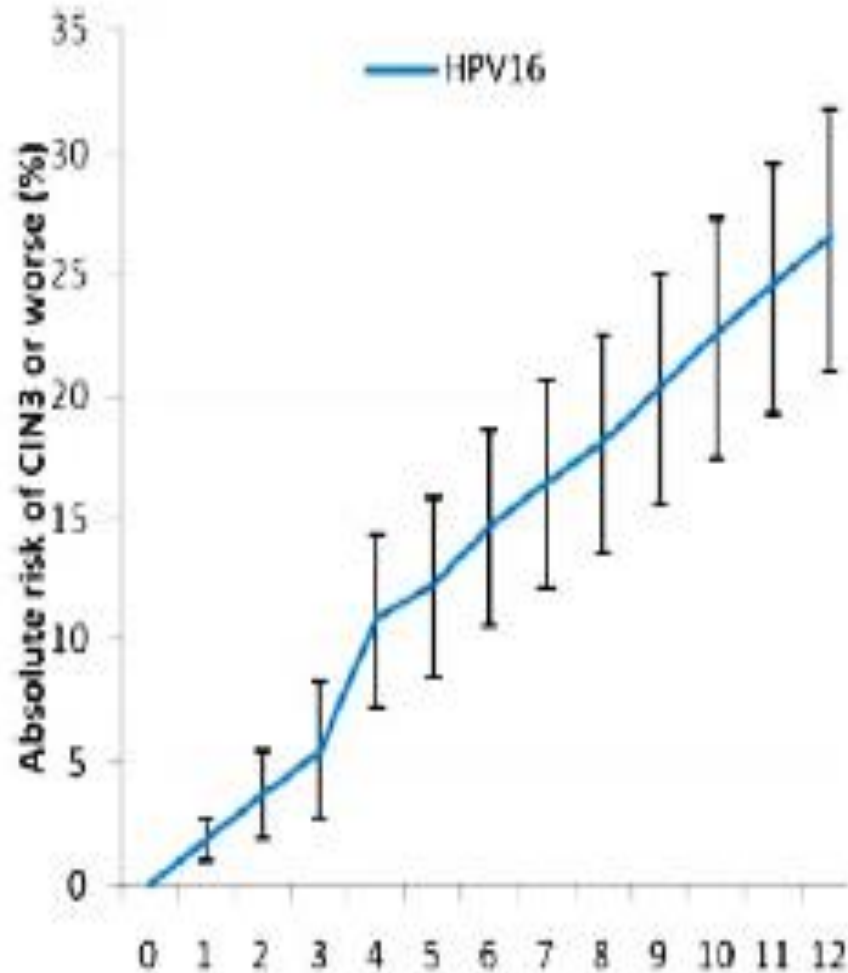
HPV HR 39, 51, 56, 59
et 68

Groupe 3

HPV BR

Groupe d'HPV	Probabilité de progression sur 5 ans (%) <i>* femmes < 30 ans</i>	Probabilité de régression sur 2 ans (%)
Groupe 1	20,5 % (*16,9%)	51,6 %
Groupe 2	6% (*0)	68,7 %
Groupe 3 ou HPV -	1,7% (*0)	77,4 %

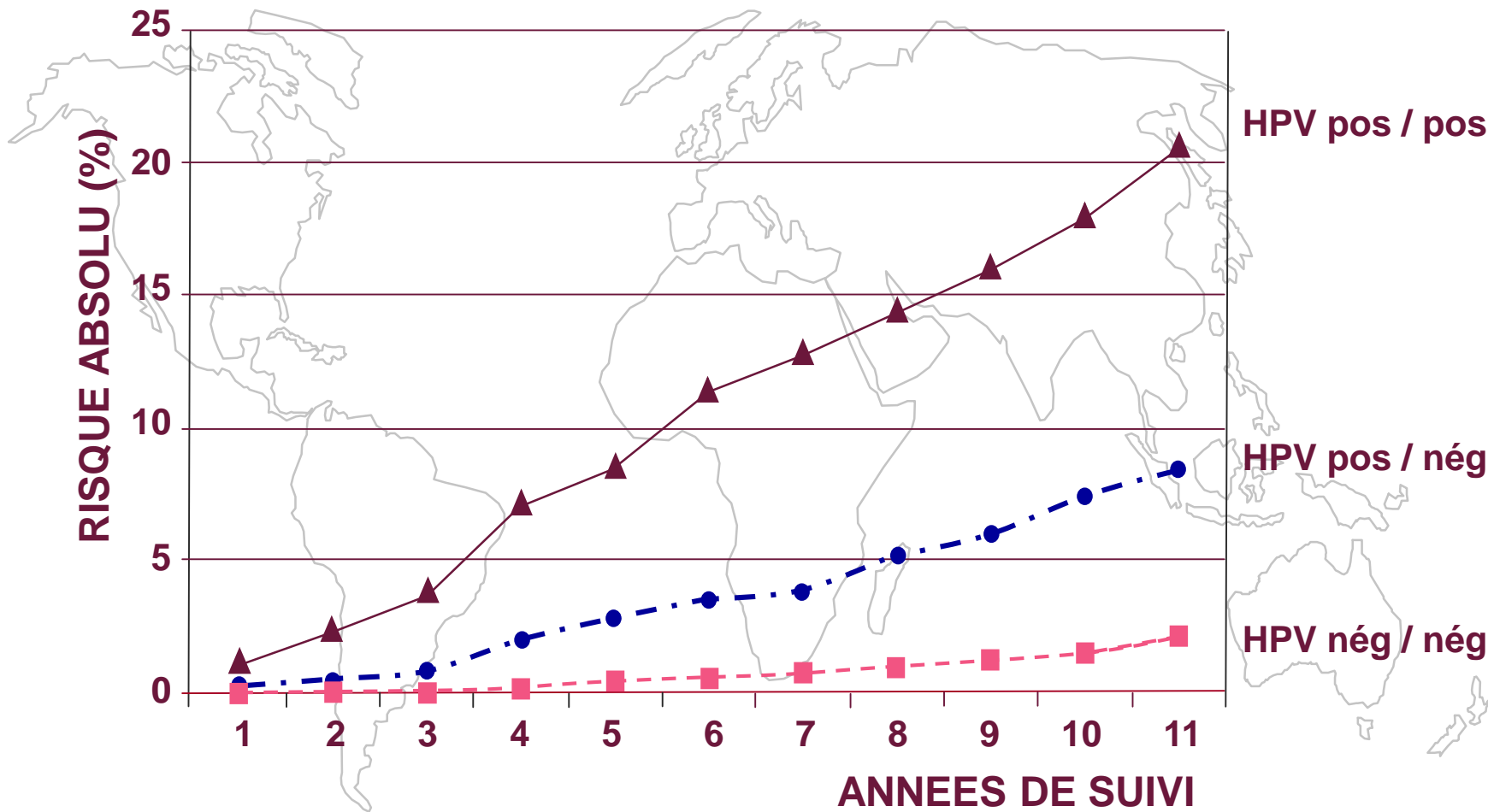
Génotypage et CIN



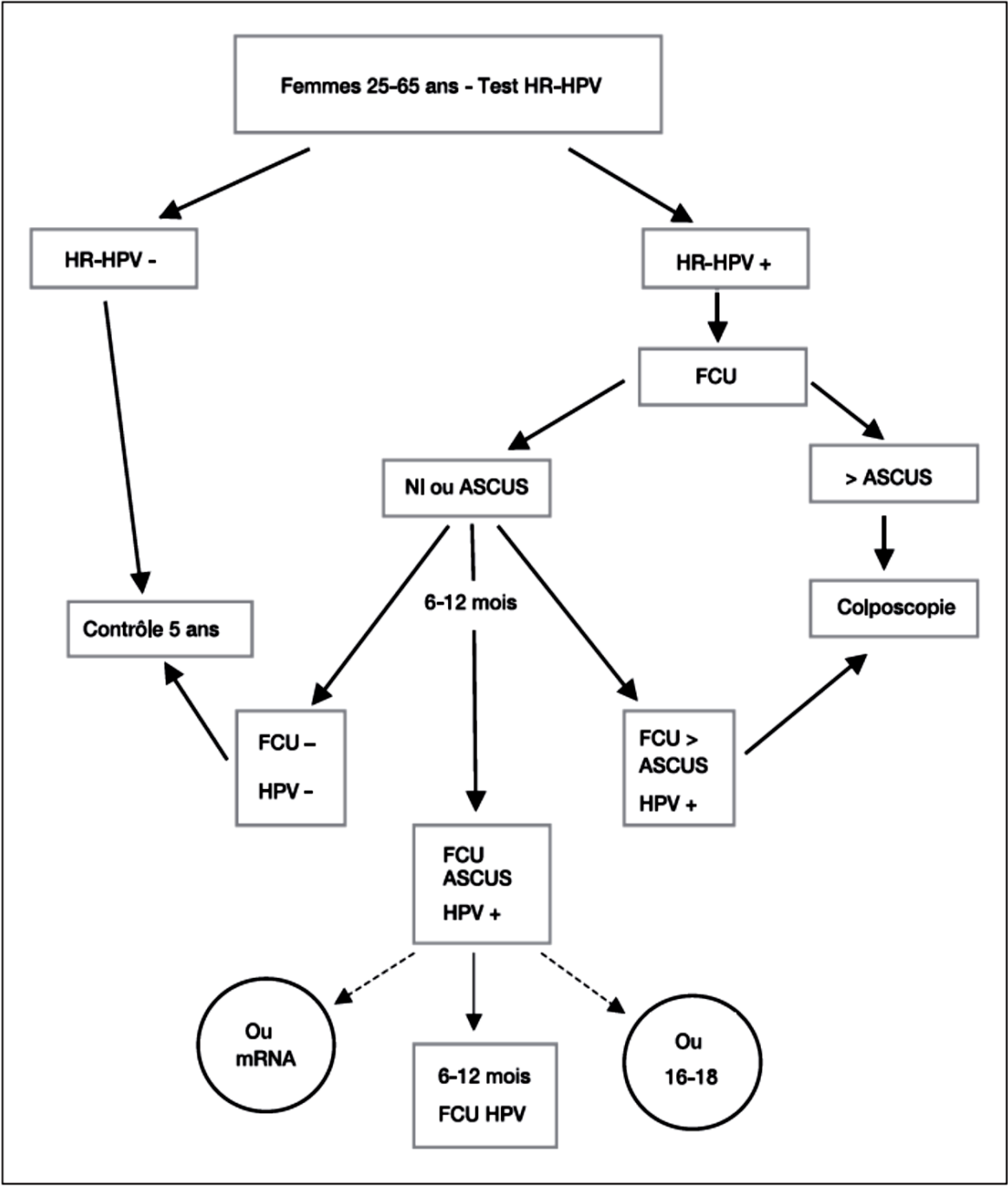
Etude de cohorte 7,482 suivi 12ans

3. Persistance du portage HPV

10.750 FEMMES (20-30 ans)
à cytologie normale à l'inclusion
avec 2 tests HPV-HR



Que faire en cas de test HPV +?



Femmes 25-65 ans - Test HR-HPV

HR-HPV -

HR-HPV +

FCU

NI ou ASCUS

> ASCUS

Contrôle 5 ans

6-12 mois

Colposcopie

FCU -
HPV -

FCU >
ASCUS
HPV +

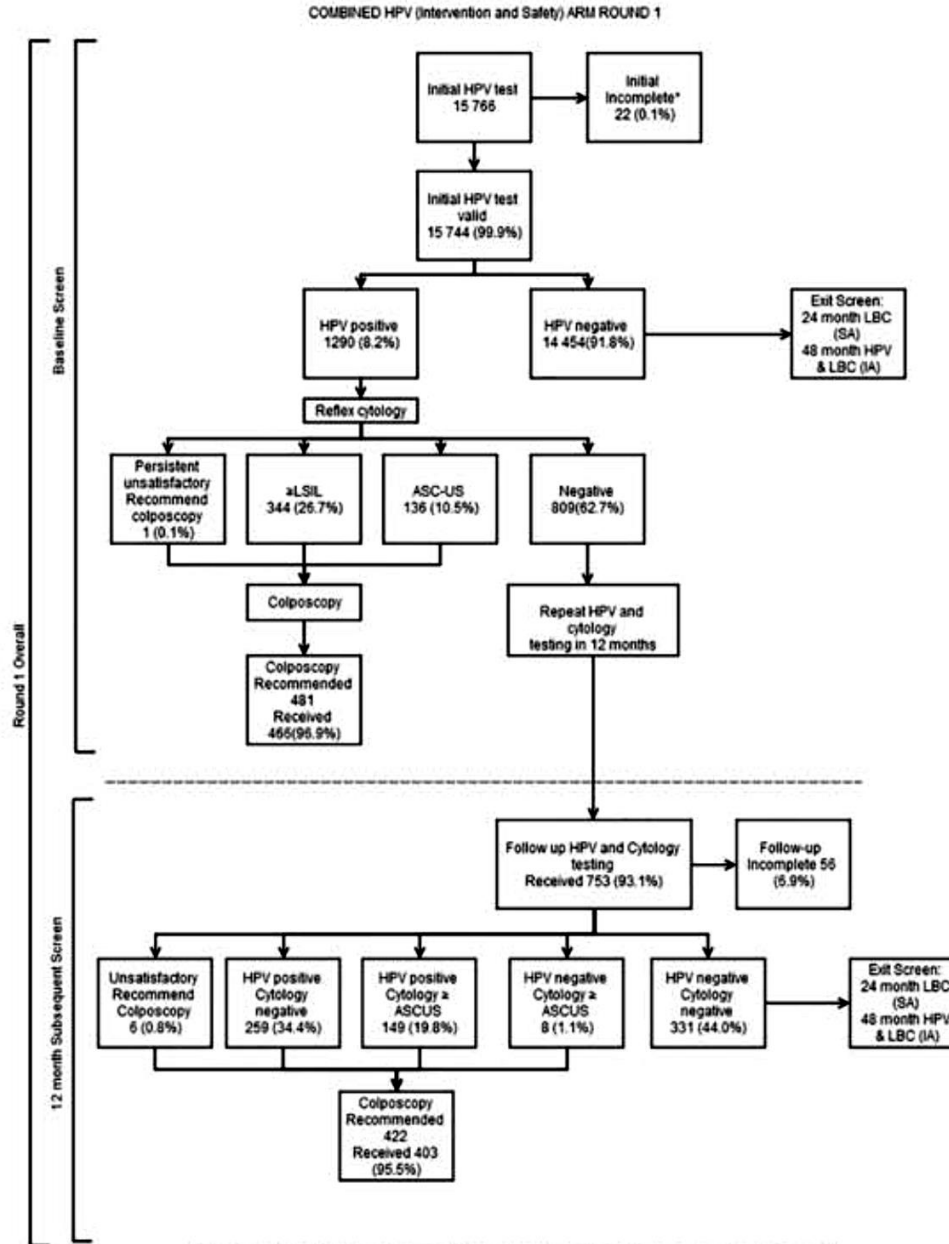
FCU
ASCUS
HPV +

Ou
mRNA

6-12 mois
FCU HPV

Ou
16-18

GS Olgilvie JAMA 2018 - FOCAL



*Initial incomplete refers to samples unsatisfactory for testing, with no subsequent valid sample received

GS Olgilvie JAMA 2018 - FOCAL

test HPV positif : 8,2%

=> Cytologie : 37,3% d'anomalies (*>50%si >35ans*)

=> Colposcopie +/- Biopsie = 61% d'anomalies CIN2+

GS Olgilvie JAMA 2018 - FOCAL

- Test HPV augmente la sensibilité de dépister des CIN 3+ de 30%
- Test HPV dépiste plus précocement des CIN3+ que les frottis
- La valeur prédictive négative est 4 fois supérieure au frottis à 5ans
- Dépistage par HPV => Diminution de l'incidence des cancers

Recommandations européennes 2015



- **Suitability of HPV primary testing for use in cervical cancer screening programmes**

Primary testing for oncogenic HPV can be used in an organized, population-based programme

- **Avoidance of co-testing (HPV and cytology primary testing) at any given age**

Only one primary test (either cytology or testing for HPV) should be used at any given age

- **Age at which to start HPV primary testing in cervical cancer screening programmes**

Routine HPV primary screening can begin at age 35 years or above

Routine HPV primary screening should not begin under age 30 years

The available evidence is insufficient to recommend for or against beginning routine HPV primary screening in the age range 30 - 34 years

- **Age at which to stop HPV primary testing in cervical cancer screening programmes**

HPV primary screening could stop at the upper age limit recommended for cytology primary screening (60 or 65 years), provided a woman has had a recent negative test

- **Cervical screening using cytology primary testing outside the age range of HPV primary testing**

Cervical screening based on cytology primary testing conducted outside the age range of HPV primary testing should follow the guidance provided for cytology-based screening

- **Screening interval after a negative HPV primary test**

The screening interval for women with a negative HPV primary test result should be at least 5 years and may be extended up to 10 years depending on the age and screening history

- **Management of women without an adequate HPV primary test result**

Some women attending cervical cancer screening may prefer not to be tested for HPV. If a woman declines HPV primary testing, cytology can be performed.

Non-attenders and women with a technically inadequate HPV test result should be invited to have a new sample taken; alternatively cytology testing without additional sample taking may be performed if technically feasible and preferred by the woman

En quelques mots

- **Test HPV efficace, >35ans, <60-65ans, /5-10ans**
- **Possibilité de FCU si Test HPV non souhaité ou non disponible**

Conclusion INCA 2016

*L'INCA préconise que le programme national de dépistage organisé (DO) du Cancer du col utérin se mette en place en créant les conditions du passage à terme au **test HPV de dépistage**...*

2016 Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus INCA Simulation

Scénario	CIN 2/3	Diag. CIN 2/3	Cancer	Décès par cancer
Participation spontanée (PS) uniquement	278	89	34	13
PS rationalisée (3 ans)	0,0%	0,6%	0,9%	1,1%
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	13,4%	-7,3%	-7,3%
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	9,1%	-10,4%	-10,8%
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	19,4%	-14,2%	-13,5%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	0,0%	20,7%	-15,3%	-15,2%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	0,0%	20,7%	-15,3%	-15,2%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	0,0%	24,5%	-16,6%	-15,9%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	0,1%	25,7%	-18,9%	-22,5%
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	0,1%	39,1%	-21,1%	-22,4%
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	0,1%	2,6%	-8,0%	-13,6%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	0,2%	33,8%	-22,9%	-25,8%
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	0,1%	37,8%	-24,3%	-24,4%

* Référence, incidence cumulée pour 10 000 femmes représentatives de la population française sur la vie entière

Réduction de 22,5% des décès par cancer du col utérin

Chez les femmes >30ans

Table 118 Impact sur l'incidence des lésions du col [Sous-groupe des femmes de 30 ans, HPV à partir de 30 ans]

Scénario	CIN 2/3	Diag. CIN 2/3	Cancer	Décès par cancer
Participation spontanée (PS) uniquement	492	176	44	14
PS rationalisée (3 ans)	0,0%	-0,8%	0,4%	0,3%
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	-0,1%	11,8%	-10,0%	-9,7%
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	0,1%	7,5%	-14,3%	-16,8%
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	0,0%	19,7%	-24,5%	-25,9%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	0,0%	21,1%	-26,8%	-28,8%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	0,0%	21,1%	-26,8%	-28,8%
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	0,0%	25,1%	-28,1%	-29,2%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	0,1%	25,6%	-28,4%	-31,9%
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	0,1%	39,5%	-32,8%	-35,1%
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	0,1%	5,9%	-13,5%	-19,3%
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	0,2%	33,5%	-34,8%	-36,9%
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	0,1%	38,7%	-37,2%	-38,6%

Réduction de 29,2% des décès par cancer du col utérin

Réduction des dépenses de santé

Table 113 Évolution des dépenses de santé par poste en moyenne pour 10 000 femmes par rapport à la situation actuelle sur l'horizon temporel considéré (milliers d'euros) [Utilité de base égale à un pour l'ensemble des femmes]

Scénario	Invitations	Dépistage	Prise en charge	Total
Participation spontanée (PS) uniquement	0	2942	309	3250
PS rationalisée (3 ans)	0,0	-60,6	0,9	-59,7
PS + Invitation/Relance (IR) des CMUc uniquement; Frottis / 3 ans (frottis)	91,2	54,7	-18,1	127,8
IR de l'ensemble des femmes; Frottis / 3 ans (frottis)	501,8	-256,8	-34,5	210,5
PS + IR des non-participantes (NP); Frottis / 3 ans (frottis)	195,7	133,2	-39,2	289,7
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement vaginal	251,7	133,4	-43,9	341,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (frottis) avec R par autoprélèvement urinaire	251,7	133,4	-43,9	341,2
PS + IR des NP; Frottis / 3 ans (p16/Ki67)	195,7	184,6	-45,7	334,6
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (frottis)	151,2	-297,9	-72,4	-219,1
PS + IR des NP; HPV / 3 ans (frottis)	151,6	998,7	-73,1	1077,3
PS + IR des NP; HPV / 10 ans (frottis)	149,4	-1442,0	-47,8	-
PS + IR des NP; HPV / 5 ans (p16/Ki67)	151,0	15,7	-81,2	85,5
PS + IR des NP; p16/Ki67 / 3 ans (p16/Ki67)	195,7	2333,0	-68,7	2460,0

* Coût cumulé sur l'horizon temporel pour 10 000 femmes éligible au dépistage (milliers d'euros) ; Référence

Réduction de dépenses de 219 K€

Conclusions



?

- **Données probantes test HPV**
- **Conditions validées : 35-65ans /5ans**
- **Petits détails :**
 - Morbidité des tests diagnostics
 - Coût des tests successifs
 - Organisation dont rappel : 5ans !
 - ...

Formation, Information, Education

Le plus important ?

A report on the status of vaccination in Europe

Shazia Sheikh, Eliana Biundo, Soizic Courcier , Oliver Damm, [Odile Launay](#), Edith Maes, Camelia Marcos, Sam Matthews, Catherina Meijer, Andrea Poscia, Maarten Postma, Omer Saka , Thomas Szucs , Norman Begg

Vaccine 36 (2018) 4979–4992

	HPV (adolescents)	
	Age (years)	National VCR (%)
Austria [145,146]		NR
Belgium [145,147,148]	12–13	55.5
Bulgaria [99,149]	12–13	14.1
Croatia [101,150]		NR
Finland [102,151,152]	11	68.8
France [153–155]	15–16	19.1
Germany [111,112,156]	15–17	42.5
Greece [115,157]	11–18	27.0
Italy [116,158–161]	16	70.1
Netherlands [118,162]	14	53.0
Poland [120,163]	≤20	23.0
Romania [18,144,164,165]		NA
Spain [166]	11–14	79.0
Sweden [128,167,168]	10–12	80.0
Switzerland [75,131]	11–14	51.0
UK [137,138,169]	12–13	85.9

Vaccin!

Aucun conflit d'intérêt
et merci pour votre invitation