

Outlook

Dans ce numéro

- Cancer du col et virus du papillome humain (HPV)
- Nécessité de meilleures méthodes de prévention
- Mise à jour sur le dépistage du cancer du col
- Vaccins actuels et à venir
- Disponibilité des vaccins pour ceux en ayant le plus besoin

Prévention du cancer du col de l'utérus : des possibilités jamais vues pour une meilleure santé de la femme

Dans le monde entier, le cancer du col est le second cancer par ordre d'importance chez les femmes. C'est la principale cause de décès imputables au cancer chez les femmes dans les pays en développement (encadré 1). Le cancer du col frappe très inégalement mais l'on peut heureusement espérer de nouvelles technologies et approches pour la prévention et le traitement de cette maladie.

Les inégalités

L'incidence et le taux de mortalité du cancer du col ont nettement reculé dans les pays industrialisés ces quarante dernières années. Par contre, dans les pays en développement, cette maladie continue à représenter un très grave problème. D'ailleurs, même dans les pays industrialisés, certaines femmes ne reçoivent pas encore les soins dont elles ont besoin. Aussi existe-t-il une grande inégalité entre les femmes riches et celles plus pauvres. En effet, si elles reçoivent les soins de santé indiqués, les femmes aisées dans les pays

plus pauvres sont susceptibles d'être mieux traitées que les femmes pauvres dans les pays plus riches.

La seconde inégalité se situe au niveau du sexe : le cancer du col est une maladie féminine et, dans bien des pays, les femmes ne disposent ni des mêmes informations ni du même accès aux soins de santé que les hommes.

Les possibilités

Nous disposons à présent d'un vaccin contre le cancer du col. Ce vaccin peut être conjugué à un meilleur dépistage cervical afin d'arriver à une réduction sensible du cancer du col, maladie qui afflige les familles et détruit la vie de femmes dans leurs meilleures années. Le coût du cancer du col est également élevé pour les communautés, les femmes ainsi que leur famille. Et pourtant, cette situation peut être améliorée. La couverture universelle des adolescentes avant le risque de contact avec le virus du papillome humain (HPV) permettra d'utiliser pleinement le potentiel du vaccin contre le HPV. Certes, il ne sera pas toujours facile d'atteindre ces filles – dont un grand nombre ne sont pas vues régulièrement par des prestataires de santé. Pourtant, une fois que des systèmes efficaces seront en place, ils serviront à dispenser un grand nombre d'interventions sanitaires complémentaires nécessaires pour des enfants plus âgés et de jeunes adolescents.

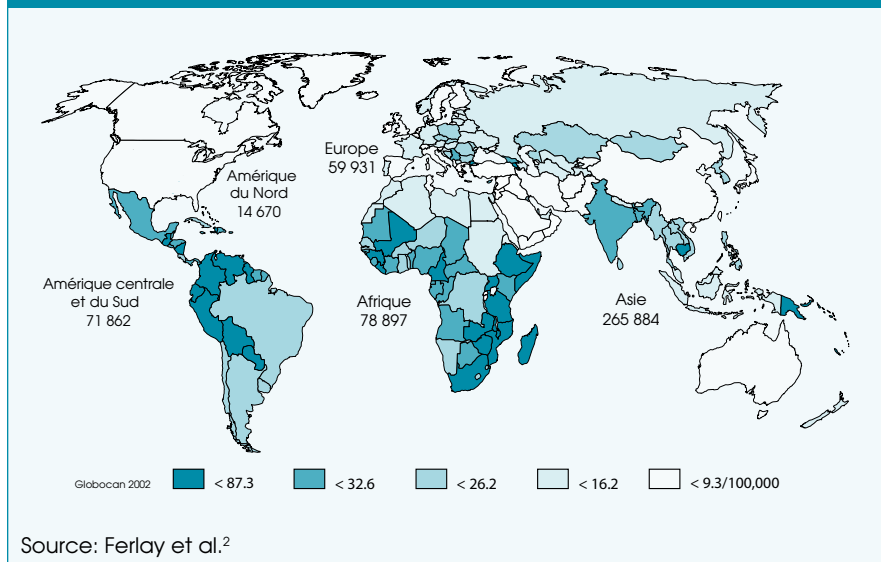
Le combat contre le cancer du col, maladie évitable, est vu tant sous l'angle du problème de santé que celui des droits humains et éthiques. Nous disposons actuellement des armes qui nous permettent de nous attaquer à ce problème et de promouvoir ainsi aux femmes, à leur famille et à leurs communautés, un avenir exempt du cancer du col.

Cancer du col et virus du papillome humain (HPV)

La maladie : un fardeau inégal

Chaque année, pratiquement un demi-million de nouveaux cas de cancer du col invasif sont diagnostiqués et environ la moitié des cas sont des femmes n'ayant jamais bénéficié d'un dépistage. Dans le monde, plus d'un quart de million de

Figure 1. Nombre estimé de cas et incidence du cancer du col



Source: Ferlay et al.²

2

femmes meurent de cette maladie chaque année. C'est en Afrique subsaharienne, en Amérique latine et en Asie du Sud (voir figure 1.) que l'on enregistre les taux d'incidence et de mortalité les plus élevés. Dans l'ensemble, les taux de mortalité des pays en développement sont quatre fois plus élevés que ceux des pays industrialisés : 80% à 85% des décès imputables au cancer du col surviennent dans des pays en développement. Dans ces régions, le cancer du col frappe généralement les femmes avec plusieurs enfants en âge d'être scolarisés et leur décès entraîne de graves répercussions sur la structure sociale de leur communauté.^{1-3,5,6,9-12}

Le virus du papillome humain (HPV)

Pratiquement tous les cas de cancer du col sont associés au HPV, virus à ADN spécifique aux tissus facilement transmissible et d'une grande prévalence. Le HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus répandue. Il n'existe pas de traitement contre l'infection à HPV.¹³⁻¹⁵

Actuellement, environ 630 millions de personnes dans le monde seraient infectées par le HPV, parmi eux, un plus grand nombre de femmes que d'hommes.^{13,16} Aux Etats-Unis, environ 40% des jeunes femmes sont infec-

tées par le HPV dans les trois ans qui suivent leur premier rapport sexuel. Dans le monde, 50% à 80% des femmes sexuellement actives sont infectées par le HPV au moins une fois pendant leur vie.^{17,18} Généralement, les femmes contractent le HPV lorsqu'elles ont dans les vingt ans ou au début de la trentaine, avec le pic de l'infection à HPV coïncidant avec le début de l'activité sexuelle chez les filles et les jeunes femmes de moins de 25 ans. Le plus souvent, le cancer du col est dépisté bien plus tard, généralement après l'âge de 40 ans avec son incidence maximale se situant à 45 ans. Il existe un long délai entre l'infection et le cancer invasif.¹⁹⁻²²

Les types de HPV

Le HPV est une famille courante de virus.¹⁴ Plus de 100 types de HPV sont répertoriés. Certains types comportent un risque élevé de déclencher le cancer (types à haut risque) alors que d'autres sont moins susceptibles de causer un cancer (types à faible risque). Les types à haut risque sont la cause de la plupart des cancers ano-génitaux alors que les types à faible risque peuvent causer des verrues génitales, une cytologie cervicale anormale, une papillomatose respiratoire récurrente ou le plus souvent des infections asymptomatiques sans conséquence clinique.¹³ Au moins 13

des géotypes du HPV comportent un haut risque. Deux types de HPV à haut risque sont associés à environ 70% de tous les cas du cancer du col : HPV-16 et -18. Les HPV-45 et -31 sont également liés au cancer du col représentant environ 4% de cas chacun. Diverses études ont fait ressortir certaines variations régionales dans la prédominance régionale des types de HPV.^{22,23}

L'évolution de l'infection à HPV en cancer du col

Le cancer du col commence par une infection à HPV. La plupart des infections se rétractent spontanément, sans symptômes, bien que l'infection persistante avec des types à haut risque puisse entraîner des anomalies cervicales précancéreuses et des lésions intra-épithéliales cervicales à faible grade. Cinq à dix pourcents des femmes infectées par le type HPV à haut risque développent une infection HPV persistante et présentent dès lors un risque accru de lésions cervicales précancéreuses. Si elles ne sont pas traitées, les lésions précancéreuses peuvent évoluer en un cancer cervical invasif.²³⁻²⁵

Tant le pré-cancer que le cancer se présentent généralement dans la « zone de transformation » du col, celle-ci étant plus étendue lors de puberté et pendant la grossesse. Généralement, les couches supérieures de l'épithélium cervical meurent et disparaissent puisque de nouvelles cellules se forment constamment. Par contre, en présence d'une infection à HPV persistante, ce processus est modifié : les cellules tentent de continuer à se multiplier, les premières devenant anormales (précancéreuses) et ensuite, envahissent le tissu sous-jacent (cancer invasif). L'évolution de l'infection à HPV en cancer invasif se fait lentement, prenant généralement des décennies et elle est donc constatée plus fréquemment chez les femmes ayant 40 ou 50 ans.^{2,6,26-30} Voir Figure 2 pour les taux de décès imputables au cancer du col par âge.

Les facteurs risques

Pour les femmes, c'est l'activité sexuelle qui présente le principal risque de

contracter l'infection à HPV, notamment par le biais du comportement sexuel de leur partenaire ou de leurs partenaires. Par ailleurs, l'infection à HPV est différente des autres IST puisqu'elle risque de se présenter même avec des rapports sexuels non pénétrateurs (après éjaculation à l'extérieur du vagin par exemple). Un âge précoce lors du premier rapport sexuel présente un facteur risque de contracter l'infection HPV puisqu'un col qui n'est pas encore complètement développé a un épithélium immature qui peut être pénétré plus aisément par le virus. Parmi les cofacteurs on note un âge précoce lors de la première parité ainsi que l'infection par le VIH ou autre IST (virus de l'herpès ou Chlamydia trachomatis). En ce qui concerne les hommes, c'est le nombre élevé de partenaires sexuelles, les partenaires de même sexe et le fait de ne pas être circoncis qui présentent les facteurs risques de contracter l'infection HPV.^{10,13,14,23,31,32}

De meilleures méthodes de prévention s'avèrent nécessaires

La prévention primaire

Il existe deux manières de prévenir le cancer du col : prévenir l'infection au départ ou dépister les précurseurs du cancer cervical et prodiguer le traitement nécessaire. La première méthode est appelée la prévention primaire, et elle consiste à éviter l'exposition au virus en s'abstenant de l'activité sexuelle ou en respectant définitivement une monogamie mutuelle du moment que les deux partenaires – pas simplement l'un – soient constamment monogames et n'étaient pas infectés auparavant. Les préservatifs ne confèrent qu'une protection de 70% contre le HPV s'ils sont utilisés tout le temps. La vaccination contre le HPV est un autre mode de prévention primaire.^{32,33} Une discussion sur les nouveaux vaccins se trouve plus loin dans cette publication.

Encadré 1. Le cancer du col en bref¹⁻⁸

- Le cancer cervical invasif touche, d'après les estimations, 490 000 femmes dans le monde chaque année. C'est la cause de plus de 270 000 décès tous les ans.
- Environ 85% des femmes qui meurent du cancer du col habitent dans des pays en développement. Chaque année, rien qu'en Inde, 75 000 femmes meurent de cette maladie.
- Si les tendances se maintiennent, on comptera d'ici 2050 plus d'un million de nouveaux cas de cancer cervical invasif chaque année.
- Le cancer du col peut être prévenu si on détecte les lésions précancéreuses tout au début, grâce au dépistage, et si elles sont traitées.
- La plupart des femmes dans les pays en développement n'ont pas accès au programme de dépistage et de traitement de cancer du col. La vaccination régulière devient donc une importante stratégie possible pour endiguer la maladie.
- De nouvelles méthodes de dépistage rapide pourraient assurer une plus grande disponibilité de services de dépistage.
- Les nouveaux vaccins anti-HPV semblent une approche plus sûre et plus efficace pour prévenir les infections à HPV et les lésions cervicales par type, s'ils sont administrés avant l'infection.



La prévention secondaire: dépistage, diagnostic et traitement

Le dépistage

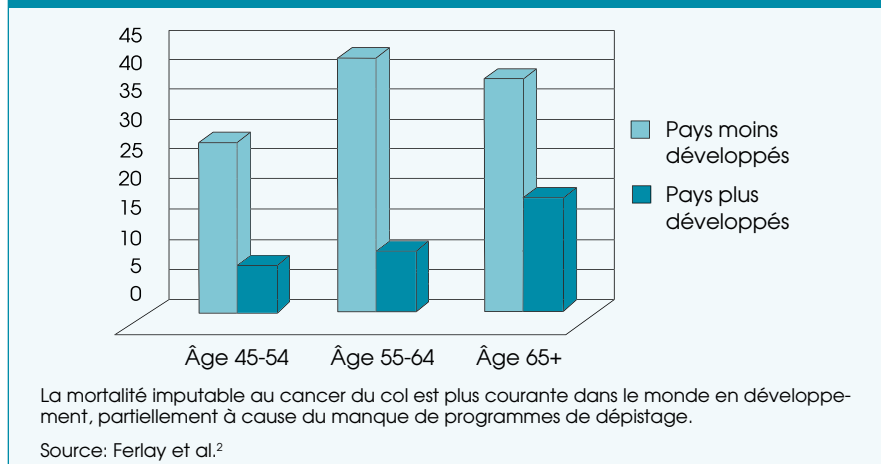
C'est le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses identifiées qui constitue une prévention secondaire. Le dépistage du cancer du col concerne les femmes sexuellement actives ou celles qui l'ont été auparavant afin de déterminer si elles courent un risque accru de contracter le cancer du col. C'est en examinant des cellules exposées du col, en étudiant les frottis vaginaux (test de Pap) ou en examinant la surface du col à l'aide de l'inspection visuelle ou encore en détectant l'ADN de HPV que l'on peut arriver à déterminer ce risque.^{34,35} Récemment, l'Alliance

pour la prévention du cancer du col a fait dix recommandations pour des programmes efficaces de dépistage du cancer du col (voir encadré 2).

Le dépistage cytologique

L'étude des frottis vaginaux introduite il y a plus de 50 ans est utilisée dans le monde entier pour dépister les lésions précancéreuses nécessitant un traitement ou un suivi. Les résultats du dépistage régulier par frottis vaginaux dans le monde industrialisé sont impressionnants : la technique a permis de réduire de 70% à 80% l'incidence du cancer du col dans les pays développés depuis les années 60. Et pourtant, même dans les pays industrialisés, cette réussite a un caractère bien inégal. Aux États-Unis par exemple, où l'on note un

Figure 2. Taux de mortalité imputables au cancer du col, par âge, pour 100 000 femmes



recul général du cancer du col, les taux restent pourtant élevés dans les zones plus pauvres.^{9,39-41}

C'est le manque de ressources (four-niture, personnel qualifié, équipement, contrôle de qualité, infrastructures des soins de santé et suivi efficace) qui explique le retard des pays en développement qui n'ont pas connu le même succès.⁵ Comme il a été précisé plus haut, dans les pays en développement, ou les programmes de dépistage sont inefficaces, ou ils n'existent pas.¹ D'après une estimation, environ 75% des femmes dans les pays industrialisés ont bénéficié d'un dépistage durant les cinq années précédentes. Par contre, des études faites en Inde et des estimations en provenance du Kenya, nous indiquent que seul 1% des participantes avaient bénéficié d'un dépistage alors que de nombreux efforts sont pourtant faits pour améliorer les programmes de dépistage.^{42,43} Le problème est d'autant plus grave que les femmes et les agents de soins de santé manquent souvent d'informations sur la maladie cervicale et les moyens financièrement accessibles de la prévenir.^{3,42-48}

Les limitations de la cytologie

Les résultats d'un seul dépistage cytologique comporte un taux élevé de faux négatifs, c'est-à-dire qu'ils manquent de sensibilité et exigent un dépistage répété. L'échec de l'étude des

frottis vaginaux peut être dû à la technique d'échantillonnage du prestataire ou la monotonie de nombreux échantillons traités de manière subjective. Par ailleurs, les taux de traitement peuvent être affectés négativement par le besoin de revenir à de nombreux rendez-vous médicaux qui servent à présenter les résultats et à traiter les anomalies.^{20,35}

Mise à jour sur le dépistage du cancer du col

Outre le frottis vaginal il existe d'autres méthodes de dépistage qui sont actuellement disponibles ou en cours de développement. Dans l'absolu, le dépistage idéal serait bon marché, indolore, acceptable sur le plan social et culturel, précis, sans effets secondaires et fournissant un résultat immédiat. De nouvelles méthodes très encourageantes seront vraisemblablement bientôt disponibles et pourraient bien s'approcher de cet « idéal. »^{40,42,49}

Développements en cytologie

La mise au point d'une cytologie à base de liquide qui utilise une petite quantité de fluide pour préserver les cellules prélevées sur le col et qui automatise la préparation des frottis est une des grandes avancées de ces dix dernières années. Cette méthode est plus efficace en laboratoire et diminue le nombre de problèmes tels qu'une mauvaise fixation, une épaisseur inégale de la lame

de la cellule, débris et parasites. Par ailleurs, dans certains pays, cela rend le frottis plus coûteux sans pour autant être plus précis. La méthode exige des instruments supplémentaires et n'est donc pas toujours indiquée dans des contextes à ressources limitées.^{40,42,49}

De plus, on utilise actuellement des ordinateurs pour identifier les zones les plus anormales d'une lame de frottis vaginal, diminuant ainsi la subjectivité des évaluations et augmentant la sensibilité du test, bien que la technologie soit assez onéreuse.⁴⁰

Inspection visuelle avec application d'acide acétique (VIA)

La VIA, également connue sous le nom d'inspection visuelle directe ou cervicoscopie, peut être une autre option au test cytologique. Elle peut également être utilisée de pair avec l'étude des frottis vaginaux. La VIA consiste à appliquer un acide acétique à 3% à 5% (vinaigre) sur le col en utilisant un écouvillon ou un pulvérisateur, et ensuite, après une minute, à observer le col à l'œil nu. Si l'on note des zones blanches caractéristiques bien définies, adjacentes à la zone de transformation, le test est positif et indique des changements des cellules précancéreuses ou un cancer invasif précoce. La VIA n'a pas besoin d'être effectuée dans un laboratoire et ne suppose pas non plus une formation importante du personnel. Les résultats sont disponibles de suite, permettant ainsi le traitement lors d'une seule visite et réduisant l'abandon au suivi de la part des patientes. Un autre avantage de la VIA que ne présentent ni les frottis vaginaux, ni les tests ADN HPV est qu'elle permet aux prestataires de cerner la petite proportion de lésions positives qui ne peuvent pas être soumises au traitement par cryothérapie, mode de traitement qui convient bien dans les contextes aux ressources limitées. Cela veut dire que, même si les tests sont faits par voie de frottis vaginaux ou ADN HPV, la décision de ne pas traiter à l'aide de la cryothérapie peut être prise uniquement à l'aide de la VIA. Sa sensibilité est

aussi bonne, voire meilleure que celle de l'étude des frottis vaginaux mais tout comme les frottis, l'inspection visuelle est subjective et une supervision est nécessaire pour le contrôle de qualité des méthodes d'inspections visuelles. Le test de la VIA risque de ne pas donner d'aussi bons résultats chez les femmes post-ménopausées puisque la zone de transformation se rétracte dans le canal cervical au moment de la ménopause.^{26,48,49-52}

Inspection visuelle après application de la solution de Lugol (VILI)

La VILI est analogue à la VIA. Cette solution est appliquée sur le col et ensuite examinée pour détecter les zones d'une couleur jaune moutarde. Les résultats de VILI sont disponibles immédiatement, d'où l'avantage de soins de suivi dispensés sans délais. L'exactitude du test VILI a été évaluée en Inde et en Afrique, par voie de coloscopie et de biopsie, avec de bons résultats.^{42,48,50,51} Dans le cadre de l'étude de dépistage en Amérique Latine (LAMS), quatre centres (trois au Brésil et un en Argentine) ont évalué l'exactitude de la VIA et de la VILI chez 11 834 femmes. Les résultats ne correspondaient pas à ceux obtenus précédemment, mais montraient bien que ces méthodes

visuelles pouvaient être conjuguées à l'étude des frottis vaginaux ou au test Hybrid Capture[®] 2 pour obtenir une meilleure précision que celle de ces tests à eux seuls.⁵² Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité de VILI restent limitées et des études supplémentaires doivent être faites sur l'exactitude de VILI.

Test ADN du HPV

Les nouveaux tests peuvent détecter l'ADN dans des types de HPV à haut risque provenant de prélèvements vaginaux ou cervicaux. Un échantillon de cellules est prélevé sur le col ou le vagin en utilisant une petite brosse ou un écouvillon. Ensuite, le spécimen est envoyé à un laboratoire. L'avantage du test d'ADN du HPV, c'est qu'il n'est pas aussi subjectif que le dépistage visuel et cytologique si les conditions sont idéales. Il permet de dépister les femmes qui ont déjà une maladie cervicale en plus de celles qui sont exposées à un risque accru de la contracter.⁵³ Un examen de 14 études a permis de conclure que le test d'ADN du HPV est particulièrement valide pour dépister les lésions précancéreuses chez les femmes de plus de 30 ans puisque les infections HPV chez les femmes de moins de 30 ans sont susceptibles d'être transitoires.^{18,53-58}

Le test Hybrid Capture[®] 2 (hc2)

Le test Hybrid Capture[®] 2 de dépistage de l'ADN du HPV, mis au point par Digene Corporation, est actuellement le seul test approuvé pour utilisation clinique par la US Food and Drug Administration. Le test hc2 peut dépister 13 types de HPV et il est plus sensible que les méthodes d'inspection visuelle et la cytologie. Il est cependant cher et présente certains obstacles identiques à ceux du dépistage de cytologie dans les régions à faibles ressources. Par exemple, le test exige des installations de laboratoire, un équipement spécial et un personnel formé. Il faut attendre six à huit heures pour obtenir les résultats et des visites de suivi sont nécessaires pour la connaissance des résultats et le traitement.^{42,59,60}

Le test FastHPV

Le test *FastHPV* est mis au point tout particulièrement pour les contextes à ressources limitées. Ce test sera en mesure de dépister l'ADN de 14 types de HPV à haut risque et les résultats des tests seront disponibles en l'espace de deux à deux heures et demie. Le test devrait être entièrement mis au point en 2007 et il sera probablement disponible dans le commerce en 2008. S'il s'avère effectivement un outil simple, rapide, exact et d'un coût abordable, il pour-

Tableau 1. Traitement des lésions précancéreuses^{20,27,35}

Traitement	Description	Efficacité	Effets indésirables courants	Commentaires
Cryothérapie	Congélation du tissu en utilisant un cytoprobe métallique qui a été refroidi avec de l'oxyde nitreux ou du bioxyde de carbone circulant dans la sonde.	85%	Légère crampe, pertes aqueuses, risque d'infection.	Peut être réalisée par un personnel autre que les médecins, dans le cadre d'une seule visite ; équipement simple, n'est conseillée que si la zone touchée est petite ; aucune anesthésie nécessaire.
Technique d'excision électro-chirurgicale à l'anse diathermique (LEEP)	Excision de la zone morbide du col en utilisant des fils chauffés électriquement ; l'échantillon est ensuite examiné.	90%–98%	Saignements, soit immédiatement, ou plus tard.	Rapide (5-10 min.) ; doit être effectuée par un médecin ; technique complexe ; demande une anesthésie locale.
Conisation au bistouri	Ablation de la zone conique du col.	90%–94%	Saignements, infection, sténose, incompétence cervicale, diminution possible de la fécondité.	Demande une anesthésie, l'hospitalisation et un personnel très qualifié.

L'encadré 2. Dix résultats et recommandations clés pour des programmes efficaces de dépistage et de traitement du cancer du col

Depuis 1999, les partenaires de l'Alliance pour la prévention du cancer du col (ACCP) mettent à l'épreuve diverses approches de dépistage et de traitement pour des pays à faibles ressources et cherchent à sensibiliser davantage au problème du cancer du col et à améliorer les systèmes de prestation.³⁶⁻³⁸ En avril 2007, l'ACCP communiquait dix recommandations clés pour des programmes efficaces de dépistage et de traitement du cancer du col :

1. Chaque femme a droit à un dépistage cervical au moins une fois dans sa vie. Dans les contextes à ressources limitées, l'âge optimal pour le dépistage est entre 30 et 40 ans, pour qu'il ait la plus grande incidence possible sur la santé publique.
2. Bien que les programmes de dépistage reposant sur la cytologie à l'aide de frottis vaginaux, se soient avérés efficaces aux États-Unis et dans d'autres pays développés, il est difficile de maintenir des programmes de cytologie de haute qualité. Donc dans les situations où les ressources des soins de santé sont précaires, celles-ci devraient être utilisées avant tout pour des stratégies financièrement accessibles qui sont plus abordables et dont la qualité peut être assurée.
3. Diverses études ont montré que la stratégie la plus efficace pour la prévention secondaire du cancer du col dans les contextes à faibles ressources consiste à faire un dépistage en utilisant soit le test ADN du HPV soit le test VIA (inspection visuelle) et, ensuite, de traiter les lésions précancéreuses à l'aide de la cryothérapie (congélation). Dans l'idéal, la technique est effectuée en une seule visite (possible actuellement avec VIA + cryothérapie) avec l'assistance de médecins et de non médecins compétents, y compris des infirmières et des sages-femmes.*
4. L'utilisation du test ADN du HPV suivie par la cryothérapie permet de réduire davantage les précurseurs du cancer du col que l'utilisation d'autres méthodes de dépistage et de traitement.
5. La cryothérapie, si elle est effectuée par des prestataires compétents, ne comporte pas de risque et permet des taux de guérison de 85% ou plus.
6. D'après certaines études, la cryothérapie protège contre le développement futur de maladies cervicales chez les femmes avec une infection actuelle à HPV. En raison de cela, et suite à la faible morbidité de la cryothérapie, le traitement occasionnel de femmes positives au dépistage sans maladies cervicales confirmées est acceptable.
7. À moins que l'on ne soupçonne un cancer cervical invasif, il n'est pas efficace en général d'utiliser régulièrement l'étape de diagnostic intermédiaire (telle que la colposcopie) entre le dépistage et le traitement. Cela peut augmenter le coût et réduire le succès du programme.
8. Les femmes, leurs partenaires et la communauté ainsi que les organisations civiles doivent s'engager dans la planification et l'exécution du service en partenariat avec le secteur de la santé.
9. Pour qu'ils puissent avoir la plus grande incidence possible, les programmes doivent reposer sur une bonne formation, supervision et des mécanismes d'amélioration continue de la qualité.
10. Il faut continuer les travaux pour trouver des tests de dépistage du HPV rapides, d'utilisation facile et à faible coût et pour améliorer le matériel de cryothérapie.

*Il est important de noter qu'après le dépistage à l'aide du test ADN du HPV, le triage à l'aide de la VIA est encore nécessaire pour dépister les patientes pour lesquelles on ne pourra pas utiliser la cryothérapie.

rait bien devenir le moyen de dépistage qui convient le mieux au contexte à ressources limitées.^{59,60} Actuellement, le test *FastHPV* et le test *hc2* sont généralement par lots, ce qui pourrait affecter la manière dont les programmes les utiliseront. D'autres tests HPV commerciaux sont en train d'être mis au point et seront probablement approuvés sous peu, à des fins d'utilisations cliniques.

Diagnostic

Dans les pays industrialisés, un diagnostic est établi (par voie de colposcopie, par exemple) pour les femmes dont les résultats sont positifs lors d'un dépistage fait soit à l'aide de l'étude du frottis vaginal ou des tests ADN du HPV. Généralement, la colposcopie concerne l'examen du vagin et du col à l'aide d'un dispositif optique grossissant armé d'une puissante source lumineuse qui permet d'identifier les zones anormales sur le col et qui guide l'échantillonnage des tissus cervicaux (biopsie). La colposcopie doit être exécutée par des prestataires qualifiés et les coloscopes peuvent être des instruments chers et complexes. De plus, les échantillons de biopsie doivent être transportés dans un laboratoire d'histopathologie qui compte un pathologiste, ce qui est difficile voire impossible dans des pays à faibles ressources. Si une femme a des frottis vaginaux anormaux mais qu'aucune zone anormale n'est vue par colposcopie, ou si l'examen de colposcopie est inadéquat (par exemple on ne voit pas la zone de transformation entière), on peut prélever des cellules du canal cervical pour les envoyer au laboratoire. Cette technique est appelée le curetage endocervical.^{27,61,62}

Programme « dépister et traiter »

Dans les pays en développement, on utilise une nouvelle approche appelée « dépister et traiter ». Les femmes qui ont eu des résultats positifs à l'issue des tests visuels ou ADN du HPV ne subissent pas d'autre diagnostic. Elles sont traitées immédiatement.²⁷ L'approche « dépister et traiter » est particulière-

ment intéressante pour les pays à faibles ressources où les visites de suivi sont souvent difficiles à cause des moyens de transport, du temps et autres problèmes au niveau de l'accès. Le principal avantage est que les femmes risquent moins d'être perdues au suivi avant de recevoir le traitement dont elles ont besoin.⁶³ Les programmes « dépister et traiter » ont fait l'objet d'évaluation en Thaïlande, en Afrique du Sud et au Ghana et ont obtenu de bons résultats. Les données montrent que la VIA et la cryothérapie, dans le cadre d'une ou deux visites cliniques, sans étape intermédiaire de diagnostic colposcopique, est l'une des options les plus efficaces par rapport aux coûts si on la compare aux stratégies classiques basées sur de multiples visites.⁶⁴⁻⁶⁷

Traitement

Lésions précancéreuses

Les femmes qui sont traitées pour des lésions préinvasives ont un taux de survie de presque 100%. Actuellement, le traitement habituel de femmes avec des lésions cervicales se base sur une excision électrochirurgicale à l'anse diathermique (la technique LEEP) ou l'ablation (destruction) d'un épithélium anormal par voie de cryothérapie. Les deux traitements sont réalisés en soins ambulatoires (voir description sur le Tableau 1). Lorsque la cryothérapie se confine à des lésions qui sont petites (par exemple ≤ 19 mm), l'efficacité est de pratiquement 100%. Tant la cryothérapie que la technique LEEP sont moins radicales que le traitement classique précédent, la biopsie et conisation au bistouri. Bien que la méthode ne soit plus celle préférée, elle n'en reste pas moins utilisée pour les lésions précancéreuses qui ne pourraient pas être traitées autrement ou pour un bilan rigoureux du col et du canal cervical lorsqu'on soupçonne un carcinome squameux ou un adénocarcinome.^{9,27,42,49,61,68,69}

Traitement du cancer du col

S'il est dépisté à un stade précoce, il est tout à fait possible de traiter avec réussite le cancer cervical invasif. On

estime à 92% le taux de survie sur cinq ans pour les femmes avec un cancer à un stade précoce (stade 1A) où il y a une propagation minimale du cancer à l'intérieur du col.⁹ L'hystérectomie et la radiothérapie sont les traitements principaux recommandés pour le cancer du col mais ne devraient pas être utilisés pour traiter les lésions précancéreuses. Pour une maladie plus avancée, on utilise généralement la radiothérapie pour la palliation des symptômes. Par contre, pour les pays en développement, cette méthode n'est guère disponible ou accessible. La radiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses tout en préservant les cellules normales dans la mesure du possible. Les saignements et écoulements vaginaux, la diarrhée et la nausée sont parmi les effets indésirables. L'efficacité de la méthode dépend de l'étendue du cancer, c'est-à-dire, son éventuelle propagation au-delà du col. La chimiothérapie peut également être utilisée conjointement avec l'hystérectomie et la radiothérapie.^{20,27}

D'autres soins non médicaux adjonctifs peuvent être prodigués, notamment toutes les pratiques traditionnelles ou culturelles qui ne sont pas nocives (massages, prières, conseils soutien affectif). Le soulagement de la douleur pour les femmes avec un cancer du col avancé est souvent inadéquat dans les pays en développement. Il existe pourtant des méthodes peu chères et efficaces pour prendre en charge la douleur. Cet aspect palliatif des soins à la patiente devrait relever d'une priorité tant dans le cadre des soins cliniques que pour les soins à domicile.^{20,70}

Vaccins actuels et à venir

Vaccins prophylactiques actuels

En juin 2006, le premier vaccin contre l'infection HPV était approuvé et commercialisé –Gardasil® de Merck et, en avril 2007, il était autorisé dans plus de 70 pays. Gardasil® prévient l'infection par les deux types du HPV qui causent le plus couramment le cancer, les types 16 et 18. Environ 70% des cas de cancer du col sont associés à ces deux types de HPV. Ce vaccin

protège également contre deux types de HPV qui ne provoquent pas le cancer – types 6 et 11 – mais qui sont la cause d'environ 90% des verrues génitales. Le vaccin quadrivalent est administré dans une série de trois injections intramusculaires à 0,5-ml, sur une période de six mois. La seconde dose est donnée deux mois après la première et la troisième, six mois après la première.⁷¹

Le second vaccin, Cervarix™ de GlaxoSmith-Kline, protège également contre l'infection causée par les deux types de HPV qui causent le plus couramment le cancer, types 16 et 18. Il est également administré à l'aide d'une série de trois injections à 0,5-ml. Dans ce cas, la seconde dose est donnée un mois après la première et la troisième six mois après la première. Ce vaccin devrait être autorisé à des fins de commercialisation en 2007.⁷¹ Voir le Tableau 2 pour de plus amples informations sur les deux vaccins.

Les essais cliniques ont constaté que les deux vaccins ont une efficacité minimale de 95 % en ce qui concerne la prévention de l'infection persistante HPV 16 ou 18 et une efficacité de 100%

pour prévenir des lésions cervicales par type, s'ils sont administrés à des filles avant toute activité sexuelle ou aux femmes sans infections précédentes par ces types de HPV. L'utilisation répandue du vaccin à lui seul peut réduire de 50% les décès liés au cancer du col sur plusieurs décennies et certaines estimations laissent espérer un taux de réduction même plus élevé – plus de 71% dépendant de la couverture vaccinale.⁷³⁻⁷⁷ Pour que les pays puissent y arriver, l'approche la plus efficace consiste à vacciner les adolescents et à mettre sur pied, parallèlement, un programme de dépistage qui cible les femmes de plus de 30 ans.⁷³⁻⁸⁰

Stratégies de vaccination

Les stratégies possibles consistent à vacciner les filles scolarisées (mais on risque ainsi de passer à côté de celles déscolarisées qui sont les plus vulnérables) et/ou à déployer des initiatives mère-fille ou autre programme d'éducation communautaire.

La recommandation actuelle aux Etats-Unis est de vacciner toutes les adolescentes avant les premiers rapports

sexuels. Si la vaccination à un âge plus jeune n'entraîne aucun risque théorique, il faut pourtant savoir qu'aucune étude n'a encore été publiée permettant une telle vaccination précoce. Il existe également un programme de rattrapage qui permet de vacciner les femmes jusqu'à l'âge de 26 ans. Pour le moment, on ne recommande pas de vacciner des femmes plus âgées sexuellement actives. C'est plutôt le dépistage cervical qui est l'approche la plus recommandée pour ce groupe.^{71,72}

Dans les pays à faibles ressources, la vaccination à l'aide des vaccins actuels ne sera possible qu'à l'aide de fortes subventions. Certes, les nouveaux vaccins anti-HPV devraient permettre une nette réduction, tant du risque que de l'incidence du cancer du col, mais ils ne remplaceront le dépistage car c'est bien davantage l'utilisation des vaccins conjugués au dépistage qui confère une efficacité maximale.^{35,81} Des millions de femmes âgées de 20 ans ou plus sont probablement déjà infectées par le HPV si elles ont été sexuellement actives pendant leur vie. Les nouveaux vaccins ne sont pas thérapeutiques et ne pourront donc pas aider ces femmes. Par ailleurs, seuls deux des types de HPV causant le cancer sont inclus dans les vaccins disponibles actuellement (à savoir HPV-16-et-18) et pour le moment, seule la protection contre ces types a pu être démontrée. Le dépistage devra continuer puisque les vaccins ne préviennent pas le cancer causé par les types de HPV autres que le 16 et le 18.

Les pays dotés de programme de dépistage devraient continuer à soutenir cette approche même si l'on met en place un programme de vaccination. Dans les pays sans programme de dépistage, les décideurs pourront envisager de démarrer le dépistage des femmes âgées de 20 ans et plus au moins une ou deux fois dans leur vie, parallèlement à la vaccination de filles et de femmes plus âgées qui ne sont pas encore sexuellement actives.^{20,81-84}

Vacciner les garçons

Si les garçons ne contractent pas le cancer du col, ils peuvent quand même

Tableau 2. Caractéristiques des vaccins actuels anti-HPV^{7, 71,72}

Gardasil® (Merck)	Cervarix™ (GlaxoSmithKline)
Quadrivalent (HPV types 6, 11, 16, 18)	Bivalent (types 16, 18) ^a
Fabriqué dans la levure	Fabriqué dans le baculovirus
Adjuvant aluminium	Adjuvant ASO4 (aluminium et MPL)
Programme de vaccination 0-, 2-, 6-mois	Programme de vaccination 0-, 1-, 6-mois
Volume d'injection 0,5-ml	Volume d'injection 0,5-ml
Autorisé dans > 70 pays	Autorisation prévue en 2007
Essais cliniques auprès de 25.000 femmes âgées de 15 à 26 ans dans le monde	Essais cliniques auprès de 18.000 femmes âgées de 15 à 25 ans dans le monde
Efficacité de pratiquement 100% contre les lésions précancéreuses ^b	Efficacité de pratiquement 100% contre les lésions précancéreuses ^b
Durée : au moins 5 ans	Durée : au moins 5 ans

^a Les données préliminaires montrent que Cervarix™ pourrait également conférer une certaine protection contre les types 45 et 31 du HPV. Cette protection croisée est en train d'être confirmée par de nouvelles analyses des études originales ainsi que par les premières données des études de la phase 3.

^b Quelques femmes ont développé des lésions précancéreuses associées à d'autres types du HPV.

être infectés par le HPV et peuvent développer d'autres maladies imputables au HPV (cancer du pénis, anal et oral et verrues génitales). D'après certains experts, la vaccination des hommes et des femmes profiteraient aux femmes puisque ces dernières sont infectées par des partenaires sexuels masculins, mais le rapport coût-efficacité de la vaccination des deux sexes est en train d'être étudié. En outre, aucun fait ne nous prouve que la vaccination des hommes permette effectivement de réduire le risque de transmission du HPV à leurs partenaires féminines.^{85,86}

Durée d'efficacité

Les essais cliniques ont montré que les vaccins anti-HPV sont efficaces pendant quatre ans et demi à cinq ans minimum (la durée à ce jour des essais), mais ils pourraient très bien être efficace pendant bien plus longtemps.⁷⁸ Ces cinq dernières années, rien ne nous montre que l'immunité s'affaiblit ou que diminue l'efficacité pour la prévention de l'infection. De plus, un antigène du vaccin anti-HPV a stimulé une réponse analogue au vaccin qui confère une protection durable, par exemple le vaccin contre l'hépatite B. Ces résultats semblent nous indiquer une longue durée de l'efficacité mais nous ne disposerons de données qu'avec le temps.⁸⁷

Protection croisée

On ne sait pas actuellement si les vaccins anti-HPV confèrent une protection croisée contre les types HPV qui ne sont pas inclus au vaccin, ou dans quelle mesure ils confèreraient une telle protection. D'après les données, il existerait bien une certaine protection croisée contre HPV-45 et -31. Des études actuelles se penchent sur cette question.^{7,77,78}

Effets indésirables

Une certaine sensibilité à l'endroit de l'injection ou douleur, enflure, rougeur, maux de tête ou légère fièvre sont parmi les effets indésirables les plus courants que l'on note avec la vaccination anti-HPV. Les essais

cliniques, même après un suivi de sept ans, ne notifient aucun effet indésirable grave.^{71,72,77,88,89}

Questions sans réponses

Il existe d'autres aspects se rapportant au vaccin lui-même, notamment :

- Est-ce que des rappels seront nécessaires et, le cas échéant, quand et tous les combien ?
- Quel est le dosage optimal recommandé ? Est-ce que la protection est conférée avec moins de trois doses ?
- Est-ce que les vaccins sont sans risque pour les femmes enceintes et qui allaitent ?
- Est-ce que la co-administration avec d'autres vaccins pour adolescents est sûre et efficace ?

Les questions précédentes ainsi que d'autres sont traitées par les projets de recherches actuelles.^{55,90}

Futurs vaccins

Des travaux sont en cours pour améliorer les vaccins prophylactiques et mettre au point des vaccins thérapeutiques visant à éliminer les infections existantes à HPV et les lésions connexes.^{3,7}

Futurs vaccins prophylactiques

Des vaccins prophylactiques améliorés seront mis au point probablement à l'aide de diverses approches, telles que le vecteur vivant recombinant de protéine et de peptide, ceux à base de bactéries, de plantes, d'ADN et les stratégies de vaccinations à deux composantes. L'objet est de mettre au point des vaccins qui conviennent davantage aux zones à ressources limitées, c'est-à-dire des vaccins qui sont moins chers à fabriquer, qui ont une durée de conservation plus longue, qui ne demandent qu'une seule dose ou deux doses, qui confèrent une immunité plus longue sans exiger de rappel, qui peuvent être administrés par voie nasale ou orale, qui sont stables dans toute une gamme de température et qui sont efficaces contre de multiples types de HPV à haut risque.^{3,7,91}

Futurs vaccins thérapeutiques

On espère que les futurs vaccins seront capables de prévenir le cancer chez les femmes qui ont déjà contracté un HPV persistant. Actuellement, il n'existe aucun vaccin thérapeutique pour l'infection à HPV. Les travaux ont toutefois commencé pour mettre au point de tels vaccins. Ces vaccins peuvent être utilisés tout seuls ou en combinaison avec d'autres traitements et ils seront conçus pour arrêter l'évolution des lésions à faible grade passant à un cancer invasif ou pour prévenir la récurrence de dysplasies qui ont déjà été traitées. Contrairement aux traitements actuels et passés, les vaccins thérapeutiques traiteront probablement l'infection sous-jacente.^{7,86}

Des vaccins thérapeutiques pour les femmes avec des lésions à grade élevé (avancé) seront probablement plus difficiles à formuler car ces lésions sont génétiquement instables, signifiant que l'expression de gènes à HPV peut varier chez une seule patiente et d'une patiente à l'autre. L'efficacité des vaccins thérapeutiques qui sont en train d'être mis au point n'est pas encore établie.^{7,86}

Disponibilité des vaccins pour ceux ayant le plus grand besoin

La mise en œuvre de programmes efficaces de vaccination semblerait simple et évidente, vu l'efficacité des vaccins et l'absence de graves effets indésirables. Cependant, des défis de taille doivent encore être relevés.

Connaissance et acceptabilité

Il est capital de disposer d'une information exacte pour améliorer la connaissance, tant du HPV que du cancer du col chez le personnel soignant, les éducateurs, les décideurs, les parents et les patients. Nombreux sont ceux qui ne comprennent pas la cause du cancer du col, le fardeau qu'il représente, et qui ne sont pas en mesure de saisir la valeur des vaccins anti-HPV susceptibles d'améliorer la situation actuelle. Si elles ne sont pas armées d'une telle connaissance et en l'absence d'un solide plaidoyer, il y a peu de chances que ces



personnes viennent soutenir la vaccination.^{12,54,92}

Il faudra déterminer la meilleure manière de présenter l'information en tenant compte des réalités socioculturelles pour susciter une telle connaissance. La stigmatisation qui entoure les IST risque-t-elle de compliquer l'acceptation des vaccins dans certaines sociétés ? La vaccination devrait-elle être présentée comme une question touchant les femmes ? Une bonne présentation permettra d'éviter une résistance sociale de groupes qui craignent que les vaccins anti-HPV ne viennent encourager la débauche (bien que les études aient montré que l'éducation sexuelle a eu l'effet opposé).^{12,54,93,94}

Une communauté prête et qui accepte le vaccin facilitera l'accès et, par conséquent, il faudrait engager les dirigeants communautaires dans la conception et la mise en œuvre d'un programme de vaccination. Les cliniciens sont souvent une source d'informations, tant pour les parents que les adolescents et, par conséquent, le fait de les éduquer aide les parents à comprendre les avantages d'un vaccin quel qu'il soit.^{12,45}

Coût et financement

Probablement que les coûts de la fourniture du vaccin anti-HPV sont supérieurs à ceux des programmes existants de vaccinations infantiles. Le financement pour les soins de santé dans les pays en développement est déjà limité et, par conséquent, il faudra un solide plaidoyer soutenu ainsi que des stratégies novatrices pour financer les programmes du vaccin anti-HPV.⁹⁵

Actuellement, on ne connaît pas le prix du vaccin pour les pays en développement. Probablement que ce prix ne sera pas connu prochainement. Le tracé habituel de l'introduction d'un nouveau vaccin passe d'abord par la disponibilité dans le secteur privé et ensuite, une fois que les prix baissent, dans le secteur public. Actuellement on cherche à raccourcir le laps de temps jusqu'à la baisse des prix et la disponibilité des vaccins anti-HPV dans le monde en développement. Ce sont des facteurs

tels que le nombre de doses achetées et la durée de l'accord d'achat qui détermineront le prix final.^{7,96}

Le prix du vaccin en lui-même ne représente pas le seul coût : il existe également des coûts programmatiques. La plupart des adolescents ne participent pas régulièrement aux soins de santé dans la même mesure que les enfants plus jeunes et les nourrissons et il faudra donc mettre au point de nouvelles stratégies permettant d'atteindre les jeunes adolescents. Le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination dans les pays en développement sera influencé par le coût de la mise sur pied de programmes assurant une ample couverture des jeunes adolescents, groupe qui n'est généralement pas inclus dans les programmes de vaccination ; la durée de la protection conférée par le vaccin ; et le niveau de participation au programme.^{92,97-102}

L'éventuelle économie dans le traitement du cancer du col et autres maladies liées au HPV est également un facteur important dans le rapport coût-efficacité.⁹⁸

Des projets de démonstration dans divers pays sont prévus pour réunir des données sur les coûts et stratégies de fournitures. Des discussions sont déjà en cours pour trouver des mécanismes de financement internationaux qui pourraient subventionner les programmes de vaccination dans les régions à faibles ressources.¹⁰¹

Accès

Les jeunes adolescentes ne sont généralement pas en contact régulier avec les systèmes de santé dans la plupart des pays en développement et leur assurer l'accès continue à relever du défi. Une des suggestions prometteuses à cet effet consiste à renforcer les programmes de santé scolaires au vu de l'accroissement récent dans la fréquentation du primaire. Dans les endroits où un grand nombre de jeunes filles abandonnent l'école à un âge précoce, ce sont les programmes communautaires qui pourraient remplir le vide.¹⁰¹

Une fois que des stratégies efficaces ont été mises au point pour atteindre ces filles, elles pourront être utilisées pour apporter un grand nombre d'interventions sanitaires à l'intention d'enfants plus âgés : vaccinations contre le tétanos, la rubéole, l'hépatite B, la rougeole et peut-être la vaccination contre le VIH ; traitement vermifuge ; traitement préventif intermittent contre le paludisme ; traitement contre la schistosomiase, la filariose et le trachome ; supplémentation en fer et/ou d'iode ; distribution de moustiquaires ; supplémentation nutritionnelle ; éducation sur le lavage des mains, le tabac, les médicaments ; connaissance du corps et prise de décisions sur les bons choix dans la vie. L'utilisation du même système pour exécuter de multiples interventions – parallèlement à la vaccination anti-HPV ou à des moments différents – augmentera le rapport coût-efficacité de toutes les interventions.

Formation et soutien des prestataires de soins

Il est capital d'apporter une formation efficace aux agents de soin de santé – à l'aide de buts clairs, réalistes et concrets – quel que soit le programme sanitaire. En effet, dans de nombreux pays en développement, le personnel soignant risque de ne pas avoir une connaissance à jour sur l'infection à HPV, sa relation avec le cancer du col et la prévention de ce dernier. Cette situation s'aggrave encore du fait de la « nature silencieuse » du cancer du col. Il faudra éduquer le personnel soignant pour lui apprendre à expliquer aux patientes les nombreux avantages qu'offrent le dépistage et la vaccination.^{45,50,65,103}

Tant dans le monde industrialisé que dans les pays en développement, on ne connaît pas les types de prestataires qui administreront les vaccins (médecins ou infirmières, pédiatres, infirmières sages-femmes ou obstétriciens/gynécologues). Par ailleurs, la communauté de la vaccination risque d'avoir une connaissance incomplète du cancer du col et du HPV. Aussi doit-on envisager une formation supplémentaire pour

mettre en œuvre les programmes de vaccination anti-HPV.^{96,104,105,106}

Expériences, faits à l'appui, en ce qui concerne le vaccin anti-HPV dans les contextes à faibles ressources

L'enseignement tiré des programmes de démonstration de la vaccination présentera aux pays des outils dont ils auront besoin pour mettre sur pied des programmes locaux efficaces. Cette information guidera également les stratégies de prévisions et de fournitures (dans les écoles ou les programmes communautaires).^{12,95}

PATH collabore avec quatre pays – Inde, Pérou, Vietnam et Ouganda – pour faire une recherche préliminaire et opérationnelle visant à mettre à l'essai diverses stratégies d'introduction du vaccin anti-HPV. Conjointement à ces projets de démonstration, PATH est en contact avec des décideurs, des prestataires de soins de santé, des parents et des jeunes adolescents pour déterminer leur niveau de connaissance à propos du HPV et du cancer du col et pour étudier les diverses manières d'introduire le vaccin anti-HPV. Les projets chercheront également à garantir la couverture vaccinale pour le groupe d'âge ciblé de filles et réuniront des données sur les coûts, l'acceptabilité socioculturelle, l'utilisation de ressources, le financement, l'approvisionnement et la demande en vaccins. Les données de cette recherche initiale seront disponibles fin 2007 et en 2008 et les résultats de la recherche opérationnelle en 2009 et 2010.

Conclusion

En combinant la vaccination anti-HPV à un meilleur dépistage, diagnostic et traitement, il est concevable que l'on arrivera à faire baisser les taux de mortalité imputable au cancer du col dans les pays en développement – à un niveau aussi faible, voire même plus faible, que celui obtenu par les pays industrialisés. Pourtant, ce but ne saurait être atteint sans les éléments suivants:

- Effort de collaboration par les partenaires des secteurs privé et public et les dirigeants communautaires.
- Renforcement des systèmes de santé notamment dépistage régulier du cancer du col.
- Données et expériences facilitant une prise de décisions factuelles.
- Disponibilité d'une offre de vaccins abordables et qui répond à la demande.
- Climat sociopolitique constructif.

Diverses stratégies seront nécessaires selon le contexte et l'endroit. Ces stratégies doivent être mises au point en tenant pleinement compte des réalités d'aujourd'hui, notamment la charge de morbidité et la connaissance connexe, le comportement et les attitudes socioculturelles. Il sera également de première importance de vérifier que les stratégies de prévention secondaire (dépistage) qui ont déjà fait leurs preuves sont continuées ou mises en place conjointement avec la vaccination.

La communication et le plaidoyer avec des dirigeants religieux, médicaux et politiques exerçant de l'influence donnera également confiance à la communauté et l'encouragera à participer aux programmes de prévention du cancer du col. Plusieurs agences et organisations réalisent des études et des projets visant à rassembler l'information et les preuves nécessaires pour appuyer les décideurs dans leurs décisions sur l'amélioration de la lutte contre le cancer du col.

Les défis que présentent le HPV et le cancer du col ne sont pas des moindres – certains les trouvent accablants. Par ailleurs, armé de meilleures technologies de dépistage, de diagnostic et de prévention, autant celles décrites ici que celles à venir, le monde aura l'arme nécessaire pour que change véritablement la vie des femmes et que soit renforcée la survie des familles et des communautés.

Pour plus d'informations

Pour de plus amples informations sur le HPV et le cancer du col, vous pouvez vous rendre sur les sites web suivants :

Cancer du col RHO

www.rho.org

Prévention du cancer du col PATH

www.path.org/cervicalcancer

Alliance pour la prévention du cancer du col

www.alliance-cxca.org

International Agency for Research on Cancer Screening Group

www.iarc.fr

Organisation mondiale de la santé – cancers du système de reproduction

www.who.int/reproductive-health/publications/cancers.html

Références

1. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). *The Case for Investing in Cervical Cancer Prevention*. Seattle: ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 3.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM; International Agency for Research on Cancer (IARC). *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon, France: IARC Press; 2004; CancerBase No. 5, version 2.0.
3. Franceschi S. The International Agency for Research on Cancer (IARC) commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results in Cancer Research*. 2005;166:277–297.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005a;55(2):74–108.
5. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, et al., eds. *Cancer Incidence in Five Continents, vol VIII*. Lyon: IARC Press, 2002. IARC Scientific Publication No. 155.
6. Parkin, DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3): S11–S25.
7. PATH. *Current and Future HPV Vaccines: Promise and Challenges*. Seattle: PATH; 2006.
8. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003.
9. Gold MA. Current cervical cancer screening guidelines and impact of prophylactic HPV vaccines. *New Options in HPV Prevention*. Supplement to OBG Management July 2006. Available at: www.obgmanagement.com.
10. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2006;20(2):207–225.
11. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;95(Suppl 1):S205–S210.
12. Sherris J, Agurto I, Arrossi S, et al. Advocating for cervical cancer prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S46–S54.
13. Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *New Options in HPV Prevention*. Supplement to OBG Management. Available at: www.obgmanagement.com. Accessed July 2006.
14. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3): S1–S10.
15. Cox JT. Introduction. *Current Opinions in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(Suppl 1): S1–S5.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genital HPV infection—CDC Fact Sheet. Available at: www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm. Accessed May 10, 2007.
17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine*. 1997;102:3–8.
18. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: from the papanicolaou smear to the vaccine era. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10S):224s–230s.
19. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 (Suppl 3): S42–S51.
20. Population Reference Bureau (PRB) and Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP). *Preventing Cervical Cancer Worldwide*. 2004. Washington, DC: PRB; Seattle: ACCP.
21. Miller AB. *Cervical Cancer Screening Programmes: Managerial Guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
22. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S26–S34.
23. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*. 2007;Apr 5. Epub ahead of print.
24. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*. 2002;55(4):244–265.
25. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *Journal of Pathology*. 2006;208:152.
26. Denny L, Ngan HYS. Malignant manifestations of HPV infection: Carcinoma of the cervix, vulva, vagina, anus, and penis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S50–S55.
27. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*. Geneva: WHO, 2006.
28. Zur Hausen H. *Infections Causing Human Cancer*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
29. Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83:997–1003.
30. Villa LL. Biology of genital human papillomaviruses. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S3–S7.
31. Bosch FX, Qiao YL, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94 (Suppl 1):S8–S21.
32. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):52–61.
33. Winer R L, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:2645–2654.
34. Denny L, Sankaranarayanan R. Secondary prevention of cervical cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S65–S70.
35. Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S55–S59.
36. ACCP. *Improving Screening Coverage Rates of Cervical Cancer Prevention Programs: A Focus on Communities*. Seattle: ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 4.
37. ACCP. *Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs*. Seattle: ACCP; 2004.
38. ACCP. *Women's Stories, Women's Lives: Experiences With Cervical Cancer Screening and Treatment*. Seattle: ACCP; 2004.
39. American Cancer Society website. Cervical cancer prevention. June 2006. Available at: documents.cancer.org/115.00/115.00.pdf. Accessed May 14, 2007.
40. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):63–70.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program—reducing mortality through screening. Available at: www.cdc.gov/cancer/nbccedp. Accessed May 10, 2007.
42. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S4–S12.
43. Bingham A, Bishop A, Coffey P, et al. Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Salud Publica de Mexico* 2003;45(Suppl 3):S283–S291.
44. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2006*. American Cancer Society, 2006.
45. Agurto I, Arrossi S, White S, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S38–S45.
46. Bradley J, Marone M, Mahé, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(Suppl 2):S21–S29.
47. Lazcano-Ponce EC, Herrero R, Muñoz, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *International Journal of Cancer*. 2001;91:412–420.
48. Denny L, Quinn M, Sankaranarayanan R. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S71–S77.
49. Sellors J, Lewis K, Kidula N, Muhombe K, Tsu V, Herdman C. Screening and management of precancerous lesions to prevent cervical cancer in low-resource settings.

- Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2003;4:277–280.
50. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2005;89(Suppl 2):S30–S37.
 51. Carr KC, Sellors JW. Cervical cancer screening in low resource settings using visual inspection with acetic acid. *Journal of Midwifery and Women's Health.* 2004;49:329–337.
 52. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical cancer screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) Study. *Journal of Medical Screening.* 2005;12(3):142–149.
 53. Villa LL, Denny L. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006;94(Suppl 1):S71–S80.
 54. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):90–97.
 55. Franco EL, Bosch FX, Cusick J, et al. Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):242–249.
 56. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine.* 2005;23:2388–2394.
 57. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, et al. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):78–89.
 58. Pollack AE, Balkin MS, Denny L. Cervical cancer: a call for political will. *International Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2006;94:333–342.
 59. Howard M, Sellors J, Kaczorowski J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;100:982–980.
 60. Sellors J. HPV in screening and triage: towards an affordable test. *HPV Today.* 2005;8:4–5.
 61. Ngan HYS, Timble CL. Preinvasive lesions of the cervix. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006;94(Suppl 1):S45–S49.
 62. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual.* Lyon, France: IARC Press; 2002.
 63. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003;362:1871–1876.
 64. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupress W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low resource settings. *Journal of the American Medical Association.* 2005;294:2173–2181.
 65. Goldie SJ, Kim JJ, Myers E. Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):164–170.
 66. Blumenthal PD, Gaffikin L, Deganus S, et al. for the Ghana Cervicare Group. Cervical cancer prevention: safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach in Accra, Ghana. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2007;196:407.e1–407.e9.
 67. Santos C, Galdos R, Alvarez M, et al. One-session management of cervical intraepithelial neoplasia: a solution for developing countries. A prospective, randomized trial of LEEP versus laser excisional conization. *Gynecologic Oncology.* 1996;61:11–15.
 68. ACCP. *Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review.* Seattle: ACCP; 2003. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 1.
 69. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, Sellors J. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2005;89(Suppl 2):S13–S20.
 70. ACCP. *ACCP Strategies for Supporting Women with Cervical Cancer.* Seattle, ACCP; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 2.
 71. Package Insert, Gardasil®, Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; April 2007.
 72. Crosbie EJ, Kitchener HC. Cervarix™—a bivalent L1 virus-like particle vaccine for prevention of human papillomavirus type 16- and 18-associated cervical cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2007;7:391–396.
 73. Cox JT. Reducing HPV-related clinical disease through vaccination. New Options in HPV Prevention. Supplement to OBG Management. July 2006. Available at: www.obgmanagement.com.
 74. Muñoz N. Against which human papillomavirus (HPV) types shall we vaccinate and screen? *The international perspective.* *International Journal of Cancer.* 2004; 111:278.
 75. Frazer IH. HPV vaccines. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2006;94(Suppl 1):S81–88.
 76. Crum CP. The beginning of the end of cervical cancer? *New England Journal of Medicine.* 2002;347:1703–1705.
 77. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757–1765.
 78. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1247–1255.
 79. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. Proof of principle study investigators: a controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2002;347(21):1645–1651.
 80. Koutsky LA, Harper DM. Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):114–121.
 81. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjosé S. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):171–177.
 82. Ling M, Kanayama M, Roden R, Wu TC. Preventive and therapeutic vaccines for human papillomavirus-associated cervical cancers. *Journal of Biomedical Science.* 2000;7:341–356.
 83. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* March 23, 2007;56(RR02):1–24.
 84. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. HPV vaccine and screening in the prevention of cervical cancer: conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):251–261.
 85. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2006;94: S95–S105.
 86. Stanley M, Lowy DR., Frazer, I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):106–113.
 87. Koutsky LA, Goleen MR. Vaccinating girls for HPV—a new horizon of hope for cancer prevention. *Northwest Public Health.* 2007;Spring/Summer:20–21.
 88. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571–5583.
 89. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young woman: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology.* 2005;6:271.
 90. Hildesheim A, Markowitz L, Avila MH, Franceschi S. Research needs following initial licensure of virus-like particle HPV vaccines. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S227–S232.
 91. Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Second generation HPV vaccines to prevent cervical cancer. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):147–153.
 92. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3): 210–218.
 93. Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):201–209.

94. de Melo-Martin I. The promise of the human papillomavirus vaccine does not confer immunity against ethical reflection. *Oncologist*. 2006;11:393–396.
95. Pollack AE, Tsu VD. Preventing cervical cancer in low-resource settings: building a case for the possible. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;(Suppl 2):S1–S3.
96. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):132–139.
97. Shaw D. Women's right to health and the Millennium Development Goals: promoting partnerships to improve access [Editorial]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(3):207–215.
98. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96:604–615.
99. Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert, Garnett G. Public health policy for cervical cancer prevention: role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. Towards a new paradigm in cervical cancer prevention. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S155–S186.
100. Garnett G, Kim JJ, French K, Goldie SJ. Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):S178–S186.
101. WHO. Preparing for the Introduction of HPV Vaccines: Policy and Programme Guidance for Countries. WHO/UNFPA: Geneva; 2006.
102. Batson A, Meheus F, Brooke S. Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3):219–225.
103. Jacob M, Bradley J, Barone MA. Human papillomavirus vaccines: what does the future hold for preventing cervical cancer in resource-poor settings through immunization programs? *Sexually Transmitted Diseases*. 2005;32:635–640.
104. Biddlecom A, Bankole A, Patterson K. Vaccine for cervical cancer: reaching adolescents in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2006;367:1299.
105. Garland SM, Quinn MA. How to manage and communicate with patients about HPV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(Suppl 1):S106–S112.
106. GAVI Alliance, PATH. Accelerating Global Access to HPV Vaccine for the Prevention of Cervical Cancer. Background paper for: Improving Access to Essential Health Technologies: Focus on Neglected Diseases, Reaching Neglected Populations, January 1–2, 2007; Bangkok, Thailand.

ISSN:0737-3732

Outlook est publié par PATH dont la mission consiste à améliorer la santé des gens dans le monde grâce aux progrès technologiques, au renforcement des systèmes et en encourageant les comportements sains. Des numéros choisis sont disponibles en chinois, en français, en hindi, en indonésien, en portugais, en russe et en espagnol. *Outlook* traite de sujets d'actualité en santé de la reproduction revêtant un intérêt tout particulièrement pour les lecteurs des pays en développement. Le présent numéro a pu être réalisé grâce au soutien apporté par les projets de PATH qui concernent le cancer du col. Tout contenu ou toute opinion exprimée dans *Outlook* ne reflète pas forcément celles des organismes de financement d'*Outlook*, des membres individuels du Conseil consultatif ou de PATH.

Abonnement

Outlook est envoyé gratuitement aux lecteurs dans les pays en développement. Pour s'abonner, prière de contacter :

Outlook Editor / Chef de la rédaction
PATH
1455 NW Leary Way
Seattle, WA 98107-5136 USA
Téléphone : 206.285.3500
Fax : 206.285.6619
Courrier électronique : outlook@path.org

Les anciens numéros

Les anciens numéros d'*Outlook* sont disponibles à l'adresse suivante : www.path.org/projects/outlook. Pour de plus amples informations en ligne sur les divers thèmes de la santé de la reproduction, prière de consulter le site web RHO : www.rho.org.

Conseil consultatif

Paul Blumenthal, MD, MPH, Johns Hopkins University, USA • Linan Cheng, MD, International Peace Maternity and Child Health Hospital, China • Lawrence Corey, MD, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA • Horacio Croxatto, MD, Chilean Institute of Reproductive Medicine, Chile • Peter J. Donaldson, PhD, Population Council, USA • Judith A. Fortney, PhD, Family Health International, USA • Mary Kawonga, MD, University of the Witwatersrand, South Africa • Atiqur Rahman Khan, MD, Technical Assistance Inc., Bangladesh • Roberto Rivera, MD, Family Health International, USA • Pramilla Senanayake, MBBS, DTPH, PhD, Global Forum for Health Research, Sri Lanka and UK • C. Johannes van Dam, MD, MS, Population Council, USA

Contributors

Diane Castilaw et Scott Wittet étaient les rédacteurs du présent numéro. Scott Wittet et Beth Balderston ont apporté une assistance éditoriale et au niveau de la production. *Outlook* et reconnaissant des commentaires et suggestions des critiques suivants : Dr. Paul Blumenthal, Michele Burns, Dr. Eduardo Franco, Dr. Sue Goldie, Dr. Lindsay Edouard, Jane Hutchings, Jeanette Lim, Dr. Harshad Sanghvi, Dr. John Sellors, Dr. Jacqueline Sherris, et Dr. Vivien Tsu.

Copyright © 2007, Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Tout droits réservés. Le contenu de ce document peut être utilisé librement à des fins d'enseignement ou à des fins non commerciales, à condition d'en mentionner la source.

Imprimé sur papier recyclé.