

# Outlook

## Dans ce numéro

- Cancer du col et HPV
- Vaccins anti-HPV
- Stratégies de vaccination
- Dépistage et traitement
- Rentabilité et financement
- Communication et formation
- Implications politiques et programmatiques



## Prévention du cancer du col utérin : Mise à jour sur la vaccination et le dépistage

Chaque année, le cancer du col de l'utérus coûte la vie à plus de 270 000 femmes, dont plus de 80 pour cent dans le monde moins développé.<sup>1,2</sup> Source de profondes souffrances individuelles, la mortalité imputable à cette maladie reste aussi le triste témoin de l'iniquité qui règne toujours entre les sexes dans le domaine de la santé. La perte de mères, de grands-mères, et d'autres membres de la famille, essentielles en ce qu'elles s'occupent des enfants, rapportent un salaire et travaillent dans leurs communautés, est aussi la cause de graves difficultés économiques. Les plus hauts taux d'incidence et de mortalité sont observés en Afrique subsaharienne, en Amérique latine et Caraïbes, et en Asie du Sud et du Sud-Est (Figure 1).<sup>3,4</sup> Même dans les pays industrialisés qui ont enregistré un déclin spectaculaire, le taux de mortalité reste élevé dans les régions où l'accès aux soins de santé est difficile ou qui présentent d'autres obstacles au dépistage et au traitement précoce du cancer du col.<sup>5</sup>

Comme le souligne cet article, il existe cependant aujourd'hui des méthodes de dépistage efficaces et peu coûteuses adaptées aux régions à faibles ressources, de même que des vaccins capables de prévenir efficacement les changements précancéreux qui mènent au cancer du col.<sup>6,7</sup>

- Des vaccins sûrs et efficaces protègent contre les papillomavirus humains (HPV) de type 16 et 18, responsables d'environ 70 pour cent des cas de cancer du col.
- À ce jour, l'expérience des vaccins anti-HPV dans les programmes de démonstration en Afrique, en Asie, et en Amérique latine, ainsi que dans le cadre des programmes de santé publique d'Amérique latine, est encourageante. Les chercheurs et les responsables des programmes bénéficient d'un appui et d'un intérêt solides de la part des décideurs et des communautés.
- Les nouvelles approches de dépistage par inspection visuelle sont au moins aussi sensibles que la cytologie (test de Papanicolaou). Elles sont aussi plus réalistes dans les régions à faibles ressources, surtout quand elles sont associées au traitement par cryothérapie.
- Fort sensibles — plus que le frottis cervico-vaginal — et mieux adaptées aux pays en développement, les nouvelles technologies de dépistage par test ADN HPV ont le potentiel de sauver de nombreuses vies.
- Les stratégies préventives complètes — celles qui incluent la vaccination (si elle est financièrement abordable) et le dépistage (par mise en œuvre ou expansion des programmes de dépistage et traitement) — sauveront le plus de vies. Ces stratégies ont reçu l'aval de l'Organisation mondiale de la Santé, de l'Organisation panaméricaine de la Santé, de l'Alliance pour la prévention du cancer du col utérin, de PATH et de nombreux autres organismes.

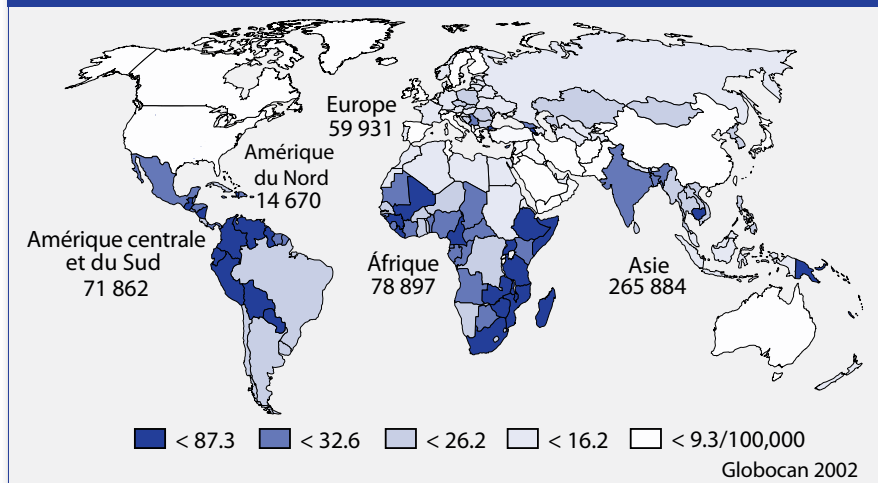
## Cancer du col et HPV

Vers le début des années 1980, le professeur zur Hausen et ses collègues ont identifié l'association entre certains papillomavirus humains et le cancer du col de l'utérus : les HPV en sont aujourd'hui reconnus comme la cause de pratiquement tous les cancers du col.<sup>8</sup> L'infection à HPV, de nature sexuellement transmissible, doit être présente pour que le cancer se développe, mais d'autres facteurs accroissent le risque de progression cancéreuse.<sup>9,10</sup> Ces cofacteurs incluent les premiers rapports sexuels à un âge précoce, les grossesses nombreuses, la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme, la contraception hormonale à long terme, et l'infection à VIH. De toute évidence, l'absence de dépistage et traitement des lésions précancéreuses accroît aussi le risque de progression cancéreuse de l'infection.

## L'infection à HPV dans le monde

Les papillomavirus sont des virus à ADN à localisation tissulaire spécifique aisément

**Figure 1. Nombre estimé de cas et incidence du cancer du col<sup>1</sup>**



transmissibles et très répandus. L'infection à HPV, la plus courante des infections sexuellement transmissibles, affecterait selon les estimations quelque 630 millions de personnes dans le monde.<sup>11,12</sup> Aux États-Unis, environ 40 pour cent des jeunes femmes contractent l'infection durant les trois premières années de leur activité sexuelle. À l'échelle mondiale, 50 à 80 pour cent des femmes sexuellement actives contractent une infection à HPV au moins une fois dans leur vie.<sup>13,14</sup>

Heureusement, les infections à HPV sont, en grande majorité, transitoires : elles se résolvent sous l'effet de la réponse immunitaire naturelle et deviennent indétectables au bout de 6 à 18 mois.<sup>15-17</sup> Si l'infection persiste toutefois, elle peut être la cause du développement de cellules précancéreuses aptes, à plus long terme, à devenir cancéreuses. Administrée avant l'exposition aux virus, la vaccination anti-HPV peut prévenir l'infection causée par les types ciblés. Aussi est-elle recommandée aux jeunes adolescentes non encore sexuellement actives.

### Types HPV oncogènes

Les HPV forment une grande famille de virus, dont plus de 100 génotypes sont connus. Certains affectent l'appareil génital. Parmi ceux-ci, certains présentent un haut potentiel d'évolution vers le cancer (les types oncogènes), alors que d'autres ne causent que des affections bénignes.

- Les types oncogènes causent différents cancers anogénitaux et autres, dont notamment le cancer buccal.

- Les génotypes HPV non oncogènes sont à l'origine des verrues génitales, de cytologies cervicales anormales, de papillomatose respiratoire récidivante, ou d'infections asymptomatiques qui se résolvent d'elles-mêmes.<sup>11</sup>
- Les types HPV 16 et 18, oncogènes, sont associés à environ 70 pour cent des cas de cancer du col utérin.<sup>18,19</sup> Au moins 11 autres génotypes sont cancérigènes, mais à moindre fréquence. Parmi ces derniers, HPV 45 et 31 représentent environ 4 pour cent chacun des cas de cancers du col.

Le cancer du col commence par une infection des cellules de surface du col utérin par un virus HPV de type oncogène. Comme indiqué plus haut, la plupart des infections à HPV se résolvent spontanément, mais un faible pourcentage de femmes contaminées par les types oncogènes développent une infection persistante, susceptible de donner lieu à des changements précancéreux (lésions ou dysplasies).<sup>19,20</sup> Ni les infections de courte durée, ni celles persistantes ne présentent de symptômes. Les femmes doivent par conséquent se soumettre à un dépistage régulier pour déterminer si une infection persistante s'est produite ou si des lésions sont apparues.

Certaines lésions se résolvent spontanément, tandis que d'autres évoluent vers le cancer invasif du col utérin (Figure 2).<sup>21</sup> La progression de l'infection au précancer puis au cancer est lente<sup>16,18,22</sup> de sorte que le cancer est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes de 40 ou 50 ans. Étant

donné cette longue période évolutive, les occasions ne manquent pas d'identifier et de traiter les premiers stades de la maladie — au niveau de l'infection HPV ou des lésions précancéreuses. Si les lésions sont traitées tôt, les taux de guérison sont extrêmement élevés et il n'y a généralement pas d'évolution cancéreuse.

### Prévention du cancer du col

Deux méthodes de prévention, primaire et secondaire, permettent aux femmes de réduire leur risque de cancer du col utérin. La prévention primaire consiste à éviter l'infection initiale par les types d'HPV oncogènes. L'approche est possible, pour les deux virus responsables de la plupart des cancers du col, par vaccination anti-HPV avant le début de l'activité sexuelle. Si l'infection est déjà présente, la prévention secondaire — par dépistage et traitement des lésions précancéreuses — peut empêcher le développement du cancer du col. L'abstinence ou la monogamie mutuelle peuvent aussi prévenir l'infection à HPV. Il ne s'agit cependant pas d'options réalistes pour beaucoup de femmes.

### Vaccins anti-HPV

En 2006, l'US Food and Drug Administration (FDA) approuvait le premier vaccin anti-HPV : Gardasil®, des laboratoires Merck & Co., Inc. Depuis lors, Gardasil et le vaccin Cervarix® de GlaxoSmithKline, d'abord homologué en Australie et en Union européenne en 2007, ont été autorisés dans plus de 100 pays du monde. Les deux vaccins sont constitués de particules pseudovirales sans ADN, ainsi que d'adjuvants pour la stimulation du système immunitaire. Ils ne peuvent pas causer d'infection à HPV.

Gardasil<sup>23</sup> et Cervarix<sup>24</sup> protègent tous deux contre les génotypes HPV oncogènes les plus courants, HPV 16 et 18. Gardasil protège aussi contre les génotypes 6 et 11, responsables d'environ 90 pour cent des verrues génitales. Les deux vaccins s'administrent en une série de trois injections intramusculaires de 0,5 ml sur une période de six mois, selon des schémas légèrement différents.

### Efficacité des vaccins anti-HPV

#### Les vaccins anti-HPV préviennent l'infection et les lésions

Les essais cliniques des deux vaccins anti-HPV ont retenu comme critère d'évaluation principal les lésions cervi-

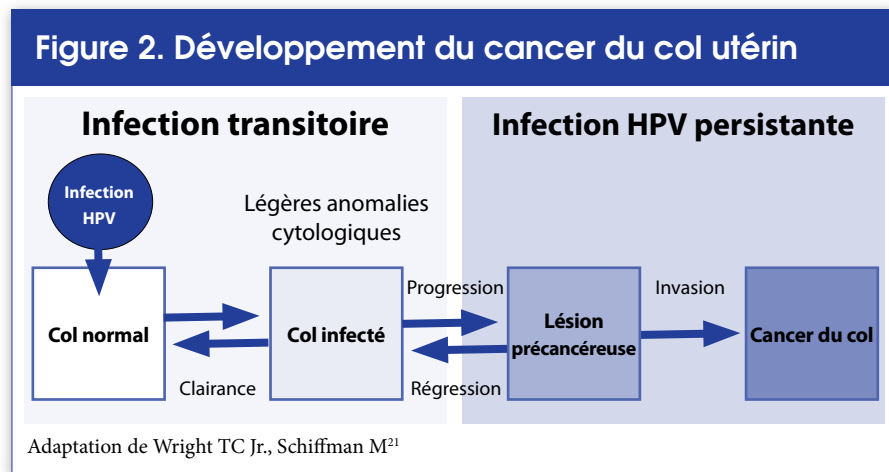
cales (généralement de haut grade, telles que les néoplasies intra-épithéliales cervicales de grade 2 — CIN2+) : ils ont comparé le nombre de cas de lésions précancéreuses dans les groupes vaccinés et témoins afin de déterminer l'efficacité des vaccins à prévenir les lésions aptes à évoluer vers le cancer.<sup>25,26</sup> L'évolution cancéreuse peut prendre plusieurs dizaines d'années : il n'aurait dès lors pas été réaliste d'attendre, au niveau des essais, l'apparition de cas de cancer et, plus important encore, il aurait été contraire à l'éthique de laisser les patientes progresser vers le cancer si des lésions avaient été détectées.

L'Organisation mondiale de la Santé,<sup>27</sup> de concert avec d'autres organismes scientifiques, a reconnu dans le critère d'évaluation CIN2+ un choix logique et éthique pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale, convenant du reste que la prévention des CIN2+ est probablement un bon signe de prévention ultime du cancer. Il faudra plus de temps pour constater l'effet sur les cas de cancer effectifs du col.

L'efficacité de la prévention des lésions précancéreuses causées par le HPV 16 ou 18 est fort élevée pour les deux vaccins : elle atteint plus de 92 pour cent parmi les femmes non infectées précédemment par ces types de virus.<sup>25,26,28</sup> (On remarquera ici que cette efficacité s'applique à 70 pour cent des cancers causés par ces deux virus, pas à la totalité des cancers du col.) Il est donc important de vacciner les jeunes adolescentes avant qu'elles deviennent sexuellement actives et risquent l'exposition aux virus.

#### Durée de la protection vaccinale

Les résultats des essais cliniques publiés font état d'une efficacité des vaccins anti-HPV à prévenir l'infection et les lésions de haut grade pendant une période d'au moins cinq ans (Gardasil<sup>29</sup>) à plus de six ans (Cervarix<sup>30</sup>). Les résultats préliminaires d'un essai du composant HPV 16 du vaccin Gardasil indiquent une efficacité allant jusqu'à 8,5 ans.<sup>31</sup> Il s'agit là de la durée déclarée à ce jour, sur la base des données de suivi des principaux essais. Il est encourageant de voir que la protection ne semble pas diminuer au fil du temps. Les vaccins pourraient d'ailleurs s'avérer efficaces à beaucoup plus long terme encore, comme le révéleront les données cumulées.<sup>29,32</sup> Les résultats définitifs ne deviendront disponibles qu'après suivi à



plus longue échéance des participantes aux essais cliniques. Des chercheurs finlandais ont entrepris le suivi de 22 000 jeunes femmes pendant au moins 15 ans pour répondre à cette question.<sup>33</sup>

#### Protection limitée contre d'autres génotypes HPV

Gardasil et Cervarix semblent tous deux offrir une certaine protection contre les types d'HPV oncogènes non ciblés par les vaccins, notamment l'HPV 31, proche du type 16 (les vaccins anti-HPV actuels ciblent les types 16 et 18). Cervarix présente aussi une certaine efficacité contre le type 45.<sup>26,36</sup> Les essais cliniques pour lesquels des rapports ont été publiés à ce jour n'ont cependant pas été conçus pour révéler l'efficacité contre les types non ciblés et la protection observée n'atteint pas les niveaux démontrés pour les types 16 et 18.<sup>34-36</sup>

#### Co-administration de vaccins

Les adolescentes ont généralement moins de contacts avec les systèmes de soins de santé que leurs cadettes. Si les vaccins anti-HPV pouvaient être administrés en même temps que d'autres immunisations ou interventions de santé recommandées à l'adolescence, les programmes pourraient atteindre de plus hauts taux de couverture. Au moins trois études ont démontré l'innocuité de la co-administration du vaccin anti-HPV avec d'autres. Dans ces études, les chercheurs ont administré le vaccin anti-HPV en même temps que celui contre l'hépatite (deux études) ou que le DT polio-coqueluche. Dans chaque cas, le régime a été bien toléré et, pour les deux études disposant de données d'anticorps, les réponses immunitaires se sont révélées bonnes.<sup>37-39</sup>

#### Innocuité de la vaccination anti-HPV

L'innocuité des médicaments, y compris les vaccins, s'évalue de deux manières : au moyen des données des essais cliniques et à l'aide des rapports de pharmacovigilance obtenus du public une fois les médicaments homologués et introduits sur le marché. Les données de vastes essais cliniques randomisés sont généralement très fiables, parce que les rapports d'effets indésirables graves peuvent être examinés et vérifiés et qu'il existe de surcroît un groupe témoin de comparaison. Les effets indésirables graves mais extrêmement rares ne sont cependant pas toujours détectés avant l'administration de centaines de milliers de doses d'un vaccin. Aussi la pharmacovigilance joue-t-elle un rôle important dans le suivi d'innocuité de tous les médicaments, y compris les vaccins anti-HPV.

En août 2009, plus de 50 millions de doses de Gardasil avaient été distribuées dans le monde,<sup>40</sup> (avec plus de 23 millions aux États-Unis dès décembre 2008<sup>41</sup>) présentant jusque-là un très faible taux d'effets secondaires graves et sans décès confirmé associé à la vaccination.<sup>42</sup> En Australie, en décembre 2009, 6 millions de doses de Gardasil avaient été distribuées, avec peu de rapports d'effets secondaires, en grande majorité légers.<sup>43</sup> De septembre 2008 à septembre 2009, 1,4 million de doses de Cervarix ont été administrées au Royaume-Uni<sup>44</sup> et environ 9 millions de doses dans le reste du monde,<sup>45</sup> présentant également un faible taux d'effets secondaires graves et sans indication de décès associés à la vaccination.



FAITH/Amynah Jermohamed

### **Données d'innocuité des essais cliniques**

Dans les rapports d'essai clinique relatifs à Gardasil<sup>23</sup> et à Cervarix<sup>24</sup>, l'effet secondaire le plus courant s'est révélé la gêne au site d'injection. Pour Gardasil, environ 60 pour cent des sujets ayant reçu le vaccin ont fait état de douleur, démangeaison, ecchymose, ou rougeur au site d'injection. Environ 50 pour cent des participantes affectées au groupe témoin, qui avaient reçu l'adjuvant du vaccin (un mélange de sels d'aluminium), ont cependant aussi présenté ces symptômes. Maux de tête, fièvres, nausées, étourdissements, vomissements, et syncopes sont les autres effets secondaires courants. La plupart des effets secondaires se sont révélés de courte durée (de quelques heures à quelques jours).

Outre ces effets secondaires, les vaccins et autres médicaments peuvent être la cause d'événements indésirables graves (EIG), officiellement définis comme des événements mortels, qui engagent le pronostic vital, exigent ou prolongent une hospitalisation, conduisent à une invalidité significative ou à une anomalie congénitale à la naissance. Certains EIG ont été liés aux vaccins anti-HPV. Ainsi, sur près de 30 000 participantes aux essais cliniques du vaccin Gardasil, 0,04 pour cent ont signalé des EIG jugés par les investigateurs comme liés au vaccin<sup>23</sup> : trois maux de tête graves, trois cas de gastroentérite, et un cas de douleur grave au site d'injection, notamment. Tandis que 126 sujets ayant reçu le vaccin Gardasil faisaient état d'EIG, 129 participantes affectées au groupe placebo

en signalaient aussi.

Après plus de cinq années de suivi, aucun décès n'a pu être attribué aux vaccins anti-HPV dans le cadre des essais cliniques. La très faible mortalité enregistrée durant les essais et la période de suivi est similaire dans les deux groupes, de vaccination et témoin, indiquant l'absence de causalité entre le vaccin et les décès survenus.<sup>44,46,47</sup>

Les effets secondaires de Cervarix sont similaires à ceux rapportés pour Gardasil. Dans les essais cliniques, les réactions au site d'injection sont l'effet secondaire le plus courant. Maux de tête, nausées, vomissements, et douleurs musculaires sont aussi mentionnés fréquemment. En ce qui concerne les EIG, les essais à grande échelle avec groupe témoin ne révèlent aucun déséquilibre apparent entre les taux relevés dans le groupe de vaccination et le groupe témoin. Le nombre de décès, dans le cadre des essais, est pratiquement identique dans les deux groupes.<sup>47</sup>

### **Rapports d'innocuité de pharmacovigilance**

Les prestataires et le public peuvent soumettre leurs rapports d'effets secondaires soupçonnés après approbation d'un vaccin au programme VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) aux États-Unis, à un programme similaire de « carte jaune » (Yellow Card Scheme) au Royaume-Uni, et aux organismes de réglementation pertinents dans les autres pays. Les événements signalés ne peuvent pas être interprétés comme effets secondaires confirmés des vaccins : les rapports

les concernant documentent plutôt des problèmes survenus après la vaccination (jusqu'à plusieurs semaines ou même plusieurs mois). De plus, étant donné que ces événements sont rapportés au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fiabilité de fréquence. Ces rapports sont utiles en ce qu'ils peuvent exposer les tendances d'événements post-vaccinaux, susceptibles de donner lieu à un suivi approfondi ou à d'autres mesures.

Dans les rapports soumis au VAERS sur Gardasil, les événements indésirables le plus fréquemment signalés après le vaccin anti-HPV sont similaires à ceux enregistrés lors des essais cliniques. Six pour cent seulement de la totalité des rapports au VAERS font état d'effets secondaires graves, non confirmés comme ayant été causés par le vaccin. Les investigateurs des centres CDC américains (Centers for Disease Control and Prevention) ont publié une synthèse des données disponibles depuis l'approbation du vaccin Gardasil en 2006 jusqu'au mois de décembre 2008 inclus, concluant que le vaccin anti-HPV quadrivalent est sûr et efficace, et que ses avantages continuent à dépasser les risques.<sup>41</sup>

Les effets les plus courants signalés pour Cervarix au programme britannique Yellow Card Scheme sont similaires aussi à ceux relevés dans les essais cliniques. Selon l'organisme de réglementation des produits de santé et médicaments au Royaume-Uni, le nombre et la nature des effets secondaires soupçonnés sont conformes aux attentes. La Commission on Human Medicines a examiné les données en septembre 2009 et déclaré que, à la suite d'un usage substantiel, aucun risque nouveau ou grave n'a été identifié durant la période d'usage de Cervarix au Royaume-Uni et que le bilan des bienfaits par rapport aux risques demeure positif.<sup>48</sup>

### **Innocuité chez les femmes enceintes**

Les fabricants des deux vaccins, de même que les autorités de réglementation, ne recommandent pas la vaccination des femmes enceintes étant donné l'absence d'essais comparatifs randomisés d'innocuité au sein de cette population. Bien que la contraception ait été requise, de même qu'un test de grossesse urinaire avant chaque injection dans tous les essais cliniques, certaines femmes se sont retrouvées enceintes durant le

plan de vaccination à trois doses. Les femmes révélées enceintes durant les essais cliniques ont été exclues de toute vaccination ultérieure avant la fin de leur grossesse.

### **Gardasil**

Dans une analyse combinée de cinq essais cliniques du vaccin quadrivalent Gardasil, les données indiquent, sur un total de plus de 20 000 femmes admises à l'essai, environ 1 800 grossesses dénombrées dans les groupes vaccinés comme dans les groupes témoins. Les chercheurs ne signalent, dans l'ensemble, aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne les proportions de grossesses ayant abouti sur une naissance vivante, une perte fœtale, ou un avortement spontané.<sup>49</sup>

Des analyses séparées ont été réalisées pour le petit nombre de femmes tombées enceintes dans les 30 jours suivant une injection. Ces analyses ont révélé un plus grand nombre d'anomalies congénitales dans le groupe affecté au vaccin, selon une différence statistiquement insignifiante toutefois et pour un nombre total extrêmement faible. Ayant conclu à l'improbabilité du lien entre ces anomalies et la vaccination, les analystes n'en ont pas moins recommandé le suivi attentif continu des aboutissements relatifs à ce groupe.<sup>50</sup> Le taux d'avortement spontané parmi les femmes tombées enceintes durant les 30 jours suivant une injection est identique dans les deux groupes, vacciné et témoin.<sup>49</sup>

Outre les résultats des essais cliniques, un rapport a été publié sur les aboutissements des grossesses enregistrés dans un registre de données recueillies sur la vaccination Gardasil en population générale pendant deux ans.<sup>51</sup> Les taux d'avortement spontané et d'anomalies congénitales majeures n'y sont pas plus élevés que ceux relevés dans la population générale non vaccinée.

### **Cervarix**

Les essais cliniques de Cervarix sont similaires à ceux de Gardasil dans leurs précautions en vue d'éviter la vaccination des femmes enceintes. Les résultats combinés de 13 essais révèlent néanmoins que, sur un total approximatif de 38 000 femmes, environ 3 600 se sont retrouvées enceintes dans le groupe vacciné comme dans celui affecté au placebo.

Une analyse globale de toutes les grossesses n'a révélé aucun déséquilibre entre

les taux d'aucun aboutissement de grossesse particulier (naissances normales, mort-nés, avortements spontanés, anomalies congénitales, etc.) des groupes vaccinés et témoins.<sup>47</sup>

Les investigateurs ont également effectué plusieurs analyses d'aboutissement de grossesse concernant la faible proportion de femmes tombées enceintes à un moment proche de la vaccination. L'une de ces analyses révèle un taux d'avortement spontané numériquement supérieur dans le groupe vacciné par rapport au groupe témoin. Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, les investigateurs restent prudents et ne peuvent exclure totalement la possibilité d'un très faible effet

du vaccin durant les 90 premiers jours de gestation. La question s'éclaircira à mesure de l'élargissement des données recueillies dans le cadre des essais cliniques. De plus, GlaxoSmithKline a mis en place un registre de suivi des grossesses de femmes auxquelles Cervarix serait administré par inadvertance en cours de grossesse en dehors des essais cliniques.

## **Stratégies de vaccination**

### **Âges recommandés pour la vaccination**

De nombreux pays ont adopté des politiques favorables à la vaccination des adolescentes avant leur accès à la vie sexuelle active (aux environs des âges de

## **Position de l'OMS sur la vaccination anti-HPV**

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) publie des conseils de politique, recommandations stratégiques, et différentes formes de guidance concernant l'usage des vaccins dans le contexte mondial. Les notes d'information de l'OMS en sont une : elles présentent une information contextuelle sur les vaccins et les maladies qu'ils ciblent. Elles décrivent également la politique de l'OMS sur les questions d'administration des vaccins, les populations cibles appropriées et les conditions dans lesquelles l'introduction des vaccins est recommandée.

Selon les notes d'information de l'OMS concernant les vaccins anti-HPV :

« L'OMS reconnaît l'importance du cancer du col utérin et des autres maladies liées au PVH [HPV] en tant que problèmes de santé mondiaux et recommande d'inclure la vaccination systématique contre le PVH dans les programmes nationaux de vaccination pour autant que : la prévention du cancer du col utérin ou des autres maladies liées au PVH, ou les deux, soit une priorité de santé publique ; l'introduction du vaccin soit faisable sur le plan programmatique ; son financement puisse être assuré durablement ; et que l'on prenne en considération le coût/efficacité des stratégies de vaccination dans le pays ou la région en question. Les vaccins anti-PVH sont plus efficaces chez les femmes non exposées aux types de PVH liés au vaccin ; par conséquent, la première population cible doit être choisie en fonction des données relatives à l'âge du début de l'activité sexuelle et de la possibilité d'avoir accès aux jeunes adolescentes à travers les écoles, les établissements de soins de santé ou les groupes communautaires. Il est probable que la première population cible soit constituée par les filles dont l'âge se situe entre 9 ou 10 ans et 13 ans... »<sup>27</sup>

Outre l'apport de conseil et guidance à l'introduction des vaccins anti-HPV, l'OMS offre aux organismes onusiens acheteurs de vaccins un service de « préqualification<sup>52</sup> », pour déterminer l'acceptabilité de principe des vaccins de différentes sources. Le processus inclut le passage en revue des méthodes de production et des procédures de contrôle de qualité générales des fabricants, ainsi que la visite de leurs établissements et le test de différents lots de vaccins. Après cette préqualification par l'OMS, les organismes de l'ONU jouent un rôle indispensable au niveau de la négociation de prix de gros avec les fabricants et de l'assurance de ristournes considérables par rapport aux tarifs du secteur privé.

Cervarix et Gardasil ont tous deux reçu la préqualification de l'OMS et peuvent donc être achetés par les organismes de l'ONU en vue de leur mise en œuvre dans les programmes d'immunisation nationaux des pays en développement.

9 à 13 ans, bien que les politiques varient d'un pays à l'autre), comme recommandé par l'OMS, les US Centers for Disease Control and Prevention et la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency au Royaume-Uni. La France a approuvé la vaccination pour les jeunes femmes de 15 à 23 ans ; l'Allemagne, pour celles de 12 à 17 ans ; le Mexique, pour celles de 9 à 26 ; ans et l'Australie, pour celles de 9 à 45 ans. Bien que la vaccination à un âge plus jeune encore ne pose pas de risque théorique, aucune étude n'a encore été publiée à l'appui de l'immunisation des fillettes en bas âge.

Si les organismes de réglementation de nombreux pays ont approuvé l'administration des vaccins aux femmes jusqu'à l'âge de 25 ans et au-delà, il n'est à ce jour pas recommandé aux programmes de santé publique — du monde en développement en particulier — d'affecter de ressources à la vaccination des femmes plus âgées et sexuellement expérimentées, les deux vaccins présentant une bien moindre efficacité après l'infection à HPV. Le dépistage cervical est jugé la meilleure approche pour ce groupe.<sup>27,53</sup>

### Dépistage en présence de programmes de vaccination

Bien que l'on attende des vaccins anti-HPV une réduction significative du risque et de l'incidence du cancer du col utérin, ces vaccins ne remplaceront pas le dépistage : leur usage en combinaison avec le dépistage assurera une efficacité globale maximale.<sup>54-56</sup> Le dépistage reste nécessaire pour les millions de femmes âgées de 30 ans et plus qui ont vraisemblablement déjà contracté une infection à HPV si elles ont été sexuellement actives à un moment ou l'autre de leur vie. Comme les vaccins ne sont pas thérapeutiques, ils ne peuvent pas traiter les femmes déjà infectées (bien que celles contaminées, par exemple, par le type 16 mais pas le type 18, puissent bénéficier d'une protection partielle). De plus, étant donné que les vaccins actuels ciblent les deux types d'HPV reconnus comme responsables de 70 pour cent des cancers du col, le dépistage des lésions et cancers causés par les autres types doit se poursuivre.

L'OMS,<sup>27</sup> et l'OPS,<sup>57</sup> notamment, s'accordent à encourager les pays qui disposent de programmes de dépistage déjà en place à les poursuivre et à en améliorer la qualité et la couverture, même s'ils instaurent des programmes de vaccination.

### Programmes de vaccination dans les pays à ressources élevées

Plusieurs pays industrialisés ont instauré un programme de vaccination anti-HPV subventionné par l'État. Dans d'autres pays, les vaccins ont été approuvés et mis en vente dans le secteur privé. Le Royaume-Uni a inauguré un programme national en septembre 2008 pour les écolières de 12 à 13 ans. Dès septembre 2009, 87 pour cent des jeunes filles admises avaient reçu leur première dose et 70 pour cent avaient reçu les trois.<sup>58</sup>

Aux États-Unis, bien que non couvert par un programme national, la vaccination est recommandée pour toutes les filles de 11 à 12 ans et la première dose peut être administrée dès l'âge de 9 ans. Une enquête menée en 2009 a documenté la couverture des filles de 13 à 17 ans au moment de l'enquête. Pour celles qui avaient reçu au moins une dose du vaccin anti-HPV, la couverture était d'environ 37 pour cent et pour les trois doses recommandées, d'environ 18 pour cent.<sup>59</sup>

L'Australie a entamé un programme national de vaccination dans les écoles en avril 2008, à l'intention des filles de 11 à 12 ans, avec possibilité de rattrapage offerte aux femmes de 26 ans maximum pendant les deux années suivantes. Les estimations de la couverture parmi les adolescentes en âge de fréquenter l'école vont jusqu'à 80 pour cent.<sup>60</sup>

Plusieurs autres pays ont également introduit les vaccins anti-HPV dans leurs programmes nationaux de santé publique, mais leur expérience n'en est qu'à ses débuts et l'information les concernant n'est pas encore largement publiée.

### Programmes de vaccination dans les contextes à faibles ressources

En 2006, PATH a entrepris un programme d'exploration des stratégies les plus efficaces de vaccination des jeunes adolescentes dans les pays à ressources moyennes et faibles et d'évaluation de l'acceptation, de la faisabilité et des coûts associés à la mise en œuvre de ces stratégies.<sup>61</sup> Des projets ont été entamés dans certaines régions de quatre pays (Inde, Ouganda, Pérou, et Vietnam) dans le but de simuler, à échelle réduite, des programmes nationaux d'immunisation anti-HPV et de servir de base aux décisions ultérieures. Dès la fin de 2009, l'immunisation complète de certains

groupes de filles avait été réalisée dans plusieurs districts péruviens, vietnamiens, et ougandais, et le projet était en bonne voie en Inde. Ces quatre projets pilotes ont démontré l'acceptabilité et la faisabilité de la vaccination anti-HPV dans ces régions, à hauts niveaux de couverture.

Avant la distribution des vaccins anti-HPV à travers ces projets, les équipes avaient mené une recherche exhaustive pour identifier les meilleurs véhicules de communication et d'apport du vaccin dans chaque pays.<sup>61</sup> Dans les quatre pays, les résultats ont indiqué que le rapport entre le cancer du col et les virus HPV n'était pas bien connu. La sensibilisation des communautés — par approche des enseignants, des parents, des filles, des agents sanitaires, et des médias — a donc été recommandée. Il était de plus important, pour faire face aux perspectives parfois controversées sous lesquelles la vaccination anti-HPV peut être présentée dans la presse grand public et dans certains groupes d'intérêt, de répondre à l'avance aux inquiétudes des collectivités.

Dans les quatre pays, les programmes de vaccination ont atteint de très hauts niveaux de couverture, en ce qu'un pourcentage élevé des filles admises dans les districts ciblés ont reçu les trois doses du vaccin. Tandis que les programmes de vaccination menés dans les écoles remportaient un grand succès et que certaines régions y recouraient exclusivement, d'autres ont aussi choisi d'autres lieux d'intervention, de manière satisfaisante aussi. Dans ces projets, tous les vaccins ont été administrés gratuitement. La couverture aurait pu être moindre si les familles avaient dû contribuer financièrement à la vaccination.

Certains autres pays à faibles ressources ont entamé la vaccination anti-HPV ou s'y préparent, mais leurs expériences et données ne sont pas encore publiées.

### Vaccins à venir

Le développement de vaccins préventifs mieux adaptés aux régions à ressources limitées représente un objectif clé pour l'avenir. Les caractéristiques désirables y sont un moindre coût, l'efficacité à moindres doses, l'efficacité sous administration orale ou nasale, et la stabilité à différentes températures. Des vaccins polyvalents, contre de multiples génotypes HPV oncogènes, seraient aussi utiles. La recherche travaille actuellement sur des vaccins prophylactiques de deuxième

génération susceptibles de répondre à certains de ces besoins.<sup>62,63</sup>

Il n'existe à ce jour aucun traitement capable d'éliminer les infections HPV persistantes, mais la recherche étudie aussi la réalisation de tels vaccins. D'autres vaccins thérapeutiques pourraient potentiellement éliminer les lésions et les tumeurs préexistantes par induction d'une réponse immunitaire contre les cellules infectées exprimant l'ADN ou les protéines virales. Le développement de tels vaccins est difficile, mais certains présentent l'induction de réponses immunitaires contre les tumeurs HPV spécifiques dans les modèles animaux et plusieurs stratégies prometteuses ont été adoptées dans les essais cliniques.<sup>64,65</sup>

## Dépistage et traitement

### Dépistage

Même après l'introduction de programmes de vaccination anti-HPV, le dépistage restera nécessaire pendant une durée considérable encore car les vaccins actuels ne protègent que contre les infections responsables d'environ 70 pour cent des cas de cancer du col. En attendant que de nouveaux vaccins préviennent les infections par les types oncogènes autres que 16 et 18 et que la vaccination s'avère efficace à 100 pour cent et confère une immunité à vie, les programmes de prévention devront inclure le dépistage. Il faudra aussi du temps pour que les programmes de vaccination atteignent de hauts niveaux de couverture. De plus, étant donné le faible avantage démontré jusqu'ici par les essais cliniques des vaccins actuels pour les femmes déjà exposées aux génotypes HPV 16 et 18, le dépistage restera nécessaire pour cette vaste population.

Le dépistage parmi les femmes sexuellement actives ou l'ayant été peut déterminer si elles courent le risque de développer un cancer du col. Cette détermination peut s'effectuer de différentes manières:<sup>54,66</sup>

- Cytologie (test de Papanicolaou) — examen cytologique de cellules obtenues par frottis cervical.
- Inspection visuelle — examen de la surface du col utérin après application d'une solution colorante.
- Tests ADN HPV — détection du matériel génétique des virus oncogènes dans les échantillons prélevés au niveau du vagin ou du col.

### Dépistage cytologique dans les contextes à faibles ressources

Le test de Papanicolaou a donné lieu à une réduction spectaculaire de l'incidence du cancer du col utérin et de la mortalité dont il est responsable dans les pays industrialisés, mais pas dans ceux à faibles ressources. Le dépistage cytologique, par frottis conventionnel ou en milieu liquide, s'est avéré difficile à gérer de manière durable dans ces pays, faute de fournitures adéquates, de personnel formé, d'équipement, de contrôle de qualité, d'infrastructure sanitaire et de procédures de suivi efficaces.<sup>66,67</sup> L'établissement, la dotation en personnel et l'entretien de laboratoires cytologiques à l'échelle nationale dans les régions à faibles ressources ne sont simplement pas réalisables.

La stratégie la plus rentable et la plus efficace de détection et de traitement des lésions précancéreuses dans les contextes à faibles ressources est le dépistage par IVA ou test ADN HPV, suivi d'un traitement immédiat par cryothérapie.

Quand bien même elle serait faisable et largement appliquée, la cytologie présente une faible sensibilité, ce qui veut dire que le test échoue à détecter un bon nombre de cas précancéreux ou cancéreux. En Amérique du Nord et en Europe<sup>68</sup> ainsi que dans les centres urbains d'Amérique latine,<sup>69</sup> la sensibilité est estimée à environ 53 pour cent. Une étude réalisée dans les milieux ruraux du Pérou<sup>70</sup> la mesure à 26 pour cent. Dans les contextes à ressources élevées, le dépistage répété, chaque année ou tous les deux ou trois ans, compense cette faible sensibilité. Dans les régions moins bien loties, la vaste majorité des femmes ne bénéficie d'aucun dépistage et celles qui en ont l'occasion une ou deux fois durant leur vie sont les plus chanceuses. Dans cette éventualité même, elles ne pourraient souvent pas revenir se faire traiter si des anomalies étaient détectées.<sup>22,54</sup>

### Inspection visuelle avec acide acétique

L'inspection visuelle avec acide acétique (IVA) présente une sensibilité comparable ou supérieure à celle de la cytologie. Cette sensibilité a été mesurée entre environ 41 et 79 pour cent dans le cadre d'études de terrain à grande échelle menées dans de nombreux pays<sup>70,71,79-81</sup> y compris l'Afrique du Sud, la Chine, l'Inde, et le Pérou. La méthode IVA implique le badigeonnage du col à l'acide acétique dilué à 5 pour cent (vinaigre) lors d'un examen au spéculum, puis, au bout d'une minute, l'observation du col. Si des taches blanches caractéristiques bien définies se révèlent, le test est considéré positif, signe de changements cellulaires précancéreux ou de cancer invasif précoce.

Cette inspection visuelle du col requiert un équipement simple et une formation relativement brève. Elle peut être effectuée par un personnel de santé de niveau intermédiaire. Comme l'inspection visuelle est subjective, les sessions de recyclage sont utiles et une certaine surveillance doit être assurée pour le contrôle de qualité. Les résultats de l'inspection sont immédiatement disponibles et, s'il est indiqué, le traitement peut être assuré au cours de la même visite (voir plus bas, Programmes « Dépistage-Traitement »), réduisant ainsi la perte de patientes au suivi.

### Tests ADN HPV

Des tests moléculaires permettent de détecter l'ADN des types HPV oncogènes dans les échantillons vaginaux ou cervicaux prélevés à l'aide d'une cytobrosse ou d'un écouvillon. Les prélèvements cervicaux doivent être effectués par des prestataires formés, mais les échantillons obtenus au niveau du vagin peuvent l'être par les femmes elles-mêmes. Si les auto-prélèvements se révèlent parfois moins sensibles que les échantillons prélevés par un prestataire, le fait qu'ils ne requièrent pas d'examen au spéculum peut accroître leur acceptabilité et élargir l'accès à certaines populations.<sup>66</sup> Selon les conclusions d'une analyse de plusieurs études, le test ADN HPV est particulièrement utile à la détection de lésions précancéreuses de haut grade chez les femmes de plus de 30 ans.<sup>72,73</sup> Les infections HPV parmi les femmes de moins de 30 ans sont souvent transitoires, de sorte que les tests pratiqués sur les jeunes femmes (ADN HPV ou autres méthodes de dépistage) peuvent donner lieu à des recommanda-



David and Lucile Packard Foundation

tions inutiles ou au traitement de lésions qui se résoudraient sinon spontanément.

Les tests ADN HPV actuellement approuvés sont plus sensibles que les méthodes d'inspection visuelle ou cytologiques, mais ils sont à ce jour inabondables dans les contextes à faibles ressources. Leur sensibilité est relevée entre 66 et 95 pour cent, la plupart des études rapportant des valeurs supérieures à 85 pour cent à partir de l'âge de 30 ans.<sup>70,71,74,75</sup> Les spécimens prélevés doivent être évalués dans des laboratoires dotés d'un équipement spécial et d'un personnel formé à une procédure requérant plusieurs heures. À l'image du test de Papanicolaou, le coût et les exigences de laboratoire opposent de sérieuses difficultés d'accès dans les pays en développement.<sup>71,76</sup>

Un nouveau test, *careHPV*<sup>TM</sup> (Qiagen, Inc.), a été développé et testé sur le terrain, à l'intention des contextes à faibles ressources.<sup>74,76</sup> Capable de détecter l'ADN de 14 génotypes HPV oncogènes, le test *careHPV* produit des résultats disponibles en l'espace d'environ deux heures et demie, sans exigences complexes de laboratoire. Une question concernant le test *careHPV* et certains autres tests coûteux reste cependant qu'ils sont conçus dans l'optique de l'analyse simultanée de nombreux échantillons, limitant donc potentiellement la manière dont les programmes pourront les utiliser. Le test *careHPV* devrait être introduit commercialement sur le marché en 2011 ou 2012. S'il s'avère simple, rapide, précis, et abordable, il pourra devenir un outil de

dépistage utile dans les contextes à faibles ressources.<sup>74,76</sup>

### Traitement

Pour les femmes atteintes de lésions cervicales précancéreuses (CIN2+) qui reçoivent le traitement indiqué, les chances d'éviter la progression vers le cancer du col sont excellentes. Il existe plusieurs méthodes de traitement. L'une d'entre elles en particulier, la cryothérapie, convient parfaitement aux contextes à faibles ressources. Selon cette approche, la région affectée du col est traitée à froid au moyen d'une sonde, qui détruit ainsi les cellules précancéreuses. L'équipement et la procédure sont relativement simples et si l'approche est limitée aux cas où les lésions sont petites (environ 20 mm) et entièrement visibles (sans extension dans le canal cervical), l'efficacité du traitement est de 85 à 95 pour cent.<sup>75</sup> La cryothérapie n'est pas toujours indiquée : quand la zone affectée est trop grande ou n'est pas accessible à la sonde, notamment, ou quand un cancer invasif est soupçonné. Face aux problèmes techniques posés par certains équipements de cryothérapie, des études ont été entreprises dans le but d'améliorer la robustesse des instruments dans les contextes à faibles ressources.<sup>77,78</sup>

### Programmes « Dépistage-Traitement »

Une stratégie prometteuse, de « dépistage-traitement » ou « visite unique, » fait ses débuts dans le monde en développement. Selon cette méthode, les femmes dont le test IVA ou ADN HPV se révèle positif

ne subissent aucun autre test diagnostic, mais sont plutôt traitées immédiatement ou peu après le dépistage.<sup>75</sup> Si le traitement est proposé lors de la même visite que le dépistage, sans orientation vers un autre service, l'approche est dite à « visite unique. » Selon une analyse récente, la stratégie la plus rentable et la plus efficace de détection et de traitement des lésions précancéreuses dans les contextes à faibles ressources est le dépistage par IVA ou test ADN HPV, suivi d'un traitement immédiat par cryothérapie, sans autre confirmation diagnostique.<sup>66</sup>

Si l'IVA suivie de la cryothérapie éventuellement indiquée s'est avérée efficace dans certains contextes,<sup>79</sup> deux vastes études, en Afrique du Sud<sup>80</sup> et en Inde,<sup>81</sup> ont révélé une plus grande réduction de l'incidence de lésions cervicales après test ADN HPV et cryothérapie qu'après inspection visuelle et cryothérapie. Le test ADN HPV requiert cependant toujours une étape de triage, afin de déterminer la meilleure option de traitement (cryothérapie ou traitement avancé). L'IVA peut remplir cette fonction. Un test ADN HPV suivi d'une IVA pour les femmes dont le test serait positif pourrait donc offrir une approche raisonnable.

Malheureusement, comme le dépistage est limité dans les régions à faibles ressources et que l'infection HPV et le précancer ne présentent aucun symptôme, les femmes ne cherchent parfois à se faire soigner que lorsqu'elles présentent déjà les symptômes d'une malignité avancée (saignements, perte de poids, ou douleur) et que le traitement est moins efficace. Détecté tôt, le cancer cervical invasif peut être traité avec succès. Le taux de survie à cinq ans des femmes atteintes d'un cancer au stade le plus précoce est estimé entre 95 et 98 pour cent. Aux stades avancés toutefois, ce taux tombe à 5 à 10 pour cent.<sup>75</sup>

### Nouveaux paradigmes de dépistage à l'ère de la vaccination anti-HPV

Dès le moment où la vaccination anti-HPV prendra de l'ampleur et où des tests plus sensibles que le test cytologique ou l'IVA seront largement utilisés, il est probable que les stratégies de dépistage aujourd'hui courantes, telles que les frottis répétés tous les deux à cinq ans dans certains pays à ressources élevées, changeront elles aussi. Un scénario proposé serait la vaccination avant l'accès à la vie sexuelle active, puis le dépistage,



quelques fois seulement, entre les âges de 30 et 50 ans, au moyen d'un test ADN HPV (ou d'autres tests moléculaires à venir susceptibles de produire une meilleure indication des femmes les plus vulnérables au risque de précancer).<sup>82</sup> Une telle stratégie serait faisable dans les contextes à faibles ressources<sup>83</sup> et permettrait de réaliser de considérables économies dans les pays plus riches. Dans les pays non encore dotés de programmes de dépistage, les responsables devraient envisager la mise en œuvre d'un dépistage, au moins une ou deux fois durant la vie des femmes, à partir de l'âge de 30 ans, en combinaison avec la vaccination des filles et des jeunes femmes non encore sexuellement actives.<sup>22,55,84</sup>

## Rentabilité et financement

Selon les études de modélisation mathématique, la vaccination des filles contre les HPV peut être rentable sous différentes hypothèses de prix du vaccin, coûts programmatiques associés, incidence du cancer du col utérin dans la population, possibilité de couverture, efficacité du vaccin, et durée de l'immunité.<sup>85,86</sup> D'après un modèle, la vaccination de 70 pour cent des filles de 12 ans contre les génotypes HPV 16 et 18, chaque année pendant 10 ans dans 72 des pays les plus pauvres du monde, se traduirait par la prévention de plus de 3 millions de décès pendant la vie totale des femmes vaccinées.<sup>86</sup> Les scénarios moins optimistes basés sur des hypothèses spécifiques aux pays (niveau de revenu, expérience passée de l'immunisation, niveau de scolarité des filles, etc.) produisent des résultats plus sobres : 2 millions de vies sauvées, par exemple, sous vaccination des filles sur une période de 10 ans. Pourvu que le coût par fille vaccinée dans le cadre d'un programme du secteur public soit inférieur à 10 dollars (USD) dans certains pays, ou à 25 dollars dans d'autres, la vaccination anti-HPV 16 et 18 des adolescentes serait rentable même dans les pays relativement pauvres. De toute évidence, plus le vaccin est cher, moins le programme de vaccination est rentable. En attendant que les prix baissent ou que des vaccins moins chers soient introduits sur le marché, les programmes de vaccination de nombreux pays ne seront possibles que sous subventions considérables. L'Alliance GAVI<sup>87</sup> a inscrit parmi ses priorités la fourniture d'un vaccin anti-HPV à coût réduit aux pays les plus pauvres.

La recherche s'est aussi penchée sur la rentabilité du dépistage. D'après les études menées en Afrique du Sud, en Inde, au Kenya, au Pérou, et en Thaïlande, un dépistage unique durant la vie des femmes, à l'âge de 35 ans, selon la méthode IVA ou le test ADN HPV et limité à une ou deux visites cliniques, réduit le risque total de cancer d'environ 25 à 36 pour cent et est rentable. Le risque relatif de cancer diminue de 40 pour cent de plus en présence de deux dépistages, à 35 et à 40 ans.<sup>88</sup>

Les programmes de prévention du cancer du col incluront d'autres coûts, en plus du prix des vaccins et des tests de dépistage. Au niveau de la vaccination, il

Les programmes de vaccination anti-HPV peuvent inclure d'autres interventions sanitaires, notamment des initiatives d'information et conseil sur la violence sexuelle, la planification familiale et la prévention du VIH et des IST.

faut considérer aussi le coût des fournitures d'injection (seringues, aiguilles, et matériel d'élimination des déchets), les coûts du personnel estimés d'après le temps passé à l'administration des vaccins et les parts de coûts d'immobilisation du capital tels que les systèmes de la chaîne du froid et les véhicules de livraison. Pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses, les prestataires doivent être formés et amenés aux cliniques ; les fournitures et les équipements de cryothérapie doivent être achetés et le temps des cliniques doit être négocié.

Comme la plupart des pays en développement ne vaccinent pas systématiquement les enfants au-delà d'un certain âge et les adolescents, les programmes de vaccination anti-HPV devront être intégrés dans les programmes d'immunisation existants et dans d'autres initiatives d'accès telles que les Journées de la santé de l'enfant,<sup>56</sup> ou de nouveaux systèmes devront être créés. Ces systèmes peuvent offrir de nombreuses autres occasions positives d'interventions sanitaires telles que les traitements vermifuges, le traitement préventif intermittent du paludisme, la fourniture de moustiquaires

ou de suppléments alimentaires, la sensibilisation à la santé et à la dynamique de la vie, et la sensibilisation à l'hygiène des mains et aux dangers du tabagisme et de la drogue. Les jeunes adolescentes peuvent aussi bénéficier d'initiatives d'information et conseil sur la violence sexuelle, la planification familiale et la prévention du VIH et des IST.<sup>89,90</sup> La réalisation d'interventions multiples à travers un même système devrait réduire les coûts de toutes les interventions.

Étant donné les limites qui restreignent déjà le financement des soins de santé en de nombreux endroits, celui des programmes de vaccination anti-HPV et de dépistage et traitement des lésions précancéreuses exigera de longs et solides efforts et stratégies innovatrices en leur faveur durant les années à venir.<sup>54,88,91</sup>

## Communication et plaidoyer

### Sensibilisation des communautés

Une bonne information est essentielle à l'amélioration de la compréhension de l'infection à HPV et du cancer du col utérin parmi les agents de santé, les éducateurs, les décideurs, les parents, et les patientes. Beaucoup ignorent la cause et la charge du cancer du col et doivent être sensibilisés à la valeur des vaccins anti-HPV et du dépistage cervical. À défaut, les interventions ne seront vraisemblablement pas soutenues au niveau de l'individu, des communautés et des gouvernements.<sup>5,7,61,92,93</sup>

La sensibilisation des décideurs et des communautés au soutien du dépistage, de la vaccination anti-HPV ou des deux peut revêtir différentes formes. Comme toujours dans le domaine de l'éducation socio-sanitaire, il est crucial de bien comprendre son public et d'élaborer un message approprié, adapté à la culture et aux niveaux d'instruction. Il importe de définir des mesures faciles à comprendre (« Dépistage : prenez rendez-vous pour vous protéger contre la maladie » ou « Veillez à ce que votre fille reçoive les trois doses du vaccin ») tout en expliquant aussi les détails des interventions (comment elles se déroulent, etc.) selon le niveau d'intérêt et d'instruction de l'audience. Dans les pays à faibles ressources, certains programmes de vaccination ont observé que, dans leurs messages au grand public, l'expression « vaccin contre le cancer du col de l'utérus » convenait le mieux, alors que les

professionnels de la santé comprenaient l'expression « vaccin anti-HPV. »

### Information des agents sanitaires

Les prestataires de soins de santé représentent souvent la principale source d'information des parents et des adolescentes. Aussi convient-il de les informer pour aider les familles à comprendre les avantages des vaccins et autres services de santé.<sup>92,93</sup> Les agents sanitaires de nombreux pays en développement ne comprennent pas nécessairement le principe de l'infection à HPV et son rôle dans le développement du cancer du col et sa prévention. La situation est exacerbée par la « nature silencieuse » de l'infection à HPV et du cancer du col, en ce que les symptômes ne se révèlent que lorsque le cancer atteint un stade avancé. Les agents doivent être informés sur la manière dont ils peuvent aider les patientes à comprendre les immenses avantages offerts par le dépistage et la vaccination.<sup>93-95</sup>

Dans les pays industrialisés comme dans ceux en développement, les prestataires appelés à administrer les vaccins — agents sanitaires de communauté, médecins généralistes ou infirmières, pédiatres, infirmières accoucheuses ou obstétriciens et gynécologues — ne sont pas encore clairement identifiés. Les obstétriciens et les gynécologues ne sont jusqu'ici guère habitués à administrer de vaccins. La connaissance du cancer du col et des HPV n'est en revanche peut-être pas répandue parmi les prestataires plus habitués aux programmes d'immunisation. Il sera dès lors nécessaire d'apporter une formation complémentaire aux deux groupes pour assurer la mise en œuvre des programmes de vaccination anti-HPV.<sup>66,96,97</sup>

### Implications politiques et programmatiques

Trois événements relativement récents ont joué un rôle crucial dans la propulsion de la lutte contre le cancer du col utérin : la découverte de la cause infectieuse de ce cancer, le développement de vaccins anti-HPV, et la démonstration, par la recherche, de l'efficacité d'approches de dépistage autres que la cytologie. Le défi consiste désormais à renforcer l'élan dans les régions à faibles ressources, où la charge de la maladie est la plus concentrée. Les points essentiels d'un programme de prévention complet se définissent comme suit :

- La vaccination anti-HPV ne peut atteindre les pays en développement que si les vaccins deviennent abordables, les infrastructures sanitaires peuvent assumer les programmes de vaccination et les gouvernements instaurent des programmes nationaux d'immunisation anti-HPV.
- Les stratégies de prévention doivent inclure le dépistage des lésions cervicales ou de l'infection HPV chez les femmes adultes car les vaccins ne protègent pas contre tous les génotypes oncogènes et que beaucoup de femmes ne sont pas candidates au vaccin.
- L'intégration de programmes de prévention du cancer du col dans d'autres interventions sanitaires mènera à de meilleurs soins pour les filles et les femmes et à une meilleure rentabilité potentielle.
- La prévention du cancer du col doit faire partie intégrante d'une volonté plus large de réponse aux besoins de santé féminine et elle est essentielle au respect des droits des femmes et de l'égalité de leurs privilèges de santé. La vaccination des filles, le dépistage chez les femmes, et la volonté politique et mise à disposition des ressources nécessaires à la création de systèmes de santé solides permettront aux communautés de ralentir et, à long terme, d'anéantir la maladie.

### Références

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002 Database: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press, 2004. Available at: [www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm](http://www.dep.iarc.fr/globocan/database.htm). Accessed May 16, 2008.
2. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus infection and cervical cancer. 2010. Available at: [www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv). Accessed February 21, 2010.
3. Sankaranarayanan R. Overview of cervical cancer in the developing world. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95(1):S205-S210.
4. Pan American Health Organization (PAHO). Cervical cancer in the Americas: Regional strategy and plan of action for prevention and control. 2010. Available at: [new.paho.org/hq/index2.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=365&Itemid=139](http://new.paho.org/hq/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=365&Itemid=139).
5. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26(10):K29-K41.
6. Cox J. Introduction: Reducing the burden of cervical cancer and HPV-related diseases through vaccination. *Current Opinion in Obstetrics and*

*Gynecology*. 2006;18(1):S3-S4.

7. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Chapter 25: Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine*. 2006;24(3):S210-S218.
8. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO Journal*. 1984;3(5):1151-1157.
9. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):S1-S10.
10. National Cancer Institute. Cervical Cancer Prevention. 2009. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional/page2](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/cervical/HealthProfessional/page2).
11. Spitzer M. Human Papillomavirus: Epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management*. 2006;(Suppl 18):S5-S10.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV infection: CDC Fact Sheet. November 24, 2009. Available at: [www.cdc.gov/STD/HPV/STDFact-HPV.htm](http://www.cdc.gov/STD/HPV/STDFact-HPV.htm).
13. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine*. 1997;102(5, Suppl 1):3-8.
14. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: From the papanicolaou smear to the vaccine era. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10):224-230.
15. Brown D, Shew M, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(2):182-192.
16. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/S42-S3/S51.
17. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: A longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2001;357(9271):1831-1836.
18. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006;24(3):S26-S34.
19. 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;121(3):621-632.
20. Snijders PJF, Steenbergen R, Heideman D, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. *Journal of Pathology*. 2006;208(2):152-164.
21. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):489-490.
22. Population Reference Bureau and Alliance for Cervical Cancer Prevention. Preventing Cervical Cancer Worldwide. Washington, DC; Seattle, WA: PRB; 2004. [www.prb.org/pdf05/PreventCervCancer\\_Eng.pdf](http://www.prb.org/pdf05/PreventCervCancer_Eng.pdf).
23. Merck & Co., Inc. Gardasil Package Insert. 2009. Available at: [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil/gardasil_pi.pdf).
24. GlaxoSmithKline. Cervarix Summary of Product Characteristics. August 14, 2009. Available at: [emc.medicines.org.uk/medicine/20204/SPC/Cervarix/](http://emc.medicines.org.uk/medicine/20204/SPC/Cervarix/).
25. Ault KA, FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in

- situ: A combined analysis of four randomised clinical trials. *The Lancet*. 2007;369(9576):1861–1868.
26. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*. 2009;374(9686):301–314.
  27. WHO. WHO Position Paper on HPV Vaccines. 2009. Available at: [www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf](http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf).
  28. Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine*. 2008;26:K53–K61.
  29. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*. 2006;95(11):1459–1466.
  30. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *The Lancet*. 2009;374(9706):1948–9.
  31. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009;27(41):5612–5619.
  32. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: A review of the evidence. *Vaccine*. 2009;27(1):A46–A53.
  33. Lehtinen M, Apter D, Dubin G, et al. Enrollment of 22,000 adolescent women to cancer registry follow-up for long-term human papillomavirus vaccine efficacy: Guarding against guessing. *International Journal of STD & AIDS*. 2006;17(8):517–521.
  34. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):926–935.
  35. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):936–944.
  36. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: Limited cross-protection against additional HPV types. *The Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(7):919–922.
  37. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008;26(5):686–696.
  38. Gilca V, Dionne M, Sauvageau C. Gardasil and Twinrix co-administration: Preliminary safety data. Poster presentation at: 25th International Papillomavirus Conference, May 8–14, 2009; Malmö, Sweden.
  39. Garcia-Sicilia J, Schwarz T, Carmona A, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women. *Journal of Adolescent Health*. 2010;46(2):142–151.
  40. Merck & Co., Inc. New Study Reinforces Safety Profile of GARDASIL®, the Cervical Cancer Vaccine. February 10, 2010. Available at: [www.merck.com/newsroom/news-release-archive/product/2009\\_0818.html](http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/product/2009_0818.html).
  41. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *Journal of the American Medical Association*. 2009;302(7):750–757.
  42. US Food and Drug Administration. Gardasil Vaccine Safety Information from FDA and CDC on the Safety of Gardasil Vaccine. 2010. Available at: [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm).
  43. Therapeutic Goods Administration Australia (TGA). Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) Advice from TGA. 2009. Available at: [www.tga.gov.au/alerts/medicines/gardasil.htm](http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/gardasil.htm).
  44. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cervarix human papillomavirus (HPV) immunisation programme. 2009. Available at: [www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/CON023340](http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/CON023340).
  45. Salisbury D. *Cervarix HPV Vaccine*. United Kingdom Department of Health; 2010.
  46. Merck & Co., Inc. FDA Gardasil Briefing Document. 2010. Available at: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf).
  47. US Food and Drug Administration, Miller N. Cervarix Briefing Document. September 9, 2009. Available at: [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181425.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM181425.pdf).
  48. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Suspected Adverse Reaction Analysis, Cervarix. September 10, 2009. Available at: [www.mhra.gov.uk/safetyinformation/generalsafetyinformationandadvice/product-specificinformationandadvice/humanpapillomavirusrhpvaccine/con023340#5](http://www.mhra.gov.uk/safetyinformation/generalsafetyinformationandadvice/product-specificinformationandadvice/humanpapillomavirusrhpvaccine/con023340#5).
  49. Garland SM, Ault KA, Gall SA. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1179–1188.
  50. Smith-McCune K, Sawaya GF. Update on quadrivalent human papillomavirus vaccination and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1168–1169.
  51. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, et al. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;114(6):1170–1178.
  52. WHO. *Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies*. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
  53. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *The Case for Investing in Cervical Cancer Prevention*. Seattle: PATH; 2004. Cervical Cancer Prevention Issues in Depth, No. 3.
  54. 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 Gynaecology & Obstetrics*. 2005;89(2):S55–S59.
  55. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*. 2006;24(3):S171–S177.
  56. WHO, PATH, United Nations Population Fund. *Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines: Key points for policy-makers and health professionals*. WHO/RHR/08.14. Geneva, Switzerland: WHO; 2007.
  57. Luciani S, Wong C, Roland K. Pan American Health Organization–Centers for Disease Control and Prevention collaboration in cancer: Supporting PAHO's 7-point plan of action for cervical cancer prevention and control, including strengthening cancer registries. Atlanta, GA: PAHO; 2009. Available at: [new.paho.org/hq/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=1719](http://new.paho.org/hq/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=1719).

## Ressources sur la prévention du cancer du col et la santé des adolescentes

Notez-bien : Les ressources sont en anglais

**Publications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur le cancer du col utérin**  
[www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers)

**Notes d'information de l'OMS concernant les vaccins anti-HPV**  
[www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf](http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf)

**Organisation panaméricaine de la Santé**  
[new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=292&Itemid=386](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=292&Itemid=386)

**GAVI Alliance**  
[www.gavialliance.org](http://www.gavialliance.org)

**Alliance for Cervical Cancer Prevention**  
[www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org)

**Cervical Cancer Action coalition**  
[www.cervicalcanceraction.org](http://www.cervicalcanceraction.org)

**RHO Cervical Cancer library**  
[www.rho.org](http://www.rho.org)

**Cervical Cancer Prevention Action Planner**  
[www.rho.org/actionplanner](http://www.rho.org/actionplanner)

**Fonds des Nations Unies pour la population (UNFPA)**  
[www.unfpa.org/adolescents/](http://www.unfpa.org/adolescents/)

**WHO/Institut Català d'Oncologia HPV Information Center on HPV and Cervical Cancer**  
[www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre)

58. Health and Social Care Information Centre. NHS Immunisation Statistics, England 2008-09. September 3, 2009. Available at: <http://www.ic.nhs.uk/pubs/immstats2008-2009>.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Nation's Teen Vaccination Coverage Increasing, Variability Observed By Area, Race/Ethnicity, and Poverty Status. September 17, 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2009/r090917.htm>.
60. Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: Risk-factors, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2008;26(12):M80-M88.
61. PATH. RHO Cervical cancer web page. Shaping strategies to introduce HPV vaccines: Formative research results from India, Peru, Uganda, and Vietnam. Seattle: PATH; 2009. Available at: [www.rho.org/formative-reports.htm](http://www.rho.org/formative-reports.htm). Accessed March 23, 2010.
62. PATH. *Current and future HPV vaccines: promises and challenges*. Seattle: PATH; 2006.
63. Stanley M, Gissmann L, Nardelli-Haeffliger D. Immunobiology of human papillomavirus infection and vaccination - implications for second generation vaccines. *Vaccine*. 2008;26(10):K62-K67.
64. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: Current clinical trials and future directions. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008;8(4):421-439.
65. Huang CF, Monie A, Weng WH, Wu TC. DNA vaccines of cervical cancer. *American Journal of Translational Research*. 2010;2(1):75-87.
66. Sherris J, Wittet S, Kleine A, et al. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2009;35(3):147-154.
67. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/63-S3/70.
68. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer*. 2006;119(5):1095-1101.
69. 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 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.
70. Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *International Journal of Cancer*. 2007;121(4):796-802.
71. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S4-S12.
72. Villa LL, Denny L. CHAPTER 7. Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;94(1):S71-S80.
73. Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. *Vaccine*. 2006;24:78-89.
74. Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: A cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncology*. 2008;9(10):929-936.
75. WHO. *Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice*. Geneva: WHO; 2006.
76. Sellors J. HPV in screening and triage towards an affordable test. *HPV Today*. 2009;8:4-5.
77. Seamans Y, Sellors J, Broekhuizen F, Howard M. Preliminary report of a gas conditioner to improve operational reliability of cryotherapy in developing countries. *BMC Women's Health*. 2006;6:2.
78. Winkler JL, Singleton J, Loesel C, Janmohamed A, Jeronimo J. Effect of the "cough technique" on cryotherapy freezing temperature. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;108(2):115-118.
79. Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: A cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2007;370(9585):398-406.
80. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack A, Dupree W, Wright T Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2005;294(17):2173-2181.
81. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1385-1394.
82. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2101-2104.
83. Franco EL, Tsu V, Herrero R, et al. Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26:L88-L95.
84. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, et al. Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*. 2006;24(3):S3/251-S3/261.
85. Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, Alvis N, Andrus JK, Kim SY. Mathematical Models of Cervical Cancer Prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 11):L59-L72.
86. Goldie SJ, O'Shea M, Campos NG, Diaz M, Sweet S, Kim SY. Health and economic outcomes of HPV 16,18 vaccination in 72 GAVI-eligible countries. *Vaccine*. 2008;26(32):4080-4093.
87. GAVI Alliance. Which vaccines to invest in and when: GAVI's strategic approach. Available at: [www.gavi-alliance.org/vision/strategy/vaccine\\_investment/index.php](http://www.gavi-alliance.org/vision/strategy/vaccine_investment/index.php). Accessed March 23, 2010.
88. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2158-2168.
89. United Nations Population Fund. *Community Pathways to Improved Adolescent Sexual and Reproductive Health: A Conceptual Framework and Suggested Outcome Indicators*. Washington, DC and New York, NY: Inter-Agency Working Group on the Role of Community Involvement in ASRH; 2007.
90. World Young Women's Christian Association (YWCA). *Empowering Young Women to Lead Change: A Training Manual*. World YWCA; UNFPA; 2006.
91. Andrus JK, de Quadros C, Matus CR, Luciani S, Hotez P. New Vaccines for Developing Countries: Will it be Feast or Famine? *American Journal of Law & Medicine*. 2009;35(2-3):311-322.
92. Sherris J, Agurto I, Arrossi S, et al. Advocating for cervical cancer prevention. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S46-S54.
93. Agurto I, Arrossi S, White S, et al. Involving the community in cervical cancer prevention programs. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S38-S45.
94. 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 Gynaecology and Obstetrics*. 2005;89(2):S30-S37.
95. 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(10):635-640.
96. Kane MA, Sherris J, Coursaget P, Aguado T, Cutts F. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*. 2006;24:132-139.
97. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2005;89(2):S21-S29.

ISSN:0737-3732

Outlook est une publication de l'organisation PATH, dont la mission est d'améliorer la santé des populations du monde moyennant l'avance technologique, le renforcement des systèmes et l'encouragement de comportements sains. Outre l'anglais, certains numéros sont publiés en chinois, en espagnol, en français, en hindi, en portugais et en russe. Outlook traite de sujets d'actualité relatifs à la santé génésique présentant un intérêt particulier pour les lecteurs des pays en développement. Les opinions exprimées ici ne reflètent pas nécessairement celles du donateur, des membres individuels du comité consultatif d'Outlook ou de PATH.

#### Abonnements

Pour tous abonnements, s'adresser à :

Outlook Editor  
PATH

Adresse postale :  
PO Box 900922  
Seattle, WA 98109 USA

Adresse de rue :  
2201 Westlake Avenue, Suite 200  
Seattle, WA 98121 USA

Téléphone : 206.285.3500  
Fax : 206.285.6619  
Email : [outlook@path.org](mailto:outlook@path.org)

#### Numéros antérieurs

Les numéros antérieurs d'Outlook sont accessibles en ligne à l'adresse : [www.path.org/projects/outlook\\_issues](http://www.path.org/projects/outlook_issues). Pour de plus amples renseignements sur le travail de PATH cancer du col utérin, s'il vous plaît visitez : [www.path.org/cervicalcancer](http://www.path.org/cervicalcancer) et [www.rho.org](http://www.rho.org).

#### Comité consultatif

Paul Blumenthal, MD, MPH, Stanford University, USA • Lawrence Corey, MD, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA • Peter J. Donaldson, PhD, Population Council, USA • Judith A. Fortney, PhD, Family Health International, USA • Christine Kaseba, MD, University Teaching Hospital, Zambia • Mary Kawonga, MD, University of the Witwatersrand, South Africa • Nuriye Ortayli, MD, MPH, United Nations Population Fund, USA • Pamela Philipose, Women's Feature Service, India • Roberto Rivera, MD, Family Health International, USA • Pramilla Senanayake, MBBS, DTPH, PhD, Global Forum for Health Research, Sri Lanka et UK

#### Collaborateurs

Le texte de ce numéro a été rédigé par Marjorie Murray. Il a été revu et produit par Jennifer Kidwell Drake, Scott Wittet, et Beth Balderston, et traduit en français par Geneviève Haines. La rédaction d'Outlook remercie, pour leurs commentaires et suggestions : Geoff Adlidge, Jon Andrus, Hedia Belhadj, Nathalie Broutet, Juncal Plazaola-Castano, Sue Goldie, Tracey Goodman, Jose Jeronimo, Aisha Jumaan, Laura Laski, Scott LaMontagne, Carol Levin, Silvana Luciani, Carsten Mantel, Meredith O'Shea, Nuriye Ortayli, Elisa Prieto, Nina Schwalbe, Steven Sweet, Vivien Tsu, et Susan Wang.

Copyright © 2010, Program for Appropriate Technology in Health (PATH). Tous droits réservés. Le contenu de ce document peut être utilisé librement à toutes fins pédagogiques ou non commerciales, à condition d'en citer la source.

Imprimé sur papier recyclé.

