

Directive clinique canadienne de consensus sur le virus du papillome humain

Résumé S1

Préambule S3

Deborah M. Money, Michel Roy

Recommandations sommaires S5

**Chapitre 1 : Épidémiologie et histoire
naturelle de l'infection au VPH** S7

Deborah M. Money, Diane M. Provencher

**Chapitre 2 : Manifestations cliniques
et diagnostic des maladies associées
au VPH** S13

Marc Steben

Chapitre 3 : Rôle du dépistage du VPH ... S19

Diane M. Provencher, K. Joan Murphy

Chapitre 4 : Prévention S27

Marc Steben

**Chapitre 5 : Dépistage du cancer du
col utérin** S31

K. Joan Murphy, Robbi Howlett

**Chapitre 6 : Prise en charge des
verrues génitales externes et de la
néoplasie préinvasive du tractus
génital inférieur** S43

Michel Roy, Peter Bryson

**Chapitre 7 : Analyse coûts-avantages
de la vaccination anti-VPH** S49

André Lalonde

Chapitre 8 : Vaccins S57

Michael Shier, Peter Bryson

Chapter 9 : Counseling S63

Marc Steben, Deborah M. Money



THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS
AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA

LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIENS
ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA



Editor-in-Chief / Rédacteur en chef

Timothy Rowe

CPL Editor / Rédactrice PPP

Vyta Senikas

Translator / Traducteur

Martin Pothier

Assistant Editor / Rédactrice adjointe

Jane Fairbanks

**Editorial Assistant /
Adjointe à la rédaction**

Daphne Sams

**Editorial Office /
Bureau de la rédaction**

Journal of Obstetrics and
Gynaecology Canada
Room D 405A
Women's Health Centre Building
4500 Oak Street
Vancouver BC V6H 3N1
editor@sogc.com
Tel: (604) 875-2424 ext. 5668
Fax: (604) 875-2590

The Journal of Obstetrics and
Gynaecology Canada (JOGC) is owned by
the Society of Obstetricians and
Gynaecologists of Canada (SOGC),
published by the Canadian Psychiatric
Association (CPA), and printed by Dollco
Printing, Ottawa, ON.

Le Journal d'obstétrique et gynécologie du
Canada (JOGC), qui relève de la Société
des obstétriciens et gynécologues du
Canada (SOGC), est publié par
l'Association des psychiatres du Canada
(APC), et imprimé par Dollco Printing,
Ottawa (Ontario).

Publications Mail Agreement no.
40026233. Return undeliverable Canadian
copies and change of address notices to
SOGC, JOGC Subscription Service,
780 Echo Dr., Ottawa ON K1S 5R7.
USPS #021-912. USPS periodical postage
paid at Champlain, NY, and additional
locations. Return other undeliverable
copies to International Media Services,
100 Walnut St., #3, PO Box 1518,
Champlain NY 12919-1518.

Numéro de convention poste-publications
40026233. Retourner toutes les copies
canadiennes non livrées et les avis de
changement d'adresse à la SOGC,
Service de l'abonnement au JOGC,
780, promenade Echo, Ottawa (Ontario),
K1S 5R7. Numéro USPS 021-912. Frais
postaux USPS au tarif des périodiques
payés à Champlain (NY) et autres bureaux
de poste. Retourner les autres copies non
livrées à International Media Services,
100 Walnut St., #3, PO Box 1518
Champlain (NY), 12919-1518.

ISSN 1701-2163

Directive clinique canadienne de consensus sur le virus du papillome humain

La présente directive clinique a été rédigée par le comité de consensus sur la directive clinique sur le VPH et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

La présente directive clinique a été entérinée par :

Association canadienne pour la santé des adolescents

Association des pédiatres du Québec

Comité canadien sur l'obstétrique-gynécologie pédiatrique et de l'adolescence

Fédération des femmes médecins du Canada

Société canadienne des colposcopistes

Société des gynécologues oncologues du Canada

PRÉSIDENTS DU COMITÉ DE CONSENSUS SUR LA DIRECTIVE CLINIQUE SUR LE VPH

Deborah M. Money, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Michel Roy, MD, FRCSC, Québec (Québec)

COORDONNATRICE DU PROJET

Judy Scrivener, Ottawa (Ont.)

COMITÉ EN CHARGE DE LA DIRECTIVE CLINIQUE DE CONSENSUS SUR LE VPH

Lisa Allen, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Monica Brewer, MD, Quispamsis (N.-B.)

Peter Bryson, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Gerald Evans, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Jean-Yves Frappier, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Mary Anne Jamieson, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Charles Lynde, MD, FRCPC, Markham (Ont.)

K. Joan Murphy, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Diane M. Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Michael Shier, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Marc Steben, MD, Montréal (Québec)

Robert Lerch, Agence de santé publique du Canada, Ottawa (Ont.)

André Lalonde, MD, FRCSC, vice-président administratif, Ottawa (Ont.)

Vyta Senikas, MD, FRCSC, vice-présidente administrative associée, Ottawa (Ont.)

Résumé

Objectif : Faire la promotion de la directive clinique destinée aux fournisseurs de soins de santé et traitant des aspects clés de l'infection au VPH et de la prise en charge des maladies associées au VPH, compte tenu de la nouvelle disponibilité d'un vaccin.

Résultats : Des recherches ont été menées dans les bases de données Medline et Cochrane en vue d'en tirer les articles, publiés entre janvier 1995 et mars 2007, traitant de sujets liés à l'infection au VPH, à la vaccination anti-VPH, aux maladies associées au VPH, aux tests de Pap et aux considérations particulières en matière de prise en charge.

Valeurs : La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Les recommandations visant la pratique sont évaluées en fonction de la méthode décrite dans ce rapport.

Commanditaires : L'élaboration de la présente directive clinique de consensus a été soutenue au moyen de subventions à l'éducation sans restrictions de la part de Cytoc Canada, de Digene Corporation, de Graceway Canada, de GlaxoSmithKline Inc, de Merck Frosst Canada Ltd et de Roche Diagnostics Canada.

Mots clés : anogenital cancer, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, clinical burden, colposcopy, condom, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, counselling, disease prevention, economic burden, genital warts, health promotion, human papillomavirus, practice guidelines, recurrent respiratory papillomatosis, sexually transmitted infections, vaccination, vaccine

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques au moment de leur publication et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

PRÉAMBULE

Présidents du comité de consensus sur la directive clinique sur le VPH :

Deborah M. Money, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Michel Roy, MD, FRCSC, Québec (Québec)

La conception de nouveaux vaccins anti-VPH a revitalisé l'évaluation des maladies associées au VPH et a grandement accentué la nécessité de bien comprendre les caractéristiques biologiques du VPH et des maladies connexes, de façon à permettre la prise de décisions éclairées quant au rôle de la vaccination anti-VPH. La présente directive clinique a pour but de résumer les aspects clés de l'infection au VPH et de bien renseigner les cliniciens quant à la prise en charge des maladies associées au VPH, compte tenu de la nouvelle disponibilité d'un vaccin.

L'infection au VPH est l'ITS la plus courante; elle affecte environ 550 000 Canadiens par année. Le virus se transmet par contact peau-à-peau. L'infection au VPH est si courante que la plupart des femmes sont susceptibles d'entrer en contact avec l'un ou plusieurs des sous-types de ce virus à un moment ou à un autre au cours de leur vie. La présence d'herpès simplex ou d'une vaginose bactérienne peut faciliter l'entrée cutanée et muqueuse du virus. La prévalence de l'infection au VPH connaît une hausse rapide à la suite du début de l'activité sexuelle, pour ensuite décliner avec l'âge.

La plupart des infections passent inaperçues et se résorbent de façon spontanée dans un délai de 24 mois. Parmi les lésions génitales classiques attribuables au VPH, on trouve les verrues génitales bénignes et les cancers du col utérin, du vagin, de l'anus et de la vulve. Des infections au VPH concomitantes affectant la bouche, les mains et les organes génitaux sont fréquentes. Les drogues (stéroïdes), les maladies (telles que le diabète, l'insuffisance rénale et l'infection au VIH) et le tabagisme compromettent le système immunitaire et peuvent potentialiser le problème. L'infection persistante au type 16 ou 18 du VPH, bien que peu fréquente, peut mener à la dysplasie cervicale et au cancer.

Presque tous les cancers du col utérin et du vagin, ainsi qu'une importante proportion des cancers de la vulve, de l'anus et de la bouche, sont associés à des souches oncogènes de VPH entraînant des risques élevés. Les types de VPH n'entraînant que de faibles risques sont à l'origine de verrues génitales, de la PRR et de papillomes oraux ou conjonctivaux.

L'infection au VPH est difficile à prévenir chez les adultes sexuellement actifs; de plus, la transmission de l'infection au VPH est beaucoup plus difficile à prévenir que celle d'autres ITS. Il est possible que la vaccination représente le meilleur moyen de prévention primaire, puisque le condom présente une efficacité limitée lorsqu'on ne l'utilise pas de façon méthodique et que l'abstinence s'avère inacceptable aux

Abréviations utilisées dans cette la présente directive clinique

ACIS	Adénocarcinome <i>in situ</i>
AGC	Cellules glandulaires atypiques
AGCUS	Cellules glandulaires atypiques à caractère non déterminé
ASC-H	Cellules malpighiennes atypiques, ne peut exclure les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade histologique
ASCUS	Cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé
CM	Carcinome malpighien
CML	Cytologie en milieu liquide
IC	Intervalle de confiance
ITS	Infection transmissible sexuellement
LIBG	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade histologique
LIHG	Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade
NCI	Néoplasie cervicale intraépithéliale
NVI	Néoplasie vulvaire intraépithéliale
Pap	Papanicolaou
PCR	Amplification en chaîne par polymérase
PRR	Papillomatose respiratoire récurrente
VGE	Verrues génitales externes
VHS	Virus de l'herpès simplex
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPH	Virus du papillome humain histologique

yeux de plusieurs. Il est possible que les tests de Pap représentent le meilleur moyen de prévention secondaire.

De nouveaux paradigmes de prévention et de diagnostic verront le jour, au fur et à mesure que les chercheurs, les organismes de réglementation et les sociétés privées harmoniseront leurs objectifs. Puisque le Canada offre des soins de santé universels à sa population, nous avons la

responsabilité de chercher à obtenir des renseignements solides et de promouvoir des stratégies constructives. Les chercheurs canadiens comptent une forte présence internationale dans le combat contre le VPH. L'intégration de la vaccination anti-VPH et des registres de dépistage contribuerait à l'étude de l'infection au VPH et modifierait en profondeur l'histoire du cancer du col utérin.

Recommandations sommaires

Chapitre 1 : Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection au VPH

Le chapitre 1 ne contient aucune recommandation.

Chapitre 2 : Manifestations cliniques et diagnostic des maladies associées au VPH

1. En présence de VGE chez un enfant prépubère, la possibilité d'un abus sexuel devrait être envisagée. IIIA
2. Le diagnostic de VGE chez l'enfant ne nécessite pas la mise en œuvre d'une biopsie. IIIA
3. La cytologie du col utérin à titre de test de dépistage ne devrait pas être mise en œuvre chez les femmes dont le col utérin présente des symptômes de cancer. IIIA
4. Les patientes devraient être orientées à des fins d'évaluation et de suivi, lorsque les résultats du frottis de Pap comprennent ce qui suit : ASCUS, ASC-H, AGC, LIBG, LIHG ou toute cellule cancéreuse (peu importe le type). IA
5. Les patientes devraient faire l'objet d'une orientation dans les situations suivantes : existence d'un doute quant à la présence d'un cancer, nécessité de procéder à une biopsie, séropositivité pour le VIH ou présence de verrues massives, atypiques ou ne guérissant pas. La présence d'une néoplasie devrait être soupçonnée lorsqu'une lésion présente l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : pigmentation, saignement, ulcération persistante, prurit persistant ou caractère récalcitrant. IA
6. Les résultats de cytologie indiquant un nouveau diagnostic de cancer du col utérin devraient rendre obligatoire la prise d'un rendez-vous avec la patiente au sein d'une clinique de colposcopie dans les trois semaines, en présence d'une LIHG, et dans les six semaines, en présence d'AGC. IIIA

Chapitre 3 : Rôle du dépistage du VPH

1. Le dépistage réflexe de l'ADN du VPH n'est recommandé que pour les femmes de 30 ans ou plus qui présentent des ASCUS et ne devrait être utilisé qu'à titre d'appoint à la cytologie cervicale, et ce, en vue de réduire le taux de faux positif de la cytologie conventionnelle et d'accroître le coefficient de prévision d'un test négatif du dépistage. IA
2. Aucune indication ne justifie le dépistage du VPH chez les femmes de moins de 30 ans; ainsi, il ne devrait pas être mis en œuvre chez celles-ci. IA
3. En raison de la forte prévalence des types de VPH entraînant des risques élevés chez les femmes qui présentent une LIBG, une LIHG ou un CM, le triage de celles-ci au moyen du dépistage du VPH ne devrait pas être mis en œuvre. IA
4. Un plus grand nombre d'études devraient être menées en vue de mieux caractériser l'immunité naturelle et acquise à la suite de l'infection au VPH et de la vaccination anti-VPH, ainsi que pour remodeler les stratégies de dépistage de façon à les axer sur l'identification des femmes qui présentent une infection persistante. IIIA

Chapitre 4 : Prévention

1. Les services de counseling et les autres activités pédagogiques devraient souligner (a) que bien que l'abstinence constitue la façon la plus efficace de prévenir l'infection au VPH, elle doit comprendre le fait d'éviter non seulement la pénétration du vagin

ou de l'anus, mais également tout contact anogénital et le partage d'accessoires sexuels; (b) que les condoms ne présentent une certaine efficacité contre l'infection au VPH que s'ils sont utilisés de façon systématique; et (c) que la disparition des lésions ne garantit pas que la patiente n'est pas toujours contagieuse. II-2B

2. La césarienne ne permet pas de prévenir la transmission du VPH au nouveau-né et devrait être réservée aux femmes qui présentent des indications de nature obstétricale. II-2B
3. L'orientation du partenaire ne réduit pas le risque de réinfection et n'est pas indiquée à titre de mesure de prévention. II-2 B
4. Le dépistage du cancer du col utérin par cytologie devrait être considéré comme une méthode de prévention secondaire, laquelle a pour but de découvrir des lésions précancéreuses et de diminuer le risque de les voir évoluer en cancer. IA
5. L'abandon du tabagisme est fortement recommandé aux femmes qui présentent une infection au VPH ou une maladie connexe (quel qu'en soit le stade). IA

Chapitre 5 : Dépistage du cancer du col utérin

1. Les gouvernements provinciaux et territoriaux du Canada devraient mettre en œuvre un système de dépistage du cancer du col utérin public, organisé et en population générale afin de passer du dépistage opportuniste au dépistage organisé. IA
2. Des recommandations fondées sur des données pancanadiennes quant aux pratiques de dépistage factuelles optimales devraient être formulées et mises à jour régulièrement, et être le fruit d'une collaboration entre les sociétés de spécialité et les organismes gouvernementaux. IA
3. Les systèmes de dépistage existants sont efficaces en ce qui a trait à la réduction de l'incidence de la mortalité attribuable au cancer du col utérin et devraient être préservés sans altérations majeures. IA
4. Une base de données sur la vaccination anti-VPH devraient être intégrée à une base de données sur le dépistage du cancer du col utérin, et ce, afin d'assurer l'évaluation de l'utilité de la vaccination au niveau de la population. IA
5. Le dépistage propre à un type particulier de VPH devrait être offert, en fonction d'un algorithme approprié, aux femmes admissibles de toutes les provinces et territoires. IIIA
6. La CML devrait être offerte dans toutes les provinces et territoires, et faciliter le dépistage réflexe du VPH, le cas échéant. IA
7. Les programmes de dépistage du cancer du col utérin devraient être axés sur la mise en œuvre de stratégies novatrices et efficaces visant à accroître le recrutement de femmes au sein des populations qui présentent de faibles taux de dépistage, telles que les groupes autochtones, les femmes âgées, les femmes nouvellement arrivées au Canada et les femmes marginalisées. IA

Chapitre 6 : Prise en charge des verrues génitales externes et de la néoplasie pré-invasive du tractus génital inférieur

1. La prise en charge des VGE devrait comprendre des services de counseling sur l'épidémiologie, la prévention de l'infection et le choix de modalités de traitement. IIIA
2. Une solution de podophyllotoxine à 0,5 % peut être utilisée dans le cadre d'un traitement autoadministré, mais ne doit pas être

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats†	Catégories de recommandations‡
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207-8.

†La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs*.

‡Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs*.

appliqué dans l'urètre, le vagin, le col utérin ou l'anus, ni pendant la grossesse. II-2B

- En matière de prise en charge des VGE, l'application d'imiquimod est privilégiée dans les cas où un traitement au laser de grande envergure nécessitant une anesthésie générale serait autrement indiqué. II-2B
- En matière de prise en charge des VGE, la vaporisation au laser ne devrait être utilisée que lorsque les traitements moins agressifs ont échoué. II-2B
- En présence de VGE atypiques ou ne réagissant pas au traitement topique, la présence possible d'une NVI devrait être écartée par biopsie ou excision. II-2B
- Chez les enfants, les VGE devraient être prises en charge par un professionnel expérimenté tant en ce qui concerne les VGE que les conséquences psychosociales associées au diagnostic. IIIA
- Chez les patientes immunodéprimées, la prise en charge des VGE met en œuvre tant une correction de l'immunosuppression qu'une polythérapie (comprenant des approches ablatives et excisionnelles) anti-VGE. II-2B
- Les patientes enceintes présentant un grand nombre de verrues, les patientes immunodéprimées et les patientes dont les lésions résistent au traitement devraient être orientées vers les services d'un spécialiste de la prise en charge des VGE. II-2B
- L'acide trichloroacétique est un traitement de première intention contre les VGE qui peut être utilisé dans le vagin et, en toute sûreté, pendant la grossesse. II-2B

Chapitre 7 : Analyse coûts-avantages de la vaccination anti-VPH

- Les organismes gouvernementaux devraient préconiser le recours à un financement public aux fins de l'évaluation des analyses

coûts-avantages signalées jusqu'à présent, en ce qui concerne les vaccins anti-VPH. IIIA

- Des analyses supplémentaires de la sensibilité devraient être effectuées de toute urgence, en ce qui concerne les vaccins anti-VPH, et s'accompagner de l'examen de la rentabilité de la vaccination des hommes dans le cadre de stratégies de rechange (p. ex. selon divers âges au moment de la vaccination et en présence d'une vaccination de rappel). IIIA
- La vaccination contre les types 16 et 18 du VPH (lesquels entraînent des risques élevés) est recommandée pour les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans, et ce, aux fins de la prévention du cancer du col utérin. IA
- La vaccination contre les types 6 et 11 du VPH (lesquels entraînent de faibles risques) est recommandée pour les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans, et ce, aux fins de la prévention des verrues génitales externes. IA

Chapitre 8 : Vaccins

Le chapitre 8 ne contient aucune recommandation.

Chapitre 9 : Counseling

- Un diagnostic d'infection au VPH ou la constatation des complications qui en découlent donne lieu à une vaste gamme de réactions affectives. Les médecins devraient évaluer les effets du diagnostic sur leurs patientes afin d'aider celles-ci à gérer leurs réactions affectives. IIIA
- Les fournisseurs de soins devraient prendre les devants et discuter de questions liées à la sexualité avec leurs patientes. IIIA

Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection au VPH

Deborah M. Money, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Diane M. Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

INTRODUCTION

Dans le tractus génital, le VPH est principalement transmis par contact peau-à-peau et certains de ses génotypes sont trophiques tant chez les hommes que chez les femmes. Cela peut entraîner une infection cutanée subclinique couvrant l'intégralité de la région génitale; une telle infection peut être décelée par analyse de l'ADN du VPH. Une faible proportion des personnes infectées manifesteront une pathologie bénigne ou maligne. Le présent chapitre passera en revue les aspects épidémiologiques et l'histoire naturelle de l'infection au VPH, principalement dans le tractus génital féminin.

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION AU VPH

Les infections au VPH sont très répandues. L'évaluation épidémiologique s'avère ardue, puisque de nombreuses infections ne sont pas cliniquement reconnues; pourtant, le virus peut être transmis sexuellement et être à l'origine de maladies. Les types de VPH qui infectent le tractus génital féminin peuvent causer des VGE (condylomes acuminés), des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, et des cancers de la partie inférieure du tractus génital. Le VPH a été impliqué dans les cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, de la tête et du cou. On estime qu'environ 40 des plus de 100 types de VPH impliqués dans des maladies humaines sont à l'origine d'infections affectant le tractus génital¹.

La détermination de l'incidence et de la prévalence de l'infection au VPH peut être fondée sur la détection de types particuliers de VPH, la fréquence des maladies causées par le VPH ou les deux. Le cancer du col utérin a fait l'objet d'évaluations exhaustives dans de nombreux pays; de plus, certaines provinces canadiennes comptent des bases de données ayant effectué le suivi de l'incidence de la dysplasie et du cancer du col utérin. Cependant, la littérature est moins exhaustive en ce qui concerne les VGE et les maladies associées à des types non oncogènes de VPH. Des études récentes menées conjointement avec des

essais de vaccination à grande échelle offrent des données épidémiologiques utiles et approfondissent notre compréhension des maladies associées au VPH.

Des études évaluant la présence d'ADN de VPH par PCR ont indiqué une certaine variabilité en ce qui concerne la répartition par âge. Elles ont généralement confirmé que les jeunes groupes présentaient la prévalence la plus élevée. Certaines études ont indiqué la présence d'un deuxième pic à 45 ans ou plus^{2,3,4}; cependant, un simple déclin avec l'âge a été constaté dans le cadre d'autres études.

Des données canadiennes exhaustives, fondées sur une étude portant sur des femmes qui se sont soumises à un dépistage par frottis de Pap mené dans des cliniques de pratique familiale, ont été publiées⁵. La prévalence globale du VPH, tous types confondus, était de 13,3 % et la prévalence des types oncogènes, de 9,6 %. Les taux les plus élevés, en ce qui concerne les types oncogènes, ont été constatés dans le groupe d'âge des 20 à 24 ans et les plus faibles, dans le groupe d'âge des 40 à 44 ans; les taux ont à nouveau connu une hausse dans le groupe d'âge des 45 à 49 ans. En ce qui concerne le groupe d'âge des 15 à 19 ans, le taux était de 15,7 %.

De récentes données concernant la Colombie-Britannique, issues d'une étude en population générale, ont révélé que, en tout, 17 % des femmes étaient infectées par le VPH (types entraînant des risques élevés dans 14 % des cas et types entraînant de faibles risques dans 6 % des cas). Bien que ces données soutiennent la présence d'une forte incidence chez les jeunes femmes (26 %, chez celles de moins de 20 ans), elles n'ont pas indiqué une nouvelle hausse avant le groupe d'âge des plus de 70 ans. La distribution des types, en ordre décroissant de fréquence, était la suivante : 16, 6, 18, 56 et 90.

Des données ontariennes indiquent une forte incidence d'acquisition du VPH, 25 %, sur une période moyenne de 14 mois chez les femmes de 15 à 19 ans⁶. Une étude canado-brésilienne a indiqué des données similaires⁷.

Verrues génitales

Des verrues cliniquement visibles sont présentes chez environ 1 % des adultes sexuellement actifs⁸. Dans le cadre d'une étude ontarienne, l'incidence des verrues génitales visibles était de 1,1 %⁵. Des données issues des États-Unis laissent entendre que les verrues génitales constituent l'ITS la plus courante⁹. Les types 6 et 11 du VPH sont à l'origine de 80 % à 90 % des condylomes acuminés; les types 42, 43 et 44 sont à l'origine de la plupart des autres cas.

Dysplasie et cancer du col utérin

Les pays développés et les pays en développement présentent de grandes différences en matière de taux de dysplasie et de cancer du col utérin. Le Canada présente de faibles taux de cancer du col utérin, mais des taux élevés de pathologie préinvasive, ce qui s'explique par nos stratégies raisonnablement efficaces de dépistage par frottis de Pap. Les différences constatées entre les provinces en matière de collecte de données et de programmes de frottis compliquent la collecte de données nationales exhaustives. Au Canada, le taux annuel de nouveaux diagnostics de cancer du col utérin est de 8,9/100 000 et le taux de mortalité annuelle est de 2,5/100 000¹⁰. On a estimé que, en 2006, 1 350 Canadiennes recevraient un diagnostic de cancer du col utérin et que 390 Canadiennes en mourraient. En raison du jeune âge des femmes présentant un cancer du col utérin, le fardeau s'avère élevé : le cancer du col utérin constitue la plus importante cause de perte d'années de vie attribuable au cancer dans le monde en développement, soit 2,7 millions d'années.

La plupart des cancers du col utérin sont des carcinomes malpighiens; toutefois, grâce au succès relatif du dépistage par frottis de Pap au sein de nombreux pays occidentaux, la proportion d'adénocarcinomes est en hausse, et ce, puisque le dépistage par frottis de Pap ne présente pas une grande efficacité pour ce qui est de la détection des adénocarcinomes ou de ses précurseurs. Il est possible que le taux annuel de nouveaux diagnostics d'adénocarcinome du col utérin atteigne jusqu'à 1,83/100 000 au Canada¹¹.

Le lien entre le VPH et le cancer du col utérin a été solidement démontré. La plupart des cas de cancer du col utérin peuvent être attribuables à l'infection au VPH¹². Dans le cadre d'une analyse groupée portant sur 1 918 patientes qui présentaient un cancer du col utérin, l'ADN du VPH a été détecté dans 90,7 % des cas. Une analyse plus sensible est parvenue à détecter l'ADN du VPH chez 96,6 % des patientes, par comparaison avec 15,6 % des témoins. Les types les plus fréquemment détectés étaient, en ordre décroissant de fréquence, les suivants : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 et 35. En fonction de la classification tant épidémiologique que (à des fins de comparaison) phylogénétique, les 30 types génitaux du VPH ont été

classés comme entraînant des risques élevés (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82), comme entraînant peut-être des risques élevés (26, 53 et 66) et comme entraînant de faibles risques (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et CP6108)¹³.

Populations distinctes

Un résumé des données issues de la littérature publiée laisse entendre que le VPH est transmissible sexuellement entre femmes¹⁴. Ainsi, les recommandations quant au dépistage par frottis de Pap et à la vaccination ne devraient pas être différentes pour ce groupe.

Les femmes séropositives pour le VIH présentent le VPH selon des taux élevés (67 %) et présentent également des taux élevés de dysplasie cervicale^{15,16}. Certaines études semblent indiquer que la dysplasie cervicale évolue plus rapidement en cancer invasif, de façon directement proportionnelle au degré d'immunodéficience. Les taux élevés semblent être associés à la charge virale de VIH, tandis que l'association entre l'état immunitaire et la persistance du VPH s'avère modeste^{15,17-19}.

Les femmes autochtones du Nunavut présentent des taux de cancer du col utérin plus élevés que ceux des Canadiennes en général (au sein des autres provinces et territoires). Le cancer du col utérin est le cancer affectant le plus couramment les femmes de cette région; il représente 35 % de tous les cancers diagnostiqués. La prévalence des types oncogènes du VPH au sein de cette population est de 26 % et est inversement proportionnelle à l'âge²⁰.

Infection au VPH n'affectant pas le col utérin

Les proportions de cancers génitaux n'affectant pas le col utérin et de cancers de la tête et du cou qui sont associés au VPH varient. Cependant, ce domaine d'étude est en constante évolution. Le cancer de la vulve est rare; son taux annuel de nouveaux diagnostics se situe entre 0,5 et 1,5/100 000. Le VPH est associé à de 20 % à 50 % des cas et sa présence est plus fréquente chez les jeunes que chez les femmes âgées. Le cancer du vagin est encore plus rare; son taux annuel de nouveaux diagnostics se situe entre 0,3 et 0,7/100 000. Quarante pour cent des cas de cancer du vagin sont attribuables au VPH.

Le cancer de l'anus est en grande partie associé à l'infection au VPH, et ce, tant chez les femmes (95 %) que chez les hommes (83 %)²¹. Le cancer du pénis est rare; son taux annuel de nouveaux diagnostics est de 1/100 000. L'ADN du VPH est associé à de 40 % à 50 % de tous les cancers du pénis; ces cas sont attribuables aux types 16 et 18.

Les cancers de la bouche et de l'oropharynx présentent des taux d'incidence grandement variables de par le monde, et ce, en raison des variations quant à la consommation de

tabac et d'alcool. Les taux les plus élevés chez les hommes sont constatés dans le Nord et l'Est de la France; les taux les plus élevés chez les femmes sont constatés en Inde et au Pakistan. Dans le cas de ces cancers, le VPH semble contribuer aux risques associés à la consommation de tabac et d'alcool. On estime que 20 % des cancers de l'oropharynx et que 10 % des cancers du larynx et de l'œsophage sont attribuables au VPH²².

La PRR est constatée chez 4,3/100 000 enfants et 1,8/100 000 adultes aux États-Unis²³. On estime qu'un enfant sur 400 nés de femmes présentant une infection génitale attribuable au type 6 ou 11 du VPH en viendra à présenter une PRR.

HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION AU VPH

Le VPH est un virus à ADN présentant un petit génome composé de 8 000 paires de bases. Dans le tractus génital, le VPH infecte les cellules basales de l'épithélium pavimenteux stratifié et les cellules métaplasiques de la zone de transformation de la jonction squamo-columnaire du col utérin. Selon le génotype du VPH et l'interaction hôte/virus, il peut y avoir une infection asymptomatique ou encore des manifestations cliniques prenant la forme de VGE ou de modifications dysplasiques cervicales précoces.

Acquisition du VPH et réaction immunitaire

Le VPH est transmis par contact direct peau-à-peau. Le contact anogénital (ne mettant toutefois pas nécessairement en jeu des relations sexuelles) est requis pour l'acquisition des sous-types génitaux du VPH. Des cas de coinfection à plus d'un type ont été signalés et le risque de contracter un type particulier de VPH ne connaît pas une baisse substantielle chez ceux qui ont déjà connu une infection attribuable à un type connexe sur le plan phylogénétique²⁴.

Le virus pénètre l'épithélium, habituellement par l'intermédiaire d'une rupture dans la peau, puis infecte les cellules basales et parabasales, où il prend la forme d'un épisome et se réplique dans le noyau. Lorsque ces cellules parviennent à maturité et atteignent l'épithélium, elles sont remplies de particules de VPH et sont infectieuses. L'assemblage viral survient au sein des cellules épithéliales superficielles. Lorsque ces cellules sont éliminées, des particules virales se retrouvent à la surface de la peau. Le virus fait alors appel au mécanisme de la cellule hôte pour se répliquer. Il en résulte des projections de type « papillome » présentant une croissance cellulaire en amoncellement. Au fur et à mesure de la réplication virale, des protéines précoces puis tardives sont traduites, ce qui entraîne la création de virus descendants qui sont éliminés à la surface épithéliale. Le délai entre l'infection et la libération du virus est d'environ trois semaines. Cependant, le délai entre

l'infection et l'apparition de lésions peut s'étendre de quelques semaines à quelques mois²⁵. Il n'y a essentiellement pas de réaction inflammatoire, ce qui permet l'évasion immunitaire au cours des premiers stades de l'infection²⁶.

La réaction immunitaire de l'hôte est d'abord innée, mettant principalement en jeu des interférons, ce qui déclenche par la suite des réactions circulantes humorales et à médiation cellulaire. Une réaction immunitaire à médiation cellulaire est nécessaire pour l'isolement du VPH et la régression des lésions^{9,27}. En plus de l'évasion immunitaire que permet l'emplacement intracellulaire et épithélial du virus, le VPH peut provoquer une déficience immunitaire locale en donnant lieu à une déplétion des lymphocytes intraépithéliaux, des cellules de Langerhans et des cellules CD4+, accompagnée d'une régulation négative de la production de cytokine. Les personnes ayant une dysfonction immunitaire à médiation cellulaire présentent des taux accrus d'infection au VPH et sont plus susceptibles de connaître des lésions importantes, multifocales et dysplasiques.

Clairance ou persistance du VPH

Bien que le rôle du système immunitaire dans la régression de l'infection au VPH n'ait pas été entièrement élucidé, une infiltration de macrophages et de cellules CD4 et CD8 est constatée dans les verrues génitales en régression. Il est probable qu'il s'agisse d'une réaction généralisée des lymphocytes T à des protéines précoces particulières du VPH (E2 et E6). Cela semble se produire dans les modèles animaux et une extrapolation à la situation humaine semble possible²⁸.

L'infection génitale au VPH semble être extrêmement courante chez les jeunes femmes sexuellement actives; de plus, 80 % de ces infections semblent disparaître, c'est-à-dire que l'ADN du VPH n'est plus détectable sur la surface muqueuse ou épithéliale. Le délai requis pour la clairance semble varier d'un génotype du VPH à l'autre, allant de 5 à 6 mois pour les types n'entraînant que de faibles risques et de 8 à 14 mois pour les types entraînant des risques élevés^{7,29,30}. Nous ne savons toujours pas si le virus est entièrement éliminé dans certains cas ou s'il demeure latent au sein des cellules basales et peut se réactiver en présence de conditions immuno-permissives. Le risque de carcinogenèse semble être directement lié à la persistance de la réplication virale des types oncogènes. Bien que les caractères « transitoire » ou « persistant » de l'infection n'aient pas encore été bien définis, la plupart des études ont cherché à établir la présence d'ADN par PCR à intervalles de six mois³¹.

Facteurs de risque en ce qui concerne l'acquisition et la persistance

Le jeune âge est associé à des taux élevés d'infection au VPH, l'âge de pointe étant inférieur à 25 ans⁴. Dans le cas des femmes, le nombre de partenaires sexuels et l'âge du partenaire sexuel entraînent une hausse du risque d'acquisition du VPH³². L'infection au VPH a également été associée au tabagisme actuel ou passé, mais ne présente aucune corrélation avec la quantité de tabac fumée. L'association possible entre la contraception orale et l'infection au VPH s'est avérée très difficile à évaluer, puisque la contraception orale est fortement associée à l'activité sexuelle³³.

Verrues génitales

Chez les femmes, les verrues génitales peuvent apparaître tout le long de la partie inférieure du tractus génital, y compris sur le col utérin. Leur apparition sur de multiples sites est courante. Chez les personnes présentant une fonction immunitaire normale, les verrues visibles et les signes de réplication disparaissent dans un délai d'environ 18 mois²⁶.

Dysplasie cervicale et cancer

L'infection au VPH oncogène peut entraîner l'intégration de l'ADN viral au génome de l'hôte, une interférence en ce qui concerne la croissance cellulaire ordonnée, l'immortalisation des cellules et le cancer. Le mécanisme mis en jeu est le suivant : les protéines E6 et E7 du VPH interfèrent avec les fonctions normales de la régulation cellulaire. La persistance des types oncogènes du VPH est requise pour l'apparition des modifications cellulaires associées à la dysplasie cervicale. Le dépistage par frottis de Pap est conçu pour détecter de telles modifications avant leur progression, ce qui permet la mise en œuvre d'un traitement ablatif pour retirer les cellules anormales.

Infection au VPH n'affectant pas le col utérin

Il n'existe pas de programmes de dépistage adéquats pour la prévention du cancer génital n'affectant pas le col utérin et des cancers de la tête et du cou. Ainsi, l'arrivée de vaccins s'avère particulièrement importante. De nombreux carcinomes malpighiens du vagin sont précédés d'une néoplasie vaginale intraépithéliale.

Bien que la PRR soit considérée bénigne, certains exposés de cas en décrivent la transformation maligne. L'obstruction récurrente, nécessitant une bronchoscopie et une laryngoscopie au laser tous les 2 à 3 mois, constitue l'évolution clinique la plus typique. Des interventions chirurgicales hebdomadaires peuvent s'avérer requises en présence de papillomes à croissance rapide²³.

RÉFÉRENCES

- Muñoz N, Castellsagué X, de Gonzalez A, Gissmann L. « HPV in the etiology of human cancer », *Vaccine*, vol. 24, n° S3, 2006, p. S1–S10. Epub : Le 23 juin 2006.
- Kulasingam LS, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM et coll. « Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral », *JAMA*, vol. 288, 2002, p. 1749–57.
- Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C et coll. « Multiple high-risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population », *J Clin Pathol*, vol. 57, 2004, p. 68–72.
- Herrero R, Hildensheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J et coll. « Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica », *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, 2000, p. 464–74.
- Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S et coll. « Survey of HPV in Ontario Women Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada », *CMAJ*, vol. 163, 2000, p. 503–8.
- Sellers JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et coll. « Survey of HPV in Ontario Women Group. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women », *CMAJ*, vol. 168, 2003, p. 421–5.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M et coll. « Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer », *J Infect Dis*, vol. 180, 1999, p. 1415–23.
- Simms I, Fairley CK. « Epidemiology of genital warts in England and Wales: 1971 to 1994 », *Genitourin Med*, vol. 73, 1997, p. 365–7.
- Beutner KR, Richwald GA, Wiley DJ, Reitano MV. « External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts », *Clin Infect Dis*, vol. 27, 1998, p. 796–806.
- Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer*, Toronto : Institut national du cancer du Canada, 2006.
- Liu, S., Semenciw, R., Mao, Y. « Cervical cancer: The increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women », *CMAJ*, vol. 164, 2001, p. 1151–2.
- « Human Papillomaviruses », *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 90*, Lyons, France : IARC Press, 2005.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et coll. « Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer », *N Engl J Med*, vol. 348, 2003, p. 518–27.
- Marrazzo JM, Stine K, Koutsky LA. « Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women: A review », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 1837, 2000, p. 70–4.
- Palefsky JM. « Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women », *J Natl Cancer Inst Monographs*, 1998, p. 15–20.
- de Sanjose S, Palefsky J. « Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men », *Virus Research*, vol. 89, 2002, p. 201–11.
- Palefsky J, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P et coll. « Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high risk HIV-negative women », *J Natl Cancer Inst*, vol. 91, 1999, p. 226–36.
- Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS et coll. « Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women », *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, 2005, p. 577–86.

19. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, Engels EA. « Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS », *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 32, 2003, p. 527–33.
20. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A et coll. « Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, 2001, p. 694–700.
21. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sorensen P, Meijer CJ, Walboomers JM et coll. « Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses », *Cancer Res*, vol. 59, 1999, p. 753–7.
22. Spence AR, Franco EL, Ferenczy A. « The role of human papillomavirus in cancer: evidence to date », *Am J Cancer*, vol. 4, 2005, p. 49–64.
23. Benjamin B, Parsons DS. « Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study », *J Laryngol Otol*, vol. 108, 1988, p. 1022–8.
24. Thomas KK, Hughes JP, Kuyper JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam DE et coll. « Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types », *J Infect Dis*, vol. 182, 2000, p. 1097–102.
25. Oriel JD. « Natural history of genital warts », *Br J Vener Dis*, vol. 47, 1971, p. 1–13.
26. Stanley M. « Immune responses to human papillomavirus », *Vaccine*, vol. 24, n° S1, 2006, p. 16–22.
27. Gunter J. « Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, 2003, p. S3–S11.
28. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burd RD. « Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women », *N Engl J Med*, vol. 338, 1998, p. 423–8.
29. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W et coll. « A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women », *J Infect Dis*, vol. 191, 2005, p. 182–92.
30. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR et coll. « Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study », *J Infect Dis*, vol. 186, 2002, p. 462–9.
31. Trottier H and Franco EL. « The epidemiology of genital human papillomavirus infection », *Vaccine*, vol. 24, n° S1, 2006, p. 1–4.
32. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR et coll. « Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population », *J Infect Dis*, vol. 189, 2004, p. 46–50.
33. Baseman JG, Koutsky LA. « The epidemiology of human papillomavirus infections », *J Clin Virol*, vol. 32S, 2005, p. 16–24.

Manifestations cliniques et diagnostic des maladies associées au VPH

Marc Steben, MD, Montréal (Québec)

INTRODUCTION

La plupart des infections au VPH sont transitoires. La plupart des infections transitoires et persistantes ne présentent aucun symptôme, exception faite de l'obtention de résultats anormaux dans le cadre des essais de laboratoire. Les patientes immunodéprimées, telles que celles qui présentent une maladie avancée associée au VIH, connaissent des manifestations plus graves, soit un plus grand nombre de lésions ou une évolution précoce vers le cancer. Les génotypes du VPH sont classés comme entraînant de faibles risques ou des risques élevés en ce qui a trait au cancer du col utérin¹. Les génotypes entraînant de faibles risques persistent dans l'organisme pendant de plus courtes périodes que les génotypes entraînant des risques élevés; le délai de portage moyen est également plus court². Cependant, certains génotypes entraînant de faibles risques sont considérés cancérogènes chez l'homme à des sites autres que le col utérin, comme le larynx, la vulve ou le pénis. De nombreuses patientes sont infectées par plus d'un génotype à la fois ou en succession. Le présent chapitre est axé sur les patientes qui présentent une fonction immunitaire normale.

GAMME DES MALADIES CAUSÉES PAR LES TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DE FAIBLES RISQUES

VGE

Les VGE typiques prennent la forme de frondes exophytiques ou de tumeurs papuleuses dont l'aspect rappelle celui du chou-fleur (condylome acuminé) et apparaissent sur la peau ou les muqueuses (ou les deux) de la région anogénitale. Elles sont fréquemment multiples, asymétriques et polymorphes. À l'occasion, elles sont à l'origine de saignements, de prurit et d'un écoulement local.

Le diagnostic différentiel doit prendre en considération la présence possible de lésions n'étant pas causées les types de VPH entraînant de faibles risques (Tableau 2.1)³. Il est possible que des glandes sébacées fassent saillie à la surface interne des petites lèvres, autour de la région clitoridienne,

sur le corps de la verge ou à la surface interne du prépuce. Les papilles vestibulaires (*micropapillomatosis labialis*) sont habituellement assez symétriques, plutôt que distribuées de façon aléatoire, et de forme et de dimensions homogènes, plutôt que hétérogènes.

La plupart des VGE sont causées par les types 6 et 11 du VPH⁴. Le diagnostic s'avère rarement problématique lorsque les lésions sont nombreuses. La biopsie ne s'avère habituellement pas nécessaire, à moins que la verrue ne soit atypique (dans un tel cas, la présence possible d'un cancer doit être écartée). L'application d'acide acétique sur la peau ou les lésions (blanchiment acidophile) n'est pas recommandée dans le cadre des soins primaires et n'est d'aucune utilité dans le dépistage des verrues subcliniques.

Les enfants présentant des VGE sont plus susceptibles de faire l'objet d'une consultation à la suite de la constatation d'une anomalie par un fournisseur de soins ou lorsque l'enfant en question se plaint de vagues symptômes d'irritation génitale. Chez l'enfant, ce diagnostic ne nécessite pas la mise en œuvre d'une analyse des empreintes génétiques du VPH ou d'une biopsie, sauf en présence de lésions atypiques ou persistantes⁵.

Chez un enfant prépubère, le diagnostic de VGE éveille des soupçons d'abus sexuel. La limite d'âge supérieure communément acceptée pour la transmission périnatale se situe entre 12 et 24 mois⁶. La probabilité d'abus sexuel est directement proportionnelle à l'âge. Le coefficient de prévision d'un test positif des VGE, en ce qui concerne l'abus sexuel, est de 50 % chez les enfants de 4 à 8 ans et de 70 % chez les enfants de plus de 8 ans⁶. Adams^{7,8}, dans sa classification des signes d'abus, décrit les VGE à cet âge comme étant évocateurs, mais non pas de façon définitive, d'un abus sexuel.

Dans tous les cas, un praticien expérimenté devrait mener une entrevue non directive auprès de l'enfant, dans la mesure du possible, ainsi qu'auprès des parents ou des parents-substituts. Une évaluation au moyen d'un examen anal et génital externe cherchant à déceler des signes d'abus sexuel s'avère indiquée. Aucun âge en deçà duquel l'abus

Tableau 2.1 Lésions à prendre en considération dans le cadre du diagnostic différentiel des VGE³

Variations normales
Glandes sébacées
Papilles vestibulaires, tumeurs cutanées sur la ligne de Hart
Lésions causées par l'infection
Condylomes plats (attribuables à une syphilis secondaire)
<i>Molluscum contagiosum</i>
Pathologies de la peau et des muqueuses
Naevus intradermiques
Acrochordons
Verrues séborrhéiques
Néoplasie anogénitale intraépithéliale et cancer

sexuel ne constitue jamais une préoccupation, dans le cas d'enfants présentant des VGE, n'a été clairement établi; cependant, la plupart du temps, chez les enfants de moins de 4 ans, l'infection est attribuable à une transmission verticale ou à un autre moyen de transmission. Quoi qu'il en soit, pour tout enfant, à la suite de la constatation d'une anomalie dans le cadre de l'examen génital ou anal, ou en présence d'une autre ITS, de signes psychosociaux ou comportementaux d'abus, ou de préoccupations de la part des parents, le fournisseur de soins devrait obtenir l'avis de la Direction de la protection de la jeunesse ou d'un expert médico-légal, ou encore orienter l'enfant en question vers des services de protection de l'enfance^{6,9,10}.

La possibilité d'abus sexuel devrait faire l'objet d'une enquête lorsqu'un enfant présente des infections au VPH n'affectant pas le tractus génital, telles que des verrues orales ou laryngées et une papillomatose⁶.

Les patientes immunodéprimées présentent des VGE en plus grand nombre et dont la disparition s'avère plus difficile. Ces patientes courent également un risque accru de connaître des cancers associés au VPH.

PRR

La papillomatose respiratoire est fréquemment récurrente. Elle compte deux périodes d'incidence de pointe, soit après la naissance et aux débuts de la vie adulte. La plupart des nouveau-nés connaissant des papillomes respiratoires présentent un enrouement, un faible cri et des symptômes d'obstruction partielle des voies respiratoires (lesquels comprennent le stridor, la tachypnée, le tirage thoracique et le battement des ailes du nez). D'autres présentent une toux chronique, des accès de suffocation, une infection respiratoire récurrente ou un retard staturo-pondéral. Ces caractéristiques mènent souvent à un diagnostic erroné

d'asthme, de laryngite, de bronchite ou de croup¹¹. Ces patients sont fréquemment vus par de nombreux médecins avant l'établissement du bon diagnostic. Les trois facteurs donnant lieu à des risques élevés d'apparition juvénile sont l'accouchement vaginal, l'âge maternel inférieur à 20 ans et le fait d'être le premier né¹². La césarienne n'offre pas une protection intégrale et met en jeu trop de risques, par comparaison avec l'incidence de la maladie^{13,14}.

Frottis de Pap anormaux

Selon une récente recherche dont les résultats n'ont pas encore été publiés, les types de VPH entraînant de faibles risques seraient associés à de 10 % à 25 % des frottis cervicaux anormaux, les ASCUS et la LIBG constituant les résultats de frottis leur étant les plus fréquemment associés. La LIHG, les AGC/AGCUS et le cancer sont rarement associés aux types de VPH entraînant de faibles risques. Le cytologiste ou le pathologiste ne peut, sur la base de la morphologie cellulaire, différencier les frottis associés aux types de VPH entraînant de faibles risques de ceux qui sont associés aux types de VPH entraînant des risques élevés. La présence d'ASCUS et de LIBG dans les résultats devrait faire l'objet d'une évaluation conforme aux lignes directrices locales.

GAMME DES MALADIES CAUSÉES PAR LES TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS

Les types de VPH entraînant des risques élevés causent des infections transitoires chez de nombreuses patientes. Bien que ces infections durent plus longtemps que celles qui sont causées par les types de VPH entraînant de faibles risques, elles se résorbent habituellement de façon spontanée dans un délai de deux à trois ans¹⁵. L'infection persistante causée par les types de VPH entraînant des risques élevés est associée à des cancers anogénitaux, particulièrement le cancer du col utérin¹⁶; cette association est plus forte chez les femmes que chez les hommes, même en ce qui concerne le cancer de l'anus. Bien que d'autres cancers soient associés aux types de VPH entraînant des risques élevés, ils ne feront pas l'objet de discussions dans le cadre de la présente directive clinique.

Verrues planes

Les verrues planes, également connues sous le nom de papuloses bowénoïdes ou de NVI verruqueuses, sont habituellement causées par les types de VPH entraînant des risques élevés, plutôt que par ceux qui n'entraînent que de faibles risques. Sur la peau des organes génitaux, elles prennent la forme de lésions papuleuses ou maculaires légèrement surélevées, avec ou sans kératinisation et pigmentation bleue, grise ou brune.

Cancer du col utérin et ses précurseurs

Bien que la présence de types de VPH entraînant des risques élevés soit nécessaire à l'apparition du cancer du col utérin, elle ne parvient pas à l'expliquer à elle seule. La plupart des infections aux types de VPH entraînant des risques élevés qui affectent les organes génitaux sont entièrement muettes sur le plan clinique, et ce, jusqu'à ce que surviennent des modifications précancéreuses ou cancéreuses. Le cancer du col utérin peut causer des saignements spontanés ou post-coïtaux. Il est possible que la recherche virologique détecte les infections symptomatiques beaucoup plus aisément que la cytologie. La plupart des stades précurseurs peuvent être diagnostiqués par frottis de Pap ou recherche virologique.

Cancer du vagin

Le cancer du vagin peut donner lieu à des frottis cervicaux anormaux. Il peut causer des saignements spontanés ou post-coïtaux et, dans les cas avancés, de la douleur au moment du coït.

Cancer de la vulve

Les lésions de la vulve se développent pendant de nombreuses années. La plupart des cancers de la vulve sont précédés d'une NVI¹⁷. Certaines lésions NVI sont unifocales, tandis que d'autres sont multifocales. Elles peuvent être hyperpigmentées ou hypopigmentées. Elles peuvent s'ulcérer et entraîner des saignements. Elles peuvent être verruqueuses ou très planes. Puisqu'elles provoquent des démangeaisons, elles peuvent se présenter sous forme de démangeaisons vulvaires chroniques; le fait de les gratter peut en altérer la présentation clinique. Les cancers de la vulve ne sont pas tous associés au VPH, et ce, malgré que de nombreuses patientes présentent des antécédents de frottis cervicaux anormaux. Près de la moitié des cancers de la vulve résultent de la présence de lichen scléreux, de lichen plan ou de lichen simplex. Le diagnostic différentiel devrait prendre les naevi en considération. La plupart des lésions sont asymptomatiques. Ainsi, une bonne inspection de la vulve devrait avoir lieu avant la tenue d'un examen vaginal et cervical au moyen d'un spéculum. La biopsie devrait être pratiquée afin d'éliminer les maladies avancées. Une bonne proportion des femmes qui présentent un cancer de la vulve fument et devraient se voir conseiller de cesser de fumer dès que possible.

Cancer de l'anus

L'anus comporte une zone de transformation. Le cancer de l'anus peut se manifester sous forme de difficultés associées à la défécation, de saignements ou de douleurs. À ce moment, la plupart des maladies se trouvent à un stade avancé. L'anoscopie haute résolution facilite le diagnostic des lésions importantes et l'exécution d'une biopsie dirigée.

Bien que l'anoscopie simple soit utile en présence d'une maladie macroscopique, elle n'est d'aucune utilité en ce qui concerne les lésions intraépithéliales.

ÉPREUVES DE LABORATOIRE

L'infection au VPH peut être détectée et prise en charge de diverses façons, dont l'intensité est habituellement progressive. Le rôle de la recherche virologique particulière dans le cadre des soins primaires fait l'objet de discussions au sein d'un autre chapitre. La sérologie par type n'est disponible qu'à des fins de recherche et n'est pas recommandée à des fins cliniques dans le cadre des soins primaires à l'heure actuelle.

Cytologie

La cytologie du col utérin est un test de dépistage et ne devrait être effectuée que chez des femmes asymptomatiques. Les femmes présentant des symptômes ou des anomalies cervicales, dans le cas desquelles la possibilité d'un cancer ne peut être écartée, devraient être orientées vers des services de colposcopie et d'évaluation approfondie. Un frottis ne devrait pas être effectué avant une colposcopie, puisque cette intervention pourrait embrouiller le champ colposcopique pendant un certain temps.

Le frottis de Pap constitue la pierre angulaire du dépistage primaire du cancer du col utérin. Il devrait être effectué au moyen d'un balai cervical tourné trois fois en sens antihoraire ou, encore, au moyen d'une brosse endocervicale tournée trois fois et d'une spatule d'Ayre allongée tournée une fois sur l'orifice du col utérin. L'excès de mucus se trouvant sur le col devrait être retiré avant le prélèvement de l'échantillon. Ce dernier peut être placé dans un liquide spécialement conçu pour la CML ou étendu sur une lame de verre. Lorsque l'on a fait appel au balai, les sécrétions devraient être frottées légèrement, d'un seul coup, d'un bout à l'autre de la lame. Lorsque l'on a fait appel à une brosse et à une spatule, la brosse devrait être déroulée sur la partie supérieure de la lame (de gauche à droite) et la spatule devrait être frottée sur la partie inférieure de la lame (de gauche à droite), sans empiéter sur les sécrétions déjà étendues.

Le système de classification de Bethesda de 2001 devrait être utilisé pour le signalement des résultats. L'interprétation des résultats met en jeu trois étapes. Premièrement, le caractère adéquat du frottis devrait être évalué. Lorsque le frottis n'est pas satisfaisant, une attention particulière devrait être portée aux raisons à l'origine de cette situation. Lorsque le nombre de cellules issues de la zone de transformation s'avère insuffisant, le pathologiste peut toujours donner un résultat s'accompagnant de réserves; toutefois, une telle situation ne peut motiver le

rappel de la patiente avant la date prévue pour son frottis de Pap suivant. Lorsque le pathologiste demande un rappel, considérez la patiente comme si elle n'avait pas encore fait l'objet d'un frottis de Pap et rappelez-la. Toute autre raison expliquant l'obtention d'un frottis insatisfaisant devrait être évaluée et les mesures appropriées devraient être prises ou la situation devrait être consignée au dossier. Deuxièmement, cherchez à savoir si les résultats indiquent la présence de cellules normales ou anormales. Troisièmement, faites suite aux résultats justifiant une orientation vers des services appropriés d'évaluation et de suivi : ASCUS, ASC-H, AGC, LIBG, LIHG et toute cellule cancéreuse (peu en importe le type).

Biopsie

Les patientes présentant quelque lésion que ce soit éveillant des soupçons (lésion de haut grade histologique ou cancéreuse) devraient être directement orientées vers un collègue expérimenté en vue d'une biopsie, et ce, sans d'abord faire l'objet d'une tentative de prise en charge, d'écouvillonnage ou de grattage de la lésion, laquelle pourrait temporairement nuire au travail du pathologiste (lecture des lames soumises).

Colposcopie

Cette intervention diagnostique est mise en œuvre pour les femmes qui présentent des frottis anormaux ou des symptômes semblant indiquer la présence d'un cancer. L'examen de la vulve, du vagin et du col utérin s'effectue au moyen d'un spéculum et d'un dispositif de grossissement. Le blanchiment acidophile des tissus anormaux accroîtra le contraste. L'application de Lugol peut également contribuer à la détection de certaines modifications. Une biopsie dirigée peut être effectuée par la suite. Un curetage endocervical peut être effectué lorsque la présence d'une maladie glandulaire est soupçonnée ou que la zone de transformation ne peut être intégralement visualisée.

Anuscopie

Le recours à l'anuscopie devrait être envisagé chez les patientes présentant des verrues anales. Une biopsie dirigée peut être effectuée. L'utilisation du frottis de Pap anal et de la recherche virologique à titre de moyen de dépistage du cancer de l'anus fait l'objet d'études. Cela pourrait s'avérer particulièrement important pour les patientes séropositives pour le VIH et peut-être même pour les femmes qui présentent une LIHG cervicale.

Urétroscopie

Le recours à l'urétroscopie peut être envisagé pour les patientes qui présentent des verrues urétrales étendues ne pouvant faire l'objet d'autres formes de traitement ou pour

les patientes qui connaissent des problèmes de débit urinaire. Une biopsie dirigée peut être effectuée.

QUAND PROCÉDER À L'ORIENTATION?

Les patientes devraient faire l'objet d'une orientation dans les situations suivantes : existence d'un doute quant à la présence d'un cancer, nécessité de procéder à une biopsie, séropositivité pour le VIH ou présence de verrues massives, atypiques ou ne guérissant pas. La présence d'une néoplasie devrait être soupçonnée lorsqu'une lésion présente l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : pigmentation, saignement, ulcération persistante, prurit persistant ou caractère récalcitrant. Les femmes présentant des frottis cervicaux anormaux devraient subir une colposcopie. Les femmes présentant une LIHG et un cancer devraient se voir accorder une priorité élevée au sein des cliniques de colposcopie.

RECOMMANDATIONS

1. En présence de VGE chez un enfant prépubère, la possibilité d'un abus sexuel devrait être envisagée. IIIA
2. Le diagnostic de VGE chez l'enfant ne nécessite pas la mise en œuvre d'une biopsie. IIIA
3. La cytologie du col utérin à titre de test de dépistage ne devrait pas être mise en œuvre chez les femmes dont le col utérin présente des symptômes de cancer. IIIA
4. Les patientes devraient être orientées à des fins d'évaluation et de suivi, lorsque les résultats du frottis de Pap comprennent ce qui suit : ASCUS, ASC-H, AGC, LIBG, LIHG ou toute cellule cancéreuse (peu en importe le type). IA
5. Les patientes devraient faire l'objet d'une orientation dans les situations suivantes : existence d'un doute quant à la présence d'un cancer, nécessité de procéder à une biopsie, séropositivité pour le VIH ou présence de verrues massives, atypiques ou ne guérissant pas. La présence d'une néoplasie devrait être soupçonnée lorsqu'une lésion présente l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : pigmentation, saignement, ulcération persistante, prurit persistant ou caractère récalcitrant. IA
6. Les résultats de cytologie indiquant un nouveau diagnostic de cancer du col utérin devraient rendre obligatoire la prise d'un rendez-vous avec la patiente au sein d'une clinique de colposcopie dans les trois semaines, en présence d'une LIHG, et dans les six semaines, en présence d'AGC. IIIA

RÉFÉRENCES

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et coll. « Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide », *J Pathol*, vol. 189, 1999, p. 12–9.
- Frazer IH, Cox J, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM et coll. « Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 25, 2006, p. S65–S81.
- Groupe de travail d'experts sur les lignes directrices canadiennes pour les ITS. « Infections génitales au virus du papillome humain (VPH) », dans : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, 2006 éd., Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, 2006, p. 160-73. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/05sti2006e_e.pdf.
- Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. « Detection of multiple human papillomavirus types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients », *J Clin Microbiol*, vol. 37, 1999, p. 3316–22.
- Jayasinghe Y, Garland SM. « Genital warts in children: What do they mean? », *Arch Dis Child*, vol. 91, 2006, p. 696–700.
- Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. « Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender and potential transmission through sexual abuse », *Pediatrics*, vol. 116, 2005, p. 815–25.
- Adams JA. « Approach to the interpretation of medical and laboratory findings in suspected child sexual abuse: a 2005 revision », *APSAC Advisor*, vol. 17, 2005, p. 7–13.
- Adams JA. « Medical evaluation of suspected child abuse », *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 17, 2004, p. 191–7.
- Hornor G. « Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not? », *J Pediatr Health Care*, vol. 18, 2004, p. 165–70.
- Sinal SH, Woods CR. « Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children », *Semin Pediatr Infect Dis*, vol. 16, 2005, p. 306–16.
- Shykhon M, Kuo M, Pearman K. « Recurrent respiratory papillomatosis », *Clin Otolaryngol*, vol. 27, 2002, p. 237–43.
- Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. « Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 17, 1998, p. 372–6.
- Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. « Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis », *Obstet Gynecol*, vol. 68, 1986, p. 795–9.
- Kosko JR, Derkay CS. « Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis: Is there one? », *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol. 35, 1996, p. 31–8.
- Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A et coll. « The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 12, 2003, p. 485–90.
- Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL et coll. « Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study », *BMJ*, vol. 325, 2002, p. 572.
- Joura E. « Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia », *Opin Obstet Gynecol*, vol. 14, 2002, p. 39–43.

Rôle du dépistage du VPH

Diane M. Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

K. Joan Murphy, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

INTRODUCTION

La prise en charge et la prévention du cancer du col utérin devraient être modifiées à jamais par l'arrivée du test de dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés; ce test est plus sensible que la cytologie, que ce soit pour le triage, le dépistage primaire ou la surveillance post-thérapeutique. Cependant, des études quant à ses avantages à long terme et à ses effets iatrogènes possibles s'avèrent toujours requises. À l'heure actuelle, le dépistage de l'ADN du VPH n'a été mis en œuvre, au sein de certains territoires de compétence canadiens, qu'à titre d'appoint à la cytologie cervicale. Les fournisseurs de soins de santé canadiens devraient s'assurer d'être au fait des progrès rapides que connaissent la prévention du cancer du col utérin et le dépistage du VPH.

TYPES ONCOGÈNES (OU ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS) DU VPH

Le cancer du col utérin (carcinome malpighien et adénocarcinome) constitue le fardeau de la maladie parfois mortel qui est attribuable au VPH. Les types de VPH entraînant des risques élevés sont la cause de ces cancers et de leurs précurseurs immédiats (dysplasie grave et carcinome *in situ*)⁵.

Parmi les 100 types de VPH connus pouvant infecter l'homme, au moins 15 sont considérés cancérogènes, tandis que trois autres sont considérés comme présentant un potentiel cancérogène (reportez-vous au Tableau 3.1). Ces virus à ADN double brin de 8 kb sont associés à un seul type d'hôte et de tissu. Nous ne disposons que de peu de données sur la prévalence, l'incidence ou l'histoire naturelle de l'infection à de multiples types de VPH. Bien que la présence de multiples types de VPH soit constatée dans de 20 % à 30 % des infections au VPH, on estime que le cancer du col utérin est de nature monoclonale et qu'il n'est associé qu'à un seul type de VPH.

NOUVEAUX PARADIGMES EN MATIÈRE DE STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

En cette nouvelle ère de vaccination prophylactique anti-VPH, il s'avère urgent de procéder à l'élaboration de nouveaux paradigmes en matière de stratégies de triage, de dépistage (intervalle et modalité) et de surveillance post-thérapeutique, en tenant compte des faits suivants. Nous constatons habituellement une clairance dans les 18 mois suivant l'infection au VPH; de plus, celle-ci n'entraîne généralement pas de conséquences sur le plan clinique^{10,11}. La prévalence et la clairance sont tributaires de l'âge et de l'immunocompétence¹². Qu'il soit mis en œuvre à des fins de triage, de dépistage primaire ou de surveillance post-thérapeutique, le dépistage de l'ADN du VPH est uniformément plus sensible, bien que moins spécifique, que le dépistage cytologique, et ce, principalement en raison de la détection de l'infection transitoire. Bien que le cancer du col utérin constitue un résultat rare de l'infection au VPH persistante, il représente la plus importante cause de perte d'années de vie attribuable au décès par cancer au sein des pays en développement. À l'échelle mondiale, les six types cancérogènes du VPH les plus courants (après les types 16 et 18) sont pratiquement les mêmes¹³. Une fois la vaccination mise en œuvre, il est possible que l'efficacité de lecture de la cytologie de Pap connaisse une baisse, ce qui entraînera une baisse de la sensibilité et de la spécificité attribuable à la baisse de la prévalence prévue des lésions³. Le cancer du col utérin est évitable dans près de 100 % des cas.

Le typage du VPH ne s'avère pas utile pour les patientes qui présentent des VGE, lesquelles sont fort probablement attribuables à des types non oncogènes. La détection des types 6 et 11 (lesquels n'entraînent que de faibles risques) permet l'identification d'une infection au VPH; puisque ces types ne sont pas des marqueurs du cancer et de ses précurseurs, leur utilisation clinique n'est pas justifiable.

TESTS ÉMERGENTS POUR LA DÉTECTION DES TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS

Puisque le VPH ne peut se propager en culture tissulaire, son identification exacte nécessite le recours à des

Tableau 3.1 Types de VPH cancérogènes et présentant un potentiel cancérogène⁶⁻⁸

Types cancérogènes	
Espèce α -9 :	16, 31, 33, 35, 52 et 58
Espèce α -7 :	18, 39, 45, 59 et 68
Espèce α -5 :	51 et 82
Espèce α -6 :	56
Espèce α -11 :	73
Types présentant un potentiel cancérogène	
Espèce α -11 :	53*
Espèce α -5 :	26
Espèce α -6 :	66
*Constaté, à l'occasion, dans les cas de NCI 2/3, mais rarement dans les cas de cancer invasif. Il est très prévalent. Ainsi, le dépistage visant ce type ne s'avère pas utile, puisqu'il présente une faible spécificité et un faible coefficient de prévision d'un test positif.	

techniques de biologie moléculaire. L'obtention de résultats morphologiques, sérologiques et cliniques ne permet que de déduire sa présence. La présence de matériel génétique (ADN) issu des types de VPH entraînant des risques élevés peut être établie, à partir de prélèvements cellulaires, au moyen d'une variété de sources de prélèvement et d'interventions de détection des signaux.

Analyses des empreintes génétiques

Dans le cadre d'études épidémiologiques, deux méthodes mettant en jeu l'amplification du signal moléculaire sont souvent utilisées pour la détection du VPH. Santé Canada n'a approuvé que le test *Hybrid Capture* (Digene, Gaithersburg MD), version hc2, pour le triage des femmes dont les résultats de cytologie indiquent la présence de ASCUS. Ce test n'est pas associé qu'à un seul génotype : il cible un groupe de 13 types cancérogènes de VPH. L'ADN du VPH peut également être détecté par PCR au moyen d'amorces génériques ou de consensus. Cette technique est plus sensible que le test *Hybrid Capture hc2*, puisqu'elle permet l'identification de variantes et de types particuliers de VPH; elle est toujours en instance d'une validation clinique finale. Ces deux techniques permettent un dépistage à haut débit, rapide et automatisé (p. ex. *Hybrid Capture* peut traiter jusqu'à 96 échantillons en moins de 2 h). Puisque les types 16 et 18 du VPH sont responsables de 70 % des cancers du col utérin (des différences négligeables sont constatées d'un pays à l'autre) et de 60 % des lésions NCI 2/3 de par le monde, nous nous attendons à ce que le génotypage propre au VPH joue un rôle clé dans la prise en charge et le suivi cliniques dans un avenir prochain. Cependant, à l'heure actuelle, son utilisation devrait être restreinte aux efforts de recherche.

Autres tests

D'autres tests et outils qui pourraient aider au triage des femmes séropositives pour le VPH sont en voie de conception ou de validation. Parmi les candidats, on trouve le génotypage propre au VPH (p. ex. la trousse de dépistage du VPH Amplicor, Roche Diagnostics, Mississauga [Ont.] et Nutley [NJ]), l'évaluation de la charge virale par PCR en temps réel, l'encodage d'ARNm visant les oncoprotéines E6 ou E7 qui pourraient différencier la transcription épisomique de la transcription intégrée des types oncogènes du VPH, les biomarqueurs de la prolifération épithéliale (p. ex. p16^{ink}), les marqueurs d'immunocoloration de la régulation du cycle cellulaire (p. ex. les protéines cdc6 ou mcm5)²⁶, les marqueurs de la persistance du HLA susceptible ou marqueurs pronostiques, les mesures diagnostiques sophistiquées par microréseau à base d'ADN ou d'ARN et les tests sérologiques. L'application clinique de ces outils devrait être reportée jusqu'à l'obtention d'une validation au moyen de résultats démontrant une reproductibilité élevée, ainsi qu'une sensibilité, une spécificité et des coefficients de prévision (d'un test positif et d'un test négatif) acceptables.

Sources de prélèvements

Compte tenu du rôle central que jouent les types de VPH entraînant des risques élevés dans la néoplasie cervicale et de l'ensemble solide de connaissances scientifiques déjà accumulées, le dépistage de l'ADN du VPH à partir de prélèvements cellulaires issus du tractus génital semble constituer, pour le Canada, une stratégie importante devant être davantage définie au fur et à mesure de l'évolution des technologies de dépistage. Pendant ce temps, le dépistage de Pap au moyen de lames de verre ou de la CML demeure la méthode standard du dépistage du cancer du col utérin au Canada. Ces deux techniques conviennent au dépistage du VPH. Cependant, l'utilisation de lames de verre traditionnelles ne permet que de déduire la présence du VPH, tandis que le liquide résiduel, issu de prélèvements en CML présentant un diagnostic cytologique d'ASCUS, peut être utilisé à des fins de triage réflexe visant l'ADN des types de VPH qui entraînent des risques élevés. Les règles de base du prélèvement doivent être respectées : la présence insuffisante de cellules dans les prélèvements pourrait mener à des résultats faux négatifs. L'utilisation concomitante de la CML et du dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés a été approuvée aux fins du dépistage primaire aux États-Unis, mais non au Canada. La question de savoir si le consentement individuel doit être requis pour le dépistage de l'ADN du VPH justifie la tenue d'un débat social approfondi.

Le dépistage spécifique de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés au moyen du test *Hybrid Capture hc2* pourrait s'avérer utile à la suite de l'obtention d'un

frottis de Pap, mais avant l'application d'acide acétique ou d'iode. La technique de prélèvement est semblable à celle du frottis de Pap : retirer l'excès de mucus, insérer une brosse à l'intérieur de l'orifice cervical (de 1 à 1,5 cm), effectuer trois rotations complètes en sens antihoraire, insérer la brosse dans le fond du tube de transport, casser le manche, refermer soigneusement le tube au moyen du bouchon et expédier le tube à température ambiante dans un délai de deux semaines.

La pratique de l'autoprélèvement aux fins du dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés nécessite de sérieuses études approfondies. Par comparaison avec la cytologie, le dépistage du VPH ne nécessite pas autant de précision en matière de prélèvement pour atteindre une sensibilité de 74 % et une spécificité de 84 %.

L'utilisation d'échantillons d'urine a également été identifiée à titre de solution de rechange aux fins du dépistage³³.

STRATÉGIE ACTUELLE EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE DE L'ADN DES TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS

Au Canada, la stratégie actuelle en matière de dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés est associée à une indication très particulière : le triage des femmes de 30 ans ou plus qui présentent des ASCUS, de façon à prendre une décision quant à l'orientation vers des services de colposcopie diagnostique. La présence d'ASCUS constitue une anomalie ambiguë : la présence de lésions cervicales de haut grade histologique est établie chez de 5 % à 10 % des femmes qui obtiennent ce diagnostic cytologique. Puisque de 31 % à 60 % des femmes qui présentent des ASCUS sont infectées par des types de VPH entraînant des risques élevés, le dépistage de l'ADN de ces derniers compte un coefficient de prévision d'un test négatif d'environ 99 %. Une étude comparant trois stratégies visant le triage des femmes qui présentent des ASCUS (colposcopie, dépistage de l'ADN du VPH et cytologie) illustre avec éloquence ce nouveau paradigme. La sensibilité du dépistage de l'ADN du VPH quant à l'identification de la LIHG était de 96,3 % (IC à 95 %, 91,6 % – 98,8 %), 56,1 % des femmes étant alors orientées vers une colposcopie; par comparaison, la sensibilité de la cytologie à répétition simple était de 44,1 % (IC à 95 %, 35,6 % – 52,9 %), 6,9 % des femmes étant alors orientées vers une colposcopie. La sensibilité, en ayant recours à un seuil de triage par cytologie inférieur (ASCUS ou au-delà), était de 85,3 % (IC à 95 %, 78,2 % – 90,8 %), 58,6 % des femmes étant alors orientées vers une colposcopie. La détection du VPH s'est avérée particulièrement utile chez les femmes de 30 ans ou plus. De plus, deux méta-analyses ont confirmé la précision du dépistage de l'ADN des types

de VPH entraînant des risques élevés en ce qui a trait au triage des femmes présentant des ASCUS. Le Forum pancanadien sur la prévention et la maîtrise du cancer du col utérin a recommandé l'élaboration d'un algorithme national faisant appel au test *Hybrid Capture hc2* à titre d'appoint à la cytologie cervicale chez les femmes de 30 ans ou plus présentant des ASCUS. Une femme présentant des ASCUS et ayant obtenu un résultat négatif à la suite du dépistage de l'ADN du VPH devrait être en mesure de retourner à un dépistage régulier et de ne pas avoir à subir une colposcopie. Cette stratégie équilibrée, grâce à sa sensibilité accrue et à sa spécificité semblable (63 %, par comparaison avec 62 %) par comparaison avec la cytologie répétée, permet d'éviter la mise en œuvre d'interventions diagnostiques superflues et stressantes, et de réduire les coûts pour le système de soins de santé.

MOTIFS POUR OU CONTRE LE DÉPISTAGE DE L'ADN DES TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS

Dépistage primaire

On s'attend à ce que le dépistage primaire du cancer du col utérin et de ses précurseurs passe rapidement au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés, que ce soit seul ou conjointement avec la cytologie. Par comparaison avec la cytologie, le dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés présente une sensibilité uniformément accrue (95 %, par comparaison avec 84 %) et une spécificité légèrement moindre (60 %, par comparaison avec 85 %) pour la détection de la NCI 2/3. En effet, le test *Hybrid Capture hc2* utilisé seul peut détecter plus (dans une proportion de 23 %) de lésions NCI 2/3 ou de cas de cancer que la cytologie seule; cependant, il s'avère moins spécifique, et ce, dans une proportion de 6 %. Une méta-analyse s'étant penchée sur 24 études transversales de grande envergure qui comparaient, chez des femmes asymptomatiques, la précision du dépistage cytologique à celle du dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés a indiqué que ce dernier présentait une sensibilité de 89,3 % (IC à 95 %, 85,2 % – 93,4 %) et une spécificité groupée de 87,8 % (IC à 95 %, 85,5 % – 90 %; plage, 81 % – 95 %). La sensibilité de la cytologie est grandement variable d'une étude à l'autre (de 19 % à 76 %), tandis que celle du dépistage du VPH est uniformément élevée (de 85 % à 100 %). La combinaison de la cytologie et du test *Hybrid Capture hc2* a permis l'obtention d'une sensibilité et d'une spécificité de 99,2 % (IC à 95 %, 97,4 % – 100 %) et de 87,3 % (84,2 % – 90,4 %), respectivement, la présence d'ASCUS ayant agi à titre de seuil de positivité. Cela s'est traduit en une hausse de la sensibilité de 4,7 % et en une baisse de la spécificité de 5,7 % dans le cas du test *hc2* visant la NCI 2/3.

Le dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés présente le potentiel de permettre, en toute sûreté, une hausse des intervalles et de l'automatisation du dépistage, la cytologie de Pap étant ainsi réservée au triage des femmes séropositives pour le VPH (ce qui entraînerait une baisse des coûts, tout en engendrant une amélioration de la précision des programmes de prévention). À l'heure actuelle, l'avantage réel du recours au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés est attribuable à la capacité de ce dernier d'abaisser le taux de faux négatif de la cytologie conventionnelle et de faire passer le coefficient de prévision d'un test négatif du dépistage (soit la probabilité de ne pas présenter de maladie lorsque le résultat est négatif) de 97 % à 100 %.

Inefficacité chez les jeunes femmes

L'acquisition du VPH varie selon l'âge, la prévalence de pointe de la séropositivité pour le VPH étant constatée à la fin de l'adolescence et au début de la vingtaine. Par la suite, la prévalence décline mais la persistance des types entraînant des risques élevés s'accroît, ce qui mène à une dysplasie grave à la fin de la vingtaine (l'âge médian des femmes présentant une NCI 3 se situe entre 27 et 30 ans) et au cancer du col utérin plus de 10 ans plus tard. Les cofacteurs de la persistance et de la progression font l'objet d'études. Le risque de connaître une infection au VPH est cumulatif. Le virus fait son apparition chez jusqu'à 3 % (par mois) des femmes qui, initialement, ne présentaient pas d'ADN du VPH. Chez les femmes de 15 à 19 ans, l'incidence cumulative dépasse 40 %, trois ans à la suite du début de l'activité sexuelle. Chez les femmes de moins de 30 ans, la détection du VPH indique probablement la présence d'une infection incidente, laquelle pourrait se résorber spontanément dans un délai de 6 à 18 mois, tandis que chez les femmes de plus de 30 ans, il est plus probable qu'elle indique la présence d'une infection persistante. Nous nous devons d'élaborer des stratégies axées sur l'identification des femmes présentant une infection persistante, puisque le rapport de cotes des lésions de haut grade histologique est 28,4 fois plus élevé (IC à 95 %, 8,4 % – 11,9 %) dans le cas de l'infection persistante au VPH, par comparaison avec l'infection incidente.

Inutilité pour ce qui est du triage des femmes présentant une LIBG, une LIHG ou un CM

Dans le cas des femmes pour lesquelles la présence d'une LIBG, d'une LIHG ou d'un CM a été établie par cytologie, le triage au moyen du dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés ne s'avère pas utile, et ce, parce que ces femmes seront orientées vers des services de colposcopie. La LIBG donne lieu à des résultats positifs, en ce qui concerne la présence d'ADN de types de VPH entraînant des risques élevés, dans plus de 80 % des cas,

mais le tout s'accompagne d'une faible spécificité : 16 % chez les femmes de 29 ans ou moins et 30 % chez les femmes de plus de 29 ans. La *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* recommande l'orientation des femmes présentant une LIBG vers des services de colposcopie. En raison de la forte prévalence de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés en présence d'une LIBG, le recours au dépistage de l'ADN ne s'avère pas justifié. Lorsque des tests de dépistage de l'ADN de types particuliers de VPH entraînant des risques élevés seront approuvés, la détection du type 16 pourrait s'avérer utile pour le triage des femmes présentant une LIBG.

Utilité potentielle en ce qui concerne le suivi des AGC

La colposcopie, la biopsie cervicale et le curetage endocervical devraient contribuer à clarifier la prise en charge des AGC. Dans le cas des femmes de 35 ans ou plus ou présentant des symptômes cliniques de lésions endométriales néoplasiques (p. ex. celles qui présentent une susceptibilité génétique, des saignements anormaux, une anovulation chronique ou des résultats cytologiques indiquant de psammomes ou des histiocytes), l'exécution d'un prélèvement endométrial additionnel s'avère justifiée. Le recours au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés pourrait s'avérer utile seulement lorsque les interventions susmentionnées permettent d'écarter la présence possible d'une néoplasie, puisque l'obtention d'un résultat négatif donnerait alors lieu à un suivi moins agressif.

Rôle possible en ce qui concerne la surveillance post-thérapeutique

Une analyse de 16 études a engendré des données convaincantes en ce qui a trait au recours au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés aux fins de la surveillance à la suite de la prise en charge conservatrice d'une NCI, que ce soit par excision ou ablation locale. La prise en charge de la NCI échoue chez de 5 % à 15 % des patientes^{41,42}. Le dépistage de l'ADN du VPH peut prédire l'échec du traitement dans de 67 % à 100 % des cas (moyenne, 94,4 %, IC à 95 %, 90,9 % – 97,7 %), le tout s'accompagnant d'une spécificité groupée de 75,0 % (IC à 95 %, 68,7 % – 81,4 %). Une exploration visant à déterminer si cela s'avère également le cas à la suite de la prise en charge d'un carcinome invasif est en cours.

Superflu avant et après la vaccination anti-VPH

À l'heure actuelle, le recours au dépistage de l'ADN de types particuliers de VPH entraînant des risques élevés, avant la vaccination ou à titre de suivi, n'a pas été revendiqué. Le recours systématique au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés n'est pas recommandé avant ou après la vaccination. Cependant,

nous nous devons de mieux caractériser l'immunité naturelle et acquise à la suite de l'infection au VPH et de la vaccination anti-VPH. L'intégration de la vaccination anti-VPH et des registres de dépistage offre aux décideurs une occasion sans pareille de se pencher sur cette infection virale et de réellement modifier le cours de l'histoire du cancer du col utérin.

Aspects psychosociaux

Heureusement, la sensibilisation du public et de la classe politique au VPH à titre de cause virale du cancer du col utérin est à la hausse⁵⁸; de plus, il est probable qu'elle en vienne à influencer les paradigmes de prévention et de dépistage. L'existence de défis multiformes (dont l'anxiété, la confusion et les préoccupations au sujet de la confiance au sein du couple) justifie le recours à une communication claire et à une éducation précise en matière de santé, afin d'assurer l'amélioration de la compréhension et de la qualité de vie. Pour pouvoir faire des choix éclairés, les femmes devront comprendre le rôle de l'infection au VPH.

PRISE EN CHARGE DES CAS QUI PRÉSENTENT DE L'ADN DE TYPES DE VPH ENTRAÎNANT DES RISQUES ÉLEVÉS

À l'heure actuelle, le recours au dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés n'est pas indiqué en l'absence de résultats cytologiques anormaux. Cependant, puisque nous espérons modifier le dépistage primaire au moyen d'outils virologiques dans un avenir prochain et puisque la technologie est disponible, il est utile de se pencher sur plusieurs scénarios cliniques possibles.

ADN positif, mais résultats cytologiques négatifs

Dans le cas des femmes âgées de 30 ans ou plus, la répétition des deux tests 12 mois plus tard constitue la stratégie privilégiée. Lorsque l'on obtient des résultats négatifs à ce moment, le retour au dépistage habituel est recommandé; cependant, lorsque l'on obtient des résultats positifs pour l'un ou l'autre de ces tests, le recours à la colposcopie est recommandé. L'infection persistante constitue le réel facteur de risque; le fait d'attendre 12 mois permet la clairance d'une infection anodine. Lorsque le VPH persiste, le rapport de cotes des lésions de haut grade histologique est 28,4 plus élevé que dans le cas d'une infection incidente; de plus, cette persistance est plus précise que la colposcopie en matière de prédiction du risque de cancer.

Chez les adolescentes et les femmes de moins de 30 ans sexuellement actives, l'incidence du cancer du col invasif est très faible, mais la prévalence de la présence d'ADN de types de VPH entraînant des risques élevés est très forte¹. Le dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés s'avère inutile au cours de l'adolescence. Le triage visant les ASCUS au moyen de l'exécution d'une autre cytologie six mois plus tard constitue la méthode

privilégiée, puisque le dépistage de l'ADN du VPH entraînerait l'orientation d'un grand nombre de jeunes femmes vers des services de colposcopie, et ce, malgré leur faible risque de présenter une néoplasie cervicale. Lorsque l'obtention d'un résultat positif à la suite du dépistage de l'ADN du VPH a été divulguée par inadvertance, la seule exécution d'une autre cytologie six mois plus tard est suggérée.

Cellules malpighiennes atypiques à caractère non déterminé

Le dépistage de l'ADN du VPH ou l'exécution d'une autre cytologie constitue une mesure acceptable pour la prise en charge des femmes de 30 ans ou plus qui présentent des ASCUS. Lorsque l'on obtient des résultats positifs à la suite de l'un ou l'autre de ces tests, le recours à la colposcopie est recommandé. Il est préférable de procéder à l'exécution d'une autre cytologie six mois plus tard dans le cas des femmes de moins de 30 ans qui présentent des ASCUS.

CAS PARTICULIERS

Grossesse

Rien n'indique que le cancer du col utérin ou ses précurseurs sont modifiés par la grossesse. Le dépistage de l'ADN du VPH, l'exécution d'une autre cytologie et la colposcopie sont tous des méthodes acceptables pour la prise en charge des femmes enceintes de 30 ans ou plus qui présentent des ASCUS. Lorsque l'on a recours au dépistage de l'ADN du VPH ou à l'exécution d'une autre cytologie, les options de prise en charge sont identiques à celles qui sont décrites pour les femmes n'étant pas enceintes, à la seule exception qu'il est alors préférable de reporter la colposcopie jusqu'à au moins six semaines à la suite de l'accouchement, à moins que l'on soupçonne la présence d'un cancer invasif.

La prise en charge de la LIHG, des AGC et du CM devrait être confiée aux cliniciens ayant de l'expérience en matière d'évaluation colposcopique de femmes enceintes.

La vaccination anti-VPH au cours de la grossesse n'est pas recommandée et devrait être reportée. Lorsqu'une grossesse est constatée à la suite de l'administration de l'une ou l'autre des doses de vaccin, l'administration de la ou des doses restantes devrait être reportée jusqu'à la fin de la grossesse et de l'allaitement; par la suite, la vaccination doit être reprise dès que possible, les deuxième et troisième doses étant alors administrées à au moins 12 semaines d'intervalle. Néanmoins, rien n'indique que la vaccination engendre un risque excessif en ce qui a trait à la grossesse ou encore qu'elle nécessite une interruption de grossesse.

Femmes postménopausées

L'utilisation réflexe du dépistage de l'ADN du VPH en présence d'ASCUS au sein de cette population pourrait

s'avérer grandement efficace; il en résulterait que relativement peu de femmes en viendraient à être orientées vers des services de colposcopie.

Femmes autochtones et immigrantes récentes

La population autochtone canadienne pourrait tirer avantage de la mise en œuvre de mesures de prévention ciblées, puisque l'incidence des types de VPH entraînant des risques élevés est près de deux fois plus importante au Nunavut que dans les autres provinces et territoires du Canada. Peu de données sont disponibles au sujet des immigrantes récentes, de leur culture et de leur intégration au système de soins de santé canadien. Des efforts devraient être mis en œuvre pour assurer la collecte de telles données.

Infection au VIH ou autres causes d'immunosuppression

L'immunité de l'hôte est complexe. Plusieurs études ont signalé une forte prévalence (de 20 % à 70 %) de séropositivité pour les types de VPH entraînant des risques élevés chez les femmes infectées au VIH. La clairance semble être tributaire de la CD4. Au sein de cette population, certaines données indiquent que l'infection au VPH est susceptible de persister et qu'elle peut même impliquer plusieurs types viraux. Le dépistage et la prise en charge nécessitent la tenue d'études approfondies prenant en considération les effets du traitement antirétroviral. Le recours à l'autoprélèvement a permis l'obtention de résultats prometteurs auprès de cette population.

La vaccination anti-VPH peut être envisagée pour les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou de la prise de médicaments. Cependant, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin au sein de cette population sont inconnues pour le moment et pourraient s'avérer inférieures.

Conseil clinique de la SOGC

Le dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques élevés n'est pas indiqué en l'absence de résultats cytologiques anormaux.

Conseil clinique de la SOGC

Chez les femmes de moins de 30 ans, la détection du VPH indique probablement la présence d'une infection incidente, laquelle pourrait se résorber spontanément, tandis que chez les femmes de plus de 30 ans, il est probable qu'elle indique la présence d'une infection persistante.

Conseil clinique de la SOGC

Chez les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou de la prise de médicaments, l'infection au VPH est susceptible de persister et peut même impliquer plusieurs types viraux. Le dépistage, la prise en charge et la vaccination nécessitent la tenue d'études approfondies.

RECOMMANDATIONS

1. Le dépistage réflexe de l'ADN du VPH n'est recommandé que pour les femmes de 30 ans ou plus qui présentent des ASCUS et ne devrait être utilisé qu'à titre d'appoint à la cytologie cervicale, et ce, en vue de réduire le taux de faux positif de la cytologie conventionnelle et d'accroître le coefficient de prévision d'un test négatif du dépistage. IA
2. Aucune indication ne justifie le dépistage du VPH chez les femmes de moins de 30 ans; ainsi, il ne devrait pas être mis en œuvre chez celles-ci. IA
3. En raison de la forte prévalence des types de VPH entraînant des risques élevés chez les femmes qui présentent une LIBG, une LIHG ou un CM, le triage de celles-ci au moyen du dépistage du VPH ne devrait pas être mis en œuvre. IA
4. Un plus grand nombre d'études devraient être menées en vue de mieux caractériser l'immunité naturelle et acquise à la suite de l'infection au VPH et de la vaccination anti-VPH, ainsi que pour remodeler les stratégies de dépistage de façon à les axer sur l'identification des femmes qui présentent une infection persistante. IIIA

RÉFÉRENCES

1. Franco EL, Mayrand M-H, Trottier H. "Cervical cancer prevention—promises and perils in a changing landscape", *Oncol Exchange*, vol. 5, n° 3, 2006, p. 9–14.
2. Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, Snijders P, Wardle J. "New dimensions in cervical cancer screening", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S90–S97.
3. Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, de Sanjose S. "Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S171–S177.
4. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. "Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S178–S186.
5. Bosch FX, Lorincz A, Mu oz N, Meijer CJ, Shah KV. "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer", *J Clin Pathol*, vol. 55, 2002, p. 244–65.
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. "Classification of papillomaviruses", *Virology*, vol. 324, 2004, p. 17–27.
7. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. "Carcinogenicity of human papillomaviruses", *Lancet Oncol*, vol. 6, 2005, p. 204.

8. Villa LL, Denny L. "Methods for detection of HPV infection and its clinical utility", *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 94, n° Suppl. 1, 2006, p. S71–S80.
9. National Advisory Committee on Immunization. "Statement on human papillomavirus vaccine", *Can Commun Dis Rep*, vol. 33, n° ACS-2, 2007, p. 1–32. Disponible : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-02.pdf>. Consulté le 31 mai 2007.
10. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S et coll. "Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women", *CMAJ*, vol. 168, 2003, p. 421–5.
11. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S et coll. "Survey of HPV in Ontario Women Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada", *CMAJ*, vol. 163, 2000, p. 503–8.
12. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. "Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents", *J Infect Dis*, vol. 190, 2004, p. 1413–21.
13. Coutlée F, Mayrand MH, Provencher D, Franco E. "The future of HPV testing in clinical laboratories and applied virology research", *Clin Diagn Virol*, vol. 8, 1997, p. 123–41.
14. Coutlée F, Rouleau D, Ferenczy A, Franco E. "Human papillomavirus testing", *Can J Infect Dis*, vol. 16, 2005, p. 83–91.
15. Yang BH. "Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost", *Int J Cancer*, vol. 109, 2004, p. 418–24.
16. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. "2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities", *JAMA*, vol. 287, 2002, p. 2120–9.
17. Kornegay JR, Roger M, Davies PO, Shepard AP, Guerrero NA, Lloveras B et coll. "International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory agreement", *J Clin Microbiol*, vol. 41, 2003, p. 1080–6.
18. Bauer HM, Greer GE, Manos MM. "Determination of genital human papillomavirus infection by consensus polymerase chain reaction amplification. Vol 1", dans : Herrington CS, McGee JOD, éd. *Diagnostic Molecular Pathology, a Practical Approach*, Oxford, Angleterre : IRL Press, 1992.
19. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A et coll. "Improved amplification of genital human papillomaviruses", *J Clin Microbiol*, vol. 38, 2000, p. 357–61.
20. van Doorn LJ, Quint W, Kleter B, Molijn A, Colau B, Martin MT et coll. "Genotyping of human papillomavirus in liquid cytology cervical specimens by the PGMV line blot assay and the SPF(10) line probe assay", *J Clin Microbiol*, vol. 40, 2002, p. 979–83.
21. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. "HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S26–S34.
22. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A et coll. "Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes", *Cancer Res*, vol. 59, 1999, p. 6132–6.
23. Molden T, Kraus I, Karlsen F, Skomedal H, Nygard JF, Hagmar B. "Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4,136 women > 30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 14, 2005, p. 367–72.
24. Bulten J, van der Avoort IA, Melchers WJ, Massuger LF, Grefte JM, Hanselaar AG et coll. "P14ARF and p16INK4A, two products of the same gene, are differently expressed in cervical intraepithelial neoplasia", *Gynecol Oncol*, vol. 101, 2006, p. 487–94.
25. Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Lin YS, Fu E et coll. "Is p16(INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies", *Gynecol Oncol*, vol. 97, 2005, p. 35–40.
26. Taskiran C, Aktas D, Yigit-Celik N, Alikasifoglu M, Yuce K, Tuncbilek E et coll. "CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer", *Gynecol Oncol*, vol. 101, 2006, p. 503–6.
27. von Knebel-Doberitz M, Syrjanen KJ. "Molecular markers: how to apply in practice", *Gynecol Oncol*, vol. 103, 2006, p. 18–20.
28. Sopov I, Sorensen T, Magbagbeolu M, Jansen L, Beer K, Kuhne-Heid R et coll. "Detection of cancer-related gene expression profiles in severe cervical neoplasia", *Int J Cancer*, vol. 112, 2004, p. 33–43.
29. Wilting SM, Snijders PJ, Meijer GA, Ylstra B, van den Ijssel PR, Snijders AM et coll. "Increased gene copy numbers at chromosome 20q are frequent in both squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the cervix", *J Pathol*, vol. 209, 2006, p. 220–30.
30. Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, Zhang WH, Rong SD, Huang MN et coll. "Shanxi Province cervical cancer screening study. II: Self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology", *Int J Gynecol Cancer*, vol. 13, 2003, p. 819–26.
31. Petignat P, Hankins C, Walmsley S, Money D, Provencher D, Pourreaux K et coll. "Self-sampling is associated with increased detection of human papillomavirus DNA in the genital tract of HIV-seropositive women", *Clin Infect Dis*, vol. 41, 2005, p. 527–34.
32. Ogilvie GS, Patrick DM, Schulzer M, Sellors JW, Petric M, Chambers K et coll. "Diagnostic accuracy of self collected vaginal specimens for human papillomavirus compared to clinician collected human papillomavirus specimens: a meta-analysis", *Sex Transm Infect*, vol. 81, 2005, p. 207–12.
33. Alameda F, Bellosillo B, Fuste P, Musset M, Marinosa ML, Mancebo G et coll. "Human papillomavirus detection in urine samples: an alternative screening method", *J Low Genit Tract Dis*, vol. 11, 2007, p. 5–7.
34. Stuart G, Taylor G, Bancej CM, Beaulac J, Colgan T, Franco EL et coll. "Rapport du forum pancanadien sur la prévention et la maîtrise du cancer du col utérin de 2003", *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p. 1015–28.
35. Groupe de travail d'experts sur les lignes directrices canadiennes pour les ITS. « Infections génitales au virus du papillome humain (VPH) », dans : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, 2006 éd., Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, 2006, p. 160-73. Disponible : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/05sti2006e_e.pdf.
36. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. "Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial", *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, 2001, p. 293–9.
37. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. "Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS)", *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, 2002, p. 102–7.
38. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. "Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia", *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, 2004, p. 280–93.
39. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. "Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence", *Gynecol Oncol*, vol. 99, n° Suppl. 1, 2005, p. S7–S11.
40. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. "Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S78–S89.

41. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. "Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings", *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, 2000, p. 818–25.
42. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S et coll. "HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica", *JAMA*, vol. 283, 2000, p. 87–93.
43. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG et coll. "Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis", *J Natl Cancer Inst*, vol. 95, 2003, p. 46–52.
44. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S et coll. "Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening", *Int J Cancer*, vol. 119, 2006, p. 1095–101.
45. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et coll. "Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial", *J Natl Cancer Inst*, vol. 98, 2006, p. 765–74.
46. Franco EL. "Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests", *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 31, 2003, p. 89–96.
47. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. "Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S52–S61.
48. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. "Updating the natural history of HPV and anogenital cancer", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. S42–S51.
49. Ho YF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. "Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women", *N Engl J Med*, vol. 338, 1998, p. 423–8.
50. Trottier H, Franco EL. "The epidemiology of genital human papillomavirus infection", *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 1, 2006, p. S1–S15.
51. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. "Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students", *Am J Epidemiol*, vol. 157, 2003, p. 218–26.
52. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P et coll. "Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study", *Lancet*, vol. 357, 2001, p. 1831–6.
53. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D et coll. "Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study", *Lancet*, vol. 362, 2003, p. 1871–6.
54. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. "Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial", *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, 2000, p. 397–402.
55. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. "Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance", *Am J Obstet Gynecol*, vol. 188, 2003, p. 1383–92.
56. Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S et coll. "Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening", *Obstet Gynecol*, vol. 103, 2004, p. 304–9.
57. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. "Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities", *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, 2005, p. 1066–71.
58. SOGC. *Interim statement on HPV immunization / Déclaration provisoire sur l'immunisation contre le VPH*, 2007. Disponible <http://www.sogc.org/media/advisories%2D20061019%5Ff.asp>. Consulté le 15 mai 2007.
59. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL et coll. "Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study", *BMJ*, vol. 325, 2002, p. 572.
60. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ et coll. "Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study", *Lancet*, vol. 354, 1999, p. 20–5.
61. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W et coll. "A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women", *J Infect Dis*, vol. 191, 2005, p. 182–92.
62. Massad LS, Behbakht K, Collins YC, Cejtin HE. "Histologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology", *Gynecol Oncol*, vol. 88, 2003, p. 340–4.
63. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A et coll. "Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada", *Sex Transm Dis*, vol. 28, 2001, p. 694–700.
64. Hankins C, Coutlée F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J et coll. "Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. Canadian Women's HIV Study Group", *CMAJ*, vol. 160, 1999, p. 185–91.

Prévention

Marc Steben, MD, Montréal (Québec)

INTRODUCTION

Les efforts visant à limiter la propagation du VPH devraient être fondés sur des résultats expérimentaux. Contrairement à la situation dans le cas des bactéries à l'origine d'ITS telles que la chlamydie, la gonorrhée et la syphilis, et dans celui des agents pathogènes transmissibles par le sang à l'origine de maladies telles que l'infection au VIH et l'hépatite B, nous ne disposons pas d'un aussi grand nombre de méthodes à l'efficacité éprouvée pour la prévention de la transmission du VPH.

DÉFINITION DE LA PRÉVENTION

En 1948, l'Organisation mondiale de la santé a défini des niveaux de prévention en trois étapes successives couvrant la prévention de la maladie, le traitement et, dans la mesure du possible, la réinsertion sociale des patients. Ces objectifs ont depuis été adaptés au contexte de la maîtrise des ITS¹.

PRÉVENTION PRIMAIRE

Cette étape de la prévention couvre toutes les activités conçues pour réduire le risque d'acquisition du VPH et ainsi atténuer le fardeau de la maladie. Puisque l'acquisition du VPH survient peu après le début de l'activité sexuelle, la prévention primaire devrait être mise en œuvre de façon anticipée. Les mesures de prévention en population générale devraient comprendre la dissémination de renseignements généraux au sujet du VPH. Bien qu'il existe de nombreux outils utiles pour la prévention de l'infection au VPH, ces outils doivent être adaptés aux besoins des patientes. Plus d'une méthode peut être mise en œuvre dans chaque cas et l'approche adoptée peut devoir être modifiée au cours de la vie de la patiente, puisque l'infection au VPH peut réapparaître même au sein de couples stables. Les praticiens doivent solliciter la participation de leurs patientes dans le cadre d'une réévaluation régulière de leurs besoins en matière de prévention. Voici quelques-unes des méthodes de prévention individuelles possibles :

Abstinence

Il s'agit de la façon optimale de prévenir l'infection au VPH, particulièrement au cours de l'adolescence. Bien que cette option puisse ne pas s'avérer acceptable aux yeux de

nombreuses personnes, elle devrait néanmoins faire l'objet de discussions. Il devrait être expliqué aux patientes que le concept d'abstinence ne couvre pas seulement la pénétration du vagin ou de l'anus, mais également les contacts anogénitaux peau-à-peau et attribuables au partage d'accessoires sexuels. Puisque le fait de connaître ses premières relations sexuelles de façon anticipée constitue un cofacteur favorable, leur report peut engendrer une diminution du risque d'infection au VPH et de cancer du col utérin².

Stratégies permettant de réduire le risque

La diminution du nombre de partenaires sexuels limite le risque de transmission du VPH et d'acquisition d'autres cofacteurs de l'apparition du cancer du col utérin. Cependant, contrairement aux autres ITS, le fait n'avoir que très peu de partenaires sexuels ne limite pas nécessairement le risque d'infection au VPH : jusqu'à 60 % des femmes ont été infectées par leur premier partenaire³. Dans le cas d'un nouveau partenaire, le fait de reporter le début des relations sexuelles pourrait augmenter la possibilité d'une clairance d'une infection acquise précédemment par l'un ou l'autre des partenaires. Le fait de prolonger le temps de repos dans le cadre du passage d'un partenaire sexuel à un autre pourrait également contribuer à la facilitation de la clairance. Le choix des activités sexuelles pourrait influencer le risque d'acquisition du VPH. Les activités ne mettant pas en jeu une pénétration (telles que le massage, la masturbation et les baisers) ne sont pas associées à la transmission du VPH. La pénétration anale ou vaginale est associée à la transmission. Il est possible que les relations sexuelles orales constituent un facteur de risque en ce qui concerne l'apparition d'un cancer des voies respiratoires et digestives plus tard au cours de la vie⁴.

Éducation particulière

Puisque la sensibilisation au VPH est si faible, même au sein des populations courant des risques élevés (comme chez les adolescents), on ne peut s'attendre à ce que le public se préoccupe de la prévention du VPH sans mettre en œuvre des mesures pédagogiques particulières. Parmi les renseignements qui devraient être offerts au sujet de l'infection au VPH, on trouve la fréquence de celle-ci, son

tableau clinique, ses complications, ses modes de transmission et les mesures de prévention efficaces. Ces renseignements devraient au moins être disponibles dans le cadre des consultations auprès de fournisseurs de soins de santé visant l'offre de soins génésiques et de maintien de la santé. Les adolescents sont particulièrement réceptifs en ce qui concerne l'éducation sexuelle; ainsi, ces renseignements devraient être répétés et être offerts selon une approche adaptée aux adolescents (surtout lorsqu'ils sont offerts dans le cadre d'une consultation auprès d'un médecin). Toute campagne d'information visant les adolescents devrait être particulièrement conçue en fonction des caractéristiques de ces derniers.

Modes de contraception appropriés

Le choix du mode de contraception peut influencer le risque d'acquisition du VPH. Les études rétrospectives ont indiqué que l'efficacité des méthodes de barrière s'avérait limitée pour ce qui est de la prévention du VPH⁵. Cependant, un essai prospectif a récemment constaté une bonne efficacité lorsque ces méthodes étaient utilisées de façon systématique⁶. Les propriétés protectrices du condom s'évaporent rapidement lorsque ce dernier n'est pas utilisé de façon systématique. Le condom peut également offrir une protection contre les ITS causées par des agents tels que le VIH, le virus de l'herpès simplex de type 2⁷ et *Chlamydia trachomatis*⁸, lesquels sont des cofacteurs associés au cancer du col utérin; de plus, le VIH est associé au cancer anogénital et à la présence de verrues persistantes⁹. Un contact génital (avec ou sans pénétration) survient trop fréquemment avant la mise en place du condom; voilà la principale préoccupation que soulève l'utilisation de ce dernier. Cela en limite l'efficacité dans la prévention du VPH, puisque ce dernier est grandement contagieux. De surcroît, le condom peut glisser ou se rompre. Chez les adolescents, le condom n'est souvent pas utilisé de façon optimale et systématique. Par conséquent, l'importance de l'utilisation du condom devrait être soulignée chaque fois que l'on en a l'occasion.

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux peut provoquer une hausse marginale du risque de cancer du col utérin^{10,11}. L'effet direct qu'exercent les hormones contraceptives sur l'apparition du cancer est marginal et controversé; cet effet ne devrait pas empêcher les médecins de prescrire ces hormones ou empêcher les patientes d'en prendre¹², puisque le fait de présenter une parité accrue constitue un facteur de risque équivalent pour ce qui est du cancer du col utérin¹¹. L'utilisation de contraceptifs oraux, conjointement avec le condom, offre une protection optimale contre les ITS et la survenue non intentionnelle d'une grossesse.

Mesures visant la prévention des ITS

Des mesures générales visant la prévention des ITS devraient être mises en œuvre, puisque les autres ITS constituent des facteurs mineurs ou majeurs qui facilitent le passage de l'infection persistante au cancer. La mise en œuvre de telles mesures de prévention s'avère efficace.

Vaccination

Il est possible que la vaccination constitue le meilleur moyen de prévention contre l'infection au VPH.

Césarienne

Dans le cas des femmes enceintes qui présentent des VGE, rien n'indique que l'accouchement vaginal entraîne une hausse du risque de PRR chez l'enfant : de nombreux nouveau-nés présentant une PRR sont issus de mères qui ne présentent pas d'antécédents de verrues ni de résultats anormaux au test de Pap. Jusqu'à ce que nous obtenions de nouvelles données, la césarienne devrait être réservée aux femmes qui présentent une maladie obstructive.

PRÉVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire couvre les activités visant à réduire le risque que l'infection au VPH entraîne des complications, à raccourcir la période de contagion chez les patientes et à réduire le nombre de nouveaux cas. Dans le cas des ITS, ces activités comprennent l'identification, l'orientation et le dépistage des partenaires. Ces stratégies se sont avérées efficaces dans la prévention d'ITS à déclaration obligatoire (telles que la gonorrhée, la chlamydie et la syphilis), ainsi dans celle de maladies causées par des virus à diffusion hématogène qui sont également transmissibles sexuellement (telles que le VIH et l'hépatite B et C). En revanche, les stratégies de prévention secondaire visant l'infection au VPH ne se sont pas avérées efficaces en matière de prévention de la transmission du virus; cependant, elles n'ont pas fait l'objet de nombreuses études. À l'heure actuelle, leur valeur est limitée.

Identification et prise en charge de la maladie

L'identification anticipée de l'infection au VPH, par l'intermédiaire des symptômes des VGE ou de l'obtention de résultats anormaux dans le cadre du test de Pap, peut contribuer à réduire la transmission du VPH et à prévenir les complications. Cependant, l'infection au VPH est asymptomatique dans la plupart des cas et la probabilité qu'une personne infectée présentant des symptômes ne transmette pas le virus est faible. Puisqu'il n'existe pas de traitement virucide, aucun moyen thérapeutique ne permet de raccourcir la période de contagion. La prise en charge adéquate des verrues et des lésions responsables de l'obtention de résultats anormaux dans le cadre du test de Pap n'entraînera pas la baisse du risque de transmission,

puisque le virus peut toujours se trouver à l'extérieur des régions cliniquement reconnaissables. La disparition des lésions ne constitue pas une garantie de la stérilité virale ou de l'efficacité du traitement. Le VPH est toujours présent chez certaines patientes qui ont des lésions, et ce, même à la suite de la séroconversion en fonction de leur génotype. L'offre de services de counseling au sujet de la transmissibilité, s'accompagnant d'une recommandation d'éviter les relations sexuelles et de demander aux nouveaux partenaires de se faire vacciner avant le début de l'activité sexuelle, est d'une importance capitale.

Dépistage et orientation du partenaire

Le dépistage visant les infections au VPH asymptomatiques chez les partenaires d'un nouveau couple, avant qu'ils ne connaissent des relations sexuelles non protégées, ne sont d'aucune utilité puisque nous ne disposons pas d'un test validé pour les hommes. De plus, le coût de la mise en œuvre d'un dépistage chez les femmes est prohibitif, puisque ce dépistage nécessiterait minimalement le recours à des explorations visant tant les types de VPH entraînant des risques élevés que les types entraînant de faibles risques. Enfin, l'efficacité de cette stratégie en matière de réduction du taux de transmission n'a jamais été démontrée. Contrairement à la situation qui prévaut dans le cas de la gonorrhée, de la chlamydie, de la syphilis et de la trichomonase, l'efficacité de l'orientation du partenaire en matière de prévention de la réinfection au VPH de l'autre partenaire (ou même en matière de prévention de l'infection de nouveaux partenaires) n'a jamais été démontrée. Il est impossible de traiter le partenaire en fonction de l'exposition puisqu'aucun traitement de cette nature n'est disponible. Dans un avenir lointain, un vaccin thérapeutique pourrait voir le jour et être administré aux partenaires sexuels.

Abandon du tabagisme

Le tabagisme pourrait être associé, chez les femmes, à une hausse du risque de connaître des cancers génitaux¹¹. L'abandon du tabagisme est fortement recommandé aux femmes qui présentent un diagnostic d'infection au VPH ou d'une maladie connexe (quel qu'en soit le stade).

Prophylaxie postexposition

Contrairement à la situation qui prévaut dans le cas de l'exposition à l'infection au VIH et à l'hépatite B par contact professionnel accidentel ou dans celui de l'exposition à la chlamydie dans le cadre d'une agression sexuelle, aucun traitement prophylactique n'est disponible pour les personnes ayant été exposées à l'infection au VPH dans le cadre d'une activité sexuelle.

Test d'efficacité thérapeutique

Il n'existe pas de test qui, à la suite du traitement, permettrait de déterminer si l'infection au VPH, les VGE, les lésions préinvasives et les causes à l'origine de l'obtention de résultats anormaux au test de Pap ont bel et bien été éradiquées en vue de prévenir la transmission. Le dépistage sérologique visant des génotypes viraux particuliers est principalement utilisé aux fins de la recherche épidémiologique et des études sur l'efficacité des vaccins; seules les installations de recherche disposent du matériel requis pour procéder à ce type de dépistage. Chez certaines personnes, l'infection au VPH disparaît sans séroconversion, tandis que chez certaines autres personnes qui, elles, présentent une séroconversion, l'infection persiste. Le recours à l'amplification d'acides nucléiques pour tenter de déterminer si une personne est toujours infectieuse ou non n'a pas été validé. Nous pouvons prudemment affirmer que la probabilité de transmission d'une infection est indirectement proportionnelle à la durée du caractère asymptomatique d'une anomalie clinique ou constatée en laboratoire. Cependant, nous ne pouvons pas, à l'heure actuelle, garantir qu'une personne ayant déjà été infectée n'est plus contagieuse.

Dépistage du cancer du col utérin

Le dépistage du cancer du col utérin par cytologie peut être considéré comme une méthode de prévention secondaire. Son rôle est de découvrir les lésions précancéreuses qui nécessitent un suivi, une prise en charge ou les deux. Bien qu'un tel dépistage diminue le risque de voir une lésion précancéreuse évoluer en cancer, il ne joue aucun rôle en matière de prévention de la transmission.

PRÉVENTION TERTIAIRE

Dans le contexte de l'infection au VPH, les activités de prévention tertiaire visent à réduire l'incidence de l'incapacité chronique attribuable aux verrues, aux états précancéreux et aux cancers, ainsi qu'à réduire leur récurrence au sein d'une population. Nous souhaitons également atténuer les conséquences fonctionnelles (sexuelles, sociétales, familiales, mentales et physiques) de toutes les manifestations de l'infection au VPH. Ce sujet est d'ailleurs couvert par une autre section de la présente directive clinique.

CONCLUSION

L'infection au VPH est difficile à prévenir chez les adultes sexuellement actifs; de plus, la prévention de la transmission est beaucoup plus difficile à réaliser dans le cas de l'infection au VPH que dans celui d'autres ITS. Il est possible que la vaccination constitue la meilleure méthode de prévention primaire, puisque les condoms présentent une

efficacité limitée lorsqu'ils ne sont pas utilisés de façon systématique et que l'abstinence ne s'avère pas acceptable aux yeux de nombreuses personnes. Il est possible que le test de Pap constitue la meilleure méthode de prévention secondaire.

RECOMMANDATIONS

1. Les services de counseling et les autres activités pédagogiques devraient souligner (a) que bien que l'abstinence constitue la façon la plus efficace de prévenir l'infection au VPH, elle doit comprendre le fait d'éviter non seulement la pénétration du vagin ou de l'anus, mais également tout contact anogénital et le partage d'accessoires sexuels; (b) que les condoms ne présentent une certaine efficacité contre l'infection au VPH que s'ils sont utilisés de façon systématique; et (c) que la disparition des lésions ne garantit pas que la patiente n'est pas toujours contagieuse. II-2B
2. La césarienne ne permet pas de prévenir la transmission du VPH au nouveau-né et devrait être réservée aux femmes qui présentent des indications de nature obstétricale. II-2B
3. L'orientation du partenaire ne réduit pas le risque de réinfection et n'est pas indiquée à titre de mesure de prévention. II-2 B
4. Le dépistage du cancer du col utérin par cytologie devrait être considéré comme une méthode de prévention secondaire, laquelle a pour but de découvrir des lésions précancéreuses et de diminuer le risque de les voir évoluer en cancer. IA
5. L'abandon du tabagisme est fortement recommandé aux femmes qui présentent une infection au VPH ou une maladie connexe (quel qu'en soit le stade). IA

RÉFÉRENCES

1. Steben M, Turgeon F. *La prévention des MTS*, Montréal : Presses de l'Université de Montréal, 1994, p. 387–8.
2. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN et coll. « Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia », *J Natl Cancer Inst*, vol. 85, 1993, p. 958–64.
3. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Younge LS et coll. « High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 109, 2002, p. 96–8.
4. Herrero R. « Human papillomavirus and cancer of the upper aerodigestive tract », *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 31, 2003, p. 47–51.
5. Manhart LE, Koutsky LA. « Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis », *Sex Transm Dis*, vol. 29, 2002, p. 725–35.
6. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK et coll. « Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women », *N Engl J Med*, vol. 354, 2006, p. 2645–54.
7. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J et coll. « Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, 2002, p. 1604–13.
8. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S et coll. « Evidence of Chlamydia trachomatis as human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines », *J Infect Dis*, vol. 185, 2002, p. 324–31.
9. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. « Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 431–4.
10. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et coll. « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study », *Lancet*, vol. 359, 2002, p. 1085–92.
11. Castellsague X, Muñoz N. « Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking », *J Natl Cancer Inst Monogr*, vol. 31, 2003, p. 20–8.
12. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control: a Guide to Essential Practice*, Genève : WHO, 2006, p. 36.

Dépistage du cancer du col utérin

K. Joan Murphy, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

INTRODUCTION

Malgré le fait que des groupes nationaux de spécialistes aient affirmé à de nombreuses reprises qu'il serait d'intérêt public de mettre sur pied des programmes exhaustifs et organisés de dépistage du cancer du col utérin¹⁻⁴, la planification et la mise en œuvre de tels programmes varient grandement d'une province et d'un territoire à l'autre au Canada. Ainsi, nous constatons au pays une grande disparité en ce qui a trait à l'accessibilité du dépistage du cancer du col utérin, soit l'une des stratégies de prévention du cancer les plus efficaces à ce jour. Bien que l'incidence du cancer du col utérin (largement reconnu comme étant une maladie pouvant être prévenue par dépistage dans la plupart des cas) ait connu une baisse significative, cette pathologie est toujours diagnostiquée chez plus de 1 400 Canadiennes par année et est à l'origine de près de 400 décès par année⁵. Environ 60 % de ces femmes n'ont pas fait l'objet d'un dépistage ou ont fait l'objet d'un dépistage inadéquat; chez les autres, la maladie s'est développée malgré le dépistage. Un nombre bien plus grand de femmes présentent des lésions précurseurs pouvant être diagnostiquées par dépistage et contre lesquelles il existe un traitement efficace. On estime que le dépistage organisé peut réduire de 70% ou plus le nombre de décès attribuables au cancer du col utérin⁶, prévenir non seulement la perte de nombreuses années de vie, mais également entraîner une baisse de la morbidité et des coûts associés à la prise en charge de la maladie avancée, et, dans de nombreux cas, préserver la fertilité qui pourrait autrement être remise en question.

PRINCIPES ET COMPOSANTES DU DÉPISTAGE

Le dépistage a pour but d'identifier les groupes de personnes asymptomatiques, au sein d'une population exposée au risque de présenter une pathologie particulière, et de soumettre systématiquement un grand nombre de ces personnes à un test simple, en fonction du principe selon lequel l'identification des formes précoces ou des précurseurs de la pathologie en question peut mener à un diagnostic définitif et que, lorsque la présence de

précurseurs est confirmée, la mise en œuvre d'une intervention acceptable et rentable permet d'améliorer l'issue.

Contrairement au dépistage spontané (ou opportuniste), lequel est mis en œuvre de façon sporadique dans le cadre d'une consultation courante auprès d'un fournisseur de soins de santé primaires, le dépistage organisé est mis en œuvre auprès d'une population et compte un système d'information doté de composantes particulières visant à assurer des taux de participation élevés, y compris une invitation à participer au programme, des rappels quant à la tenue de nouveaux tests et des protocoles permettant de faciliter la mise en œuvre d'un suivi approprié à la suite de l'obtention de résultats de test anormaux.

Parmi les composantes d'un programme de dépistage organisé, on trouve ce qui suit :

- Recrutement de la population cible, idéalement par l'obtention d'un accès à des données en population générale telles que celles qui se trouvent sur les listes provinciales quant aux soins de santé.
- Recommandations factuelles en ce qui concerne les pratiques de dépistage, y compris les aspects technologiques du programme, les intervalles de dépistage et l'intervention en présence d'un résultat anormal.
- Rappel visant les personnes qui ne se sont pas encore soumises au dépistage.
- Suivi des résultats de test anormaux.
- Éducation et communication visant le public et tous les professionnels de la santé concernés.
- Assurance de la qualité.

DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN AU CANADA

Jusqu'à tout récemment, la cytologie cervicale par frottis de Pap constituait le seul test de dépistage du cancer du col utérin disponible depuis le lancement du dépistage dans les années 1950. Deux nouvelles technologies font l'objet d'une évaluation et d'une intégration aux programmes de dépistage au Canada : la CML et le dépistage de l'ADN du VPH. L'état du dépistage du cancer du col utérin dans chaque province et territoire au Canada est décrit au Tableau 5.1⁷⁻¹³. En septembre 2006, la Saskatchewan comptait

Tableau 5.1 Statut du dépistage du cancer du col utérin au Canada en date de septembre 2006⁷⁻¹³

Région	Statut, type* ou Oui/Non				
	Programme	Recrutement	Rappel	Suivi	Cueillette de données
Colombie-Britannique	P	Non	Oui (MD)	Oui (MD)	Cy,H,Co,L
Alberta†	P	Oui	Oui (MD et femmes)	Oui (MD et femmes)	Partial
Saskatchewan	O	Oui	Oui (femmes)	Oui (MD et femmes)	Cy, H, Co, L
Manitoba	P	En instance	En instance	Oui (MD et femmes) pour LIHG	Cy, H, Co, L
Ontario	P	Non	Non	Non	Partielle
Québec	Non				
Nouveau-Brunswick	Proje pilote				
Nouvelle-Écosse	P	Non	Non	Oui (MD)	Cy, H, Co, L partielle
Île-du-Prince-Édouard	Non				Cy, H
Terre-Neuve-et-Labrador	P	Non	En instance	En instance	Cy, L en instance
Territoires du Nord-Ouest	Non				
Nunavut	Non				

*O = organisé; P = partiellement organisé; Cy = cytologie; H = histologie; Co = colposcopie; L = liaisons
†Au sein de 2 autorités sanitaires régionales.

un programme organisé entièrement mis en œuvre, le Manitoba disposait d'un programme entièrement organisé en cours de mise en œuvre graduelle, la Colombie-Britannique et la Nouvelle-Écosse disposaient de programmes bien développés (bien que non entièrement organisés) et Terre-Neuve-et-Labrador se positionnait pour la mise en œuvre d'un programme organisé. Le programme de l'Ontario était partiellement organisé. Le Nouveau-Brunswick avait terminé un projet pilote sur le dépistage, les résultats duquel étaient en cours d'évaluation, mais ne disposait toujours pas d'un programme provincial. Les Territoires du Nord-Ouest, le Nunavut, le Québec et l'Île-du-Prince-Édouard ne disposaient pas d'un tel programme; un programme avait été récemment suspendu à l'Île-du-Prince-Édouard.

Les recommandations en ce qui a trait au lancement, aux intervalles et à la cessation du dépistage du cancer du col utérin varient d'un pays à l'autre au sein du monde développé et sont grandement influencées par le degré d'organisation du programme. Au Canada, chacun des programmes a élaboré ou adopté ses propres recommandations, comme le décrit le Tableau 5.2¹⁴. Le respect des recommandations par les cliniciens et le public est grandement variable. Ces recommandations

s'appliquent aux femmes de la population générale qui ne présentent pas d'antécédents de néoplasie du tractus génital inférieur. L'orientation vers des services de colposcopie s'avère indiquée pour les femmes qui présentent des anomalies cytologiques significatives : LIHG, ASC-H, AGC, cellules malignes ou LIBG persistante. La prise en charge subséquente dépendra du diagnostic final et des circonstances cliniques de la patiente en question. Nous ne disposons que de peu de données pour guider les cliniciens quant aux meilleures pratiques de dépistage à adopter à la suite du diagnostic et de la prise en charge d'une anomalie significative; cependant, même à la suite d'un suivi à long terme, les femmes qui présentent des lésions de haut grade histologique courent toujours des risques élevés. Bien qu'il soit probable que le dépistage de l'ADN du VPH, mené conjointement avec la cytologie, constituera un moyen approprié de procéder au suivi, cette approche n'a toujours pas été validée par des données cliniques de grande qualité.

CIRCONSTANCES PARTICULIÈRES

Grossesse

Rien n'indique que le dépistage des femmes enceintes devrait être différent de celui des femmes qui ne le sont pas. Lorsque les anomalies constatées justifient une orientation

Tableau 5.2 Recommandations pour le dépistage dans chacun des programmes canadiens, par comparaison avec les lignes directrices nationales¹⁴

	Population cible de femmes (ans)	Début	Intervalle, par comparaison avec le test de Pap annuel	Fin - âge (ans)
Lignes directrices nationales ¹⁴	Âge = 18+, en présence d'activités sexuelles	À la suite du début de l'activité sexuelle	Tous les 3 ans après l'obtention de résultats normaux deux fois de suite	70
Colombie-Britannique	Âge = 20–69	À la suite du début de l'activité sexuelle	Tous les 2 ans après l'obtention de résultats normaux trois fois de suite	69
Alberta	Âge = 18–69, en présence d'activités sexuelles	À la suite du début de l'activité sexuelle	Annuel	69
Saskatchewan	Âge = 18–69	Âge = 18+	Tous les 2 ans après l'obtention de résultats normaux trois fois de suite	69
Manitoba	Âge = 18+, en présence d'activités sexuelles	Dans les 2 ans à la suite du début de l'activité sexuelle	Tous les 2 ans après l'obtention de résultats normaux trois fois de suite	69
Ontario	Âge = 20–69, en présence d'activités sexuelles	Dans les 3 ans à la suite du début de l'activité sexuelle	Tous les 2–3† ans, après l'obtention de résultats normaux trois fois de suite	70, lorsqu'un dépistage adéquat a été mis en œuvre au cours de la décennie précédente
Nouvelle-Écosse	Toutes les femmes ayant déjà été sexuellement actives	Dans les 3 ans à la suite du début de l'activité sexuelle ou âge = 21	Tous les 2–3 ans	75
Île-du-Prince-Édouard*	Âge = 20–69	À la suite du début de l'activité sexuelle ou âge = 18	Tous les 2 ans	70
Terre-Neuve-et-Labrador	Toutes les femmes ayant déjà été sexuellement actives	À la suite du début de l'activité sexuelle	Annuel	Aucune

*Le programme a récemment été suspendu.
†Tous les trois ans, seulement en présence d'un système de rappel.

vers des services de colposcopie, celle-ci devrait être menée par un praticien disposant d'une expérience pertinente en matière d'évaluation du col utérin chez les femmes enceintes. Lorsque des interventions s'avèrent nécessaires, il faut, dans la mesure du possible et en fonction des circonstances cliniques, avoir recours à une prise en charge conservatrice, et ce, jusqu'à ce que la grossesse prenne fin. La biopsie ou la conisation du col utérin au cours de la grossesse ne devraient être effectuées que lorsque l'on soupçonne la présence d'une pathologie maligne et que ces soupçons ne peuvent être dissipés autrement; une fois de plus, ces interventions devraient être menées par un clinicien disposant d'une expérience pertinente.

Séropositivité pour le VIH

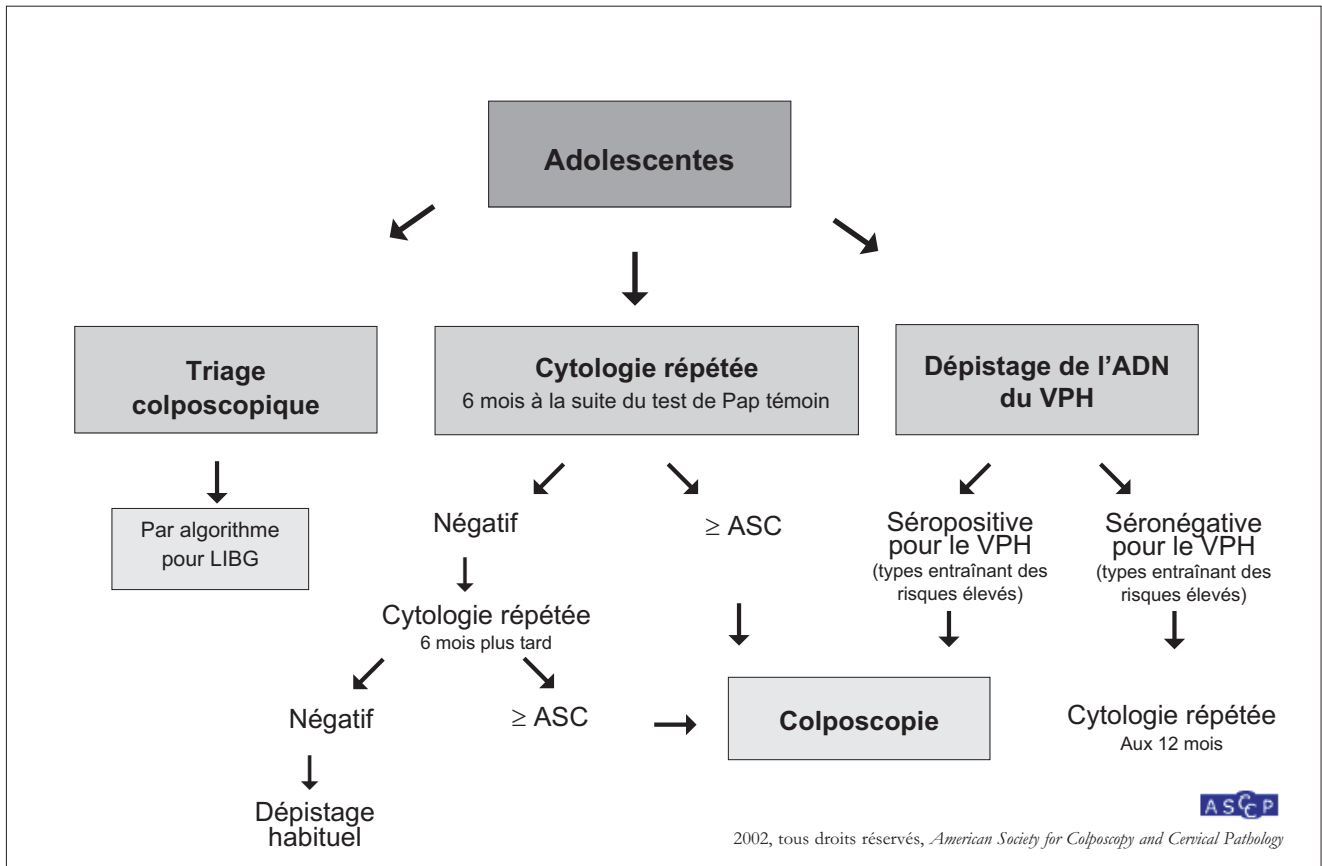
Les femmes séropositives pour le VIH connaissent une probabilité accrue de présenter une infection au VPH^{15,16}, la clairance de laquelle pourrait être entravée par l'affaiblissement de l'immunocompétence. Les premiers résultats de recherche semblent indiquer que, chez ces femmes, la NCI est plus agressive et difficile à éradiquer au moyen d'un traitement conservateur. Cependant, chez les femmes séropositives pour le VIH dont

l'immunocompétence demeure intacte et chez celles qui sont traitées avec succès au moyen d'un traitement rétroviral hautement actif, le risque d'infection au VPH et l'histoire naturelle des pathologies affectant le tractus génital inférieur peuvent s'avérer semblables à ceux que l'on constate chez les femmes séronégatives pour le VIH. Ainsi, une vigilance accrue est recommandée. En 1999, Hankins et coll.¹⁵ ont indiqué que le dépistage annuel s'avérait approprié pour les femmes présentant une numération CD4 au-delà de $0,50 \times 10^9/l$ et ayant obtenu des résultats normaux dans le cadre de deux frottis de Pap consécutifs et adéquats. Les femmes présentant une numération CD4 en deçà de $0,20 \times 10^9/l$ devraient se soumettre à une colposcopie et à une cytologie de base tous les six mois. La prise en charge des anomalies devrait être la même que celle qui est mise en œuvre pour les femmes séronégatives pour le VIH.

Adolescentes et jeunes femmes

Les adolescentes se distinguent des femmes adultes non seulement par leurs circonstances cognitives, comportementales et sociales, mais également par les caractéristiques et les déterminants de l'infection au VPH

Figure 5.1 Prise en charge des femmes présentant des lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade histologique dans des circonstances particulières¹⁹



2002, tous droits réservés, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

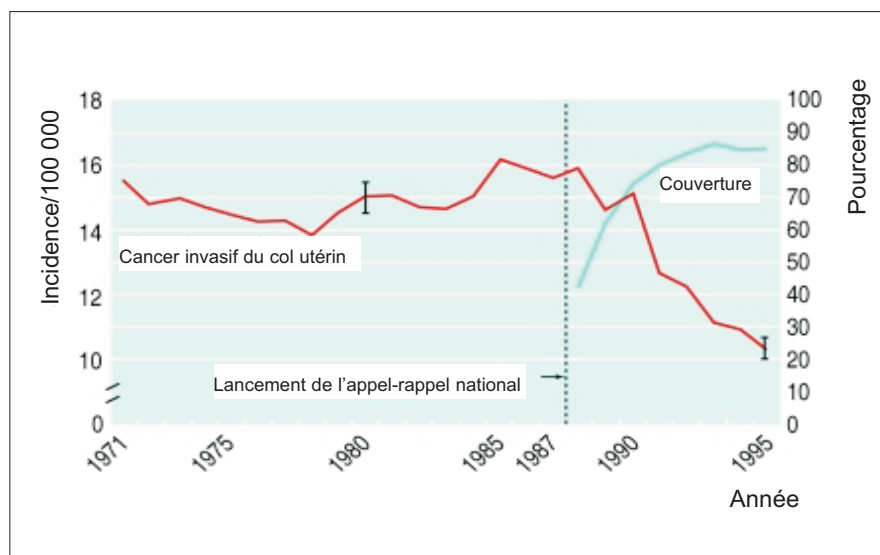
Réimprimé avec la permission de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology et du Journal of the American Medical Association.

auxquels elles ont à faire face : le risque d'infection au VPH est à son niveau le plus élevé au cours de l'adolescence et la probabilité de présenter un cancer du col utérin y est très faible, bien qu'elle ne soit pas inexistante. La probabilité de présenter une infection au VPH atteint son maximum au cours des deux premières années à la suite du début de l'activité sexuelle; de plus, cette probabilité est aggravée par le fait d'avoir des partenaires multiples ou en série et le fait de ne pas avoir recours au condom de façon systématique ou de ne jamais y avoir recours. La plupart de ces infections seront transitoires et n'entraîneront que peu de conséquences. Ainsi, le dépistage du VPH devrait, règle générale, n'être mis en œuvre que rarement chez les adolescentes et seulement pour confirmer la présence d'une infection persistante (et non celle d'une infection incidente); ce type de dépistage devrait toujours être mené conjointement avec une cytologie cervicale. Le dépistage du VPH n'a pas sa place dans le cadre du dépistage systématique des ITS. Rien ne justifie la mise en œuvre du dépistage cervical avant le début de l'activité sexuelle, et ce, peu importe l'âge de la patiente¹⁷.

En présence de résultats de cytologie anormaux ou d'une dysplasie établie par analyse histologique chez une adolescente, la probabilité de régression des lésions de bas grade histologique est si élevée que la mise en œuvre d'un traitement n'est que rarement indiquée. Même les lésions de haut grade histologique sont plus susceptibles de régresser chez cette population; bien que la mise en œuvre d'un traitement soit généralement privilégiée par les cliniciens et les patientes, le recours à une approche conservatrice accompagnée d'un suivi serré pourrait s'avérer approprié, lorsque la patiente en question est susceptible de respecter les recommandations de suivi¹⁸. Bien qu'il s'avère toujours important que les fournisseurs de soins de santé cherchent à éviter les situations traumatisantes, embarrassantes ou désagréables pour favoriser l'observance du dépistage au sein de tous les groupes d'âge, cela s'avère particulièrement important dans le cas des adolescentes.

Les programmes de dépistage canadiens n'ont pas adopté un algorithme de dépistage distinct pour les adolescentes. Plusieurs algorithmes de ce type, tel que celui qui apparaît à la Figure 5.1¹⁹, ont été proposés dans d'autres territoires de compétence, et ce, afin de favoriser le recours à une

Figure 5.2 Baisse de l'incidence du carcinome invasif du col utérin en Grande-Bretagne à la suite de la mise en œuvre d'un programme de dépistage cervical organisé²²



Reproduit de Quinn et coll. avec la permission de l'éditeur²².

approche conservatrice en présence d'anomalies cytologiques cervicales au sein de ce groupe d'âge; la mise en œuvre de ces algorithmes pourrait être à envisager.

Dépistage à la suite de l'hystérectomie

Les femmes qui ont subi une hystérectomie totale en raison de pathologies bénignes, qui ne présentent pas d'antécédents de dysplasie cervicale et dont les antécédents de dépistage ont donné lieu à des résultats négatifs et adéquats n'ont plus à se soumettre au dépistage à la suite de leur hystérectomie.

EFFET DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

De nombreux résultats d'étude indiquent que le dépistage spontané par cytologie cervicale a contribué substantiellement à la prévention du carcinome invasif du col utérin et que le dépistage organisé peut permettre des baisses encore plus significatives²⁰. De multiples rapports étayaient clairement la présence d'une baisse significative sur le plan statistique de l'incidence et du taux de mortalité du cancer du col utérin lorsqu'un dépistage est mis en œuvre au sein d'une population²¹. Quinn et coll. ont indiqué que la mortalité était réduite de près de 50 % (de 6,1 à 3,7/100 000), 10 ans à la suite de la mise en œuvre (en 1988) d'un programme de dépistage cervical organisé en Grande-Bretagne; le déclin de l'incidence est illustré à la Figure 5.2²².

Dans le cadre de leur analyse de la mortalité attribuable au cancer du col utérin en Grande-Bretagne avec ou sans

dépistage, Peto et coll. font référence à l'« épidémie de cancer du col utérin » qui a été évitée grâce à un dépistage efficace et qui aurait autrement découlé d'un taux accru de transmission du VPH attribuable aux modifications du comportement sexuel et à une utilisation moins fréquente des modes de contraception de barrière²³. Chez les femmes de 20 à 34 ans, population au sein de laquelle la mortalité attribuable au cancer du col utérin a triplé entre 1967 et 1988, le taux de décès est passé de 2,20/100 000 en 1983–1987 à 1,03/100 000 en 1998–2002. Cette réussite est directement liée à la mise en œuvre et à l'amélioration subséquente d'un programme de dépistage organisé en population générale qui englobe dorénavant le recrutement, le rappel et le suivi.

Des baisses semblables de la mortalité attribuable au cancer du col utérin associées à la mise en œuvre de programmes de dépistage ont été constatées au Canada, particulièrement en Colombie-Britannique, province ayant été la première à mettre en œuvre un tel programme et dont les taux de dépistage sont de deux à cinq fois supérieurs à ceux des autres provinces²⁴. Il a été indiqué à maintes reprises que la baisse de l'incidence et du taux de mortalité du cancer du col utérin était proportionnelle aux taux de participation au dépistage^{6,25}.

EXÉCUTION DU DÉPISTAGE PAR CYTOLOGIE CERVICALE

Le Tableau 5.3 résume les avantages et les limites du dépistage par cytologie cervicale^{22,23,26–29}. La nature multifactorielle du système de détection du cancer du col

Tableau 5.3 Avantages et limites du dépistage cytologique cervical^{22,23,26-28}

Avantages	Limites
Bon pour le dépistage; peut être adapté pour une utilisation à grande échelle	Doit être répété pour être efficace
Rentable	Nécessite une infrastructure de laboratoire et de système de santé pour soutenir la collecte, le traitement, l'interprétation et la communication des résultats aux cliniciens
Acceptable aux yeux de la plupart des patientes	
Détecte les lésions précancéreuses et cancéreuses	Sensibilité et spécificité faibles; coefficients de détection d'un test positif et de détection d'un test négatif sous-optimaux
Taux de faux positif inférieur à 1 %	Taux de faux négatif ~ 15 % – 40 %
Dans le cas du dépistage spontané, efficace pour la réduction de l'incidence et du taux de mortalité	
Dans le cas du dépistage organisé, réduit davantage l'incidence et le taux de mortalité	

utérin signifie que l'échec est possible à de nombreux niveaux.

Fait de ne pas se soumettre au dépistage

Le fait de ne pas se soumettre au dépistage peut s'expliquer par des raisons telles que le manque de connaissances, la difficulté d'avoir accès à de tels services et l'absence d'une offre de la part du clinicien en ce qui concerne ces derniers. Exception faite du fait de disposer d'un revenu accru et d'une scolarité élevée, nous ne disposons que de peu de renseignements au sujet des prédicteurs du dépistage au Canada; la jeunesse, l'ethnicité, la peur ou l'anxiété et l'état de santé constituent probablement des facteurs influençant le dépistage. En analysant les données autosignalées issues de l'Enquête nationale sur la santé de la population 1996–1997, Maxwell et coll.³⁰ ont constaté que 72 % des femmes avaient indiqué avoir subi un test dans les trois années précédentes et que, bien que le recours au test de Pap ait peu varié d'une province à l'autre, il était moins courant chez les femmes âgées et les célibataires, les femmes disposant d'une scolarité moindre, les femmes parlant une langue autre que l'anglais, les femmes nées ailleurs qu'au Canada et les femmes présentant des caractéristiques négatives en matière de santé et de mode de vie. Miller et coll. ont constaté que les médecins de famille et les gynécologues, les centres de santé destinés aux étudiants et les cliniques de planification familiale se sont principalement acquittés de la responsabilité du dépistage cervical (en l'absence de sollicitations et de rappels aux femmes et/ou aux cliniciens), et qu'ils se sont servis des consultations de dépistage prénatal et postnatal, des examens de santé annuels et des consultations de renouvellement d'ordonnance de contraception pour offrir le dépistage³. Une telle approche mène à l'exclusion des immigrantes récentes, des femmes autochtones et de celles

qui ne sont plus en âge de procréer, soit les femmes pour lesquelles le risque est considéré comme étant supérieur à la moyenne. Idéalement, les stratégies de recrutement et de suivi devraient comprendre des stratégies visant particulièrement les populations présentant une forte probabilité de ne pas se soumettre au dépistage.

Échec du processus de dépistage

Ces échecs comprennent ce qui suit :

- Prélèvements inadéquats : Interférence attribuable à l'inflammation ou à des débris menstruels, lésion n'ayant pas été couverte par le prélèvement (prélèvement sous-épithélial, effectué à l'intérieur du canal, etc.), jonction squamo-columnaire non accessible aux fins du prélèvement ou n'ayant pas fait l'objet d'un prélèvement exhaustif, mauvaise manutention du prélèvement, inexpérience du clinicien.
- Non-observance des directives cliniques quant au dépistage en ce qui concerne les intervalles ou le suivi par la patiente ou le clinicien, parfois en raison d'un problème de communication au laboratoire.
- Erreurs de laboratoire en ce qui concerne le dépistage et l'interprétation.
- Erreurs dans le suivi des résultats anormaux.

L'efficacité (en matière de sensibilité, de spécificité et de coefficients de prévision d'un test positif et de prévision d'un test négatif) de la cytologie cervicale à titre de test de dépistage dépend des techniques utilisées pour l'obtention et la manutention du prélèvement, du caractère adéquat de l'examen microscopique, de la prévalence de la maladie cervicale au sein de la population étudiée et de l'efficacité de la communication des résultats au clinicien. En général, la sensibilité et la spécificité d'un test de cytologie cervicale individuel sont faibles; les coefficients de prévision d'un test positif et de prévision d'un test négatif sont également

Tableau 5.4 Avantages et désavantages de la CML

Avantages	Désavantages
Plus efficace pour le clinicien, lequel n'a pas à préparer la lame	Formation ou reformation requise pour les cytotechnologistes et les cytopathologistes
La collecte de prélèvements satisfaisants dépend moins de la technique du clinicien; proportion moindre de prélèvements non satisfaisants	Coût élevé de la conversion et de la mise en œuvre de la technologie au sein du laboratoire
Prélèvements plus homogènes	Coût par test plus élevé
Prélèvement monocouche plus facile à lire; délai d'interprétation réduit; productivité en laboratoire accrue	
Sensibilité et spécificité accrues	
Permet le dépistage d'appoint/réflexe de l'ADN du VPH à partir du même prélèvement	

sous-optimaux. Une méta-analyse de 62 études sur la cytologie menées entre 1984 et 1992 a constaté une sensibilité moyenne de 58 % (plage : de 11 % à 99 %) et une spécificité moyenne de 68 % (plage : de 14 % à 97 %) ²⁶. Une analyse systématique plus récente a constaté des plages de sensibilité et de spécificité de 30 % à 87 % et de 86 % à 100 %, respectivement ²⁷. Ces insuffisances prédisposent à l'obtention de résultats faux négatifs, lesquels ne permettent pas l'identification des femmes qui présentent un cancer du col utérin, et de résultats faux positifs, lesquels mènent à des interventions superflues. Le dépistage en série améliore la sensibilité et atténue les effets du taux de faux négatif.

Un résultat de test réellement négatif est un résultat qui n'indique aucune cellule maligne ni aucun signe de cellules dyskaryotiques et qui reflète avec précision l'absence de pathologie cervicale. Les résultats faux négatifs, soit ceux qui n'ont pu détecter la présence d'une pathologie sous-jacente, sont attribuables au caractère inadéquat du prélèvement en ce qui concerne la région présentant des risques ou au fait que les cellules anormales que contient le prélèvement n'ont pas été remarquées ou ont été mal interprétées; cependant, la répétition du test de Pap permet habituellement de neutraliser ces sources d'erreur en améliorant la spécificité ³¹ : lorsqu'une anomalie n'est pas détectée par un test, il est probable qu'elle le sera par le test suivant.

Plus de 50 % des nouveaux cas de cancer du col utérin sont diagnostiqués chez des femmes qui ne se soumettent que très peu souvent ou jamais au dépistage ³². Le taux d'échec de la cytologie cervicale atteint son paroxysme en présence d'un cancer invasif et peut être de 50 % ²⁷, ce qui étaye la nécessité d'avoir recours à la biopsie de toute lésion visible sur le col utérin plutôt que de ne se fier qu'à la cytologie. Même lorsqu'elle est associée à un résultat normal au test de Pap, une lésion cervicale que l'on soupçonne être

cancéreuse nécessite la mise en œuvre d'une biopsie pour l'obtention d'un diagnostic précis.

Le recours à la CML peut permettre l'amélioration de la sensibilité, de la spécificité et des coefficients de prévision, par comparaison avec le recours à une cytologie de Pap conventionnelle ^{33,34}. Par comparaison avec la cytologie, le recours au dépistage de l'ADN du VPH à titre de test de dépistage principal permet, dans certaines circonstances, l'obtention d'une sensibilité accrue et d'un coefficient de prévision d'un test négatif très élevé; toutefois, ce test présente également une spécificité moindre. Selon la *International Agency for Research on Cancer*, « nous disposons à l'heure actuelle d'un nombre suffisant de données indiquant que l'on peut s'attendre à ce que le recours au dépistage du VPH à titre de test principal soit au moins aussi efficace que la cytologie conventionnelle », en ce qui a trait à la diminution de l'incidence du cancer du col utérin et du taux de mortalité de ce dernier ²¹. La mise en œuvre des deux techniques en séquence ou de façon concomitante pourrait constituer le test optimal lorsque les ressources le permettent. Des essais sont en cours ou sur le point de démarrer en ce qui concerne le triage par dépistage du VPH, pour les femmes qui obtiennent des résultats anormaux au test de Pap (comme ce qui est actuellement recommandé pour les femmes de plus de 30 ans présentant des ASCUS), et par cytologie cervicale, pour les femmes qui obtiennent des résultats positifs au dépistage du VPH. Il est probable que l'intégration du dépistage du VPH aux efforts de dépistage aura pour effet de reporter le début du dépistage cervical à plus tard et d'en réduire la fréquence. Dans un tel cas, l'efficacité du dépistage deviendra de plus en plus tributaire de la qualité des systèmes d'information et de communication avec les patientes et leurs fournisseurs de soins de santé.

L'incapacité d'effectuer le suivi des patientes ayant obtenu des résultats anormaux au test de Pap constitue une

importante cause d'échec. Selon le territoire de compétence, cette incapacité se situe souvent entre 20 % et 40 %³⁵⁻³⁷. La présence d'intervalles de dépistage prolongés peut contribuer à cette source d'échec du dépistage; dans un tel cas, le recours à un registre et à des lettres de rappel destinées aux patientes et/ou à leurs cliniciens pourrait s'avérer encore plus important que lorsqu'un dépistage plus fréquent est recommandé.

TERMINOLOGIE DES RAPPORTS DE CYTOLOGIE CERVICALE

La plupart des provinces font appel à la révision 1991 du système Bethesda³⁸ aux fins de la classification des résultats de cytologie cervicale dans le cadre des rapports sur les résultats de test de Pap. L'Ontario et la Nouvelle-Écosse ont mis en œuvre la terminologie Bethesda 2001³⁹.

Notre capacité de comprendre la nature des précurseurs du cancer du col utérin, de communiquer clairement les résultats des tests cytologiques et de comparer les résultats constatés par différents centres est largement tributaire de l'utilisation d'un système standardisé de terminologie et d'interprétation cytologiques. Le système Bethesda a été conçu en 1988⁴⁰ et révisé en 1991, en 2001 et en 2006 (rapport en attente de publication). Ces révisions reflètent l'évolution de notre compréhension de la pathogenèse de la pathologie cervicale telle qu'interprétée à partir de prélèvements cytologiques³⁹. Le système de signalement Bethesda compte trois composantes distinctes : (a) une déclaration sur le caractère adéquat du prélèvement (satisfaisant, par comparaison avec non satisfaisant), (b) une catégorisation générale (normal, par comparaison avec anormal) et (c) une interprétation (résultats non néoplasiques, par comparaison avec des résultats néoplasiques [ASCUS, LIBG, LIHG, AGC, ACIS, carcinome malpighien, adénocarcinome, autre]).

La force du système Bethesda est sa capacité d'offrir une terminologie diagnostique uniforme et bien définie facilitant la tenue de communications non ambiguës entre le laboratoire et le clinicien⁴¹. L'évaluation du caractère adéquat du prélèvement s'avère également nécessaire. Cette standardisation rigoureuse permet aussi l'élaboration et l'évolution continues d'algorithmes de traitement significatifs, ainsi que l'évaluation des issues. Ce système ne comprend pas de directives cliniques exhaustives sur la façon de prendre en charge les anomalies; cependant, l'envoi, par le laboratoire, de notes pédagogiques et de suggestions au clinicien est encouragé (<http://www.cytopathology.org/NIH>).

TECHNOLOGIE DU DÉPISTAGE CERVICAL

Cytologie conventionnelle

La cytologie conventionnelle faisant appel à des lames de verre demeure le test de dépistage du cancer du col utérin le plus couramment offert aux Canadiennes. Son efficacité dépend en grande partie de l'exhaustivité du prélèvement sur la zone de transformation du col utérin (la partie anatomique de ce dernier qui est vulnérable au cancer) au moyen d'une technique séquentielle ou à instrument unique sous vision directe et complète. Une seule lame suffit pour la totalité du prélèvement. Lorsqu'un fixatif est utilisé, comme dans la plupart des territoires de compétence canadiens autres que la Colombie-Britannique, il devrait être appliqué à la lame immédiatement à la suite de l'étalement (en une couche mince) des cellules se trouvant sur les deux côtés de la brosse ou de la spatule. De nombreuses études ont indiqué que la sensibilité et la spécificité de la cytologie conventionnelle étaient moins qu'idéales. À la suite de leur analyse systématique, Nanda et coll. en sont arrivés à la conclusion que le dépistage de Pap conventionnel était moins efficace que ce qui est généralement convenu pour ce qui est de différencier les femmes qui présentent une pathologie de celles qui n'en présentent pas; que, malgré une spécificité élevée, les estimations quant à la sensibilité étaient bien moindres que ce qui est généralement convenu; et que les modèles de rentabilité du dépistage du cancer du col utérin devraient faire appel à des estimations plus conservatrices de la sensibilité du test de Pap²⁷. Cependant, dans le cadre d'une utilisation en série, l'efficacité de cette technique s'améliore; ainsi, la cytologie cervicale demeure grandement efficace pour ce qui est de la réduction de l'incidence et du taux de mortalité du cancer du col utérin.

Cytologie en milieu liquide

La CML est une variation de la cytologie conventionnelle. Deux techniques sont disponibles : ThinPrep (Cytoc Corporation, Boxborough MA) et SurePath (anciennement AutoCyte; TriPath Imaging, Burlington NC). L'échantillon est prélevé d'une façon semblable à celle qui est utilisée dans le cadre de la cytologie conventionnelle, c'est-à-dire au moyen d'une spatule cervicale et/ou d'une brosse/balai endocervical; la différence, c'est que le prélèvement est ensuite placé dans une éprouvette contenant un liquide permettant de préserver les cellules. Dans le cas de ThinPrep, la spatule ou la brosse est rincée dans le contenu de l'éprouvette; dans le cas de SurePath, l'instrument de prélèvement demeure dans l'éprouvette avec le prélèvement. De cette façon, pratiquement tout le matériel cellulaire est mis à la disposition du laboratoire aux fins de l'analyse⁴². Une fois le prélèvement traité en vue d'en retirer les débris cellulaires (comme le sang et le mucus), une fine

couche de cellules est déposée sur une lame. Bien que les deux techniques de CML fassent appel à l'automatisation de la préparation des lames, les lames ThinPrep sont colorées et examinées de la façon habituelle (sous un microscope) par un cytologiste, tandis que les lames SurePath peuvent être examinées au moyen d'un dépistage primaire automatisé.

Une méta-analyse a indiqué que l'obtention de prélèvements non satisfaisants était significativement moins probable dans le cas de la CML que dans celui de la cytologie conventionnelle, allant de 0,1 % à 1 % et de 0,1 % à 12 %, respectivement⁴². Dans le cadre d'une étude ontarienne, la proportion de prélèvements CML non satisfaisants était de 50 % inférieure à celle des prélèvements obtenus par cytologie conventionnelle⁴³. La même méta-analyse n'a également indiqué que de légères améliorations de la sensibilité et de la spécificité dans le cas de la CML, par comparaison avec le test de Pap⁴². L'utilité relative de la CML, par comparaison avec la cytologie conventionnelle, varie d'un milieu à l'autre (p. ex. populations courant des risques élevés, par comparaison avec des populations courant de faibles risques) et selon le plan d'étude (p. ex. études par échantillon fractionné, par comparaison avec des études *direct-to-vial*; études faisant appel à un groupe témoin historique, par comparaison avec des études faisant appel à un groupe témoin d'un autre type)^{42,44}.

L'Ontario est le seul territoire de compétence canadien au sein duquel la CML est actuellement utilisée dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer du col utérin. Terre-Neuve-et-Labrador et la Colombie-Britannique mettront en œuvre la CML dans un avenir rapproché. Dans tous les autres territoires de compétence, les prélèvements sont destinés à la cytologie conventionnelle. Le coût de la transition à la CML constitue un défi pour tous les programmes; toutefois, comme le décrit le Tableau 5.4, les avantages de cette transition comptent une augmentation significative de la proportion des prélèvements satisfaisants et, ainsi, une atténuation de la nécessité d'avoir recours à de nouvelles consultations et du risque de ne pas assurer le suivi de toutes les patientes. De plus, les résidus des prélèvements utilisés aux fins de la CML peuvent être utilisés aux fins du dépistage réflexe de l'ADN du VPH.

Dépistage de l'ADN du VPH

Le dépistage de l'ADN du VPH n'a pas été intégré au dépistage au Canada. Terre-Neuve-et-Labrador est la seule province où il est financé par le système de santé provincial, seulement sur demande d'un gynécologue ou d'un obstétricien. Il est considéré optionnel en Ontario et est largement disponible, contrairement au reste du Canada. Le dépistage du VPH est recommandé à titre de mécanisme de

triage pour la prise en charge des ASCUS chez les femmes de plus de 30 ans. Reportez-vous au chapitre 3 pour plus de détails à ce sujet.

DU DÉPISTAGE À LA PRÉVENTION

Le vaccin quadrivalent visant les deux souches de VPH soupçonnées d'être à l'origine d'au moins 70 % des cancers du col utérin et les deux autres souches à l'origine de la plupart des verrues génitales est maintenant disponible au Canada; de plus, un autre vaccin, efficace contre les mêmes deux souches oncogéniques, est en cours d'approbation. Bien qu'il soit à prévoir que ces vaccins exerceront des effets sur le dépistage à l'avenir (tout comme les modifications de la technologie du dépistage, telles que la CML, le dépistage de l'ADN du VPH et peut-être même d'autres innovations [comme le dépistage moléculaire visant les états préneoplasiques]), aucune modification des pratiques de dépistage n'est prévue à court terme. Les deux vaccins se sont avérés hautement immunogènes, sans entraîner d'effets indésirables significatifs, et grandement efficaces contre la NCI 2/3 (un substitut du cancer invasif du col utérin) auprès d'importantes populations d'étude. Les données publiées sur le vaccin quadrivalent indiquent que l'immunogénicité se maintient pendant jusqu'à cinq ans, sans indication d'érosion de l'immunité au sein des populations d'étude⁴⁵. Seul le passage du temps nous permettra de déterminer si des doses de rappel s'avéreront nécessaires pour préserver l'immunité. Les données à long terme nous permettront également de déterminer la possibilité ou le bien-fondé de l'apport de modifications aux pratiques de dépistage.

La prédiction des effets de la vaccination anti-VPH sur les stratégies de dépistage est une tâche complexe. Plus important encore, il ne faut pas perdre de vue que la population non vaccinée courra toujours le risque de présenter un cancer invasif et ses précurseurs, et continuera de nécessiter un dépistage en population générale pour encore de nombreuses années. Même les femmes vaccinées courront toujours le risque de présenter une néoplasie cervicale attribuable à l'un des types de VPH n'étant pas couvert par le vaccin. Les recommandations quant à l'utilisation du vaccin quadrivalent, publiées en février 2007 par le Comité consultatif national de l'immunisation, comprenaient la vigoureuse déclaration qui suit : « ces femmes [vaccinées] devraient toujours s'attendre à devoir se soumettre aux programmes de dépistage du cancer du col utérin actuellement recommandés »⁴⁶.

Au fur et à mesure que la population vaccinée deviendra dominante sur le plan démographique et que la fréquence des types de VPH entraînant des risques élevés ira à la baisse, il est probable qu'il deviendra de plus en plus difficile

pour les cytotechnologistes et les cytopathologistes en charge du dépistage de faire la distinction entre les modifications précoces significatives et les modifications sans importance, en ce qui concerne les prélèvements cytologiques. Les volumes de prélèvements cytologiques cervicaux connaîtront probablement une baisse, ce qui nécessitera l'apport de modifications au déroulement des opérations en laboratoire, aux exigences en matière de formation et aux processus d'assurance de la qualité.

L'enregistrement et le suivi du statut quant à la vaccination, préférablement intégrés aux bases de données de dépistage, s'avéreront des paramètres très importants pour l'offre d'interventions et de conseils de dépistage appropriés aux patientes, ainsi que pour éclairer les stratégies de surveillance de la population et pour évaluer l'efficacité du ou des vaccins. Il est difficile de prétendre qu'il est imprudent de mettre en œuvre une stratégie qui pourrait prévenir la plupart des 1 400 cas de cancer du col utérin diagnostiqués au Canada chaque année; néanmoins, la rentabilité de cette nouvelle technologie coûteuse reste à prouver, et ce, bien qu'elle ait fait l'objet d'une modélisation exhaustive, comme en traite en détail le chapitre 7. Le coût par cas de cancer prévenu ou par année de vie épargnée dépendra de la mesure dans laquelle le vaccin sera utilisé, des systèmes d'administration adoptés, de l'âge au début du traitement et de la fréquence du dépistage, des économies réalisées en matière de coûts de dépistage et de coûts entraînés par les anomalies détectées par dépistage, et de l'efficacité du ou des vaccins en matière de prévention du cancer du col utérin⁴⁷.

Les défis et les occasions que présente la vaccination au sein des pays en développement et des milieux ne disposant que de faibles ressources (qui, la plupart du temps, ne mettent en œuvre que peu ou pas de mesures de dépistage) sont encore plus complexes. Au sein des territoires de compétence qui ne disposent pas de systèmes de dépistage, où les taux de cancer du col utérin sont conséquemment élevés et qui font face à des décisions difficiles en matière d'attribution des ressources, la vaccination anti-VPV pourrait s'avérer être un choix encore plus efficace que le dépistage.

RECOMMANDATIONS

1. Les gouvernements provinciaux et territoriaux du Canada devraient mettre en œuvre un système de dépistage du cancer du col utérin public, organisé et en population générale afin de passer du dépistage opportuniste au dépistage organisé. IA
2. Des recommandations fondées sur des données pancanadiennes quant aux pratiques de dépistage factuelles optimales devraient être formulées et mises à

jour régulièrement, et être le fruit d'une collaboration entre les sociétés de spécialité et les organismes gouvernementaux. IA

3. Les systèmes de dépistage existants sont efficaces en ce qui a trait à la réduction de l'incidence de la mortalité attribuable au cancer du col utérin et devraient être préservés sans altérations majeures. IA
4. Une base de données sur la vaccination anti-VPV devraient être intégrée à une base de données sur le dépistage du cancer du col utérin, et ce, afin d'assurer l'évaluation de l'utilité de la vaccination au niveau de la population. IA
5. Le dépistage propre à un type particulier de VPH devrait être offert, en fonction d'un algorithme approprié, aux femmes admissibles de toutes les provinces et territoires. IIIA
6. La CML devrait être offerte dans toutes les provinces et territoires, et faciliter le dépistage réflexe du VPH, le cas échéant. IA
7. Les programmes de dépistage du cancer du col utérin devraient être axés sur la mise en œuvre de stratégies novatrices et efficaces visant à accroître le recrutement de femmes au sein des populations qui présentent de faibles taux de dépistage, telles que les groupes autochtones, les femmes âgées, les femmes nouvellement arrivées au Canada et les femmes marginalisées. IA

RÉFÉRENCES

1. Walton RJ, Blanchet M, Boyes DA, Carmichael J, Marshall KG, Miller AB et coll. « Cervical cancer screening programs », *Can Med Assoc J*, vol. 114, 1976, p. 1003–33.
2. Canadian Task Force on Cervical Screening Programs. « Cervical cancer screening programs: summary of the 1982 Task Force report », *Can Med Assoc J*, vol. 127, 1982, p. 581–9.
3. Miller AB, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P et coll. « Report of a national workshop on screening for cancer of the cervix », *Can Med Assoc J*, vol. 145, 1991, p. 1301–25.
4. Parboosingh EJ, Anderson G, Clarke EA, Inhaber S, Kaegi E, Mills C et coll. « Cervical cancer screening: Are the 1989 recommendations still valid? National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix », *Can Med Assoc J*, vol. 154, 1996, p. 1847–53.
5. Santé Canada. *Dépistage du cancer du col utérin au Canada : Rapport de surveillance 1998*, Ottawa : Ministère de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2002.
6. Laara E, Day NE, Hakama M. « Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes », *Lancet*, vol. 1, 1987, p. 1247–9.
7. BC Cancer Agency. *Cervical Cancer Screening Program, 2005 Annual Report*. Disponible à : <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/Screening/Cervical/2004+CCSP+Annual+Report.htm>. Consulté le 5 septembre 2006.
8. Alberta Cervical Cancer Screening Program. *Alberta Clinical Practice Guideline for Cervical Cancer Screening, 2006 Update*. Disponible à : <http://www.cancerboard.ab.ca/acscp/resources.html>. Consulté le 5 septembre 2006.

9. Saskatchewan Cancer Agency. *Prevention Program for Cervical Cancer*. Disponible à : http://www.scf.sk.ca/PPCC/PPCC_web/Prevention%20Program%20For%20Cervical%20Cancer%20Frame.htm. Consulté le 5 septembre 2006.
10. Manitoba Cancer Care. *Manitoba Cervical Cancer Screening Program, the Fundamentals, September 2000*. Disponible à : <http://www.cancercare.mb.ca/MCCSP/index.shtml>. Consulté le 5 septembre 2006.
11. Cancer Care Ontario. *Ontario Cervical Screening Program Report 1997 – 2000*. Disponible à : <http://www.cancercare.on.ca/documents/Report97-2000Eng.pdf>. Consulté le 5 septembre 2006.
12. Cancer Care Nova Scotia. *Pap Test Information, Office Manual for Health Professionals, Quick Reference Card, 2006*. Disponible à : <http://www.cancercare.ns.ca/inside.asp?cmPageID=323>. Consulté le 5 septembre 2006.
13. PEI Pap Screening Program, *2003 Report*. Disponible à : <http://www.gov.pe.ca/infopei/index.php3?number=62340&lang=E>. Consulté le 5 septembre 2006.
14. Johnson K. « Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination », *CMAJ*, vol. 152, n° 4, 1995, p. 483-93. Disponible à : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=7859196>. Consulté le 5 septembre 2006.
15. Hankins C, Coulée F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J et coll. « Canadian Women's HIV Study Group. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV », *CMAJ*, vol. 160, 1999, p. 185-91.
16. Spitzer M. « Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV-infected women: guidelines for evaluation and management », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 54, 1999, p. 131-7.
17. Moscicki AB. « Impact of HPV infection in adolescent populations », *J Adolesc Health*, vol. 37, n° Suppl., 2005, p. S3-S9.
18. ACOG Committee Opinion. « Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent », *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 963-8.
19. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. « Consensus guidelines for the management of women with cytological abnormalities », *JAMA*, vol. 287, 2002, p. 2120-2129. <http://www.asccp.org/pdfs/consensus/algorithms.pdf>. Consulté le 30 mai 2007.
20. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, Hakama M. « Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study », *Int J Cancer*, vol. 83, 1999, p. 55-8.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. « Evaluation », dans : *Cervix cancer screening [IARC handbooks of cancer prevention 10]*. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 2005.
22. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. « Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics », *BMJ*, vol. 318, 1999, p. 904-8.
23. Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W et coll. « The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK », *Lancet*, vol. 364, 2004, p. 249-56.
24. Benedet JL, Anderson GH, Matisic JP. « A comprehensive program for cervical cancer detection and management », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 166, 1992, p. 1254-9.
25. Sigurdsson K. « Effect of organized screening on the risk of cervical cancer: evaluation of screening in Iceland », *Int J Cancer*, vol. 54, 1993, p. 563-70.
26. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. « Meta-analysis of Pap test accuracy », *Am J Epidemiol*, vol. 141, 1995, p. 680-9.
27. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et coll. « Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review », *Ann Intern Med*, vol. 132, 2000, p. 810-9.
28. Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Hiatt RA et coll. « Current approaches to cervical-cancer screening », *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 1603-7.
29. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et coll. « American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer », *Cancer J Clin*, vol. 52, 2002, p. 342-62.
30. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. « Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: findings from the 1996-97 National Population Health Survey (NPHS) », *Can J Public Health*, vol. 92, 2001, p. 127-33.
31. Mayeaux EJ Jr, Harper MB, Abreo F, Pope JB, Phillips GS. « A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology », *J Fam Pract*, vol. 40, 1995, p. 57-62.
32. Colgan TJ, Clarke A, Hakh N, Seidenfeld A. « Screening for cervical disease in mature women: strategies for improvement », *Cancer*, vol. 96, 2002, p. 195-203.
33. Monsonog J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J et coll. « Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study », *Br J Cancer*, vol. 84, 2001, p. 360-6.
34. McNeeley SG Jr. « New cervical cancer screening techniques », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 189, n° Suppl., 2003, p. S40-S41.
35. Sarfati D, Cox B, Jones RW, Sopoaga T, Rimene C, Paul C. « National audit of women with abnormal cervical smears in New Zealand », *Aust N Z J Obstet Gynecol*, vol. 43, 2003, p. 152-6.
36. Peterson NB, Han J, Freund KM. « Inadequate follow-up for abnormal Pap smears in an urban population », *J Natl Med Assoc*, vol. 95, 2003, p. 825-32.
37. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivín M, Robles SC. « Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting », *Cancer Detect Prev*, vol. 27, 2003, p. 466-71.
38. Solomon D. « The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology », *JAMA*, vol. 287, 2002, p. 2114-9.
39. Henry MR. « The Bethesda System 2001: an update of new terminology for gynecologic cytology », *Clin Lab Med*, vol. 23, 2003, p. 585-603.
40. « The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnosis. National Cancer Institute Workshop », *JAMA*, vol. 262, 1989, p. 931-4.
41. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. « Prospects for controlling cervical cancer at the turn of the century », *Salud Publica Mex*, vol. 45, n° Suppl. 3, 2003, p. S367-S75.
42. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Cervical cancer — cervical screening (review): Liquid-based cytology for cervical screening (review). Technology appraisal TA69*, 2003. Disponible à : <http://guidance.nice.org.uk/TA69>. Consulté le 30 mai 2007.
43. Colgan TJ. « Programmatic assessments of the clinical effectiveness of gynecologic liquid-based cytology », *Cancer*, vol. 99, 2003, p. 259-262.
44. International Agency for Research on Cancer. *Cervix Cancer Screening. Vol. 10 of IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Lyon, France : IARC Press, 2005, p. 70.
45. Villa LL, Costa RLR, Petta CA. « Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up », *Br J Cancer*, vol. 95, 2006, p. 1459-66.
46. National Advisory Committee on Immunization. « Statement on human papillomavirus vaccine », *Can Commun Dis Rep*, vol. 33, n° ACS-2, 2007, p. 24.
47. Garnett GP, Kim JJ, French K, Goldie SJ. « Modeling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes », *Vaccine*, vol. 24, n° Suppl. 3, 2006, p. 178-86.

Prise en charge des verrues génitales externes et de la néoplasie préinvasive du tractus génital inférieur

Michel Roy, MD, FRCSC, Québec (Québec)

Peter Bryson, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

INTRODUCTION

Il existe bon nombre de modalités pour la prise en charge des VGE. Aucune d'entre elles ne garantit une élimination à 100 % ou un taux de récurrence de 0 %. Le choix du traitement dépend du type de verrue (emplacement et nombre), des préférences de la patiente et de circonstances particulières (telles que l'enfance, la grossesse et l'immunosuppression). Avant d'entamer la prise en charge des VGE, le médecin devrait procéder à l'exploration rigoureuse du tractus génital inférieur en entier (y compris l'exécution d'un frottis de Pap), et ce, afin d'écartier la présence possible d'une lésion cervicale. Lorsque les verrues sont d'apparence atypique, la présence possible d'une NVI doit être écartée par biopsie ou excision. L'approche à utiliser pour la prise en charge de la maladie préinvasive affectant le tractus génital inférieur est brièvement couverte à la fin du présent chapitre. Le cancer invasif du col utérin est pris en charge par des sous-spécialistes et les tenants et aboutissants du traitement se situent au-delà de la portée de la présente directive clinique. La prise en charge des lésions causées par le VPH et le counseling devraient aller de pair. Le counseling fait l'objet d'un chapitre distinct.

Conseil clinique de la SOGC

Avant d'entamer la prise en charge des VGE, le médecin devrait procéder à l'exploration rigoureuse du tractus génital inférieur en entier (y compris l'exécution d'un frottis de Pap), et ce, afin d'écartier la présence possible d'une lésion cervicale.

APPROCHE ACTUELLE ENVERS LA PRISE EN CHARGE DES VGE

La régression spontanée des VGE survient chez environ de 10 % à 30 % des patientes^{1,2}. Cependant, puisque la régression peut s'étendre pendant une période allant jusqu'à six mois, toutes les patientes ayant reçu un diagnostic de VGE pourraient se voir offrir un traitement. La plupart des femmes choisissent de faire l'objet d'un traitement. Le type de traitement choisi (Tableau 6.1) dépend souvent de l'emplacement et de l'étendue des VGE, ainsi que de l'âge et du statut de la patiente en matière de grossesse^{3,4}. La patiente peut également choisir entre l'autoapplication d'un traitement et l'application d'un traitement par un fournisseur de soins. Les objectifs du traitement sont d'éliminer les lésions visibles et d'atténuer les conséquences psychologiques associées à la présence de VGE.

Traitement autoappliqué

La podophyllotoxine agit en tant qu'antimitotique, nuisant à la division cellulaire et endommageant les tissus au sein desquels les cellules se reproduisent. Elle est appliquée sous forme de solution à 0,5 % (Condyline [Canderm Pharma, St-Laurent, Québec] ou Wartec [Pharmascience, Montréal, Québec]) sur les verrues, et non sur la peau avoisinante, toutes les 12 heures, 3 jours par semaine, pendant jusqu'à 6 semaines. Elle est plus efficace et présente un taux moins élevé d'effets indésirables que la résine de podophylle (podophylline) à de 10 % à 25 % appliquée par un fournisseur de soins⁵. Lorsque l'on a recours à la solution à 0,5 %, les VGE disparaissent dans de 45 % à 88 % des cas, mais le taux de récurrence est élevé (60 %)⁶. La podophyllotoxine ne devrait pas faire l'objet d'une utilisation interne pour la prise en charge des verrues cervicales, urétrales, méatiques, vaginales ou anales. Elle ne doit pas non plus être utilisée en présence d'une grossesse,

Tableau 6.1 Modalités de traitement contre les VGE*

Modalité	Avantages	Désavantages
Application par la patiente		
Podophylotoxine (solution à 0,5 %)	Faible coût, faible toxicité	Pénétration variable, contre-indiquée pendant la grossesse, ulcération, difficile à appliquer avec précision
Imiquimod (crème à 5 %)	Plus facile à utiliser, efficace, faible taux de récurrence	Coût élevé, réaction différée
Application par un fournisseur de soins		
Acide trichloroacétique (à 85 %)	Faible coût, sûr pendant la grossesse, facile à utiliser, faible potentiel de réaction générale	Douleur, pénétration variable, ulcération
Cryothérapie	Sûre pendant la grossesse, facile à utiliser, aucune réaction générale	Douleur, ulcération
Vaporisation au laser	Efficace, précise, aucune réaction générale	Coût élevé, formation requise, douleur, délai de guérison prolongé
Interféron	Antiviral, antiprolifératif, immunostimulant	Coût élevé, efficacité contestable, douleur, réactions générales

*Le choix du traitement dépend du nombre de verrues, de leur emplacement et de leur apparence (si elles sont kératinisées ou non).

puisqu'elle s'accumule dans le fœtus⁷. Bien qu'elle s'avère tératogène et oncogène chez la souris, ni sa tératogénicité ni son oncogénicité n'ont été démontrées chez l'homme⁷. Son utilisation par inadvertance pendant la grossesse devrait être stoppée; de plus, son contenant devrait être entreposé à température ambiante dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, afin d'éviter l'ingestion accidentelle.

L'imiquimod est un immunomodulateur cellulaire qui agit en déclenchant la production de cytokines inflammatoires afin de supprimer l'infection au VPH, réduisant ainsi la charge de VPH au point d'application⁸. Il prend la forme d'une crème à 5 % (Aldara; 3M Pharmaceuticals, St. Paul, Minnesota), offerte en petits sachets à usage unique, pouvant être appliquée de façon topique aux lésions trois fois par semaine pendant jusqu'à 16 semaines. L'imiquimod s'avère utile pour les premiers épisodes, ainsi que dans les cas qui ne réagissent pas à d'autres traitements. Dans le cadre d'une étude, il a permis l'élimination intégrale des VGE chez 72 % des patientes; chez environ 81 % des patientes présentant des verrues persistantes, il a permis une réduction de la taille des verrues de l'ordre de 50 %. Dans le cadre d'une période de suivi de 12 semaines, seulement 13 % des femmes ayant obtenu une élimination intégrale ont connu une récurrence⁹. Les principaux effets indésirables de l'imiquimod sont un érythème local et une érosion au point d'application. Ces effets indésirables vont habituellement de légers à modérés et le traitement est généralement bien toléré. Bien que l'imiquimod ne se soit pas avéré nocif pour le fœtus dans le cadre d'études menées chez l'animal, son utilisation n'est pas indiquée pendant la grossesse. L'application d'imiquimod constitue le traitement privilégié lorsque la patiente présente de

multiples verrues couvrant une grande surface. En raison de son efficacité et du faible taux de récurrence qui lui est associé, l'imiquimod devrait faire l'objet d'un essai avant la mise en œuvre d'un traitement au laser à grande échelle, lequel nécessite une anesthésie locale ou générale⁹.

Conseil clinique de la SOGC

Bon nombre de patientes privilégient le traitement autoappliqué pour la prise en charge initiale des VGE. L'imiquimod est l'agent à application topique qui présente le plus faible risque de récurrence.

Traitement topique appliqué par un fournisseur de soins

La résine de podophylle (10 %–25 %) élimine les verrues en détruisant les tissus infectés par l'intermédiaire d'une action antiproliférative et destructrice sur le plan local³. Le recours à la résine est en déclin; on lui préfère d'autres agents topiques plus sûrs et plus efficaces¹⁰. L'utilisation de la résine a été associée à une toxicité générale; de plus, cet agent est contre-indiqué pendant la grossesse puisqu'il s'est avéré tant tératogène qu'oncogène chez la souris⁷. Les lignes directrices européennes pour la prise en charge des verrues anogénitales ont retiré la résine de podophylle de la liste des traitements contre les VGE^{11,12}.

L'acide trichloroacétique cause la destruction cellulaire par coagulation chimique des protéines cellulaires¹³. On l'applique directement sur les verrues. La peau avoisinante devrait être protégée au moyen d'une application de gelée

de pétrole. L'agent n'a pas besoin d'être rincé à la suite de l'application. Le traitement peut être répété toutes les semaines, pour une période allant de 4 à 6 semaines. Bien que l'acide trichloroacétique soit bien toléré, il peut engendrer des ampoules et des ulcérations. Son utilisation est sûre pendant la grossesse³.

Conseil clinique de la SOGC

Lorsque vous utilisez de l'acide trichloroacétique à 85 %, appliquez de la gelée de pétrole sur la peau avoisinante afin de réduire le risque de constater une érosion locale accrue.

Traitement ablatif mis en œuvre par un fournisseur de soins

Lorsque le traitement topique échoue, la présence possible d'une NVI doit être écartée par biopsie ou excision. C'est à ce moment qu'un traitement ablatif devrait être mis en œuvre. Les taux de réussite initiaux associés aux formes suivantes de traitement ablatif sont bons, de 70 % à 97 % des patientes signalant une élimination à la suite du traitement. Des taux de récurrence allant jusqu'à 50 % ont été signalés³. Parmi les effets indésirables, on peut trouver le saignement, la douleur, la démangeaison, l'enflure et la cicatrisation. À l'exception de la cryothérapie, toutes ces modalités nécessitent au moins une anesthésie locale.

La cryothérapie au moyen d'azote, de dioxyde de carbone ou d'oxyde nitreux liquide et de cryosondes permet la mise en œuvre, à un prix modéré, d'un traitement présentant un bon taux de réaction. Les dommages qu'elle occasionne se limitent habituellement à l'épiderme. La cryothérapie s'avère particulièrement utile en présence de VGE exophytiques.

L'excision chirurgicale des verrues au moyen d'un scalpel ou d'une anse électrochirurgicale peut être mise en œuvre en présence de verrues exophytiques de grandes dimensions ou lorsqu'un diagnostic histologique s'avère requis.

La destruction électrochirurgicale comprend les techniques d'électrofulguration et de dessiccation de la lésion.

L'électrocautérisation (c.-à-d. au moyen d'une sonde chauffée, par opposition à l'utilisation d'un courant électrique) cause des dommages accrus aux tissus et devrait être évitée.

Le traitement au laser CO₂ est particulièrement utile pour la prise en charge des VGE de grandes dimensions ou qui n'ont pas réagi aux autres traitements. Il nécessite l'utilisation d'instruments hautement spécialisés et dispendieux pouvant ne pas être à la portée de toutes les

cliniques. Une formation particulière quant à l'utilisation sûre et efficace de ces instruments est également requise; la mise en œuvre d'un traitement au laser par du personnel non expérimenté peut causer de graves dommages aux tissus et entraîner une cicatrisation et une perforation vaginale ou rectale¹⁴.

Autre traitement mis en œuvre par un fournisseur de soins

Par le passé, des interférons α et β ont été administrés par voie intralésionnelle, de façon topique et de façon générale en vue de l'élimination des lésions résistantes ou récurrentes n'ayant pas réagi à d'autres traitements. Des essais cliniques ont démontré que le traitement à l'interféron pouvait être efficace contre les VGE¹⁵. Les effets indésirables associés à l'administration directe de ce médicament rendent le traitement inacceptable aux yeux de la plupart des femmes; ainsi, on a rarement recours à l'interféron contre les VGE¹⁶.

Conseil clinique de la SOGC

Aux fins de la biopsie de la vulve, une fois l'anesthésie locale obtenue, agrippez la lésion entre le pouce et l'index de façon à créer un pli cutané et à permettre à l'instrument de biopsie de mieux « mordre » dans la lésion. Un instrument de biopsie de type *Keyes punch* peut également être utilisé.

Traitement des enfants

Comme nous en avons discuté en détail au Chapitre 2, le diagnostic de VGE chez des enfants de moins de 12 ans suscite souvent des préoccupations quant à la présence possible d'abus sexuels. L'orientation vers des services d'évaluation par un fournisseur de soins expérimenté ou vers les services de protection de l'enfance devrait être envisagée.

Bon nombre de verrues se résorbent spontanément chez les enfants; ainsi, la question de savoir si le traitement s'avère réellement indiqué doit faire l'objet d'une analyse rigoureuse. Bien que l'utilisation d'imiquimod ne soit pas approuvée chez les enfants, les données empiriques attestant de son innocuité, de son efficacité et de sa tolérabilité globale s'accumulent¹⁷. La podophylotoxine (solution à 0,5 %) constitue une option raisonnable et peut être appliquée par les parents ou les fournisseurs de soins de santé. Les posologies de ces deux agents sont semblables à celles qui sont offertes aux adultes. Cet agent peut donner lieu à des réactions locales. Il faut prendre soin d'entreposer ces agents hors de la portée des jeunes enfants. Lorsque le recours à un traitement destructeur ou caustique est

indiqué, celui-ci doit s'accompagner d'une certaine forme de sédation, d'analgésie ou d'anesthésie.

Conseil clinique de la SOGC

Chez tous les enfants présentant des VGE, la possibilité d'un abus sexuel doit être envisagée. L'évaluation par un spécialiste ou une consultation auprès des services de protection de l'enfance devraient également être envisagées.

Conseil clinique de la SOGC

Au cours de la grossesse, les VGE font souvent l'objet d'une prise en charge non interventionniste. Lorsque l'on choisit d'avoir recours à un traitement, l'application d'acide trichloroacétique et les traitements ablatifs sont sûrs.

Traitement au cours de la grossesse

Les VGE augmentent souvent de volume et prolifèrent pendant la grossesse, et se résorbent habituellement pendant la période post-partum. La mise en œuvre d'un traitement n'est souvent pas nécessaire et les lésions peuvent faire l'objet d'une prise en charge non interventionniste. Lorsque le fournisseur de soins et la patiente choisissent d'avoir recours à un traitement, l'objectif est de minimiser l'inconfort et le fardeau psychologique. Bien qu'une transmission verticale au cours du travail survienne dans 30 % des cas, l'infection persistante chez le nouveau-né est peu courante¹⁸. Le risque de papillomatose laryngée néonatale à la suite d'un accouchement vaginal se situe entre 1:400 et 1:1 000¹⁹. Rien n'indique que la prise en charge des VGE réduit le risque de transmission au nouveau-né ou de papillomatose laryngée néonatale²⁰. Le recours à la césarienne n'est pas recommandé aux fins de la prévention de la transmission verticale et est réservée aux cas présentant des VGE de grandes dimensions qui pourraient faire obstacle au travail ou entraîner une forte hémorragie²¹.

L'application topique d'acide trichloroacétique et les traitements ablatifs sont sûrs³. La résine de podophylle est contre-indiquée en présence d'une grossesse, en raison de la tératogénicité qu'elle a engendré chez la souris⁷.

Bien que la crème d'imiquimod ait été utilisée avec succès, sans effets indésirables, pendant la grossesse²², son utilisation à cette fin ne fait pas l'objet d'une autorisation. Dans le cadre d'études chez l'animal, aucun effet tératogène ou toxique sur le fœtus n'a été constaté²³. Parmi le nombre limité de cas signalés, aucun effet indésirable pour le fœtus n'a été constaté. Compte tenu du caractère limité des renseignements disponibles, l'imiquimod ne devrait être prescrit qu'avec précaution pendant la grossesse.

Traitement des personnes immunodéprimées

Les études les plus exhaustives sur l'infection au VPH et les VGE, en particulier, ont été menées auprès de personnes séropositives pour le VIH et, dans une bien moindre mesure, auprès de personnes présentant d'autres états d'immunosuppression. Les génotypes 6 et 11 du VPH sont cinq fois plus prévalents et les VGE sont trois fois plus courantes chez les femmes séropositives pour le VIH que chez les femmes séronégatives pour le VIH²⁴. Le rapport de cotes pour l'infection aux types 6 et 11 du VPH, par comparaison avec l'absence d'infection au VPH, chez les femmes infectées par le VIH se situe entre 4,9 et 8,8, chez celles dont la numération cellulaire CD4 est de 200/ μ l ou plus, et entre 5,3 et 12,8, chez celles dont la numération cellulaire CD4 est inférieure²⁵. L'incidence des VGE est de 5,01 par 100 personnes-années chez les femmes séropositives pour le VIH, par comparaison avec 1,31 chez les femmes séronégatives pour le VIH²⁵. Des verrues de grandes dimensions et souvent multiples sont constatées selon une fréquence accrue chez les personnes infectées par le VIH.

La correction de l'état immunodéprimé devrait, dans la mesure du possible, faire partie de la prise en charge. Généralement, l'antirétrovirothérapie abaisse l'incidence des VGE. Cependant, l'aggravation des VGE a été décrite comme une composante du syndrome de reconstitution immunitaire constaté peu après le début de l'antirétrovirothérapie^{25,26}. La mise en œuvre des schémas standard de traitement contre les VGE peut être tentée, mais la réaction est habituellement lente et la rechute est plus fréquente²⁷. La mise en œuvre d'une polythérapie comprenant une approche ablatif ou excisionnelle est souvent requise. L'approche devrait être personnalisée. L'imiquimod n'a permis que l'obtention de résultats discutables chez les personnes infectées par le VIH. Une analyse systématique menée en 2002 en est venue à la conclusion que l'imiquimod s'avérait inefficace chez les personnes séropositives pour le VIH²⁸. Cependant, des études plus récentes ont laissé entendre que les réactions au traitement, telles que mesurées par la clairance totale, la réaction partielle et la fréquence des effets indésirables, étaient semblables chez les personnes infectées par le VIH et les personnes non infectées.²⁹

Quand doit-on avoir recours aux services d'un spécialiste?

Les patientes présentant des lésions qui résistent au traitement initial ou qui sont ulcérées, qui saignent ou qui sont d'apparence atypique (tout comme les patientes enceintes présentant un grand nombre de verrues, les enfants et les patientes immunodéprimées) devraient être orientées vers les services d'un spécialiste des VGE.

Prise en charge des lésions dysplasiques du col utérin, du vagin et de la vulve

Le VPH est la principale cause de lésions dysplasiques de la vulve, du vagin et du col utérin. La prise en charge de ces lésions confirmées par cytologie et histologie se situe au-delà de la portée de la présente directive clinique. Les lecteurs sont priés de consulter les directives cliniques de la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* pour connaître les dernières recommandations à ce sujet³⁰.

L'orientation vers des services en colposcopie est indiquée dans les circonstances suivantes : ASCUS ou LIHG dans le cadre de frottis de Pap consécutifs, à au moins six mois d'intervalle; ASC-H; LIHG; AGC; ACIS; résultat positif à la suite d'un test visant le VPH entraînant des risques élevés; col d'apparence anormale, même si les résultats cytologiques sont normaux.

Au moment de la colposcopie, la prise en charge d'une LIBG confirmée par histologie demeure à la discrétion du colposcopiste et est fondée sur la prise en considération de la taille de la lésion et de l'âge. Les LIHG nécessitent une prise en charge par cryothérapie, technique d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP), ablation par laser ou, dans certaines circonstances, conisation cervicale.

RECOMMANDATIONS

1. La prise en charge des VGE devrait comprendre des services de counseling sur l'épidémiologie, la prévention de l'infection et le choix de modalités de traitement. IIIA
2. Une solution de podophyllotoxine à 0,5 % peut être utilisée dans le cadre d'un traitement autoadministré, mais ne doit pas être appliqué dans l'urètre, le vagin, le col utérin ou l'anus, ni pendant la grossesse. II-2B
3. En matière de prise en charge des VGE, l'application d'imiquimod est privilégiée dans les cas où un traitement au laser de grande envergure nécessitant une anesthésie générale serait autrement indiqué. II-2B
4. En matière de prise en charge des VGE, la vaporisation au laser ne devrait être utilisée que lorsque les traitements moins agressifs ont échoué. II-2B

5. En présence de VGE atypiques ou ne réagissant pas au traitement topique, la présence possible d'une NVI devrait être écartée par biopsie ou excision. II-2B
6. Chez les enfants, les VGE devraient être prises en charge par un professionnel expérimenté tant en ce qui concerne les VGE que les conséquences psychosociales associées au diagnostic. IIIA
7. Chez les patientes immunodéprimées, la prise en charge des VGE met en œuvre tant une correction de l'immunosuppression qu'une polythérapie (comprenant des approches ablatives et excisionnelles) anti-VGE. II-2B
8. Les patientes enceintes présentant un grand nombre de verrues, les patientes immunodéprimées et les patientes dont les lésions résistent au traitement devraient être orientées vers les services d'un spécialiste de la prise en charge des VGE. II-2B
9. L'acide trichloroacétique est un traitement de première intention contre les VGE qui peut être utilisé dans le vagin et, en toute sûreté, pendant la grossesse. II-2B

RÉFÉRENCES

1. Weck PK, Buddin DA, Whisnant JK. « Interferons in the treatment of genital human papillomavirus infections », *Am J Med*, vol. 85, 1988, p. 159–64.
2. Rudlinger R, Smith IW, Bunney MH, Hunter JA. « Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients », *Br J Dermatol*, vol. 115, 1986, p. 681–92.
3. Beutner KR, Ferenczy A. « Therapeutic approaches to genital warts », *Am J Med*, vol. 102, 1997, p. 28–37.
4. Kraus SJ, Stone KM. « Management of genital infection caused by human papillomavirus », *Rev Infect Dis*, vol. 12, n° Suppl. 6, 1990, p. S620–S32.
5. Kinghorn GR, McMillan A, Mulcahy F, Drake S, Lacey C, Bingham JS. « An open, comparative, study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females », *Int J STD AIDS*, vol. 4, 1993, p. 194–9.
6. Maw R. « Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts », *Int J STD AIDS*, vol. 15, 2004, p. 357–64.
7. von Krogh G, Longstaff E. « Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned », *Sex Transm Infect*, vol. 77, 2001, p. 409–12.
8. Stanley MA. « Mechanism of action of Imiquimod », *Papillomavirus Report*, vol. 10, 1999, p. 23–9.
9. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL et coll. « Self administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts », *Arch Dermatol*, vol. 134, 1998, p. 25–30.
10. Fox PA, Tung MY. « Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations », *Am J Clin Dermatol*, vol. 6, 2005, p. 365–81.
11. Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A; European Course on HPV Associated Pathology (EHPV); European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. « European guideline for the management of anogenital warts », *Int J STD AIDS*, vol. 12, n° Suppl. 3, 2001, p. 40–7.
12. Longstaff E, von Krogh G. « Condyloma eradication: self-therapy with 0.15-0.5% podophyllotoxin versus 20-25% podophyllin preparations — an integrated safety assessment », *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 33, 2001, p. 117–37.

13. Zhu WT, Blauvelt A, Goldstein BA, Leonardi C, Penneys NS. « Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen, trichloroacetic acid, and podophyllin », *J Am Acad Dermatol*, vol. 26, n° 5 pt 1, 1992, p. 710–4.
14. Duus BR, Philipsen T, Christensen JD, Lundvall F, Sondergaard J. « Refractory condylomata acuminata: a controlled clinical trial of carbon dioxide laser versus conventional surgical treatment », *Genitourin Med*, vol. 61, 1985, p. 59–61.
15. Syed TA, Khayyami M, Kriz D, Svanberg K, Kahlon RC, Ahmad SA et coll. « Management of genital warts in women with human leukocyte interferon-alpha vs. podophyllotoxin in cream: a placebo-controlled, double-blind, comparative study », *J Mol Med*, vol. 73, 1995, p. 255–8.
16. Friedman-Kien AE, Eron LJ, Conant M, Growdon W, Badiak H, Bradstreet PW et coll. « Natural interferon α for treatment of condylomata acuminata », *JAMA*, vol. 259, 1988, p. 533–8.
17. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. « Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children », *Pediatr Dermatol*, vol. 19, 2002, p. 263–6.
18. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. « Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections », *Obstet Gynecol*, vol. 93, 1999, p. 475–9.
19. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. « Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery », *Obstet Gynecol*, vol. 91, 1998, p. 92–6.
20. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. « Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis », *Obstet Gynecol*, vol. 101, 2003, p. 645–52.
21. Groupe de travail d'experts sur les lignes directrices canadiennes pour les ITS. « Infections génitales au virus du papillome humain (VPH) », dans : *Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement*, 2006 éd., Ottawa : Agence de la santé publique du Canada, 2006, p. 160-73. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/05sti2006e_e.pdf.
22. Einarson A, Costei A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. « The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series », *Reprod Toxicol*, vol. 21, 2006, p. 1–2.
23. Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzè JJ, Fambrini M, Marchionni M et coll. « Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence », *Cancer Lett*, vol. 196, 2003, p. 127–34.
24. Silverberg MJ, Ahdieh L, Muñoz A, Anastos K, Burk RD, Cu-Uvin S et coll. « The impact of HIV infection and immunodeficiency on human papillomavirus type 6 or 11 infection and on genital warts », *Sex Transm Dis*, vol. 29, 2002, p. 427–35.
25. Massad LS, Silverberg MJ, Springer G, Minkoff H, Hessel N, Palefsky JM et coll. « Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 190, 2004, p. 1241–8.
26. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. « Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort », *Clin Infect Dis*, vol. 42, 2006, p. 418–27.
27. De Panfilis G, Melzani G, Mori G, Ghidini A, Graifemberghi S. « Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls », *Sex Transm Dis*, vol. 29, 2002, p. 121–5.
28. Moore RA, Edwards JE, Hopwood J, Hicks D. « Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review », *BMC Infect Dis*, vol. 1, 2001, p. 3. Disponible à : www.biomedcentral.com/1471-2334/1/3. Consulté le 15 mai 2007.
29. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C et coll. « 5% imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy », *Int J STD AIDS*, vol. 15, 2004, p. 17–20.
30. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. « 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities », *JAMA*, vol. 287, 2002, p. 2120–9.

Analyse coûts-avantages de la vaccination anti-VPH

André Lalonde, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

INTRODUCTION

Compte tenu de l'arrivée sur le marché d'un vaccin quadrivalent contre le VPH (lequel est maintenant approuvé par Santé Canada), des études canadiennes ont procédé à une analyse coûts-avantages de la vaccination au moyen de cet agent. L'analyse de rentabilité fait partie intégrante du processus décisionnel associé à l'évaluation des nouvelles interventions, des nouveaux traitements et des nouveaux vaccins par les organismes de réglementation. À titre de mesure des issues en matière de santé qui combine la durée et la qualité de vie, l'année de vie ajustée par la qualité (AVAQ) est utilisée dans la plupart des évaluations économiques. À l'échelle internationale, il est bien établi qu'un coût d'environ 50 000\$ ou moins par année de vie épargnée constitue un indicateur de la rentabilité d'un programme. Les hypothèses émises dans le calcul de l'AVAQ sont d'une importance cruciale.

FARDEAU CLINIQUE DE L'INFECTION AU VPH

Malgré la disponibilité du dépistage régulier, le cancer du col utérin constitue le deuxième cancer en importance à affecter les Canadiennes dont l'âge se situe entre 20 et 44 ans¹. Chaque année au Canada, on dénombre environ 1 400 diagnostics de cancer du col utérin et près de 400 décès (Tableau 7,1)². Soixante-dix pour cent des cas de cancer du col utérin sont attribuables aux types 16 et 18 du VPH.

L'infection attribuable à des types de VPH entraînant des risques élevés est également associée à divers autres cancers. Chaque année au Canada, en moyenne, 436 Canadiennes reçoivent un nouveau diagnostic de cancer de la vulve ou du vagin et 128 femmes meurent de ces maladies³. La *BC Cancer Agency* a estimé que, en 2003 en Colombie-Britannique, 87 cas de cancer anogénital et 56 cas de cancer de la tête et du cou avaient été directement liés à l'infection au VPH (en plus des 151 cas de cancer du col utérin), et que 78 % d'entre eux avaient été liés aux types 16 et 18 du VPH⁴.

On estime également que l'infection au VPH est à l'origine de 177 000 cas de NCI 1 et de 52 000 cas de NCI 2/3 au

Canada chaque année, 26 % et 53 % (respectivement) desquels sont attribuables aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH⁵.

Les verrues génitales sont très courantes; elles affectent 1 Canadien sur 10 au cours de leur vie⁶. Le nombre annuel de cas chez les Canadiennes a été estimé à 36 000⁵ et l'on a signalé que la prévalence chez les Ontariennes bénéficiant d'un dépistage cervical cytologique était de 1,1 %⁷. Des données récentes provenant du Manitoba indiquent que la prévalence des verrues génitales chez les Canadiens pourrait être encore plus élevée que chez les Canadiennes : 190, par comparaison avec 142 cas par 100 000⁸.

FARDEAU PSYCHOSOCIAL DES MALADIES ASSOCIÉES AU VPH

Le VPH est une source considérable d'angoisse chez les femmes qui reçoivent des résultats anormaux à la suite d'un test de Pap ou un diagnostic de lésions précancéreuses, de cancer invasif ou de verrues génitales. L'obtention d'un frottis de Pap positif ou l'orientation vers des services de colposcopie peut susciter des inquiétudes de longue durée à propos du cancer, affecter l'humeur, nuire aux activités quotidiennes, troubler le sommeil et nuire à la vie sexuelle⁹. Ces effets semblent particulièrement prononcés chez les adolescentes et les jeunes adultes¹⁰. Le cancer du col utérin affecte vivement la qualité de vie au cours du traitement et par la suite¹¹. Il est fréquent pour les personnes qui présentent des verrues génitales de connaître des sentiments de honte, d'anxiété et de gêne, lesquels peuvent nuire aux activités sexuelles et exercer un effet négatif sur les relations avec les partenaires sexuels^{12,13}. La prise en charge des verrues génitales peut être troublante, embarrassante et douloureuse^{14,15}. Bon nombre de personnes connaissent également une récurrence^{15,16}.

FARDEAU ÉCONOMIQUE DES MALADIES ASSOCIÉES AU VPH

Le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des maladies cervicales et des verrues génitales associées au VPH chez les Canadiennes imposent un fardeau substantiel au système de santé, puisque l'on recense environ 38 000 diagnostics de

Tableau 7.1 Nombres approximatifs* de nouveaux cas et de décès, en ce qui concerne le cancer du col utérin, par province au Canada en 2002²

Province	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès
Terre-Neuve-et- Labrador	25	15
Île-du-Prince-Édouard	10	5
Nouvelle-Écosse	55	20
Nouveau-Brunswick	35	10
Québec	280	75
Ontario	510	150
Manitoba	45	15
Saskatchewan	45	15
Alberta	170	40
Colombie-Britannique	160	50
Total pour le Canada	1 350	390

* En raison de l'arrondissement de tous les nombres, les sommes pour les provinces ne correspondent pas aux totaux pour le Canada. Les estimations pour le Canada pourraient ne pas correspondre aux nombres réels; ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de les comparer avec les estimations déjà publiées.

NCI 1, 12 000 diagnostics de NCI 2/3 et 85 000 consultations motivées par la présence de verrues génitales chaque année (Tableau 7.2)⁵.

Le fardeau économique qui en résulte chaque année est estimé à près de 300 millions de dollars⁵. Ce fardeau est en grande partie (244,5 millions de dollars) utilisé pour financer les plus de 3,9 millions de tests de Pap qui génèrent des résultats négatifs ou faux positifs; le reste (53,7 millions de dollars) est utilisé pour la prise en charge des cas réels de maladie génitale ou cervicale. On estime que les types 6, 11, 16 et 18 du VPH sont à l'origine de 100 % des coûts associés aux verrues génitales (9,2 millions de dollars), de 36 % des coûts associés à la NCI 1 (coûts totaux : 15,7 millions de dollars), de 61 % des coûts associés à la NCI 2/3 (coûts totaux : 14,5 millions de dollars) et de 73 % des coûts associés au cancer du col utérin (coûts totaux : 13,6 millions de dollars) (Tableau 7.3).

De façon globale, 62 % (ou 33,3 millions de dollars) des coûts totaux associés à la prise en charge des cas réels de maladie génitale ou cervicale liée au VPH chez la femme sont attribuables aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH. Par comparaison, la *BC Cancer Agency* a signalé que, en 2005, les coûts associés aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH étaient de 37,4 millions de dollars, soit 75 % des coûts totaux directs pour la province⁴. En C.-B. seulement, les coûts annuels de la prise en charge des maladies attribuables à une infection aux types 16 et 18 s'élèvent à 28,6 millions de dollars, soit 57 % des coûts totaux; dans le cas des types 6 et 11, les coûts s'élèvent à 8,8 millions de dollars, soit 18 % des coûts totaux, puisque ces types sont à l'origine de 90 % des

verrues génitales, de 76 % des cas de PRR et de 33 % des papillomes naso-sinusiens. Ces estimations ne comprennent pas les coûts indirects pour les patientes et les familles, ni les coûts associés à la perte de productivité attribuable à l'absentéisme pour des raisons de diagnostic ou de traitement.

ANALYSES COÛTS-AVANTAGES DE LA VACCINATION ANTI-VPH

Compte tenu de la hausse des coûts associés aux vaccins, la tenue d'analyses de rentabilité s'avère requise pour justifier la mise en œuvre de nouveaux programmes, particulièrement en raison du fait que des dépenses récurrentes à long terme sont ainsi mises en jeu. Au Canada, la première analyse économique a été effectuée lorsque la vaccination des travailleurs de la santé devait être mise en œuvre en 1991. De nos jours, ce type de renseignements est exigé de façon systématique. Des analyses de rentabilité ont été menées pour, entre autres, la vaccination antipneumococcique, les programmes contre la varicelle et les stratégies d'immunisation pour la maîtrise des maladies méningococciques de sérogroupe C (Tableau 7.4)¹⁷⁻¹⁹. Bien que les effets budgétaires demeurent l'un des principaux critères utilisés par les décideurs, l'analyse de rentabilité détermine néanmoins la rentabilité marginale prévue en ce qui concerne les programmes.

Peu d'analyses coûts-avantages ont été signalées en ce qui concerne les vaccins quadrivalent et bivalent contre le VPH (Tableau 7.5). En plus des facteurs qui seraient inclus dans les analyses coûts-avantages de tout vaccin (tels que l'efficacité, la couverture et la durée de protection), les

Tableau 7.2 Estimation du fardeau annuel des maladies associées au VPH au Canada (= 16 millions de femmes)⁵

Variable	Médiane des simulations	Intervalle de crédibilité à 80 % (10 % et 90 % des simulations)
Issues de santé		
Verrues génitales*	36 000	(20 000; 60 000)
NCI 1	177 000	(95 000; 260 000)
NCI 2/3	52 000	(29 000; 101 000)
Cancer du col utérin	1 100	(450; 1600)
Décès attribuables au cancer du col utérin	450	(190; 680)
Ressources en soins de santé		
Consultations visant les verrues génitales*	85 000	(45 000; 140 000)
Tests de Pap négatifs	3 743 000	(3 693 000; 3 777 000)
Faux-positifs	161 000	(†; 554 000)
Diagnostic de NCI 1	38 000	(18 000; 74 000)
Diagnostic de NCI 2/3	12 000	(6 000; 22 000)
Coût (\$ par million)		
Tests de Pap négatifs	212,6	(133,5; 316,7)
Faux-positifs	31,9	(†; 178,8)
Traitement et diagnostic		
Verrues génitales	9,2	(7,0; 24,6)
NCI 1	15,7	(12,7; 48,8)
NCI 2/3	14,5	(10,5; 57,1)
Cancer du col utérin	13,6	(†; 64,9)
Total	298,2	(†; 560,2)

*Attribuables aux types 6 ou 11 du VPH.

†La valeur minimale de la distribution du paramètre constitue l'hypothèse de base.

Attribuable aux types 16 ou 18 du VPH seulement : NCI 1 = 36 000; diagnostic de NCI 1 = 13 000; coût total = 17 millions de dollars.

¶ Pourcentage de fardeau propre à la maladie attribuable aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH.

antécédents quant à l'infection au VPH, les taux de transmission et le dépistage du cancer du col utérin constituent d'importantes variables à envisager pour la mise sur pied d'un modèle aux fins de l'analyse coûts-avantages de la vaccination anti-VPH. Bon nombre de variables, telles que la durée de protection et la mesure dans laquelle la vaccination est utilisée au sein de la population, sont pour l'instant inconnues en ce qui concerne la vaccination anti-VPH. Le vaccin quadrivalent a été conçu pour assurer une protection contre les types 6, 11, 16 et 18 du VPH; le vaccin bivalent, quant à lui, offre une protection contre les types 16 et 18 (soit les types oncogènes seulement) du VPH.

Deux types de modèles d'évaluation de la vaccination anti-VPH sont couverts dans la littérature : les modèles Markov, lesquels évaluent l'histoire naturelle de l'infection au VPH, et les modèles dynamiques, lesquels évaluent la transmission du VPH et l'histoire naturelle de l'infection au VPH. Un troisième type de modèle, lequel incorpore les

résultats de la transmission dynamique dans le modèle Markov, est connu sous le nom de « modèle hybride ».

Des groupes de chercheurs se sont penchés sur des modèles permettant d'évaluer la rentabilité de la vaccination anti-HPV aux États-Unis²⁰⁻²². En ce qui concerne l'histoire naturelle, plusieurs facteurs ont été pris en considération : la cible de la vaccination anti-VPH, le pourcentage de dépistage du cancer du col utérin, l'âge au moment de la vaccination (lequel était, dans toutes les études, de 12 ans), la couverture de la vaccination (de 70 % à 100 %), l'efficacité de la vaccination (de 75 % à 90 %) et la durée de la protection (de 10 ans ou plus à une protection à vie, lorsque des rappels sont administrés).

Vaccination des femmes

Le coût estimé par AVAQ épargnée variait considérablement au sein des différentes analyses Markov de la vaccination anti-VPH aux États-Unis²⁰⁻²². De plus, tel

Tableau 7.3 Estimation du fardeau annuel des maladies associées aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH au Canada

Variable	Fardeau‡	% du fardeau attribuable aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH	
		Médiane des simulations	Intervalle de crédibilité à 80 % (10 % et 90 % des simulations)
Issues de santé			
Verrues génitales*	36 000	100 %	
NCI 1†	46 000	26 %	(19 %; 34 %)
NCI 2/3	28 000	53 %	(39 %; 63 %)
Cancer du col utérin	800	73 %	(61 %; 84 %)
Décès attribuables au cancer du col utérin	320	71 %	(58 %; 83 %)
Ressources en soins de santé			
Consultations visant les verrues génitales*	85 000	100 %	
Tests de Pap négatifs	0	0 %	
Faux-positifs	0	0 %	
Diagnostic de NCI 1#	17 000	44 %	(30 %; 56 %)
Diagnostic de NCI 2/3	7 510	61 %	(49 %; 69 %)
Coût (\$ par million)			
Tests de Pap négatifs	0,0	0 %	
Faux-positifs	0,0	0 %	
Traitement et diagnostic			
Verrues génitales	9,2	100 %	
NCI 1	5,7	36 %	(25 %; 44 %)
NCI 2/3	8,9	61 %	(49 %; 69 %)
Cancer du col utérin	9,9	73 %	(61 %; 84 %)
Total‡	33,3	11 %	(10 %; 24 %)

*Attribuables aux types 6 ou 11 du VPH.
†Attribuable aux types 16 ou 18 du VPH seulement : NCI 1 = 36 000; diagnostic de NCI 1 = 13 000; coût total = 17 millions de dollars.
‡La valeur minimale de la distribution du paramètre constitue l'hypothèse de base.

qu'en ont discuté Goldie et coll.²², lorsque l'efficacité de la vaccination variait entre 70 % et 100 %, la baisse du risque à vie de cancer du col utérin variait également, entre 46 % et 66 %, ce qui mène à un coût par AVAQ de 33 700 \$ (dans le cas d'une efficacité de 70 %) et de 20 600 \$ (dans le cas d'une efficacité de 100 %). Malgré ces variations, tous les modèles ont démontré que la vaccination anti-VPH entraînerait une baisse du nombre de cancers du col utérin associés au VPH. Ces modèles ont également prédit que, par comparaison avec les pratiques actuelles en matière de dépistage, la vaccination des filles avant l'âge de 12 ans semblait rentable²⁰⁻²⁶.

En raison du nombre important d'équations et de sources de données, l'analyse de sensibilité constitue un élément très

important de l'analyse de rentabilité. Cette dernière est très sensible aux caractéristiques du dépistage du cancer du col utérin (telles que la fréquence et l'âge de la patiente au début des activités de dépistage) et à la période d'efficacité du vaccin; par contre, elle est moins sensible aux paramètres de l'histoire naturelle et aux caractéristiques du test de dépistage. La plupart des études menées jusqu'à présent ont été financées par les deux sociétés pharmaceutiques qui assurent ou assureront la mise en marché du vaccin anti-VPH : Glaxo Smith Kline (GSK) et Merck. Le modèle de GSK a généré un coût par AVAQ de 32 028 \$, lorsque le vaccin anti-VPH offrait une protection seulement contre les types 16 et 18 du VPH, et de 16 847 \$, lorsque le vaccin

Tableau 7.4 Rentabilité d'autres interventions ayant fait appel à un vaccin au Canada

Rapport	Vaccin	Hypothèse de base - scénario de référence	Coût du vaccin par unité (nombre de doses)	Analyse de rentabilité
De Wals et coll., 2003 ¹⁷	Vaccin antipneumococcique conjugué sept-valent	Couverture à 80 %; 4 doses injectées entre 2 et 6 mois	58 \$ (4)	Coût par AVAQ épargnée : 116 000 \$ (taux actualisé : 3 %); coût net pour la société.
Brisson et coll., 2002 ¹⁸	Vaccin contre la varicelle	Couverture à 90 %; 1 dose injectée à 12 mois	60 \$ (1)	Coût par année-vie épargnée : 44 503 \$ (taux actualisé : 3 %)*; perspective du payeur en ce qui concerne les frais de santé.
DeWals et coll., 2004 ¹⁹	Vaccin antiméningococcique séro groupe C	Couverture à 90 %; 1 dose injectée à 12 mois	\$50† (1)	Coût par AVAQ épargnée : 42 000 \$ (taux actualisé : 3 %); coût social en fonction de la probabilité de différents scénarios épidémiologiques.

*En présumant l'absence de zona ou de varicelle chez les vaccinés.

†En présumant une administration concomitante avec celle d'autres vaccins; donc, sans frais additionnels.

offrait une protection croisée contre d'autres types oncologiques²⁴.

En incluant la dynamique de la transmission, Taira et coll. ont constaté que la vaccination des femmes seulement générerait un coût par AVAQ épargnée de 14 583 \$²³. Ils ont estimé que le risque à vie de cancer du col utérin chez les filles vaccinées serait réduit de 62 % et que le nombre de cas à vie de cancer du col utérin associé aux types 16 et 18 du VPH serait réduit de 95 % au sein du groupe vacciné. Ils ont également fait appel à une hypothèse en population générale, laquelle consistait en la division, en groupes, de la population en fonction de l'âge et de l'activité sexuelle. Les estimations de l'hypothèse de base quant au coût par AVAQ en présence d'une vaccination des femmes seulement s'évaluaient de 0 \$ à 14 583 \$^{23,25}.

Vaccination contre les types de VPH n'entraînant que de faibles risques

De récentes études menées aux États-Unis et ayant utilisé un modèle Markov ont obtenu des coûts par AVAQ épargnée se situant entre 44 889 \$ et 12 700 \$²⁰⁻²², tandis que d'autres modèles ont permis l'obtention de coûts allant de moins que zéro à 16 847 \$, lorsque l'on englobait les avantages contre les types 6 et 11 du VPH^{24,25}. Selon le modèle de Merck, un coût par AVAQ inférieur à zéro représente la réalisation d'économies, en raison de l'intégration des avantages de la protection contre les types 6 et 11 du VPH²³. Les estimations quant au « meilleur des cas » varieraient également de façon substantielle si les paramètres et les hypothèses étaient modifiés.

Vaccination des hommes

Un modèle dynamique de Merck a démontré que, en Grande-Bretagne, la vaccination des garçons et des filles au moyen d'un vaccin quadrivalent avant l'âge de 12 ans, le tout s'accompagnant d'une vaccination de rappel pour tous à l'âge de 24 ans, constituait la stratégie la plus efficace (coût inférieur à 30 000 \$ par AVAQ épargnée)²⁷. Aux États-Unis, la même stratégie s'est également avérée être la plus efficace, générant un coût de 20 176 \$ par AVAQ épargnée par comparaison avec la pratique actuelle²⁵.

Limites des études

Aucune des études ne s'est penchée sur certains des effets possibles de la vaccination anti-VPH, tels que la baisse du coefficient de prévision d'un test positif associé au test de Pap, les effets indésirables et les questions comportementales. Aucune d'elles ne s'est également penchée sur d'autres cancers associés au VPH, les coûts indirects et les pertes de productivité liées au diagnostic ou au traitement. Puisque les résultats pourraient être affectés par de légères modifications en ce qui concerne un grand nombre de variables, la tenue d'une analyse de la sensibilité plus exhaustive pourrait s'avérer requise. Que se passerait-il si les femmes n'étant pas dépistées étaient celles qui n'ont pas été vaccinées? Voilà un autre des aspects n'ayant pas fait l'objet d'études.

Les analyses publiées jusqu'à présent ont été, dans la plupart des cas, effectuées par des économistes bénéficiant d'un financement de la part des fabricants de vaccin. Ainsi, les organismes gouvernementaux se doivent de procéder de toute urgence à l'examen de ces données, afin de confirmer

ou de modifier les hypothèses qui sous-tendent ces résultats.

Prédictions propres au Canada

Les coûts associés au vaccin recombinant quadrivalent est de 134,95 \$ la dose, soit 404,85 \$ pour le schéma complet de vaccination (trois doses). Les frais administratifs marginaux associés à l'offre du programme de vaccination seraient minimales dans les provinces comptant des programmes scolaires de vaccination contre l'hépatite B. La perspective canadienne formulée par Brisson et coll. a prédit qu'un vaccin offrant une immunité à vie et étant efficace à 100 % contre l'infection aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH permettrait de prévenir 9 600 cas de verrues génitales, 3 900 cas de NCI 1, 1 800 cas de NCI 2/3, 140 cas de cancer du col utérin et 50 décès attribuables au cancer du col utérin au cours de la vie de 100 000 Canadiennes vaccinées à l'âge de 12 ans²⁸. Selon ce modèle, huit Canadiennes devraient être vaccinées pour éviter 1 cas de verrues génitales; 14, pour éviter 1 cas de NCI 1; 31, pour éviter 1 cas de NCI 2/3; 276, pour éviter 1 cas de cancer du col utérin; et 639, pour éviter 1 décès attribuable au cancer du col utérin. La *BC Cancer Agency* a estimé que si 80 % des hommes et des femmes bénéficiaient d'un vaccin, près de 12 cas de PRR pourraient être évités sur 25 ans, en Colombie-Britannique seulement, et que la prévention des verrues génitales et du cancer du col utérin représenteraient 22 % et 74 % du coût actualisé total par AVAQ épargnée au moyen de la vaccination⁴.

À la suite de l'intégration des renseignements économiques, le modèle canadien a prédit qu'un programme de vaccination faisant appel à un vaccin quadrivalent et ciblant les filles de 12 ans entraînerait une baisse substantielle des coûts associés au diagnostic et à la prise en charge des verrues anogénitales, de la dysplasie cervicale et du cancer du col utérin²⁶. Les coûts actualisés que l'on projette pouvoir éviter par 100 000 Canadiennes vaccinées s'élèveraient à un total de 7,7 millions de dollars (2,4 millions en ce qui a trait aux verrues anogénitales, 1,3 million en ce qui a trait à la NCI 1, 2,2 millions en ce qui a trait à la NCI 2/3 et 1,8 million en ce qui a trait au cancer du col utérin). Une importante proportion des coûts totaux évités serait attribuable à une baisse de l'incidence de la NCI 1 et des verrues génitales, laquelle serait liée à la composante « types 6 et 11 du VPH » du vaccin quadrivalent.

Selon Brisson et coll., l'ajout d'un programme de vaccination aux pratiques canadiennes actuelles en matière de dépistage permettrait d'épargner 1 390 années-vie, ou 2 100 AVAQ par 100 000 filles vaccinées, à un coût de 32,3 millions de dollars, soit 15 000 \$ par AVAQ épargnée²⁶. Cela se compare favorablement à d'autres interventions bénéficiant d'un financement public, telles que la

vaccination au moyen du vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent (116 000 \$ par AVAQ épargnée)¹⁷ et l'utilisation du létrozole (un inhibiteur de l'aromatase novateur utilisé dans le cadre du traitement d'appoint prolongé des femmes qui présentent un cancer du sein précoce [34 058 \$ par AVAQ épargnée])²⁹. La rentabilité du vaccin anti-VPH quadrivalent demeure essentiellement la même lorsque l'efficacité est réduite à 90 % ou lorsque le taux d'actualisation, les coûts des intrants ou le nombre d'AVAQ épargnées par issue varient. Certaines simulations ne génèrent des coûts marginaux supérieurs à 50 000 \$ par AVAQ épargnée que lorsque le vaccin perd son efficacité après 30 ans, que la vaccination est reportée jusqu'à l'âge de 30 ans ou que le vaccin exclut les types 6 et 11 du VPH.

CONCLUSION

De façon globale, la vaccination contre les types 16 et 18 (entraînant des risques élevés) et les types 6 et 11 (n'entraînant que de faibles risques) du VPH s'avère rentable dans une vaste gamme de modèles et selon une vaste gamme d'hypothèses. La vaccination contre le VPH peut offrir des avantages substantiels pour la santé, ce qui n'est toutefois pas sans coûts (près de 24 000 \$ par AVAQ épargnée, selon le modèle Markov américain prévoyant la vaccination des filles de 12 ans contre les types 16 et 18 du VPH en vue d'une protection à vie)²². Cependant, le coût estimé par AVAQ épargnée, en présence d'une vaccination ne visant que les femmes, est plus favorable lorsque la prévention des verrues génitales est incluse en offrant également une vaccination contre les types 6 et 11 du VPH (environ 15 000 \$, selon le modèle canadien prévoyant une efficacité du vaccin de 100 % et le début de la vaccination à l'âge de 12 ans)²⁶. Selon les données publiées disponibles (dont celles qui sont issues du seul rapport publié à ce jour par un organisme gouvernemental⁴), les coûts les plus considérables que la vaccination contre le VPH permettrait d'éviter sont ceux qui sont associés aux pathologies précancéreuses affectant le col utérin et aux maladies non malignes. Jusqu'à 55 % de tous les coûts évités par année seraient associés à l'atypie et aux cancers du col utérin. Un autre 36 % des coûts évités seraient associés aux verrues génitales et à la PRR.

RECOMMANDATIONS

1. Les organismes gouvernementaux devraient préconiser le recours à un financement public aux fins de l'évaluation des analyses coûts-avantages signalées jusqu'à présent, en ce qui concerne les vaccins anti-VPH. IIIA

Tableau 7.5 Comparaison d'analyses de la rentabilité de la vaccination contre le VPH

Variable	Sanders et coll. ²⁰ (2003)	Kulasingam et coll. ²¹ (2003)	Goldie et coll. ²² (2004)	Taira et coll. ²³ (2004)	GSK ²⁴ (CDC, 2006)	Dasbach et coll. ²⁵ (CDC, 2006)
Modèle	Markov, statique É.-U.	Markov, statique É.-U.	Markov, statique É.-U.	Hybride*, É.-U.	Markov, statique É.-U.	Dynamique, É.-U.
Types de VPH ciblés	Risques élevés	70 % des types entraînant des risques élevés	16, 18	16, 18	a) 16, 18 b) 16, 18† c) 6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18
Couverture	70 %	100 %	100 %	70 %	90 %	70 %
Âge	12 ans	12 ans	12 ans	12 ans	12 ans	Avant 12 ans
Efficacité	75 %	90 %	90 %	90 %	Types ciblés par le vaccin, 95 %. Autres types oncogènes, 30 %	6, 11 : 90 % 16, 18 : 100 %
Durée du vaccin	10 ans + 10 ans avec rappel	10 ans	Vie	10 ans + 10 ans avec rappel	Vie	Vie
Coût	300 \$ par série + 100 \$ pour le rappel	200 \$ par série	377 \$ par série	300 \$ par série + 100 \$ pour le rappel	100 \$ par dose + frais admin.	300 \$ par série
Stratégie	Filles de 12 ans : 3 doses + rappel après 10 ans. Dépistage du cancer : 71 % tous les 2 ans.	Filles de 12 ans. Dépistage du cancer : Dépistage biennal reporté jusqu'à l'âge de 24 ans.	Filles de 12 ans. Dépistage du cancer : 67 % 1 an, 28 % 1 an, 5 % non dépistée.	Filles de 12 ans. Dépistage du cancer : 71 % tous les 2 ans.	Filles de 12 ans	a) Filles de 12 ans b) F + H de 12 ans plus rattrapage des F de 12 à 24 ans. Dépistage du cancer : de 0,6 % à 60,4 % par année.
Baisse du risque‡ (hypothèse de base)	20 %	–	58 %	62 %	–	75 %
Coût par AVAQ épargnée	Protection de 10 ans, 22 800 \$ (hypothèse de base) Protection à vie, 12 700 \$	44 889 \$\$	Efficacité du vaccin : 70 %, 33 700 \$ 90 %, 24 300 \$ (hypothèse de base) 100 %, 20 600 \$	14 583 \$ (hypothèse de base)	a) 32 028 \$ (hypothèse de base) b) 16 847 \$¶ c) 21 443 \$	a) Économie b) 20 176 \$

*Les résultats issus du modèle de transmission dynamique ont été incorporés dans le modèle Markov.

†Plus une certaine protection contre d'autres types oncogènes (résultats préliminaires; sous enquête).

‡Baisse du risque à vie de cancer du col utérin pour la vaccination, par comparaison avec les pratiques de dépistage actuelles.

§Par année-vie épargnée au moyen de la vaccination, par comparaison avec le dépistage sans vaccination.

¶Présume la présence d'une protection croisée

2. Des analyses supplémentaires de la sensibilité devraient être effectuées de toute urgence, en ce qui concerne les vaccins anti-VPH, et s'accompagner de l'examen de la rentabilité de la vaccination des hommes dans le cadre de stratégies de rechange (p. ex. selon divers âges au moment de la vaccination et en présence d'une vaccination de rappel). IIIA

3. La vaccination contre les types 16 et 18 du VPH (lesquels entraînent des risques élevés) est recommandée pour les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans, et ce, aux fins de la prévention du cancer du col utérin. IA

4. La vaccination contre les types 6 et 11 du VPH (lesquels entraînent de faibles risques) est recommandée pour les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans, et ce, aux fins de la prévention des verrues génitales externes. IA

RÉFÉRENCES

- Marett LD, Froid J, Nishri D, Ugnat AM. « Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project », *Chronic Dis Can*, vol. 23, n° 2, 2002, p. 58–64.
- Société canadienne du cancer, Institut national du cancer du Canada, Statistique Canada, Registres provinciaux/territoriaux sur le cancer, Agence de la santé publique du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2006. Disponible à : www.cancer.ca. Consulté le 8 juin 2007.
- Statistique Canada. Tableau CANSIM 102-0522. Décès, selon la cause, Chapitre II : Tumeurs (C00 à D48), le groupe d'âge et le sexe, Canada, données annuelles, 2000-2003. <http://www.statcan.ca/english/freepub/84-208-XIE/2002/tables.htm>. Consulté le 8 juin 2007.
- BC Cancer Agency. *A Population Based HPV Immunization Program in British Columbia, Cancer Prevention Program, 2006*. Disponible à : <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/3559E2B1-7D72-4D57-952E-E1CDD1E9F6E0/14494/HPVImmunizationReportJanuary172007.pdf>. Consulté le 8 juin 2007.
- Brisson M, Van De Velde, Boily MC, De Wals P. *The health and economic burden of HPV infection, genital warts, cervical dysplasia and cervical cancer in Canada*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- Akom S, Venne S. *L'infection au virus du papillome humain (VPH)*. Québec : Institut national de santé publique, nov. 2002. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/374-HumanPapillomavirusInfection.pdf>. Consulté le 8 juin 2007.
- Sellers JW, Mahony JB, Kaczorowski J, Lytwyn A, Bangura H, Chong S et coll. « Survey of HPV in Ontario Women Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada », *CMAJ*, vol. 163, 2000, p. 503–8.
- Kliwer EV, Demers AA, Elliott L, Brisson M. *Twenty year trends (1985-2004) in the incidence and prevalence of anogenital warts in Manitoba, Canada: preliminary results*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- Rogstad KE. « The psychosocial impact of abnormal cytology and colposcopy », *BJOG*, vol. 109, 2002, p. 4368.
- Idestrom M, Milsom I, Andersson-Ellstrom A. « Women's experience of coping with a positive Pap smear: a register-based study of women with two consecutive Pap smears reported as CIN 1 », *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 82, 2003, p. 756–61.
- Wenzel L, De Alba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU et coll. « Quality of life in long-term cervical cancer survivors », *Gynecol Oncol*, vol. 97, 2005, p. 310–7.
- Maw RD, Reitano M, Roy M. « An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle », *Int J STD AIDS*, vol. 9, 1998, p. 571–8.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. « The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States », *Clin Infect Dis*, vol. 36, 2003, p. 1397–403.
- Clarke P, Ebel C, Catotti D, Stewart S. « The psychosocial impact of human papillomavirus infection: implications for health care providers », *Int J STD AIDS*, vol. 7, 1996, p. 197–200.
- Von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. « European guideline for the management of anogenital warts », *Int J STD AIDS*, vol. 12, n° Suppl. 3, 2001, p. 40–7.
- Stanley M. « Chapter 17: Genital human papillomavirus infections —current and prospective therapies », *J Natl Cancer Inst Monogr*, n° 31, 2003, p. 117–24.
- De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Framarin A. « Benefits and cost of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada », *Vaccine*, vol. 21, 2003, p. 3257–64.
- Brisson M, Edmunds WJ. « The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada », *Vaccine*, vol. 20, 2002, p. 1113–25.
- De Wals P, Nguyen VH, Erickson LJ, Guay M, Drapeau J, St-Laurent J. « Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease », *Vaccine*, vol. 22, 2004, p. 1233–40.
- Sanders G, Taira A. « Cost effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus », *Emerg Infect Dis*, vol. 9, 2003, p. 37–48.
- Kulasingam SL, Myers ER. « Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs », *JAMA*, vol. 290, 2003, p. 781–9.
- Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et coll. « Projected clinical benefits and cost effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine », *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, 2004, p. 604–15.
- Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. « Evaluating human papillomavirus vaccination programs », *Emerg Infect Dis*, vol. 10, 2004, p. 1915–23.
- Chesson HW. *Cost effectiveness models of HPV vaccines*. Présenté dans le cadre de la 2006 National STD Prevention Conference, Jacksonville, Floride, 8–11 mai 2006. Présentation enregistrée et documentation disponible à : <http://cdc.confex.com/cdc/std2006/techprogram/P11001.HTM>. Consulté le 8 juin 2007.
- Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. *Immunization with a quadrivalent HPV vaccine: a cost effectiveness analysis of alternative vaccination strategies in the United States*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- Brisson M, Van De Velde, Boily MC, De Wals P. *The potential cost-effectiveness of a prophylactic HPV6/11/16/18 vaccine*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- Insinga RP, Elbasha EH, Dasbach EJ. *A preliminary assessment of the cost-effectiveness of a quadrivalent HPV vaccine in the United Kingdom using a multi-type transmission dynamic model*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- Brisson M, Van De Velde, Boily MC, De Wals P. *Estimating the number need to vaccinate to prevent HPV related disease and mortality*. Présenté dans le cadre de la 23^e International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 1–7 sept. 2006; Prague, République tchèque.
- El Ouagari KE, Karnon J, Delea T, Talbot W, Brandman J. « Cost-effectiveness of letrozole in the extended adjuvant treatment of women with early breast cancer », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 101, 2007, p. 37–49.

Vaccins

Michael Shier, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

Peter Bryson, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

INTRODUCTION

Des essais se sont penchés sur les vaccins prophylactiques conçus pour prévenir les maladies associées au VPH; d'autres essais sont en cours. Certains chercheurs travaillent à la conception de vaccins thérapeutiques en vue de tenter de traiter les personnes déjà infectées par le VPH.

Vaccination prophylactique

La vaccination prophylactique fait appel à des vaccins formulés à partir de pseudo-particules virales (VLP), lesquelles ne contiennent aucun ADN viral. Le vaccin anti-VPH quadrivalent Gardasil renferme la protéine capsidique L1 de quatre types de VPH : 6, 11, 16 et 18¹. Le produit protéinique s'autoassemble en une VLP non infectieuse, dont la forme et la taille sont identiques à celle du virus naturel.

Il a été démontré que la vaccination anti-VPH s'avérait hautement immunogène et très efficace en matière de prévention de l'infection au VPH persistante chez les femmes n'ayant pas déjà été infectées par les types de VPH utilisés dans le vaccin². Lorsqu'il est injecté par voie intramusculaire, le vaccin déclenche une immunité sans causer une réelle infection³. Des essais cliniques portant sur des vaccins monovalents, bivalents⁴ et quadrivalents⁵ ont constaté, chez des personnes jeunes et en santé n'ayant pas encore pris part à des activités sexuelles, une protection supérieure à 90 % contre l'infection au VPH persistante² et la dysplasie cervicale connexe attribuable aux sous-types du vaccin. Les essais ont également constaté une efficacité supérieure à 90 % en matière de prévention de l'infection au VPH incidente⁶. La réaction immunitaire s'est avérée excellente chez les personnes vaccinées et de beaucoup supérieure à celle qui est induite par l'infection naturelle⁶⁻⁸. À la fin du suivi, les titres d'anticorps attribuables au vaccin étaient de 17 et de 14 fois supérieurs aux titres attribuables à l'infection naturelle en ce qui concerne les types 16 et 18 du VPH, respectivement⁹.

Dans le cadre des essais portant sur le vaccin bivalent (vaccination contre les types 16 et 18 du VPH), on a également

constaté une certaine protection contre l'infection incidente aux types 45 et 31 du VPH, ce qui indique une certaine protection croisée contre les types oncogènes du VPH qui sont apparentés sur le plan phylogénétique⁹. À l'heure actuelle, rien n'indique l'existence d'une protection croisée contre les maladies provoquées par les types 45 et 31 du VPH (p. ex. NCI 2/3)¹⁰.

Le vaccin quadrivalent offre une protection contre les deux principaux types oncogènes du VPH, ainsi que contre les deux principaux types du VPH à l'origine des verrues génitales. Cinq ans à la suite du début de l'étude, on a constaté une protection à 96 % contre l'infection au VPH persistante; de plus, aucun cas de NCI associée aux types 16 ou 18 du VPH ou de verrues génitales associées aux types 6 ou 11 du VPH n'a été constaté. Après 36 mois, 94 % des participantes demeuraient séropositives pour le type 6 du VPH; 96 %, pour le type 11; et 100 %, pour le type 16. Cependant, seulement 76 % des participantes demeuraient séropositives pour le type 18^{5,7}. La portée des taux d'anticorps et de la séropositivité est inconnue pour l'instant.

FOIRE AUX QUESTIONS

Quel vaccin est disponible?

À l'heure actuelle, un vaccin prophylactique est disponible en Amérique du Nord : Gardasil (Merck Frosst).

Contre quoi ce vaccin protège-t-il?

Gardasil offre une protection contre les deux types oncogènes du VPH les plus courants (16 et 18), lesquels sont à l'origine d'environ 70 % des cas de cancer du col utérin, et contre deux types courants de VPH entraînant de faibles risques (6 et 11), lesquels sont à l'origine d'environ 90 % des cas de verrues anogénitales^{1,3,10}. Une protection croisée contre les types du VPH qui sont apparentés sur le plan phylogénétique fait l'objet de recherches. Rien n'indique que ce vaccin exercera un effet sur une infection existante.

Pour qui ce vaccin a-t-il été approuvé?

Santé Canada (qui a approuvé la vaccin le 10 juillet 2006¹¹) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)¹⁰ ont recommandé le vaccin pour les filles et les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans. Les recommandations du CCNI sont intégrées aux réponses apparaissant ci-dessous.

Puisque les essais cliniques ont été menés auprès de femmes dont l'âge se situait entre 16 et 26 ans, pourquoi la vaccination est-elle recommandée pour les filles et les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans?

Idéalement, le vaccin devrait être administré avant le début des activités sexuelles, soit avant l'exposition potentielle au VPH. La vaccination des jeunes filles est importante, puisque 20 % des filles de 9^e année et 46 % des filles de 11^e année ont eu des relations sexuelles^{10,12,13}. La vaccination avant le début des activités sexuelles assurerait une efficacité maximale contre tous les sous-types de VPH couverts par le vaccin. De plus, des données sur l'immunogénicité (issues d'études de transition) sont disponibles en ce qui concerne les filles de 9 à 15 ans^{1,2,7,9}. L'immunogénicité semblable que l'on constate chez les filles de 9 à 15 ans et chez les femmes de 16 à 26 ans est utilisée pour déduire l'efficacité au sein du groupe des filles plus jeunes (pour lesquelles des données sur l'efficacité ne sont pas disponibles).

Pourquoi la vaccination n'est-elle approuvée que pour les filles et les femmes de 9 à 26 ans?

Le CCNI ne recommande la vaccination que pour les filles et les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans¹⁰. La vaccination n'est pas recommandée pour les filles de moins de 9 ans. Des études sont en cours en ce qui concerne les femmes de plus de 26 ans. Jusqu'à ce que des résultats soient disponibles, l'utilisation du vaccin chez ces dernières, bien que non approuvée, peut être envisagée dans certains cas¹⁰.

Les garçons et les hommes peuvent-ils être vaccinés?

L'utilisation du vaccin a été approuvée pour les hommes en Australie, au Mexique et au sein de l'Union européenne, mais non au Canada. Des études visant à déterminer si le vaccin permet de prévenir l'infection au VPH et les maladies qui en découlent chez les hommes sont en cours. Santé Canada pourrait envisager d'autoriser l'utilisation du vaccin chez les hommes, si les résultats de ces études indiquent qu'il est sûr et efficace chez ces derniers.

Les femmes actives sexuellement devraient-elles être vaccinées?

Le vaccin ne sera pas aussi efficace chez les femmes ayant déjà été exposées au VPH avant la vaccination^{1,2,8}. Cependant, puisque la plupart des femmes n'auront pas déjà été exposées à au moins un des types de VPH que contient le vaccin, il est possible que la vaccination leur confère tout de même certains avantages^{10,14}.

Les femmes qui présentent des antécédents d'infection au VPH devraient-elles être vaccinées?

Les verrues génitales, l'obtention de résultats anormaux à la suite d'une cytologie cervicale et une NCI dont la présence a été attestée ne constituent pas des contre-indications à la vaccination^{2,15}. Comme nous l'avons déjà mentionné, le vaccin ne sera pas aussi efficace chez les femmes ayant déjà été exposées au VPH avant la vaccination. Néanmoins, il est possible que la vaccination confère certains avantages à ces femmes, puisqu'il est peu probable qu'elles aient été infectées par les quatre types de virus couverts par le vaccin^{10,14}. Les praticiens se doivent de souligner que les avantages du vaccin peuvent s'avérer limités dans de tels cas et que le dépistage du cancer du col utérin doit se poursuivre conformément aux lignes directrices provinciales¹⁴.

Le dépistage du VPH contribue-t-il à identifier les personnes devant être vaccinées?

Ni le dépistage des anticorps du VPH ni le dépistage de l'ADN des types de VPH entraînant des risques faibles ou élevés ne s'avèrent utiles sur le plan clinique, en ce qui a trait à la détermination de la nécessité d'avoir recours au vaccin¹⁰. Le dépistage sérologique n'est ni sensible ni fiable dans les contextes autres que celui des protocoles de recherche. Lorsque des résultats positifs sont obtenus, le dépistage de l'ADN du VPH ne permet d'identifier que la présence actuelle d'une infection (laquelle met peut-être en jeu des types autres que ceux que contient le vaccin) et ne permet probablement d'identifier qu'un ou deux des quatre types que renferme le vaccin¹⁰. L'obtention de résultats négatifs ne permet pas d'écarter la possibilité d'une infection précédente.

Le vaccin peut-il être utilisé pour la prise en charge d'une infection au VPH?

La vaccination ne constitue pas un traitement contre l'infection au VPH ou les maladies qui lui sont associées¹⁰.

Les femmes enceintes devraient-elles se faire vacciner?

La présence possible d'une grossesse devrait être écartée avant le début de la série de vaccination. Bien que la vaccination contre le VPH ne soit pas recommandée en présence d'une grossesse connue, les données obtenues à ce jour sur

son innocuité sont rassurantes^{1,10}. Lorsqu'une femme découvre qu'elle est enceinte après le début de la série de trois vaccins, elle devrait reporter la fin de celle-ci jusqu'à ce que la grossesse ait pris fin. De façon globale, les proportions de grossesses ayant connu une issue indésirable étaient comparables chez les femmes auxquelles l'on avait administré le vaccin Gardasil et chez celles auxquelles l'on avait administré un placebo¹. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée au cours de la série de vaccination, la situation devrait être signalée au registre des grossesses du fabricant (800-567-2594); cependant, aucune intervention ne s'avère alors requise¹⁰.

Les femmes qui allaitent devraient-elles se faire vacciner?

Puisqu'il ne contient pas de virus actif, le vaccin semble être sûr pour les femmes qui allaitent. Nous ne savons toujours pas si les antigènes ou les anticorps générés par le vaccin sont excrétés dans le lait humain^{1,10}.

Les femmes immunocompromises sur le plan clinique devraient-elles se faire vacciner?

Les femmes qui présentent une infection au VIH, les femmes qui ont subi la greffe d'un organe plein et les femmes qui bénéficient d'un traitement immunosuppresseur à long terme peuvent tout de même se faire administrer le vaccin. Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité d'une telle pratique¹. La réaction immunitaire au vaccin pourrait être éteinte, par comparaison avec celle que l'on constate au sein de la population immunocompétente.

Les femmes homosexuelles devraient-elles se faire vacciner?

La vaccination est indiquée pour toutes les femmes dont l'âge se situe entre 9 et 26 ans.

La présence d'une maladie intercurrente fait-elle obstacle à la vaccination?

Le vaccin Gardasil peut être administré à des patientes qui présentent des maladies aiguës mineures (p. ex. la diarrhée ou l'infection bénigne des voies respiratoires supérieures, avec ou sans fièvre). En présence d'une maladie aiguë modérée ou grave, la vaccination devrait être reportée jusqu'à ce que la maladie en question se soit résorbée¹.

Au sein du groupe d'âge indiqué, quelles sont les femmes qui ne devraient pas être vaccinées?

Les femmes appartenant à l'une ou l'autre des catégories suivantes ne devraient pas être vaccinées¹ :

- Les femmes gravement malades dont la température se situe au-delà de 37,8 °C.

- Les femmes allergiques aux levures ou aux ingrédients du vaccin.
- Les femmes enceintes ou tentant de le devenir.
- Les femmes qui présentent un trouble hémostatique et qui ne peuvent recevoir d'injections.

Quelle est l'efficacité du vaccin?

Il a été démontré que le vaccin anti-VPH était hautement immunogène^{5,16}. Il suscite une réaction immunitaire plus importante que celle qui est attribuable à l'infection naturelle^{1,10}. Il atteint son efficacité maximale, en matière de prévention de l'infection au VPH, chez les femmes qui n'ont pas déjà été infectées par les souches de VPH que contient le vaccin.

Le vaccin est-il sûr?

Puisque le vaccin Gardasil ne contient pas de virus actif ni d'ADN viral, la transmission du VPH par la vaccination est tout simplement impossible¹. Le vaccin a été mis à l'essai chez plus de 21 000 femmes de 16 à 26 ans de par le monde. Ces études ont indiqué que le vaccin ne présentait aucun effet indésirable grave. Les effets indésirables étaient peu courants, étaient de la même nature tant chez les sujets vaccinés que chez les témoins et consistaient, dans la plupart des cas, en des effets mineurs tels que de la douleur, de l'enflure et de la rougeur au point d'injection. Les plaintes les plus courantes étaient associées à de l'endolorissement au point d'injection, lequel était d'une durée d'environ un jour¹⁰.

Quels sont les ingrédients du vaccin?

Les principaux ingrédients du vaccin Gardasil sont les protéines purifiées des types 6, 11, 16 et 18 du VPH. Le vaccin contient également du sulfate d'hydrophosphate d'aluminium amorphe, du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 80, du borate de sodium et de l'eau pour l'injection. Il ne contient pas d'agents de conservation, d'antibiotiques, de mercure ni de thimérosal¹. L'emballage ne contient pas de latex. Quiconque est allergique aux ingrédients du vaccin Gardasil ou ayant connu une réaction allergique au vaccin ne devrait ni recevoir ni continuer de recevoir le vaccin¹.

Les femmes vaccinées seront-elles protégées si elles oublient de se faire administrer une des doses?

Nous ne connaissons toujours pas la nature de la protection qu'offrirait aux femmes vaccinées l'administration d'une ou de deux doses de Gardasil. Ainsi, il est très important que les trois doses soient administrées.

Des doses de rappel s'avèrent-elles requises?

À l'heure actuelle, rien n'indique que l'administration de doses de rappel devrait être recommandée. Les essais ont constaté que les personnes vaccinées bénéficiaient d'une protection d'une durée d'au moins cinq ans. D'autres recherches en cours visent à établir la durée de la protection et à déterminer si l'administration d'une dose de rappel s'avère nécessaire. Le taux d'anticorps requis pour assurer la protection est inconnu.

De quelles façons le vaccin est-il obtenu et entreposé?

Les médecins qui administrent le vaccin Gardasil doivent bien connaître les principes du maintien de la chaîne frigorifique, de la vérification de la qualité et de la manutention¹. Le vaccin doit être conservé dans une chaîne frigorifique constante se situant entre 2 °C et 8 °C (et non pas congelé) et être tenu à l'écart de la lumière¹. Pour assurer l'intégrité du vaccin, des journaux de température doivent être tenus en ce qui concerne le réfrigérateur du bureau. Le vaccin ne devrait pas être conservé dans un réfrigérateur à la maison^{17,18}.

De quelle façon le vaccin est-il administré?

Le vaccin Gardasil est injecté dans le muscle deltoïde en trois doses s'étalant sur six mois (mois 0, 2 et 6). Si la patiente ne peut respecter cet horaire, l'intervalle minimum recommandé entre les première et deuxième doses devrait être d'un mois; la troisième dose devrait être administrée au moins trois mois à la suite de la deuxième dose. Les trois doses devraient être administrées dans un délai d'un an¹. Le vaccin anti-VPH peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite B¹. La question de savoir s'il peut être administré en même temps que d'autres vaccins fait présentement l'objet d'études¹⁰.

Quels sont les coûts de la vaccination?

La vaccination au moyen du vaccin Gardasil ne bénéficie actuellement pas d'un financement public. Les coûts associés au schéma complet de trois doses devraient faire l'objet d'une discussion avec la patiente, puisque l'efficacité éprouvée du traitement est fondée sur l'administration des trois doses du schéma. Chaque dose coûte environ 135 \$, soit un total de 405 \$ (frais exigés par le pharmacien en sus). Pour plus de renseignements, prière de consulter votre fournisseur local. La patiente devrait discuter de la situation avec son employeur, puisqu'il est possible que certaines sociétés d'assurance couvrent (en tout ou en partie) les frais associés à la vaccination.

L'administration du vaccin devrait-elle faire l'objet d'un suivi?

Il est conseillé de tenir un journal en ce qui concerne les patientes vaccinées et d'élaborer un système de rappel des rendez-vous afin d'assurer l'administration des injections subséquentes.

Les patients devraient-elles être avisées de l'existence du vaccin?

Il est de notre devoir d'aviser nos patientes de la disponibilité de tout vaccin. La discussion portant sur le consentement éclairé devrait couvrir les risques et les avantages de la vaccination, les conséquences possibles qui sont associées au refus de la vaccination, le fait que le vaccin n'est présentement pas couvert par les programmes de santé provinciaux, ainsi que les frais que devra assumer la patiente pour se prévaloir du programme intégral de trois doses. Il est conseillé de consigner au dossier de la patiente tout renseignement pertinent issu de cette discussion¹⁹.

La vaccination nécessite-t-elle l'obtention du consentement éclairé de la patiente?

Les fournisseurs de soins de santé devraient bien connaître la législation provinciale concernant le « consentement au traitement » et le droit à la confidentialité. Bien qu'aucun effort ne devrait être ménagé pour assurer la participation et la sensibilisation des parents ou des tuteurs, force est de constater que certaines provinces ne prescrivent pas d'âge en matière de consentement; de plus, en ce qui concerne les adolescents (sans égard à l'âge) qui ont la capacité de comprendre les interventions médicales proposées et d'y consentir, la législation permet l'offre de renseignements et de traitements sans la participation ou le consentement explicite des parents¹⁹.

Les femmes vaccinées devraient-elles continuer de subir des tests de Pap?

Conformément aux lignes directrices provinciales, les pratiques quant au dépistage du cancer du col utérin ne devraient pas être modifiées dans le cas des femmes vaccinées, et ce, pour trois raisons :

- 1) Le vaccin n'offre pas une protection contre tous les types de VPH qui causent le cancer du col utérin.
- 2) Il est possible que certaines femmes ne reçoivent pas les trois doses du vaccin ou qu'elles ne les reçoivent pas aux intervalles indiqués, ce qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement.
- 3) Il est possible que les femmes qui ont déjà été infectées par un des types de VPH que contient le vaccin ne bénéficient pas de tous les avantages que confère le traitement^{10,14}.

CONCLUSION

Puisque la vaccination contre le VPH est un sujet qui évolue rapidement, les renseignements que contient la présente directive clinique sont ceux qui étaient disponibles au moment de l'élaboration de celle-ci. Le VPH est un agent pathogène courant chez l'homme qui peut exister aux états latent, subclinique et manifeste sur le plan clinique. Puisqu'il s'agit d'un interacteur immunitaire important dans l'apparition de verrues cervicales, vaginales, anales et vulvaires, de dysplasies et de cancers, la vaccination prophylactique constitue la solution à long terme la plus susceptible d'être efficace en ce qui concerne le fardeau des maladies associées au VPH.

RÉFÉRENCES

1. *Monographie de produit : Gardasil^{MD} [vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain (types 6, 11, 16 et 18)] suspension. Agent immunisant actif. Kirkland (Québec), Merck Frosst Canada, 2006.* Disponible à : http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/GARDASIL_1055-a_10_06-E.pdf. Consulté le 30 mai 2007.
2. Stanley M. « Prophylactic HPV vaccines », *J Clin Pathol*, le 26 janvier 2007 doi:10.1136/jcp2006.040568 [Epub avant impression].
3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J et coll. « Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group », *J Natl Cancer Inst*, vol. 87, 1995, p. 796–802.
4. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et coll. « 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*, vol. 364, 2004, p. 1757–65.
5. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et coll. « Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial », *Lancet Oncol*, vol. 6, 2005, p. 71–8.
6. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et coll. « Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine », *N Engl J Med*, vol. 347, 2002, p. 1645–51.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et coll. « Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine through up to 5 years of follow-up », *Br J Cancer*, vol. 95, 2006, p. 1459–66.
8. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ et coll. « Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial », *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 18–27. Erratum dans : *Obstet Gynecol*, vol. 107, 2006, p. 1425.
9. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Rotelli-Martins CM et coll. « Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial », *Lancet*, vol. 367, 2006, p. 1247–55.
10. National Advisory Committee on Immunization. « Statement on human papillomavirus vaccine », *Can Commun Dis Rep*, vol. 33, n° ACS-2, 2007, p. 1–32. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-02.pdf>. Consulté le 30 mai 2007.
11. Agence de la santé publique du Canada. Disponible à http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2006_gardasil_102682_f.html. Consulté le 30 mai 2007.
12. Garriguet D. « Early sexual intercourse », *Health Rep*, vol. 16, 2005, p. 9–18.
13. Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry R et coll. « Youth risk behavior surveillance—United States, 2003 », *MMWR Surveill Summ*, vol. 53: 2004, p. 1–96.
14. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ Jr, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM et coll. « Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 25, n° Suppl., 2006, p. S65–S81.
15. ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol*, vol. 108, 2006, p. 699–705.
16. Block SL, Nolan T, Sattler C. « Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women », *Pediatrics*, vol. 118, 2006, p. 2135–45.
17. « Guidelines for maintaining and managing the vaccine cold chain », *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 52, n° 4, 2003, p. 1023–5.
18. Weir E, Hatch K. « Preventing cold chain failure: vaccine storage and handling », *CMAJ*, vol. 171, 2004, p. 1050.
19. *New childhood vaccines. Information Letter*, Ottawa : Association canadienne de protection médicale, décembre 2002, 17(4).IL02470E. Disponible (aux membres seulement) à : http://www.cmpa.org/cmpapd02/pub_index.cfm?FILE=CMPA_DOCS&LANG=E-59k – Consulté le 30 mai 2007.

Counseling

Marc Steben, MD, Montréal (Québec)

Deborah M. Money, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

INTRODUCTION

Par « counseling », on entend une activité et une relation professionnelles dans le cadre desquelles une personne cherche à en aider une autre à comprendre et à résoudre ses problèmes d'adaptation. Il peut également s'agir de l'offre de conseils, d'opinions et de consignes en vue de diriger le jugement ou le comportement d'une autre personne¹. Les objectifs du counselling sont les suivants : intervention en situation de crise, aide à l'adaptation, promotion de la capacité de prendre soin de soi-même et partage de la prise de décision, et baisse du taux de transmission.

Les infections au VPH et leurs complications donnent lieu à une vaste gamme de vives réactions affectives, telles que le dégoût, l'embarras, la colère, la tendance à jeter le blâme sur soi-même, la peur, le sentiment d'avoir été trahie, le déni, la dépression, la baisse de l'estime de soi et la baisse de la libido. Il est important d'évaluer les effets du diagnostic sur vos patientes afin de les aider à gérer leurs réactions affectives².

QUESTIONS DE COMMUNICATION

Prenez conscience que, dans l'ensemble, la communication se déroule sur le plan du non-verbal. Seule une faible proportion du message reçu est fondé sur ce que vous dites. La tonalité de votre voix et votre langage corporel sont beaucoup plus porteurs de sens que vos mots. Ainsi, tentez d'atténuer les bruits et de réduire les risques d'interruption, et retirez les obstacles se trouvant entre vous et la patiente. Asseyez-vous et soyez conscient de votre posture et de votre langage corporel; évitez les comportements qui nuisent à la concentration. Avant de commencer à parler, établissez un contact visuel et songez à votre ton de voix.

CONVICTIONS ET VALEURS PERSONNELLES

Soyez conscient de vos convictions, de vos attitudes et de vos valeurs, lesquelles peuvent différer de celles de votre patiente. Pour éviter de les imposer à votre patiente et d'ainsi nuire à l'offre de services de counseling objectifs, vous vous devez d'en reconnaître la nature.

LES CINQ COMPOSANTES DU COUNSELING

Pour optimiser vos services de counseling, assurez-vous de mettre en œuvre les cinq composantes du counseling suivantes³.

- Soyez sensible aux réactions de votre patiente et explorez les effets d'un diagnostic d'infection au VPH. Reconnaissez le désarroi de votre patiente; permettez-lui d'exprimer ses sentiments et tentez d'en déterminer les raisons sous-jacentes.
- Passez en revue les connaissances dont dispose la patiente : ce qu'on lui a dit, ce qu'elle a lu, ce que ses parents et amis disent à ce sujet, et la nature de ses idées préconçues en ce qui concerne cet état pathologique.
- Faites office de ressource et tirez parti des connaissances actuelles de la patiente ou apportez-y les correctifs nécessaires : aidez-la à acquérir ces connaissances en lui offrant des dépliants sur le sujet et des adresses de sites Web fiables.
- Rassurez la patiente en lui indiquant que l'infection au VPH est très courante et que vous l'aidez à la prendre en charge. La plupart des gens qui présentent cette infection ne connaîtront pas la maladie ni ne subiront de complications. La plupart des cas peuvent faire l'objet d'un suivi et d'un traitement. Le taux de décès associé à cette infection est très faible. Le décès survient habituellement dans les derniers stades de la maladie; il ne survient que très rarement à un stade précoce de celle-ci lorsque la patiente respecte ses rendez-vous de suivi. Chez la plupart des adolescentes, cette infection se résorbera d'elle-même. Le cancer du col utérin en constitue une rare complication et peut être prévenu au moyen d'un suivi serré.
- Réitérez ce dont vous avez discuté et prenez un rendez-vous de suivi afin de poursuivre la discussion. Une seule consultation ne suffit pas à couvrir l'intégralité du sujet. Permettez à la patiente, si elle le souhaite, de solliciter la participation de son partenaire dans le cadre de la prochaine consultation. Orientez-la vers des sources de soutien compétentes, telles qu'un groupe communautaire, un psychologue, un sexologue ou un conseiller conjugal.

AIDER LES PATIENTES À PARTICIPER À LEURS SOINS

L'offre de renseignements peut aider les patientes à prendre en main leurs soins ou à y participer activement. Elles souhaitent obtenir des renseignements sur la transmission, les caractéristiques de l'infection, les options de traitement, la prévention et le risque de cancer du col utérin⁴. La plupart des patientes souhaitent obtenir des renseignements personnalisés.

Assurez-vous de souligner que dans plus de 90 % des cas, les VGE et les lésions cervicales se résorbent de façon spontanée dans un délai de deux ans. L'abandon du tabagisme contribue à la disparition des lésions et à l'atténuation du risque de cancer. L'utilisation du condom peut, lorsque l'observance est élevée, contribuer à abaisser le taux de transmission du VPH. Insistez sur le fait que cela signifie une utilisation du début à la fin des relations sexuelles, sans contact génital-génital non protégé, quelle que soit l'activité pratiquée et pour tous les partenaires. L'utilisation du condom peut également réduire le risque de voir apparaître des VGE et des lésions cervicales. Les condoms abaissent le taux de transmission d'autres agents d'ITS (tels que le VIH, *Chlamydia trachomatis* et le VHS, lesquels sont des cofacteurs de NCI) et permettent de prévenir les grossesses accidentelles.

Les distinctions entre les types de VPH entraînant des risques élevés et les types n'entraînant que de faibles risques confondent bon nombre de patientes. Celles-ci ont également de la difficulté à distinguer les VGE des anomalies révélées par frottis de Pap et des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Bon nombre de femmes ne parviennent pas à faire la distinction entre les résultats du dépistage de l'ADN du VPH et les résultats du test de Pap. Elles ne comprennent pas qu'il est possible que le VPH soit présent pendant longtemps dans l'organisme avant de donner lieu à un cancer du col utérin. Bon nombre de femmes ne comprennent pas que le test de Pap est utilisé pour détecter la présence d'états précancéreux ou d'un cancer du col utérin. Chez ces femmes, il existe une certaine confusion entre le VPH et le VHS.

Internet constitue un important outil d'habilitation pour de nombreuses patientes. Puisque de nombreux sites Web ne procèdent pas régulièrement à la mise à jour de leur contenu, les médecins devraient orienter leurs patientes vers des sites Web crédibles. La présence du sigle *Health on the Net* tend à indiquer que le site en question offre des renseignements crédibles. Parmi les sites importants pour les patientes, on trouve www.masexualite.ca et www.ashastd.org (site en anglais seulement). Parmi les sites traitant de préoccupations propres aux professionnels de la santé, on trouve <http://www.sogc.com> et www.asccp.org (site en anglais seulement).

QUESTIONS CULTURELLES

Le dépistage du VPH peut être perçu comme un indicateur d'infidélité ou de relations sexuelles pré-nuptiales. Il est possible que certains groupes culturels ne perçoivent pas la nécessité du dépistage, et ce, en raison du fait qu'ils considèrent ne pas courir de risques en ce qui concerne les ITS. Certaines convictions religieuses peuvent prohiber le dépistage. L'obtention d'un résultat positif, s'il est considéré comme un indicateur d'infidélité, peut être à l'origine de difficultés conjugales et même mener au rejet de la part de la famille. Lorsque la décision quant au traitement, selon les souhaits de la patiente, diffère des normes de conduite canadiennes habituelles, le médecin se doit d'en faire clairement mention au dossier⁵.

SEXUALITÉ DES ADOLESCENTES

Les adolescentes souhaitent discuter, avec leurs fournisseurs de soins, de questions liées à la sexualité. Elles estiment également que les questions liées à leur sexualité devraient être importantes aux yeux de leurs fournisseurs de soins. Bien qu'elles soient susceptibles de discuter de ces questions au sein d'un milieu non intimidant, il est possible qu'elles ne demandent pas de clarifications lorsqu'elles ne comprennent pas une question. Elles préfèrent se faire poser des questions plutôt que de faire spontanément part de leurs préoccupations à ce sujet. Elles ressentent également le besoin de se faire rassurer quant au respect de la confidentialité des entretiens qu'elles ont avec leurs fournisseurs de soins⁶.

RECOMMANDATIONS

1. Un diagnostic d'infection au VPH ou la constatation des complications qui en découlent donne lieu à une vaste gamme de réactions affectives. Les médecins devraient évaluer les effets du diagnostic sur leurs patientes afin d'aider celles-ci à gérer leurs réactions affectives. IIIA
2. Les fournisseurs de soins devraient prendre les devants et discuter de questions liées à la sexualité avec leurs patientes. IIIA

RÉFÉRENCES

1. Spraycar M, éd. *Stedman's Medical Dictionary*, 26^e éd., Baltimore : Williams & Wilkins, 1995.
2. Reitano M. « Counseling patients with genital warts », *Am J Med*, vol. 102, 1997, p. 38–43.
3. Main C. « Counselling patients for human papillomavirus ». Module 5 dans : *Linking human papillomavirus to the practice of immunization*. Ottawa, SOGC : 2006.
4. Anhang R, Wright TC Jr, Smock L, Goldie SJ. « Women's desired information about human papillomavirus », *Cancer*, vol. 100, 2004, p. 315–20.
5. McCaffery K, Forrest S, Waller J, Desai M, Szarewski A, Wardle J. « Attitudes towards HPV testing: a qualitative study of beliefs among Indian, Pakistani, African-Caribbean and white British women in the UK », *Br J Cancer*, vol. 88, 2003, p. 42–6.
6. Rosenthal SL, Lewis LM, Succop PA, Burklow KA, Nelson PR, Shedd KD et coll. « Adolescents' views regarding sexual history taking », *Clin Pediatr*, vol. 38, 1999, p. 227–33.

**National Office / Bureau national
Executive Vice-President /
Vice-président administratif**

André B. Lalonde, MD, FRCSC – Ottawa

**Associate Executive Vice-President /
Vice-présidente administrative
associée**

Vyta Senikas, MD, FRCSC – Ottawa

The Society of Obstetricians and
Gynaecologists of Canada /
La Société des obstétriciens et
gynécologues du Canada
780 Echo Drive
Ottawa, Ontario K1S 5R7
tel: (613) 730-4192 or 1-800-561-2416
fax: (613) 730-4314
www.sogc.org

Published for the Society of Obstetricians
and Gynaecologists of Canada by the
Canadian Psychiatric Association /
Publié pour la Société des obstétriciens et
gynécologues du Canada par l'Association
des psychiatres du Canada
141 Laurier Avenue West, Suite 701,
Ottawa ON K1P 5J3

**Managing Editor /
Gestionnaire de rédaction**

Virginia St-Denis

**Editorial Coordinator and
Proofreader / Coordonnateur à la
rédaction et correcteur d'épreuves**

Jonathan Cormier

Desktop Publisher / Micro-éditrice

Leah Chambers

**Periodicals Production Manager /
Gestionnaire, production des
périodiques**

Smita Hamzeh

**Online publishing /
Publication en ligne**

Linda Kollesh

**Marketing and advertising sales /
Marketing et publicité**

**Classified advertising /
Annonces classées**

Reprints / Tirés à part

Keith Health Care
Marg Churchill
tel: (905) 278-6700 or 800 661-5004
fax: (905) 278-4850
mchurchill@keithhealthcare.com

JOGC is indexed by the National Library of
Medicine in Index Medicus and its online
counterpart MEDLINE and included in
NLM's PubMed system.

Le JOGC est répertorié par la *National
Library of Medicine* dans *Index Medicus* et
son équivalent en ligne, MEDLINE.
Il est également inclus dans le système
PubMed de la NLM.

All prescription drug advertisements have
been cleared by the Pharmaceutical
Advertising Advisory Board.



Toutes les annonces de médicaments
prescrits ont été approuvées par le Conseil
consultatif de publicité pharmaceutique.

