



information



formation



recherche



coopération
internationale

L'INFECTION AU VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

L'INFECTION AU VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)

RECENSION DES ÉCRITS ET CONSULTATION D'EXPERTS
DANS UNE PERSPECTIVE DE SANTÉ PUBLIQUE

**Ampleur et nature du problème, explorations des avenues
de prévention de ces infections et de leurs complications**

NOVEMBRE 2002

AUTEURS

Edith Akom, M. Sc., agente de recherche
Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Venne, M.D., M. Sc., médecin-conseil et responsable du projet
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>

Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

Conception graphique : Marie Pier Roy

Document déposé à santécom (<http://www.santecom.qc.ca>)
Cote : INSPQ-2003-023

Dépôt légal – 2^e trimestre 2003
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN 2-550-41003-3

©Institut national de santé publique du Québec (2003)

REMERCIEMENTS

Ce projet a été réalisé grâce au soutien de la Table nationale de concertation en maladies infectieuses qui l'a retenu dans ses priorités de l'agenda conjoint du ministère de la Santé et des Services sociaux, de l'Institut national de santé publique du Québec et des Directions régionales de santé publique. Nous remercions aussi l'Institut national de santé publique du Québec qui a accepté d'encadrer la réalisation du projet.

Enfin, nous tenons à remercier tous les experts qui ont accepté de collaborer au processus de consultation.

Michel Alary, M.D., Ph. D.

Institut national de santé publique du Québec
Unité de recherche en santé des populations de l'Université Laval
Hôpital du Saint-Sacrement
Professeur titulaire
Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine
Université Laval, Québec, Canada

Isabelle Bairati, M.D, Ph. D.

Professeure agrégée
Faculté de médecine
Université Laval
Médecin conseil
Direction de la santé publique de Québec

François Coutlée, M.D., F.R.C.P.

Microbiologiste-Infectiologue
Professeur titulaire
Département de microbiologie et d'immunologie
Université de Montréal
Centre hospitalier universitaire de Montréal

Michèle Deschamps, Ph. D.

Chercheur
Équipe Cancer
Direction de santé publique
Régie régionale de la santé et des services sociaux de Montréal-Centre

Alex Ferenczy, M.D.

Professeur de pathologie et de gynécologie et d'obstétrique
Université McGill
Département de pathologie
Hôpital Général Juif Sir Mortimer B. Davis
Montréal, Québec

Eduardo L. Franco, Ph. D.

Professeur d'épidémiologie et oncologie
Directeur
Division d'épidémiologie du cancer
Université McGill
546 Pine Avenue West
Montréal, QC, Canada H2W 1S6

Alexandre Meisels, C.M., F.I.A.C.

Professeur émérite de pathologie
Université Laval, Québec, Canada

Luc Olny, M.Sc., M.D.

Pathologiste pédiatrique et moléculaire
Chef du département de pathologie, Hôpital Sainte-Justine
Professeur agrégé
Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de médecine
Université de Montréal

Marc Steben, M.D., D.ès MedFam, D. ès SComm, C.C.M.F., F.C.M.F.

Médecin conseil, dossier ITS-sida
Direction de santé publique de Montréal-Centre
Omnipraticien, Clinique médicale de l'Ouest

Pierre Tellier, M.D., C.C.F.P., F.C.F.P.

Directeur
Service de santé aux étudiants
Professeur agrégé
Département de médecine familiale
Université McGill

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	VI
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
DÉROULEMENT DU PROJET ET MÉTHODOLOGIE	3
CHAPITRE 1 : RECENSION DES ÉCRITS.....	7
1.1 Épidémiologie.....	7
1.1.1 Prévalence de l'infection au VPH.....	7
1.1.2 Incidence de l'infection au VPH.....	7
1.1.3 Données canadiennes de prévalence et d'incidence de l'infection au VPH	8
1.1.4 Distribution des VPH selon le type.....	9
1.1.5 Épidémiologie des lésions causées par le VPH	9
1.1.6 Épidémiologie du cancer du col.....	12
1.1.7 Épidémiologie de l'infection anale au VPH	13
1.1.8 Épidémiologie de l'infection au VPH et des lésions cervicales chez les personnes infectées par le VIH	14
1.1.9 Surveillance de l'infection au VPH	15
1.1.10 Mode de transmission de l'infection au VPH	15
1.1.11 Facteurs de risque de l'infection au VPH	16
1.2 Histoire naturelle de l'infection au VPH	19
1.2.1 Pathogenèse	19
1.2.2 Condylomes ou verrues génitales	19
1.2.3 Infection au VPH au niveau du col de l'utérus	21
1.2.4 Lésions intra-épithéliales du col utérin	22
1.2.5 Cancer du col	27
1.2.6 Adénocarcinome du col	29
1.2.7 Carcinome squameux anal	30
1.2.8 Infection au VPH et infection au VIH	30
1.3 Détection de l'infection au VPH.....	31
1.3.1 Types de tests de détection du VPH	31
1.3.2 Méthodes de typage des VPH.....	34
1.3.3 Sérologie	34

1.4	Traitement.....	35
1.4.1	Traitement des verrues génitales.....	35
1.4.2	Traitement des lésions cervicales.....	38
1.4.3	Suivi des anomalies cytologiques.....	39
1.4.4	Vaccins thérapeutiques.....	40
1.5	Impacts psychologiques.....	40
1.5.1	Impact du diagnostic de condylomes.....	42
1.5.2	Impact du diagnostic et du traitement des lésions du col sur la vie psychosociale et sexuelle.....	42
1.6	Prévention de l'infection au VPH.....	43
1.6.1	Information, éducation et communication.....	44
1.6.2	Méthodes barrières.....	45
1.6.3	Formation des professionnels.....	45
1.6.4	Vaccins prophylactiques.....	46
1.7	Dépistage du cancer du col par cytologie.....	48
1.7.1	Dépistage du cancer du col : populations ciblées.....	48
1.7.2	Participation aux programmes de dépistage.....	49
1.7.3	Situation au Canada.....	50
1.7.4	Performance du test Pap traditionnel.....	52
1.7.5	Nouvelles technologies de cytologie.....	53
1.8	Dépistage du cancer du col par les tests de détection du VPH.....	53
1.8.1	Sensibilité et spécificité des tests de détection du VPH pour le dépistage des lésions cervicales.....	54
1.8.2	Pertinence de l'utilisation du test de détection du VPH dans le dépistage du cancer du col.....	55
1.8.3	Détection du VPH comme dépistage primaire du cancer du col.....	59
1.8.4	Utilisation de la détection du VPH pour le triage des ASCUS.....	64
1.8.5	Dépistage du VPH chez les personnes infectées par le VIH.....	71
1.9	Dépistage du cancer anal.....	72
1.10	Impacts économiques de l'infection au VPH.....	72
1.10.1	Coût/efficacité des nouvelles avenues de dépistage du cancer du col.....	73
1.10.2	Coût/efficacité du dépistage chez les personnes infectées par le VIH.....	76
1.10.3	Coût/efficacité du dépistage du cancer anal.....	77
1.10.4	Coût du traitement des condylomes.....	77

1.11	Sommaire de la recension des écrits	78
1.11.1	Épidémiologie.....	78
1.11.2	Histoire naturelle de l'infection au VPH	79
1.11.3	Détection de l'infection au VPH.....	79
1.11.4	Traitement.....	80
1.11.5	Impacts psychologiques.....	80
1.11.6	Prévention	81
CHAPITRE 2 : CONSULTATION DES EXPERTS		85
2.1	Synthèse des résultats de la consultation	86
2.1.1	Épidémiologie.....	86
2.1.2	Histoire naturelle de l'infection au VPH	87
2.1.3	Détection de l'infection au VPH et suivi des personnes infectées.....	88
2.1.4	Prévention primaire.....	89
2.1.5	Dépistage	90
CHAPITRE 3 : PISTES D'ORIENTATION RETENUES.....		93
3.1	Épidémiologie.....	93
3.2	Histoire naturelle	93
3.3	Détection du VPH et suivi des personnes infectées.....	93
3.4	Prévention primaire	94
3.5	Dépistage du cancer du col	94
LIMITES DE LA DÉMARCHE		97
CONCLUSION		99
ANNEXE 1 TABLEAUX		101
ANNEXE 2 QUESTIONNAIRES ENVOYÉS AUX EXPERTS.....		117
BIBLIOGRAPHIE		133

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Prévalence de l'infection au VPH	103
Tableau 2	Séroprévalence de l'infection au VPH	105
Tableau 3	Incidence de l'infection au VPH	106
Tableau 4	Prévalence des lésions cytologiques cervicales.....	107
Tableau 5	Prévalence de l'infection au VPH chez les personnes infectées par le VIH	108
Tableau 6	Facteurs de risque de l'infection au VPH.....	109
Tableau 7	Prévalence du VPH selon les lésions cytologiques cervicales	111
Tableau 8	Prévalence du VPH selon les lésions histologiques cervicales	112
Tableau 9	Études sur la performance des tests pour le dépistage primaire du cancer du col.....	113
Tableau 10	Études sur la performance des tests pour le triage des ASCUS	114
Figure 1	Terminologie pour les lésions précancéreuses du col utérin	10

GLOSSAIRE

ADN	Acide désoxyribonucléique
AGUS	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i> ; Cellules glandulaires atypiques à caractère significatif indéterminé
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIN	<i>Anal intraepithelial neoplasia</i> ; Néoplasie intraépithéliale anale
ALTS	ASCUS/LSIL Triage Study
ARNm	Acide ribonucléique messager
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> ; Cellules malpighiennes atypiques à caractère significatif indéterminé
ASHA	American Social Health Association
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIS	Carcinome in situ
CIN	<i>Cervical intraepithelial neoplasia</i> ; Néoplasie intraépithéliale cervicale
DSTD	Division of Sexually Transmitted Diseases Prevention
FDA	Food and Drug Administration
HARSAH	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
HC II	Test Hybrid Capture II
HPV	Human papillomavirus
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> ; Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade
IARC	International Agency for Research on Cancer
ITS	Infections transmissibles sexuellement
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> ; Lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade
MTS	Maladie transmissible sexuellement
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
PCR	Polymerase Chain Reaction
RLU	Relative light units
SOGC	Société des obstétriciens gynécologues du Canada
SIL	<i>Squamous intraepithelial lesion</i> ; Lésions malpighiennes intra-épithéliales.
SPF	Short PCR fragment

Test Pap	Test Papanicolaou
VaIN	<i>Vaginal intraepithelial neoplasia</i> ; Néoplasie intraépithéliale vaginale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIN	<i>Vulvar intraepithelial neoplasia</i> ; Néoplasie intraépithéliale vulvaire
VPH	Virus du papillome humain
VPH BR	Virus du papillome humain à bas risque
VPH HR	Virus du papillome humain à haut risque
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

L'infection au virus du papillome humain (VPH) est reconnue comme une des plus fréquentes, sinon la plus fréquente, des infections transmissibles sexuellement. L'association du virus du papillome humain avec le cancer du col est aussi reconnue depuis plusieurs années et plus récemment, son association avec d'autres types de cancers est aussi observée, surtout au niveau de la sphère génitale.

L'avancement des connaissances sur le VPH s'est accéléré au cours de la dernière décennie. En fait, il est maintenant plutôt question *des* infections aux virus du papillome humain qui, on le sait maintenant, comprend plus d'une centaine de virus dont la pathogenèse peut varier. De nouvelles technologies de détection se développent de plus en plus rapidement, de nouveaux traitements deviennent disponibles et la recherche sur les vaccins thérapeutiques ou prophylactiques s'avère de plus en plus prometteuse.

Il est donc indéniable que les infections aux virus du papillome humain sont un problème de santé publique important.

Reconnaître l'importance d'un problème de santé publique est le premier pas vers la prévention, mais il est essentiel de comprendre le mieux possible les diverses composantes de la problématique pour identifier les stratégies et interventions qui sont le plus susceptibles d'avoir un impact réel sur la santé de la population. Ainsi, la prévention du cancer du col et des autres cancers associés à l'infection au VPH devient indubitablement un objectif de santé publique important. Si des gains appréciables ont été observés au cours des dernières décennies en terme de réduction d'incidence du cancer du col grâce à l'utilisation généralisée du Pap Test pour le dépistage du cancer du col, il serait imprudent de penser que la réduction d'incidence se poursuivra en l'absence d'amélioration des interventions préventives. La prévention des autres types de cancer associés aux VPH devient aussi une préoccupation de plus en plus importante. On ne peut ignorer l'impact de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sur l'évolution de l'infection au VPH. Outre la morbidité associée aux cancers causés par les VPH, la morbidité associée à l'infection elle-même est de plus en plus reconnue, particulièrement au niveau de l'impact psychologique de cette infection chez les personnes qui en sont atteintes. Enfin, le contexte actuel de la prise de conscience de l'insuffisance des ressources du réseau de la santé nous incite à tenir compte de plus en plus du rapport coût/efficacité des mesures préventives ou curatives qui sont envisagées.

Nous avons donc voulu rassembler les connaissances issues de la recension des écrits afin de dresser un portrait tenant compte des multiples aspects de la problématique. Toutefois, devant l'évolution extrêmement rapide du développement des connaissances, les résultats souvent discordants des études publiées et la complexité croissante des aspects technologiques, nous avons procédé à une validation de notre analyse de la recension des écrits auprès d'un panel d'experts du Québec.

Nous espérons que ces travaux seront utiles à la planification de la prévention des infections aux virus du papillome humain et de leurs complications, et aideront à prendre des décisions basées sur des évidences scientifiques. Toutefois, face aux nombreuses questions qui sont encore soulevées dans un contexte où la recherche est en pleine effervescence, nous estimons que cette démarche doit être le point de départ d'un processus continu de mise à jour des connaissances et de l'établissement d'un rapprochement entre les chercheurs et les décideurs.

DÉROULEMENT DU PROJET ET MÉTHODOLOGIE

Le projet s'est déroulé entre mai 2001 et octobre 2002 et a été conçu en deux étapes, soit une recension des écrits et une consultation d'experts, afin de valider les résultats de la première étape.

Recension des écrits

La recension des écrits a été réalisée par le biais de deux outils principaux : recherche Medline des articles pertinents et recherche sur Internet pour d'autres types de documents (monographies, lignes directrices, communications scientifiques etc...). Le nombre total d'articles scientifiques retenus pour notre projet était de 342.

Recherche Medline

La source principale d'écrits a été la base Medline (par les sites Internet Pubmed et Medscape). Dans une première étape, nous avons recensé les articles publiés entre 1995 et mai 2001, correspondant aux mots clé suivants : *HPV, cervical cytology, intraepithelial neoplasia, cervical cancer, genital warts*, seuls ou en combinaison avec les suivants : *epidemiology, natural history, screening, prevention*. Les résumés des articles qui, selon leur titre, semblaient pertinents pour notre démarche étaient lus et triés selon la pertinence et la qualité de la recherche. Une préférence a été accordée aux articles originaux présentant les résultats d'études par rapport aux articles de revues de la littérature, sans toutefois exclure cette catégorie d'articles. Pour les aspects de diagnostic, traitement et prévention, les études randomisées et prospectives étaient préférées mais des études transversales ont aussi été incluses dans la sélection finale. Les articles sélectionnés étaient lus en entier, avec la rédaction de fiches individuelles pour la grande majorité des articles, groupés par thèmes. Dans les conditions d'insuffisance de données pour certains aspects, la recherche était poursuivie pour des années antérieures. De plus, les articles souvent cités comme des références de base ont été retrouvés et inclus dans la sélection. Ainsi la recherche s'est étendue jusqu'aux années '70 pour certains aspects.

Une stratégie parallèle de recherche visait à obtenir les écrits et résultats de travaux des experts québécois et canadiens, particulièrement pour les aspects d'épidémiologie, de prévention et de dépistage. À cette fin, nous avons soit utilisé un mot clé additionnel (Canada ou Québec) soit recherché des études additionnelles des auteurs canadiens identifiés.

Finalement, après la première recherche, des mises à jour hebdomadaire étaient réalisées afin d'inclure les articles pertinents de dernière heure.

La recherche Medline n'était pas limitée à la littérature de langue anglaise, des articles de langue française, espagnole, italienne et allemande étaient aussi recensés et, si pertinents, inclus dans la sélection.

Recherche sur Internet

Une recherche extensive sur Internet a été réalisée en parallèle avec la recherche Medline, afin d'identifier les monographies, lignes directrices, communications scientifiques, résumés de conférences et autres documents scientifiques disponibles et pertinents. L'outil employé était Copernic, et les mots clé utilisés étaient : *papillomavirus*, *HPV screening*, *cervical cancer screening*, *HPV prevention*, *cervical cancer prevention*, VPH, virus du papillome humain, cancer du col de l'utérus. Avec l'aide de Copernic, les sites Internet de langue anglaise, française, italienne et allemande ont été recherchés mais les textes pertinents identifiés étaient surtout en anglais et en français. La recherche Internet a identifié un total de 49 documents considérés pertinents, dont 16 articles et lignes directrices et 33 communications scientifiques présentées après l'année 2000.

Participation à des colloques internationaux

La participation à deux colloques internationaux a permis d'ajouter 28 communications scientifiques.

Le premier colloque international était le 14^{ième} colloque de l'*International Society for Sexually Transmitted Diseases Research* (ISSTD) qui a eu lieu en juin 2001 et auquel la responsable de projet a assisté. Le deuxième colloque était la 19^{ième} conférence internationale sur les Papillomavirus en septembre 2001 et auquel l'agente de recherche a assisté.

Consultation d'experts

Suite à la finalisation de la recension des écrits, un document de référence a été produit ainsi qu'un document synthèse sur les faits saillants. L'analyse de la recension des écrits a permis d'identifier des éléments de réponse à des questions d'intérêt de santé publique. Notre analyse a été soumise à un groupe d'experts pour validation et commentaires. La méthode Delphi de développement du consensus a été retenue comme modalité de consultation des experts.

Méthode Delphi

Bien connue des spécialistes en élaboration de stratégies à moyen et long terme, cette méthode vise à recueillir, à partir d'un questionnaire ouvert, l'avis justifié d'un panel d'experts dans différents domaines. La procédure, basée sur la rétroaction, évite la confrontation des experts et donne la possibilité de préserver l'anonymat des opinions émises. Cette méthode a été développée aux États-Unis au début des années cinquante et consiste à réunir et condenser les connaissances accumulées par les experts d'une manière dynamique et systématique.

Un certain nombre de spécialistes sont priés de remplir un questionnaire relatif au domaine de recherche donné. Les résultats sont ensuite condensés et fournissent la base d'un nouveau questionnaire qui est mis en circulation pour un second tour. Un troisième et quatrième tour de consultation peuvent avoir lieu selon le même schéma. Ainsi, à chaque tour de consultation, le participant peut faire part de son avis personnel en tenant compte des résultats condensés des opinions de l'ensemble des participants. Il peut changer d'opinion ou maintenir celle qu'il a exprimée lors du

premier tour. De cette manière, les opinions et avis exprimés ne sont pas reliés à un participant en particulier. Ce procédé itératif permet d'obtenir des résultats sous une forme très synthétique.

La méthode Delphi est tout particulièrement probante lorsqu'il s'agit de questions pour lesquelles, en raison de leur nature, les connaissances sont approximatives et incomplètes.

Par rapport aux techniques usuelles de consultation d'un groupe de personnes, la méthode Delphi se distingue sur les plans suivants :

1. Le nombre de personnes consultées :

Cette méthode permet de consulter un grand nombre de participants, donc d'obtenir un éventail d'expertise diversifié, ce qui lui confère un net avantage sur la conférence téléphonique ou la réunion de comité.

2. L'anonymat :

L'utilisation d'un questionnaire formel permet de réduire, sinon d'éliminer, l'influence prépondérante d'individus dominants, ce qui n'est pas toujours le cas avec des techniques utilisant l'interaction directe.

3. La rétroaction contrôlée :

L'exercice consiste en une série d'étapes entre lesquelles un sommaire de l'étape précédente est communiqué aux participants, ce qui leur permet, s'ils le désirent, de réviser leurs jugements antérieurs.

Modalités de la consultation

La sélection des participants potentiels a été faite en fonction des auteurs québécois de publications scientifiques ou sur recommandation d'autres experts. La liste initiale comprenait 18 experts, dont 2 gynécologues, 2 pathologistes, 2 microbiologistes, 4 épidémiologistes et/ou experts de santé publique, 5 chercheurs non-médecins et 2 omnipraticiens. Une personne a refusé de participer et 10 ont accepté de participer au groupe Delphi.

Pour chacune des 18 questions de consultation, des pistes de réponses ou de réflexions ont été proposées à partir de l'analyse de la recension des écrits. Il était demandé aux experts de se prononcer sur ces propositions. De plus, les experts étaient invités à émettre leur propres recommandations et réflexions. Ils pouvaient aussi soulever d'autres questions qui pouvaient être soumises à l'opinion des autres participants lors d'un deuxième tour de consultation. Le nombre total d'articles scientifiques retenus pour notre projet était de 342.

Deux tours de questions ont permis d'arriver à un niveau acceptable de consensus.

Aux fins d'analyse, les définitions suivantes ont été utilisées :

Unanimité : Accord de tous les experts

Consensus : Accord d'au moins 7 experts et pas plus d'une opposition clairement exprimée

Absence de consensus : Accord de moins de 7 experts ou plus d'une opposition clairement exprimée.

CHAPITRE 1 : RECENSION DES ÉCRITS

1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

1.1.1 Prévalence de l'infection au VPH

La prévalence de l'infection au VPH varie selon le pays et la population étudiée : le VPH est retrouvé au niveau du col de l'utérus chez 5 à 50 % des femmes asymptomatiques d'âge reproductif (Franco 1997, Tableau 1, Annexe 1). Dans l'analyse des résultats des études épidémiologiques, il est nécessaire de mentionner que la performance des tests utilisés n'est pas égale, certains tests utilisés étant moins sensibles (ex : *Hybrid Capture* en tube) ou susceptibles à la contamination (ex : PCR) (Cuzick 1999).

Les pays avec la prévalence du VPH la plus basse sont l'Italie et l'Espagne, où environ 5 % de la population générale est infectée (De Sanjosé 2000, Muñoz, 1996, Tenti 1999). Dans la majorité des autres pays, la prévalence du VPH dans la population générale varie entre 10 et 20 % (Muñoz, 1996, Kjaer 1990, Clavel, 1998, Franco 1999, Herrero 2000, Muñoz 2001).

Les femmes jeunes sont les plus à risque d'avoir une infection au VPH. Ainsi, les études menées auprès d'étudiantes universitaires américaines ou de jeunes femmes ont mis en évidence des prévalences du VPH particulièrement élevées, soit de 26 à 39 % (Ho 1998, Kotloff 1998, Peyton 2001).

Chez les hommes, la prévalence du VPH varie entre 3 % en Espagne et 39 % au Brésil (Franceschi 2002).

La séroprévalence du VPH (Tableau 2, Annexe 1) est un indicateur moins fiable de l'ampleur de l'épidémie car elle ne distingue pas l'infection antérieure (résolue ou non) d'une infection actuelle. De plus, seulement environ la moitié des personnes infectées développent des anticorps circulants (Shah 1997). Aux États-Unis, l'étude NHANES III a identifié une séroprévalence du VPH 16 de 13 % dans la population générale, plus élevée chez les femmes (17,9 %) et chez les personnes d'origine africaine (19,1 %) (Stone 2000). Dans un groupe de 672 femmes américaines la séroprévalence du VPH 16 était de 22,2 % (Daling 1996) et, parmi les patients (en majorité des hommes) d'une clinique ITS de Nouvelle Orléans, 36,1 % avaient des anticorps contre le VPH 16 et 31,6 % en avaient pour les VPH 6 et 11 (Slavinsky 2001). En Finlande, 24 % des femmes enceintes en 1983-1984 et en 1990-1991 avaient des anticorps contre le VPH 16 (Kibur 2000).

1.1.2 Incidence de l'infection au VPH

Selon la revue de Tortolero-Luna (1999), l'incidence de l'infection au VPH dans la population générale varie entre 8 et 20 % par année. Dans les études longitudinales récentes réalisées surtout chez des jeunes femmes, l'incidence annuelle est située entre 14 % et 24 % et celle sur trois ans est de 43-55 % (Tableau 3, Annexe 1). Plus spécifiquement, l'incidence de l'infection au VPH 16 est de 4 % sur 18 mois dans un échantillon de la population générale du Brésil (Franco 1999) et de 4,5 % par année en Finlande, dans un groupe de femmes de moins de 25 ans (Kibur 2000a).

Selon Collins (2002), le temps moyen d'acquisition de l'infection après la première relation sexuelle est de 2,6 mois. Par la suite, l'incidence de l'infection au VPH diminue avec l'âge. Ainsi dans l'étude de Kibur (2000a) l'incidence annuelle de l'infection au VPH 16 était de 13,8 % chez les femmes de moins de 17 ans et de 1,3 % entre 23 et 25 ans.

Selon Verdon (1997), le risque à vie d'avoir une infection au VPH est de 79 %. Dans un groupe de jeunes femmes, étudiantes de collège, 60 % ont eu au moins un épisode d'infection au VPH pendant un suivi moyen de 2,3 ans (Ho 1998).

1.1.3 Données canadiennes de prévalence et d'incidence de l'infection au VPH

Plusieurs études canadiennes portent, entre autres, sur l'épidémiologie de l'infection au VPH. Ainsi l'étude de Sellors, effectuée en 1998-1997 auprès de 909 femmes âgées de 15 à 49 ans, sélectionnées dans toutes les régions d'Ontario, a démontré une prévalence globale du VPH de 13,3 % en utilisant la technique de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). La prévalence par groupes d'âge est présentée dans le tableau 1 (Annexe 1). La prévalence des condylomes visibles dans cette population était de 1,1 % (Sellors 2000a).

Dans un groupe de 105 étudiantes universitaires de Toronto, en 1990, la prévalence de l'infection au VPH était de 18,1 % (10,4 % VPH 16, 2,9 % VPH 6/11 et 4,8 % de type non identifié). Le test utilisé (PCR) identifiait seulement les VPH 6, 11, 16, 18 et 33 (Rohan 1991). Ratnam (2000) a identifié une prévalence des VPH oncogènes de 10,8 % dans un groupe de 2 098 femmes de Terre-Neuve, entre 1996 et 1998. Les tests utilisés étaient la « *Hybrid Capture I* » au début de l'étude, puis la « *Hybrid Capture II* » après la mise au point de ce dernier test.

Les valeurs de prévalence identifiées par ces études sont comparables à celles d'autres études réalisées ailleurs dans le monde.

L'étude de Healey (2001) porte sur l'épidémiologie de l'infection au VPH chez les femmes de 13 à 79 ans de Nunavut. Dans cette population avec une incidence élevée du cancer du col, la prévalence de l'infection au VPH oncogène était de 26 %, soit plus que le double des résultats des autres études canadiennes (Tableau 1, Annexe 1).

Deux études québécoises donnent une estimation de la prévalence de l'infection au VPH dans la province. La première est celle de Richardson et al (2002), selon laquelle la prévalence de l'infection au VPH dans une population de 621 étudiantes universitaires de Montréal était de 29 % en 1996, avec 21,8 % des infections associées à des types de VPH à haut risque et 14,8 % à des types de VPH à faible risque. Cette étude suit à celle de Richardson et al (2000), réalisée entre 1992 et 1993 auprès de 375 étudiantes universitaires, toujours à Montréal. Dans ce groupe de jeunes femmes, la prévalence totale de l'infection au VPH, détectée en utilisant le PCR MY09/MY11, était de 22,7 %. Les types de VPH à haut risque étaient présents chez 11,8 % des femmes, ceux à bas risque chez 6,2 %, tandis que 7,1 % des participantes avaient des types non identifiés. Par ailleurs, 2,7 % des femmes avaient des infections multiples, incluant au moins un type de VPH à haut risque (Richardson 2000). Dans l'étude de Richardson (2002), l'incidence cumulative sur deux ans était de 36,4 % pour tous les VPH, de 29,2 % pour les VPH à haut risque et de 23,9 % pour les VPH à bas risque. L'incidence était la plus

élevée pour le VPH 16 (12 % sur 2 ans), le VPH 51 (8 %) et pour le VPH 84 (8 %) (Richardson 2002). Selon l'étude de Coutlée (1997), portant sur un groupe 287 personnes sexuellement actives, dont 178 infectées par le VIH, la prévalence de l'infection orale au VPH était de 11 %. Dans une autre étude, la prévalence de l'infection œsophagienne au VPH était de 17 % dans un groupe de personnes infectées par le VIH tandis qu'aucune des personnes séronégatives n'avaient une infection œsophagienne au VPH (Trottier 1997).

1.1.4 Distribution des VPH selon le type

En général, les types de VPH les plus fréquents sont les VPH 6/11 et 16 suivis par les VPH 18, 51, 31, 45 et 53 (Forslund 2000, Kotloff 1998, Kjaer 1990, Muñoz 1996, Muñoz 2000, Ho 2001, zur Hausen 2000). Dans l'étude de Forslund (2002) les types de VPH à haut risque les plus fréquents étaient les VPH 16 et 31. Selon l'étude de Feoli-Fonseca (2001), au Québec, les VPH les plus fréquents sont les types 6, 16, 11, 31 et 18. Dans l'étude de Richardson (2002), encore au Québec, les types de VPH les plus fréquents étaient les VPH 16 (7 %), VPH 53 (4,3 %) et VPH 84 (3,8 %). Dans l'étude précédente de Richardson (2000) les types les plus fréquents étaient le VPH 16 (prévalence de 4,7 % dans la population étudiée), VPH 51 (2,2 %), VPH MM8 (2,0 %), VPH 66 (1,6 %), VPH 6, 11, 31, 33, 58 (1,1 % chacun) et VPH 18 et 53 avec des prévalences de 0,8 % chacun. Il faut noter que cette étude porte uniquement sur les VPH retrouvés au niveau du col, contrairement aux autres qui incluaient les VPH retrouvés au niveau de l'ensemble de la région génitale. La prévalence des infections avec de multiples types de VPH varie entre 2,2% et 17,5 % (Peyton 2001, Herrero 2000, Richardson 2000, Franco 1999, Kotloff 1998).

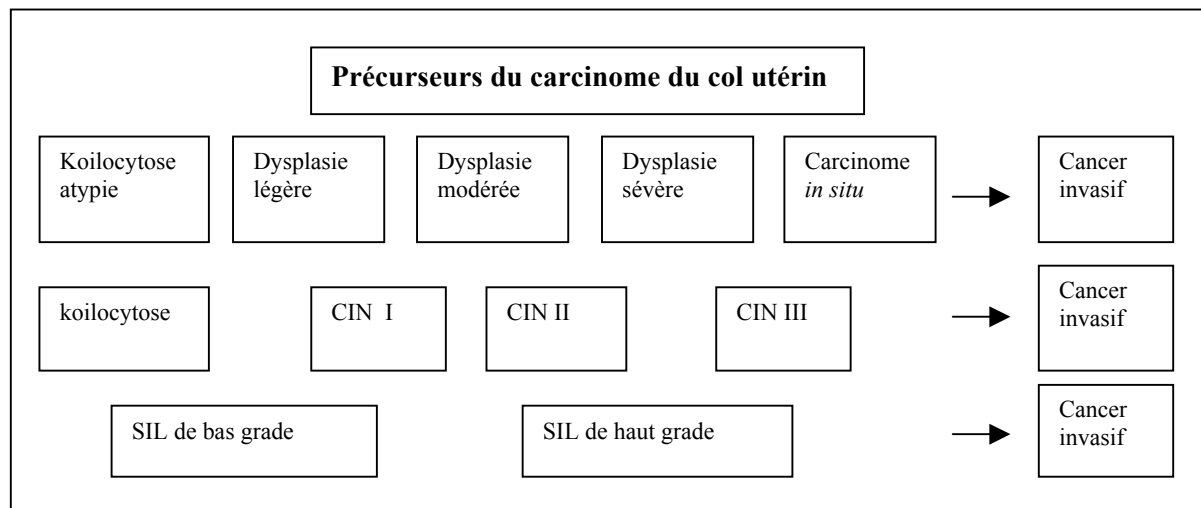
1.1.5 Épidémiologie des lésions causées par le VPH

Épidémiologie des condylomes

La prévalence des verrues génitales est maximale chez les jeunes autour de 20 ans (McCowan 1999, Oriel 1971). Ainsi Joffe (1992) a identifié une prévalence des condylomes de 5,2 % dans une population d'étudiantes américaines de 19-22 ans. Après cet âge, la prévalence diminue indépendamment du comportement sexuel, possiblement grâce au développement de la résistance à l'infection (McCowan 1999). Dans une population de femmes de 15 à 49 ans, la prévalence des condylomes était de 1,1 % (Sellors 2000). En 1987, environ 2 % de la population sexuellement active avait des condylomes ou autres formes visibles d'infection au VPH (Ferenczy 1995). Le risque à vie d'avoir des condylomes est d'environ 10 % (Franco 1997, Tortolero-Luna).

Épidémiologie des lésions cervicales intra-épithéliales

La prévalence des lésions cervicales varie beaucoup, entre 0,4 % et 24 % (Tableau 4, Annexe 1), en fonction de la population étudiée et le système de classification (fig. 1) utilisé. La majorité des cliniques rapportent une prévalence d'environ 2 %, plus élevée chez les femmes sexuellement actives âgées de 18 à 35 ans (Kiviat 1999).

Figure 1 Terminologie pour les lésions précancéreuses du col utérin

Source : Parkin, 1997, The epidemiological basis for evaluating screening policies.

Cette terminologie présente une classification des différents types de lésions observées. Les lésions intra-épithéliales cervicales (SIL), appelées aussi des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN), représentent des changements cellulaires précancéreux au niveau de la muqueuse du col de l'utérus (Suris 1999). Les appellations LSIL/HSIL sont utilisées surtout pour exprimer les résultats de la cytologie¹, tandis que celles CIN 1-3 représentent des diagnostics histologiques.

Les lésions cytologiques sont classifiées en lésions de bas et haut grade (LSIL et HSIL), qui correspondent aux diagnostics histologiques de CIN 1 (LSIL) et CIN 2 et 3 (HSIL) (fig. 1), reflétant la maturation de plus en plus anormale de l'épithélium affecté (Suris 1999).

Toutefois, il arrive fréquemment que l'examen du frottis ne permette pas de bien identifier la présence de lésion donc de la classer en fonction de cette terminologie. Le terme ASCUS sert donc à classer de tels frottis et se définit comme « cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée ». La proportion de frottis ainsi classifiés (Tableau 4, Annexe 1) varie beaucoup selon la population, le pays, la région et même le laboratoire et peut varier de 2,2 % (Dalstein 2001, France) à 20 % (Koumans 2002, adolescentes de race noires sexuellement actives, USA). À Montréal une étude chez des étudiantes universitaires (Richardson 2000) rapporte 7,2 % d'ASCUS.

¹ Le système Bethesda classe les lésions cytologiques malpighiennes en 4 catégories principales : des cellules atypiques à caractère significatif indéterminé (ASCUS), des lésions intra-épithéliales malpighiennes de bas grade (LSIL), des lésions intra-épithéliales malpighiennes de haut grade (HSIL) et des épithéliomes malpighiens pavimenteux (Drouin 1998)

Prévalence des lésions intra-épithéliales cervicales

La prévalence des lésions intra-épithéliales cervicales est de 3,2 % aux États-Unis, 1 % au Taiwan, 0,7 % en Égypte, 3,6 % en Australie et 0,9 % en Norvège (Suris 1999). À la fin des années '70 la proportion de femmes canadiennes avec des lésions cervicales précancéreuses était de 1,69 % (Johnson 1994). Au Canada, la prévalence des lésions intra-épithéliales malpighiennes est de 6,9 % en Colombie Britannique (Suris 1999), 6,7 % en Ontario (Sellors 2000), 9,2 % à Terre-Neuve (Ratnam 2000) et 6,9 % à Nunavut (Healey 2001).

Dans un groupe d'étudiantes montréalaises, la prévalence des anomalies cytologiques était de 11,5 % (Richardson 2000). Ces valeurs sont difficiles à comparer car elles incluent une proportion variable de résultats ASCUS (Tableau 4, Annexe 1).

Selon Herrero (2000), l'âge moyen des femmes avec des **lésions intra-épithéliales de bas grade** était de 29 ans (prévalence maximale chez les femmes de moins de 25 ans : 5,2 %), celui des femmes avec des **lésions intra-épithéliales de haut grade** était de 34 ans (maximum de 2 % à l'âge de 30 ans et un autre pic après 65 ans) et l'âge moyen des femmes avec **cancer invasif** était de 39 ans.

En Colombie Britannique, en 1988, la prévalence la plus élevée des lésions intra-épithéliales modérées ou sévères du col se retrouvait chez les femmes de 20 à 35 ans (Benedet 1992).

Incidence des lésions intra-épithéliales cervicales

Dans l'étude de Woodman (2001), le risque cumulatif d'avoir une cytologie anormale dans un groupe de femmes anglaises de 15-19 ans, sexuellement actives, était de 28 % sur 3 ans.

Dans une cohorte de 128 805 femmes américaines, l'incidence des lésions intra-épithéliales de haut grade (HSIL) était de 60/10 000 chez les femmes de moins de 30 ans, de 22/10 000 chez celles de 30-49 ans, de 15/10 000 chez celles de 50-64 ans et de 10/10 000 chez les femmes de plus de 65 ans (CDC 2000). L'incidence de toutes les lésions diminuait avec l'âge (CDC 2000). La même tendance était présente dans l'étude de Kibur (2000) selon laquelle l'incidence des lésions intra-épithéliales cervicales de haut grade (CIN 3) était maximale chez les femmes de 18-19 ans (56,5/10 000) et diminuait à 18,3/10 000 chez celles de 25-28 ans.

À Washington, en 1987-1981 l'incidence du carcinome in situ (CIS) était de 62,4 cas/100 000 et celle du cancer invasif était de 7,9 cas /100 000. Entre 1980 et 1990 l'incidence des CIS a augmenté, particulièrement chez les femmes jeunes. En 1989-1991, l'incidence ajustée des CIS était de 196/100 000 chez les femmes de 18-24 ans et de 212/100 000 chez les femmes de 25-34 ans (Kiviat 1999).

Une jeune femme sur dix aura un test Pap positif au dépistage du cancer du col (O'Mahony 1996). Ainsi, 13,1 % des femmes canadiennes de 15 à 49 ans ont déjà eu au moins une colposcopie à cause d'un test Pap anormal (Sellors 2000).

Modèle mathématique

Selon le modèle mathématique de Myers (2000), les prévalences maximales de l'infection au VPH se situent à 21 ans (24,7 %). Pour les lésions intra-épithéliales, les prévalences maximales se situent à 28 ans (8,3 %) pour les lésions de bas grade (LSIL) et à 42 ans (2,6 %) pour les lésions de haut grade (HSIL). L'incidence maximale du cancer de col se situe à 48 ans (81/100 000), avec 46,4 % au stade I, 27 % au stade II, 18,1 % au stade III et 8,5 % au stade IV. Le risque total de cancer du col sans aucun dépistage était de 3,7 % dans le modèle de base (entre 2 % et 6 % en fonction du risque relatif d'infection au VPH). Le risque de cancer du col des femmes de plus de 50 ans sans infection au VPH est de moins de 0,5 %, même en l'absence de dépistage. Selon l'analyse de sensibilité, le risque de cancer du col est relié premièrement à l'incidence de l'infection au VPH, à la proportion des infections VPH qui progressent directement à une lésion intraépithéliale de haut grade (HSIL) et au taux de progression des lésions de bas grade (LSIL).

1.1.6 Épidémiologie du cancer du col

Dans le monde, on estime qu'il y a 465 000 nouveaux cas et 200 000 décès par année, dont environ 80 % surviennent dans les pays en voie de développement (Haverkos 2000). L'incidence du cancer du col varie entre 3,8 (Israël) et 48,2 (Colombie) par 100 000 femmes (Haverkos 2000). Aux États-Unis, il y a chaque année 14 000 nouveaux cas avec environ 5000 décès (Douglas 2000).

Au Canada, le cancer du col utérin se classe au 12^{ième} rang parmi les cancers diagnostiqués chez l'ensemble des femmes mais il se retrouve au 3^{ième} rang chez les femmes de 20 à 34 ans et chez les femmes de 35 à 49 ans (Santé Canada, 2002). Chez les femmes de moins de 20 ans, l'incidence du cancer du col est très faible, soit de 2 par million (O'Mahony 1996).

L'incidence estimée du cancer du col au Canada était de 10,2/100 000 femmes en 2000 et de 8,0/ 100 000 en 2001, et la mortalité de 2,7/100 000 femmes en 2000 et de 2,1 en 2001 (Institut national du cancer du Canada 2001), correspondant à 1 608 nouveaux cas et 650 décès (Ferlay 2001). Au Canada, on estime qu'en 2002, 1 400 femmes auront un diagnostic de cancer invasif du col utérin et que 410 d'entre elles décèderont (Santé Canada 2002).

Au Québec, le taux de cancer du col (estimé à 7,0/100 000 en 2001 par l'Institut national du cancer du Canada) est le plus bas au Canada. Selon les données officielles les plus récentes, en 1996 le taux d'incidence du cancer du col était de 8,0/100 000 au Québec, tandis qu'au Canada il était de 9,2/100 000 (Santé Canada).

Évolution de l'incidence du cancer du col

La tendance séculaire des années 90 démontre une diminution significative de l'incidence du cancer du col chez les femmes de 25 à 54 ans mais peu de modifications chez les femmes de plus de 55 ans (Sasieni 2001, Hemminki 2002). Par contre, dans les dernières années, dans des pays comme l'Angleterre, le Canada, l'Australie et la Nouvelle Zélande, l'incidence et la mortalité par cancer du col ont augmenté chez les femmes de moins de 40 ans. Cette augmentation serait reliée à la prévalence croissante de l'infection au VPH (Kiviat 1999). Le risque à vie de développer un cancer du col est de

0,5 % pour les femmes nées en 1938, 0,9 % pour celles nées en 1948 et de 1,8 % pour celles nées en 1958 (Peto 2001).

Entre 1958 et 1996, l'incidence du cancer du col invasif à cellules épithéliales a diminué en Suède, particulièrement dans le groupe d'âge des 40 à 44 ans. Cependant, au cours de la même période, l'incidence de l'adénocarcinome invasif et in situ a augmenté constamment, particulièrement dans les groupes d'âge des 40 à 44 et des 30 à 39 ans. L'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome serait déterminée par la prévalence accrue du VPH. L'incidence des carcinomes à cellules épithéliales n'aurait pas augmenté grâce à l'efficacité du dépistage du cancer du col (Hemminki 2002).

Au Canada, l'incidence du cancer du col, ajustée selon l'âge, a diminué de 13,4/100 000 en 1970-72 à 9,1/100 000 femmes en 1996 (Liu 2001). Elle était de plus de 21/100 000 en 1969 (Santé Canada, SGOC 1998) et est de 8,0/100 000 en 2001 (Institut national du cancer du Canada 2001). La mortalité par cancer du col a diminué de 7,4/100 000 en 1969 à 2,4/100 000 en 1992 (Santé Canada, SGOC 1998) et à 2,1 / 100 000 en 2001 (Institut national du cancer du Canada 2001).

Entre 1972 et 1996, l'incidence des adénocarcinomes et des carcinomes adénosquameux a augmenté respectivement de 1,3 à 1,8 par 100 000 et de 0,15 à 0,4 par 100 000, particulièrement chez les femmes de 20 à 49 ans (Liu 2001).

En Colombie Britannique, l'incidence a diminué de 28,4/100 000 à 4,2/100 000 entre 1955 et 1988, représentant une réduction de 85 %. Durant la même période, la mortalité a baissé de 11,4/100 000 à 2,3/100 000, équivalent à une réduction de 80 % (Suris 1999).

Au Québec, l'incidence du cancer du col pour tous les âges est passée de 13/100 000, en 1984 à 7,0 par 100 000 femmes en 2001, soit une diminution de 46 %.

1.1.7 Épidémiologie de l'infection anale au VPH

L'infection anale au VPH se retrouve surtout chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) et chez les femmes ayant des contacts sexuels anaux réceptifs. Des anomalies périanales et de la jonction anorectale seraient retrouvées chez 50 % à 75 % des HARSAH asymptomatiques et 84 % des HARSAH symptomatiques (Lawee 1990).

La prévalence de l'infection au VPH est presque universelle chez les HARSAH infectés par le VIH et dépasse la prévalence de l'infection au VPH cervicale chez les femmes infectées par le VIH (Palefsky 2001).

Dans un groupe de HARSAH, la prévalence de l'infection anale au VPH selon le PCR était de 93 % chez les personnes infectées par le VIH et de 61 % chez les personnes non infectées par le VIH. Le type le plus fréquent était le VPH 16, détecté respectivement dans 38 % et 19 % des spécimens. Plus d'un type de VPH était retrouvé chez 73 % des personnes infectées par le VIH et chez 23 % des personnes non infectées par le VIH. La moyenne du nombre de types présents par spécimen positif était de 3,3 à 3,9 chez les personnes infectées par le VIH et de 1,9 chez les personnes non infectées par le VIH (Palefsky 1998).

Selon une étude utilisant le test *Hybride Capture*, la prévalence du VPH était de 87 % chez les personnes infectées par le VIH et de 37 % chez les personnes non infectées par le VIH. Le VPH 16 était détecté chez 35 % des personnes infectées par le VIH et 9 % des personnes non infectées par le VIH (Palefsky 1998).

Chez les femmes, 76 % des femmes infectées par le VIH et 42 % des femmes non infectées par le VIH avaient une infection anale au VPH, dont respectivement 28 % et 8 % avaient des infections multiples (Palefsky 2001).

L'incidence du cancer anal est de 9/100 000 chez les femmes, de 7/100 000 chez les hommes et de 35/100 000 chez les HARSAH qui ont des contacts sexuels anaux réceptifs (Palefsky 1996).

1.1.8 Épidémiologie de l'infection au VPH et des lésions cervicales chez les personnes infectées par le VIH

La prévalence des infections au VPH est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH, variant entre 40 % et 93 % (Tableau 5, Annexe 1). Selon l'étude de Hankins (1999), la prévalence de l'infection au VPH était de 67 % chez les femmes vivant avec le VIH. Le dosage quantitatif des VPH anaux a démontré des charges virales plus élevées chez les hommes infectés par le VIH (rapport de 2,4 pour les types de VPH à faible risque et de 4,0 pour les types de VPH à risque élevé, par rapport aux hommes non infectés par le VIH) (Palefsky 1998). Selon Chritchlow (1998) l'incidence cumulative de l'infection au VPH était de 40 % à 1 an et 54 % à 2 ans pour les personnes non infectées par le VIH et de 45 % et 78 % pour les personnes infectées par le VIH.

Dans l'étude de Lillo (2001), 24,5 % des femmes infectées par le VIH avaient une détection positive du VPH 16, 1,8 % pour le VPH 18, 33 % pour le VPH 31, 33, 35 ou 45. De plus, 24,6 % avaient des types multiples et 16 % des types non définis (Lillo 2001). La charge virale était plus élevée que chez les personnes non infectées par le VIH (Chritchlow 1998). Selon Rezza (1997) les types les plus fréquents étaient le VPH 18 (27,6 %), 16 (26,3 %) et 31 (9,2 %), sans différences dans la proportion des types oncogènes chez les personnes infectées ou non par le VIH. La prévalence des lésions cervicales chez les femmes infectées par le VIH est de 9,9 % à 35,6 % (Ellerbrock 2000, Hankins 1999, Petry 1999, Rezza 1997), avec 6,2 % à 12,3 % lésions de haut grade (Lillo 2001, Petry 1999, Rezza 1997).

Selon l'étude de Petry (1999) l'incidence des lésions cervicales sévères était de 4 659/100 000/an, soit 4,7/100 personnes-année. Dans l'étude prospective de Ellerbrock (2000), l'incidence des lésions intra-épithéliales malpighiennes était de 8,3 cas/100/an chez les femmes infectées par le VIH et de 1,8 cas/100 personnes-année chez les femmes non infectées par le VIH.

Les condylomes et les néoplasies intra-épithéliales de la région vulvo-vaginale et périanale sont plus fréquents chez les femmes infectées par le VIH, soit de 9 % versus 1 % chez les femmes non infectées par le VIH (Conley 2002). Le risque relatif (*hasard ratio*) des lésions vulvo-vaginales et périanales est de 17,0 en présence d'infection VIH (Conley 2002). Le taux de récurrences des verrues génitales externes est lui aussi plus élevé chez les personnes infectées par le VIH, de 66,4 % versus 26,8 % chez les personnes non infectées par le VIH, dans les conditions d'un traitement identique (de Panfilis 2002).

1.1.9 Surveillance de l'infection au VPH

Dans la plupart des pays, il n'existe pas de système de surveillance de l'infection au VPH. À l'heure actuelle, l'approche la plus réaliste pour la surveillance des infections génitales au VPH est la réalisation d'études de prévalence et la mise en place de programmes de surveillance sentinelle (DSTDP-CDC 1999). Par contre, la surveillance systématique et structurée des carcinomes in situ au niveau de la population serait d'extrême utilité. Toutefois, comme cette pathologie est le plus souvent diagnostiquée et prise en charge sur une base ambulatoire, les registres de cancer basés sur les rapports des hôpitaux ne peuvent être considérés comme une source valable d'information à des fins de surveillance (DSTDP-CDC 1999).

1.1.10 Mode de transmission de l'infection au VPH

La transmission du VPH est essentiellement sexuelle (McCowan 1999, Ferenczy 1995, Lawee 1990, Oriel 1971). La période d'incubation est estimée à environ 2 à 3 mois, variant entre quelques semaines et 8 mois (Handsfield 1997, Oriel 1971). Le taux d'infection chez les partenaires des personnes infectées est estimé à environ 50 % à 70 % (Lawee 1990, Oriel 1971).

Parmi les partenaires des patients avec des verrues génitales, 64 % ont développé des verrues à leur tour. Selon Verdon (1997) la probabilité de transmission des verrues génitales est de 60 % pour un seul acte sexuel. L'infectiosité des condylomes semble diminuer avec le temps (McCowan 1999, Handsfield 1997, Oriel 1971). Les condylomes des personnes qui ont transmis l'infection étaient présents en moyenne depuis 3,5 mois et celles des personnes qui n'ont pas transmis l'infection depuis 12 mois en moyenne (Oriel 1971). Outre la transmission sexuelle, l'auto-inoculation et l'hétéro-inoculation à partir des verrues cutanées est possible, ainsi que la transmission materno-fœtale (Ferenczy 1995, Fairley 1993). D'autres voies de transmission, plutôt rares et anecdotiques, sont les contacts intimes non-sexuels (bain, par exemple) et les activités sexuelles non-pénétrantes (Fairley 1993).

L'étude de Kjaer et al (2001) portant sur la transmission de l'infection au VPH chez un groupe de femmes sans expérience sexuelle ou monogames et qui ont changé leur comportement pendant le suivi, appuie l'importance de la transmission sexuelle de l'infection au VPH : la prévalence de l'infection était de 0 % chez les vierges et de 35,4 % après le début de l'activité sexuelle. De même, chez les femmes monogames, la prévalence du VPH était de 14,8 % et augmentait à 34,6 % après une histoire de nouveau partenaire sexuel.

Selon Franco (1995), l'infection du col de l'utérus au VPH à haut risque a les caractéristiques d'une infection transmissible sexuellement (ITS), mais celle au VPH à bas risque ne les a pas – le nombre de partenaires sexuels et l'âge au premier contact sexuel seraient associés seulement avec les VPH à haut risque.

La possibilité de la transmission verticale fait encore l'objet de controverses. Selon Fairley (1993), la transmission périnatale est démontrée par l'association entre la papillomatose laryngienne de l'enfant et l'accouchement vaginal, et la présence du virus et même de lésions au moment de la naissance. Certaines études ont démontré une prévalence élevée de VPH chez les nouveau-nés de mères infectées

(Tseng 1998), mais d'autres études (Castellsagué 2000) n'ont pu mettre en évidence de différences significatives de prévalence du VPH chez les enfants nés de mères infectées ou non.

Selon quelques auteurs, la prévalence de VPH à haut risque chez les nouveau-nés pourrait varier entre 20 % et 38 % (Rice 1999, Cason 1998). Si la présence du VPH chez le nouveau-né est considérée par certains comme une contamination transitoire (Tenti 1999) d'autres estiment que, dans la majorité des cas, le virus persiste plusieurs mois et n'est pas seulement une contamination transitoire de l'enfant au moment de sa naissance (Rice 1999). Selon Rice (1999), les effets à long terme de l'infection au VPH chez le nouveau-né sont inconnus et pourraient interférer avec d'éventuels programmes d'immunisation contre le VPH.

Selon Cason, même si la transmission materno-fœtale est une possibilité réelle, les conséquences de ces infections ne semblent pas dramatiques et ne justifieraient ni le dépistage systématique des enfants infectés, ni les césariennes préventives (Cason 1998).

Au Danemark, la prévalence du VPH dans un groupe d'enfants sélectionnés de manière randomisée était de 1,6 % dans la région anale et de 0,25 % dans la bouche, tous les virus détectés étant avec de type inconnu (Koch 1997). Outre la transmission périnatale, les causes les plus fréquentes des verrues génitales de l'enfant sont l'auto-inoculation à partir de verrues cutanées (présence du VPH de type 2, retrouvé typiquement au niveau des verrues cutanées) ou l'abus sexuel (de Jesus 2001, Handley 1997). Le typage du VPH pourrait suggérer la source probable de l'infection (Handley 1997). Cason (1998) mentionne que l'infection au VPH chez l'enfant pourrait être reliée au bain commun avec les parents ou transmission horizontale possiblement par des objets contaminés. La transmission par le lait maternel, le sang ou l'infection des gamètes semble peu probable (Cason 1998).

1.1.11 Facteurs de risque de l'infection au VPH

Les principaux facteurs associés à l'infection au VPH sont le sexe, l'âge, la race, les caractéristiques socio-démographiques, le comportement sexuel, les antécédents d'infection transmissible sexuellement, la parité, les méthodes contraceptives et le tabagisme.

Il est difficile de mettre en évidence l'association de l'infection au VPH avec le sexe car la majorité des études sont réalisées auprès de femmes seulement. Dans le cadre du NHANES III, la séroprévalence du VPH 16 était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (17,9 %, IC de 15,8 %-20,3 %, versus 12,5 %, IC de 10,7 %-14,5 %) (Stone 2000). Une autre étude de séroprévalence, celle de Slavinsky (2001), a identifié une association positive entre le sexe et la présence des anticorps contre les types VPH 6/11 et VPH 16.

L'infection au VPH est plus fréquente dans le groupe d'âge des 20 à 29 ans (Stone 2000, Ross 1996, Clavell 2001, Sellors 2000). Après 30 ans, la prévalence du VPH diminue rapidement (Franco 1997, Sellors 2000). La majorité des études démontrent une association inverse entre l'âge et l'infection au VPH, sauf celles qui portent sur des populations très homogènes en termes d'âge (Tableau 6, Annexe 1). La diminution de la prévalence du VPH avec l'âge semble indépendante de l'activité sexuelle (Franco 1997).

La race noire est associée à la prévalence du VPH selon les études de Stone (2000) et de Morisson (1998). Peyton (2001) a démontré un risque accru d'infection au VPH avec des types à haut risque chez les femmes d'origine hispanique et Ho (1998) a identifié un risque moins élevé chez les étudiantes blanches.

Le statut socioéconomique, particulièrement l'occupation et le revenu, sont souvent associés à la présence du VPH (Peyton 2001, Wen 1999, Muñoz 1996). L'association avec l'éducation est moins constante (Tableau 6, Annexe 1). Le statut marital semble être un facteur associé à l'infection au VPH, les femmes seules ou divorcées étant plus souvent infectées que celles mariées (Peyton 2001, Sellors 2000, Wen 1999), probablement par le biais du nombre de partenaires.

Le facteur de risque le plus important de l'infection au VPH est le comportement sexuel (Franco 1997). Le nombre total de partenaires sexuels et le nombre de partenaires récents semblent les déterminants les plus constants, particulièrement pour l'infection aux VPH oncogènes (Tableau 6, Annexe 1). L'âge au moment du premier contact sexuel est un facteur moins souvent identifié.

Les autres facteurs tels que les antécédents d'ITS, les facteurs hormonaux (contraceptifs oraux et grossesses), l'utilisation du condom et le tabagisme sont parfois associés à l'infection au VPH (Tableau 6, Annexe 1).

La participation au dépistage du cancer du col par le « Pap test » est associée à une prévalence plus faible du VPH (Kataja 1993, Rousseau 2000). Il n'est pas surprenant de constater toutefois que l'antécédent d'un test Pap anormal est associé à un risque accru de positivité du VPH, plus spécifiquement avec un VPH oncogène (Peyton 2001, Sellors 2000, Kataja 1993, Kjaer 1990).

Chez l'homme, l'infection au VPH est associée à la race hispanique, à la fréquence accrue de contacts sexuels et aux antécédents de gonorrhée ou de verrues génitales (Baldwin 2002). Par contre, l'éducation, la monogamie, l'absence de contacts sexuels anaux, la circoncision et l'utilisation du condom y sont inversement associés (Baldwin 2002). Dans l'étude IARC on a aussi observé que la circoncision serait un facteur inversement associé à l'infection au VPH (Castellsagué 2002).

Facteurs de risque de l'infection anale au VPH

Les principaux facteurs de risque associés à l'infection anale au VPH sont l'infection au VIH (Palefski 2001b) et le nombre des lymphocytes CD4 (Palefsky 2001b, Palefsky 1998).

Chez les femmes infectées par le VIH, les facteurs de risque pour l'infection anale au VPH étaient l'âge plus jeune, la race blanche et les antécédents de prise d'antirétroviraux (zidovudine). Dans le modèle multivarié, les facteurs indépendants de l'infection anale au VPH étaient le nombre de CD4 ($<200\text{cell/mm}^3$), la présence du VPH au niveau du col utérin, l'âge et la race blanche (Palefsky 2001b). L'absence de l'association avec le comportement sexuel et avec les autres infections transmissibles sexuellement suggère d'autres voies de transmission ou des différences dans la biologie de l'infection anale au VPH (Palefsky 2001b) ou des problèmes de validité des questionnaires utilisés (Coutlée, communication personnelle).

Les facteurs associés à la positivité du VPH chez les hommes infectés par le VIH étaient l'utilisation des drogues par voie rectale (poppers), une histoire d'écoulement rectal et la fréquence de contacts sexuels anaux réceptifs (Palefsky 1998). Dans cette étude les facteurs de risque des hommes infectés par le VIH étaient impossibles à déterminer à cause de la prévalence très élevée de l'infection au VPH (Palefsky 1998).

Facteurs de risque d'infection au VPH et infection au VIH

Les facteurs de risque de l'infection au VPH chez les personnes infectées par le VIH sont :

- un nombre de CD4 de moins de 200/ml (Lillo 2001, Palefsky 2001b, Spinillo 2001, Hankins 1999, Chritchlow 1998). Toutefois, selon Ellerbrock (2000), il n'y avait pas d'association entre l'incidence des lésions intra-épithéliales et le nombre de CD4;
- le stade plus avancé de l'infection VIH (Spinillo 2001);
- la charge virale VIH plus élevée (Spinillo 2001);
- la race autre que blanche (Hankins 1999);
- le nombre élevé de partenaires sexuels depuis la dernière visite (Chritchlow 1998);
- l'acte sexuel anal réceptif non-protégé (Chritchlow 1998);
- l'utilisation inconstante du condom (Hankins 1999), l'utilisation régulière du condom étant associée à un risque diminué de 70 % (OR de 0,29) (Spinillo 2001);
- l'utilisation de contraceptifs oraux (Rezza 1997) ;
- l'âge de moins de 30 ans (Hankins 1999).

Le traitement antirétroviral n'était pas associé à un risque diminué d'infection au VPH à haut risque (Lillo 2001). Par contre, les infections incidentes au VPH 16 et 18 étaient plus rares chez les femmes qui recevaient une thérapie antirétrovirale hautement efficace, avec un rapport de cotes de 0,3 (Lillo 2001). La présence d'un diagnostic d'ASCUS au recrutement était associée à l'apparition de lésions intra-épithéliales (39 % des femmes infectées par le VIH avec ASCUS ont eu une lésion intraépithéliale pendant le suivi versus 25 % des femmes infectées par le VIH sans ASCUS) Ellerbrock (2000). Une étude de cohorte est en cours au Québec, portant sur les facteurs de risque et sur l'évolution des lésions anales causées par le VPH chez les HARSAH qui reçoivent une thérapie antirétrovirale hautement efficace (Coutlée, communication personnelle).

Les facteurs de risque pour le développement des lésions squameuses intra-épithéliales chez les personnes infectées par le VIH sont :

- le stade de l'infection au VIH : des lésions intra-épithéliales étaient présentes chez 45 % des femmes en stade A, 68,2 % en stade B et 76,2 % en stade C, $p = 0,001$ (Spinillo 2001);
- le nombre de CD4 (Lillo 2001, Spinillo 2001), toutefois Ellerbrock (2000) ne retrouve pas ce type d'association ;

- l'infection au VPH (Ellerbrock 2000, Petry 1999) et la persistance de l'infection au VPH (Ellerbrock 2000);
- l'interaction VIH-VPH (RR ajusté de 2,7) (Ellerbrock 2000);
- l'âge plus jeune (Ellerbrock 2000);
- le début précoce de l'activité sexuelle (Ellerbrock 2000);
- la thérapie antirétrovirale hautement efficace, OR de 3,54 (Lillo 2001).

Dans l'étude de Chritchlow (1998), les facteurs associés à la persistance de l'infection anale au VPH étaient la séropositivité au VIH, le type de VPH autre que 6/11, la charge virale, et la présence de l'ADN du VIH dans le canal anal.

1.2 HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION AU VPH

1.2.1 Pathogenèse

Plus de 85 types de VPH ont été identifiés et séquencés jusqu'à maintenant et plus de 120 nouveaux types sont partiellement caractérisés (zur Hausen 2000). Environ 40 types de VPH infectent la région anogénitale (zur Hausen 2000). Les VPH peuvent être groupés en deux catégories selon le risque d'oncogenèse associé : à haut risque (les types 16, 18, 31, 33, 39, 45, 52, 58 et 69) et sans risque oncogène ou à faible risque (les types 6, 11, 42-44, 53, etc.) (zur Hausen 2000, Beutner 1998, Ferenczy 1995). La différence majeure entre les deux catégories de virus est la capacité d'intégration dans les chromosomes de la cellule hôte, spécifique seulement pour les VPH à haut risque (Ferenczy et Franco 2002).

Après la pénétration dans l'épithélium, facilitée par la présence de micro-lésions, les VPH peuvent induire une infection productive, manifestée par l'apparition des koilocytes et le développement de verrues exophytiques (les condylomes acuminés et les condylomes plats). Une autre alternative est l'induction de transformations cellulaires, avec apparition de cellules dyscaryotiques et développement de lésions squameuses intra-épithéliales (Syrjänen 1998). L'unité infectieuse est le virion complet, produit seulement dans les infections productives (Richart 2001).

1.2.2 Condylomes ou verrues génitales

Aspect des lésions

Les condylomes sont des lésions bénignes, causées par les VPH à faible risque oncogène, en particulier les types 6 et 11 (von Krogh 2000, Ferenczy 1995). Selon von Krogh (2000) plus de 90 % des condylomes acuminés sont causés par les VPH 6 et 11. Greer (1995) a déterminé que 94 % des condylomes acuminés ont de l'ADN du VPH 6 et 8 % celui du VPH 11 et que, dans ces condylomes, les infections avec des types multiples ne sont pas rares (Greer 1995).

Les condylomes peuvent prendre des aspects variables en fonction de leur localisation. Ainsi ils peuvent être kératinisés, non-kératinisés, pigmentés ou non.

Les condylomes se présentent sous forme de verrues génitales et de condylomes maculaires. Les verrues génitales sont représentées par les condylomes acuminés, prédominants sur les surfaces muqueuses, et les condylomes papulaires, plus fréquents sur l'épithélium kératinisé. Les condylomes maculaires ou plans sont des lésions sub-cliniques habituellement invisibles à l'inspection directe (Von Krogh 2000, Handsfield 1997). Ces lésions (condylomes plans) sont visibles avec agrandissement et/ou après l'application d'acide acétique 5 % (Verdon 1997, Ferenczy 1995).

Localisation

Les lésions sont plus fréquentes dans les régions traumatisées pendant l'acte sexuel et peuvent être uniques ou multiples, avec des dimensions de 1 à 10 mm. Les condylomes se retrouvent le plus souvent au niveau du prépuce des hommes non circoncis, la tige du pénis chez ceux circoncis et la région vulvaire, périnéale, anale, vaginale et exocervicale des femmes (Von Krogh 2000, Verdon 1997, Ferenczy 1995, Oriel 1971).

Incubation

Dans une étude prospective, le temps d'incubation moyen des condylomes acuminés était de 2,8 mois, variant entre 3 semaines et 8 mois (Oriel 1971).

Symptômes

Les symptômes associés aux condylomes sont inconstants et variables. Ils peuvent se manifester par des fissures, des démangeaisons, des brûlures, de la dyspareunie, des saignements. Les symptômes sont plus importants chez les femmes enceintes (Von Krogh 2000, Ferenczy 1995).

Évolution clinique

L'histoire naturelle des condylomes acuminés et des condylomes plats est peu connue. Quelques condylomes acuminés régressent spontanément après plusieurs mois, parfois après des années (Oriel 1971). Les infections sub-cliniques (condylomes plats) persistent parfois pour toute la vie. La persistance de l'infection au VPH dépend probablement de l'immunité cellulaire (Handsfield 1997). Une infection au VPH préexistante ne semble pas protéger de la réinfection (Kotloff 1998).

La disparition ou réduction spontanée des lésions cliniques est bien connue mais la prédiction individuelle de l'évolution est impossible et les délais peuvent entraîner l'augmentation des lésions et rendre le traitement plus difficile, plus coûteux et plus long (Ferenczy 1995).

Condylomes et grossesse

Pendant la grossesse les condylomes peuvent croître, mais ils involuent généralement après l'accouchement. (Lawee 1990, Oriel, 1971). Les verrues peuvent se transmettre au nouveau-né et causer des lésions laryngotrachéales. Les papillomes laryngiens récurrents sont très rares et sont causés par la transmission materno-fœtale des VPH 6 et 11 (McCowan 1999, Verdon 1997, Ferenczy 1995, Lawee 1990).

Condylomes et cancer

Les lésions cervicales avec VPH 6 et 11 ont un risque de carcinogenèse très faible car ces virus ne s'intègrent pas dans les chromosomes de la cellule infectée. Le risque des femmes avec condylomes de développer un cancer est le même que celui des femmes sans condylomes ou de la population en général (Griffiths 2002, Verdon 1997, McCowan 1999, Koutsky 1992). Par contre, dans l'étude de Howard (2002) 39 % des femmes avec des verrues génitales avaient des lésions intra-épithéliales du col et Coker (2001a) a aussi identifié une association positive entre les verrues génitales et les lésions cervicales. Les patients avec condylomes peuvent être infectés en même temps avec des VPH à haut risque qui peuvent causer des lésions sub-cliniques associées aux néoplasies intra-épithéliales et aux cancers anogénitaux (Von Krogh 2000). Toutefois, selon Ferenczy (1995) la majorité des lésions associées aux condylomes sont lésions de bas grade (CIN 1).

Les néoplasies intra-épithéliales de la région anogénitale sont semblables aux condylomes plans ou papulaires et sont des lésions précancéreuses causées par des VPH à haut risque (van Krogh 2000).

1.2.3 Infection au VPH au niveau du col de l'utérus

La majorité des infections au VPH sont transitoires, 70-90 % des infections au VPH régressant spontanément en moins de 4-5 ans (Petty 2001, Richart 2001, Dillner 2000, Elfgren 2000, Ho 1998). Dans l'étude de Richardson (2002) le temps moyen de disparition de l'infection au VPH était de 25,3 mois. Dans un groupe de plus de 9 000 femmes du Costa Rica, la majorité des infections au VPH étaient disparues après 5 ans, sauf celles qui étaient associées à un diagnostic prévalent ou incident de CIN 2 ou plus (Shiffman 2001). De la même façon, 70 % des femmes suivies par Moscicki (1998) ont éliminé l'infection au VPH en 24 mois. Selon Nobbenhuis (2001), la disparition de l'infection au VPH à haut risque se produit chez 23 % à 50 % des femmes, en fonction de la présence et de la sévérité des lésions cervicales, et cela, en moins de 40 mois.

Dans l'étude de Brisson (1996) auprès de femmes québécoises, le taux de persistance de l'infection à 10 semaines était de 50 % pour tout VPH incluant les VPH à haut risque. En considérant seulement la présence du même type de virus, le taux de persistance était de 31,1 % (Brisson 1996).

La durée moyenne de l'infection au VPH est de 6 à 25 mois (Nobbenhuis 1999, Ho 1998, Kotloff 1998). Les infections aux VPH à haut risque persistaient en moyenne pour une durée de 9,2 mois les infections au VPH à faible risque avaient une durée moyenne de 7 mois (Kotloff). Par contre, une infection persistante depuis 4 ans aurait peu de chances de rémission (Richart 2001).

Chez les femmes, 66 % à 80 % des infections au VPH vont régresser et 6,3 % à 20 % des femmes vont développer des lésions intra-épithéliales (SIL) (Meijer 2000, Syrjänen 1997). Le risque de progression est dépendant du siège de l'infection, notamment la jonction entre l'épithélium glandulaire. L'épithélium malpighien, au niveau de la zone de transformation du col, semble plus vulnérable. Des micro-érosions permettent l'accès du VPH aux cellules basales et la réplication du virus peut causer l'apparition des lésions précancéreuses (Syrjänen 1998).

Selon Peto (2001) l'association du cancer invasif du col utérin et des CIN 3 avec le début précoce de l'activité sexuelle et avec le nombre élevé de partenaires, même à long terme, suggère la possibilité que l'infection au VPH soit habituellement persistante mais pas détectable avec les méthodes actuelles.

Facteurs de risque de la persistance de l'infection :

De nombreux facteurs ont été associés à la persistance de l'infection cervicale au VPH. Les plus importants sont :

- L'infection avec un VPH à haut risque (Richardson 2002, Ho 1998, Brisson 1996), plus spécifiquement les types de virus 16 (Richardson 2002, Elfgren 2000, Ho 1998, Brisson 1996) et 18 (Ho 1998, Brisson 1996), la charge virale (van Duin 2002, Brisson 1996, Rousseau 2001b), la production continue du virus (Richart 2001) et l'infection multiple (Ho 1998);
- L'âge plus avancé (Ho 1998);
- Le génotype Arg-Arg dans le gène qui codifie la protéine p53 (Rousseau 2001b);
- Le nombre élevé de partenaires sexuels (Brisson 1996, Elfgren 2000);
- L'âge plus jeune au premier contact sexuel (Elfgren 2000);
- Les antécédents de condylomes chez le partenaire sont associés à la persistance du même type de virus (Brisson 1996);
- La présence des condylomes vulvaires (Moscicki 1998);
- L'utilisation de contraceptifs oraux pour plus de 2 ans était associée à un risque accru de persistance selon Brisson (1996), mais pas selon Elfgren (2000);
- Le stress récent (Coker 2001);
- Le tabagisme était inversement associé à la persistance VPH dans l'étude de Ho (1998), les autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence une association entre le tabagisme et la persistance virale (Elfgren 2000).

1.2.4 Lésions intra-épithéliales du col utérin

Les lésions intra-épithéliales du col sont souvent causées par les types de VPH oncogènes et sont des précurseurs du cancer du col (Syrjänen 1998, Kiviat 1999). Toutefois la majorité des lésions intra-épithéliales ont une évolution clinique favorable, avec régression spontanée (Syrjänen 1998). Ces lésions sont considérées comme les changements morphologiques les plus précoces associés au cancer.

Toutefois, l'histoire naturelle et la signification de ces lésions sont encore insuffisamment documentées (Kiviat 1999).

Les lésions intra-épithéliales du col ont longtemps été et sont encore souvent considérées comme des éléments d'un continuum (Suris 1999). Toutefois, selon une récente théorie, les lésions de bas grade (LSIL ou CIN 1) seraient des manifestations non évolutives de l'infection au VPH et les lésions plus sévères (HSIL ou CIN 2-3) seraient des lésions précancéreuses *de novo* causées par l'infection au VPH à haut risque (Cox 2001, Kiviat 1999).

La détection du VPH au niveau du col de l'utérus est suivie rapidement de l'apparition de changements cellulaires associés aux lésions intra-épithéliales. Les lésions de haut grade (CIN3) peuvent représenter une manifestation précoce et relativement fréquente de l'infection au VPH à haut risque, particulièrement pour le VPH 16 (Cox 2001, Kiviat 1999). En effet, la détection des VPH est un meilleur prédicteur des CIN 2-3 que le CIN-1. Il semble qu'au moins une part des CIN 2-3 ne se développe pas à partir des CIN 1, mais s'établit *de novo*, suite à une infection au VPH. Il est donc possible que les CIN 1 et les CIN 3 soient des manifestations distinctes des infections avec des types différents de VPH. Une autre possibilité serait que les CIN 1 et les CIN 2-3 seraient des lésions concomitantes mais avec des localisations et des caractéristiques de croissance différentes et, par conséquent, avec une probabilité différente de détection par cytologie. La connaissance de la signification réelle des CIN 1 (marqueur de l'infection au VPH ou lésion précancéreuse) serait importante pour la conduite appropriée en présence de ces lésions (Kiviat 1999).

Selon Richart (2001) les lésions de bas grade (CIN 1) sont causées par des infections au VPH productives, 20 % par des VPH à faible risque et 80 % par des VPH à haut risque. Ces lésions ne peuvent pas être distinguées des condylomes plats, sont transitoires et présentent des atypies cytologiques de type polyploïde et multiclonale (Richart 2001). La possibilité que le col soit le siège de deux types distincts de lésions causées par le VPH a déjà été envisagée en 1977 (Meisels 1977).

Facteurs de risque associés aux lésions intra-épithéliales

Le facteur de risque le plus important pour la présence des lésions intra-épithéliales est l'infection au VPH. Dans le cadre de la cohorte McGill-Ludwig, au Brésil, l'incidence des lésions intra-épithéliales était de 8,7/10 000 femmes-années chez les femmes sans infection au VPH et de 104/10 000 chez les femmes avec infection au VPH 16 ou 18 (Schlecht 2001). La présence de l'ADN viral est associée à un risque de CIN de 3 à 44,3 fois plus élevé que chez les femmes sans ADN viral (Koushik 2001, Woodman 2001, Herrero 2000, Nobbenhuis 1999, Ho 1998, Cox 1995). Si on considère seulement les VPH à haut risque, le risque relatif serait de 5,2 à 110 (Hildesheim 2001, Herrero 2000, Shlay 2000, Ho 1998).

Le type de VPH avec le risque le plus élevé de lésions cervicales est le VPH 16 (Hildesheim 2001, Schiffman 2001, Herrero 2000, Moscicki 2000, Kiviat 1999). Selon Kiviat (1999) et Schiffman (2001), entre 36 % et 44 % des femmes infectées avec le VPH 16 développeront une lésion cervicale intraépithéliale de haut grade pendant les deux premières années d'infection. Les variantes non-européennes du VPH 16 impliquent un risque supplémentaire de lésion intraépithéliale (Hildesheim 2001). D'autres types de VPH associés à un risque élevé de lésion intraépithéliale sont les VPH 18, 31,

33, 35, 39, 45, 58, 51, 52 (Schlecht 2001, Schiffman 2001, Herrero 2000, Moscicki 2000, Kiviat 1999, Suris 1999).

En plus du type de VPH, la durée de l'infection au VPH (Moscicki ÉU 2001), la charge virale (Woodman 2001, Bettinger 2000, Gravitt 2000, Josefsson 2000, Ylitalo 2000, Schiffman 2000, Swan 1999), l'infection multiple (Gravitt 2000, Swan 1999) et la persistance de l'infection (Cox 2001, Elfgrén 2000, Moscicki 1998, Ho 1998) sont associées aux lésions du col.

D'autres facteurs associés aux lésions intra-épithéliales du col sont le jeune âge (Kataya 1993), les facteurs génétiques de l'hôte (types HLA) (Cox 2001), le comportement sexuel (Peto 2001, Suris 1999, Kataya 1993, Koutsky 1992, Meisels 1977) les antécédents reproductifs (Hildesheim, 2001, Suris 1999), les antécédents d'ITS (Coker 2001a, Suris 1999, Koutsky 1992), le tabagisme (Hildesheim 2001, Moscicki ÉU 2001, Suris 1999, Kataya 1993), les déficiences d'acide folique et de la vitamine C (van Eenwyk 1993) et la non-participation au programme de dépistage du cancer du col (Peto 2001, Suris 1999, Kataya 1993).

L'utilisation des contraceptifs hormonaux et des stérilets est occasionnellement associée aux CIN : si Coker (2001a) et Hawkins (1999) n'ont pas réussi à démontrer une telle association, Hildesheim (2001) a mis en évidence une association avec les contraceptifs oraux chez les femmes avec moins de 3 grossesses et Meisels (1977) a identifié une association indépendante des lésions du col avec l'utilisation des contraceptifs oraux. Les méthodes barrières semblent avoir un certain effet protecteur contre les lésions intra-épithéliales (Coker 2001a, Hildesheim 2001, Suris 1999, Coker 1992), ainsi que l'hygiène personnelle (Kataya 1993). L'association avec les verrues génitales est controversée, comme mentionné dans le chapitre 2.7.

Prévalence du VPH dans les lésions cervicales

L'ADN VPH est présent sur 20 % à 66 % des frottis ASCUS (atypies cellulaires squameuses de signification non déterminée), sur 45 % à 83 % des frottis de lésions épithéliales de bas grade (LSIL) et sur 65-89 % des lésions de haut grade (HSIL) (Tableau 7, Annexe 1).

La prévalence du VPH dans les spécimens histologiques avec lésion intraépithéliale (CIN) est similaire : 29 % à 95 % dans les CIN 1, 33 à 98 % dans les CIN 2 et 46 à 98 % dans les CIN 3 (Tableau 8, Annexe 1). Les valeurs inférieures appartiennent à l'étude de Matsuura (1998) et sont basées sur le test *Virapap*, moins performant que les tests utilisés dans les autres études. Les valeurs les plus élevées proviennent des études de Nobbenhuis (1999) et Fait (2000). Ce dernier a décrit un changement net dans la prédominance des types de VPH en fonction du degré des lésions : ainsi les spécimens sans lésions histologiques et les CIN 1 contenaient essentiellement des VPH à faible risque oncogène, pendant que des VPH de haut risque oncogène étaient présents dans les cas de CIN 2 ou 3 (Fait 2000).

La prévalence de l'infection au VPH dans les lésions cervicales était dépendante de l'âge : le VPH était détecté plus souvent chez les femmes de moins de 30 ans avec des lésions mineures ou ASCUS, par rapport à celles de plus de 30 ans avec les mêmes types de lésions (Rebello 2001, Schlay 2000).

Évolution des lésions cervicales

Les lésions précancéreuses peuvent avoir des évolutions différentes : la progression, la régression ou la persistance. La majorité des lésions ont une évolution bénigne, avec des taux de régression progressive augmentant avec le temps du suivi (Syrjänen 1998, Meijer 2000).

Régression

En l'absence de VPH, le temps médian de régression des lésions cervicales est de 5 à 6 mois, en fonction de la sévérité des lésions. Par contre, si le VPH est présent, le temps de régression est de 17 à 60 mois. La régression des lésions était précédée de 3 mois par la disparition de l'infection au VPH. (Nobbenhuis 2001). Environ 68 % des lésions de type ASCUS régresseront (Melnikow 1998).

Les taux de régression des lésions de bas grade (LSIL, CIN 1) se situent entre 37 % et 88 %, en majorité entre 50 et 60 % (Nobbenhuis 2001, Holowaty 1999, Matsuura 1998, Melnikow 1998, Walsh 1998, Syrjänen 1997). La valeur la plus faible de 37 % était observée après un suivi d'un an chez des femmes avec infection au VPH persistante (Nobbenhuis 2001) et la valeur la plus élevée de 88 % est obtenue à la suite d'un suivi de 10 ans (Holowaty 1999). Chez les adolescentes et les jeunes femmes, Moscicki (2002) a démontré des taux de régression de 95 % sur 36 mois, avec un temps médian de régression de 7 mois.

Il y a peu d'études sur l'évolution des lésions de haut grade. Le taux de régression de ce type de lésion est estimé entre 25 % et 83 %, la plupart des auteurs indiquant des valeurs d'environ 33 % (Holowaty 1999, Melnikow 1998, Matsuura 1998, Walsh 1998, Syrjänen 1997). La valeur de 83 % représente le taux de régression des CIN 2 sur une période de 10 ans (Holowaty 1999).

Progression

Les taux de progression des lésions intra-épithéliales varient beaucoup dans la littérature : ainsi entre 0 et 71 % des lésions intra-épithéliales progresseront vers le développement du cancer invasif (Kiviat 1999) avec la majorité des auteurs citant des valeurs d'environ 1 % (National Institutes of Health, 1997, Melnikow 1998).

Parmi les ASCUS, 7,2 % à 9,3 % progresseront vers des lésions plus sévères (Nobbenhuis 1999, Melnikow 1998). Le taux de progression des ASCUS au cancer invasif est de 0,06 % à 6 mois et 0,25 % à 24 mois (Melnikow 1998).

La progression des lésions de bas grade survient chez environ 10 % des cas, variant entre 4,2 % et 28,8 % pendant une période de suivi de 1 à 10 ans (Petty 2002, Nobbenhuis 2001, Holowaty 1999, Syrjänen 1997). Dans l'étude de Moscicki (2002), chez les femmes de 13 à 22 ans, le taux de progression vers une lésion de haut grade (HSIL) était de 2 % après un suivi de 36 mois. La progression au carcinome in situ est d'environ 10 % à 14 % (Suris 1999, National Institutes of Health 1997).

La progression des lésions de haut grade survient dans 8-79 % des cas (Peto 2001, Richart 2001, Holowaty 1999, Melnikow 1998, Syrjänen 1997). Ainsi selon Holowaty (1998) la progression des CIN 2 au carcinome in situ est de 8,1 % et celle des CIN 3 de 22,7 %, sur une période de 2 ans.

Dans un groupe de femmes ontariennes, le risque relatif de progression au carcinome in situ (CIS) ou plus pendant les deux premières années était de 8,1 pour les CIN 2 et de 22,6 pour les CIN 3 par rapport au CIN 1. Après deux ans, le risque relatif était constant, respectivement de 2,5 et de 4,1 pour les CIN 2 et 3. Le risque de cancer invasif était de 4,5 et 20,7 pendant les deux premières années et de 2,1 et 5,6 après deux ans. (Holowaty 1999).

La progression des lésions de haut grade vers le cancer invasif survient chez 0,15 % en 6 mois et chez 1,4 % en 24 mois (Melnikow 1998). La progression des lésions sévères se produit habituellement pendant les deux premières années de suivi (Holowaty 1999). Selon Suris (1999), 36 % des carcinomes in situ vont progresser au cancer envahissant.

Méta-analyse

Selon la méta-analyse de Melnikow (1998), 47,4 % des lésions de bas grade régressent, 6,6 % progressent vers des lésions de plus haut grade en 6 mois et 20,8 % en 24 mois. Le taux de progression au cancer invasif est de 0,04 % à 6 mois et de 0,15 % à 24 mois (Melnikow 1998).

Dans le cas des lésions de haut grade (HSIL), 35 % régresseront, tandis que 6,8 % progresseront au carcinome in situ en 6 mois et 23,4 % en 24 mois.

Temps de latence

L'intervalle minimal entre l'infection au VPH et le développement du cancer invasif est de 7 ans et l'intervalle moyen est de 20 à 30 ans (Petty 2001). La persistance du VPH peut causer le développement du CIN 3 et, après une latence d'environ 13 ans, le développement du cancer invasif (Meijer 2000, Suris 1999). La charge virale pourrait influencer l'évolution vers le cancer : le temps d'incubation entre le moment de la première lame positive pour le VPH-16 et le diagnostic de carcinome in situ est estimée à 17 ans pour les cas avec une charge virale élevée et à plus de 19 ans pour les cas avec une charge virale moyenne (Ylitalo 2000). La longue période de latence suggère l'influence d'autres facteurs et de modifications dans le génome cellulaire (Meijer 2000).

L'incidence des carcinomes in situ est la plus élevée entre 25 et 40 ans et l'incidence du carcinome envahissant est maximale entre 48 et 55 ans (Haverkos 2000). Le risque cumulatif de CIN 3 est de jusqu'à 10 % à l'âge de 50-60 ans.

Facteurs associés à la progression des lésions cervicales

Les facteurs associés à la persistance et à la progression des lésions cervicales sont la persistance de l'infection au VPH (Meijer 2001, Nobbenhuis 2001, Ho 1995), la présence des VPH 16 ou 18 (Syrjänen 1998), la charge virale élevée (van Duin 2002, Syrjänen 1998, Ho 1995), la présence de l'ADN viral intégré dans le génome des cellules hôte (Peitsaro, 2002), l'âge plus avancé (Holowaty 1999, Syrjänen 1998) et la présence de lésions cytologiques de haut grade (Nobbenhuis 2001, Holowaty 1999, Syrjänen 1998). Dans l'étude de Petry (2002) aucune lésion de bas grade avec absence de VPH n'a progressé pendant un suivi d'au minimum 9 mois. Les marqueurs associés à la progression sont l'expression accrue des E6 et E7 et la dis-régulation de la protéine p16 (Richart 2001).

1.2.5 Cancer du col

Causalité VPH-cancer

Selon le bulletin de l'International Agency for Research on Cancer (IARC), les types 16 et 18 jouent un rôle causal dans le développement du cancer du col. Ils ont été classés comme cancérogènes chez l'être humain (Groupe 1). Les types 31 et 33 ont été classés comme probablement cancérogènes chez l'être humain (Groupe 2A). D'autres types de VPH sont possiblement cancérogènes chez l'être humain (Groupe 2B), avec des évidences limitées sur leur effet cancérogène. Des évidences suggèrent l'absence de l'effet cancérogène des VPH 6 et 11. (IARC 1995)

Deux études cas-témoins récentes (Muñoz 2001, Bosch 2000) ont identifié des prévalences du VPH respectivement de 90,4 % et de 88,9 % chez les patientes avec cancer du col, et de 13,9 % et 15,4 % chez les témoins. Dans l'étude de Riou (1990) la prévalence de l'infection au VPH chez les patientes avec cancer du col était de 81 %, mais le test utilisé (PCR) ne détectait qu'un faible nombre de génotypes de VPH. Dans son étude cas-témoins, Lehtinen (1996) a trouvé que le seul facteur infectieux associé au cancer du col est l'infection au VPH 16.

Dans une étude rétrospective, la prévalence du VPH était de 77 % dans les spécimens archivés de biopsie de femmes avec diagnostic de cancer du col (84 % pour les carcinomes à cellules squameuses et 47 % dans les adénocarcinomes). Sur les derniers frottis normaux avant le diagnostic, la prévalence du VPH était de 30 % versus 3 % chez les témoins de même âge, sans cancer (Wallin 1999).

L'étude multinationale IARC sur la relation de causalité entre le VPH et le cancer du col a détecté dans un premier temps une prévalence du VPH dans les cancers du col de 93 % (Muñoz 2000). L'analyse des cas VPH négatifs avec des méthodes plus sensibles et l'exclusion des spécimens histologiques sans évidence de cancer a conduit à une prévalence de 99,7 % (Muñoz 2000, Walboomers 1999). Ces chiffres suggèrent que l'infection au VPH est pratiquement toujours présente dans les cancers du col et est une cause nécessaire du cancer du col (Muñoz 2000, Walboomers 1999).

Un autre aspect suggestif est le fait que la prévalence de l'infection au VPH dans les lésions tumorales est semblable pour tous les pays d'étude, malgré que la prévalence du VPH dans la population générale est différente parmi ces pays (entre 5 % en Espagne et jusqu'à 20 % en Amérique de Sud, Thaïlande et les Philippines) (Bosch 1995).

Les types de VPH le plus souvent présents dans les cancers du col sont le VPH 16, dans 49-59 % des cas (Muñoz 2001, Muñoz 2000, Bosch 2000, Bosch 1995, Riou 1990) et 18 dans 12-38 % des cas (Muñoz 2001, Muñoz 2000, Bosch 2000, Riou 1990). Le VPH 16 est plus fréquent chez les femmes de moins de 40 ans et dans les tumeurs bien différenciées (Riou 1990), les types 33 et 35 sont présents surtout chez les femmes plus âgées (Riou 1990) et le VPH 18 se retrouve souvent dans les adénocarcinomes (Bosch 2000, Bosch 1995, Riou 1990).

Risque de cancer du col associé à l'infection au VPH

Le risque de cancer du col associé à l'infection au VPH, exprimé en rapports de cotes, varie entre 16,4 (Wallin 1999) et 70 (Muñoz 2000) pour les carcinomes à cellules squameuses et est de 50 pour les adénocarcinomes (Muñoz 2000). Selon le type de VPH, les rapports de cotes sont de 69 à 710 pour le VPH 16 (Hildesheim 2001, Bosch 2000, Herrero 2000, Muñoz 2000, Ylitalo 2000), de 179,5 à 231 pour le VPH 18 (Bosch 2000, Muñoz 2000), de 60 pour VPH 31 (Muñoz 2000), de 41 à 148 pour VPH 45 (Bosch 2000, Muñoz 2000) et de 347 pour le VPH 59 (Muñoz 2000).

En plus de la présence de l'ADN VPH au niveau du col, la charge virale (Josefsson 2000, Ylitalo 2000), la persistance de l'infection (Wallin 1999), les variantes non-européennes du VPH 16 (Hildesheim 2001, Zehbe 1999) et la séropositivité VPH 16 (Luostarinen 1999, Daling 1996) sont associées à un risque élevé de cancer du col.

La séropositivité VPH 6/11 semble avoir un effet protecteur contre le cancer du col associé à l'infection au VPH 16, par un mécanisme d'antagonisme, probablement au niveau d'anticorps (Luostarinen 1999, Silins 1999). Selon Luostarinen (1999) le risque de cancer chez les personnes avec présence simultanée des anticorps contre le VPH 16 et le VPH 6/11 serait similaire à celui des personnes séronégatives (RR =1).

Autres facteurs de risque du cancer du col

Le fait que seulement une portion des femmes avec une infection au VPH développe un cancer du col suggère que l'infection au VPH n'est pas une cause suffisante du cancer du col (Muñoz 2000 zur Hausen 2000). De nombreuses études ont cherché à identifier les autres facteurs associés au développement du cancer du col.

Les principaux facteurs qui ont été associés à la cancérogenèse cervicale étaient les caractéristiques de l'hôte, ainsi que des facteurs chimiques et infectieux. Dans la première catégorie entrent les facteurs génétiques qui augmentent la susceptibilité de l'organisme à l'effet cancérogène du VPH (Ghaderi 2001, Hildesheim 2001, Maciag 2000). La variante TNFa-11 du facteur de nécrose tumorale (TNF) augmente lui aussi le risque de cancer, en particulier en présence de l'infection au VPH 16 (Ghaderi

2001). Un autre facteur associé à la cancérogenèse est le polymorphisme du gène p53, soit le génotype p53Arg (Zehbe 2000, Zehbe 1999, Makni 2000).

Les facteurs chimiques qui augmentent le risque de cancer du col sont le tabac (Muñoz 2001, Kjelberg 2000, Burger 1996, Daling 1996), le goudron (Haverkos 2000) et les contraceptifs oraux (Moreno 2002, Muñoz 2001, Haverkos 2000, Daling 1996). Toutefois, selon l'étude de Kjelberg (2000), les contraceptifs oraux ne sont pas associés au cancer du col. Le rôle des facteurs hormonaux est soutenu par l'association entre la parité et le risque de cancer du col (Bayo 2002, Muñoz 2002, Muñoz 2001, Kjelberg 2000) ainsi qu'entre le jeune âge au moment de la première grossesse et le risque de cancer du col (Muñoz 2002). Les déficiences nutritives (Muñoz 2000) et de l'hygiène génitale (Bayo 2002) auraient, elles aussi, un rôle dans la carcinogenèse.

Les facteurs infectieux incriminés comme cofacteurs du cancer du col sont l'infection génitale à *Chlamydia trachomatis* (Smith 2002, Muñoz 2001, Muñoz 2000) et l'infection au VHS-2 (Muñoz 2001, DiPaolo 1999, Daling 1996). Des séquences homologues de l'ADN VHS-2 ont été détectées dans 10 % à 30 % des tumeurs génitales. L'ARN et ADN VHS-2 sont plus souvent détectés dans les lésions intra-épithéliales que dans les cancers envahissants, et ne sont pas présents dans les cellules cervicales normales (Daling 1996). Certaines évidences suggèrent que les infections au VHS et au VPH peuvent apparaître simultanément dans les cellules cervicales et être suivies de transformation maligne (DiPaolo 1999, Daling 1996). Par contre, dans d'autres études, le VHS-2 était associé au cancer du col seulement dans les cancers sans VPH (Haverkos 2000, Daling 1996).

1.2.6 Adénocarcinome du col

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome est peu connue. Il est possible que le modèle du carcinome squameux ne soit pas applicable à l'adénocarcinome. Les lésions précancéreuses glandulaires sont rares et plus difficiles à dépister par la cytologie (Sheets 2002).

En Angleterre, l'incidence de l'adénocarcinome a augmenté de manière abrupte dans les années 80, pour se stabiliser à partir de 1988 et diminuer en 1996-1997. Ce phénomène est particulièrement marqué chez les femmes plus jeunes. Selon le modèle âge-cohorte, les femmes nées autour de 1960 ont un risque d'adénocarcinome au moins 14 fois plus élevé que les femmes nées avant 1935. L'ampleur réelle de ce phénomène ne peut pas encore être correctement évaluée à cause de la jeunesse des femmes nées après 1961 (Sasieni 2001).

Les causes de l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes ne sont pas connues. Quelques hypothèses sont les changements des pratiques sexuelles, l'infection au VPH 18, l'utilisation de contraceptifs oraux (résultats contradictoires) et le dépistage du cancer du col plus facile chez les femmes jeunes (chez les femmes plus âgées la zone de transformation est déplacée à l'intérieur du col et un éventuel carcinome en situ devient inaccessible) (Sheets 2002, Sasieni 2001).

1.2.7 Carcinome squameux anal

Généralités

Le cancer anal est relativement rare mais son incidence est à la hausse, particulièrement parmi les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) et les personnes infectées par le VIH (Palefsky 2001, DSTDP-CDC 1999).

Les similarités biologiques et anatomiques entre le col et l'anus suggèrent que la région anale pourrait être le siège des lésions causées par le VPH comme les lésions anales intra-épithéliales (ASIL) et le cancer anal envahissant. La relation entre les VPH, les ASIL et le cancer anal envahissant est comparable à celle entre les VPH et le cancer du col. Les types de VPH sont les mêmes dans les 2 sites. Le VPH 16 est le plus fréquent dans les cancers cervicaux et anaux. Il est donc raisonnable de supposer que les lésions intra-épithéliales de haut grade au niveau anal sont des lésions précancéreuses similaires aux lésions intra-épithéliales cervicales de haut grade (DSTDP-CDC 1999, Palefsky 1996).

Il n'y a pas de lignes directrices pour le dépistage des néoplasies anales intra-épithéliales (AIN) et l'incidence de ces lésions chez les HARSAH est plus élevée que l'incidence actuelle du cancer du col chez la femme (Palefsky 2001).

Les personnes les plus à risque de développement d'un cancer anal sont les femmes et les hommes infectés par le VIH et ceux qui ont des contacts sexuels anaux réceptifs. L'infection anale au VPH est probablement transmise surtout par voie sexuelle, mais la possibilité de transmission par des doigts ou des objets contaminés n'est pas exclue (Palefsky 1996).

Association des cancers anogénitaux autres que du col avec l'infection au VPH

Les implications de l'infection au VPH sur l'apparition des lésions intra-épithéliales anales et des néoplasies squameuses de l'anus sont peu connues (Palefsky 2001b). Selon l'étude cas-témoins de Bjørge (1997), les cancers anogénitaux (autres qu'au niveau du col) sont associés à la présence des VPH 16 (OR de 3,1 pour tous les cancers, de 4,5 pour les cancers vulvaires et vaginaux et infini pour les lésions préinvasives). L'OR pour le cancer anal et du pénis est de 4 mais n'est pas statistiquement significatif. Les cancers vaginaux sont plus souvent associés à une infection au VPH que les cancers vulvaires (76 % versus 30 %). Par contre, on retrouve souvent le VPH dans les lésions intra-épithéliales vulvaires (Bjørge 1997).

1.2.8 Infection au VPH et infection au VIH

L'association entre les deux infections est bidirectionnelle. D'un part, la présence de lésions intra-épithéliales squameuses bien vascularisées et fragiles peut favoriser l'acquisition de l'infection VIH ou la réinfection avec de nouvelles souches VIH (Palefsky 1996). D'autre part, il semble que l'infection au VIH modifie l'effet des VPH sur le col, augmentant le risque de développement de lésions intra-épithéliales. L'association du VPH avec les lésions intra-épithéliales est plus forte chez les femmes avec immunosuppression légère, suggérant qu'en cas d'immunosuppression plus sévère des facteurs

autres que l'infection au VPH peuvent intervenir ou qu'il y a une interaction directe entre l'infection au VPH et l'infection au VIH (Rezza 1997).

La présence de l'ADN du VIH pourrait causer une dysfonction immunitaire locale et une incapacité de contrôler l'infection au VPH. D'autres études ont décrit la sur-régulation des VPH par le VIH (Chritchlow 1998). Ainsi, l'infection au VIH serait associée à une activité de transcription accrue des gènes de première étape du VPH (Spinillo 2001). Par ailleurs, le rôle de l'immunité dans la prévention des cancers du col est bien documenté (Kiviat 1999). Les femmes infectées par le VIH sont donc en général à risque élevé d'acquisition d'infections transmissibles sexuellement (ITS), incluant les infections au VPH (Palefsky 1996). Les femmes infectées par le VIH ont plus de risque de développement de lésions épithéliales squameuses du col (Hawes 2001, Ellerbrock 2000) et de cancer invasif (Hawes 2001).

Le VIH est associé à une prévalence élevée de lésions précancéreuses et à la persistance de l'infection chez les femmes infectées par le VIH (Haverkos 2000, Palefsky 1996). L'infection avec des types multiples est plus fréquente et l'excrétion virale du VPH est accrue chez les personnes infectées par le VIH. Souvent les femmes infectées par le VIH ont des lésions au VPH multi-focales, incluant non seulement des lésions au niveau du col mais aussi des lésions vulvaires et anales. Chez ces femmes, les cancers envahissants du col sont plus agressifs et le traitement des lésions intra-épithéliales est plus souvent suivi d'échec (Palefsky 1996). L'infection au VPH est modulée par le degré d'immunosuppression, la réplication virale du VPH augmentant avec la diminution de la fonction immunitaire (Palefsky 1996). Malgré cette association, l'incidence du cancer du col n'a pas augmenté chez les femmes infectées par le VIH au cours des dernières années (Haverkos 2000, Palefsky 1996). Il est possible que les patientes infectées par le VIH décèdent d'autres causes avant le développement d'un cancer envahissant du col (Kiviat 1999).

L'introduction des thérapies antirétrovirales hautement efficaces et la survie plus longue des femmes infectées par le VIH suggère que dans le futur, plus de femmes pourraient développer des lésions précancéreuses du col et que la participation de ces femmes aux programmes de dépistage est impérative (Ellerbrock 2000). Enfin, l'incidence du cancer anal est significativement augmentée chez les hommes et femmes infectés par le VIH (Palefsky 1996).

1.3 DÉTECTION DE L'INFECTION AU VPH

1.3.1 Types de tests de détection du VPH

Jusqu'à récemment, le seul moyen de diagnostiquer l'infection au VPH était l'inspection visuelle directe ou avec agrandissement, méthode spécifique, mais peu sensible. L'ajout de l'application d'acide acétique augmente la sensibilité de la détection visuelle de toute infection au VPH mais ne permet pas la distinction entre les lésions bénignes et celles qui sont précancéreuses (Johnson 1994). Ainsi, la colposcopie avec application d'acide acétique est sensible (66 % à 96 %, en fonction de la grandeur de la lésion) mais sa spécificité est basse, d'environ 80 % (Denny 2002, Belinson 2001, Sankaranarayanan 2001, Johnson 1994). Les dernières décennies ont été marquées par l'apparition de techniques moléculaires de diagnostic de l'infection au VPH de plus en plus performantes.

La méthode **Southern Blot**, développé en 1975, est à l'origine de toutes les autres méthodes de détection spécifique du VPH. Elle est basée sur l'extraction de l'ADN et sa digestion enzymatique suivie par électrophorèse pour fractionner les fragments selon leur taille. Les fragments sont dénaturés et identifiés à l'aide de fragments « brin unique » avec des molécules d'ADN ou ARN complémentaires étiquetées avec des molécules radioactives ou colorimétriques. Cette méthode nécessite des quantités relativement larges d'ADN, est fastidieuse et impossible à automatiser (Cuzick 1999a).

La méthode **Dot Blot (ViraPap, Viratype)** est une version simplifiée du Southern Blotting qui omet les étapes de digestion enzymatique et d'électrophorèse. Elle peut être partiellement automatisée mais nécessite une quantité importante d'ADN et sa sensibilité et spécificité sont moindres (Cuzick 1999a).

La méthode **FISH** (*filter in situ hybridisation*) est aussi dérivée du Southern Blot, mais sans l'étape d'extraction de l'ADN. Les cellules à analyser sont appliquées directement sur le support solide et traitées pour dénaturer et identifier l'ADN. Malgré la facilité de la méthode, ses performances sont trop faibles pour l'utilisation clinique (Cuzick 1999a).

L'**hybridation in situ (ISH)** est utilisée pour l'analyse directe des tissus biologiques fixés sur des lames de microscope. La perméabilité des membranes cellulaires est augmentée et l'ADN nucléaire est dénaturé avec des solutions alcalines ou par la chaleur. Les étapes suivantes sont analogues à celles du Southern Blot. Les variantes récentes de la méthode permettent le typage de tout VPH et l'automatisation est possible (Cuzick 1999a). L'ISH détecte le VPH seulement en présence d'une synthèse active d'ADN viral, en contraste avec les autres méthodes plus sensibles (Nuovo 1998). Selon l'étude d'Euscher (2001), l'hybridation *in situ* serait une méthode performante de triage des ASCUS, plus spécifique que le test HC II. Selon Coutlée (communication personnelle), l'hybridation *in situ* est utile pour les cas douteux à la biopsie et pour le diagnostic de la papillomatose laryngienne au VPH, où la réplication virale est élevée.

Le test *Hybrid Capture* est basé sur l'hybridation en milieu homogène de sondes d'ARN à simple brin non-marqué, complémentaires aux séquences ciblées. La cinétique de ré-association entre les brins d'acide nucléique est favorisée en milieu liquide par rapport aux autres tests mentionnés ci haut qui utilisent un format de réaction hétérogène, ce qui permet de compléter plus rapidement la réaction. L'ADN cellulaire est dénaturé et hybridé avec des sondes d'ARN complémentaires complètes. Les molécules hybrides qui résultent sont soit capturées dans le fond de puits d'une microplaque ou d'un tube par des anticorps polyclonaux dirigés spécifiquement contre les hybrides ADN-ARN. Après lavage, les molécules d'ADN-ARN sont détectées par des anticorps monoclonaux conjugués avec de la phosphatase alcaline. L'ajout de dioxétane cause l'émission de lumière mesurée dans un luminomètre (Coutlée, communication personnelle). Cette réaction est exprimée en unités relatives de lumière (RLU) correspondant à une concentration d'ADN de 1,0 pg/ml (Cuzick 1999a). La valeur seuil recommandée pour les États-Unis est de 1 pg/ml. Dans d'autres pays cette valeur varie entre 0,5 et 5 pg/ml, en fonction de la prévalence de l'infection au VPH (Terry 2001).

Le test *Hybrid Capture* de première génération (**HC-I**) était difficile à automatiser et avait une sensibilité et une spécificité sous-optimales. La méthode pouvait détecter la présence d'un des 9 géotypes de VPH à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 et 56) et d'un des 5 types à bas risque (Cuzick 1999a), sans identifier spécifiquement le type de VPH présent (Franco 2002).

Le test *Hybrid Capture II* (**HC-II**) détecte plus de génotypes VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68) et sa sensibilité est semblable au PCR. Le format du test permet l'automatisation et l'utilisation sur une grande échelle. Le test HC II est un test performant qui nécessiterait une expertise moindre que la cytologie (Terry 2001). À l'heure actuelle le test HC-II est le seul test VPH disponible dans le commerce (Cuzick 1999a) et la méthode permet un enseignement et contrôle de qualité faciles (Coutlée, communication personnelle).

Le **PCR** (réaction de polymérisation en chaîne) permet la réplication (amplification) de l'ADN par une technique répétitive de dénaturation, hybridation avec des amorces complémentaires et synthèse d'ADN. La méthode nécessite des quantités minimales d'ADN et la sensibilité et spécificité sont élevées. Les PCR de détection de l'infection au VPH utilisent des amorces (*primers*) de consensus qui sont capables d'amplifier un grand nombre de génotypes de VPH. Les PCR de consensus les plus utilisés sont le protocole MY09/MY11, GP5+/GP6+, SPF et PGMY. Le PCR MY09/MY11 est moins sensible pour le VPH 35 et il y a des variations entre les lots. La nouvelle variante de la méthode, PGMY09/11, a une meilleure sensibilité, particulièrement pour les VPH 35, 52 et 56 (Coutlée 2002). Le GP5+/GP6+ détecte mieux les VPH 43, 35 et 44 (Bauer 1992) mais il est moins sensible pour les VPH 53 et 61 ainsi que pour les infections multiples. Le PCR PGMY ainsi que le SPF ont une meilleure reproductibilité grâce à l'absence de l'utilisation des amorces dégénérées (van Doorn 2002) et sont intégrés dans un format non-isotopique de typage (*line dot* et *line probe*) selon un protocole standardisé et utilisent des réactifs standardisés. La reproductibilité intra-laboratoire, inter-laboratoire et la précision de ces tests sont excellentes pour la détection et le typage des VPH (Coutlée, communication personnelle). Toutefois, avec une sensibilité analytique plus élevée que le test HC II, les PCR PGMY et SPF ont possiblement une spécificité moindre (Coutlée, communication personnelle).

La détection des produits d'amplification peut être automatisée, permettant l'analyse rapide de nombreux échantillons (Cuzick 1999a). Le problème majeur du PCR serait son risque élevé de contamination, pouvant occasionner des résultats faussement positifs, (Villa 2000, Cuzick 1999a) et la nécessité de laboratoires spécialisés (Cuzick 1999).

Une nouvelle méthode de détection et génotypage des VPH est le **DNA Chip**. Cette méthode, encore sous évaluation, utilise le produit d'amplification du PCR et peut identifier 22 génotypes du VPH (Im 2001). La sensibilité et spécificité du DNA Chip, comparé au test HC-II, sont de 100 % et 98 %, avec une correspondance de 98,6 % (Im 2001). D'autres possibilités futures sont la quantification des VPH oncogènes par PCR en temps réel, la détection de VPH intégrés et le niveau d'activité transcriptionnelle (ARNm) des VPH oncogènes, mesuré par RT-PCR (Coutlée, communication personnelle).

La détection des VPH est fortement affectée par la qualité de l'échantillon en termes de quantité de cellules. Seuls les PCR incluent un contrôle du contenu en cellules de l'échantillon (Coutlée, communication personnelle).

1.3.2 Méthodes de typage des VPH

Les méthodes d'identification des types de VPH incluent les PCR spécifiques de type, les méthodes de type *line blot* et le pyroséquençage.

L'analyse « *reverse line blot* » est un procédé rapide et simple de typage des VPH, basé sur les produits d'amplification du PCR GP5+/GP6+. La méthode peut analyser 42 échantillons par jour par membrane, avec une concordance de 96,5 %, tant pour les infections uniques que multiples (van Den Brule 2002).

Le pyroséquençage est une méthode performante (concordance 100 % avec le PCR spécifique de type), facilement automatisée (capacité de 96 échantillons à la fois), rapide, peu coûteuse et qui n'utilise pas de matériaux radioactifs. Le typage est fait à partir des produits d'amplification PCR (Gharizadeh 2001) et peut identifier correctement la présence des VPH à haut risque, même dans des infections multiples (Gharizadeh 2002). D'éventuels problèmes avec le séquenceur peuvent augmenter les coûts et un panel d'experts réuni pour cette finalité a conclu que le séquençage ne serait pas une méthode d'avenir pour le typage. Il peut également manquer de sensibilité. Par contre le séquençage est excellent pour l'analyse de variantes de types (Coutlée, communication personnelle).

Les tests de PCR consensus PGMY et SPF utilisent maintenant un test d'hybridation renversée sur bandelette, ce qui permet le typage de jusqu'à 35 types de VPH en une seule réaction d'hybridation non-isotopique. Ces tests permettent la détection d'infections avec des types multiples. Un test en microplaque utilisant une sonde VPH générique a été développé ce qui permet, dans un premier temps, de déterminer quels échantillons contiennent de l'ADN de VPH et d'éviter de procéder au typage VPH des échantillons négatifs au VPH (Kornegay 2001).

1.3.3 Sérologie

Les méthodes de détection des anticorps contre les VPH sont moins utilisées, à cause de la multitude des génotypes VPH et de la réponse immunologique inconstante. Environ la moitié des cancers sont associés au VPH 16 et seulement la moitié des infections au VPH 16 provoquent une séroconversion (Höpfl 2001, Shah 1997, Viscidi 1997) pour des raisons peu connues (Höpfl 2001). Selon Daling (1996) la séroprévalence du VPH est une mesure peu fiable de l'exposition au VPH, son association avec la présence de l'ADN viral démontrant une sensibilité faible. Parmi les femmes avec de l'ADN VPH 16 présent, la séropositivité était de seulement 42,7 % à 46 % (Daling 1996, Viscidi 1997).

La sensibilité de la sérologie pour la détection des anticorps anti-VPH est dans les meilleurs cas d'environ 50 %, pouvant aller jusqu'à 65-75 %. La spécificité est difficile à mesurer mais est estimée à plus de 98 % (Dillner 2000). La séropositivité au VPH est associée au nombre de partenaires sexuels, aux lésions cytologiques et aux antécédents d'infection au VPH 16 (Castle 2002). Selon Viscidi (1997), elle n'est pas associée aux verrues génitales externes, aux lésions cytologiques de bas grade, ni à l'utilisation du condom.

Dans une étude cas-témoins (femmes avec cancer du col et témoins appariés) pour mettre en évidence l'association entre la présence d'anticorps contre le VPH et le cancer du col, 33,3 % des femmes avec cancer du col étaient séropositives pour le VPH 16 et 33,3 % pour le VPH 6. Le cancer du col était directement associé à la séropositivité VPH 16 et au niveau des anticorps anti-VPH 16, les rapports de côté ajustés étant de 3,9 et 7,5 pour les deux niveaux d'anticorps mesurés (Shah 1997).

1.4 TRAITEMENT

1.4.1 Traitement des verrues génitales

Le but du traitement des condylomes externes ou verrues génitales est l'ablation des lésions. Les thérapies conventionnelles peuvent enlever la majorité des verrues symptomatiques mais aucun traitement n'est idéal pour tous les patients (Beutner 1998). Le traitement devrait être ajusté selon les symptômes, les besoins du patient et les ressources disponibles (Beutner 1998). Les traitements disponibles s'adressent seulement aux lésions visibles et ne traitent pas l'infection au VPH (Ferenczy 1995).

Selon la conférence consensus de *l'American Medical Association* (AMA), le traitement des condylomes peut induire des périodes sans verrues génitales mais n'éradique pas nécessairement l'infection.

On ne peut déterminer si l'élimination des verrues génitales peut réduire l'infectiosité car ces lésions peuvent représenter seulement une partie du fardeau viral (Beutner 1998). En effet, on ne sait pas si les condylomes visibles sont plus infectieux que l'infection latente ou sub-clinique, ni l'effet de l'ablation des condylomes sur la transmission (Verdon 1997). L'effet du traitement sur la transmission de l'infection au VPH est peu connu, mais, théoriquement, l'ablation des lésions cliniques devrait diminuer la charge virale et, par conséquent, la transmission (Wilson 2002).

La disparition ou réduction spontanée des lésions cliniques est bien documentée mais la prédiction individuelle de l'évolution est impossible. Par contre, les délais de traitement peuvent occasionner l'augmentation des lésions et rendre le traitement plus difficile, plus coûteux et plus long (Ferenczy 1995). Selon van Krogh (2000), considérant la possibilité bien réelle de régression spontanée, l'absence du traitement est une option acceptable pour le suivi des verrues, sans égard à leur site. Wilson (2002) conclut aussi que le traitement apporte parfois peu de bénéfices, sauf ceux d'ordre cosmétique et psychologique, et que la décision appartient au patient. Verdon (1997) questionne l'utilité du traitement dans un couple stable et monogame, à cause de la nature bénigne des verrues génitales et de la possibilité de rémission spontanée. Toutefois, la majorité des patients préfèrent le traitement à cause de la détresse psychologique provoquée par les lésions (Verdon 1997).

Le taux de récurrence des verrues génitales ne varie pas selon la présence ou l'absence de condylomes chez le partenaire, ni selon l'utilisation du condom. Les récurrences semblent provenir du réservoir d'infection du patient même plutôt que de celui du partenaire. L'évaluation et le traitement du partenaire n'ont pas d'influence sur le taux de récurrences des condylomes acuminés, ni sur l'intervalle avant les récurrences (Krebs 1991). De plus, dans l'étude de Krebs (1990), le traitement des verrues du partenaire n'a pas influencé les résultats du traitement chez les femmes qui présentaient

des lésions au niveau du col. Donc, il n'est pas justifié d'effectuer le dépistage et le traitement des lésions sub-cliniques des partenaires de personnes qui vivent dans des couples monogames et stables et qui présentent des lésions génitales, à cause des complications et du coût élevé du traitement et du peu de bénéfices attendus (Ferenczy 1995).

Il est peu probable que l'ablation des condylomes (verrues génitales) chez les femmes influence le développement du cancer du col (Verdon 1997).

Le suivi post-traitement n'est pas absolument nécessaire. Il pourrait être utile pour les patients inquiets de la possibilité de récurrences (Beutner 1998).

Types de traitement

Les thérapies disponibles pour la condylomatose sont les traitements chirurgicaux, la cryothérapie, LEEP, la vaporisation au laser, l'acide trichloracétique, le 5-fluoro-uracil, l'interféron, la podophyllotoxine, le podophilo et l'imiquimod. Toutes ces options, sauf les deux dernières, nécessitent l'application par un professionnel de la santé. Le podophilo et l'imiquimod sont les seuls traitements qui se prêtent à l'application par le patient. Le traitement doit habituellement être répété à plusieurs reprises, ce qui contribue aux coûts élevés du traitement. (Ferenczy 1995).

Les **traitements chirurgicaux** (curetage, excision) sont efficaces² (80 % à 93 %) et laissent peu de séquelles, mais les récurrences peuvent survenir dans 20 % à 30 % des cas (Von Krogh 2000).

La **cryothérapie** est simple et peu coûteuse, avec une efficacité de 63 % à 89 %, mais les techniques sont difficiles à standardiser (Von Krogh 2000).

Le **LEEP** (électro-excision) est un des traitements préférés des condylomes du vagin et des lésions du col, peu coûteux (Ferenczy 1995) et avec une efficacité de 72 % à 90 % (Alam 2001).

La **vaporisation au laser CO2** a une efficacité de 80 % à 90 %, mais son coût est élevé (Ferenczy 1995).

L'**acide trichloracétique** (concentrations de 50 % à 80 %) a des taux de réponse initiale de 70 % à 81 % et des taux de récurrence qui peuvent aller jusqu'à 36 %. Les risques de séquelles à cause d'application excessive sont assez élevés. Cette méthode peut être utilisée pendant la grossesse (Von Krogh 2000).

Le **5-fluoro-uracil** est utilisé pour les condylomes du méat avec une efficacité de 60 % à 90 %. (Ferenczy 1995)

² L'efficacité est définie comme la capacité de provoquer la disparition ou la réduction de plus de 50% des lésions traitées.

L'injection intralésionale d'**interféron** a une efficacité de 80 %. L'interféron systémique est peu efficace pour le traitement des condylomes mais il augmente les taux de guérison s'il est administré en parallèle avec l'excision (Ferenczy 1995). Néanmoins, les effets secondaires et les coûts élevés du traitement avec l'interféron systémique ont déterminé l'abandon de cette thérapie.

La **podophylline** (concentration de 20 % et 25 %) est peu coûteuse mais avec des résultats modestes (efficacité de 38 % à 79 %) et semble avoir des effets mutagéniques (Von Krogh 2000).

La **podophyllotoxine** (concentrations de 0,5 % et 0,15 %) est un traitement local applicable à domicile par la personne elle-même. Le traitement doit habituellement être poursuivi pour une période de 4 semaines. Le traitement conduit à la disparition de 70 % à 90 % des condylomes acuminés (French 2002, Von Krogh 2000, Beutner 1989) et à la disparition complète des condylomes chez 45 % à 68 % des patients (Tyring 1998, Syed 1994, Kirby 1990, Beutner 1989). Les taux de récurrence sont de 7 % à 38 % (Von Krogh 2000, Beutner 1989), mais selon l'étude de Kirby (1990) tous les patients ont eu des récurrences à long terme (durée non spécifiée). La fréquence des effets secondaires locaux est de 50 % à 65 % (Von Krogh 2000). Les effets secondaires sont transitoires et en majorité d'intensité légère ou modérée (Beutner 1989).

L'**imiquimod 5 %** est un modulateur de la réponse immunitaire qui déclenche la production locale d'interféron α et γ et le recrutement des cellules immunitaires, incluant les CD4. La durée du traitement varie entre 8 et 16 semaines. Ce processus peut causer la régression des verrues et la réduction de l'ADN VPH. Dans l'étude de Fife (2001), 90 % des verrues ont régressé. Le taux de guérison (disparition complète des verrues) est de 45 % à 62 % (French 2002, Golnick 2001, Von Krogh 2000), plus élevé chez les femmes (77 %) que chez les hommes circoncis (40 %) (Von Krogh 2000, Beutner 1998). De plus, le délai de guérison des lésions est plus court chez les femmes (8 semaines versus 12 semaines). Le taux de récurrence est de 13 % à 19 % et la proportion des patients avec effets secondaires est de 67 % (Von Krogh 2000, Beutner 1998).

Selon la méta-analyse de Moore et al (2001) l'efficacité de l'imiquimod 5 % était de 47 % pour la disparition complète des verrues (par rapport à 18 % avec l'imiquimod 1 % et 2,4 % à 7,3 % avec le placebo). Les femmes avaient des taux plus élevés de disparition des verrues (72 % par rapport à 37 % chez les hommes). Le pourcentage de patients avec disparition complète des verrues et sans récurrences était de 37 % pour l'imiquimod 5 %, 15 % pour l'imiquimod 1 % par rapport à 4 % à 5 % pour le placebo. La fréquence des réactions adverses causant l'arrêt du traitement était de 2,4 % avec l'imiquimod 5 %. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des symptômes d'inflammation locale. En conclusion l'imiquimod 5 % est un traitement applicable à la maison, efficace, qui peut provoquer quelques effets secondaires réversibles, associés à la réaction inflammatoire (Moore 2001). Les deux derniers traitements sont contre-indiqués chez la femme enceinte (l'imiquimod n'a pas été testé sur des femmes enceintes mais n'a pas d'effet tératogène chez l'animal) (Von Krogh 2000).

L'utilisation des plusieurs méthodes thérapeutiques simultanées n'est pas recommandée comme approche de routine (Beutner 1998).

Effets secondaires

Les effets secondaires des traitements des condylomes varient selon l'approche thérapeutique choisie. Les méthodes ablatives peuvent causer des syndromes de douleur chronique ou des hyperesthésies et des cicatrices ou des changements de pigmentation persistants (Beutner 1998). Les traitements topiques peuvent souvent causer des phénomènes inflammatoires (Edwards 1998). Les lésions cutanées causées par le traitement peuvent faciliter la transmission ou l'acquisition d'autres ITS (Beutner 1998). Ainsi, les effets secondaires du traitement peuvent contribuer de façon significative à la morbidité associée aux verrues génitales (Verdon 1997).

1.4.2 Traitement des lésions cervicales

Les choix d'approches cliniques face aux lésions intra-épithéliales du col (SIL) peuvent inclure la surveillance, le traitement sélectif ou le traitement de routine. La meilleure approche serait le traitement sélectif, mais il est difficile d'identifier les critères de sélection (Prendiville 2000). Le choix du traitement devrait tenir compte des facteurs suivants : la présence de VPH à haut risque, l'indication relative de traitement ou de monitoring, la probabilité de non-fidélité au suivi, l'anxiété de la patiente, la suspicion colposcopique de lésion intraépithéliale, la persistance de l'anomalie pendant plus de deux ans, l'âge et le tabagisme (Prendiville 2000, Ferenczy 1997).

L'incidence des infections au VPH et des lésions cervicales de bas grade qui régresseront spontanément est très élevée chez les jeunes femmes. Le dépistage de ces femmes met ainsi en évidence les manifestations de ces infections mais n'identifie pas nécessairement celles qui développeraient effectivement un cancer du col. La biopsie consécutive au dépistage peut alors démontrer des lésions intraépithéliales qui sont traitées de manière invasive, parfois inutilement. (O'Mahony 1996).

Les options de traitement des lésions du col sont la cryothérapie, l'excision électro-chirurgicale en anse (LEEP) et la conisation (Ferenczy 1997). La méthode préférée de traitement des lésions cervicales est le LEEP, qui ne risque pas d'omettre le cancer envahissant et a peu de risque de complications. De plus, les coûts d'équipement sont raisonnables et le traitement de 90 % des patientes peut se réaliser en une seule session (Ferenczy 1995). Dans l'étude de Ferenczy (1996) sur le LEEP appliqué selon l'approche « voir et traiter », 14 % des spécimens excisés n'avaient pas de lésions histologiques et le taux de guérison était de 92 % (95 % après un deuxième LEEP) avec des complications chez 7 % des patientes.

D'autres traitements non-chirurgicaux sont à l'étude. Dans une série de 14 patientes avec des dysplasies vulvaires, vaginales ou cervicales (6 CIN3, 2 VaIN3 et 6 VIN3) traitées avec imiquimod 5 %, 3 fois par semaines pendant 16 semaines, le taux de régression des lésions était de 71 % et le taux de récurrence de 21 % après un suivi moyen de 19 mois. La proportion de patientes avec effets secondaires légers était de 28 %, aucune n'ayant présenté d'effets secondaires sévères. Une étude de phase IIb est en cours pour évaluer davantage l'efficacité de l'imiquimod pour le traitement des lésions génitales intraépithéliales (Diaz-Arrastia 2001). Le cidofovir est un agent antiviral avec des effets anti-prolifératifs qui a donné des résultats prometteurs dans le traitement des néoplasies intraépithéliales (Abdulkarim 2001).

Parmi les femmes traitées avec vaporisation ou conisation laser pour des lésions intraépithéliales du col, 90 % avaient un résultat négatif au test de détection du VPH effectué de 6 à 12 mois après le traitement, et une seule des 30 femmes traitées avait une persistance des lésions cytologiques au test Pap de contrôle (Strand 1997). Dans l'étude de Dalstein (2001), 9 mois après le traitement des lésions du col, 84,5 % des femmes avaient un résultat négatif au test de détection du VPH, et 85,7 % avaient une cytologie normale. L'association entre la positivité du VPH et la présence des lésions cytologiques de contrôle après traitement suggère que le test de détection du VPH est un outil précieux pour l'évaluation de l'efficacité du traitement, la disparition des VPH étant un signe de succès et la persistance suggérant une excision incomplète (Dalstein 2001). De la même manière, dans l'étude de Bettinger (2000), après le traitement des lésions du col, l'ADN VPH est devenu indétectable ou la charge virale a diminué chez 85,5 % des patientes. La charge virale élevée après le traitement était un indicateur de l'échec thérapeutique ou d'une récurrence (Bettinger 2000). Selon Ferenczy (1995), le risque de récurrence des infections cervicales au VPH est faible (4,1-6,7/1000), même sans aucune intervention auprès du partenaire. L'échec du traitement des néoplasies intra-épithéliales du col est associé seulement à la persistance de l'infection au VPH et au tabagisme (Acladiou 2002).

1.4.3 Suivi des anomalies cytologiques

La conduite à suivre pour les femmes avec anomalies cytologiques devrait tenir compte du caractère transitoire de la majorité des lésions de bas grade et ASCUS. Le test Pap répété ou l'utilisation du test de détection du VPH sont deux approches possibles d'identification des femmes qui ont vraiment besoin d'une intervention. Le test de détection du VPH a plus de valeur dans le groupe des femmes de 30 à 35 ans avec résultat de cytologie ASCUS et des femmes de plus de 35 ans avec résultat de cytologie ASCUS ou lésions de bas grade. Pour les femmes de moins de 35 ans, la positivité des tests de détection du VPH impose la répétition du test Pap dans un an à cause du caractère souvent transitoire de ces infections et des lésions qu'elles peuvent causer. Chez les femmes de plus de 35 ans, la positivité du test de détection du VPH en présence d'atypies légères de la zone de transformation justifie, selon certains auteurs, le traitement par excision car il est possible qu'une lésion de haut grade soit présente (Miller 2000).

Au Canada et aux Pays-Bas, les lésions de bas grade (LSIL) et les ASCUS sont suivis par des tests Pap répétés aux 4 à 6 mois pour deux ans et, en cas de persistance, la colposcopie est indiquée. Après trois tests Pap normaux, les intervalles habituels de dépistage (aux 3 ans) peuvent être repris. Aux États-Unis, la majorité des gynécologues recommandent la colposcopie et biopsie immédiate, suivie par traitement ablatif ou excision. Étant donné que la majorité des lésions régressent, le suivi par test Pap ou même par colposcopie diminuerait les coûts, le stress et les complications de la thérapie. Les désavantages du suivi sont l'anxiété, les visites répétées, le coût des colposcopies répétées et le risque de perdre de vue la patiente (Walsh 1998).

La conduite à suivre en cas de lésion de haut grade est la colposcopie immédiate avec curetage endocervical et biopsie (Walsh 1998).

1.4.4 Vaccins thérapeutiques

La vaccination thérapeutique des personnes infectées doit cibler l'immunité cellulaire antigène-T-spécifique. Les antigènes utilisés pour la mise au point de vaccins thérapeutiques sont le E6 et le E7. Ces protéines sont toujours présentes sur la surface des cellules infectées donc il est peu probable que des cellules cancéreuses pourraient éluder la réponse immunitaire (Ling 2000). Les vaccins testés jusqu'à date démontrent une bonne capacité immunogénique mais leur efficacité est encore inconnue (Stanley 2002).

La capacité des vaccins d'induire une réponse immunitaire efficace chez les individus avec des infections persistantes, donc avec une incapacité constitutionnelle de reconnaître les composantes virales importantes, n'est pas encore connue (Wheeler 1997).

1.5 IMPACTS PSYCHOLOGIQUES

Les infections génitales au VPH ont un considérable impact psychosocial au niveau des personnes chez qui ce diagnostic est posé. Les impacts psychologiques sont essentiellement reliés au mode de transmission sexuel de l'infection et aux craintes des complications possibles, plus spécifiquement la crainte d'évolution vers le cancer (Mast 2001). Selon Crum et Berkowitz (2002), le succès du dépistage du VPH dépend largement du succès de l'éducation de la population ciblée.

Le fait d'avoir une ITS est généralement associé à un sentiment de honte et de stigmatisation, particulièrement dans le contexte où les connaissances sont plutôt sommaires (Harper 2001, Alexander 2000). Plus spécifiquement, les effets psychologiques reliés au diagnostic de l'infection au VPH incluent les émotions négatives au moment du diagnostic (colère, honte, dépression, isolement, crainte de rejet (66 %), culpabilité (60-78 % des patients), l'inquiétude de transmettre l'infection (73 %) et la peur d'un jugement négatif chez 73 % des patients (Clarke 1996).

Dans un groupe d'étudiantes universitaires, les réactions émotives suite à l'annonce hypothétique d'un résultat positif de test de détection du VPH étaient intenses, incluant la crainte, l'anxiété et les regrets. Les émotions négatives n'étaient pas, dans leur ensemble, associées aux connaissances. Par contre, l'anxiété et la préoccupation étaient associées aux niveaux plus élevés de connaissance, et la détresse était associée à un plus faible niveau de connaissances (Ramirez 1997).

Le refus de subir un test de détection du VPH était associé aux émotions négatives, celles qui l'ont refusé ayant des scores plus élevés d'émotions négatives. Le regret et la pauvre estime de soi étaient les sentiments particulièrement associés avec le refus du test (Ramirez 1997).

L'impact psychologique semble de longue durée, sans amélioration significative avec le temps (Neil 1998). La majorité des femmes avec un diagnostic d'infection au VPH sont dans des relations de couple de longue durée ou mariées, donc les implications de ces altérations psycho-sexuelles sont d'autant plus importantes au niveau du couple (Campion 1988).

L'impact sur la sexualité est concrétisé par la diminution du plaisir sexuel (68 %) et de la perception de sa désirabilité (72 %), la peur de rejet sexuel (19 %), la difficulté d'approcher un nouveau partenaire sexuel, la diminution de la spontanéité (86 % et 73 %) et la diminution de la fréquence des rapports sexuels (72 %). Ces impacts négatifs diminuent dans le temps mais persistent à des niveaux significatifs même des années après le diagnostic (Clarke 1996).

Plus spécifiquement, les effets psycho-sexuels chez la femme suite à un diagnostic d'infection au VPH au niveau du col sont :

- Un pourcentage élevé de scores pathologiques aux tests d'anxiété (Mast 2001, Neil 1998, Filiberti 1993) et de dépression (Mast 2001, Filiberti 1993). Par contre, Neil (1998) et Zarcone (1998) n'ont pas mis en évidence de dépression excédentaire par rapport à la population générale.
- La culpabilité (Philips 2000).
- La détérioration de l'activité sexuelle chez environ la moitié des patientes (Zarcone 1998, Filiberti 1993, Campion 1988) ou même l'abandon complet (Zarcone 1998, Filiberti 1993). Les femmes identifient la sexualité comme la cause de leur maladie, entraînant la perte du désir sexuel et la transformation de la sexualité en une expérience déplaisante et associée à une souffrance émotionnelle (Zarcone 1998).
- La détérioration de la relation émotionnelle avec le partenaire (Zarcone 1998, Filiberti 1993, Campion 1988).
- La diminution de la libido (suggérant des altérations profondes dans l'estime de soi et dans l'image corporelle), de la fréquence des contacts sexuels et une détérioration de la réponse aux stimuli sexuels (Campion 1988).
- La crainte du cancer (Philips 2000, Filiberti 1993).

Les barrières perçues à la résolution des incertitudes et des craintes sont à la fois liées au système de santé (attitude paternaliste du professionnel de santé, matériel d'information peu adapté aux besoins spécifiques des patients) et à l'individu (peur de poser ses questions, d'abuser du temps du professionnel, etc.) (Harper 2001). Dans l'enquête ASHA, la majorité des personnes avec une infection au VPH étaient insatisfaites des services médicaux reçus. Les aspects les plus insatisfaisants étaient le conseil sur les aspects émotionnels, les questions sur les pratiques sexuelles et les références à d'autres sources d'information. Le tiers des patients ont changé de praticien et étaient plus satisfaits, mais les lacunes persistaient dans le domaine du conseil sur les aspects émotionnels et des questions sur les pratiques sexuelles (Clarke 1996).

Il faut noter que la qualité de certaines études sur les aspects psychologiques manque de rigueur scientifique et l'interprétation des résultats devrait en tenir compte.

1.5.1 Impact du diagnostic de condylomes

Les verrues anogénitales ont un impact psycho-sexuel particulier à cause de leur aspect visuel : elles déterminent des sentiments d'anxiété, de culpabilité, de colère, de la perte de l'estime de soi, ainsi que des inquiétudes sur la fertilité future et sur le risque de cancer (Van Krogh 2000). La majorité des patients considèrent le traitement des verrues pénible, gênant, douloureux et inconfortable (Maw 1998).

L'étude de Maw (1998) a comparé l'impact du diagnostic de condylomes dans plusieurs populations et a mis en évidence une préoccupation plus intense chez les Canadiens, particulièrement en termes de besoin d'information sur les risques de transmission et de récurrences ainsi que sur l'association avec le cancer du col. Parmi les Canadiens, 40 % exprimaient leur désir d'information supplémentaire sur les condylomes (versus 6 % des allemands et 13 % des britanniques), le besoin de communication efficace et de conseil adéquat, incluant les options thérapeutiques et les changements de style de vie nécessaires pour réduire le risque de transmission (Maw 1998).

1.5.2 Impact du diagnostic et du traitement des lésions du col sur la vie psychosociale et sexuelle

Le dépistage du VPH identifie un nombre important de femmes infectées, dont seulement une minorité va développer un cancer. Ainsi une proportion significative de femmes seront inquiètes inutilement et pourraient en plus être stigmatisées à cause de la transmission sexuelle de l'infection. Ce fait pourrait décourager la participation au dépistage de certaines femmes qui pourraient être celles qui présentent justement un risque plus élevé (Cuzick 1999a).

La différence de la réaction émotionnelle suite à une annonce d'infection au VPH par rapport à l'annonce d'un test Pap anormal n'est pas connue. En effet, le suivi de routine par le biais du test Pap a un effet rassurant pour les femmes, mais l'introduction d'un élément associé aux ITS pourrait changer l'équilibre actuel dans l'attitude des femmes et pourrait réduire l'acceptabilité du dépistage (Harper 2001).

Les programmes de dépistage annuel du cancer du col peuvent causer des sentiments de gêne et d'embarras. Les procédures de suivi, de diagnostic et de traitement en cas d'anomalies cytologiques génèrent beaucoup d'inquiétude et d'anxiété (Mast 2001). La colposcopie est aussi génératrice d'anxiété considérable et serait plus élevée qu'avant certaines interventions chirurgicales (non spécifiées) ou après la détection d'alpha-fétoprotéine présente en quantité anormale (score de 56,6 versus 41,2 et 47,7), particulièrement pour la colposcopie avec traitement immédiat (Freeman-Wang 2001). Toutefois, selon l'étude randomisée de Freeman-Wang (2001), la distribution d'un matériel d'information avant la procédure diminue significativement l'anxiété. Le traumatisme psycho-sexuel causé par les frottis répétés et la colposcopie serait encore plus accentué chez les adolescentes au début de leur activité sexuelle (O'Mahony 1996).

1.6 PRÉVENTION DE L'INFECTION AU VPH

En santé publique, il est généralement admis que les interventions de prévention se situent à trois niveaux: la prévention primaire, la prévention secondaire et la prévention tertiaire.

La prévention primaire se définit comme toute mesure qui permet d'empêcher l'apparition des problèmes (ITS) (action en amont). La prévention secondaire consiste en toute mesure visant à détecter les ITS le plus tôt possible. La prévention tertiaire renvoie à toute mesure visant à traiter l'infection pour l'enrayer afin d'éviter la transmission et les complications³.

Rappelons que le taux de progression des ITS est déterminé par trois facteurs⁴:

1. *le taux moyen d'exposition des personnes susceptibles;*
2. *la probabilité moyenne qu'une personne exposée contracte l'infection (l'efficacité moyenne de la transmission) ;*
3. *la durée moyenne durant laquelle une personne récemment infectée demeure infectieuse et peut transmettre l'infection à une autre personne.*

Les interventions qui peuvent prévenir la propagation des ITS dans une population doivent donc viser à :

- *réduire le taux d'exposition aux ITS par une diminution du nombre de partenaires sexuels ;*
- *diminuer l'efficacité de la transmission durant une exposition ;*
- *réduire la durée de l'infectiosité des ITS.*

Prévention primaire

Considérant que les ITS virales comme l'infection au VPH sont souvent asymptomatiques et non diagnostiquées, qu'elles sont transmissibles sexuellement même en l'absence de symptômes, que leur traitement n'éradique pas nécessairement l'infection, qu'elles peuvent progresser vers des complications sérieuses et qu'elles peuvent contribuer à la transmission de l'infection au VIH, la prévention primaire devient une stratégie essentielle. La prévention primaire des ITS doit ainsi encourager le report de l'activité sexuelle, l'adoption de comportements sexuels à risque réduit et la vaccination. Les principales stratégies de prévention primaire sont l'information, l'éducation et la communication (IEC), l'utilisation des méthodes barrière et la vaccination prophylactique.

³ MSSS. Stratégie québécoise de lutte contre les MTS. Orientations 2000-2002. 2000.

⁴ INSTITUTE OF MEDECINE Division of Health Promotion and Disease Prevention. ,Committee on Prevention and Control of Sexually Transmitted Diseases, The Hidden Epidemic Thomas R. Eng and William T. Butler, editors National Academy Press 1997. 432 pages. *Chapter 4. Prevention of STDs* (pages118-164).

1.6.1 Information, éducation et communication

Plusieurs études ont investigué le niveau de connaissances des jeunes sur le VPH. La majorité des jeunes avec des connaissances acceptables sur les ITS en général ont peu de notions spécifiques sur l'infection au VPH et sur la pathologie qui y est associée (Lambert 2001). Si les jeunes semblent relativement bien informés sur les condylomes externes ou verrues génitales, ils ont moins de connaissances sur la prévalence de l'infection, l'infection du col et du pénis, le mode de transmission, les facteurs de risque, l'utilité du test Pap et l'association avec le cancer du col (Baer 2000, Mays 2000, Ramirez 1997).

Dans un groupe de femmes adolescentes et adultes, seulement 35 % des adolescentes et 40 % des adultes connaissaient le but du test Pap et aucune femme ne l'associait à l'infection au VPH. Seulement 6 participantes ont mentionné que le résultat du test Pap indique la présence ou l'absence des lésions liées au cancer. La plupart des femmes considéraient le test Pap comme un examen général de santé reproductive, incluant la fertilité, la détection des grossesses et des infections (Mays 2000).

La perception du risque relié à l'infection au VPH semble assez réduite (Baer 2000, Ramirez 1997). De nombreux jeunes affirment être plus préoccupés du risque de contracter des infections relativement rares (telles que l'infection au VIH) que de contracter des ITS plus fréquentes, comme la chlamydie génitale ou l'infection au VPH (Baer 2000). La perception du risque est une notion complexe et est influencée par de nombreux facteurs. S'il est reconnu que la connaissance n'est pas un élément suffisant pour percevoir le risque, elle en est un élément important. L'amélioration des connaissances sur l'infection au VPH est donc un des objectifs en prévention primaire de l'infection au VPH. Les interventions peuvent cibler le public général, des groupes cibles (adolescents, patients ITS, HARSAH, etc.) ou l'individu (counseling) (Meheus, 1997). L'amélioration des connaissances de la population sur le VPH serait bénéfique, mais difficile à réaliser. Selon le CDC (2000), l'approche optimale serait l'information continue du public sur les progrès scientifiques, afin de diminuer la stigmatisation et augmenter la sympathie.

Sources d'information

Les principales sources d'information des jeunes sur l'infection au VPH sont les programmes d'éducation à la santé (29 % à 87 % des participants), les revues (23 % à 43,7 % particulièrement pour les femmes), la télévision (17 à 33 %), les professionnels de la santé (30 à 31 %), les amis (22 %), les parents (22 %) et les cliniques (23 %) (Baer 2000, Mays 2000, Ramirez 1997). Dans une étude multinationale (pays européens et Canada), la source d'information principale sur les condylomes était le médecin, rapporté par 85 % des participants (Maw 1998).

Promotion des comportements sexuels sécuritaires

Compte tenu des facteurs associés à une prévalence plus élevée, il est logique de considérer que le report du début de l'activité sexuelle, la réduction du nombre de partenaires sexuels et le choix de partenaires de «faible risque» pourraient réduire la prévalence de l'infection VPH (DSTDP-CDC 1999). Considérant la fréquence des expositions au VPH au début de l'activité sexuelle, certains

auteurs estiment que les programmes d'éducation qui se sont montrés efficaces pour la prévention des ITS et pourraient être encore plus efficaces dans le cas des VPH (Lambert 2001). Dans l'étude de Lambert (2001), l'intervention éducative proposée a augmenté le niveau de connaissances sur l'infection VPH, pré-requis pour un éventuel changement de comportement vers la prévention de l'infection.

Selon la revue Cochrane (Shepherd 2001, Shepherd 2000), les stratégies d'intervention qui visent la promotion des comportements sexuels plus sécuritaires sont souvent efficaces, particulièrement si plusieurs stratégies sont utilisées en parallèle (information, groupes de discussion, jeux de rôle, exercices pratiques, médias, éducateurs pairs). L'éducation des femmes sur le sujet du VPH devrait être planifiée d'une manière appropriée selon la culture et l'âge des femmes, sans les effrayer et les étiqueter. Une approche prometteuse serait l'éducation par les pairs, selon le modèle des programmes de prévention du cancer du sein (Alexander 2000).

1.6.2 Méthodes barrières

Plusieurs études ont démontré un effet protecteur des méthodes barrière contre les lésions cervicales (Coker 1992, Coker 2001a, Suris 1999, Hildesheim 2001). L'association inverse entre les méthodes barrières et les lésions cervicales présente une relation dose-effet, la protection offerte augmentant avec la durée de l'utilisation (Coker 2001a, Coker 1992, Parazzini 1989). La réduction du risque de lésions cervicales est, après contrôle des facteurs confondants, de l'ordre de 30 % à 70 % (Coker 1992, Parazzini 1989), possiblement plus élevée pour le cancer invasif (Parazzini 1989). Selon Coker (1992) l'utilisation du diaphragme protégerait plus que le condom, possiblement grâce aux spermicides utilisés en même temps. Les données récentes concernant l'effet du nonoxynol 9 sur les muqueuses génitales pourraient remettre en question cette hypothèse.

Selon Verdon (1997) l'utilisation des condoms peut réduire le risque de transmission des condylomes (verrues génitales), moins pour ceux scrotaux ou vulvaires. Selon Ferenczy (1995) le taux de récurrence des condylomes n'est pas influencé par l'utilisation des condoms.

1.6.3 Formation des professionnels

Les professionnels de santé ont souvent eux-mêmes des lacunes au niveau de leurs connaissances sur l'infection au VPH, particulièrement ceux qui ne sont pas gynécologues (Kerr 2000). L'éducation des professionnels de santé est un donc un pré-requis à l'implantation de mesures auprès de la population (Kerr 2000). Plusieurs professionnels de la santé sont réticents à parler de l'association entre le VPH et le cancer. Ces discussions demandent du temps, des habiletés spéciales, de la compétence et du confort avec les sujets intimes de la santé sexuelle (Alexander 2000).

De plus, les professionnels de la santé ont besoin de formation sur le rôle du VPH dans la pathogenèse du cancer du col et sur le développement d'habileté au niveau du counseling auprès de leur clientèle, en particulier auprès des femmes qui les consultent (Alexander 2000). Selon Suris, les professionnels de la santé doivent prendre conscience que si les femmes ne fumaient pas, avaient un seul partenaire sexuel et n'utilisaient pas de contraceptifs oraux pour des longues périodes, l'incidence des dysplasies cervicales diminuerait de 72 % (Suris 1999).

À cause du succès des programmes actuels de dépistage basés sur le test Pap, les dispensateurs de soins de santé sont réticents face aux propositions de changement des stratégies de dépistage. La détection du VPH nécessite des technologies et des informations nouvelles et la révision du counseling pour la patiente.

1.6.4 Vaccins prophylactiques

De nombreuses études de recherche d'un vaccin contre le VPH sont en cours (Stanley 2002, Ling 2000). Les vaccins prophylactiques sont basés sur la protéine L1 de la capside, intégrée dans les particules « virus-like » (Stanley 2002, Ling 2000).

Les études sur des animaux démontrent que les anticorps neutralisants de virus peuvent protéger l'hôte de l'infection. L'immunité aux VLP (« virus-like particles » avec expression de L1, la protéine majeure de la capside) est spécifique et sans réactivité croisée entre les types de VPH. Il n'est pas encore clair si l'immunité humorale protège efficacement contre la transmission naturelle du VPH. Chez l'homme, ces vaccins sont sécuritaires et immunogènes, mais il n'y a pas encore de données sur leur efficacité (Stanley 2002). Des essais cliniques de phase 3, utilisant ce type de vaccin, sont présentement en cours au Costa Rica (Ling 2000).

Un des problèmes qui entravent le développement des vaccins contre les VPH est la connaissance insuffisante des réponses immunitaires aux protéines spécifiques du VPH (Wheeler 1997).

La cible principale des vaccins sous étude est le VPH 16 qui est la cause de la majorité des cancers du col. Les variations géographiques de type et de variante de virus posent des problèmes supplémentaires de stratégie vaccinale (Wheeler 1997). Les défis majeurs dans le développement des vaccins sont :

- l'impact du vaccin sur la dynamique de la prévalence du VPH (Wheeler 1997);
- l'identification des indicateurs de succès et les populations cibles appropriées (l'utilité du PCR et de la sérologie pour détecter l'infection au VPH, la nécessité ou non d'avoir des résultats négatifs de détection du VPH, la possibilité ou non de considérer l'absence de lésions comme critère de succès, l'âge et les groupes à vacciner) (Wheeler 1997);
- la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie (Frazer 1996);
- la variabilité du virus – un vaccin efficace devrait contenir 20 protéines L1 différentes (les expositions répétées produisent l'infection séquentielle, au début avec les types les plus communs, suivis des types plus rares et des types inconnus) (Frazer 1996);

- le potentiel d'infection en cas de doses massives de virus (Ling 2000);
- la possibilité que le virus puisse se transmettre en étant intégré dans des cellules squameuses; dans ce cas la cellule-hôte protégerait le virus de la réponse immunologique (Ling 2000);
- la mise au point de systèmes de présentation des antigènes qui pourraient déclencher la réponse immunitaire appropriée (Wheeler 1997);
- la connaissance de l'effet protecteur des anticorps anti-VPH (Wheeler 1997);
- les tests pour la neutralisation du virus – il n'est pas possible de réaliser des tests préliminaires in vitro (Frazer 1996);
- le rapport coût-efficacité des vaccins et la possibilité que les vaccins soient abordables pour les pays en voie de développement (Wheeler 1997).

Les questions à répondre avant le début d'un éventuel programme de vaccination sont liées à l'épidémiologie de l'infection au VPH, l'acceptabilité d'un vaccin contre le VPH, les groupes cibles, le rapport coût/efficacité, la possibilité de voies d'administration alternatives, l'efficacité du vaccin dans d'autres populations et les implications d'un vaccin sur le comportement sexuel (DSTDPCDC 1999). Selon l'étude de Boehner (2002) le vaccin anti-VPH serait acceptable pour 74 % des jeunes et les facteurs associés sont le coût, l'existence d'un programme de vaccination universelle et la croyance que les amis et les partenaires recommanderaient le vaccin.

Les vaccins prophylactiques contre l'infection au VPH devraient être testés sur des jeunes de moins de 20 ans, même de moins de 18 ans, sans expérience sexuelle avant la vaccination, ce qui pose des problèmes éthiques (Frazer 1996). La vaccination prophylactique pour la prévention des lésions cervicales devrait s'adresser aux femmes jeunes, sexuellement actives mais VPH négatives et devrait s'accompagner d'un programme efficace de dépistage (Tyring 2002). Le résultat recherché serait l'absence de développement des CIN1 (LSIL infectieux ou dysplasique) (Frazer 1996). De plus, il reste à voir quels seront les effets d'un présumé vaccin sur l'incidence du cancer du col et sur la distribution des types de VPH.

Selon l'étude randomisée de Koutsky⁵ (2002), le vaccin contre le VPH 16 L-1, testé auprès de jeunes femmes sans antécédents d'infection au VPH 16 ni de lésions intraépithéliales du col, a démontré une efficacité de 100 % à prévenir l'infection persistante au VPH 16 et les lésions intraépithéliales associées à ce type de virus en particulier. La proportion de femmes avec séroconversion au VPH 16 suite à la vaccination était de 99,7 %.

Cependant, si les femmes vaccinées n'avaient pas de lésions épithéliales associées au VPH-16, le nombre de femmes avec néoplasies intra-épithéliales cervicales non associées au VPH-16 dans le groupe de femmes vaccinées est le même que dans le groupe de femmes non vaccinées. Ceci soulève la question de l'efficacité réelle d'un vaccin visant un seul type de VPH quant à la prévention du cancer du col.

⁵ Étude parue après la finalisation de la consultation des experts.

Prévention secondaire et tertiaire

La prévention secondaire consiste en toute mesure visant à détecter les ITS le plus tôt possible. La prévention tertiaire renvoie à toute mesure visant à traiter l'infection pour l'enrayer afin d'éviter la transmission et les complications⁶. Considérant l'absence ou l'insuffisance des données concernant l'efficacité des traitements proposés à réduire la transmission, la prévention secondaire et tertiaire de l'infection au VPH consistent essentiellement à détecter précocement l'infection afin de prévenir les complications. La prévention secondaire s'oriente vers le dépistage précoce des lésions précurseurs de cancer avec amélioration de la performance des tests de détection et élargissement des services vers les populations non rejointes par les services actuels, le développement des traitements antiviraux efficaces et le développement de vaccins thérapeutiques. (NIH 1997)

1.7 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL PAR CYTOLOGIE

Le test Papanicolaou (test Pap), malgré l'absence d'études rigoureuses randomisées, est souvent considéré comme le test le plus efficace pour le dépistage du cancer du col (Shaw 2000, Santé Canada 1998a). De nombreuses études ont établi un lien entre l'existence de programmes structurés de dépistage du cancer du col et le déclin de l'incidence du cancer du col et de la mortalité qui y est associée. Le risque relatif de cancer chez les participantes aux divers programmes de dépistage varie entre 0,1 et 0,5 (Santé Canada et SGOC 1998). Même dix ans après le dernier dépistage, le risque de cancer est très faible chez les femmes avec une cytologie normale. Ces résultats démontrent l'efficacité d'un programme structuré de dépistage du cancer du col à réduire l'incidence du cancer (Viikki, 1999). Au Québec, malgré l'absence d'un tel programme, l'incidence du cancer du col est parmi les plus faibles, suggérant que l'accessibilité du test a, elle aussi, un rôle important dans la prévention du cancer du col.

Toutefois, il faut réaliser que l'utilisation adéquate du test Pap pourrait réduire l'incidence du cancer du col d'environ 60-70 %, mais pas plus. La plupart des pays développés ont déjà atteint ce niveau (Cuzick et al 2000).

1.7.1 Dépistage du cancer du col : populations ciblées

Le dépistage du cancer du col est recommandé aux États-Unis à partir de 18 ans ou dès le moment du début de l'activité sexuelle (DSTD – CDC 1999, NIH 1997). La fréquence des dépistages est annuelle au début, plus espacée (aux deux ou trois ans) après 3 tests successifs négatifs s'il n'y a pas de facteur de risque (NIH 1997). Même si la majorité des lésions dépistées sont bénignes et vont régresser, la recommandation du CDC (DSTD – CDC 1999) demeure de débiter le dépistage chez les femmes jeunes mais de favoriser le suivi conservateur (tests Pap répétés) des cas avec anomalies cytologiques légères.

⁶ MSSS. Stratégie québécoise de lutte contre les MTS. Orientations 2000-2002. 2000.

Dans l'étude de Clavel (2001), 45 % des femmes participantes à une étude longitudinale ont développé des lésions de haut grade avant 30 ans, phénomène qui renforce la justesse des recommandations de débiter le dépistage du cancer de col avant cet âge. Des résultats similaires ont été obtenus par Schiffman (2000) qui rapporte que 31 % des lésions de haut grade se retrouvaient chez des femmes de moins de 30 ans. Toutefois, considérant que l'incidence du cancer du col chez les femmes de moins de 20 ans est seulement de 2 par million, que la prévalence des lésions détectées par le Pap test est très élevée et que la majorité de ces lésions régresseront spontanément, certains auteurs (O'Mahony 1996) proposent de ne pas débiter le dépistage du cancer du col avant l'âge de 20 ans et certains (Dillner 2001) proposent même de le débiter après 30 ans. La majorité des lésions de haut grade (CIN 3) se développent avant 45 ans, donc un dépistage régulier entre 20 et 45 ans préviendrait la majorité des cas de cancer. Selon Peto (2001), le dépistage débuté après 20 ans pourrait perdre une partie des cas et après 50 ans la rentabilité (coût – bénéfices) du dépistage est questionnable.

Aux États-Unis, plus de 50 millions de tests Pap sont effectués chaque année, dont environ 5 % présentent des résultats anormaux. Si la conduite en cas de lésion de haut grade est relativement claire, celle appropriée pour les lésions de bas grade est controversée à cause de la régression spontanée fréquente de ces lésions.

1.7.2 Participation aux programmes de dépistage

La moitié des femmes avec cancer du col envahissant n'ont jamais eu de test Pap et un autre 10 % n'ont pas eu de test Pap au cours des 5 dernières années. Il y a encore des segments importants de la population, particulièrement des femmes plus âgées, moins éduquées et immigrantes, qui ne participent pas au dépistage du cancer du col (Suris 1999). Ces segments correspondent aux groupes les plus à risque de développer un cancer du col soit les femmes plus âgées, les minorités ethniques, les pauvres et les femmes de régions rurales (NIH 1997).

Dans un groupe de femmes suédoises qui ne participaient pas au programme de dépistage du cancer du col, le facteur le plus important associé à la non-participation aux programmes de dépistage était le comportement d'utilisation des services de santé. Le rôle des professionnels de la santé pour sensibiliser les femmes est primordial. Le statut socio-économique et le comportement sexuel avaient peu d'effet sur le dépistage du cancer du col (Eaker 2001).

D'autres facteurs associés au manque de participation au dépistage étaient (Eaker 2001) :

- La résidence dans une région moins habitée (OR de 1,54);
- L'utilisation des contraceptifs autres qu'oraux (OR de 3,4 pour les contraceptifs de barrière, de 2,7 pour les autres et de 6,8 pour aucun contraceptif);
- L'utilisation irrégulière des services de gynécologie (OR de 1,9 pour avoir visité des gynécologues différents et de 2,35 pour ne pas avoir eu aucune consultation gynécologique)
- L'utilisation régulière des condoms (OR de 1,9);
- L'absence d'intention d'avoir une mammographie (OR de 2);

- Plus de cinq visites au médecin par année (OR de 3,1) ou aucune visite dans les 5 dernières années (OR de 1,8);
- La croyance que l'intervalle recommandé entre 2 tests Pap est plus grand de 3 ans (OR de 2,2).

Par contre, la présence de symptômes génitaux dans des cinq dernières années (OR de 0,56) et l'initiative personnelle d'avoir un test Pap (OR de 0,43) sont des facteurs protecteurs, inversement associés à la non-participation (Eaker 2001).

Dans un groupe de femmes ayant des relations sexuelles avec des femmes, 36 % ont mentionné au moins une raison pour ne pas avoir eu de test Pap depuis plus de 2 ans. Les raisons les plus souvent rapportées étaient l'absence d'assurance, des expériences antérieures négatives et la croyance que le test Pap n'était pas nécessaire en l'absence des contacts hétérosexuels. Neuf femmes (4 %) ont rapporté que leur médecin leur avait dit que le test Pap n'était pas nécessaire pour elles. L'infection au VPH était présente chez des femmes sans aucun contact sexuel avec des hommes ou avec de longues périodes de relations seulement homosexuelles. En conclusion les femmes ayant des relations sexuelles avec des femmes devraient aussi participer aux programmes de dépistage de cancer du col (Marazzo 2001).

Environ 50 % des cancers invasifs du col surviennent chez des femmes chez qui les recommandations de dépistage n'avaient pas été appliquées. Les autres cas sont liés aux tests faux négatifs, aux prélèvements inadéquats et au suivi inapproprié des cytologies anormales (Shaw 2000). Il n'existe pas de moyens démontrés efficaces pour augmenter le recrutement des femmes qui ne participent pas au dépistage. Par contre, il est possible d'améliorer la performance des tests, des techniques de prélèvement et d'assurer un meilleur suivi des femmes avec une cytologie anormale.

1.7.3 Situation au Canada

Le dépistage du cancer du col a débuté au Canada en 1949 en Colombie Britannique et s'est répandu dans les années '50, suite à la reconnaissance du test Pap par les Sociétés de cancer du Canada et des États-Unis. L'introduction des contraceptifs oraux, une décennie plus tard, a permis de développer les services de dépistage du cancer du col en lien avec le planning familial. Selon les recommandations actuelles présentées dans le Guide canadien de médecine clinique préventive, élaboré sous l'égide de Santé Canada, le dépistage annuel est recommandé suite au début de l'activité sexuelle ou à l'âge de 18 ans. L'intervalle entre les dépistages peut être augmenté à 3 ans jusqu'à l'âge de 69 ans après deux frottis normaux consécutifs. Un dépistage annuel pour toute cette période (35 frottis) réduirait l'incidence du cancer de 93,3 % alors que la formule proposée (14 frottis) réduit l'incidence de 90,1 %, avec des coûts et inconvénients significativement moindres. Après une pause de plus de 5 ans, le rythme triennal est repris après deux frottis normaux à un an intervalle (Santé Canada et SGOC 1998). Malgré ces recommandations, de nombreux cliniciens continuent de procéder au dépistage annuel, augmentant le fardeau des laboratoires de cytologie et les coûts reliés au dépistage (Shaw 2000). Selon une étude sur 128 805 femmes participantes au dépistage du cancer du col, le dépistage annuel pourrait avoir des impacts de santé négatifs à cause de la fréquence élevée de tests avec résultats anormaux (surtout ASCUS et LSIL) qui nécessitent la répétition périodique des tests ou des investigations plus invasives (ex. colposcopie) ce qui contribue à la morbidité et anxiété des femmes

avec anomalies cytologiques mineures. Le risque de HSIL et de carcinome squameux n'est pas diminué par des intervalles de moins de 3 ans entre les dépistages, donc il n'y a pas de bénéfices substantiels dans le dépistage annuel. (CDC 2000). De plus, le dépistage pratiqué à des intervalles de moins de 3 ans a des rapports de coût/efficacité qui dépassent 50 000 \$/année de vie sauvée. (Nanda 2000)

La fréquence recommandée pour le dépistage chez les femmes immunosupprimées est annuelle après deux frottis normaux à 6 mois d'intervalle et si les résultats demeurent normaux. (Santé Canada et SGOC 1998).

Une enquête menée en 1998-1999 par questionnaire auto-administré a mis en évidence que 79 % des femmes avaient eu un test Pap au cours des trois dernières années, avec des variations mineures entre les provinces (Santé Canada 2002). Il n'y a pas de données centralisées sur la participation, néanmoins, la participation réelle semble moindre que celle déclarée par les femmes. Au Québec, la participation au dépistage serait similaire à celle au Canada (Santé Canada 2002).

Selon une étude de Santé Canada (1998b), en 1994, la proportion de femmes canadiennes qui avaient eu un test Pap dans la dernière année était de 45,7 % et de 68,1 % pour les trois dernières années. Après l'ajustement pour exclure les femmes hystérectomisées, les proportions respectives étaient de 54,6 % et 81,3 %. Presque 100 % des femmes canadiennes non hystérectomisées de 45 à 54 ans ont eu un test Pap au cours des trois dernières années (Santé Canada 1998b).

Toutefois, il y a une tendance à la baisse de la proportion des femmes qui bénéficient du dépistage du cancer du col, particulièrement chez les femmes de 15 à 24 ans et les femmes de 55 à 64 ans). En 1990, 41 % des femmes de 15-24 ans n'avaient jamais subi un test Pap, comparativement à 35 % en 1985. De façon similaire, 11 % des femmes de 25-34 ans et 11 % des femmes de 55-64 ans n'avaient jamais subi un test Pap, versus respectivement 5 % et 7 % en 1985. En 1990, la proportion de femmes n'ayant jamais participé au dépistage était de 8 % chez les 35-44 ans et de 7 % chez les 45-54 ans (Santé Canada et SGOC 1998).

Les facteurs associés à la non-participation étaient l'âge plus avancé, l'immigration récente, le faible niveau d'éducation et le fait d'avoir une langue maternelle autre que l'anglais ou le français (Santé Canada et SGOC 1998).

La proportion de femmes ayant eu au moins un test Pap dans les trois dernières années était associée au revenu (taux ajusté de 70 % pour celles avec un revenu de moins de 20 000 \$, comparé à 91,8 % chez celles avec un revenu familial de plus de 80 000 \$) et au niveau d'éducation (64,7 % chez celles qui n'ont pas terminé leur secondaire versus 86,5 % chez les femmes qui ont fait des études post-secondaires) (Santé Canada 1998b). D'autres facteurs associés à l'absence du dépistage sont les limites d'accès aux tests, l'absence de sensibilisation aux avantages du dépistage et la crainte de l'intervention (Santé Canada 1998a).

En 1976, un comité sur le dépistage du cancer du col, présidé par R. J. Walton a recommandé l'établissement de registres centraux ou régionaux pour le recrutement des femmes pour le dépistage et pour la relance. Jusqu'à maintenant, 20 ans après ces recommandations, la Colombie Britannique, la Nouvelle-Écosse et l'Île Prince-Édouard ont des registres de cytologie (Shaw 2000, Santé Canada et SGOC 1998). Plus récemment, le Manitoba et l'Ontario ont aussi implanté des programmes organisés de dépistage du cancer du col (Santé Canada 2002).

1.7.4 Performance du test Pap traditionnel

Sensibilité et spécificité du test Pap:

La sensibilité pour la détection des lésions précancéreuses varie en fonction du seuil considéré : elle est plus élevée au seuil ASCUS, moindre au seuil des lésions de bas grade (LSIL) et très basse au seuil des lésions de haut grade (HSIL). Par contre, la spécificité est moindre au seuil ASCUS, de nombreux ASCUS étant en effet des résultats faux positifs. La performance du test Pap est modeste, mais la répétition fréquente du test réduit les erreurs de dépistage (Sawaya 2001, Nanda 2000).

Selon les méta-analyses de Nanda (2002) et de l'AHCPR (1999), au seuil LSIL, la sensibilité du test Pap pour la détection de toute lésion cervicale intraépithéliale est de 47 % à 51 % et la spécificité est de 95 % à 98 %. Au seuil ASCUS, la sensibilité pour toute lésion varie entre 18 % et 98 % et la spécificité entre 17 % et 99 % (Nanda 2002).

Dans une étude rétrospective canadienne récente chez un groupe de 64 jeunes femmes ontariennes, la sensibilité de la cytologie au seuil ASCUS pour la détection de toute lésion intraépithéliale était de 39 % et sa spécificité de 68 % (Howard 2002). Pour la détection des lésions de plus haut grade (CIN 2-3) la sensibilité et spécificité étaient de 80 % et 69 %.

Dans l'étude de Sellors (2000), toujours en Ontario, la sensibilité et spécificité du test Pap (seuil non précisé) étaient de 77,6 % et 81 % pour la détection des lésions de haut grade (HSIL).

Dans les études que nous avons recensées, la sensibilité du test Pap pour la détection des lésions de haut grade au seuil ASCUS varie entre 26 % et 94 %, tandis que la spécificité est de 41 % à 95 % (Tableaux 9 et 10, Annexe 1).

La reproductibilité du test Pap est faible, surtout au niveau des résultats ASCUS (Sherman 1994). Les résultats faux négatifs sont causés premièrement par l'erreur humaine au moment de la préparation ou de la lecture du frottis et les anomalies glandulaires. Le test en soi n'est toutefois pas infailible comme tout test de dépistage et il serait impossible de diminuer le pourcentage de faux négatifs en deçà de 5-10 % (Shaw 2000).

La sensibilité et spécificité sous-optimales de la cytologie traditionnelle causent un plafonnement du nombre de cancers du col prévenus par cette méthode, ainsi qu'un fardeau économique et psychologique excessif considérant le nombre de cas faux positifs (Cuzick et al 2000).

1.7.5 Nouvelles technologies de cytologie

Les nouveaux tests de dépistage du cancer du col sont la cytologie en milieu liquide, la réévaluation informatisée des lames, et la détection de l'infection au VPH (Sawaya 2001, Walsh 1998).

La cytologie en couche mince est basée sur la mise en suspension du matériel de prélèvement pour éviter la perte des cellules cervicales et sur l'étalement d'une couche uniforme et mince sur la lame (Velasco 2001, Walsh 1998). Avec la cytologie conventionnelle seulement 20 % des cellules recueillies sont transférées sur le frottis (Velasco 2001). La cytologie en couche mince (liquide) et la réévaluation informatisée ont une sensibilité améliorée par rapport à la cytologie conventionnelle mais la spécificité serait diminuée (Sawaya 2001). La cytologie en milieu liquide (ThinPrep) détecte mieux les lésions intraépithéliales, particulièrement les lésions de bas grade. De plus, les résultats ASCUS sont moins fréquents qu'avec la cytologie conventionnelle (Ferrecio 2001, Vassilakos 2000, Bolick 1998).

Toutefois, selon l'étude de Monsonego (2001), la cytologie en couche mince augmente le nombre des résultats ASCUS. En ce qui concerne les lésions intra-épithéliales, la cytologie en couche mince était particulièrement sensible pour le dépistage des lésions de bas grade. Enfin, le nombre de frottis satisfaisants pour l'évaluation était légèrement diminué par rapport à la cytologie conventionnelle, à cause de l'absence de cellules endocervicales (Monsonego 2001).

Selon Velasco (2001), la sensibilité et la spécificité de la cytologie en couche mince sont en général meilleures que celles de la cytologie conventionnelle. D'autres avantages de la méthode incluent le temps diminué de lecture et la possibilité d'effectuer des tests complémentaires (test VPH) sur le même échantillon (Velasco 2001). La cytologie en milieu liquide et les systèmes automatisés diminueraient l'impact de l'erreur humaine au moment de la préparation et la lecture du frottis (Shaw 2000). Les méthodes automatisées de réévaluation permettent d'identifier les frottis plus susceptibles d'avoir des anomalies et les re-tester de manière préférentielle. En plus, elles pourraient trier les frottis avec ASCUS (Walsh 1998).

Les désavantages sont représentés par le coût plus élevé et l'altération de la morphologie cellulaire (Velasco 2001). Ce test est particulièrement utile dans les populations à faible prévalence de lésions cervicales (Walsh 1998). Les coûts du dépistage seraient possiblement plus élevés avec la cytologie en couche mince, toutefois son utilisation devient plus rentable dans les régions où le test Pap est peu sensible et si le dépistage est fait à tous les trois ans (Sawaya 2001).

1.8 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL PAR LES TESTS DE DÉTECTION DU VPH

L'infection au VPH est l'ITS la plus fréquente chez les femmes, avec environ 5,5 millions de nouveaux cas par année aux États-Unis (ASHA 1998). Dans la majorité des cas, l'infection au VPH régresse spontanément, mais une infection persistante serait plus fréquente dans le cas de VPH de type oncogène et chez les femmes de plus de 30 ans. L'infection au VPH persistante peut causer des changements précancéreux de la morphologie cellulaire. Cependant, l'absence du VPH diminue fortement la probabilité qu'une lésion cervicale progresse vers un cancer (Petty 2002).

Par ailleurs, la persistance du VPH après le traitement des lésions est un bon prédicteur des récurrences. C'est pourquoi il est de plus en plus souvent considéré que le suivi des patientes avec des résultats cytologiques anormaux devrait inclure le dépistage des VPH à haut risque (Ledger 2000).

Comme il n'y a pas de données suggérant que le type de virus (à l'intérieur du groupe des VPH à haut risque) soit important pour prédire le potentiel de développement des lésions précancéreuses, les tests de dépistage doivent détecter seulement la présence d'un virus appartenant au groupe de haut risque oncogène (Meijer 2000). Néanmoins, le test de VPH sans typage ne peut distinguer entre une infection persistante et des réinfections.

L'association causale entre le VPH et le cancer du col est bien établie et les tests actuellement disponibles pour le VPH sont assez performants pour prendre en considération cette approche pour le dépistage du cancer du col (Cuzick et al 2000, Walsh 1998).

1.8.1 Sensibilité et spécificité des tests de détection du VPH pour le dépistage des lésions cervicales

La **sensibilité** des tests actuels de détection du VPH pour dépister les CIN varie entre 65,2 % et 100 % pour les PCR et entre 68,1 % et 100 % pour le test HC II (Tableaux 9 et 10, Annexe 1). La majorité des études démontrent des sensibilités d'environ 85-95 % pour les deux tests. La valeur prédictive négative est de 92,2 % à 100 % (PCR) et de 94 % à 100 % (HC II) (Tableaux 9 et 10, Annexe 1).

Dans une étude transversale comparative sur la performance des tests HC II et PCR, le test HC II s'est avéré un test hautement reproductible et sa concordance avec le PCR était élevée (kappa de 0,8). Le taux de résultats faussement négatifs était de 8,1 % par rapport au PCR (Terry 2001). La valeur seuil recommandée aux États-Unis pour le test HC II est de 1 pg/ml, correspondant à environ 5 000 copies d'ADN par test (Terry 2001, Cuzick 1999a). Dans d'autres pays, cette valeur varie entre 0,5 et 5 pg/ml, en fonction de la prévalence de l'infection au VPH (Terry 2001).

Selon Cuzick, le dépistage du VPH identifie plus de 90 % des lésions sévères, comparé au test Pap qui, dans les meilleures conditions, identifie 50 % à 66 % de ces lésions. Selon Meijer (1998) le PCR et le HC II atteignent la sensibilité nécessaire pour les utiliser dans le dépistage du cancer du col. Le contrôle de qualité est un aspect essentiel et devrait être strictement réglementé, à cause des implications d'un résultat faussement négatif (Meijer 1998).

La **spécificité** est de 59 % à 93,9 % pour le PCR et de 50,6 % à 97,1 % pour le test HC II (Tableaux 9 et 10, Annexe 1), avec des valeurs médianes de 70-80 %. Selon Schiffman (2000), le test HC II a une performance globale comparable à celle du PCR, malgré sa spécificité diminuée par la détection croisée de types de VPH non oncogènes (résultats faussement positifs donnés par quelques VPH à bas risque oncogène tels que le VPH 53 et 66). Dans une étude comparative entre le PCR et le test HC II, ce dernier a démontré une sensibilité de 96 % mais sa spécificité était de 57 %, à cause de la réaction croisée avec le type 53, à bas risque oncogène et qui était particulièrement fréquent dans la population étudiée, présent chez environ 6 % des personnes (Depuydt 2001). La valeur prédictive positive de la détection du VPH varie largement, entre 11 % et 79 % pour le PCR et entre 10 % et 54 % pour le test HC II, en fonction de la prévalence de l'infection au VPH dans la population étudiée (Tableaux 9 et 10,

Annexe 1). Dans l'étude de Terry (2001), le taux de résultats faussement positifs était de 8,3 % en considérant le PCR comme test de référence et de 6,4 % si le test de référence était l'histologie.

S'il est clair que le test de détection du VPH améliore la sensibilité et présente une très bonne valeur prédictive négative (Cuzick et al 2000), son point faible est sa spécificité qui est en général moindre que celle de la cytologie (Nobbenhuis 2001). En plus, il y a peu de connaissances sur l'évolution des CIN détectés seulement par le test VPH et confirmés par l'histologie. De même, il y a peu d'information sur l'évolution des lésions histologiques détectées par la cytologie et qui sont négatives au test de détection du VPH (Cuzick et al 2000, Schneider 2000, Walsh 1998).

1.8.2 Pertinence de l'utilisation du test de détection du VPH dans le dépistage du cancer du col

Un programme idéal de dépistage du cancer du col utiliserait des tests plus sensibles à des intervalles plus longs. La variation de la sensibilité devrait être minimale pour assurer de bonnes performances en toutes conditions. Le test VPH satisfait ces conditions, donc son utilisation semble logique (Holmes 2001). Le test du VPH pourrait permettre la réduction du temps nécessaire pour les visites et le temps d'analyse en laboratoire (Cuzick 2000). En effet, un meilleur test de dépistage pourrait améliorer la conduite en cas de lésions mineures et permettre d'allonger les intervalles entre les dépistages. De plus, l'utilisation séquentielle de la cytologie et de la détection du VPH à partir d'un même spécimen, lorsque la cytologie est anormale, permet de sauver une visite de suivi. Dans la mesure où la cytologie requiert plus de temps technique qu'un test de détection du VPH, la diminution de cytologies répétées pourrait ainsi diminuer le temps requis pour les analyses de laboratoire (en terme de mobilisation des ressources humaines). Les ressources ainsi épargnées pourraient alors être utilisées pour rejoindre les femmes qui ne participent pas, un des problèmes majeurs des programmes de dépistage du cancer du col (Kinney 2001).

Le pourcentage de femmes référées à la colposcopie suite au test VPH dépend largement de la prévalence de l'infection au VPH dans la population, il est donc nécessaire de planifier attentivement la mise en œuvre d'un programme d'introduction du test VPH dans le protocole de dépistage du cancer du col (Schiffman 2000).

La probabilité de la présence de CIN3 histologique est plus faible lorsque le test de VPH est négatif. Par ailleurs, la disparition de l'infection au VPH prédit la régression cytologique et l'infection persistante indique un risque élevé de lésions néoplasiques (Nobbenhuis 2001). Ainsi l'utilisation (possiblement répétée) du test de détection du VPH pourrait diminuer le traitement des femmes avec des lésions cytologiques où le VPH est absent ou présent d'une façon transitoire. En effet, dans ces cas, l'évolution des lésions est bénigne et elles régressent habituellement spontanément. (Cuzick 2000, Schneider 2000).

L'acceptabilité sociale d'un programme de dépistage dépend entre autres de son coût, de la compréhension des procédures, des buts et de la signification des résultats, ainsi que des effets négatifs qui y sont associés ou perçus (douleur causée par le test ou par le traitement, morbidité associée) (Harper 2001). Les retombées sur la qualité de la vie (selon l'impact du diagnostic d'une ITS et les désagréments causés par l'investigation et le suivi des tests positifs) pourraient constituer des barrières

à l'introduction de la détection du VPH dans le dépistage du cancer du col (Harper 2001). Quelques études récentes portent sur l'acceptabilité de ce test dans la population. Ainsi la majorité des femmes considèrent acceptable d'inclure le test de détection du VPH dans le dépistage du cancer du col (Philips 2002, Svare 2002, Tristram 2002⁷). Toutefois, certaines femmes sont moins confortables avec le test (Svare 2002) et la nature de l'infection n'est souvent pas bien comprise (Philips 2002). L'impact de la recommandation de leur médecin a été souligné par les participantes de ces études (Svare 2002) de même que l'importance de recevoir de l'information écrite avant le test (Tristram 2002).

Dans un groupe de 4 761 femmes allemandes, les patientes se conformaient plus souvent au suivi si le test VPH était positif (80 %) que dans le cas de la cytologie anormale (62 %) ou de la colposcopie positive (52 %) (Schneider 2000).

En plus de ses performances, le test VPH permet l'utilisation de spécimens obtenus par autoprélèvement (Cuzick 2000). Cette méthode est particulièrement utile dans les pays avec un réseau de dépistage peu développé et pour les femmes qui ne veulent ou ne peuvent pas se présenter à la clinique (Cuzick 2000). La performance du test sur des échantillons de sécrétion vaginale, prélevés par la patiente même est équivalente à celle sur des échantillons obtenus en clinique (Harper 2002) ou légèrement plus faible. Ainsi, selon l'étude de Sellors (2000), la détection du VPH (HC II) avait une sensibilité et spécificité de 98,3 % et 52,1 % sur les spécimens cervicaux prélevés par le clinicien et de 86,2 % et 53,5 % sur les spécimens auto-prélevés au niveau du vagin. Toutefois, selon l'étude de Lorenzato (2002), l'autoprélèvement des spécimens pour le test VPH est peu fiable pour la détection des lésions intra-épithéliales ou du cancer invasif. Sa sensibilité est la moitié de celle du test sur des spécimens obtenus par le médecin (Lorenzato 2002). Pour la majorité des femmes l'autoprélèvement est plus acceptable que le test Pap (Dzuba 2002, Harper 2002, Sellors 2000), mais elles désiraient continuer les visites médicales annuelles (Harper 2002).

Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de données sur la réduction de la morbidité et de la mortalité par cancer du col suite à l'introduction de la détection du VPH pour le dépistage du cancer du col (Apgar 1999, Kaufman 1999).

Les utilisations possibles de la détection des VPH dans le cadre du dépistage du cancer du col et de la prise en charge

Les tests de détection des VPH peuvent être utilisés dans les situations suivantes :

1. Triage des anomalies cytologiques de type ASCUS ou AGUS (Dillner 2001, Holmes 2001, Cuzick 2000, Meijer 2000, Cuzick 1999a, Walsh 1998), testé dans plusieurs études de grande échelle, avec une réduction des coûts de dépistage dans les régions avec des proportions importantes de résultats cytologiques équivoques (Dillner 2001) grâce à la réduction du nombre de colposcopies inutiles (Walsh 1998).
2. Identification des lésions histologiques légères ou modérées qui sont susceptibles de progresser (Meijer 2000).

⁷ Études présentées après la finalisation de la consultation des experts.

3. Dépistage primaire du cancer du col, en parallèle avec la cytologie (Dillner 2001, Ledger 2000, Meijer 2000) ou seul (Holmes 2001, Cuzick 2000), qui représente le potentiel le plus intéressant de la détection du VPH. L'utilisation concomitante des deux tests permettrait l'augmentation de l'intervalle entre les dépistages à 5 ans en Grande Bretagne et à 3 ans aux États-Unis, particulièrement chez les femmes d'âge plus avancé (Dillner 2001, Cuzick 2000) Le test VPH permet aussi l'autoprélèvement (Cuzick 2000).
4. La surveillance de la performance des laboratoires de cytologie, grâce à la corrélation forte entre la prévalence des VPH-HR et la gravité des lésions cytologiques : 85 % des SIL et 2 % des cytologies normales sont VPH HR positives (Sherman 1994).
5. Le contrôle de la qualité du traitement des lésions précancéreuses (Dillner 2001), afin de détecter les lésions résiduelles ou récurrentes (Dalstein 2001, Cuzick 2000, Meijer 2000) et de réduire la surveillance postopératoire (Cuzick 2000). La persistance du VPH serait un excellent indicateur de la persistance des lésions et la réapparition de l'infection au VPH suggère une récurrence. (Cuzick 2000, Meijer 2000). Selon Kinley (2001), un seul résultat VPH négatif et une cytologie normale après le traitement des lésions intra-épithéliales sont suffisants pour reprendre le rythme normal de dépistage.

En plus de la détection du virus, d'autres tests, plus spécifiques, pourraient éventuellement orienter le diagnostic et la prise en charge :

1. La détermination de la charge virale est un des défis actuels, le risque des lésions cancéreuses étant proportionnel au nombre de copies virales. Les tests utilisés jusqu'à maintenant ne sont toutefois pas assez précis pour être utilisés dans la pratique clinique (Villa 2000).
2. Le typage du VPH pour identifier les VPH de haut risque oncogénique pourrait être utile pour le dépistage, mais les études disponibles n'ont pas réussi à démontrer de performances satisfaisantes (Walsh 1998).
3. L'identification des variantes de VPH 16, afin de distinguer la persistance virale de la réinfection (Mayrand 2000).
4. Un test éventuellement possible dans l'avenir est la mise en évidence de la présence des génomes VPH intégrés dans les chromosomes de la cellule-hôte, associés à la sévérité des lésions cervicales (Klaes 2001).

Les conclusions de la revue de Cuzick (2000, 1999a) sont les suivantes :

- L'état actuel des connaissances présente supporte l'introduction limitée du test de détection du VPH pour le triage des anomalies cytologiques de bas grade (ASCUS et LSIL), particulièrement chez les femmes de plus de 30 ans. Trois modalités sont proposées : utiliser les résidus du test de cytologie, visite ultérieure immédiate ou visite ultérieure après 6 mois.
- L'utilisation concomitante du test de détection du VPH et de la cytologie serait utile en certaines situations, particulièrement lorsqu'on a des raisons de croire que la compliance à la visite de suivi ne sera pas optimale.

- La spécificité du test VPH est généralement moindre que celle de la cytologie. Les taux de résultats faussement positifs sont de 3 % à 10 % chez les femmes de plus de 35 ans et de 20 à 25 % chez les femmes de moins de 35 ans. Les taux de résultats cytologiques faussement positifs sont de moins de 5 %.
- Le test de détection du VPH pourrait devenir le test unique de dépistage primaire, particulièrement chez les femmes plus âgées, mais il est nécessaire de confirmer la sensibilité du test pour les lésions de haut grade.
- Il n'y a pas suffisamment d'information sur la durée de la protection dans le cas d'un test négatif, ni sur la réduction de l'incidence du cancer du col.
- Le rôle du test VPH dans la surveillance post-traitement des CIN de haut grade a besoin d'évaluation supplémentaire.
- Le rapport coût-efficacité du test VPH dans le dépistage primaire est peu évalué.
- Le test VPH sur des spécimens auto-prélevés semble une approche intéressante pour rejoindre les femmes pour qui la consultation est une barrière mais elle nécessite des études supplémentaires.
- Le test *Hybrid Capture* est un test performant qui se prête à l'automatisation.
- Dans l'évaluation de la pertinence et de la performance de l'introduction de la détection du test VPH dans le dépistage du cancer du col il faut aussi tenir compte des progrès de la cytologie.

La conclusion du rapport de la Conférence internationale de consensus de mars 2000 de l'Académie internationale de cytologie (IAC), sur les lésions génitales, causées par le VPH chez les femmes, est que tous les ASCUS devraient être suivis par la détection du VPH avec typage (Feichter et Meisels 2002). Dans les pays industrialisés, l'utilisation du test VPH en parallèle avec la cytologie devrait réduire les coûts du dépistage, par le biais des intervalles de dépistage plus longs, soit de 3 à 5 ans (Feichter et Meisels 2002).

Les lignes directrices américaines pour la conduite à tenir en cas de cytologie ASCUS (Wright 2002) prévoient l'utilisation du test HC II pour la détection du VPH comme une alternative convenable à la colposcopie immédiate ou à la répétition de la cytologie. Le test VPH réflexe, à partir du spécimen de cytologie, est considéré comme une alternative préférable si la cytologie en milieu liquide est utilisée (Wright 2002).

Cependant, selon le guide canadien de médecine clinique préventive de 1994, le dépistage du VPH ne contribuerait pas beaucoup à la réduction de l'incidence du cancer de col mais augmenterait considérablement les coûts et aurait un impact négatif sur la qualité de la vie des personnes dépistées (Johnson 1994).

La détection du VPH n'est pas encore très répandue. Selon l'étude nationale de McCree (2002), environ 22 % des médecins américains qui traitent des ITS recommandent un test de VPH à leurs patients. Les gynécologues et les médecins de sexe féminin rapportent plus souvent l'utilisation des tests de dépistage VPH.

1.8.3 Détection du VPH comme dépistage primaire du cancer du col

Étant donné que l'on retrouve le VPH dans l'immense majorité des cancers du col et des lésions intra-épithéliales précancéreuses, la détection du VPH pourrait s'avérer une alternative utile pour le dépistage des lésions intra-épithéliales du col, soit au lieu de la cytologie actuellement utilisée, soit en parallèle avec celle-ci.

Selon certains auteurs, le dépistage du VPH est plus sensible que le test Pap et pourrait le remplacer en toute sécurité comme test principal pour le dépistage primaire du cancer du col, particulièrement chez les femmes plus âgées (Cuzick 2000, Meijer 2000). Le VPH est habituellement retrouvé dans les lésions cytologiques confirmées par histologie et il est souvent absent lorsque les lésions ne sont pas confirmées (Dillner 2001). À cause de rares cas de CIN-3 avec un test de VPH négatif (faux négatifs), l'utilisation concomitante des deux tests est en évaluation. Il semblerait toutefois que les quelques cas de CIN-3 avec un test de VPH négatif sont des lésions qui vont régresser (Meijer 2000).

Le test de détection du VPH peut améliorer la qualité des programmes de dépistage chez les femmes de plus de 30 ans, en identifiant les femmes VPH négatives, qui n'ont aucun risque de cancer pour les 5 à 10 années suivantes (Petty 2001). Dans ce groupe d'âge, la présence du VPH dans les spécimens cervicaux est associée à un risque relatif d'acquisition d'une lésion intraépithéliale ou de cancer de 50 à 1000 (Dillner 2001).

À cause de la spécificité moindre de la détection du VPH, le nombre de références en colposcopie suite à ce test risque d'être plus élevée qu'avec la cytologie (Schiffman 2000, Ratnam 2000). Cependant, une proportion importante de femmes âgées de plus de 35 ans avec un test de détection du VPH positif, développera éventuellement un cancer. Ainsi, le nombre plus élevé de femmes référées à la colposcopie suite à la détection du VPH ne signifie nécessairement une spécificité faible mais peut impliquer des coûts plus élevés. En effet, selon Dillner (2001) le risque de cancer du col est de 2 % sans aucune intervention de dépistage et la prévalence de l'infection au VPH est de 1-8 % chez les femmes de plus de 35 ans.

Études sur la performance des tests de détection du VPH comme dépistage primaire et études comparatives

Jusqu'à maintenant, il n'y a aucune étude randomisée sur la performance de la détection du VPH comme méthode de dépistage primaire du cancer du col. De plus, la majorité des études existantes sont entravées par des biais de vérification, causés principalement par l'absence de vérification des résultats négatifs. L'effet de ces biais est l'augmentation artificielle de la sensibilité des tests et la diminution de la spécificité. Les études prospectives réalisées à date (Tableau 9, Annexe 1) sont basées sur des suivis de courte durée, ne permettant donc pas d'évaluer l'efficacité du dépistage primaire utilisant la détection du VPH à réduire l'incidence du cancer du col ou la mortalité qui y est associée (Franco 2002).

Plusieurs grandes études randomisées sont présentement en cours. Plusieurs études randomisées d'évaluation de la performance de la détection du VPH comme dépistage primaire du cancer du col se déroulent actuellement (Dillner 2001, Cuzick 1999a) dans huit pays (Dillner 2001), incluant le Canada (Franco, communication personnelle). Une de ces études se déroule en Grande Bretagne et porte sur l'utilisation concomitante de la cytologie et de la détection du VPH par HC II. Le protocole prévoit le suivi à 6 mois pour les femmes infectées par le VPH ayant une cytologie normale (Cuzick 2001). Dans une autre étude, se déroulant au Québec et à Terre-Neuve, les participantes sont soumises à la cytologie et au test VPH dans une succession aléatoire. Les femmes avec un résultat positif à l'un ou l'autre des tests ainsi qu'un échantillon aléatoire de femmes avec résultats négatifs seront référées pour une colposcopie et biopsie (Franco 2002).

Études transversales

De nombreuses études transversales ont porté sur le dépistage primaire de cancer du col. Les résultats des principales études sont synthétisés dans le tableau 9 (Annexe 1).

Arbyn (2001) a comparé la performance de la détection du VPH (HC II) pour le dépistage primaire (en conjonction avec la cytologie en milieu liquide) par rapport à son utilisation pour le triage des ASCUS et des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) dans un groupe de 3 000 femmes belges. L'utilisation de la détection du VPH dans le dépistage primaire a identifié 27 % plus de lésions de haut grade (CIN 2-3) que le triage, mais en utilisant 22 fois plus de tests de détection du VPH.

Dans une étude française sur la performance du test HC II dans un groupe de 2979 femmes, la sensibilité de la détection du VPH était de 92,3 % et sa spécificité de 78,9 %. En comparaison, la sensibilité de la cytologie au seuil de l'identification d'une lésion intraépithéliale (SIL) était de 72,2 % (79,4 % au seuil d'ASCUS) et la spécificité de 96,2 % (Dalstein 2001).

Dans l'étude de Schiffman (2000), la sensibilité du test HC II au seuil de 1 pg/ml était de 88,4 % et la spécificité de 89 %, avec 12,3 % des femmes référées en colposcopie, la meilleure performance obtenue dans cette étude par rapport aux autres seuils de détection testés. Les taux de référence pour colposcopie étaient de 21 % chez les femmes de 18-30 ans, 11,2 % chez celles de 31-40 ans et de 7,1 % chez celles de plus de 40 ans (Schiffman 2000). Le test Pap traditionnel, utilisant le seuil d'ASCUS avait une sensibilité de 77,7 % et une spécificité de 94,2 %, avec 6,9 % des femmes dépistés devant être référées en colposcopie (Schiffman 2000).

Dans son étude, Schneider (2000) a comparé la cytologie, la détection du VPH (PCR) et la colposcopie comme méthodes de dépistage primaire du cancer du col, dans un groupe de femmes allemandes. Les femmes avec des tests Pap ou une détection positive de VPH à haut risque et celles avec des résultats négatifs étaient examinées à la colposcopie, avec des biopsies même en l'absence de lésions visibles, pour identifier les résultats faussement négatifs. La sensibilité de la cytologie pour la détection des lésions modérées ou plus (CIN 2 et plus) était de 18,4 % au seuil SIL et de 26,3 % au seuil ASCUS, celle de la colposcopie seule de 13,2 % et celle de la détection du VPH de 94,7 %. La spécificité de la cytologie était de 99 %, ainsi que celle de la colposcopie, par contre celle de la détection du VPH était de 93,9 %. Le taux de résultats faux-positifs de la détection du VPH était 19 fois plus élevé que celui de la cytologie, avec une VPP de 29 %, versus 50 %.

Dans un groupe de 1 415 femmes noires sans aucun dépistage préalable pour le cancer du col, la détection du VPH (HC II) avait une sensibilité de 83,9 % et une spécificité de 84,5 % versus 67,9 % et 87,7 % pour le test Pap au seuil d'ASCUS (Wright 2000). Selon la détection positive du VPH ou une cytologie avec identification de lésion de bas grade (LSIL) ou plus, 39 % des femmes ont été référées en colposcopie et 7 % avaient des lésions intra-épithéliales ou un cancer invasif. Le taux de résultats faussement positifs était de 15,5 % pour la détection du VPH, de 12,3 % pour la cytologie au seuil d'ASCUS et de 3,2 % pour la cytologie au seuil d'identification d'une lésion de bas grade (LSIL). Il n'y avait pas de différence de performance des tests selon l'âge.

Dans l'étude de Cuzick (1999b), sur la performance de la détection des VPH de haut risque oncogène pour dépister les lésions du col chez les femmes de plus de 35 ans, la sensibilité du PCR était de 79,4 % pour les CIN 3 et de 73,8 % pour CIN 2 et plus. La VPP était de 17,4 % pour les lésions CIN 2 et plus. La sensibilité du test HC II était de 100 % pour les CIN 3 et de 95,2 % pour CIN 2 et plus. La VPP était de 17 %, 27 % et 28 % aux seuils de 1, 2 et 4pg/ml. La sensibilité de la cytologie était de 62 % au seuil de dyscaryoses modérés ou sévères (HSIL), 79 % au seuil de toute dyscaryose (LSIL) et de 83 % au seuil ASCUS. Les valeurs prédictives positives correspondantes étaient de 63 %, 47 % et 22 %. (Cuzick 1999b).

Études longitudinales

Parmi les études prospectives sur l'utilisation du test VPH dans le dépistage primaire du cancer du col, les plus importantes pour notre démarche sont l'étude de Clavell (2001) et celle de Ratnam (2000).

Dans l'étude de Clavell (2001), qui s'est déroulée en France, la sensibilité était de 100 % avec le test HC-2, de 87,8 % pour la cytologie en milieu liquide (ThinPrep), et de 68,1 % pour la cytologie traditionnelle. La sensibilité chez les femmes de plus de 30 ans était la plus élevée avec le test HC-2 et plus faible pour les deux techniques de cytologie (signification statistique non calculée).

La spécificité des tests était meilleure pour la cytologie traditionnelle et plus faible pour le test HC-2 (95,3 % versus 87 %), celle du test HC-2 étant légèrement plus élevée chez les femmes de plus de 30 ans (Clavell 2001). Les valeurs prédictives positives étaient de 23,5 % pour la cytologie et de 14,2 % pour la détection du VPH. La valeur prédictive négative de 100 % de la détection du VPH serait particulièrement utile pour espacer les dépistages (Clavell 2001).

Les auteurs proposent l'utilisation simultanée de la détection du VPH et de la cytologie liquide dans les pays développés pour maximiser la sensibilité et spécificité des programmes de dépistage (Clavell 2001). Dans une étude préalable de la même équipe, la sensibilité de la détection du VPH (HC I) était de 64 % et la spécificité de 92,6 %. La cytologie avait une sensibilité de 84 % et une spécificité de 99,7 %. Les valeurs prédictives positives étaient de 91,3 % pour la cytologie et de 17,8 % pour le test HC I. La combinaison des deux tests a obtenu une sensibilité de 96 % (Clavell 1998).

Dans cette étude de cohorte menée à Terre-Neuve (Ratnam 2000) pour déterminer l'utilité de l'addition de la détection du VPH au programme de dépistage du cancer du col, la sensibilité et spécificité de la détection du VPH étaient de 62,1 % et 66,1 % pour toute lésion et de 85,3 % et 58 % pour les lésions de haut grade (HSIL). Après l'ajustement pour la correction du biais de vérification, la

sensibilité et la spécificité du test VPH étaient de 20,8 % et 93,3 % pour la détection de toute lésion intraépithéliale et de 68,1 % et 90,6 % pour les lésions de haut grade (HSIL). La sensibilité ajustée du test Pap pour la détection de toute lésion intra-épithéliale était de 14,4 % (au seuil ASCUS), 8,3 % (au seuil d'identification d'une lésion de bas grade LSIL) et 1,9 % (au seuil d'identification de lésions de haut grade HSIL). Pour la détection des lésions de haut grade, (HSIL) la sensibilité ajustée était de 41,2 %, 28,3 % et 11,6 %. La spécificité ajustée était de 97,3 % et 96,2 % au seuil d'identification d'une lésion de bas grade (LSIL) et de 99,1 et 99,1 % au seuil d'identification de lésion de haut grade (HSIL) (Ratnam 2000). Afin d'éviter le biais de vérification, des femmes ayant des résultats négatifs ont aussi été référées en colposcopie.

L'utilisation parallèle des deux tests de dépistage a augmenté la sensibilité pour tout CIN à 82,7 % et pour les CIN de haut grade à 100 % si le seuil de la cytologie était le LSIL. La spécificité s'est maintenue à 51 % pour tout CIN et de 41 % pour les CIN 2-3. Les valeurs corrigées pour les effets du biais de vérification étaient : sensibilité de 23 % pour tout CIN et de 76,3 % pour CIN2 et CIN3 et spécificité de 92 % et de 89 % respectivement (Ratnam 2000). Selon la cytologie, 9,2 % des femmes auraient été référées en colposcopie et ce pourcentage augmentait à 12,3 % pour les deux tests combinés (Ratnam 2000).

Les avantages de l'utilisation de la détection du VPH dans le dépistage primaire du cancer du col

La majorité des études sur l'utilisation de la détection du VPH dans le dépistage primaire ont démontré une sensibilité nettement supérieure à la cytologie, mais avec une spécificité plus faible (Tableau 9, Annexe 1). Ainsi la sensibilité de la détection du VPH varie entre 62,1 % et 100 % (HC II ou PCR) et celle de la cytologie au seuil ASCUS est de 26,3 % à 83 %. De plus, selon Meijer (2000), les lésions intra-épithéliales avec détection négative du VPH sont des lésions qui vont régresser plutôt que des cas faussement négatifs. La spécificité de la détection du VPH est de 52,1 % à 97,1 % et celle de la cytologie de 81-99 % (Tableau 9, Annexe 1). Chez les femmes de plus de 30-35 ans, la spécificité de la détection du VPH est améliorée grâce à la plus faible prévalence des infections à cet âge, les infections transitoires étant particulièrement rares (Franco 2002).

La sensibilité de la détection du VPH est d'environ 95 % pour le cancer du col et la spécificité est assez élevée pour permettre l'utilisation de ce test dans le dépistage primaire. Les effets de la détection du VPH sur la morbidité à long terme sont encore peu connus. Toutefois, au moins théoriquement, un résultat négatif prédit un risque très faible de développement d'un cancer invasif dans les six prochaines années (Dillner 2001). Les femmes avec un test Pap négatif ne devraient pas développer un cancer invasif dans les trois prochaines années, ni mourir de cancer du col dans les cinq prochaines années. Considérant que l'infection au VPH précède les lésions, il semble logique qu'un intervalle plus long **puisse** s'avérer adéquat avant de répéter un test de détection du VPH négatif (Dillner 2001).

C'est un des arguments majeurs pour l'implantation du dépistage primaire VPH : la possibilité de diminuer la fréquence du dépistage, avec une utilisation moindre des ressources et la possibilité d'augmenter le taux de participation si le nombre des visites est moindre (Dillner 2001).

Dans les pays où la colposcopie est recommandée pour toute anomalie cytologique, y compris les ASCUS, l'utilisation concomitante de la cytologie et du test VPH pourrait amener un dépistage plus exact, moins de références aux gynécologues, réduction du sur-traitement et, possiblement un meilleur rapport de coût-efficacité du dépistage. Les femmes avec cytologie normale et détection du VPH négative pourraient être suivies à tous les 8-10 ans au lieu de 3 ans (Meijer 2000).

Les désavantages de l'utilisation de la détection du VPH dans le dépistage primaire du cancer du col

Selon Sigurdsson (1999) le test *Hybrid Capture* pour le dépistage primaire du cancer du col a une valeur limitée dans les pays avec un système de dépistage Pap bien structuré. Ce test serait utile plutôt comme adjuvant dans le triage des cas avec des cytologies répétées de bas grade et non-concluantes, pour identifier les femmes à risque d'évolution vers des lésions de haut grade. La spécificité moindre serait un des désavantages majeurs du test VPH.

Situation actuelle dans le domaine du dépistage primaire en utilisant le test VPH

Le dépistage primaire et la surveillance post-traitement nécessitent plus d'études, en parallèle avec les nouvelles technologies de cytologie qui facilitent la cytologie et la détection du VPH sur un même prélèvement (Cuzick 2000). En Europe, les pays de la Communauté européenne préparent un programme commun de dépistage du cancer du col, possiblement basé sur la détection du VPH, seule ou avec la cytologie (Kjaer 2001, communication personnelle). Aux États-Unis, le FDA a approuvé l'utilisation du test *Hybrid Capture II* pour le dépistage primaire du cancer du col.

Scénarios d'application du dépistage primaire du cancer du col à l'aide de la détection du VPH

Le groupe qui bénéficierait au maximum de la détection du VPH comme dépistage primaire est celui des femmes de plus de 30 ans. L'approche la plus rentable serait un seul test de détection du VPH, situé entre 30 et 40 ans – après l'âge de prévalence élevée mais avant l'augmentation du risque de cancer du col. En Suède, la prévalence de l'infection au VPH est autour de 20 % chez les femmes jeunes et de 1 % chez les femmes plus âgées avec cytologie normale. La majorité des infections disparaissent en 1-2 ans. Par contre, les femmes qui développent un CIN ou cancer ont des infections persistantes au VPH. Donc, une méthode pour déterminer la persistance de l'infection et de prédire l'évolution est la répétition de la détection du VPH dans l'intervalle d'un an. Approximativement la moitié des femmes infectées par le VPH de plus de 35 ans auront une infection persistante et leur risque de cancer est vraiment élevé (Dillner 2001).

D'autres approches possibles pour l'identification des femmes à haut risque sont la mesure de la charge virale, l'identification des femmes susceptibles (celles avec les haplotypes DQw3 et DR15/DQ6), l'identification des formes de VPH intégrées ou episomales (Dillner 2001).

Le dépistage de l'infection au VPH par PCR pourrait être utile chez les jeunes femmes sexuellement actives (concomitante avec le premier test Pap), particulièrement pour celles qui ont de multiples partenaires sexuels. Les femmes dont le résultat de détection du VPH serait positif devraient être suivies de façon plus serrée (Ledger 2000).

Le suivi des femmes avec une infection au VPH se ferait jusqu'à la disparition spontanée de l'infection ou à la suite du traitement d'un CIN. La majorité des infections disparaissent en 40 mois ou progressent au CIN. La possibilité de régression a le potentiel de diminuer considérablement les effets négatifs et les coûts (Dillner 2001).

Si la détection du VPH est utilisée en parallèle avec la cytologie, il est important d'éviter d'augmenter inutilement les références en colposcopie. Une solution chez les femmes avec une détection positive du VPH et cytologie négative, serait la démonstration de la persistance virale (deux détections positives du VPH à intervalle de 6 mois). Une autre approche possible serait la prise en considération des facteurs associés à la persistance tels que la charge virale élevée, l'âge ou la présence du type de VPH 16 (Cuzick 1999b).

1.8.4 Utilisation de la détection du VPH pour le triage des ASCUS

Selon Cuzick (2000), les résultats ASCUS représentent environ 5 % de tous les résultats de cytologie. Aux États-Unis environ 3,5 millions femmes sont diagnostiquées chaque année avec une anomalie cytologique, dont 2 millions avec ASCUS (Wright 2002). De plus, parmi tous les résultats cytologiques, l'ASCUS est la source la plus importante des diagnostics histologiques de néoplasie intraépithéliale cervicale de haut grade (Monsonogo 2000). Entre 6,7 % et 25 % des femmes avec ASCUS ont une lésion CIN 2 ou plus sévère à l'examen histopathologique (Fait 2000, Shlay 2000, Mans 1999). De même, selon l'étude de Lytwyn (2000), en Ontario, 10,1 % des ASCUS et 12 % des LSIL ont des CIN 2 ou plus à l'histologie.

La sensibilité sub-optimale de la cytologie et les difficultés à rejoindre un pourcentage important de femmes empêchent la réduction supplémentaire de l'incidence du cancer du col. Afin d'améliorer la sensibilité du dépistage, les ASCUS devraient être suivis par colposcopie, détection du VPH ou cytologie répétée (Monsonogo 2000, Apgar 1999).

La colposcopie est l'option la plus sensible, mais c'est une stratégie coûteuse et invasive, peu acceptable pour les femmes avec des anomalies mineures, en majorité exemptes de lésions précancéreuses. De plus cette technique doit être effectuée par des professionnels avec formation spécifique (Monsonogo 2000, Apgar 1999).

La cytologie répétée pour le triage des ASCUS est peu coûteuse et facile, mais risque de ne pas identifier jusqu'à 30 % des lésions de haut grade. D'un autre côté, de nombreuses femmes sont soumises à une colposcopie à cause de diagnostics répétés d'ASCUS. Considérant les traitements inutiles impliqués, la méthode devient coûteuse.

La détection du VPH permet l'augmentation de la sensibilité du dépistage avec des changements mineurs de la spécificité (Apgar 1999). La détection du VPH permet la détection de plus de 90 % des lésions histologiques de haut grade. Consécutivement à un test Pap avec résultat de type ASCUS, la détection du VPH a une sensibilité (93 %) similaire à la colposcopie et plus élevée que la cytologie, et une spécificité plus élevée que la colposcopie et que la cytologie. La charge virale élevée peut distinguer entre les patients avec et sans lésions sous-jacentes de haut grade (Monsonogo 2000).

Il y a aussi quelques études qui ne soutiennent pas l'utilisation de la détection du test VPH pour le triage des ASCUS. Ainsi, selon Kaufman et al (1999), l'utilisation du test Pap répété ou de la détection du VPH pour le triage des lésions cytologiques donne des résultats similaires. En évaluant le rapport de coût-efficacité de la détection du VPH, les auteurs considèrent que ce test doublerait le coût du suivi.

La performance du test utilisé pour le suivi est un critère important pour les femmes avec des ASCUS. C'est la conclusion de l'étude de Ferris (1997) qui porte sur les préférences des femmes pour le suivi des ASCUS et des lésions de bas grade. D'autres facteurs qui influençaient le choix du test étaient les antécédents personnels et familiaux de néoplasie du col, l'éducation, le revenu, l'âge et les connaissances sur les tests proposés (Ferris 1997).

Études sur la performance des tests de détection du VPH pour le triage des ASCUS et études comparatives

Selon les études recensées, avec l'utilisation du test VPH pour le triage des ASCUS 16,9 % à 56 % des femmes avec ASCUS auraient besoin d'une colposcopie (Tableau 10, Annexe 1). Cette proportion est plus faible chez les femmes plus âgées que chez les femmes jeunes. D'autre part, la proportion des femmes référées en colposcopie suite à une deuxième cytologie avec résultat ASCUS ou plus est de 31 % à 42 %. La sensibilité du test VPH variait entre 55 % et 97 % et celle de la cytologie était de 55 % à 85,9 % au seuil ASCUS et de 38 % à 59 % au seuil d'identification d'une lésion intraépithéliale (SIL) (Tableau 10, Annexe 1)

Le pivot de toutes les recommandations en ce qui concerne le triage des ASCUS par la détection du VPH est l'étude randomisée ALTS (2000). Deux autres études sont particulièrement intéressantes pour nous. La première est une petite étude randomisée de Lytwyn, faite au Canada, comprenant aussi une analyse des rapports coût/efficacité. L'autre est l'étude cas-témoins de Morin (2001), faite au Québec, qui compare plusieurs stratégies de triage des ASCUS.

Études transversales

Dans le cadre d'une étude québécoise cas-témoins, visant à évaluer la performance des différentes stratégies de triage des ASCUS, les meilleurs résultats étaient obtenus par les combinaisons des tests HC I et test Pap, HC II et test Pap et le test HC II seul (Morin 2001).

Le test Pap répété seul avait une sensibilité de 73,7 % et une spécificité de 62,9 % au seuil ASCUS tandis qu'au seuil d'identification d'une lésion de bas grade (LSIL) la sensibilité était de 42 %. Avec la stratégie de test Pap répété, 39,0 % des femmes auraient été référées en colposcopie. La sensibilité de la détection du VPH (HC I, HC II, PCR) selon les tests utilisés était respectivement de 68,4 %, 89,5 %, 89,5 et la spécificité de 85,9 %, 74,1 % et 59 %. Les proportions de femmes référées en colposcopie suite à la détection du VPH étaient respectivement de 16,9 %, 29,2 % et 44 %. Le suivi des ASCUS avec une combinaison de test Pap et détection du VPH (HC I, HC II, PCR) avait une sensibilité de 89,5 %, 94,7 % et 94,7 % selon le test et une spécificité de 83,5 %, 73,2 % et 57,6 %. Selon cette approche, respectivement 20,3 %, 30,4 % et 45 % des femmes auraient été référées en colposcopie (Morin 2001).

Le test Pap au seuil de d'identification d'une lésion de bas grade (LSIL) aurait manqué 60 % des lésions de haut grade (CIN 2-3), le test HC I a manqué 30 % des CIN 2-3 et le test HC II et le PCR ont manqué 10 % chacun. Le PCR, par contre, avait une spécificité très faible, avec un nombre élevé de références en colposcopie (Morin 2001).

Dans l'étude de Rebello (2001) auprès d'un groupe de 333 femmes avec lésions cytologiques mineures persistantes, la sensibilité de la détection du VPH (HC II au seuil de 1 pg/ml) était de 93 % et sa spécificité de 55 %. La spécificité était plus élevée chez les femmes plus âgées (72 % versus 33 % chez les plus jeunes). L'augmentation du seuil de détection à 2 et 4 pg/ml diminuait respectivement la sensibilité à 91 % et 85 % et augmentait la spécificité à 57 % et 62 % (Rebello 2001).

Dans un groupe de 195 femmes à haut risque (antécédents de cytologies anormales, statut socioéconomique faible) avec ASCUS ou AGCUS, la sensibilité et spécificité du test HC II étaient de 93,3 % et 73,9 % (100 % et 57,4 % chez les femmes de moins de 30 ans et 85,7 % et 83,9 % chez les femmes de plus de 30 ans). La détection du VPH aurait permis de limiter la colposcopie à seulement 31 % des patientes. De plus, le risque plus élevé chez les femmes avec détection positive du VPH déterminerait une meilleure participation au suivi (Shlay 2000).

Dans une étude transversale sur la performance de la détection du VPH (VPH profile – test plus ancien, avec une performance assez faible) dans un groupe de femmes avec 2 cytologies consécutives ASCUS ou lésion de bas grade (LSIL), la sensibilité et spécificité de la détection du VPH pour la détection des lésions de haut grade (CIN 2-3) étaient de 67,2 % et 65,8 %, et les valeurs correspondantes pour le test Pap répété étaient de 62,7 % et 61,5 %. Selon le test Pap au seuil ASCUS, 41,9 % des femmes étaient référées en colposcopie, versus 38,9 % selon la détection du VPH. L'utilisation simultanée de la cytologie répétée et de la détection du VPH avait la sensibilité et spécificité de 82,1 % et 48,9 %, avec 55,6 % des femmes référées en colposcopie (Kaufman 1997).

Dans un groupe de 217 jeunes femmes américaines avec ASCUS (âge moyen de 21 ans), la sensibilité du test Pap répété était de 38 %, au seuil de l'identification d'une lésion intraépithéliale (SIL) et la spécificité de 96 %. Au seuil d'ASCUS la sensibilité était de 60 % et la spécificité de 77 %, avec 31 % de références en colposcopie. La sensibilité et spécificité de la détection du VPH (HC I) étaient de 88 % et 69 %, avec 42 % des femmes référées en colposcopie. La combinaison cytologie répétée – test VPH avait une sensibilité et une spécificité de 90 % et 58 %, avec 53 % des femmes référées en colposcopie (Cox 1995).

Études prospectives

Dans une cohorte de 278 femmes néerlandaises avec des lésions cytologiques légères, la sensibilité de la détection du VPH à haut risque (HC II) pour la détection des CIN 2-3 était de 96,3 % et la spécificité de 60,2 %. La valeur prédictive positive était de 20,6 % et la valeur prédictive négative de 99,3 %. La détection du VPH a permis la diminution du nombre de colposcopies de 55 %. Dans ce groupe, une seule femme avec CIN 2 était VPH négative (Meijer 2001).

Selon l'étude de Fait (2000), la sensibilité et spécificité de la détection du VPH à haut risque (HC) pour le triage des femmes avec 2 résultats ASCUS consécutifs étaient de 85,7 % et 97 %, avec les VPP et VPN de 90,5 % et respectivement 93,4 %. Chez les femmes avec LSIL, la sensibilité et spécificité de la détection du VPH à haut risque étaient de 88,2 % et 94,7 %, les VPP et VPN de 84,5 et 96,1 %. Le triage VPH réduirait le besoin de colposcopies à 24,6 %.

Dans une cohorte de 995 femmes avec ASCUS, la sensibilité de la détection du VPH pour identifier des lésions histologiques HSIL et plus était de 89,2 % et la spécificité de 64,1 % (VPP de 15,1 % et VPN de 98,8 %). La sensibilité de la cytologie en milieu liquide répété (au seuil ASCUS) pour détecter les HSIL était de 76,2 % (VPP de 12,9 % et VPN de 97,4 %) (Manos 1999). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 tests. La combinaison de la détection du VPH immédiat et de la cytologie répétée chez les femmes VPH négatives aurait une sensibilité de 96,9 %, avec une augmentation légère des références à colposcopie. Selon les auteurs, l'approche optimale serait l'utilisation de la cytologie en milieu liquide qui permet la détection du VPH sans nouvelle visite (test VPH réflexe). De plus, la cytologie en milieu liquide serait plus sensible et donnerait moins d'ASCUS, limitant ainsi le groupe qui nécessite la détection du VPH. Selon la détection du VPH 39,5 % des femmes étaient référées en colposcopie et 38,9 % selon la cytologie répétée (Manos 1999).

Dans l'étude de Manos, la sensibilité du test était de 100 % chez les femmes de moins de 30 ans et de 80 % chez les femmes de plus de 30 ans. L'utilisation de la détection du VPH permettrait la disparition du diagnostic ASCUS (les cytologies VPH-négatives seraient re-classifiées comme lésions bénignes et les VPH positives comme lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) et, par conséquent, réduirait les coûts et l'anxiété des femmes. La communication des résultats devra être rassurante et sans jugement (Cox 1999).

Dans une étude de cohorte avec 265 participantes avec ASCUS ou lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL), la sensibilité du test HC II pour détecter toute lésion intraépithéliale (CIN) variait entre 86 % (0,2 pg/ml) et 55 % (10 pg/ml) et la spécificité était de 39 % à 71 %. À 0,2 pg/ml, le test identifiait 93 % des lésions de haut grade (CIN2 et CIN3). La sensibilité du test HC en tube (à 10pg/ml) était de 62 % et sa spécificité de 65 %. Il n'y avait pas de différence de sensibilité selon le diagnostic initial de ASCUS ou de lésions de bas grade mais la spécificité était moindre chez les femmes avec des lésions de bas grade. Les seuils acceptables seraient ceux de 0,2pg/ml et de 0,5pg/ml (spécificité de 42 % et de 52 % chez les femmes avec ASCUS et sensibilité de plus de 90 %). La méthode serait optimale pour le dépistage chez les femmes de plus de 30 ans (Wright 1998).

Dans une cohorte de 353 femmes avec des ASCUS, la sensibilité de la détection du VPH (PCR) pour la détection des lésions de haut grade (CIN 3) était de 96 % au recrutement, 97 % à 6 et à 12 mois et de 95 % à 18 mois. La spécificité était de 50 % au recrutement, 65 % à 6 mois et 71 % à 12 et 18 mois. La sensibilité de la cytologie répétée était de 70 à 79 % entre 6 et 18 mois après le recrutement et la spécificité de 61 à 84 % (Nobbenhuis 1999). Les auteurs recommandent de tester la présence VPH chez les femmes avec des lésions modérées ou légères et, en cas d'infection persistante après 6 mois, de les référer au gynécologue. Pour les femmes VPH négatives au premier test qui deviennent positives à 6 mois, ils recommandent la répétition des tests Pap et VPH après encore 6 mois (Nobbenhuis 1999).

Dans une étude prospective sur 1 007 femmes avec des atypies cytologiques (lésions de haut grade ou deux ASCUS/lésions de bas grade), la sensibilité de la détection du VPH (PCR) était de 65 % et sa spécificité de 60 %. Les valeurs correspondantes pour la cytologie étaient de 62 % et 62 %. Le test Pap répété chez les femmes avec ASCUS ou lésions intra-épithéliales de bas grade était négatif chez 58,6 %, concordant avec le premier test Pap chez 33,9 % et détectait une lésion de haut grade chez 7,5 %. Chez les femmes avec une lésion de haut grade, les résultats des tests Pap répétés (à 2-12 mois) étaient négatifs chez 41 %, ASCUS/Lésion de bas grade chez 32,5 % et lésion de haut grade (HSIL) chez 26,4 % (Adam 1998).

Dans l'étude d'Euscher (2001) l'hybridation *in situ* (ISH, Ventana) a démontré une meilleure performance pour la prédiction de la progression des ASCUS : 81 % des femmes VPH positives selon ce test ont développé des lésions intra-épithéliales, versus 15 % des femmes VPH positives selon le test HC II. De même, chez les femmes avec cytologie normale, 60 % des femmes VPH positives selon l'ISH et 24 % des femmes VPH positives selon le test HC II ont développé des lésions intra-épithéliales pendant le suivi. La sensibilité de l'ISH pour la détection des SIL était similaire à celle du test HC II (86 % versus 79 %).

Études randomisées

Selon l'étude randomisée du groupe ALTS, la prévalence VPH chez les femmes avec LSIL était trop élevée pour permettre l'utilisation de la détection du VPH pour triage, la réduction des colposcopies aurait été de seulement 20-27 % à des coûts excessifs. (ALTS 2000). Par contre pour le triage des 3 488 ASCUS afin d'identifier les lésions de haut grade (CIN 3 et plus), la détection du VPH (HC II) avait la sensibilité de 96,3 %, le test Pap au seuil ASCUS de 85,3 % et au seuil d'identification d'une lésion de haut grade (HSIL) de 44,1 %. Le pourcentage de femmes référées en colposcopie était respectivement de 56,1 %, 6,9 % et 58,6 %.

Les résultats étaient similaires pour les CIN 2+ (Solomon 2001). Une limite importante de l'étude est représenté par le fait que 11,7 % des résultats que le test HC II a identifié comme positives pour des VPH à haut risque positives étaient en effet des VPH à faible risque qui n'étaient pas visés (réaction croisée) (ALTS 2000).

Selon l'étude ALTS, la détection du VPH utilisé pour le triage des ASCUS a la meilleure performance chez les femmes de plus de 29 ans. Dans ce groupe seulement 31,2 % des femmes auraient été référées en colposcopie (19,5 % chez celles de plus de 40 ans) (Sherman 2002). Au seuil de 10pg/ml, la spécificité du test était meilleure, avec une légère baisse de la sensibilité. La cytologie en couche mince avait une performance moindre que le test HC II. Aucune stratégie de triage des lésions intra-épithéliales de bas grade n'était efficace dans cette étude (Sherman 2002).

Dans une étude randomisée (Lytwyn 2000) sur 212 femmes avec anomalies cytologiques (ASCUS et lésions intra-épithéliales de bas grade), le test HC II a permis la détection de 87,5 % des lésions de haut grade (CIN 2-3), versus 55,6 % pour un deuxième test Pap au seuil ASCUS (et 11 % au seuil d'identification d'une lésion de haut grade HSIL) effectué à 6 mois. Les spécificités étaient similaires pour les deux tests (données non présentées). Les femmes dans le volet cytologie étaient plus susceptibles que celles avec un test VPH de ne pas se présenter à la colposcopie (32,7 % versus 17,1 %). Ainsi la détection du VPH réflexe apporterait une diminution importante des pertes de vue chez les femmes qui nécessitent un suivi et éventuellement traitement des lésions du col (Lytwyn 2000).

Scénarios d'application du dépistage secondaire du cancer du col à l'aide de la détection du VPH

Toutes les études utilisant des tests de détection du VPH de dernière génération (HC II et PCR) ont démontré que la détection du VPH est une approche préférable aux autres possibilités existantes (cytologie ou colposcopie immédiate) pour le triage des résultats cytologiques ASCUS.

Si l'évidence de l'utilité de la détection du VPH pour la réduction du nombre de colposcopies, tout en dépistant l'immense majorité de lésions de haut grade, est claire, il n'y a pas d'études sur l'effet de la détection du VPH sur la morbidité et mortalité par cancer du col. De plus, il n'y a pas d'études sur la rentabilité de cette approche, sauf pour quelques modèles mathématiques. L'utilisation de la détection du VPH pour le triage des ASCUS serait particulièrement utile dans les pays où tous les ASCUS sont référés en colposcopie (ex. Etats-Unis).

Plusieurs stratégies de triage utilisant la détection du VPH sont possibles. Une option est la détection du VPH pour les femmes avec des résultats ASCUS ou AGUS (Meijer 2000, Jin 1999, Sigurdsson 1999). La sensibilité de cette approche est élevée, mais la spécificité est moindre (Meijer 2000). La détection du VPH pourrait être le seul test de suivi ou pourrait être utilisé en parallèle avec une cytologie répétée (Cox 1995). Chez les femmes avec AGCUS la détection du VPH détecte la majorité des adénocarcinomes *in situ* (AIS) et peut réduire le nombre de colposcopies et biopsies en cône inutiles (Meijer 2000).

Selon le diagramme proposé par Apgar (1999), toutes les femmes avec ASCUS et détection positive d'un VPH-HR seraient référées en colposcopie, celles avec des VPH de bas risque répèteront la cytologie à 6 mois 2 fois et celles VPH négatives répèteront la cytologie à 6 mois, puis annuellement si les résultats sont négatifs. Une deuxième cytologie positive (ASCUS ou plus) justifierait la colposcopie. De même, selon Cuzick (2000), la présence du VPH chez les femmes avec ASCUS serait un indicateur de la nécessité de la référence rapide à la colposcopie.

Une autre possibilité est la sélection des femmes avec lésions modérées (LSIL) pour les référer en colposcopie : celles avec détection positive du VPH à deux reprises à 6 mois d'intervalles seraient référées au gynécologue. La valeur prédictive négative du deuxième test est de 99 % comparée à 87 % pour un deuxième test Pap et les spécificités sont similaires (Meijer 2000).

Une seule détection positive du VPH a peu de valeur à cause de la prévalence élevée de l'infection au VPH chez les femmes avec des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) (ALTS 2000, Sherman 2002). Selon Monsonago (2000), le suivi des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) par la détection du VPH est encore controversé mais il serait utile là où la prévalence du VPH est faible ou dans les laboratoires où le diagnostic de lésions de bas grade (LSIL) est plus prévalent par rapport aux ASCUS (Monsonago 2000). Par contre, selon l'étude de Gamzu (2002), la détection des VPH à haut risque chez les femmes avec des lésions de bas grade aurait une valeur prédictive positive de 97 % et une valeur prédictive négative de 100 % pour l'existence d'une lésion intraépithéliale de haut grade (CIN 2-3) sous-jacente.

Un groupe qui pourrait bénéficier de la détection du VPH pour le triage des lésions intra-épithéliales de bas grade (LSIL) est celui des femmes âgées de plus de 30 ans, qui ont une prévalence de l'infection au VPH moins élevée. Chez elles la détection des VPH à haut risque, basée sur l'association entre la persistance du VPH et la persistance des lésions identifie deux sous-groupes : les femmes avec détection positive de VPH à haut risque qui ont un risque élevé de lésions de haut grade (CIN3) et les femmes avec détection négative de VPH à haut risque négatives qui ne progresseront pas vers des lésions intra-épithéliales de haut grade pendant les 4 prochaines années (VPN de 99,3 %) (Meijer 2001b). En plus d'identifier les femmes avec lésions intra-épithéliales de bas grade évolutives, il est encore plus important d'identifier celles avec des lésions de bas grade non évolutives qui régresseront (Meijer 2001b). Actuellement, la conduite standard en cas de lésion intraépithéliale de bas grade (LSIL) est de répéter le test Pap après 6 mois et de référer la patiente en colposcopie si la lésion persiste. Cette conduite semble inutilement coûteuse et génératrice de stress et d'anxiété chez les patientes (Meijer 2001b).

Chez les femmes de plus de 35 ans, la positivité de la détection du VPH en présence des atypies de la zone de transformation justifie, selon certains auteurs, le traitement par excision car il est possible qu'une lésion de haut grade soit présente (Miller 2000).

Selon Monsonago (2000), la méthode la plus économique pour la détection du VPH est l'utilisation du test HC-2 sur des cellules résiduelles de la cytologie en milieu liquide (dépistage réflexe, qui ne nécessite pas le retour de la patiente pour le prélèvement VPH). Cependant selon Meijer (2000), l'utilisation de la cytologie liquide est discutable à cause de son coût plus élevé.

Le test *Hybrid Capture* serait la meilleure option pour le dépistage du VPH, étant donné que le PCR est facilement inhibé par des diverses substances et facilement contaminé. Pour le test HC, il est essentiel d'avoir un spécimen adéquat pour éviter les résultats faux négatifs. Une option supplémentaire est le PCR avec typage des VPH pour identifier les types à risque intermédiaire ou à haut risque (Jin 1999).

Selon les lignes directrices de la Société américaine de colposcopie et pathologie cervicale (ASCCP), la colposcopie immédiate, la cytologie répétée et la détection du VPH sont également utiles pour le suivi des femmes avec ASCUS, sauf dans le cas de l'utilisation de la cytologie liquide, quand la détection du VPH réflexe est la stratégie optimale (Wright 2002). Étant donné que 3 % à 10 % des femmes ayant un test Pap aux États-Unis ont un résultat ASCUS, l'utilisation du dépistage VPH pour minimiser les références à la colposcopie semble une option intéressante. Les formules de triage les plus prometteuses sont la répétition du test Pap avec un test VPH ou la détection du VPH seul, avec un test assez sensible. L'avantage majeur serait la possibilité de tester sans une visite supplémentaire en clinique, utilisant le résidu de spécimen de la cytologie liquide (Cox 1995).

1.8.5 Dépistage du VPH chez les personnes infectées par le VIH

L'utilité du dépistage de l'infection au VPH chez les personnes infectées par le VIH est controversée. D'une part sont ceux qui considèrent que ce groupe de population bénéficierait au maximum du dépistage de l'infection au VPH (Harper 2001, Lillo 2001, Petry 1999), et d'autre part, ceux qui trouvent que la prévalence élevée de l'infection au VPH rend le test inutile, avec une valeur prédictive positive (pour une évolution vers un cancer) très basse (Hankins 1999).

La performance de la cytologie chez les personnes infectées par le VIH est incertaine, elle aussi (Petry 1999, Palefsky 1996), à cause de la prévalence élevée de lésions inflammatoires (Petry 1999). Ainsi la sensibilité et spécificité du test Pap au seuil ASCUS étaient de 94 % et 58,7 % et de 64,7 % et 97,5 % au seuil d'identification d'une lésion modérée (CIN 2) pour les lésions prévalentes. La détection du VPH (HC I) dans la même population avait une sensibilité et spécificité de 94 % et de 70,3 %. Pendant le suivi de la population, la sensibilité du test Pap pour les cas incidents était de 84,6 % au seuil ASCUS et de 23 % au seuil CIN 2. La spécificité correspondante était de 44,4 % et 96,3 %. Les valeurs de la sensibilité et spécificité de la détection du VPH pour les cas incidents étaient de 100 % et 66,7 %. Le test Pap n'a pas identifié trois des 30 femmes avec des lésions avancées et 57,3 % de toutes les femmes ont dû être référées en colposcopie. Le test *Hybrid Capture* a identifié 29 des 30 lésions sévères (Petry 1999).

Néanmoins la cytologie est recommandée comme un des moyens de prévention de tous les cancers anogénitaux associés au VPH (Lillo 2001, Hankins 1999, Palefsky 1996). Chez les femmes infectées par le VIH, les CDC recommandent la cytologie répétée à 6 mois, puis chaque année si les résultats sont normaux. Les lésions cytologiques de tout degré (incluant les ASCUS) devraient être vérifiées par colposcopie. En plus du col, les régions vulvaire et anale devraient aussi être examinées. (Palefsky 1996)

Selon le modèle mathématique de Goldie (2001) sur le dépistage du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH, la stratégie de dépistage ciblé et agressif était la plus rentable. La variable qui influençait le plus les résultats de la simulation était l'incidence globale des lésions intra-épithéliales de haut grade et le taux de progression des lésions intra-épithéliales de haut grade vers un cancer.

1.9 DÉPISTAGE DU CANCER ANAL

Il y a peu de connaissances sur le dépistage et le traitement des lésions anales, en termes d'efficacité, effets secondaires, coûts, effet sur la qualité de la vie, etc. Des recherches sont nécessaires sur l'histoire naturelle des infections anales au VPH, les facteurs de risque, les effets du traitement, la performance du test Pap anal et la performance de la détection du VPH pour le dépistage primaire et pour le triage des lésions cytologiques anales. (DSTDP-CDC 1999)

Les barrières à l'implantation d'un programme de dépistage des lésions intra-épithéliales anales (ASIL) sont le manque de formation des cliniciens pour le diagnostic et le traitement des lésions anales (Palefsky 2001, Goldie 1999) et les options thérapeutiques modestes (Palefsky 2001). De plus, il n'y a pas d'études sur l'efficacité de la prévention du cancer anal par le dépistage et le traitement des néoplasies intra-épithéliales anales (AIN) (Palefsky 2001).

Selon un modèle mathématique sur l'efficacité et le rapport de coût-efficacité du dépistage systématique du cancer anal chez les HARSAH infectés par le VIH, le dépistage initié au début de l'infection VIH et poursuivi tous les 2 ans ou chaque année obtiendrait les meilleurs résultats. Le début du dépistage dans les phases plus avancées de l'infection VIH diminue les gains et augmente les coûts, et le dépistage pratiqué aux six mois n'apporte pas de bénéfices significatifs (Goldie 1999). Selon Palefsky (1996) les groupes cibles pour le dépistage du cancer anal seraient les personnes avec des contacts sexuels anaux réceptifs (VIH négatifs ou VIH positifs), celles avec des condylomes péri- ou intra-anaux et les hommes VIH positifs avec immunosuppression. La cytologie anale serait le test approprié pour le dépistage, suivie par anoscopie et biopsie en cas de lésions cytologiques (Palefsky 1996).

Une étude sur le test VPH pour le dépistage du cancer anal chez les personnes infectées par le VIH, avec accent sur les paramètres de l'infection au VPH, est en cours à Montréal (Coutlée 2001).

1.10 IMPACTS ÉCONOMIQUES DE L'INFECTION AU VPH

Le fardeau financier de l'infection génitale au VPH aux États-Unis est de 1,6 à 6 milliards de \$ par année, sans compter les coûts indirects ni le fardeau social et psychologique de l'infection. Les coûts réels sont beaucoup plus élevés que ceux calculés uniquement à partir des épisodes de soins reliés au traitement du cancer du col. Ainsi l'infection au VPH représenterait l'ITS la plus coûteuse après l'infection au VIH (Douglas 2000, DSTDP-CDC 1999).

Les données canadiennes sur le fardeau financier représenté par l'infection génitale au VPH sont partielles et ne permettent pas d'avoir une image d'ensemble de l'ampleur des dépenses reliées à cette infection.

En 1993, l'incidence du cancer du col au Canada était de 1300 cas, avec environ 400 décès prévus et des coûts de 180 à 240 millions dollars (Johnson 1994). En 2002, on estime que 1 400 femmes auront un diagnostic de cancer invasif du col utérin et le nombre de décès est estimé à 410 (Santé Canada 2002).

Le nombre de frottis cervicaux réalisés annuellement au Canada est de plus de quatre millions, dont plus de 8 % (325 000) sont des frottis anormaux (SOGC 1998). En Ontario les laboratoires analysent environ deux millions de frottis par année, dont 20 000 à 40 000 ont des lésions de haut grade (Shaw 2000).

Dans l'étude de Sellors (2000) auprès de femmes canadiennes de 15 à 49 ans, 13,1 % des participantes avaient été référées déjà au moins une fois en colposcopie. Au Québec, pour l'année 2000, 46 736 colposcopies initiales (par opposition aux colposcopies de suivi) ont été réalisées (soit 2,4 % du total des interventions chirurgicales), avec des coûts de 2 299 455 \$, soit 1,1 % des dépenses liées aux actes chirurgicaux. Parmi les interventions chirurgicales, les colposcopies initiales arrivent au 7^{ème} rang pour la fréquence et au 8^{ème} rang pour le coût. De plus, 28 350 colposcopies subséquentes étaient exécutées, (1,4 % des actes chirurgicaux), générant des coûts de 809 990 \$ soit 0,4 % des dépenses liées aux actes chirurgicaux (RAMQ 2001).

1.10.1 Coût/efficacité des nouvelles avenues de dépistage du cancer du col

Le rapport coût-efficacité des technologies qui améliorent la sensibilité de la cytologie (technologies automatisées, cytologie en milieu liquide) est directement lié à la fréquence du dépistage (le prolongement des intervalles améliore le rapport en diminuant les coûts). Le rapport de coût-efficacité des nouvelles technologies est difficile à estimer à cause des incertitudes sur leur sensibilité et spécificité (AHCPR 1999). D'autres variables, telles que l'histoire naturelle de la maladie, le coût des technologies, l'âge de début du dépistage, auraient peu d'influence sur le rapport de coût-efficacité (AHCPR 1999).

Cytologie en milieu liquide

Selon Montz (2001), la cytologie en milieu liquide a le potentiel de réduire davantage l'incidence du cancer du col d'au minimum 30 %, avec un rapport de coût/efficacité d'environ 11 000 \$ US/ année de vie sauvée. Le coût par année de vie sauvée est inversement proportionnel à la valeur prédictive de la cytologie en milieu liquide.

Dépistage VPH primaire

Il y a peu d'informations sur le rapport coût/efficacité de l'ajout du test de détection du VPH au protocole de dépistage primaire du cancer du col. Selon les modèles mathématiques, le dépistage du VPH avec ou au lieu du test Pap serait faisable et rentable (Harper 2001).

Le test de détection du VPH utilisé dans le cadre des programmes de dépistage du cancer du col a le potentiel d'améliorer le rapport coût/efficacité du dépistage par rapport aux stratégies actuelles (Holmes 2001). Ainsi, en Grande-Bretagne l'utilisation concomitante de la cytologie et du test de détection du VPH, chez les femmes de plus de 30 ans, réduirait le nombre des frottis inadéquats de 7,9 % à 1 % et permettrait la prolongation de l'intervalle entre deux dépistages à 5 ans. Le modèle le plus rentable, sans diminuer la réduction de la mortalité, est l'utilisation des deux tests à tous les 10

ans (Holmes 2001). Le dépistage primaire utilisant le test Pap et le test de détection du VPH à tous les 5 ans est légèrement plus coûteux que le test Pap seul à tous les 3 ans (analyse basée seulement sur la mortalité, sans prendre en considération la morbidité). Si l'analyse se basait sur des années de vie gagnées, ajustées selon la qualité de la vie, incluant l'anxiété et le temps consacré aux tests répétés, le rapport de coût/efficacité serait beaucoup plus favorable (Holmes 2001).

Dans un groupe de 4 761 femmes allemandes, l'analyse de coût/bénéfices, selon le nombre des lésions identifiées au niveau CIN 2 ou plus sévères, a démontré des coûts de 1 088 Euros par cas identifié pour le test VPH (PCR et EIA), 2 587 Euros pour la cytologie et 6483 Euros pour la colposcopie (coûts incluant le suivi des cas positifs). Après l'ajustement pour les biais de suivi, les coûts par cas ont diminué à respectivement 927, 1 871 et 4 999 Euro respectivement (Schneider 2000).

Selon le modèle mathématique de Myers (2000) qui a pris en considération les variations de sensibilité et de spécificité et des intervalles de dépistage de 1, 2 et 3 ans, seul le dépistage à intervalles de 3 ans permettait le maintien du rapport coût/efficacité au-dessous de 25 000 \$ avec des marges raisonnables de sensibilité et spécificité. Les nouvelles technologies seront plus rentables seulement si la sensibilité accrue est associée à une spécificité améliorée, si la fréquence du dépistage peut être diminuée ou si le traitement exigé par la suite est moins coûteux. Les nouveaux tests de dépistage du VPH pourraient remplir ces conditions. Considérant la spécificité constante à 97 %, les variations de sensibilité du dépistage entraînaient des coûts plus élevés pour chaque année de vie sauvée. Dans les conditions d'un dépistage à tous les 5 ans, le coût variait entre 2 853 et 2 919 \$, à tous les 3 ans entre 14 483 \$ et 41 881 \$ et, si le dépistage était annuel, le coût par année de vie sauvée se situait entre 107 631 \$ et 381 928 \$. La stratégie optimale serait le dépistage à intervalles de 5 ans, dans les conditions d'une sensibilité élevée du test de détection du VPH (Myers 2000).

Utilisés à tous les 3 ans, les deux tests ont un coût de 16 000 \$ par année de vie sauvée, un investissement considéré raisonnable aux États-Unis. Pour un intervalle de 3 ans entre les dépistages, la combinaison cytologie liquide – HC II est plus rentable que la cytologie conventionnelle Pap (21 000 \$ par année de vie sauvée) (Myers 2001). Cuzick et Sasieni (1995) ont estimé l'impact de l'introduction du test de détection du VPH dans le dépistage primaire du cancer du col. Selon eux, l'utilisation concomitante de la cytologie et du test VPH diminuerait significativement les coûts de dépistage, avec des économies de 30 millions livres, soit plus de quart des coûts actuels, principalement par le prolongement de l'intervalle entre deux dépistages, tout en augmentant le nombre de cas de cancer prévenus d'environ 40 %. Les bénéfices du dépistage moins fréquent pour les femmes ne sont pas pris en considération.

Dépistage du VPH : Triage des ASCUS

Aux États-Unis, le suivi des femmes avec ASCUS implique actuellement une dépense de 3,6 milliards de \$ des 5-6 milliards dépensés annuellement pour le dépistage du cancer du col. Les femmes avec ASCUS et AGUS représentent plus de la moitié des cas de HSIL histologique, donc elles ne peuvent pas être ignorées (Kinney 2001). L'utilisation de la détection du VPH pour le triage des ASCUS réduirait le nombre des tests Pap et de colposcopies ultérieures et diminuerait substantiellement le coût du suivi par rapport à la stratégie actuelle utilisée aux États-Unis, soit une colposcopie pour tous les ASCUS (Holmes 2001).

Dans une étude randomisée ontarienne qui comparait l'efficacité de la détection du VPH au test Pap répété chez les femmes avec ASCUS ou LSIL, le coût additionnel (par rapport à la cytologie répétée) pour chaque nouveau cas dépisté par la détection du VPH était de 3 003 \$ CA, incluant les coûts de confirmation et de traitement, coût qui pourrait être considéré acceptable. Dans cette étude, la détection du VPH a nécessité une visite supplémentaire pour le prélèvement du spécimen, ce qui pourrait être évité en utilisant la cytologie en milieu liquide.

Au Canada, les rapports entre les coûts des diverses stratégies peuvent être significativement différents que ceux calculés aux États-Unis, premièrement à cause des coûts différents de l'acte médical. De plus, les lignes directrices canadiennes prévoient le suivi par cytologie (à l'opposé d'une colposcopie systématique aux États-Unis) chez les femmes avec ASCUS ou LSIL (SOGC 1998).

Dans l'étude de Lytwyn, les coûts calculés pour les procédures diagnostiques et thérapeutiques étaient de 59,63 \$ CA pour la détection du VPH (HC II), 49,78 \$ CA pour le test Pap répété, 121,33 \$ CA pour la colposcopie, 32,01 \$ CA pour la biopsie, 57 \$ CA pour le curetage endocervical, 437,81 \$ CA pour LEEP, 87,03 \$ CA pour l'ablation laser, 977,53 \$ CA pour l'excision en cône, 85,83 \$ CA pour une visite en clinique et 40,20 \$ CA pour une visite au généraliste (Lytwyn 2000).

Selon le modèle mathématique de Lytwyn (1998), appliqué à une cohorte imaginaire de 10 000 femmes avec des ASCUS ou LSIL, la stratégie du test Pap répété identifie 1 125 CIN 2-3 avec des coûts de 1 490 000 \$ soit 1 324 \$ par cas identifié, et la stratégie intégrant le test HC détecte 1 350 cas avec des coûts de 1 980 000 \$ soit 1 466 \$ par cas identifié. Ainsi, l'utilisation du test HC détecte 225 cas de plus que la stratégie par test Pap avec des coûts de 2 178 \$ par cas supplémentaire identifié. Le test de référence était la colposcopie immédiate qui identifiait toutes les lésions, soit 1 482 (2 420 000 \$, soit 1 633 \$/cas, 3 333 \$ additionnels par cas supplémentaire identifié).

Même si seulement 10 % des CIN 2-3 non identifiés et non traités évoluent vers un cancer invasif, ces coûts additionnels par cas supplémentaire identifié sont bien inférieurs au coût de traitement du cancer que ces femmes auraient eu si elles n'avaient pas été détectées (Lytwyn 1998). Le rapport coût/efficacité était dépendant de la sensibilité et spécificité des tests utilisés. Si la sensibilité du test Pap est de moins de 58 %, il devient plus coûteux que la HC tout en détectant moins de CIN 2-3. Si la spécificité de la HC est de moins de 33 %, son coût devient plus élevé que celui de la colposcopie immédiate, avec un nombre moindre de cas détectés (Lytwyn, 1998).

Le triage par détection du VPH à partir de spécimens prélevés à l'occasion de la première cytologie, élimine le besoin d'une visite supplémentaire. Considérant que 5 % des tests Pap sont des ASCUS ou LSIL, la solution de préservation utilisée doit coûter moins de 1,45 \$/spécimen pour que cette approche soit moins coûteuse que les visites ultérieures pour la détection du VPH (Lytwyn, 1998).

Dans une étude transversale sur la performance de la détection du VPH chez des femmes avec deux résultats consécutifs d'ASCUS et/ou LSIL, le coût du triage des femmes pour la colposcopie était de 692 \$/cas avec la cytologie (42 des 67 cas identifiés), de 1 267 \$/cas avec la détection du VPH (Virapap, 45 des 67 cas identifiés) et de 1 246 \$/cas avec les deux méthodes (55 des 67 identifiés). Avec une sensibilité de 100 %, le coût de la détection du VPH pour le triage serait de 1 074 \$/cas identifié (Kaufman 1997).

Dans une autre étude auprès d'un groupe de femmes à haut risque, avec des résultats ASCUS ou AGUS, le coût de chaque CIN 2-3 détecté par colposcopie était de 4 875 \$. L'utilisation du test Pap conventionnel et du test VPH réduisait légèrement ce coût à 4 809 \$ (avec une sensibilité de 93 %). Si les visites de suivi augmentent la sensibilité à 100 %, le coût par cas détecté devient de 4 488 \$. Le coût par cas détecté utilisant la cytologie liquide et la détection du VPH était de 4 307 \$ si la sensibilité était de 93 % et de 4 020 \$ en cas de sensibilité de 100 % (Shlay 2000).

Une autre étude, partant du principe que l'utilisation du test Pap pour le triage des ASCUS a une sensibilité de 89,2 % pour les HSIL (94,2 % pour le triage des AGUS), a développé un modèle mathématique pour l'utilité de la détection du VPH (HC II réflexe) en triage qui conclue que ce test pourrait réduire le nombre des tests Pap de suivi de 49 % et les colposcopies de 28 %. Considérant qu'un deuxième test Pap ne serait pas nécessaire avec un triage par le test de détection du VPH, la réduction des tests Pap de suivi serait de 85 %. Ainsi, même en utilisant ThinPrep, le triage VPH serait moins coûteux que l'approche actuelle, en l'absence d'un deuxième test Pap (Kinney 2001). Le même auteur a estimé le coût du suivi conventionnel de 1000 ASCUS à 366 596 \$. Le suivi avec un test Pap conventionnel et le test HC II réflexe sur un spécimen séparé coûte 293 626 \$ pour 1000 ASCUS et l'utilisation du ThinPrep pour toutes les cytologies et HC II sur le même spécimen en solution TP coûte 439 352 \$ pour 1000 ASCUS, si on ajoute des tests Pap de suivi (Kinney 2001).

Selon le modèle mathématique de Myers, la combinaison de la cytologie en milieu liquide et de la détection du VPH par HC II est plus efficace et moins coûteuse que la cytologie liquide seule, pour le triage des ASCUS, pour tout intervalle entre deux dépistages. Les résultats de l'étude étaient robustes pour une variété de coûts et de suppositions de probabilité (Myers 2001).

De même, le modèle mathématique de Kim (2002) a identifié le triage réflexe (détection du VPH en utilisant le spécimen obtenu pour la cytologie en milieu liquide) comme la stratégie avec le meilleur rapport coût/efficacité, plus sensible que la cytologie répétée (réduction totale de l'incidence du cancer de 86 % versus 84 % avec la cytologie) et moins coûteuse que la colposcopie immédiate (24 700 \$ par année de vie sauvée versus 411 500 \$ pour la colposcopie).

Présentement il n'y a pas de stratégie efficace de triage des lésions de bas grade. Néanmoins, une telle stratégie serait d'intérêt, étant donné que, selon Walsh (1998), l'évaluation colposcopique et le traitement de tous les LSIL coûterait 6 milliards \$ US par an aux États-Unis.

1.10.2 Coût/efficacité du dépistage chez les personnes infectées par le VIH

Selon le modèle mathématique de Goldie (2001) sur le dépistage du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH, la stratégie de dépistage ciblé et agressif était la plus rentable, avec un rapport coût/efficacité de 11 400 \$/année de vie sauvée, ajustée selon la qualité de la vie chez les femmes avec CD4 entre 200 et 500 et qui étaient sous HAART, de 13 100 \$ chez celles avec <200 CD4/mm³ sous HAART, et de 20 300 \$ chez celles avec < 200 CD4/mm³ et sans HAART. Les résultats de la simulation en utilisant le PCR ou le test HC II étaient similaires.

La variable qui influençait le plus les résultats de la simulation était l'incidence globale des HSIL et le taux de progression des HSIL au cancer. Toutes les autres variables avaient peu d'influence (y compris les coûts des tests et des traitements et les risques relatifs ainsi que la prévalence de l'infection au VPH). La diminution de l'incidence des HSIL de 75 % augmentait le rapport coût/efficacité de 11 500 \$ à 50 000 \$/année de vie sauvée, ajustée selon la qualité de la vie. La persistance de l'infection n'influencait pas le rapport coût/efficacité (Goldie 2001).

1.10.3 Coût/efficacité du dépistage du cancer anal

Selon un modèle mathématique sur l'efficacité et le rapport coût/efficacité du dépistage systématique du cancer anal chez les HARSAH infectés par le VIH, le dépistage initié au début de l'infection au VIH et poursuivi tous les 2 ans ou chaque année obtiendrait les meilleurs résultats (gain de 2,7 mois respectivement 3 mois, avec un rapport de coût/efficacité de 13 000 \$ respectivement 16 600 \$ par année de vie sauvée, ajustée selon la qualité de la vie, valeurs comparables aux autres mesures de prévention acceptées). Le début du dépistage dans les phases plus avancées de l'infection au VIH diminuait les gains et augmentait les coûts, jusqu'à plus de 50 000 \$ par année de vie sauvée, ajustée selon la qualité de la vie. Le dépistage pratiqué à tous les 6 mois n'apportait pas de bénéfices significatifs mais augmentait le rapport de coût/efficacité à 49 600 \$. Les facteurs les plus importants dans le calcul du rapport de coût/efficacité sont le taux de progression des ASIL de haut grade au carcinome et l'efficacité du traitement des ASIL (Goldie 1999).

1.10.4 Coût du traitement des condylomes

Selon le modèle de Langley (1999a) sur les diverses modalités de traitement des condylomes externes, le coût par cas guéri (sans récurrence pendant 12 semaines de suivi) était de 1 150 \$ avec l'imiquimod et de 990 \$ avec le podophyllotoxine (efficacité respective de 44 % et 19,6 %). Après l'ajout des coûts supplémentaires pour les patients avec échec thérapeutique, le coût augmentait à 1 263 \$ pour l'imiquimod et à 1 304 \$ pour le podofilox (calculé en utilisant un taux de succès moyen de 30 % pour les procédures chirurgicales). Si le taux de succès des interventions ablatives est moindre, l'imiquimod devient encore plus rentable. La répétition du traitement initial (imiquimod ou podofilox) conduit à un coût par cas guéri de 1 158 \$ pour l'imiquimod et 1 304 \$ pour le podofilox (avec des taux de guérison respectivement de 76,4 % et de 47,9 %). Les coûts par cas guéri par une thérapie appliquée par le médecin variaient entre 1 120 \$ (laser) et 2 508 \$ (podophylline). Le coût de l'ablation à laser pourrait être artificiellement bas à cause de l'inexistence des codes CPT pour cette procédure chez les femmes. En conclusion, selon Langley et dans la mesure où ses estimations sur l'efficacité des traitements sont exactes, les thérapies ablatives sont plus coûteuses que celles auto-administrées et l'imiquimod serait plus rentable que le podofilox (Langley 1999a). L'étude, financée par la compagnie pharmaceutique 3M (productrice de l'imiquimod), a utilisé seulement deux études pour les paramètres d'efficacité, une sur la podophyllotoxine et une sur l'imiquimod. Une analyse coût-efficacité dont les paramètres d'efficacité seraient basés sur plusieurs études randomisées pourrait relever des résultats différents.

Dans une étude subséquente, Langley (1999b), utilisant des coûts plus récents des médicaments, a obtenu des résultats similaires. Cette étude rapporte encore un bon rapport de coût/efficacité pour l'imiquimod chez la femme (719 \$ par guérison soutenue) et des résultats beaucoup plus modestes chez l'homme (1 655 \$). Les calculs présentés n'ont pas pris en considération la qualité de la vie et les coûts indirects (douleur, effets secondaires, temps perdu). Les mêmes observations s'appliquent quant aux paramètres de l'estimation de l'efficacité des traitements.

1.11 SOMMAIRE DE LA RECENSION DES ÉCRITS

Notre analyse de la recension des écrits nous a permis d'identifier des faits saillants qui constituent le sommaire qui est présenté ici.

1.11.1 Épidémiologie

- La prévalence de l'infection au VPH est élevée partout au monde, avec des variations régionales significatives : entre 5,4 % dans la population générale en Espagne et 39 % chez les femmes de moins de 40 ans aux États-Unis.
- La situation au Canada et au Québec semble similaire à celle des États-Unis. Dans une étude réalisée à Montréal auprès d'étudiantes universitaires, la prévalence de l'infection au VPH était de 22 % à 29 %, avec une tendance à la hausse.
- L'incidence de l'infection au VPH est particulièrement élevée chez les personnes jeunes.
- Il n'y a pas de données canadiennes sur la prévalence des verrues génitales (condylomes) causées par les VPH.
- Les anomalies cytologiques du col semblent légèrement plus fréquentes au Québec qu'ailleurs (11,5 %, dont 7,2 % ASCUS) mais cette différence pourraient être expliquées par les choix de populations cibles (la seule étude québécoise a été réalisée chez de jeunes étudiantes universitaires) et par la proportion importante de frottis ASCUS. Par ailleurs, l'incidence et la mortalité par cancer invasif du col au Québec sont relativement faibles.
- L'incidence du cancer invasif du col utérin a diminué de manière abrupte suite à l'introduction du dépistage du cancer du col par cytologie, mais l'incidence du carcinome in situ a légèrement augmenté, surtout chez les jeunes femmes, et plusieurs pays sont témoins de l'augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome du col.
- Les personnes infectées par le VIH ont un risque accru d'infection au VPH et de lésions dues au VPH.
- L'infection anale au VPH et les lésions associées sont très fréquentes chez les HARSAH et chez les personnes infectées par le VIH. Chez les HARSAH, l'incidence du cancer anal est similaire à l'incidence du cancer du col chez la femme avant l'introduction du dépistage cytologique.
- La transmission de l'infection au VPH est essentiellement sexuelle. La transmission verticale est possible, pouvant causer la papillomatose laryngienne récurrente. La fréquence et la signification de la transmission verticale du VPH sont controversées.

- La présence de verrues génitales chez l'enfant pourrait être reliée à l'autoinoculation ou autres modes de transmission rares mais peut aussi être un indicateur d'abus sexuel.
- Les facteurs de risque de l'infection au VPH sont l'âge, la race et le comportement sexuel. Le tabagisme, l'utilisation du condom et des contraceptifs oraux sont des facteurs parfois associés à l'infection au VPH. La participation au programme de dépistage est inversement associée à l'infection au VPH.

1.11.2 Histoire naturelle de l'infection au VPH

- La famille des VPH compte de nombreux génotypes dont quelques-uns sont associés aux carcinomes du col de l'utérus et aux autres carcinomes de la région anogénitale. D'autres génotypes peuvent causer des condylomes, lésions habituellement bénignes qui peuvent prendre des aspects morphologiques variés.
- L'association entre la présence de condylomes et celle des lésions précancéreuses est controversée.
- Les dysplasies du col (néoplasies intra-épithéliales du col, lésions intra-épithéliales malpighiennes) sont des lésions précancéreuses associées à certains génotypes de VPH, plus exactement à l'infection persistante au VPH.
- La majorité des infections au VPH et des SIL de bas grade régresseront. Seulement une minorité des lésions persistent ou progressent. Une proportion significative des lésions de haut grade semble aussi régresser.
- L'intervalle minimum entre l'infection au VPH et le développement d'un cancer invasif est de 7 ans et l'intervalle moyen est de 20 à 30 ans.
- L'infection au VPH est un facteur nécessaire mais pas suffisant pour le développement du cancer du col. D'autres facteurs possiblement associés sont les modulateurs de la réponse immunologique de l'hôte, des facteurs chimiques (tabac, contraceptifs oraux, déficiences nutritives) et infectieux (Chlamydia, VHS-2).
- Le cancer anal est associé à l'infection au VPH et semble avoir une évolution similaire au cancer du col.
- L'infection au VIH augmente le risque de lésions intra-épithéliales et de cancer anal. Par contre, l'incidence du cancer du col n'a pas augmenté chez les femmes infectées par le VIH. Il y a peu de données sur l'effet du HAART sur l'incidence des lésions.

1.11.3 Détection de l'infection au VPH

- L'inspection visuelle, l'application de l'acide acétique et le test Pap sont des méthodes peu performantes pour la détection de l'infection au VPH.
- Des tests performants de détection des antigènes VPH sont disponibles à l'heure actuelle, incluant les PCR et le test *Hybrid Capture*. Toutefois, jusqu'à date, seul le test HC II est approprié pour l'utilisation clinique.

- Le *DNA chip* pourrait éventuellement s'avérer une technique intéressante de détection du VPH dans le futur.
- La sérologie est peu utile pour la détection de l'infection au VPH.

1.11.4 Traitement

- Il y a de nombreux moyens de traitement des verrues génitales, mais aucun n'est idéal.
- L'imiquimod ne semble pas plus efficace que les autres traitements disponibles.
- Dans certaines conditions l'absence du traitement est une option acceptable.
- Les taux de succès des traitements pour les verrues génitales varient entre 40 et 90 %, avec des taux de récurrences de 10 à 40 %.
- Le choix du traitement devrait se faire en fonction des préférences du patient et des possibilités existantes.
- L'effet du traitement des condylomes sur la transmission de l'infection est peu connu.
- La conduite en cas de diagnostic de lésions cervicales inclut le suivi et le traitement immédiat. Les femmes avec des lésions de bas grade ont peu de risque de cancer invasif et peuvent être suivies sans traitement immédiat.
- Au Canada, les HSIL sont référés pour colposcopie immédiate et les LSIL et ASCUS sont suivis par des cytologies répétées aux 4 à 6 mois. En cas d'un deuxième frottis ASCUS ou LSIL, la colposcopie est recommandée.
- Le traitement des lésions cervicales est efficace et les diverses options thérapeutiques sont de valeur semblable. La méthode préférée est le LEEP, pour son efficacité et la possibilité d'analyse histologique du spécimen.

1.11.5 Impacts psychologiques

- L'infection au VPH est une source de sentiments négatifs qui semblent de longue durée.
- Les patients avec une infection au VPH considèrent les services médicaux souvent inadéquats, particulièrement en ce qui concerne le soutien psychologique.
- Les patients avec un diagnostic d'infection au VPH expriment un besoin accru d'information et de communication efficace.
- Le dépistage même est une possible source de gêne et les procédures de suivi et de traitement sont génératrices d'anxiété considérable, particulièrement chez les adolescentes.
- L'effet de la détection de l'infection au VPH sur l'acceptabilité et la participation aux programmes de dépistage du cancer du col est peu connu.
- La réduction du nombre de colposcopies au minimum possible aurait un impact positif sur l'acceptabilité du dépistage du cancer du col.

- Les verrues génitales sont associées aux sentiments négatifs et à la peur de cancer.
- Le traitement des verrues est considéré pénible et gênant.

1.11.6 Prévention

Prévention primaire

- Tant les jeunes que les adultes ont peu de connaissances sur l'infection au VPH et sur le dépistage du cancer du col.
- La perception du risque d'infection au VPH est assez réduite.
- Les professionnels de la santé ont une formation parfois insuffisante pour le traitement et counseling des patients avec une infection au VPH.
- Les interventions de promotion des comportements plus sécuritaires semblent avoir une certaine efficacité.
- Le condom a un certain effet protecteur contre l'infection du col et contre les lésions intra-épithéliales du col. Il y a peu de données sur l'efficacité du condom dans la prévention des verrues génitales.
- Plusieurs vaccins prophylactiques sont sous étude.

Dépistage du cancer du col par cytologie

- La performance du test Pap est sous-optimale, mais son utilisation régulière a démontré sa capacité de diminuer l'incidence du cancer du col de 60 à 70 %. Néanmoins, le dépistage par cytologie conventionnelle a actuellement atteint le niveau de plafonnement de la réduction de l'incidence.
- Le test Pap a été introduit au Canada en 1949 et a contribué à la réduction de l'incidence du cancer du col à 9,1/100 000 en 1996.
- Selon Santé Canada, il y a une tendance à la baisse de la participation au dépistage, plus marquée chez les femmes de 15 à 24 ans et de 55 à 64 ans.
- Les facteurs de risque pour la non-participation sont le faible revenu, le faible niveau d'éducation, le manque d'accessibilité et la crainte de l'intervention.
- Le Québec a un taux de participation comparable à la moyenne canadienne. Ainsi, 79 % des femmes auraient eu un dépistage au cours des trois dernières années.
- Malgré les recommandations du comité Walton, le Québec ne possède pas de registre de cytologie, ni de programme structuré de dépistage.

- Le dépistage annuel n'a pas d'avantages face au dépistage à intervalles plus espacés et les lignes directrices canadiennes recommandent un intervalle de 3 ans entre deux cytologies. Toutefois, l'application de ces lignes directrices est peu documentée et il semble que de nombreuses femmes à faible risque ont malgré tout des cytologies annuelles.
- Les nouvelles techniques de cytologie ont de meilleures performances, mais des coûts plus élevés.

Dépistage du cancer du col avec l'aide de la détection du VPH

- Les tests actuels de détection de l'infection au VPH sont plus sensibles que le test Pap pour dépister les lésions cervicales mais leur spécificité est inférieure. Il n'y a pas de données sur l'efficacité des tests de détection du VPH à réduire l'incidence du cancer du col, ni la mortalité par cancer du col.
- Les tests de détection du VPH ont des valeurs prédictives négatives de presque 100 % ce qui permettrait d'identifier un groupe de femmes avec un risque très faible de cancer du col.
- L'utilisation des tests de détection de l'infection au VPH permettrait l'espacement des visites pour le dépistage du cancer du col.
- Les tests de détection du VPH pourraient être utilisés pour le dépistage primaire, pour le triage des ASCUS et LSIL, la surveillance de la performance des laboratoires de cytologie, et le suivi post-traitement des lésions précancéreuses.

Le test VPH pour le dépistage primaire

- L'utilisation de la détection du VPH couplée avec la cytologie augmente la sensibilité du dépistage mais risque de diminuer la spécificité. La répétition de la détection du VPH pour identifier les infections persistantes pourrait augmenter la spécificité du dépistage.
- Un des avantages majeurs de la détection du VPH comme dépistage primaire est la possibilité de prolonger l'intervalle entre deux dépistages.
- La détection du VPH par spécimens auto-prélevés est une approche intéressante dans les pays sans système adéquat pour la cytologie et pour les femmes qui refusent le test Pap.
- Une stratégie proposée prévoit un test de détection du VPH chez les femmes de plus de 35 ans. Une autre option serait le dépistage du VPH simultanément avec le premier test Pap, au moment de la prise en charge des jeunes femmes d'environ 20 ans.
- De nombreuses études randomisées sur la performance de la détection du VPH dans le dépistage primaire du cancer du col sont en cours.
- Il y a peu d'information sur l'acceptabilité du test VPH dans la population et sur l'impact d'un tel test sur la participation au dépistage. Les données de quelques études semblent indiquer que cette stratégie semble généralement acceptable.

Le test VPH pour le triage des ASCUS

- Les ASCUS, par leur fréquence élevée, représentent un problème de santé publique.
- La majorité des ASCUS correspondent à des lésions bénignes, mais on retrouve une CIN modéré ou sévère dans 6,7 % à 25 % des cas.
- Les options de suivi des femmes avec ASCUS sont la colposcopie, la cytologie répétée ou la détection du VPH.
- La colposcopie immédiate pour tous les ASCUS est une stratégie coûteuse.
- La cytologie répétée est facile à réaliser et peu coûteuse mais peut manquer jusqu'à 30 % des lésions de haut grade.
- La détection du VPH peut être utilisée seule ou avec la cytologie pour le triage des ASCUS et AGCUS.
- La performance de la détection du VPH pour le triage des ASCUS a été démontrée par une étude randomisée avec un effectif important, ainsi que par une série d'études prospectives et transversales.
- L'utilisation du test VPH au lieu de la colposcopie immédiate suite à un diagnostic d'ASCUS réduit le nombre de colposcopies de 30 à 59 %.
- Par rapport à la cytologie répétée suite à un diagnostic d'ASCUS, la détection du VPH est plus sensible et, en fonction de la prévalence de l'infection dans la population étudiée, peut réduire le nombre de colposcopies.

CHAPITRE 2 : CONSULTATION DES EXPERTS

L'analyse de la recension des écrits a permis d'identifier des éléments de réponse à des questions d'intérêt de santé publique. Notre analyse a été soumise à un groupe d'experts pour validation et commentaires.

La consultation des experts par la méthode Delphi s'est déroulée, comme prévu, en deux étapes.

La première étape consistait à demander aux experts de compléter un questionnaire élaboré à partir des faits saillants que nous avons dégagés de la recension des écrits : seize questions portant sur des aspects spécifiques de la recension des écrits, et deux questions qui visaient à recueillir des commentaires ou suggestions d'ordre plus général. Le document préliminaire du rapport de recension des écrits leur était soumis à titre de référence mais ils étaient invités à le commenter s'ils le désiraient. Un document présentant un sommaire des faits saillants leur était aussi fourni à titre de référence.

Le consensus a été obtenu dès le premier tour pour la majorité des questions. Les suggestions supplémentaires, ainsi que les questions génératrices d'opinions divergentes ont constitué l'objet du deuxième tour de questions, envoyées aux experts avec les résultats du premier tour. Ces questions portaient sur l'épidémiologie (groupes à cibler par des études de prévalence), l'histoire naturelle (pistes de recherche proposées par les experts) et sur le dépistage (cytologie en milieu liquide pour le triage des ASCUS et mesures pour diminuer l'incidence du cancer du col).

Les questionnaires utilisés pour les deux tours de consultations sont présentés en annexe.

Dix des dix-huit experts sollicités (56%) ont accepté de participer et ont répondu aux deux étapes de consultation. Parmi les participants, on retrouve 2 pathologistes, 1 microbiologiste, 3 épidémiologistes et/ou experts de santé publique, 2 chercheurs non-médecins et 2 omnipraticiens.

Les niveaux de consensus obtenus ont été catégorisés de la façon suivante :

- Unanimité : Accord de tous les experts.
- Consensus : Accord d'au moins 7 experts et pas plus d'une opposition clairement exprimée.
- Absence de consensus : Accord de moins de 7 experts ou plus d'une opposition clairement exprimée.

Les résultats de la consultation des experts sont présentés en fonction des thèmes principaux étudiés soit l'épidémiologie, l'histoire naturelle, la détection du VPH et le suivi des personnes infectées et la prévention.

Pour chaque thème, les questions posées et les éléments d'analyse de la recension des écrits soumis à la consultation sont présentés et sont suivis des résultats de la compilation des réponses des experts.

Les pistes d'interventions retenues à la suite de la consultation sont présentées à la fin de ce chapitre.

2.1 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS DE LA CONSULTATION

2.1.1 Épidémiologie

Question n° 1 : Quelle serait l'approche la plus pertinente pour la surveillance de l'infection au VPH?

Question n° 2 : Serait-il utile d'entreprendre des études épidémiologiques sur l'infection au VPH ou sur les lésions qu'elle cause? Si oui, lesquelles?

Question n° 3 : Quelle serait l'utilité de mettre en place un système de surveillance des carcinomes in situ? Si oui, quelle serait la meilleure stratégie?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

L'inclusion de l'infection au VPH dans le groupe des maladies à déclaration obligatoire n'est pas pertinente. L'approche la plus réaliste pour la surveillance de l'infection au VPH est la réalisation d'études de prévalence et la mise sur pied de projets sentinelle. En plus, la surveillance systématique et structurée des carcinomes in situ serait extrêmement utile. Une étude de prévalence dans la population générale serait relativement peu utile. Cependant, des études de prévalence seraient utiles chez certains groupes ciblés (femmes de 20 à 35 ans, les femmes de 35 à 45 ans, les personnes vivant avec le VIH, les HARSAH, etc.). Des études sur la prévalence des lésions intra-épithéliales du col et sur l'évolution de l'incidence de l'adénocarcinome du col seraient d'utilité élevée/moyenne.

Résultats du premier tour de questions

En ce qui concerne la surveillance, il y avait unanimité des experts sur le manque d'utilité de l'inclusion de l'infection au VPH dans les maladies à déclaration obligatoire (MADO) et pour la pertinence possible de la réalisation de projets de surveillance sentinelle. Ils étaient moins favorables à la réalisation d'études de prévalence pour surveiller l'infection au VPH : considérant les données disponibles à partir des études déjà réalisées, le consensus des experts est à l'effet que les études de prévalence de l'infection au VPH dans la population générale sont inutiles ou très peu utiles. En ce qui concerne le besoin d'études sur la prévalence de l'infection au VPH dans certains groupes de population, le consensus des experts n'a pu être établi tant sur l'utilité de telles études, que sur les groupes à cibler. Pour ce qui est des besoins identifiés en terme de surveillance des lésions épithéliales causées par le VPH, un consensus des experts était établi sur la priorité de la surveillance des lésions de haut grade. La surveillance systématique et structurée des carcinomes in situ est aussi généralement considérée comme une option pertinente mais le cadre d'une telle surveillance devra être précisé (programme de santé publique ou activité de recherche) de même que les modalités d'une telle surveillance (groupe cible, technologie à utiliser, méthode de collecte et d'analyse des données). Quant à l'incidence de l'adénocarcinome du col, la grande majorité des experts est d'accord sur le manque d'information et sur l'utilité d'une étude sur l'évolution de l'incidence de l'adénocarcinome du col.

Résultats du deuxième tour de questions

Face aux opinions partagées quant à l'utilité de réaliser des études de prévalence de l'infection au VPH au sein de populations ciblées, nous avons demandé aux experts de préciser leur position sur ce sujet. Parmi les groupes de population susceptibles de bénéficier de la réalisation d'études de prévalence, un consensus a pu se dégager pour les personnes vivant avec le VIH et, en moindre mesure, les femmes âgées de plus de 35 ans. Les études de prévalence de l'infection au VPH chez les femmes jeunes, chez les hommes et chez les HARSAH étaient considérées comme de faible intérêt.

2.1.2 Histoire naturelle de l'infection au VPH

Question n° 4 : Dans quelle mesure des études devraient-elles être développées sur l'histoire naturelle de l'infection au VPH ?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

Les aspects de l'histoire naturelle de l'infection au VPH qui devraient être mieux connus et qui justifieraient la réalisation de nouvelles études sont l'association entre les condylomes et les lésions précancéreuses, les cofacteurs incriminés dans la persistance de l'infection et le développement du cancer du col, l'évolution de l'infection anale au VPH et l'effet des nouvelles thérapies antirétrovirales sur l'incidence des lésions épithéliales du col chez les femmes infectées par le VIH.

Résultats du premier tour de questions

La grande majorité des experts (consensus) considèrent qu'il serait utile de mieux documenter les cofacteurs incriminés dans la persistance de l'infection au VPH et le développement du cancer du col, l'évolution de l'infection anale au VPH et l'effet des nouvelles thérapies antirétrovirales sur l'incidence et l'évolution des infections au VPH chez les personnes infectées par le VIH. Par contre, il y avait consensus des experts sur le fait que l'association entre les condylomes et les lésions précancéreuses de l'appareil génital n'est pas considérée comme un sujet de recherche prioritaire. Une nouvelle étude (en cours de publication) sur l'utilité de la colposcopie chez les femmes présentant des condylomes acuminés investigate l'association entre les condylomes et les lésions précancéreuses. D'autres pistes de recherche à propos de l'histoire naturelle de l'infection au VPH ont été suggérées par certains experts : évolution naturelle des infections chez les femmes infectées à l'adolescence (cohorte débutée à l'hôpital Sainte-Justine); disponibilité et application de lignes directrices pour le suivi des femmes infectées par le VIH et le VPH; nécessité du traitement des partenaires des patients avec des lésions cervicales/anales et évolution clinique des adénocarcinomes in situ.

Résultats du deuxième tour de questions

Les experts ont été consultés à propos des nouvelles pistes de recherches suggérées par certains d'entre eux lors de la première étape de consultation. Deux aspects supplémentaires de l'histoire naturelle de l'infection au VPH ont retenu l'intérêt des experts et obtenu consensus : l'évolution naturelle de l'infection chez les femmes infectées à l'adolescence et la disponibilité et application de lignes directrices du suivi des femmes infectées par le VPH et le VIH. De plus, la nécessité de lignes directrices claires pour le suivi de toute infection au VPH a été soulignée par quelques experts. Par contre, la nécessité du traitement des partenaires des patients avec des lésions cervicales/anales et l'évolution clinique des adénocarcinomes in situ n'ont pas obtenu de consensus.

2.1.3 Détection de l'infection au VPH et suivi des personnes infectées

Question n° 5 : Parmi les tests de détection du VPH, lequel est le plus pertinent pour l'utilisation clinique et quelles seraient les principales indications?

Question n° 6 : Est-ce qu'il existe actuellement des options thérapeutiques qui auraient une efficacité à réduire l'impact de l'infection au VPH sur la santé publique?

Question n° 7 : Quel est le rôle du counseling et quels seraient les types d'outils qui pourraient aider au counseling des patients avec une infection au VPH?

Question n° 8 : Quels seraient les besoins de formation des professionnels de la santé ?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

Le test HC II est actuellement la meilleure option pour la détection clinique de l'infection au VPH.

Il y a peu d'informations sur l'impact des traitements de l'infection au VPH sur la transmission. Une étude en ce sens serait utile. De plus, une étude sur l'impact de l'évaluation et du traitement du partenaire sur les récurrences de l'infection au VPH serait particulièrement utile. En ce qui concerne les verrues génitales, une analyse plus complète du rapport coût/efficacité de l'utilisation de l'imiquimod serait pertinente. Le counseling des patients avec une infection au VPH devrait être un élément essentiel de l'acte médical. La consultation devrait inclure la distribution de documents adaptés aux besoins de la personne infectée. En ce sens, une formation supplémentaire des professionnels, sur le counseling et sur les aspects psychologiques de l'infection au VPH, serait utile.

Résultats de la consultation

Diagnostic de l'infection au VPH

Un consensus a été établi à l'effet que le test HC II est actuellement la meilleure option pour la détection du VPH au niveau du col, toutefois le prix élevé du test a souvent été mentionné comme aspect négatif. D'autres experts recommandent d'attendre la disponibilité de nouveaux tests ou d'utiliser le PCR, de prix similaire, dont la technologie est peut-être un peu plus complexe mais qui est aussi plus performant. Une mention intéressante est la possibilité d'un PCR automatisé pour utilisation clinique. Si l'utilisation du PCR est considérée, l'importance d'établir des mesures pour assurer le contrôle de qualité a été soulignée. De plus, le PCR est suggéré comme le test de choix pour les cas de doute sur le diagnostic et pour les donneurs de sperme.

Traitement des lésions causées par le VPH

En ce qui concerne le traitement des lésions causées par le VPH, la presque totalité des experts s'entendent sur l'insuffisance des informations quant à l'impact du traitement sur la transmission de l'infection et sur l'utilité d'une étude pour documenter l'efficacité du traitement à diminuer la transmission. Il y a aussi consensus sur l'insuffisance des données sur le rapport de coût-efficacité de l'imiquimod et sur l'utilité d'études en ce sens. De même, un consensus a été établi à l'effet que l'impact de l'évaluation et du traitement du partenaire sur les récurrences de l'infection au VPH devrait être mieux documenté. Toutefois la question de la faisabilité de telles études a été soulevée à plusieurs reprises.

Le counseling des patients avec une infection au VPH comme élément essentiel de l'acte médical fait l'objet d'un consensus parmi les experts. Les outils proposés pour aider le counseling sont la distribution de documents adaptés aux besoins identifiés, le développement des groupes de soutien, la consolidation des lignes téléphoniques de soutien et la disponibilité d'une information juste et à jour sur des sites Web reconnus et de qualité.

2.1.4 Prévention primaire

Question n° 9 : Quelle serait la pertinence de la réalisation d'activités de sensibilisation / information sur l'infection au VPH? Quels seraient les groupes à cibler?

Question n° 10 : L'utilisation du condom pour la prévention de l'infection au VPH est-elle à promouvoir? Si oui, y a-t-il des groupes qui en bénéficieraient plus que les autres?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

L'éducation des patients et de la population est un élément-clé dans la prévention de l'infection au VPH. L'utilisation du condom est à promouvoir. Son utilité semble plus évidente pour la prévention des infections du col de l'utérus.

Résultats du premier tour de questions

Un moyen important de prévention de l'infection au VPH et du cancer du col est l'éducation des patients et de la population, affirmation qui fait l'unanimité. L'éducation et la sensibilisation seraient particulièrement importantes à intégrer dans un programme structuré de dépistage. Les groupes cibles proposés ont été la population générale, les jeunes et les femmes plus âgées. Si les jeunes femmes ont été nommées par plus d'un expert, il n'y avait pas de consensus clair pour la priorisation de l'une ou l'autre de ces clientèles. Toujours dans le contexte de la prévention primaire, la majorité des experts se prononcent pour la promotion du condom, même si son efficacité semble limitée. Selon le consensus des experts, la formation supplémentaire des professionnels de la santé sur le counseling est nécessaire. Plusieurs experts suggèrent une formation sur le VPH plus étendue que celle qui est actuellement dispensée, ainsi que l'introduction d'éléments incitatifs pour les médecins afin d'augmenter leur implication dans les interventions préconisées (counseling, dépistage).

Résultats du deuxième tour de questions

La deuxième étape de consultation pour cet aspect visait à préciser l'utilité d'activités de sensibilisation et d'éducation visant spécifiquement les jeunes femmes qui avaient été identifiées comme clientèles cibles par quelques experts lors du premier tour de consultation. Malgré cette démarche, un consensus clair n'a pu être établi : la moitié des experts considérait cette option comme très utile ou moyennement utile, l'autre moitié considérait cette mesure comme peu utile.

2.1.5 Dépistage

- Question n° 11 :** La création d'un registre de cytologie serait-elle utile? Si oui, en quelle mesure est-elle faisable?
- Question n° 12 :** Est-il pertinent et rentable d'introduire la cytologie en milieu liquide comme test cytologique de routine?
- Question n° 13 :** Quelles seraient les stratégies optimales de réduction de l'incidence du cancer du col?
- Question n° 14 :** Serait-il nécessaire d'intégrer la détection du VPH dans le dépistage systématique du cancer du col? Si oui, quelle serait la stratégie optimale?
- Question n° 15 :** Quelle serait l'utilité d'une étude sur l'impact de l'introduction de la détection du VPH au niveau de la participation au dépistage du cancer du col?
- Question n° 16 :** Serait-il utile d'entreprendre une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage et du traitement du cancer du col?

Question n° 17 : Dans l'éventualité de modification des procédures de dépistage du cancer du col, comment favoriser l'application de nouvelles directives quant à l'introduction d'un nouveau test (détection du VPH) et la modification des intervalles de dépistage?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

La création d'un registre de cytologie et d'un programme organisé de dépistage serait essentielle. L'introduction de la cytologie en milieu liquide augmenterait la performance du dépistage. Néanmoins, il n'y a pas de données suffisantes sur le rapport coût/efficacité de la cytologie en milieu liquide. Les meilleures interventions pour la diminution de l'incidence du cancer du col seraient le recrutement des femmes qui ne participent pas au dépistage et l'utilisation d'un test plus sensible que le test Pap conventionnel. En ce qui concerne le rôle de la détection du VPH dans les programmes de dépistage du cancer du col, son utilisation pour le triage des ASCUS serait une mesure utile. La stratégie idéale serait l'implantation d'un projet pilote de détection du VPH pour le triage des ASCUS. Par contre, il serait prudent d'attendre les résultats des études en cours avant d'implanter un programme de dépistage du cancer du col basé sur la détection systématique de l'infection cervicale au VPH. Une étude sur l'impact de l'introduction de la détection du VPH sur la participation au dépistage du cancer du col serait importante. Une étude sur les coûts réels du dépistage et du traitement du cancer du col apporterait un bénéfice modéré au programme provincial de dépistage.

Résultats du premier tour de questions

Dépistage du cancer du col

Dans le cadre du dépistage du cancer du col, les experts sont unanimes pour considérer la création d'un registre de cytologie et l'implantation d'un programme organisé de dépistage d'importance majeure et tout à fait faisable. Un tel registre pourrait permettre la surveillance des lésions intraépithéliales. Malgré des réserves liées aux coûts élevés d'une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage du cancer du col, la majorité des experts s'entendent sur son utilité. Les formules suggérées incluent le calcul à partir des données existantes ou une étude mathématique basée sur le modèle Markov.

Cytologie en milieu liquide

Les opinions sur la cytologie en milieu liquide sont contradictoires, et il n'a pas été possible de dégager un consensus clair. Certains experts recommandent l'introduction générale du test, au lieu de la cytologie conventionnelle, tandis que d'autres l'utiliseraient seulement pour l'évaluation des femmes avec cytologies anormales, en conjonction avec le test HC II pour le dépistage des VPH. Enfin, un groupe d'experts questionne la pertinence de l'introduction de la cytologie liquide, à cause de sa performance similaire à la cytologie conventionnelle, à un coût plus élevé. Une nouvelle étude vient appuyer cette dernière position (Moseley et Paget 2002). La majorité des experts sont d'accord sur l'insuffisance des données sur le rapport coût/efficacité de la cytologie en milieu liquide. Les formules proposées pour évaluer le rapport de coût-efficacité sont l'estimation théorique, des études cliniques ou la réalisation d'un projet pilote.

Détection du VPH

L'utilité de la détection du VPH pour le triage des ASCUS fait consensus. Les méthodes proposées incluent principalement l'utilisation d'un même échantillon pour la cytologie et pour le test VPH. Une mention a aussi été faite sur l'utilisation du PCR sur des spécimens de biopsie. La très grande majorité des experts sont d'accord que la stratégie idéale serait l'implantation d'un projet pilote de détection du VPH pour le triage des ASCUS. La très grande majorité des experts s'entendent qu'il est prudent d'attendre les résultats des études en cours avant d'implanter un programme de dépistage du cancer du col basé sur la détection systématique de l'infection cervicale au VPH (dépistage primaire). Un consensus d'a pu être établi sur l'utilité d'une étude de l'impact de l'introduction de la détection du VPH sur la participation au dépistage du cancer du col. Les experts qui sont contre une telle étude considèrent qu'elle devrait être faite au besoin seulement suite à l'implantation des nouvelles technologies et surtout qu'un programme d'information / éducation bien conçu serait plus utile. Dans ces conditions nous avons décidé de ne pas retenir la recommandation de la réalisation de ce type d'étude dans le contexte actuel.

Stratégies proposées pour favoriser la diminution de l'incidence du cancer du col

Les experts sont unanimes en ce qui concerne la nécessité de recruter les femmes qui ne participent pas au dépistage, afin de réduire l'incidence du cancer du col. De même, un consensus se dégage sur l'utilité de l'introduction d'un test de dépistage plus sensible que la cytologie conventionnelle. D'autres suggestions ont porté sur l'intensification de la prévention primaire auprès de jeunes femmes, sur l'amélioration du contrôle de qualité de la cytologie conventionnelle et sur l'amélioration du suivi des femmes avec des anomalies cytologiques.

Autres avenues à considérer

D'autres suggestions ont porté sur l'utilité des études sur le cancer anal, éducation des groupes à risque (VIH+, HARSAH, etc.) et le lien entre les cancers aérodigestifs et le VPH.

Deuxième tour de questions

Face à l'absence de consensus sur l'utilisation de la cytologie en milieu liquide, nous avons demandé l'opinion des experts sur la possibilité d'utiliser cette technique spécifiquement pour le triage des frottis ASCUS, tel que suggéré par l'un des experts au premier tour. Malgré cette deuxième consultation, un consensus n'a pu être établi : un des experts s'est abstenu de se prononcer, 4 ont opté pour une utilité faible ou nulle et 4 pour utilité élevée. Selon un des experts, la méthode serait inutile appliquée seule, mais très utile si employée de concert avec le test de détection du VPH.

En plus, une question portait sur la proposition reçue au premier tour de la consultation, concernant l'amélioration du contrôle de la qualité de la cytologie conventionnelle et du suivi des femmes avec des anomalies cytologiques.

Les experts ont été unanimes pour reconnaître la pertinence d'améliorer le contrôle de la qualité de la cytologie conventionnelle et du suivi des femmes avec des anomalies cytologiques (pertes de vue, accessibilité de la colposcopie).

CHAPITRE 3 : PISTES D'ORIENTATION RETENUES

À la lumière de la recension des écrits et de la consultation des experts, certaines orientations ont été retenues.

3.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

- La surveillance de l'infection au VPH serait utile du point de vue de la santé publique, mais son inclusion dans le groupe des MADO n'est pas pertinente.
- L'approche à privilégier pour la surveillance de l'infection au VPH serait la mise en place de projets sentinelles. Plus spécifiquement, les lésions cervicales de haut degré devraient être surveillées de manière systématique et structurée.
- Une étude de prévalence du VPH dans la population générale n'est pas considérée comme prioritaire. De même, les études de prévalence chez les femmes jeunes, les hommes et les HARSAH sont considérées comme peu utiles.
- Par contre, les experts appuient la réalisation d'études de prévalence chez les femmes plus âgées et chez les personnes vivant avec le VIH.

3.2 HISTOIRE NATURELLE

- La pertinence d'entreprendre des études portant sur les aspects suivants est reconnue :
 - les cofacteurs incriminés dans la persistance de l'infection au VPH et le développement du cancer du col;
 - l'évolution de l'infection anale au VPH;
 - l'effet des nouvelles thérapies antirétrovirales sur l'incidence et l'évolution des infections au VPH chez les personnes infectées par le VIH;
 - l'évolution naturelle de l'infection au VPH chez les femmes infectées à l'adolescence.

3.3 DÉTECTION DU VPH ET SUIVI DES PERSONNES INFECTÉES

- Le test *Hybrid Capture II* est actuellement la meilleure option pour la détection du VPH au niveau du col malgré son coût relativement élevé. Il est aussi envisageable d'attendre la disponibilité de nouveaux tests encore plus performants. L'utilisation du PCR est aussi une avenue à considérer. Le contrôle de qualité doit être une préoccupation majeure dans le choix de la technologie.
- L'impact du traitement des lésions causées par le VPH sur la transmission de l'infection devrait être mieux documenté. Les experts appuient la réalisation d'une étude en ce sens.

- Pour ce qui est du traitement des verrues génitales, les informations ne sont pas suffisantes pour déterminer le rapport de coût-efficacité de l'utilisation de l'imiquimod et pour privilégier son utilisation par rapport aux autres options disponibles.
- L'impact du traitement du partenaire sur les récurrences de l'infection au VPH est insuffisamment documenté. S'il y a consensus sur l'utilité d'une étude portant sur cet aspect, sa faisabilité est mise en doute.
- Il serait pertinent que des lignes directrices sur la prévention du cancer du col chez les femmes infectées par le VIH (intervalles de dépistage, modalités de dépistage, suivi de l'infection au VPH) soient diffusées et que leur application soit vérifiée.
- Le counseling est une intervention essentielle du suivi des personnes infectées par le VPH. Les outils proposés pour aider le counseling sont la distribution des matériels informatifs écrits, le développement des groupes de soutien, la consolidation de l'information téléphonique de soutien et l'accessibilité d'une information adéquate sur le web.

3.4 PRÉVENTION PRIMAIRE

- L'éducation des patients et de la population peut contribuer à prévenir l'infection au VPH et a un rôle important dans un programme structuré de prévention du cancer du col. Les groupes cibles proposés ont été la population générale, les jeunes et les femmes plus âgées.
- ***Il est utile de promouvoir l'utilisation du condom, même si son efficacité semble limitée.***
- Les professionnels de la santé ont besoin d'une formation supplémentaire sur le VPH, particulièrement sur les aspects du counseling des personnes infectées. Les connaissances scientifiques sont insuffisantes pour évaluer l'utilité d'un programme intensifié de prévention primaire auprès des jeunes femmes.
- Le moyen le plus efficace de prévention serait la vaccination prophylactique. Plusieurs vaccins sont à l'étude présentement, mais avant la mise sur pied d'un programme de vaccination il reste encore des nombreuses questions à répondre.

3.5 DÉPISTAGE DU CANCER DU COL

- La création d'un registre de cytologie et d'un programme organisé de dépistage est considérée d'importance majeure et sa création tout à fait faisable. Un tel registre pourrait permettre la surveillance des lésions intraépithéliales, particulièrement celles de haut grade.
- Le contrôle de la qualité de la cytologie conventionnelle ou de toute autre technologie utilisée pour le dépistage devrait faire partie intégrante d'un bon programme de dépistage.
- La diffusion et l'application de lignes directrices sur le suivi des femmes avec des anomalies cytologiques sont très importantes pour favoriser l'utilité d'un programme de dépistage du cancer du col.

- Malgré des réserves liées aux coûts élevés d'une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage du cancer du col, la majorité des experts s'entendent sur son utilité. Les formules suggérées incluent le calcul à partir des données existantes ou une étude mathématique basé sur le modèle Markov.
- Il n'y a pas suffisamment d'évidences scientifiques pour évaluer la pertinence et la rentabilité de remplacer la cytologie conventionnelle par la cytologie en milieu liquide.

Dépistage du cancer du col à l'aide de la détection du VPH

- Les évidences scientifiques supportent l'introduction de la détection du VPH pour le triage des ASCUS.
- La stratégie idéale serait l'implantation d'un projet pilote de détection du VPH pour le triage des ASCUS.
- Il n'y a pas encore suffisamment d'évidences scientifiques pour appuyer l'implantation d'un programme de dépistage primaire du cancer du col basé sur la détection systématique de l'infection cervicale au VPH. Plusieurs études randomisées sont en cours et les décisions devront tenir compte des résultats de ces études.

En résumé, les stratégies proposées pour favoriser la prévention du cancer du col sont les suivantes :

1. La mise en place d'un programme structuré de dépistage du cancer du col incluant la création d'un registre central, favorisant le monitoring et l'évaluation du programme.
2. L'établissement des paramètres du programme de dépistage en fonction d'un consensus clair, qui pourrait éventuellement être établi par la mise sur pied d'un comité permanent d'experts
 - intervalles de dépistage;
 - technologies à utiliser;
 - orientation et suivi des femmes détectées dans le cadre du programme.
3. La mise en place de mesures favorisant la participation des femmes les plus à risque : accessibilité, modalités respectant les préoccupations de la clientèle visée, visibilité du programme, etc.
4. La formation des professionnels de la santé
5. L'éducation de la population.

LIMITES DE LA DÉMARCHE

La recension des écrits entreprise se veut la plus exhaustive possible, dans les conditions d'une littérature particulièrement abondante. L'évolution rapide du savoir dans le domaine de l'infection au VPH nous a obligé d'actualiser en permanence la recension des écrits, même après la finalisation de la consultation des experts. Toutefois, la dépréciation de l'exactitude du contenu est très rapide et toute intervention portant sur le VPH devrait être précédée par une actualisation de la recension.

La démarche consultative utilisée dans ce projet est limitée par quelques éléments, particulièrement liés à la participation des experts. Seulement 10 des 18 experts sollicités ont accepté de participer. Malheureusement aucun des médecins gynécologues n'a accepté de participer, fait qui pourrait limiter la validité des résultats de notre démarche. Nous ne pouvons donc présumer la réaction des gynécologues en cas d'une éventuelle mise en œuvre des recommandations issues de la démarche.

Finalement, même si un consensus clair n'était pas obtenu pour toutes nos questions, nous avons arrêté le processus de consultation après le deuxième tour car les positions exprimées semblaient assez fermes et nous avons estimé qu'un troisième tour n'aurait pas apporté de bénéfices substantiels. Toutefois, nous ne pouvons exclure complètement qu'une poursuite de la consultation aurait pu dégager un consensus pour ces questions.

Enfin, plusieurs experts ont exprimé la nécessité d'un rencontre en face à face pour débattre des grands enjeux relatifs au dépistage du cancer du col. Une telle rencontre n'a pu être organisée dans le cadre du projet mais serait essentielle dans la poursuite des travaux sur la prévention du cancer du col.

CONCLUSION

La lutte aux infections transmissibles sexuellement est une priorité de santé publique bien reconnue partout dans le monde. Au Québec, des orientations ministérielles (stratégies, priorités nationales, programme national de santé publique) favorisent une action concertée du réseau de la santé publique et de ses partenaires, qu'ils soient du milieu de la santé, de l'éducation, de la sécurité publique et du milieu communautaire.

Ainsi plusieurs activités sont implantées (ou en cours d'implantation) dans toutes les régions du Québec :

- Surveillance des infections transmissibles sexuellement dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire;
- Promotion des comportements sexuels sécuritaires, surtout auprès des personnes à risque élevé;
- Mise sur pied de services de dépistage et prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang visant spécifiquement à rejoindre les clientèles vulnérables;
- Programme de gratuité du traitement contre les maladies transmissibles sexuellement (cas confirmés ou syndromes compatibles avec une chlamydiose génitale, une infection gonococcique, une syphilis, chancre mou, lymphogranulome vénérien et granulome inguinal)
- Programme d'intervention préventive auprès des partenaires de personnes infectées par une chlamydiose génitale, une infection gonococcique, une syphilis.
- Où situer la prévention de l'infection au VPH ? Les activités mises sur pied pour la prévention des ITS bactériennes sont-elles applicables pour la prévention de l'infection au VPH et de ses complications ?

La démarche entreprise dans le cadre de ce projet voulait répondre à ces questions et y a réussi, du moins en partie. En effet, malgré l'abondance des publications sur l'infection au VPH, force a été de constater que les données sont malgré tout souvent insuffisantes pour soutenir la pertinence de certaines interventions.

Par exemple, dans une perspective de santé publique, il est difficile de justifier l'inclusion du traitement du VPH dans le programme de gratuité des médicaments pour le traitement des ITS devant l'insuffisance de données sur l'efficacité du traitement à prévenir la transmission. De même, encore une fois dans une perspective de santé publique, la pertinence d'une intervention préventive auprès des partenaires de personnes infectées par le VPH ne serait pas fondée sur des évidences scientifiques.

Par contre plusieurs stratégies actuellement utilisées dans la lutte contre les ITS auraient avantage à intégrer la dimension des infections virales comme l'infection au VPH : promotion des comportements sécuritaires, formation des professionnels de la santé, éducation de la population.

La recension des écrits, de même que la consultation des experts, justifient l'implantation d'un programme structuré de dépistage du cancer du col. Même si nous n'avons pas toutes les réponses aux nombreuses questions que la planification d'un tel programme peut susciter, il y a suffisamment de fondement scientifique et de consensus parmi les experts pour amorcer son élaboration. Plus spécifiquement, l'utilité du test de détection du VPH pour le triage des frottis ASCUS est démontrée par les recherches internationales et l'opportunité de l'introduire au Québec est reconnue par la majorité des experts consultés.

De plus, considérant l'importance d'établir des choix devant les multiples questions sans réponses satisfaisantes, la démarche a permis d'identifier les pistes de recherche qui devraient être prioritaires. Nous espérons donc que ce document sera le premier pas vers une démarche structurée de prévention de l'infection au VPH et de ses complications, particulièrement du cancer du col.

ANNEXE 1

TABLEAUX

Tableau 1	Prévalence de l'infection au VPH.
Tableau 2	Séroprévalence de l'infection au VPH
Tableau 3	Incidence de l'infection au VPH
Tableau 4	Prévalence des lésions cytologiques cervicales
Tableau 5	Prévalence de l'infection au VPH chez les personnes infectées par le VIH
Tableau 6	Facteurs de risque de l'infection au VPH
Tableau 7	Prévalence du VPH selon les lésions cytologiques cervicales
Tableau 8	Prévalence du VPH selon les lésions histologiques cervicales
Tableau 9	Études sur la performance des tests pour le dépistage primaire du cancer du col
Tableau 10	Études sur la performance des tests pour le triage des ASCUS

Tableau 1 Prévalence de l'infection au VPH

Auteur	Auteur	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence VPH HR	Prévalence VPH BR	Prévalence totale VPH
Baldwin, 2002	ND	ÉU	PCR	349	Hommes patients ITS	12,6%	13,8%	31,8%
Peyton, 2001	1996-2000	ÉU	PCR MY09/11	3863	Femmes, 18-40 ans, blanches et hispaniques	26,7%	14,7%	39,2%
Ho, 1998	ND	ÉU	PCR Southern blot	608	Étudiantes universitaires			26,0%
Kotloff, 1998	1992-1993	ÉU	PCR MY09/11	414	Étudiantes universitaires, 18-40 ans	22,22%	5,0%	35,0%
Forslund, 2002	ND	Suède	PCR GP5+/6+	6123	Femmes de 32-38 ans	6,8%		
Forslund, 2000	ND	Suède	PCR GP5+/6+	2587	Générale, femmes 32-38 ans	7,0%		
Kjaer, 1990	1986	Danemark Groenland	Hybridation	661 586	Générale Femmes 20-39 ans	13,0% ¹ 8,8% ¹	7,5% ² 6,7% ²	14,7% 10,9%
Schneider, 2000	1996-1998	Allemagne	PCR GP	4761	Générale, femmes	7,8%		
Clavell, 2001	1997-2001	France	HC II	7932	Générale, femmes <20 21-30 31-40 41-50 51-60 >60	15,3% 20,1% 23,6% 13,9% 12,2% 10,8% 9,3%		
Clavell, 1998	1996-1997	France	HC I	1028	Générale, femmes	8,8%	1,8%	10,5%
Tenti, 1999	1995-1996	Italie	PCR MY09/11	711	Femmes enceintes	1,3% ¹		5,2%
De Sanjosé, 2000	ND	Espagne	HC II (1 pg/ml)	741	Générale			5,4%
Castellsagué, 2000	ND	Espagne	PCR MY09/11	943	Femmes enceintes			8,7%
Munoz, 1996	1985-1998 1990-1991	Espagne Colombie Brésil	PCR GP5/6	1184	Femmes d'âge moyen			4,9% 12,6% 17,1%

¹ Types 16 et 18 ² Type 16 ³ Types 6 et 11

Tableau 1 Prévalence de l'infection au VPH (suite)

Auteur	Année	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence VPH HR	Prévalence VPH BR	Prévalence totale VPH
Franco, 1999	1993-1997	Brésil	PCR MY09/11	1425	Femmes défavorisées	8,4%	7,0%	13,8%
Herrero, 2000b	ND	Costa Rica	PCR MY09/11	3024	Générale et femmes à haut risque <25 35-54 >65	7,6%	6,7%	16,0% 20% 5% 20%
Muñoz, 2001	ND	multinationale	PCR	2500	générale			13,9%
Tseng, 1998	1994-1995	Taiwan	PCR consensus	301	Femmes enceintes	22,6% ¹		
Healy, 2001		Canada, Nunavut	HC II	1290	Femmes inuites, 13-79 ans	26%		
Sellors, 2000	1998-1999	Canada, Ontario	HC II PCR consensus HC II	909	Générale, femmes de 15-49 ans 15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49	9,6% 12,7% 13,8%(PCR) 23,1% 11,9% 8,1% 5,9% 2,5% 8,0%		13,3% 20,0% (PCR) 23,1% 14,7% 11,8% 11,0% 3,3% 13,0%
Rohan, 1991	1990	Canada, Ontario	PCR consensus	105	Étudiantes universitaires	10,4% ²	2,8% ³	18,1%
Ratnam, 2000	1996-1998	Canada, Terre-Neuve	HC I HC II	2098	Générale, femmes	10,8%		
Richardson, 2002	1996-1999	Canada, Montréal	PCR MY09/11	621	Étudiantes universitaires	21,8%	14,8%	29,0%
Richardson, 2000	1992-1993	Canada, Montréal	PCR MY09/11	489	Étudiantes universitaires	11,8%	6,2%	22,7%

¹ Types 16 et 18² Type 16³ Types 6 et 11

Tableau 2 Séroprévalence de l'infection au VPH

Auteur	Année	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence VPH 16	Prévalence VPH 6/11
Stone, 2000	1991-1994	ÉU	ELISA	7218	Générale	13,0%	
Xu, 2002	1988-1994	ÉU	ELISA	4528 83	Générale, hommes HARSAH	8% 38%	
Daling 1996	1986-1992	ÉU	ELISA	672	Générale, femmes	22,2%	
Slavinsky, 2001	1993-1995	ÉU	ELISA	109	Clinique ITS	36,1%	31,6%
Kibur, 2000	1983-1984	Finlande	ELISA L1 et L2	1260	Femmes enceintes primipares	24,0% ¹	
	1990-1991			3432		24,0% ¹	
Viscidi, 1997	1992-1993	ÉU	ELISA	376	Étudiantes universitaires	24%	

¹ séroprévalence ajustée selon l'âge

Tableau 3 Incidence de l'infection au VPH

Auteur	Année	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Incidence
Moscicki, 2001	1990-	ÉU	HPV Profilé PCR générique	105	13-20 ans, clinique PF	55% sur 3 ans
Kotloff, 1998	1992-1993	ÉU	PCR MY09/11	414	Étudiantes universitaires	24% par an
Ho, 2001		ÉU	PCR Southern blot	608	Étudiantes universitaires	14% par an 43% sur 3 ans
Kibur, 2000a	1983-1991	Finlande	ELISA	1279	Femmes de moins de 25 ans	4,5% ¹ par an (VPH 16 seulement)
Woodman, 2001	1988-1992	Grande Bretagne	PCR GP5+/GP6+	1075	Femmes de 15-19 ans	44% sur 3 ans 60% sur 6 ans
Collins, 2002	1988-1997	Grande Bretagne	PCR GP5+/GP6+	242	Femmes de 15-19 ans avec un seul partenaire	46% sur 3 ans
Franco, 1999	1993-1997	Brésil	PCR MY09/11	1425	Femmes défavorisées	23,6% sur 18 mois
Richardson, 2002	1996-1999	Canada, Montréal	PCR MY09/11	621	Étudiantes universitaires	36,4% sur 2 ans (29,2% VPH HR 23,9% VPH BR)

Tableau 4 Prévalence des lésions cytologiques cervicales

Auteur	An	Pays	Nombre	Population	ASCUS	LSIL	HSIL	Total
Richardson, 2000	1992-1993	Canada, Montréal	375	Étudiantes universitaires	7,2%	3,4%	0,8%	11,5%
Sellors, 2000a	1998-1999	Canada, Ontario	941	Population générale, 15-49 ans	4,04%	2,33%	0,32	6,7%
Ratnam, 2000	1996-1998	Canada, Terre Neuve	2098	Population générale, 18-69 ans				9,2%
Suris, 1999	ND	Canada, Colombie Britannique	ND	ND	69,6% ¹	24,7% ¹	5,7% ¹	6,9%
Benedet, 1992	1988	Canada, Colombie Britannique	490 985	Générale, >15 ans	52,2% ¹	18,5% ¹	4,3 ¹ (0,2% CI ²)	9,2%
Fonn, 2002	ND	Afrique de Sud	20 603	Générale, >20 ans		2,42%	1,8% (0,47% CI ²)	
Dalstein, 2001	ND	France	2979	Générale, dépistage primaire et secondaire	2,2%	7,1%	5,3% (0,2% CI ²)	15,9%
Koumans, 2002	ND	ÉU	313	Adolescentes noires, sexuellement actives	20%	15%	1%	

¹ dyscaryose légère, modérée, respectivement sévère, pourcentages rapportés au total d'anomalies cytologiques

² cancer invasif

Tableau 5 Prévalence de l'infection au VPH chez les personnes infectées par le VIH

Auteur	An	Pays	Test utilisé	Nombre	Prévalence LSIL	Prévalence HSIL	Prévalence SIL	Prévalence VPH HR	Prévalence totale du VPH	Prévalence VPH VIH nég.
Petry, 1999	1990-1998	Allemagne	HC I	138		12,3%	26,8%	28,99%		
Hankins, 1999	1993-	Canada	PCR MY09/11	375			9,9%	49,1%	67,2%	
Rezza, 1997	1994-1995	Italie	PCR MY09/11	236		11,2%	35,6%		40%	32%
Palefsky, 2001b	1995-1997	ÉU	PCR MY09/11						53%	24%
Ellerbrock, 2000	1991-1996	ÉU	PCR L1 et E6	653	18,2%		20%		54%	32%
Spinillo, 2001	1998-1999	Italie	PCR MY09/11	124					63,7%	
Lillo, 2001	1995-1997	Italie	PCR MY09/11	163	20,2%	6,2%			65%	
Chritchlow, 1998	1989-1997	ÉU	PCR MY09/11	609					91,6% ¹	
Palefsky, 1998	1991-1994	ÉU	PCR HC	608 hommes					93% ¹ 87% ¹	

¹ VPH anal

Tableau 6 Facteurs de risque de l'infection au VPH

	Munk, 1997, DK	Wen, 1999 Australie	Ross, 1996 ÉU	Muñoz, '96 Multinat.	Morrison, 1998 États-Unis	Kjaer, 1990 Danemark, Groenland			Richardson, 2000 Canada, Montreal			Moscicki, 2001 ÉU	Rousseau, 2000, Brésil		
Population à l'étude	11 088 F 20-29 ans	12 496, général	429 F cas, 418 F témoin	895 F, âge moyen	608 étudiantes		DK : 661 F, âge 20-39 GL : 586 F, âge 20-39			489 F, étudiantes			644 F, 13-20 ans	1425 F, 18-60 ans	
Diagnostic et test utilisé	Condyl. Examen	Condyl. Examen	Condyl. Examen	VPH+ PCR GP	VPH+ PCR MY		VPH+ Hybridation			VPH+ PCR MY			VPH+ PCR GP	VPH+ PCR MY	
					HR	BR	6/11	16/18	VPH	HR	BR	Tous		HR	BR
Âge	Non	Oui (inv ⁸)	Oui (inv)	Non	Non	Non				Non	Non	Non	Non	Oui inv	Non
Race					Oui (noire)	Oui (noire)								Non	Oui
Facteurs sociodémographiques															
1. éducation				Non										Non	Oui
2. occupation/revenu		Oui femmes		Oui (inv)										Non	Non
3. statut marital		Oui femmes													
Comportement sexuel					Oui	Oui									
1. âge au premier acte sexuel	Non			Oui			Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non ²	Oui	Non
2. n° d'années depuis premier acte	Oui			Oui			Oui inv	Oui inv	Oui inv	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
3. n° total de partenaires sexuels	Oui	Oui hommes		Non						Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui
4. n° de partenaires sexuels récents			Oui (inv)							Oui	Non	Oui			
5. fréquence des actes sexuels															
6. n° de part. de longue durée															
Antécédents MTS															
1. Chlamydia			Oui (inv)							Non	Non	Non			
2. herpès génital															
3. autres MTS	Oui	Oui (inv)		Oui									Non		
4. partenaire avec condylomes	Non	Oui (inv)		Non			Oui	Non	Oui				Oui vg ³		
Antécédents obstétricaux															
Test Pap															
1. participer au dépistage CC	Non			Oui	Non	Non	Oui	Non	Non					Non	Non
2. test Pap anormal	Oui													Oui nég	Oui nég ²
Méthodes contraceptives		Oui (nég)		Oui (nég)											
1. condom			Oui		Non	Non	Non	Non	Non	Oui nég	Oui	Non	Non	Oui	Oui
2. contraceptifs oraux	Non			Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	non	Non	Oui nég		
Tabagisme	Oui														
		Oui hommes													

⁸ Association inverse² significatif à la limite³ verrues génitales

Tableau 6 Facteurs de risque de l'infection au VPH (suite)

	Peyton, 2001 ÉU			Kataja, 1993 Finlande	Kotloff, 1998 ÉU	Franco, 1995 Brésil			Rohan, 1991 Canada		Sellers, 2000 Canada	Ho, 1998 ÉU	Elfgren, 2000	Kjaer, 2001 Danemark
Population à l'étude	3863 F 18-40 ans			691 F lés cyt 706 F cyt norm	414 F, 18-40 Étudiantes	718 F âge moyen			105 F étudiantes		909 F 14-49 ans	608 F étudiantes	44 VPH+ 46 VPH-	8654 F 20-29 ans
Diagnostic et test utilisé	HPV+ PCR MY			Cytologie anormale	VPH+ PCR MY	VPH+ PCR MY			VPH+ PCR		VPH HR+ PCR L1	VPH+ inc. PCR	VPH+ PCR MY	VPH+ PCR GP
	HR	BR	Tous				HR	BR	Tous	VPH 16		Tous		
Âge	Oui nég	Oui nég	Oui nég	Oui nég	Non						Oui nég	Oui nég		Non
Race	Oui (hisp)	Non	Non		Non							Oui		
Facteurs sociodémographiques														
1. éducation	Non	Non	Non											
2. occupation/revenu	Oui	Oui ¹	Oui ¹											
3. statut marital	Oui	Oui	Oui								Oui			
Comportement sexuel														
1. âge au premier acte sexuel				Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui ⁴ Non	Oui ⁴ Non	Oui	Oui ⁵	Oui	Non
2. n° d'années depuis premier acte														
3. n° total de partenaires sexuels	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui		Oui	Oui
4. n° de partenaires sexuels récents	Oui	Oui	Oui	Oui	Non				Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
5. fréquence des actes sexuels														
6. n° de part. de longue durée														
Antécédents MTS				Oui	Non									
1. Chlamydia	Oui ³	Non	Non											
2. herpès génital	Non	Non	Non											
3. autres MTS				Oui vg ²		Oui ³	Non	Non						
4. partenaire avec condylomes	Non	Oui	Oui	Oui										
Antécédents obstétricaux	Non	Oui nég	Non	Oui nég	Non						Oui inv			
Test Pap														
1. participer au dépistage CC				Oui nég										
2. test Pap anormal	Oui	Non		Oui							Oui			
Méthodes contraceptives				Oui nég										
1. condom				Oui	Oui nég ³									
2. contraceptifs oraux	Non	Non	Non	Non	Non				--	Non	Oui		Non	
3. diaphragme	Non	Non	Non											Non
4. DIU				Oui nég										
5. Tabagisme	Non	Non	Non	Oui	Non				Oui	Oui	Oui		Non	Non

1 : Association avec le refus de déclarer le revenu 2 : verrues génitales 3 : Significatif à la limite 4 : activité sexuelle pendant les menstruations 5 : comportement sexuel du partenaire

Tableau 7 Prévalence du VPH selon les lésions cytologiques cervicales

Auteur	An	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence Sans lésions	Prévalence ASCUS	Prévalence LSIL	Prévalence HSIL
Herrero, 2000	ND	Costa Rica	PCR MY09/11	2974	Générale, 18-94 ans	11%	20%	73%	89% (88% CI)
Nobbenhuis, 1999	1990-1992	Pays-Bas	PCR GP5+/6+	353	Femmes avec un test Pap anormal		66%		
Cox, 1995	1991-1992	ÉU	HC	217	Femmes avec ASCUS		41,9% 37,3% ¹		
Cruishank, 1999	ND	Grande Bretagne	PCR type-spécifique	304	Femmes avec dyscariose légère			51% VPH16 18% VPH18	
Nouvo, 1998	ND	ÉU	PCR MY09/11	82	Tests Pap archivés	5%	40%		78%
ALTS, 2000	1997	ÉU	HC II		Femmes avec ASCUS/LSIL			82,9%	
Solomon, 2001	1996-1998	ÉU	HC II	3488	Femmes avec ASCUS		50,6%		
Coker, 2001	1995-1998	ÉU	HC I	376 427	Clientes PF, SIL et témoins	18,3%		44,9%	65%
Koumans, 2002	ND	ÉU	PCR	313	Adolescentes noires sexuellement actives	54,4%	66,7%	91%	
Vassilakos, 2002	2000-2002	Suisse	HC II	8676	Générale, faible risque	7,6% ¹	35,9% ¹	83,9% ¹	95,5% ¹

¹ Types de VPH à haut risque

Tableau 8 Prévalence du VPH selon les lésions histologiques cervicales

Auteur	An	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence normal	Prévalence CIN 1	Prévalence CIN 2	Prévalence CIN 3	Prévalence Cancer
Matsuura, 1998	1989-	ÉU	ViraPap	148	LCIN		29%		33%	46%
Cox, 1995	1991-1992	ÉU	HC	217	ASCUS	25,8% HR 8,4% LR	68,6% HR 22,9% LR		93,3% HR 13,3% LR	
Feoli-Fonseca, 2001	ND	Canada	PCR GP5+/6+ MY09/11	554	CIN/CCI		74%		88%	95% 100%
Ferenczy, 1996	ND	Canada,	HC II	364	Colpo	23%	60%		77%	50%
Schiffman, 2001	1993-	Costa Rica	PCR MY09/11	9130	générale	22%	80%			94%
Shlay, 2000	1997-1999	ÉU	HC II	195	ASCUS	21,6%	36,4%		93,3%	
Fait, 2000	1996-1997	Israel	HC	503	ASCUS LSIL	8,4% LR 0% HR 12,9% LR 3,2% HR	88,0% LR 6,7% HR 87,8% LR 6,1% HR		12,5% LR 85,7% HR 7,4% LR 88,2% HR	
Munoz, 2000	1985-1997	Multinat	PCR	2288 2513	CCI témoins		13,7%			91%
Bosch, 2000		Multinat					15,4%			88,9%
Munoz, 2001	ND	Multinat	ND	2430 2500	CCI témoins		13,9%			90,4%
Riou, 1990	1984-1988	France	PCR	106	Spécimens de CCI					81%
Burger, 1996	1988-1993	Pays Bas	PCR GP	265	Anomalies cytol.		47%		69%	86%
Nobbenhuis, 1999	1990-1992	Pays Bas	PCR GP5+/6+	353	Anomalies cytol.				97,1%	

Tableau 9 Études sur la performance des tests pour le dépistage primaire du cancer du col

Auteur	An	N°	Test utilisé	Cible	Sensibilité pour HSIL			Spécificité pour HSIL			VPP		VPN			Référence colpo			
					Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto
Études transversales																			
Dalstein, 2001, Fr	ND	2979	HC II	HG SIL	79,4% ¹ 72,2% ²	92,3%		96,2%	78,9%										
Arbyn, 2001, B	2000	3000	HC II Cyt liq	CIN 2+	47,4% ³	94,7%		99,9% ³	97,1%										
Shiffman, 2000, CR	1993 1995	8554	HCT HC II	HG SIL	77,7% ¹	74,8% 88,4%		94,2% ¹	93,4% 89,0%							6,9%	7,7% 12,3%		
Schneider, 2000, AI	1996 1998	4761	PCR GP	CIN 2+	26,3% ¹ 18,4% ²	94,7%		93,4% 99,0% ²			29,1% 50% ²		97,5%	99,6%					
Cuzick, 1999b, GB	ND	2988	PCR HC II HC	CIN 2+	83% ¹ 79% ² 62% ³	79,4% ⁴ 73,8% ⁵ 100% ⁴ 95,2% ⁵ 87,5% ⁴				22% ¹ 47% ² 63% ³	17,4% 17% ⁴								
Wright, 2000, AfrS	1998 1999	1415	HC II	CIN 2-3	67,9% 66,1%*	83,9%		87,7% ¹	84,5% 82,9%									39%	
Ferenczy, 1996	ND	364	HC II TPrep	HG SIL+	87,5% ⁵ 78,0% ⁶	75,3% ⁵ 66,3% ⁶	95,1% 87,7%	57,0% ⁵ 73,6% ⁶	63,7% 77,5%	47,2% 64,6%	36% ⁵ 75% ⁶	37% ⁵ 75% ⁶	34% 72%	94% ⁵ 76% ⁶	90% ⁵ 69% ⁶	97% 83%			
Études prospectives																			
Clavel, 2001, Fr	1997 2001	7932	HC II	HG SIL	87,8% ^{1°} 68,1% ¹	100%	100% [°] 100%	93,1% [°] 95,3%	87% 24,5%	38,1% 23,5%	15,7% 14,2%		99,8% 99,3%	100%					
Ratnam, 2000, Can	1996 1998	2098	HC I HC II	CIN 2+	40,2% ¹ 26,8% ² 14,2% ³	68,1%	76,3% 76,3% 72,0%	91,6% 96,2% 99,1%	90,6% 85,9% 89,3% 90,3%	10,7% 15,4% 15,0% 28,1%	15,4% 98,4% 98,1% 97,9%		99,1%		9,2%		12%		
Petry**, 1999, AI	1990 1998	138	HC I	CIN 2+	94,0% ¹ 64,7% ²	94%		58,7% ¹ 97,5% ²	70,3%		24,2% 68,8%	40%	98,6% 95,9%	98,8%		57,3% ¹ 29% ²	29%		

¹ Seuil ASCUS ² Seuil SIL ³ Seuil HSIL ⁴ CIN 3+ ⁵ CIN 2+ ⁶ LGSIL+ * Autoprélèvement ** VIH positives ° cytologie en milieu liquide

Tableau 10 Études sur la performance des tests pour le triage des ASCUS

Auteur	An	N°	Test utilisé	Cible	Sensibilité pour HSIL			Spécificité pour HSIL			VPP		VPN			Référence colpo				
					Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto VPH	Cyto	VPH	Cyto VPH	
Études transversales																				
Morin, 2001, Ca, Qc	ND	3600	HC II PCR HC I	CIN 2-3	73,7% ¹ 42,0% ²	89,5% 89,5% 68,4%	94,7% 94,7% 89,5%	62,9% ¹ 93,5% ²	74,1% 59,0% 85,9%	73,2% 57,6% 83,5%	10% ¹ 26,7% ²	16% 11% 21%	16,5% 11,5% 23,3%	97,7% ¹ 96,7% ²	99% 99% 98%	99,6% 99,5% 99,3%	39% 8,4% 17%	29% 44% 17%	30% ² 45% ² 20% ²	
Rebello, 2001, ÉU	ND	333	HC II 1pg/ml 4pg/ml	CIN 2-3		93% 85%			55% 62%			52% 54%			94% 89%			52% 54%		
Shlay, 2000, ÉU	19971 999	195	HC II	CIN 2-3		93,3%			73,9%			23%			99%			31%		
Kaufman, 1997, ÉU	ND	462	HPV Profile	CIN 2-3	62,7% ¹	67,2%	82,1%	61,5% ¹	65,8%	48,9%	21,6%	25%	21,4%	90,7%	92%	94,1%	42%	39%	56%	
Cox, 1995, ÉU	19911 992	217	HC I	CIN 1-3	60% ¹ 38% ²	86% 88% ²	90% ¹ 88% ²	77% ¹ 96% ²	71% 69% ²	58% ¹ 69% ²	44% ¹ 73% ²	47% 46% ²	39% ¹ 46% ²	87% ¹ 84% ²	94% 95% ¹ 95% ²	95% ¹ 95% ²	31% ¹ 2% ²	42% 2% ²	53%	
Études prospectives																				
Meijer, 2001, HL	ND	278	HC II	CIN 2-3		96,3%			60,2%			21%			99%			45%		
Fait, 2000 ⁴ , Israël	19961 997	503	HC (I ?)	CIN 2-3		85,7%			97%			90%			93%			25%		
Nobben-huis, 1999 HL	1990 1992	353	PCR GP5/6	CIN	70%	97%		61%	65%		36%	46%		87%	99%					
Manos, 1999, ÉU	19951 996	995	HC II ThinPr	HG SIL	76,2%	89,2%	96,9%		64,1%		12,9%	15%		97%	99%					
Wright, 1998, ÉU	ND	265	HC I ⁵ HC I ⁶	CIN 1-3		86% 55%			39% 71%											
Adam, 1998, ÉU	ND	454	PCR HPV Profile	CIN 2-3	62,5% ¹ 70,6% ³	65,2% ⁵ 6,1%		41,5% ¹ 23,5% ³	60,1% ⁶ 7,8%		16,5% ¹ 48% ³	22% ² 3%								

¹ Seuil ASCUS² Seuil SIL³ Seuil HSIL⁴ ASCUS et LSIL⁵ 0,2 pg/ml⁶ 10 pg/ml

Tableau 10 Performance de l'utilisation du test VPH comme triage des ASCUS (suite)

Auteur	An	N°	Test utilisé	Cible	Sensibilité pour HSIL			Spécificité pour HSIL			VPP			VPN			Référence colpo		
					Cyto	VPH	Cyto VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto+ VPH	Cyto	VPH	Cyto VPH	Cyto	VPH	Cyto VPH
Études randomisées																			
Lytwyn, 2000, Can	19951 998	159	HC II	CIN 2- 3	55,6% ¹ 11,1% ³	87,5%		55,6% ¹ 95,2% ³	50,6%		15,2% ¹ 25,0% ³	15%		89,7% ¹ 88,2% ³	98%				
ALTS, 2000, ÉU	19961 998	3488	HC II	CIN 3+	85,3% ¹	96,3%					8,5% ¹	10%		97,9% ¹	99%		59% ¹ 2	56%	
					64,0% ²				14,3% ²		97,1% ²		6% ²						
				CIN 2+	44,1% ³				37,5% ³		96,5% ³		7% ³						
					85,9% ¹	95,9%			16,7% ¹	20%	95,8% ¹	99%							
					59,2% ²				25,9% ²		93,6% ²								
					34,8% ³					58,1% ³			92,0% ³						
Cruishank, 1999, GB	ND	304	PCR (16-18)	CIN 2- 3	77%	41%	94%	63%	88%	26%		79%	71%		57%	71%			

¹ Seuil ASCUS⁴ ASCUS et LSIL² Seuil SIL⁵ 0,2 pg/ml³ Seuil HSIL⁶ 10 pg/ml

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRES ENVOYÉS AUX EXPERTS

Premier questionnaire

Résultats du premier tour et deuxième questionnaire

PREMIER QUESTIONNAIRE

Question n° 1 Quelle serait l'approche la plus pertinente pour la surveillance de l'infection au VPH?

Nos recommandations :

- À l'heure actuelle l'approche la plus réaliste pour la surveillance de l'infection au VPH est la réalisation d'études de prévalence et la mise sur pied de projets sentinelle (population cible et périodicité à déterminer).
- L'inclusion de l'infection au VPH dans le groupe des maladies à déclaration obligatoire n'est pas pertinente.

Votre opinion :

Question n° 2 Serait-il utile d'entreprendre des études épidémiologiques sur l'infection au VPH ou sur les lésions qu'elle cause? Si oui, lesquelles?

Nos recommandations :

- Une étude de prévalence dans la population générale serait relativement peu utile du point de vue de la santé publique.
- Par contre, des études de prévalence seraient utiles chez certains groupes ciblés comme les femmes de 20 à 35 ans (pour la surveillance de la prévalence et pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention), les femmes de 35 à 45 ans (pour planifier l'implantation des programmes de dépistage), les personnes vivant avec le VIH, les HARSAH, etc.
- Une étude sur la prévalence des SIL serait d'utilité moyenne.
- Une étude sur l'évolution de l'incidence de l'adénocarcinome serait d'utilité élevée/moyenne.

Votre opinion :

Question n° 3 Quelle serait l'utilité de mettre en place un système de surveillance des carcinomes in situ? Si oui, quelle serait la meilleure stratégie?

Nos recommandations

- La surveillance systématique et structurée des carcinomes in situ serait extrêmement utile (faisabilité à démontrer)

Votre opinion :

Question n° 4 Dans quelle mesure, des études devraient être développées sur l'histoire naturelle de l'infection au VPH?

Nos recommandations :

Il y aurait avantage à ce que les aspects suivants soient mieux documentés :

- Association entre les condylomes et les lésions précancéreuses de l'appareil génital.
- Cofacteurs incriminés dans la persistance de l'infection et le développement du cancer du col.
- Évolution de l'infection anale au VPH.
- Effet des nouvelles thérapies antirétrovirales sur l'incidence des lésions épithéliales du col chez les femmes infectées par le VIH.

Votre opinion :

Question n° 5 Parmi les tests de détection du VPH, lequel est le plus pertinent pour l'utilisation clinique et quelles seraient les principales indications?

Nos recommandations :

- Le test HC II est actuellement la meilleure option.

Votre opinion :

Question n° 6 Est-ce qu'il existe actuellement des options thérapeutiques qui auraient une efficacité à réduire l'impact de l'infection au VPH sur la santé publique?

Nos recommandations :

- À l'heure actuelle les informations sur l'impact des traitements de l'infection au VPH sur la transmission sont insuffisantes. Une étude sur l'efficacité du traitement de diminuer la transmission serait utile.
- Une analyse plus complète du rapport coût/efficacité de l'utilisation de l'imiquimod pour le traitement des verrues génitales serait utile.
- Une étude sur l'impact de l'évaluation et du traitement du partenaire sur les récurrences de l'infection au VPH serait particulièrement utile.

Votre opinion :

Question n° 7 Quel est le rôle du counseling et quelles seraient les types d'outils qui pourraient aider au counseling des patients avec une infection au VPH?

Nos recommandations :

- **Le counseling des patients avec une infection au VPH devrait être un élément essentiel de l'acte médical.**
- La consultation devrait inclure la distribution des matériels informatifs écrits.

Votre opinion :

Question n° 8 Quelles seraient les besoins de formation des professionnels de la santé?

Nos recommandations :

- **Une formation supplémentaire des professionnels, sur le counseling et sur les aspects psychologiques de l'infection au VPH, serait utile.**

Votre opinion :

Question n° 9 **Quelle serait la pertinence de la réalisation d'une activité de sensibilisation / information sur l'infection au VPH? Quels seraient les groupes à cibler?**

Nos recommandations :

- L'éducation des patients et de la population est un élément-clé dans la prévention de l'infection au VPH.

Votre opinion :

Question n° 10 **L'utilisation du condom pour la prévention de l'infection au VPH est-elle à promouvoir? Si oui, y a-t-il des groupes qui bénéficieraient plus que les autres?**

Nos recommandations :

- L'utilisation du condom est à promouvoir, même s'il est seulement partiellement efficace. Son utilité semble plus évidente pour la prévention des infections du col de l'utérus.

Votre opinion :

Question n° 11 **La création d'un registre de cytologie serait-elle utile? Si oui, en quelle mesure est-elle faisable?**

Nos recommandations :

- La création d'un registre de cytologie et d'un programme organisé de dépistage serait d'utilité majeure.

Votre opinion :

Question n° 12 Est-il pertinent et rentable d'introduire la cytologie en milieu liquide comme test cytologique de routine?

Nos recommandations :

- L'introduction de la cytologie en milieu liquide augmenterait la performance du dépistage.
- Il n'y a pas de données suffisantes sur le rapport coût/efficacité de la cytologie en milieu liquide.

Votre opinion :

Question n° 13 Quelles seraient les stratégies optimales de réduction de l'incidence du cancer du col?

Nos recommandations :

- La réduction supplémentaire de l'incidence du cancer du col nécessite le recrutement de femmes qui ne participent pas au dépistage et l'utilisation d'un test plus sensible que le test Pap traditionnel.

Votre opinion :

Question n° 14 Serait-il nécessaire d'intégrer la détection du VPH dans le dépistage systématique du cancer du col? Si oui, quelle serait la stratégie optimale?

Nos recommandations :

- La détection du VPH pour le triage des ASCUS serait une stratégie utile au Québec, à cause de la prévalence élevée de résultats ASCUS.
- La stratégie idéale serait l'implantation d'un projet pilote de détection du VPH pour le triage des ASCUS.
- Il est prudent d'attendre les résultats des études en cours avant d'implanter un programme de dépistage du cancer du col basé sur la détection systématique de l'infection cervicale au VPH.

Votre opinion :

Question n° 15 Quelle serait l'utilité d'une étude sur l'impact de l'introduction de la détection du VPH sur la participation au dépistage du cancer du col?

Nos recommandations :

- Une étude sur l'impact de l'introduction de la détection du VPH sur la participation au dépistage du cancer du col serait important.

Votre opinion :

Question n° 16 Serait-il utile d'entreprendre une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage et du traitement du cancer du col?

Nos recommandations :

- Une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage du cancer du col et de son traitement apporterait un bénéfice modéré au programme provincial de dépistage.

Votre opinion :

Question n° 17 Dans l'éventualité de modification des procédures de dépistage du cancer du col, comment favoriser l'application de nouvelles directives : introduction du nouveau test (de détection d'une ITS) et la modification des intervalles de dépistage?

Votre opinion :

Question n° 18 Autres suggestions ou recommandations.

RÉSULTATS DU PREMIER TOUR ET DEUXIÈME QUESTIONNAIRE

RÉSULTATS DU PREMIER TOUR DE CONSULTATION

Épidémiologie

Sommaire du résultat de la consultation

La première partie de nos questions portait sur l'épidémiologie de l'infection au VPH et des lésions associées : la surveillance, les études de prévalence, les populations cibles.

Les experts sont unanimes quant à la non pertinence de l'inclusion de l'infection au VPH dans les Maladies à Déclaration Obligatoire (MADO). Pour plusieurs experts, la mise sur pied de projets sentinelles est considérée comme la meilleure option pour la surveillance de l'infection au VPH. Considérant les données disponibles à partir des études déjà réalisées, les experts estiment que les études de prévalence de l'infection au VPH dans la population générale sont inutiles ou très peu utiles. En ce qui concerne le besoin d'études sur la prévalence de l'infection au VPH dans certains groupes de population, les opinions sont partagées tant sur l'utilité de telles études, que sur les groupes à cibler. Pour ce qui est des besoins identifiés en terme de surveillance des lésions épithéliales causées par le VPH, les experts accordent généralement une priorité à la surveillance des lésions de haut degré. La surveillance systématique et structurée des carcinomes in situ est aussi généralement considérée comme une option pertinente mais le cadre d'une telle surveillance devra être précisé (programme de santé publique ou activité de recherche) de même que les modalités d'une telle surveillance (groupe cible, technologie à utiliser, méthode de collecte et d'analyse des données).

Quant à l'incidence de l'adénocarcinome du col, la grande majorité des experts est d'accord sur le manque d'information et sur l'utilité d'une étude sur l'évolution de l'incidence de l'adénocarcinome du col.

Question de précision #1

Devant la divergence des opinions exprimées quant à l'utilité des études de prévalence et plus spécifiquement quant aux populations à cibler, nous aimerions connaître l'opinion de l'ensemble des experts consultés face à certaines suggestions qui ont été exprimées.

Nous demandons donc votre opinion sur l'utilité des études de prévalence ciblées pour les groupes suivants :

- | | 1 (non utile)
à 4 (très utile) |
|--|-----------------------------------|
| a. les femmes de moins de 35 ans (pour la surveillance de la prévalence et pour évaluer l'efficacité des mesures de prévention); | ☐ |
| b. les femmes de 35 à 50 ans (pour planifier l'implantation des programmes de dépistage); | ☐ |
| c. les hommes en général; | ☐ |
| d. les HARSAH; | ☐ |
| e. les personnes vivant avec le VIH. | ☐ |

Vos commentaires sur le sommaire de la consultation ou sur la question de précision :

Histoire naturelle

Sommaire du résultat de la consultation

Dans une deuxième section, les questions portaient sur l'histoire naturelle de l'infection au VPH : évolution de l'infection au VPH, co-facteurs de survenue de cancer du col, infection anale au VPH, influence de la co-infection VPH et VIH, etc.

La grande majorité des experts considèrent qu'il serait utile de mieux documenter les cofacteurs incriminés dans la persistance de l'infection au VPH et le développement du cancer du col, l'évolution de l'infection anale au VPH et l'effet des nouvelles thérapies antirétrovirales sur l'incidence et l'évolution des infections au VPH chez les personnes infectées par le VIH. Par contre, l'association entre les condylomes et les lésions précancéreuses de l'appareil génital n'est pas considérée comme un sujet de recherche prioritaire. Une nouvelle étude (en cours de publication) sur l'utilité de la colposcopie chez les femmes avec des condylomes acuminés investigate l'association entre les condylomes et les lésions précancéreuses.

Question de précisions # 2

D'autres pistes de recherche à propos de l'histoire naturelle de l'infection au VPH ont été suggérées par certains experts. Nous aimerions connaître l'opinion de l'ensemble des participants sur l'utilité de ces pistes de recherche.

- | | 1 (non utile)
à 4 (très utile) |
|--|---|
| a. évolution naturelle des infections chez les femmes infectées en adolescence (cohorte commencée à Ste Justine) | ☐ |
| b. disponibilité et application des lignes directrices du suivi des femmes infectées par le VIH | ☐ |
| c. nécessité du traitement des partenaires des patients avec des lésions cervicales/anales | ☐ |
| d. évolution clinique des adénocarcinomes in situ | ☐ |

Vos commentaires sur le sommaire de la consultation ou sur la question de précision.

Suivi des personnes infectées par le VPH**Résumé du résultat de la consultation**Diagnostic de l'infection au VPH

La majorité des experts sont d'accord à l'effet que le test HC II est actuellement la meilleure option pour la détection du VPH au niveau du col, toutefois le prix élevé du test a souvent été mentionné comme aspect négatif. D'autres experts recommandent d'attendre la disponibilité de nouveaux tests ou d'utiliser le PCR, de prix similaire, plus compliqué mais aussi plus performant. Une mention intéressante est la possibilité d'un PCR automatisé pour utilisation clinique. De plus, le PCR est suggéré comme le test de choix pour les cas de doute sur le diagnostic et pour les donneurs de sperme.

Traitement des lésions causées par le VPH

En ce qui concerne le traitement des lésions causées par le VPH, la presque totalité des experts s'entendent sur l'insuffisance des informations sur l'impact du traitement sur la transmission de l'infection et sur l'utilité d'une étude sur l'efficacité du traitement de diminuer la transmission. Les opinions sont convergentes sur l'insuffisance des données sur le rapport de coût-efficacité de l'imiquimod et sur l'utilité d'études en ce sens. De même façon, les experts sont d'accord qu'une étude sur l'impact de l'évaluation et du traitement du partenaire sur les récurrences de l'infection au VPH serait particulièrement utile. Toutefois la question de la faisabilité de telles études a été soulevée à plusieurs reprises.

Les experts sont généralement d'accord que le counseling des patients avec une infection au VPH devrait être un élément essentiel de l'acte médical. Les outils proposés pour aider le counseling sont la distribution des matériels informatifs écrits, le développement des groupes de soutien, des lignes téléphoniques de soutien et des sites web.

Vos commentaires sur le sommaire de la consultation.

Prévention

Résumé du résultat de la consultation

Un moyen important de prévention de l'infection au VPH et du cancer du col est l'éducation des patients et de la population, affirmation qui a l'appui de tous les experts. L'éducation et la sensibilisation seraient particulièrement importantes à intégrer dans un programme structuré de dépistage. Les groupes cibles proposés ont été la population générale, les jeunes et les femmes plus âgées.

Toujours dans le contexte de la prévention primaire, la majorité des experts se prononcent pour la promotion du condom, même si son efficacité semble limitée.

Selon les experts, la formation supplémentaire des professionnels de la santé sur le counseling est nécessaire. Plusieurs experts suggèrent une formation sur le VPH plus étendue que celle actuellement reçue, ainsi que l'introduction d'éléments incitatifs pour les médecins afin d'augmenter leur implication dans les interventions préconisées (counseling, dépistage).

Vos commentaires sur le sommaire de la consultation.

Dépistage

Résumé du résultat de la consultation

Dans le cadre du dépistage du cancer du col, la création d'un registre de cytologie et d'un programme organisé de dépistage est considérée d'importance majeure et sa création tout à fait faisable. Un tel registre pourrait permettre la surveillance des lésions intraépithéliales.

Malgré des réserves liées aux coûts élevés d'une étude d'évaluation des coûts réels du dépistage du cancer du col, la majorité des experts s'entendent sur son utilité. Les formules suggérées incluent le calcul à partir des données existantes ou une étude mathématique basé sur le modèle Markov.

Cytologie en milieu liquide

Les opinions sur la cytologie en milieu liquide sont contradictoires, certains experts recommandent l'introduction générale du test, au lieu de la cytologie conventionnelle, tandis que d'autres l'utiliseraient seulement pour l'évaluation des femmes avec cytologies anormales, en conjonction avec la HC II pour le dépistage des VPH. Enfin, un groupe d'experts questionne la pertinence de l'introduction de la cytologie liquide, à cause de sa performance similaire à la cytologie conventionnelle, à un coût plus élevé. Une nouvelle étude vient appuyer cette dernière position : Moseley, R.P. et S. Paget. « *Liquid-based cytology : is this the way forward for cervical screening?* », *Cytopathology*, vol. 13, 2002, p. 71-82. La majorité des experts sont d'accord sur l'insuffisance des données sur le rapport coût/efficacité de la cytologie en milieu liquide. Les formules proposées pour évaluer le rapport de coût-efficacité sont l'estimation théorique, des études cliniques ou la réalisation d'un projet pilote.

Détection du VPH

L'utilité de la détection du VPH pour le triage des ASCUS est reconnue par la très grande majorité des experts. Les méthodes proposées incluent principalement l'utilisation d'un même échantillon pour la cytologie et pour le test VPH. Une mention a aussi été faite sur l'utilisation du PCR sur des spécimens de biopsie. La très grande majorité des experts sont d'accord que la stratégie idéale serait l'implantation d'un projet pilote de détection du VPH pour le triage des ASCUS.

La très grande majorité des experts s'entendent qu'il est prudent d'attendre les résultats des études en cours avant d'implanter un programme de dépistage du cancer du col basé sur la détection systématique de l'infection cervicale au VPH.

Les opinions sont partagées sur l'utilité d'une étude sur l'impact de l'introduction de la détection du VPH sur la participation au dépistage du cancer du col. Les experts qui sont contre une telle étude considèrent qu'elle devrait être faite au besoin seulement suite à l'implantation des nouvelles technologies et surtout qu'un programme d'information / éducation bien conçu serait plus utile. Dans ces conditions nous avons décidé de rejeter la recommandation de la réalisation de ce type d'étude dans le contexte actuel.

Stratégies proposées pour favoriser l'application de nouvelles lignes directrices de dépistage

Les recommandations des experts pour favoriser l'introduction des éventuels changements dans les procédures de dépistage portent sur :

1. Mise en place d'un programme structuré de dépistage du cancer du col, incluant un registre central, monitoring et évaluation du programme
2. Établissement des paramètres du programme en termes de :
 - intervalles de dépistage et méthodes à utiliser, en fonction des résultats des études
 - établissement de consensus clair, éventuellement mise sur pied d'un comité permanent d'experts
 - accessibilité au programme
3. Éducation des professionnels
4. Éducation de la population.

Question de précisions #3

Les experts n'ont pas été en mesure de nous affirmer que la cytologie en milieu liquide augmente la performance du dépistage du cancer du col. Toutefois nous soumettons à votre opinion, une suggestion à l'effet de recommander cette technique comme triage des cytologies conventionnelles (ASCUS) :

Selon vous, dans quelle mesure serait-il utile d'introduire la cytologie en milieu liquide pour le triage des ASCUS?

**1 (non utile)
à 4 (très utile)**

☐

Question de précisions #4

Les experts ont suggéré d'autres interventions pour une réduction supplémentaire de l'incidence du cancer du col. Veuillez préciser dans quelle mesure, selon vous, les interventions suivantes seraient efficaces à réduire davantage l'incidence du cancer du col.

- 1 (non utile)
à 4 (très utile)**
- a) intensifier la prévention primaire auprès des jeunes femmes ☐
- b) contrôle de la qualité de la cytologie conventionnelle et du suivi des femmes avec des anomalies cytologiques (pertes de vue, accessibilité de la colposcopie) ☐

Commentaires sur le sommaire de la consultation sur le dépistage.

Autres suggestions

D'autres suggestions ont porté sur :

1. l'utilité des études sur le cancer anal
2. éducation des groupes à risque (VIH+, HARSAH, etc)
3. le lien entre les cancers aérodigestifs et le VPH

Commentaires sur le sommaire de la consultation.

BIBLIOGRAPHIE

ABDULKARIM, B., et J. BOURHIS. « Antiviral approaches for cancers related to Epstein-Barr virus and human papillomavirus », *The Lancet Oncology*, vol. 2, n° 10, octobre 2001, p. 622-630.

ACLADIOUS, N. N., et autres. « Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) », *International Journal of Cancer*, vol. 98, n° 3, mars 2002, p. 435-439.

ADAM, E., et autres. « Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 178, n° 6, juin 1998, p. 1235-1244.

AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH. « Evaluation of cervical cytology », *Evidence Report/Technology Assessment*, n° 5, janvier 1999, disponible sur : <http://www.ahrq.gov/clinic/cervsumm.htm>

ALAM, M. et M. STILLER. « Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata », *Archives of Dermatology*, vol. 137, n° 3, mars 2001, p. 337-341.

ALEXANDER, L. L. « Medical, social, and ethical issues and challenges of HPV infections : what can we do? », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 007.

AMERICAN SOCIAL HEALTH ASSOCIATION AND THE KAISER FAMILY FOUNDATION. *Sexually transmitted diseases in America : How many and at what cost?* Décembre 1998, disponible sur : http://www.kff.org/content/archive/1445/std_rep.pdf

APGAR, B. S. et G. BROTZMAN. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *American Family Physician*, vol. 59, n° 10, mai 1999, p. 2794-2801.

ARBYN, M. « Primary versus triage based HPV detection in combination with thin layer cytology : A randomised trial », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-59.

BAER, H., S. ALLEN, et L. BRAUN. « Knowledge of human papillomavirus infection among young adult men and women: implications for health education and research », *Journal of Community Health*, vol. 25, n° 1, février 2000, p. 67-78.

BALDWIN, S., et autres. « Human papillomavirus infection among men attending an STD clinic », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002.

BARASSO, R., et autres. « High prevalence of co-infection with potentially oncogenic HPT types in clinically typical genital warts », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 128.

BAYO, S., et autres. « Risk factors of invasive cervical cancer in Mali », *International Journal of Epidemiology*, vol. 31, n° 1, février 2002, p. 202-209.

BELINSON, J. L., et autres. « Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 98, n° 3, septembre 2001, p. 441-444.

BENEDET, J. L., G. H. ANDERSON, et J. P. MATISIC. « A comprehensive program for cervical cancer detection and management », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 166, n° 4, avril 1992, p. 1254-1259.

BETTINGER, D., et autres. « HPV load in cervical smears : its relevance in the follow-up of women at risk for precancerous lesions », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 193.

BEUTNER, K. R. et autres. « External genital warts : Report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA expert panel on external genital warts », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 27, n° 4, octobre 1998, p. 796-806.

BEUTNER, K. R., et autres. « Patient-applied podofilox for treatment of genital warts », *The Lancet*, vol. 333, n° 8642, avril 1989, p. 831-834.

BJØRGE, T., et autres. Prospective seroepidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers », *British Medical Journal*, vol. 315, n° 7109, septembre 1997, p. 646-649.

BOEHNER, C. W., et autres. « College students' attitudes about HSV/HPV vaccines », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé P194.

BOLICK, D. R. et D. J. HELLMAN. « Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system », *Acta Cytologica*, vol. 42, n° 1, janvier-février 1998, p. 209-213.

BOSCH, F. X. et autres. « HPV and cervical adenocarcinoma : An IARC based multicentric case-control study », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 064.

BOSCH, X. F., et autres. « Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : A worldwide perspective », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, n° 11, juin 1995, p. 796-802.

BRISSON, J., et autres. « Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 173, avril 1996, p. 794-799.

BROWN, D. R. et autres. « Detection of multiple HPV types in condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, n° 10, octobre 1999, p. 3316-3322

BURGER, M. P., et autres. « Epidemiological evidence of cervical intraepithelial neoplasia without the presence of human papillomavirus », *British Journal of Cancer*, vol. 73, n° 6, mars 1996, p. 831-836.

CAMPION, M. J., et autres. « Psychosexual trauma of an abnormal cervical smear », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 95, n° 2, février 1988, p. 175-181.

CAROZZI, F., et autres. « Prediction of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in cytologically normal women by human papillomavirus testing », *British Journal of Cancer*, vol. 83, n° 11, décembre 2000, p. 1462-1467.

CASON, J., P. RICE, et J. M. Best. « Transmission of cervical cancer-associated human papillomaviruses from mother to child », *Intervirolgy*, vol. 41, n° 4-5, 1998, p. 213-218.

CASTELLSAGUÉ, X., et autres. « Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners », *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 15, avril 2002, p. 1105-1112.

CASTELLSAGUÉ, X., et autres. « Perinatal transmission and persistence of genital HPV genotypes : A prospective study », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 155.

CASTLE, P. E., et autres. « Sexual behavior, human papillomavirus type 16 (HPV 16) infection, and HPV 16 seropositivity », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 29, n° 3, mars 2002, p. 182-187.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. « Incidence of Papp test abnormalities within 3 years of a normal Pap test – United States, 1991-1998 », *Mortality and Morbidity Weekly Report*, vol. 49, n° 44, novembre 2000, p. 1001-1004.

CHUA, K. L., et A. HJERPE. « Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma », *Cancer*, vol. 77, n° 1, janvier 1996, p. 121-127.

CLARKE, P., et autres. « The psychosocial impact of human papillomavirus infection : Implications for health care providers », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 7, n° 3, mai-juin 1996, p. 197-200.

CLAVEL, C., et autres. « Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions », *International Journal of Cancer*, vol. 75, n° 4, février 1998, p. 525-528.

CLAVELL, C., et autres. « Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions : A study of 7932 women », *British Journal of Cancer*, vol. 89, n° 12, 2001, p. 1616-1623.

COKER, A. L., et autres. « Hormonal and barrier methods of contraception, oncogenic human papillomaviruses, and cervical squamous intraepithelial lesion development », *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, vol. 10, n° 5, 2001, p. 441-449.

COKER, A., et autres. « Stressful life events and risk of HR-HPV persistence », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-80.

COKER, A. L., et autres. « Barrier methods of contraception and cervical intraepithelial neoplasia », *Contraception*, vol. 45, n° 1, janvier 1992, p. 1-10.

COLLINS, S., et autres. « High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 109, n° 1, janvier 2002, p. 96-98.

CONAGLEN, H. M., et autres. « A prospective study of the psychological impact on patients of first diagnosis of human papillomavirus », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 12, n° 10, octobre 2001, p. 651-658.

CONLEY, L. J., et autres. « HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia : a prospective cohort study », *The Lancet*, vol. 359, n° 9301, janvier 2002, p. 108-113.

COUTLÉE, F., et autres. « Use of PGMV primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, n° 3, mars 2002, p. 902-907.

COUTLÉE, F., D. ROULEAU et E. FRANCO. « Nouvelles applications pour les tests de détection des papillomavirus humains : Pourquoi avoir attendu si longtemps ? », *AMMIQale*, vol. 9, n° 3, octobre 2001, p. 26-30.

COX, J. T. « Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings », *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, n° 17, mai 1999, p. 1645-1647.

COX, J. T. « Natural history of HSIL », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-21.

COX, J. T., et autres. « Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 172, n° 3, mars 1995, p. 946-954.

CRITCHLOW, C. W., et autres. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection, *AIDS*, vol. 12, n° 10, juillet 1998, p. 1177-1184.

CRUICKSHANK, M. E., et autres. « Human papillomavirus type 16 et 18 detection in the management of mild dyscariosis », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 106, n° 9, septembre 1999, p. 969-976.

CRUM, C. P., et R. S. BERKOWITZ. « Human papillomaviruses. Applications, caveats and prevention », *The Journal of reproductive medicine*, vol. 47, n° 7, juillet 2002, p. 519-529.

CUZICK, J. « Human papillomavirus in cervical screening », *World Congress of Gynecology and Obstetrics*, Washington, D.C., 2000.

CUZICK, J. « Baseline results for the HART multicentre HPV screening study of older women », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-4.

CUZICK, J., et autres. « A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme », *Health Technology Assessment*, vol. 3, n° 14, 1999a, p. 1-196.

CUZICK, J., et autres. « HPV testing in primary screening of older women », *British Journal of Cancer*, vol. 81, n° 3, octobre 1999b, p. 554-558.

CUZICK, J., et autres. « A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme : summary and conclusions », *British Journal of Cancer*, vol. 83, n° 5, septembre 2000, p. 561-565.

CUZICK, J., et P. SASIENI. « Estimates of the cost impact of introducing human papillomavirus testing into a cervical screening programme », dans : E. Franco et J. Monsonego (sous la dir. de), *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997, p. 364-371.

DALING, J. R., et autres. « The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection », *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 5, n° 7, juin 1996, p. 541-548.

DALSTEIN, V., et autres. « Performance of HPV testing in the screening of cervical high grade lesions and their follow-up after LEEP : A french experience », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-37.

DE JESUS, L. E., et autres. « Anogenital warts in children : sexual abuse or unintentional contamination? », *Cad Saude Publica*, vol. 17, n° 6, novembre-décembre 2001, p. 1383-1391.

DENNY, L., et autres. Direct visual inspection for cervical cancer screening : an analysis of factors influencing test performance », *Cancer*, vol. 94, n° 6, mars 2002, p. 1699-1707.

DE PANFILIS, G., et autres. « Relapses after treatment of external genital warts are more frequent in HIV-positive patients than in HIV-negative controls », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 29, n° 3, mars 2002, p. 121-125.

DE SANJOSÉ, S., et autres. « HPV prevalence in a cohort of women from the general population in Barcelona, Spain », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 068.

DEPUYDT, C., et autres. « Reduced specificity of the hybrid capture II HPV test probe B in routine HPV testing due to high prevalence of the HPV type 53 », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-66.

DIAZ-ARRASTIA, C. R., et autres. « Clinical efficacy and immune response in high grade lower genital tract intraepithelial lesions treated with topical imiquimod cream 5% », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-183.

DILLNER, J. « Are we ready for HPV testing? », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.

DILLNER, J. « Trends over time in the incidence of cervical neoplasia in comparison to trends over time in human papillomavirus infection », *Journal of Clinical Virology*, vol. 19, n° 1-2, octobre 2000, p. 7-23.

DILLNER, J., et autres. « High risk genital papillomavirus infections are not spread vertically », *Reviews in Medical Virology*, vol. 9, n° 1, 1999, p. 23-29.

DIPAOLLO, J. A., et C. JONES. « The role of herpes simplex 2 in the development of HPV-positive cervical carcinoma », *Papillomavirus Report*, vol. 10, n° 1, 1999, p. 1-7.

Division of STD prevention. *Prevention of genital HPV infection and sequelae: Report of an external consultants' meeting*. Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, décembre 1999.

DOUGLAS, J. M., et K. M. STONE. « Genital HPV infection : public health impact and implications for prevention », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 309.

DROUIN, P., et autres. « Conduite à tenir en cas de test de Papanicolaou anormal » SOGC, Directives Cliniques de Principe, n° 70, janvier 1998, *Journal de la Société d'obstétrique et Gynécologie de Canada*, vol. 20, n° 1, janvier 1998, p. 65-73.

DZUBA, I. G., et autres. « The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the Pap test as alternatives in cervical cancer screening », *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*, vol. 11, n° 3, 2002, p. 265-275.

EAKER, S., H. O. ADAMI, et P. SPARÉN. « Reasons women do not attend screening for cervical cancer : A population-based study in Sweden », *Preventive Medicine*, vol. 32, 2001, p. 482-491.

EDWARDS, L. et autres. « Self-administered topical 5% Imiquimod cream for external anogenital warts », *Archives of Dermatology*, vol. 134, n° 1, janvier 1998, p. 25-30.

ELFGREN, K., et autres. « A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 183, n° 3, septembre 2000, p. 561-567.

ELLERBROCK, T. V., et autres. « Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 8, février 2000, p. 1031-1037.

EUSCHER, E., et autres. « The utility of HPV detection by in situ hybridisation and hybrid capture in Pap smears of ASCUS and within normal limits », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-64.

FAIRLEY, C. K., et autres. « Is HPV always sexually acquired? », *The Medical Journal of Australia*, vol. 159, n° 6, décembre 1993, p. 724-726.

FAIT, G., et autres. « Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal Pap smears before colposcopy referral », *Gynecologic Oncology*, vol. 97, n° 2, novembre 2000, p. 177-180.

FEICHTER, G., et A. MEISELS. « Task force consensus report on HPV-related changes of the lower female genital tract », *Acta Cytologica*, vol. 46, n° 4, juillet-août 2002, p. 630-632.

FEOLI-FONSECA, J. C., et autres. « Human papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-direct sequencing approach », *Journal of Medical Virology*, vol. 63, n° 4, avril 2001, p. 284-292.

FERENCZY, A., et E. FRANCO. « Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia », *The Lancet Oncology*, vol. 3, n° 1, janvier 2002, p. 11-16.

FERENCZY, A., D. CHOUKROUN et J. ARSENAU. « Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix : advantages and potential pitfalls », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, n° 3, mars 1996, p. 332-337.

FERENCZY, A. « Human papillomavirus infections : Current concepts, new developments », *Journal of the Society of Obstetrics and Gynecology of Canada*, vol 19, avril 1997, p. 369-381.

FERENCZY, A., et autres. « Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytology study », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 175, n° 3, 1^e partie, septembre 1996, p. 651-656.

FERENCZY, A. « Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 172, n° 4, 2^e partie, 1995, p. 1331-1339.

FERLAY, J., et autres. GLOBOCAN 2000. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, Version 1.0. IARC CancerBase no. 5. Lyon, IARC Press, 2001, disponible sur : <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>

FERRECIO, C. et autres. « Compared effectiveness and complementarity of cytologie virology and cervicography in cervical cancer screening, Guanacaste, Costa Rica 1994-2000 », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-63.

FERRIS, D. G., et autres. « Women's triage and management preferences for cervical cytologic reports demonstrating atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions », *Archives of Family Medicine*, vol. 6, n° 4, juillet-août 1997, p. 348-353.

FIFE, K. H., et autres. « Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily, or three times a day », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, n° 4, avril 2001, p. 226-231.

FILIBERTI, A., et autres. « Psychological aspects of genital human papillomavirus infection : A preliminary report », *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, vol. 14, n° 2, juin 1993, p. 145-152.

FONN, S., et autres. « Prevalence of pre-cancerous lesions and cervical cancer in South Africa – a multicentre study », *South African Medical Journal*, vol. 92, n° 2, février 2002, p. 148-156.

FORSLUND, O., et autres. « Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged swedish women », *Journal of Medical Virology*, vol. 66, n° 4, avril 2002, p. 535-541.

FORSLUND, O., et autres. « The high risk human papillomaviruses in population-based cervical screening of middle aged swedish women », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 263.

FRANCO, E. L. « Primary screening of cervical cancer with HPV tests », dans M. Schiffman, X. Bosch et D. Solomon (sous la dir. de), *NCI Monograph on HPV*, à paraître.

FRANCO, E. L., E. DUARTE-FRANCO, et A. FERENCZY. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection », *CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL*, vol. 164, n° 7, avril 2001, p. 1017-1025.

FRANCO, E. L., et autres. « HPV versus Pap testing in the screening of cervical cancer precursors in Newfoundland, Canada », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 180.

- FRANCO, E. L., et autres. « Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, n° 5, novembre 1999, p. 1415-1423.
- FRANCO, E. L., et autres. « Epidemiology of cervical human papillomavirus infection », dans : E. Franco et J. Monsonogo (sous la dir. de), *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997, p. 14-22.
- FRANCO, E. L., et autres. « Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity : differences between low and high oncogenic risk types », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 172, n° 3, septembre 1995, p. 756-763.
- FRANCO, E. L., T. E. ROHAN, et L. L. VILLA. « Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, n° 6, mars 1999, p. 506-511.
- FRAZER, I. H., « The role of vaccines in the control of STDs : HPV vaccines », *Genitourinary Medicine*, vol. 72, 1996, p. 398-403.
- FREEMAN-WANG, T., et autres. « Anxiety levels in women attending colposcopy clinics for treatment for cervical intraepithelial neoplasia : A randomised trial of written and video information », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 108, n° 5, mai 2001, p. 482-484.
- FRENCH, L., et J. NASHESKY. « What is the most effective treatment for external genital warts? », *The Journal of Family Practice*, vol. 51, n° 4, avril 2002, p. 313.
- GAMZU, R., et autres. « Clinical and economic implications of adding HPV tests to the routine cytology follow-up and management of patients with histologically defined cervical intraepithelial neoplasia grade 1 », *Gynecologic Oncology*, vol. 86, n° 2, août 2002, p. 129-133.
- GHADERI, M., et autres. « Risk of invasive cervical cancer associated with polymorphic HLA DR/DQ haplotypes », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-68.
- GHADERI, M., et autres. « Tumor necrosis factor and MHC class I chain related gene A (MIC-A) polymorphisms in swedish patients with cervical cancer », *Human Immunology*, vol. 62, n° 10, octobre 2001, p. 1153-1158.
- GHARIZADEH, B., et autres. « Typing of human papillomavirus by pyrosequencing », *Laboratory Investigation*, vol. 81, n° 5, mai 2001, p. 673-679.
- GOLDIE, S. J., et autres. « Cost-effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus », *American Journal of Medicine*, vol. 111, n° 2, août 2001, p. 140-149.
- GOLDIE, S. J., et autres. « The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men », *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, n° 19, mai 1999, p. 1822-1829.

GRAVITT, P. E., et autres. « A preliminary comparison of HPV viral load measurement by semi-quantitative hybrid capture II and HPV 16-specific kinetic PCR in HPV 16-positive women with HSIL and with normal cytology », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 074.

GREER, C. E., et autres. « HPV type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 33, n° 8, août 1995, p. 2058-2063.

GRIFFITHS, M., D. SANDERSON, et L. K. PENNA. « Cervical epithelial abnormalities among women with vulval warts – no more common than among controls », *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 2, n° 1, janvier 1992, p. 49-51.

HANDLEY, J., et autres. « Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children », *Pediatric Dermatology*, vol. 14, n° 5, septembre-octobre 1997, p. 339-343.

HANDSFIELD, H. H. « Clinical presentation and natural course of anogenital warts », *American Journal of Medicine*, vol. 102, n° 5A, mai 1997, p. 16-20.

HANKINS, C., et autres. Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV, *Canadian Medical Association Journal*, vol. 160, n° 2, janvier 1999, p. 185-191.

HARPER, D., et autres. « Randomised clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods : self-sampling versus clinician-directed – biological concordance and women's preferences », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, n°3, mars 2002, p. 365-373.

HARPER, D., Z. PHILIPS, et D. JENKINS. « HPV testing: Psychosocial and cost-effectiveness studies of screening and HPV disease », *Papillomavirus Report*, vol. 12, n° 1, 2001, p. 1-5.

HAVERKOS, H., M. ROHRER, et W. PICKWORTH. « The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial », *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 54, n° 1, février 2000, p. 54-59.

HAWES, S. E., et autres. « Association of HIV-1 and HIV-2 infection with development of high-grade cervical neoplasia among high-risk women in Senegal », *Fifth International AIDS Malignancy Conference*, Bethesda, Maryland, avril 2001, résumé n° 1.

HAWKINS, J. W., P. S. MATTESON, et G. MERSHA. « Abnormal Papanicolaou smears, genital tract infections, and contraception », *Health Care for Women International*, vol. 20, n° 1, janvier-février 1999, p. 17-27.

HEALEY, S. M., et autres. « Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, n° 12, décembre 2001, p. 694-700.

HEMMINKI, K., X. LI et P. VAITTINEN. « Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996 », *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 101, n° 1, février 2002, p. 64-69.

HERRERO, R., et autres. « HPV. International prevalence surveys in general populations », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 056.

HERRERO, R., et autres. « Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 6, mars 2000, p. 464-474.

HILDESHEIM, A., et autres. « HPV co-factors related to the development of cervical cancer : results from a population-based study in Costa Rica », *British Journal of Cancer*, vol. 84, n° 9, mai 2001, p. 1219-1226.

HILDESHEIM, A., et autres. « Human papillomavirus type 16 variants and risk of cervical cancer », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 93, n° 4, février 2001, p. 315-318.

HO, G. Y. F., et autres. « Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women », *New England Journal of Medicine*, vol. 338, n° 7, février 1998, p. 423-428.

HO, G. Y. F., et autres. « Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 87, n° 18, septembre 1995, p. 1365-1371.

HOLMES, J. « Issues in the economic justification of HPV testing », *Economic and Clinical Implications of HPV Testing : Healthcare Policy and Cervical Cancer Screening in the 21st Century*, Genève, Suisse, février 2001.

HOLOWATY, P., et autres. « Natural history of dysplasia of the uterine cervix », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, n° 3, février 1999, p. 252-258.

HÖPFL, R. « Skin test for HPV: potential for clinical application? », *Papillomavirus Report*, vol. 12, n° 2, 2001, p. 31-36.

HOWARD, M., J. SELLORS et A. LYTWYN. « Cervical intraepithelial neoplasia in women presenting with external genital warts », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 166, n° 5, mars 2002, p. 598-599.

HUGHES, S. A., et autres. « Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): Human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, n° 3, mars 2002, p. 396-403.

IM, S. W., et autres. « A new method for the detection and genotyping of human papillomavirus: HPV DNA Chip », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-183.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans : Human papillomaviruses*. Vol. 64, Lyon, France, 1995, disponible sur : <http://193.51.164.11/htdocs/Monographs/Vol64/hpv.htm>.

JIN, X. W., J. CASH et A. W. KENNEDY. « Human papillomavirus typing and the reduction of cervical cancer risk », *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 66, n° 9, octobre 1999, p. 533-539.

JOFFE, G. P., et autres. « Multiple partners and partner choice as risk factors for sexually transmitted disease among female college students », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 19, n° 5, septembre-octobre 1992, p. 272-278.

JOHNSON, J. K. « Dépistage de l'infection par le virus du papillome humain », dans *Guide canadien de médecine clinique préventive*, Ministère des approvisionnements et services, Canada, 1994, p. 870-879.

JOHNSON, J. K. « Periodic health examination, 1995 update : 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 152, 1995, p. 483-493.

JOSEFSSON, A. M., et autres. « Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: A nested case-control study », *The Lancet*, vol. 355, n°, juin 2000, p. 2189-2193.

KATAYA, V., et autres. « Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections : A case-control study », *American Journal of Epidemiology*, vol. 138, n° 9, 1993, p. 735-745.

KAUFMAN, R. H. et autres. « Human Papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions : sensitivity, specificity, and cost-effectiveness », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 177, n° 4, octobre 1997, p. 930-936.

KAUFMAN, R. H. et E. ADAM. « Is human papillomavirus testing of value in clinical practice? », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 180, n° 5, mai 1999, p. 1049-1053.

KERR, Y., M. WILLIAMS, et B. STONER. « Physicians' knowledge about human papillomavirus in relationship to external genital warts and cervical cancer », *2000 National STD Prevention Conference*, Milwaukee, États-Unis, décembre 2000, résumé n° P124.

KIBUR, M., et autres. « Attack rates of human papillomavirus type 16 and cervical neoplasia in primiparous women and field study designs for HPV vaccination » *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, n° 1, 2000, p. 13-17.

KIBUR, M., et autres. « Population biology of STDs : Human Papillomavirus type 6, 11 and 16, and cervical neoplasia incidence trends in fertile-aged finnish females », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 069.

KIM, J. J., T. C. WRIGHT et S. J. GOLDIE. « Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 18, mai 2002, p. 2382-2390.

KINNEY, W. « Better testing is cheaper than more visits :HPV testing for ASCUS triage », *Economic and Clinical Implications of HPV Testing : Healthcare Policy and Cervical Cancer Screening in the 21st Century*, Genève, Suisse, février 2001.

KIRBY, P., et autres. « Double-blind randomised clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts », *American Journal of Medicine*, vol. 88, n° 5, mai 1990, p. 465-469.

KIVIAT, N. B., L. A. KOUTSKY, et J. PAAVONEN. « Cervical neoplasia and other STD-related genital tract neoplasias », Dans: Holmes, K. K., et autres (ed). *Sexually transmitted diseases*. 3d edition. McGraw-Hill, 1999, p. 811-827.

KJAER, S. K., et autres. « High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse) », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 10, n° 2, février 2001, p. 101-106.

KJAER, S.E., et autres. « Risk factors for cervical human papillomavirus and herpes simplex virus infections in Greenland and Denmark : A population-based study », *American Journal of Epidemiology*, vol. 131, n° 4, avril 1990, p. 669-682.

KJELBERG, L. et autres. « Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 150.

KJELBERG, L. et autres. « Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection », *British Journal of Cancer*, vol. 82, n° 7, avril 2000, p. 1332-1338.

KLAES, K. « Detection of high risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes », *The Fifth International AIDS Malignancy Conference*, Bethesda, Maryland, avril 2001, résumé n° 9.

KOCH, A., et autres. « HPV detection in children prior to sexual debut », *International Journal of Cancer*, vol. 73, n° 5, novembre 1997, p. 621-624.

KOTLOFF, K. L., et autres. « Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 25, n° 5, mai 1998, p. 243-250.

KOUMANS, E. H., et autres. « HPV infection and abnormal cytology in a high risk adolescent population », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé B03D.

KOUSHIK, A., et autres. « HPV and infectious cofactors in cervical neoplasia : A cross-sectional study », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-238.

KOUTSKY, L. A., et autres. « A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or 3 in relation to papillomavirus infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 327, n° 18, octobre 1992, p. 1272-1278.

KOUTSKY, L. A., et autres. « A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 21, novembre 2002, p. 1645-1651.

KREBS, H. B. et B. F. HELMKAMP. « Treatment failure of genital condylomata acuminata in women : role of the male sexual partner », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 165, n° 2, août 1991, p. 337-340.

LAMBERT, E. C. « College students' knowlwdge of human papillomavirus and effectiveness of a brief educational intervention », *Journal of the American Board of Family Practicioners*, vol. 14, n° 3, 2001, p. 178-183.

- LANGLEY, P. C., G. A. RICHWALD et M. H. SMITH. « Modeling the impact of treatment options in genital warts : patient-applied versus physician-administered therapies », *Clinical Therapeutics*, vol. 21, n° 12, décembre 1999, p. 2143-2155.
- LANGLEY, P. C., S. K. TYRING, et M. H. SMITH. « The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts », *The American Journal of Managed Care*, vol. 5, n° 1, janvier 1999, p. 69-77.
- LAWEE, D. et P. SCAPPATURA. « Recognising human papillomavirus », *The Canadian Journal of Diagnosis*, octobre 1990, p. 64-78.
- LEDGER, W. J., J. JEREMIAS, et S. S. WITKIN. « Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 182, n° 4, avril 2000, p. 860-865.
- LEHTINEN, M., et autres. « Serologically diagnosed infection with human papillomavirus type 16 and risk for subsequent development of cervical carcinoma : Nested case-control study », *British Medical Journal*, vol. 312, n° 7030, mars 1996, p. 537-539.
- LIAW, K. L., et autres. « Update on the recent clinical studies using HPV testing for screening and diagnosis of cervical neoplasia », *CME Journal of Gynecologic Oncology*, vol. 5, 2000, p. 41-44.
- LILLO, F. B., et autres. « Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women : Effect of highly active antiretroviral therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 184, n° 5, septembre 2001, p. 547-551.
- LING, M., et autres. « Preventive and therapeutic vaccines for human papillomavirus-associated cervical cancers », *Journal of Biomedical Science*, vol. 7, 2000, p. 341-356.
- LIU, S., R. SEMENCIW, et Y. MAO. « Cervical cancer : The increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 164, n° 8, avril 2001, p. 1151-1152.
- LORENZATO, F., et autres. « Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, n° 5, partie 1, mai 2002, p. 962-968.
- LORENZATO, F., et autres. « Hormonal influence on the prevalence of cervical human papillomavirus infection », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-161.
- LUOSTARINEN, T., et autres. « No excess risk of cervical carcinoma among women seropositive for both HPV 16 and HPV 6/11 », *International Journal of Cancer*, vol. 80, n° 6, mars 1999, p. 818-820.
- LYTWIN, A., et autres. « Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: A randomized trial » *Canadian Medical Association Journal*, vol. 163, n° 6, septembre 2000, p. 701-707.
- LYTWYN, A., et autres. « Economic evaluation of hybrid capture human papillomavirus testing in women with low-grade Papanicolaou smear abnormalities », *Journal of Lower Genital Tract Disease*, vol. 2, n° 4, 1998, p. 213-220.

- MACIAG, P. C., et autres. « Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer and human papillomavirus infection in brazilian women », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 9, n° 11, novembre 2000, p. 1183-1191.
- MAKNI, H., et autres. « p53 polymorphism in codon 72 and risk of human papillomavirus-induced cervical cancer : Effect of inter-laboratory variation », *International Journal of Cancer*, vol. 87, 2000, p. 528-533.
- MANGAN, S. A., et autres. « Increased prevalence of abnormal Papanicolaou smears in urban adolescents », *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, vol. 151, n° 5, mai 1997, p. 481-484.
- MANOS, M. M., et autres. « Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results », *Journal of the American Medical Association*, vol. 281, n° 17, mai 1999, p. 1605-1610.
- MARAZZO, J. M., et autres. « Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women », *American Journal of Public Health*, vol. 91, n° 6, juin 2001, p. 947-952.
- MAST, T. C., S. GUPTA, et P. COPLAN. « Measuring HPV-related quality of life : Challenges for the future », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-83.
- MATSUURA, Y. et autres. « Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with HPV infection. Long-term follow-up », *Acta Cytologica*, vol. 42, n° 3, mai 1998, p. 625-630.
- MAW, R. D., M. REITANO, et M. ROY. « An international survey of patients with genital warts : Perceptions regarding treatment and impact on lifestyle », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 9, n° 10, octobre 1998, p. 571-578.
- MAYRAND, M. H., et autres. « Detection of human papillomavirus type 16 DNA in consecutive genital samples does not always represent persistent infection as determined by molecular variant analysis », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 38, n° 9, septembre 2000, p. 3388-3393.
- MAYS, R. M., et autres. « Human papillomavirus, genital warts, Pap smears, and cervical cancer : Knowledge and beliefs of adolescent and adult women », *Health Care for Women International*, vol. 21, n° 5, juillet-août 2000, p. 361-374.
- MCCREE, D. H., et autres. « HPV screening and diagnosis practices – findings from a national survey », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé P198.
- MCOWAN, A. G., C. BROUGHTON, et A. J. ROBINSON. « Advising patients with genital warts – A consensus approach », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 10, n° 9, septembre 1999, p. 619-622.
- MEHEUS, A. « Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling : A general framework », dans : E. Franco et J. Monsonego (sous la dir. de), *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997, p. 84-89.
- MEIJER, C. J. L. M. « Role of HPV typing in LSIL management », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-18.

MEIJER, C. J. L. M. et autres. « Clinical role of HPV testing », *CME Journal of Gynecologic Oncology*, vol. 5, n° 1, mars 2000, p. 26-29.

MEIJER, C. J. L. M. et autres. « HPV typing and testing in gynaecological pathology : has the time come? » *Histopathology*, vol. 33, n° 1, juillet 1998, p. 83-86.

MEIJER, C. J. L. M., et autres. « HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative », *19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis*, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-214.

MEIJER, C. J. L. M., P. J. F. SNIJDERS, et A. J. C. van den BRULE. « Screening for cervical cancer : Should we test for infection with high-risk HPV? », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 163, n° 5, septembre 2000, p. 535-538.

MEIJER, C. L. M. et autres. « High risk HPV testing in women with borderline and mild dyscariosis : Long term follow-up data and clinical relevance », *19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis*, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-215.

MEISELS, A., R. BÉGIN, et V. SCHNEIDER. « Dysplasias of uterine cervix. Epidemiological aspects : role of age at first coitus and use of oral contraceptives », *Cancer*, vol. 40, n° 6, décembre 1977, p. 3076-3081.

MELNIKOW, J., et autres. « Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 92, n° 4, 2^e partie, octobre 1998, p. 727-735.

MILLER, A. B., et autres. « Report on consensus conference on cervical cancer screening and management », *International Journal of Cancer*, vol. 86, n° 3, mai 2000, p. 440-447.

MINGE, L., et autres. « AutoCyte Prep® System vs. Conventional cervical cytology. Comparison based on 2156 cases », *The Journal of Reproductive Medicine*, vol. 45, n° 3, mars 2000, p. 179-184.

MONSONEGO, J., et autres. « Cytologie en phase liquide dans le cadre du dépistage primaire du cancer du col utérin: une étude multicentrique », *Gynécologie, Obstétrique et Fertilité*, Vol. 29, n° 11, novembre 2001, p. 799-807.

MONSONEGO, J. « Role of HPV testing in secondary and primary screening of cervical neoplasia », *CME Journal of Gynecologic Oncology*, ...p. 64-68.

MONTZ, F. J., et autres. « Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance : A modeled cost and outcomes analysis », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 97, n° 5, 1^e partie, mai 2001, p. 781-788.

MOORE, R. A., et autres. « Imiquimod for the treatment of genital warts : a quantitative systematic review », *BioMedNet Central Infectious Diseases*, vol. 1, n° 3, disponible sur : <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/1/3>

MORENO, V., et autres. « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection : The IARC multicentric case-control study », *The Lancet*, mars 2002, disponible sur <http://image.thelancet.com/extras/01art3030web.pdf>

MORIN, C., et autres. « Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears », *Journal of Reproductive Medicine*, vol. 46, n° 9, septembre 2001, p. 799-805.

MORRISON, E. A. B., et autres. « Development of a multi-item scale to quantitatively assess sexual behaviors and the transmission of high and low risk human papillomaviruses », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 25, n° 10, novembre 1998, p. 509-515.

MOSCICKI, A. B., N. K. HILLS et S SHIBOSKI. « High rate of regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in adolescents », *2002 Pediatric American Societies Annual Meeting*, Baltimore, Maryland, avril 2002.

MOSCICKI, A. B., et autres. « Risk of incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 23, juin 2001, p. 2995-3002.

MOSCICKI, A. B., et autres. « Risks for incident high grade squamous intra-epithelial lesions (HSIL) among adolescent and young women », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 075.

MOSCICKI, A. B., et autres. « The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women », *Journal of Pediatrics*, vol. 132, n° 2, février 1998, p. 277-284.

MOSELEY, R. P., et S. PAGET. « Liquid-based cytology : is this the way forward for cervical screening? », *Cytopathology*, vol. 13, n° 2, avril 2002, p. 71-82.

MUNK, C., et autres. « History of genital warts in 10838 women 20 to 29 years of age from the general population », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 24, n° 10, novembre 1997, p. 567-572.

MUÑOZ, N. « Human papillomavirus and cancer : the epidemiological evidence », *Journal of Clinical Virology*, vol. 19, n° 1-2, octobre 2000, p. 1-5.

MUÑOZ, N., et autres. « Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer : The IARC multicentric case-control study », *The Lancet*, mars 2002, disponible sur <http://image.thelancet.com/extras/01art6351web.pdf>

MUÑOZ, N., et autres. « The role of HPV and cofactors in cervical cancer : The IARC study », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-79.

MUÑOZ, N. et autres. « A multinational case-control study on the risk of cervical cancer linked to 25 HPV types : Which are the high-risk types? », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet, 2000, résumé n° 053.

MUNOZ, N., et autres. « Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 23, n° 6, novembre-décembre 1996, p. 504-510.

MYERS, E. « The Duke University/Agency for health care policy and research HPV/cervical cancer model », *Economic and Clinical Implications of HPV Testing : Healthcare Policy and Cervical Cancer Screening in the 21st Century*, Genève, Suisse, février 2001.

MYERS, E. R., et autres. « Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis », *American Journal of Epidemiology*, vol. 151, n° 12, juin 2000, p. 1158-1171.

MYERS, E. R., et autres. « Setting the target for a better cervical screening test : Characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 96, n° 5, novembre 2000, p. 645-652.

NANDA, K., et autres. « Accuracy of the papnicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities : A systematic review », *Annals of Internal Medicine*, vol. 132, n° 10, mai 2000, p. 810-819.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. « Consensus developpement conference statement on cervical cancer, Aril 1-3, 1996 », *Gynecologic Oncology*, vol. 66, n° 3, septembre 1997, p. 351-361.

NEILL, E. H. et J. B. WALDROP. « Changes in body image, depression, and anxiety levels among women with human papillomavirus infection », *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, vol. 10, n° 5, mai 1998, p. 197-201.

NOBBENHUIS, M. A. E., et autres. « Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study », *The Lancet*, vol. 354, n° 9172, juillet 1999, p. 20-25.

NOBBENHUIS, M. A. E., et autres. « Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear », *The Lancet*, vol. 358, n° 9295, novembre 2001, p. 1782-1783.

NUOVO, G. J. « Detection of human papillomavirus in Papanicolaou smears: Correlation with pathologic findings and clinical outcome », *Diagnostic Molecular Pathology*, vol. 7, n° 3, juin 1998a, p. 158-163.

NUOVO, G. *The utility of in situ hybridization for HPV detection*, 1998, disponible sur: http://www.enzobio.com/clinical_labs/from_the_medical_director.html.

O'MAHONY, C. « There is no longer a place for underage cytology in genitourinary medicine clinics », *Genitourinary Medicine*, vol. 72, 1996, p. 433-434.

ORIEL, J.D. « Natural history of genital warts », *British Journal of Venereal Diseases*, vol. 47, n° 1, février 1971, p. 1-13.

PALEFSKY, J. « Are we ready for monitoring HPV-related pathology in immunocompromised patients? », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.

PALEFSKY, J. M. Anogenital neoplasia in VIH-positive women and men, *Advances in Research and Therapy*, vol. 6, n° 3, novembre 1996, p.

PALEFSKY, J. M. et autres. « Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, février 2001, p. 383-391.

PALEFSKY, J. M., et autres. « Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 177, février 1998, p. 361-367.

PARAZZINI, F., et autres. « Barrier methods of contraception and the risk of cervical neoplasia », *Contraception*, vol. 40, n° 5, novembre 1989, p. 519-530.

PEITSARO, P., B. JOHANSSON et S. SYRJÄNEN. « Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, n° 3, mars 2002, p. 886-891.

PETO, J. « The natural history of cervical HPV infection and neoplasia », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-87A.

PETRY, K. U., et autres. « Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, n° 1, janvier 2002, p. 28-34.

PETRY, K. U. « HPV in gynecology : association with CIN and cervical cancer », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.

PETRY, K. U., et autres. « Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998 », *Gynaecologic Oncology*, vol. 75, n° 3, 1999, p. 427-431.

PEYTON, C. L., et autres. « Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, n° , juin 2001, p. 1554-1564.

PHILIPS, Z. et autres. « The relationship between minor cervical abnormalities and HPV infection : What are women currently told and what do they understand? », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 229.

PHILIPS, Z., M. AVIS et D. WHYNES. « Acceptability of HPV testing within the NHS cervical screening programme : some preliminary themes », *20th International Papillomavirus Conference*, Paris, France, octobre 2002, résumé n° P 397.

PRENDIVILLE, W. « Low grade SIL : to treat or not to treat », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 044.

RAMIREZ, J. E., et autres. « Genital human papillomavirus infections : Knowledge, perception of risk, and actual risk in a nonclinic population of young women », *Journal of Women's Health*, vol. 6, n° 1, février 1997, p. 113-121.

RAMQ. *Services médicaux*. Disponible sur : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/sta/cout/servmed.htm>

RATNAM, S., E. L. FRANCO, et A. FERENCZY. « Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 9, n° 9, septembre 2000, p. 945-951.

REBELLO, G., et autres. Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: An observational study. *British Medical Journal*, vol. 322, n° 7291, avril 2001, p. 893-894.

SANTÉ CANADA et la SOCIÉTÉ DES GYNÉCOLOGUES ONCOLOGUES DU CANADA. RÉSEAU DE PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN. GROUPE DE TRAVAIL SUR LA GESTION DE LA QUALITÉ. *Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada*, Santé Canada et la Société des gynécologues oncologues du Canada, Ottawa, Ontario, 1998, 31p.

REZZA, G., et autres. Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: The role of HPV infection and of HIV-1-induced immunosuppression, *European Journal of Epidemiology*, vol. 13, n° 8, décembre 1997, p. 937-943.

RICE, P. S., et autres. « High risk genital papillomavirus infections are spread vertically », *Reviews in Medical Virology*, vol. 9, n° 1, 1999, p. 15-21.

RICHARDSON, H., et autres. « The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students », soumise à la publication.

RICHARDSON, H., et autres. « Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal university students », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 27, n° 2, février 2000, p. 79-86.

RICHART, R. « Natural history of low-grade CIN », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-17.

RIOU, G., et autres. « Association between poor prognosis in early-stage invasive carcinomas and non-detection of HPV DNA », *The Lancet*, vol. 335, mai 1990, p. 1171-1174.

ROHAN, T. et autres. « PCR-detected genital papillomavirus infection : Prevalence and association with risk factors for cervical cancer », *International Journal of Cancer*, vol. 49, n° 6, décembre 1991, p. 856-860.

ROSS, J. D. C. « Is oral contraceptive associated with genital warts? », *Genitourinary Medicine*, vol. 72, n° 5, octobre 1996, p. 330-333.

ROUSSEAU, M. C., et autres. « A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and nononcogenic cervical human papillomavirus infections », *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 9, n° 5, mai 2000, p. 469-476.

ROUSSEAU, M. C., et autres. « Viral load as a predictor of HPV infection persistence among women in the Ludwig-McGill cohort study in Sao Paulo, Brazil », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001a, résumé n° P-209.

ROUSSEAU, M. C., et autres. « p53 codon polymorphism and early events in cervical carcinogenesis among brazilian women », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001b, résumé n° P-210

SANKARANARAYANAM, R. « Evidence for the efficacy of direct visual inspection of the cervix with acetic acid (VIA) in cervical cancer screening », *19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis*, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-27.

SANTÉ CANADA. « Utilisation du frottis de Papanicolaou au Canada : Estimation basée sur une population admissible rajustée en fonction des antécédents d'hystérectomie », *Maladies Chroniques au Canada*, vol. 19, n° 1, 1998, disponible sur : http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/cdic/cdic191/cd191c_f.html

SANTÉ CANADA. *Lignes directrices pour les programmes de dépistage du cancer du col utérin au Canada*, septembre 1999, disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/sai/cancerducoluterin/pubs/dépistage.pdf>

SANTÉ CANADA. *Dépistage du cancer du col utérin au Canada : Rapport de surveillance 1998*, octobre 2002, disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccsic-dccuac/pdf/cervical-f3.pdf>

SANTÉ CANADA. DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE. Surveillance du cancer en Direct. Incidence du cancer par province/territoire. Cancer du col de l'utérus, femmes, toutes les âges, 1996. Santé Canada, Ottawa, disponible sur : http://cythera.ic.gc.ca/dsol/cgi-bin/cancerchart2?DATA_TYPE=R&CAUSE1=065&YEAR1=96&AGE1=0&SEX1=2&LOCALE=F&CPROV1=Afficher+le+graphique&CI=NO

SASIENI, P. et J. ADAMS. « Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England », *The Lancet*, vol. 357, mai 2001, p. 1490-1493.

SAWAYA, G. F., et autres. « Current approaches to cervical-cancer screening », *New England Journal of Medicine*, vol. 344, n° 21, mai 2001, p. 1603-1607.

SCHLECHT, N., et autres. « Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia », *19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis*, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-212.

SCHLECHT, N., et autres. « Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 24, décembre 2001, p. 3106-3114.

SCHNEIDER, A., et autres. « Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy », *International Journal of Cancer*, vol. 89, n° 6, novembre 2000, p. 529-534.

SCHIFFMAN, M., et autres. « HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 1, janvier 2000, p. 87-93.

SCHIFFMAN, M., et autres. « Cumulative diagnosis of high-grade lesions associated with type-specific HPV in Guanacaste, Costa Rica », *19th International Papillomavirus Conference, Florianopolis*, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-89.

- SELLORS, J. W. « Cervical cancer prevention for all Canadians », *Canadian Family Physician*, vol. 45, février 1999, p. 245-247
- SELLORS, J. W., et autres. « Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 163, n° 5, septembre 2000, p. 503-508
- SELLORS, J. W., et autres. « Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 163, n° 5, septembre 2000, p. 513-518.
- SHAH, K. V. et autres. « Antibodies to human papillomavirus 16 and subsequent in situ or invasive cancer of the cervix », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 6, n° 4, avril 1997, p. 233-237.
- SHAW, P. A. « The history of cervical screening. I : The Pap test », *Journal SOGC*, février 2000, p. 110-114.
- SHEETS, E. E. « Management of adenocarcinoma in situ, micro-invasive, and early stage adenocarcinoma of the cervix », *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, vol. 14, n° 1, février 2002, p. 53-57.
- SHEPHERD, J., et autres. « Cervical cancer and sexual lifestyle : A systematic review of health education interventions targeted at women », *Health Education Research*, vol. 15, n° 6, décembre 2000, p. 681-694.
- SHEPHERD, J., et autres. « Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2001, n° 3, 2001, CD001035.
- SHERMAN, M. E., et autres. « Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types », *American Journal of Clinical Pathology*, vol. 102, n° 2, 1994, p. 182-187.
- SHERMAN, M. E., M. SCHIFFMAN, et J. T. COX. « Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage : Data from the randomised atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 94, n° 2, janvier 2002, p. 102-107.
- SHLAY, J. C., et autres. « Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou smears », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 96, n° 3, septembre 2000, p. 410-416.
- SIGURDSSON, K. « Cervical cancer, Pap smear and HPV testing: An update of the role of organised Pap smear screening and HPV testing » *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 78, 1999, p. 467-477.
- SILINS, I., et autres. « Serological evidence for protection by human papillomavirus (HPV) type 6 infection against HPV type 16 cervical carcinogenesis », *Journal of General Virology*, vol. 80, 1999, p. 2931-2936.

SILVERBERG, M. J., et autres. « Maternal condyloma confers a greater than 100-fold risk for the developpement of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-190.

SLAVINSKY, J., et autres. « Seroepidemiology of low and high oncogenic risk types of human papillomavirus in a predominantly male cohort of STD clinic patients », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 12, n° 8, 2001, p. 516-523.

SMITH, J. S., et autres. « Evidence for Chlamidya trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 3, février 2002, p. 324-331.

SOGC. « Conduite à tenir en cas de test de Papanicolaou anormal », *Directives cliniques SOGC*, n° 70, janvier 1998, disponible sur :

http://sogc.medical.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/pdfs/ps70f.pdf

SOLOMON, D., M. SCHIFFMAN, et R. TARONE. « Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance : Baseline results from a randomised trial », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 93, n° 4, février 2001, p. 293-299.

SPINILLO, A., et autres. « Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 97, n° 6, juin 2001, p. 999-1004.

STATISTIQUE CANADA. *Probabilité d'être atteint du cancer et de mourir du cancer*, Le Canada en Statistiques, 2001, disponible sur :

http://www.statcan.ca/francais/Pgdb/People/Health/health25a_f.htm

STONE, K. M., et autres. « Seroprevalence of HPV-16 in the United States, 1991-1994 », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 056.

STRAND, A., et autres. « High risk HPV persists after treatment of genital papillomavirus infection but not after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstetrica Gynecologia Scandinavica*, vol. 76, n° 2, février 1997, p. 140-144.

SURIS, J. C., S. DEXEUS, et L. LOPEZ-MARIN. « Epidemiology of preinvasive lesions », *European Journal of Gyneacologic Oncology*, vol. 20, n° 4, 1999, p. 301-305.

SVARE, E. I., et autres. « Women,s attitude towards HPV-testing. Results from the Copenhagen prospective cohort study », *20th International Papillomavirus Conference*, Paris, France, octobre 2002, résumé n° P 333.

SWAN, D.C., et autres. « Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, n° 4, avril 1999, p. 1030-1034.

SYED, T. A., S. LUNDIN, et S. A. AHMAD. « Topical 0,3% and 0,5% podophyllotoxin cream for self-treatment of condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study », *Dermatology*, vol. 189, n° 2, 1994, p. 142-145.

SYRJÄNEN, K. « Anogenital human papilloma virus and the problem of persistence », *European Journal of Dermatology*, vol. 8, n° 7, suppl., octobre 1998, p. 5-7.

SYRJÄNEN, K. J. « Biological behaviour of cervical intraepithelial neoplasia », dans : E. Franco et J. Monsonego (sous la dir. de), *New Developments in Cervical Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 1997, p. 93-108.

SYRJÄNEN, S., et autres. « HPV transmission in the family », *18th International HPV Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 168.

TEIXEIRA, J. C., et autres. « Effect of the male sexual partner evaluation in the relapses risk in women treated for HPV-induced genital lesions », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° O-74.

TENTI, P., et autres. « Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 93, n° 4, avril 1999, p. 475-479.

TERRY, G., et autres. « Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test », *Journal of Medical virology*, vol. 65, n° 1, septembre 2001, p. 155-162.

The ALTS Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 5, mars 2000, p. 397-402.

TORTOLERO-LUNA, G. « Epidemiology of genital HPV », *Hematology and Oncology Clinics of North America*, vol. 13, n° 1, février 1999, p. 245-257,

TREVISAN, A., et autres. « Correlates of viral load among HPV-infected women enrolled in a cohort study in Brazil », *19th International Papillomavirus Conference*, Florianopolis, Brésil, septembre 2001, résumé n° P-9.

TRISTRAM, A. et A. FIANDER. « HPV information needs and attitudes to testing », *20th International Papillomavirus Conference*, Paris, France, octobre 2002, résumé n° P 404.

TSENG, C. J., et autres. « Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: Relationship between infection rate and mode of delivery », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 91, n° 1, janvier 1998, p. 92-96.

TYRING, S. K., et autres. « Vaccines for HPV and HSV: Current status and issues related to implementation », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé n° A3.

TYRING, S. K., et autres. « Safety and efficacy of 0,5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts », *Archives of Dermatology*, vol. 134, n° 1, janvier 1998, p. 33-38.

TYRING, S. K., et autres. « A randomised, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with Imiquimod », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 178, n° 2, août 1998, p. 551-555.

VAN DEN BRULE, A. J., et autres. « GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high throughput identification of human papillomavirus genotypes », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, n° 3, mars 2002, p. 779-787.

VAN DUIN, M., et autres. « Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes : An indicator of CIN II/III and viral clearance », *International Journal of Cancer*, vol. 98, n° 4, avril 2002, p. 590-595.

VAN EENWYK, J., F. G. DAVIS, et N. COLMAN. « Folate, vitamin C, and cervical intraepithelial neoplasia », *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 1, n° 2, janvier-février 1992, p. 119-124.

VASSILAKOS, P., et autres. « Primary screening for cervical cancer precursors by the combined use of liquid-based cytology, computer-assisted cytology and HPV DNA testing », *British Journal of Cancer*, vol. 86, n° 3, 2002, p. 382-388.

VASSILAKOS, P., et autres. « Biopsy-based comparison of liquid-based, thin-layer preparations to conventional Pap smears », *The Journal of Reproductive Medicine*, vol. 45, n° 1, janvier 2000, p. 11-16.

VELASCO, J. « Liquid cytology », *HPV Today*, septembre 2001, p. 8-10.

VERDON, M. E. « Issues in the management of human papillomavirus genital disease », *American Family Physician*, vol. 55, n° 5, avril 1997, p. 1813-1816, 1819 et 1822.

VIIKKI, M., E. PUKKALA, et M. HAKAMA. « Risk of cervical cancer after a negative Pap smear », *Journal of Medical Screening*, vol. 6, 1999, p. 103-107.

VILLA, L. L. « Critical view on HPV detection methods », *18th International HPV Conference*, Barcelon, Espagne, juillet 2000, résumé n° 031.

VISCIDI, R. P., et autres. « Prevalence of antibodies to human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in relation to cervical HPV infection among college women », *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, vol. 4, n° 2, mars 1997, p. 122-126.

VON KROGH, G., et autres. « European course on HPV associated pathology : guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, n° 3, juin 2000, p. 162-168.

WALBOOMERS, J. M., et autres. « Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide », *Journal of Pathology*, vol. 189, vol. 1, septembre 1999, p. 12-19.

WALLIN, K. L. et autres. « Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 22, novembre 1999, p. 1633-1638.

WALSH, J. M. E. « Cervical cancer : Developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear », *Western Journal of Medicine*, vol. 169, n° 5, novembre 1998, p. 304-310.

- WATTS, H., et autres. « Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 178, n° 2, février 1998, p. 365-373.
- WEN, L. M., et autres. « Risk factors for the acquisition of genital warts : Are condoms protective? », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 75, n° 5, octobre 1999, p. 312-316.
- WHEELER, C. M., « Preventive vaccines for cervical cancer », *Salud Publica de Mexico*, vol. 39, n° 4, juillet-août 1997, p. 283-287.
- WILSON, J. « Treatment of genital warts – what's the evidence ? », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 13, n° 4, avril 2002, p. 216-222.
- WOODMAN, C. B. J., et autres. « Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : A longitudinal cohort study », *The Lancet*, vol. 357, juin 2001, p. 1831-1836.
- WRIGHT, T. C., et autres. « 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 16, avril 2002, p. 2120-2129.
- WRIGHT, T. C., et autres. « HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer », *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 1, janvier 2000, p. 81-86.
- WRIGHT, T. C., et autres. « Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 178, n° 5, mai 1998, p. 962-966.
- XU, F., et autres. « Association between MSM behavior and the seroprevalence of HPV-16 and HSV-2 », *2002 National STD Prevention Conference*, mars 2002, San Diego, California, résumé n° 354.
- YLITALO, N., et autres. « Consistent high load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ : A nested case-control study », *The Lancet*, vol. 355, n° 9, juin 2000, p. 2194-2198.
- ZARCONE, R., et autres. « Psychological consequences in women with symptomatic HPV infection » *Minerva Ginecologica*, vol. 50, n° 6, juin 1998, p. 235-237.
- ZAZOVE, P., et autres. « Low false-negative rate of PCR analysis for detecting human papillomavirus-related cervical lesions. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 36, n° 9, septembre 1998, p. 2708-2713.
- ZEHBE, I. et M. TOMMASINO. « The biological significance of human papillomavirus type 16 variants for the development of cervical neoplasia », *Papillomavirus Report*, vol. 10, n° 5, 1999, p. 105-116.
- ZEHBE, I., et autres. « Risk factors in addition to HPV 16 infection per se for the development of cervical carcinoma », *18th International Papillomavirus Conference*, Barcelone, Espagne, juillet 2000, résumé n° 649.
- ZUR HAUSEN, H. « Papillomaviruses causing cancer : evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, n° 9, mai 2000, p. 690-698.