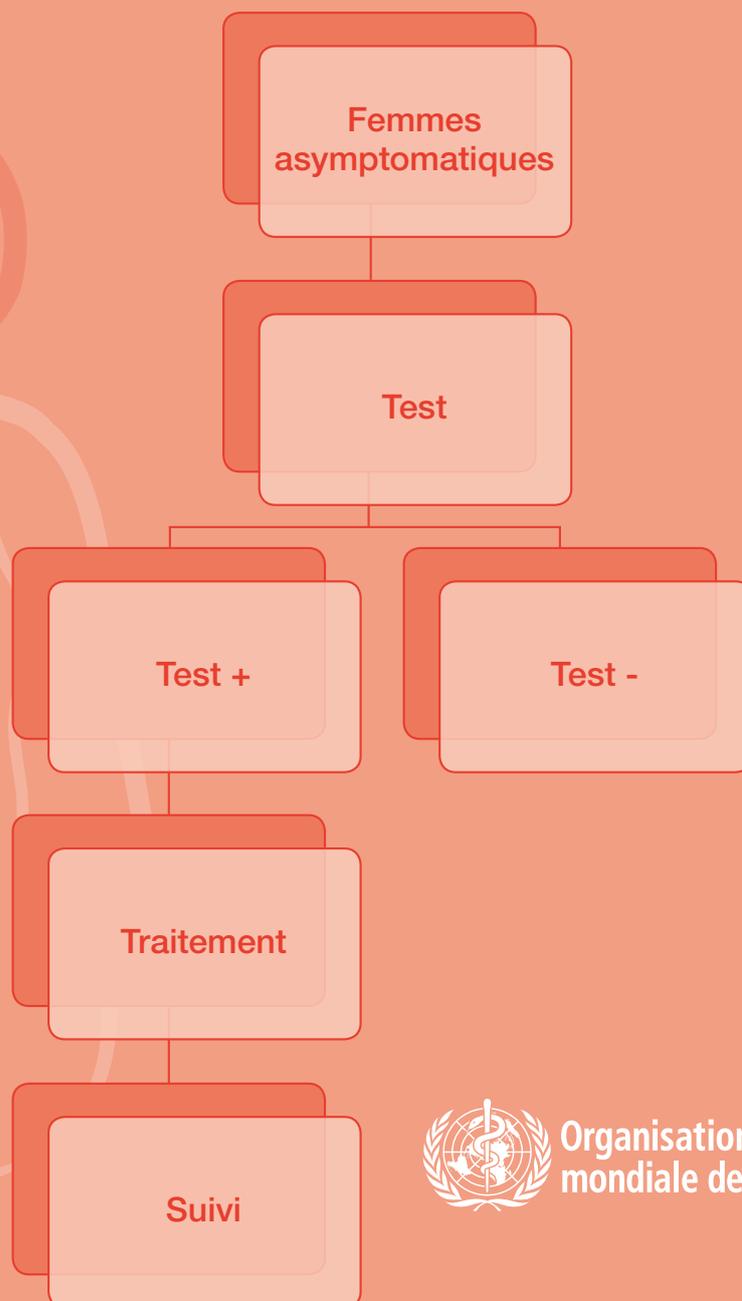


# Lignes directrices de l'OMS

## Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus



Organisation mondiale de la Santé



Lignes directrices de l'OMS

**Lignes directrices de l'OMS pour le  
dépistage et le traitement des lésions  
précancéreuses pour la prévention du  
cancer du col de l'utérus**



**Organisation  
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus.

1.Tumeurs du col de l'utérus – prévention et contrôle. 2.États précancéreux – diagnostic. 3.États précancéreux – thérapie.  
4.Directives. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 254869 3

(classification NLM : WP 480)

© Organisation mondiale de la Santé 2014

Tous droits réservés. Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé sont disponibles sur le site Web de l'OMS ([www.who.int](http://www.who.int)) ou peuvent être achetées auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; courriel : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int) . Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS via le site Web de l'OMS à l'adresse [http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en Suisse

# Table des matières

Liste des participants	v
Processus suivi pour la gestion des déclarations et des conflits d'intérêt	ix
Remerciements	x
Acronymes	xi
Résumé d'orientation	xii
Résumé des recommandations « dépistage et traitement »	xiv
1. Introduction	1
Public cible	3
Objectif	3
2. Méthodes	3
Groupes impliqués dans l'élaboration de ces lignes directrices	3
Formulation des questions et détermination des critères de jugement	4
Synthèse des données et préparation des profils de données	5
Modélisation des effets sanitaires	7
Élaboration des recommandations	8
Examen des lignes directrices et processus d'approbation	9
3. Recommandations	10
Éléments importants s'appliquant à l'ensemble des recommandations « dépistage et traitement »	10
Recommandations « dépistage et traitement »	11
4. Lacunes en matière de recherche et autres considérations	19
5. Utilisation des lignes directrices	21
Diffusion des lignes directrices	21
Évaluation des lignes directrices	22
Mise à jour des lignes directrices	22
Références	23

## Annexes

Annexe 1. Déclarations d'intérêts	25
Annexe 2. Diagramme d'aide à la décision pour les stratégies « dépistage et traitement »	28
Annexe 3. Diagrammes pour les stratégies « dépistage et traitement » (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu)	29
Dépistage par test VPH et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	29
Dépistage par test VPH suivi d'une IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	30
Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	31
Dépistage par test VPH suivi d'une coloscopie (avec ou sans biopsie) et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	32
Dépistage par cytologie suivie d'une coloscopie (avec ou sans biopsie) et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	33
Annexe 4. Diagrammes pour les stratégies « dépistage et traitement » (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH)	34
Dépistage par test VPH et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	34
Dépistage par test VPH suivi d'une IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	35
Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	36
Dépistage par test VPH suivi d'une coloscopie (avec ou sans biopsie) et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	37
Dépistage par cytologie suivie d'une coloscopie (avec ou sans biopsie) et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie	38
Annexe 5. Stratégies de recherche bibliographique pour la revue des données	39
Annexe 6. Diagramme d'aide à la décision PRISMA permettant de déterminer quelles études prendre en compte ou ne pas prendre en compte dans la revue des données	41
Annexe 7. Liste de références de l'ensemble des études incluses dans la revue des données	42

*Supplemental material*\* tableaux « des données jusqu'aux recommandations » en suivant l'approche GRADE

Section A : femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu

Section B : femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH

\* Disponible en ligne : [www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening\\_and\\_treatment\\_of\\_precancerous\\_lesions/en/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/index.html)

## Liste des participants

### Groupe d'orientation de l'OMS

**Nathalie Broutet** (responsable)

Santé et recherche génésiques

Siège de l'OMS

**Jean-Marie Dangou**

Prévention et lutte contre les maladies

Bureau régional OMS de l'Afrique

**Ibtihal Fadhil**

Maladies non transmissibles

Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale

**Gunta Lazdane**

Santé sexuelle et génésique

Bureau régional OMS de l'Europe

**Silvana Luciani**

Prévention et lutte contre le cancer

Bureau régional des Amériques/  
Organisation panaméricaine de la Santé (OPS)

**Arvind Mathur**

Pour une grossesse à moindre risque et santé génésique

Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est

**Amolo Okero**

Conseil et dépistage, VIH/sida

Siège de l'OMS

**Somchai Peerapakorn**

Santé génésique

Bureau de pays de l'OMS – Thaïlande

**Andreas Ullrich**

Prévention et prise en charge des maladies chroniques

Siège de l'OMS

**Cherian Varghese**

Maladies non transmissibles et promotion de la santé

Bureau régional OMS du Pacifique occidental

**Adriana Velazquez**

Médicaments essentiels et politiques pharmaceutiques

Siège de l'OMS

**Marco Vitoria**

Traitement et soins de l'infection à VIH

Siège de l'OMS

**Lawrence Von Karsa**

Assurance qualité et dépistage

Centre international de Recherche sur le Cancer

### Groupe d'élaboration des lignes directrices

**Marc Arbyn**

Institut scientifique de santé publique – Louis

Pasteur

Bruxelles, Belgique

**Paul D. Blumenthal**

Population Services International (PSI)

Stanford University School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology

Stanford, États-Unis d'Amérique

**Joanna Cain** (Présidente)

Portland, États-Unis d'Amérique

**Michael Chirenje**

Department Obstetrics and Gynaecology

University of Zimbabwe Medical School

Harare, Zimbabwe

**Lynette Denny**

Department Obstetrics and Gynaecology

Groote Schuur Hospital

Le Cap, Afrique du Sud

**Hugo De Vuyst**

Épidémiologie des infections et cancer

Centre international de Recherche sur le Cancer

Lyon, France

**Linda O'Neal Eckert**

Department of Global Health

Gynecology Director

Harborview Center for Sexual Assault and

Traumatic Stress

Seattle, États-Unis d'Amérique

**Sara Forhan**

HIV Care and Treatment Branch  
Global AIDS Program  
Centres de Lutte contre la Maladie (CDC)  
Atlanta, États-Unis d'Amérique

**Eduardo Franco**

Division d'épidémiologie du cancer  
Université McGill  
Montréal QC, Canada

**Julia C. Gage**

Division of Cancer Epidemiology and Genetics  
National Cancer Institute  
Rockville, États-Unis d'Amérique

**Francisco Garcia**

American Cancer Society  
Tucson, États-Unis d'Amérique

**Rolando Herrero**

Groupe Prévention et mise en œuvre  
Centre international de Recherche sur le Cancer  
Lyon, France

**José Jeronimo**

PATH  
Seattle, États-Unis d'Amérique

**Enriquito R. Lu**

Jhpiego  
Baltimore, États-Unis d'Amérique

**Silvana Luciani**

Cancer Prevention and Control  
OPS  
Washington DC, États-Unis d'Amérique

**Swee Chong Quek**

Women's and Children's Hospital  
Singapour

**Rengaswamy Sankaranarayanan**

Groupe Prévention et mise en œuvre  
Centre international de Recherche sur le Cancer  
Lyon, France

**Vivien Tsu**

PATH  
Seattle, États-Unis d'Amérique

**Groupe sur les méthodes**

Basé au centre collaborateur de l'OMS  
MacGRADE de McMaster University (Hamilton,  
Canada) : équipe de revue systématique des  
données et spécialistes de la méthode GRADE

**Holger Schünemann** (investigateur principal)

Department of Clinical Epidemiology and  
Biostatistics

Reem A. Mustafa (coordinateur)

Department of Clinical Epidemiology and  
Biostatistics

**Nancy Santesso** (coordinateur)

Department of Clinical Epidemiology and  
Biostatistics

**Groupe d'examen externe**

**Irene Agurto**

Santiago, Chili

**Ahti Anttila**

Mass Screening Registry  
Finnish Cancer Registry  
Helsinki, Finlande

**Partha Sarathi Basu**

Department of Gynecologic Oncology  
Chittaranjan National Cancer Institute

Kolkata, Indie

**John-Paul Bogers**

Laboratorium voor Cel – en Weefselleer  
Faculteit Geneeskunde  
Campus Groenenborger  
Anvers, Belgique

**August Burns**

Grounds for Health  
Waterbury, États-Unis d'Amérique

**Rolando Camacho-Rodriguez**

Cancer Control Coordinator  
Programme of Action for Cancer Therapy  
International Atomic Energy Agency  
Vienne, Autriche

**Silvia de Sanjosé**

Institut Català d'Oncologia  
L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelone, Espagne

**Anne Garnier**

Département dépistage  
Institut National du Cancer (INCa)  
Boulogne-Billancourt, France

**Martha Jacob**

Kochi  
Kerala State, Inde

**Namory Keita**

Département de gynécologie et d'obstétrique  
Hôpital universitaire de Donka  
Conakry, République de Guinée

**Nancy Kidula**

ACCESS Uzima, Jhpiego  
Nairobi, Kenya

**Rajshree Jha Kumar**

Mumbai, Inde

**Anne Levin**

Bethesda, États-Unis d'Amérique

**Khunying Kobchitt Limpaphayom**

Department of Obstetrics and Gynecology  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Bangkok, Thaïlande

**Ian Magrath**

International Network for Cancer Treatment and  
Research

Bruxelles, Belgique

**Raul Murillo**

Subdirección Investigaciones y Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología de Colombia  
Bogotá, Colombie

**Daniel Murokora**

Uganda Women's Health Initiative  
Kampala, Ouganda

**Oneko Olola**

Kilimanjaro Christian Medical Centre  
Moshi, Tanzanie

**Groesbeck Parham**

Centre for Infectious Disease Research in  
Zambia  
Lusaka, Zambie

**Patrick Petignat**

Unité d'oncogynécologie chirurgicale  
Hôpital Cantonal  
Genève, Suisse

**Ilka Rondinelli**

International Planned Parenthood Federation  
Londres, Royaume-Uni

**Carlos Santos**

Instituto Nacional de Enfermedades  
Neoplásicas  
Lima, Pérou

**Mona Saraiya**

Division of Cancer Prevention and Control  
National Center for Chronic Disease Prevention  
and Health  
CDC  
Atlanta, États-Unis d'Amérique

**Achim Schneider**

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische  
Onkologie  
CharitéCentrum  
Berlin, Allemagne

**Nereo Segnan**

Department of Cancer Screening and Unit of  
Cancer Epidemiology  
Piemonte and San Giovanni University Hospital  
Turin, Italie

**Tshewang Tamang**

Vaccine Preventable Disease Program  
Ministère de la santé  
Thimphu, Bhoutan

**Nguyen-Toan Tran**

Genève, Suisse

**Jérôme Viguié**

Santé Publique  
INCa  
Boulogne-Billancourt, France

**Steven Weyers**

Department of Obstetrics and Gynecology  
Ghent University Hospital  
Gand, Belgique

**Katherine Worsley**

Marie Stopes International  
Londres, Royaume-Uni

**Eduardo Zubizarreta**

International Atomic Energy Agency  
Vienne, Autriche

**Achim Schneider**

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische  
Onkologie  
CharitéCentrum  
Berlin, Germany

**Nereo Segnan**

Department of Cancer Screening  
and Unit of Cancer Epidemiology  
Piemonte and San Giovanni University  
Hospital  
Turin, Italy

**Tshewang Tamang**

Vaccine Preventable Disease Program  
Ministry of Health  
Thimphu, Bhutan

**Nguyen-Toan Tran**

Geneva, Switzerland

**Jérôme Viguié**

Santé Publique  
INCa  
Boulogne-Billancourt, France

**Steven Weyers**

Department of Obstetrics and Gynecology  
Ghent University Hospital  
Gent, Belgium

**Katherine Worsley**

Marie Stopes International  
London, United Kingdom

**Eduardo Zubizarreta**

International Atomic Energy Agency  
Vienna, Austria

## Processus suivi pour la gestion des déclarations et des conflits d'intérêt

### Rôles des groupes techniques et des groupes de travail

En septembre 2010, les membres du Groupe d'examen externe (GEE) se sont réunis pour prendre une décision sur la mise à jour du document *La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles* (en anglais *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*), dont la première édition date de 2006. L'une des principales conclusions de cette réunion était que le chapitre sur le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses destinés à la prévention du cancer du col de l'utérus devait être mis à jour. Ce groupe a également fait des recommandations à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) s'agissant de la composition du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD).

En 2011, le GELD et le Groupe sur les méthodes (GM) se sont réunis à plusieurs reprises en sessions conjointes afin d'élaborer les questions au format PICO (population, intervention, comparaison, résultat, en anglais Population, Intervention, Comparison and Outcome, soit PICO), afin d'identifier les critères de jugement pour le traitement des lésions précancéreuses du col et pour les approches « dépistage et traitement » destinés à la prévention du cancer du col et afin de classer ces critères en fonction de leur importance. Ces réunions ont également permis d'échanger et de s'accorder sur la méthodologie à adopter et sur les principaux paramètres à prendre en considération dans l'exercice de modélisation visant à évaluer les critères de jugement de l'algorithme « dépistage et traitement ».

En avril 2012, le GELD, le GM et le GEE se sont réunis en session conjointe pour examiner les résultats de la revue de la littérature et de l'exercice de modélisation, ainsi que pour préparer des projets de recommandations.

En 2012 et 2013, le GELD et le GM se sont réunis à plusieurs reprises en sessions conjointes, soit par le biais de conférences téléphoniques, soit en personne, afin de poursuivre l'examen et de finaliser les projets de recommandations. Ces projets de recommandations ont ensuite été transmis au GEE pour être validés.

### Gestion des conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts ont été gérés de la façon suivante :

1. Avant de commencer à travailler pour l'OMS, tous les experts qui ont participé au processus d'élaboration des lignes directrices ont dû remplir une Déclaration relative aux intérêts des experts de l'OMS. Une fois le processus commencé, ils ont été tenus d'informer rapidement l'OMS en cas de changement des informations déclarées dans le formulaire. Les formulaires remplis ont été examinés par le secrétariat de l'OMS afin de gérer les éventuels conflits d'intérêts dans le domaine du dépistage et du traitement du cancer du col.
2. Au cours du tour de table de présentation au début de la réunion du GEE de septembre 2010 et de la première réunion conjointe du GELD, du GM et du GEE en 2013, chaque expert a fait part aux autres experts du/des intérêts qu'il avait déclaré(s). Cela a permis à l'ensemble des membres des groupes d'être informés des intérêts que les différents membres pouvaient avoir.

3. Tous les intérêts déclarés ont été examinés par le Bureau du Conseiller juridique de l'OMS. Il a été décidé que tous les experts pourraient participer au processus mais que leurs intérêts devraient être mentionnés dans les lignes directrices.

4. Tous les intérêts déclarés à prendre en compte (15 des 54 experts) sont résumés à l'annexe 1 de ce rapport.

Il convient de noter que ces lignes directrices portent principalement sur le dépistage du cancer du col dans le but de détecter des lésions précancéreuses. L'objectif est de permettre un traitement précoce et ainsi d'éviter que ces lésions ne deviennent cancéreuses. Ces lignes directrices ne traitent pas de la prévention primaire du cancer du col par le biais de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH).

## Remerciements

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) tient à remercier les membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices et le Groupe sur les méthodes pour leur disponibilité constante et le travail important réalisé. L'OMS est également très reconnaissante au Groupe d'examen externe pour avoir permis l'élaboration de ces recommandations essentielles pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses afin de prévenir le cancer du col. Les noms des participants de chaque groupe figurent aux pages v-viii.

Nous tenons par ailleurs à remercier les membres du personnel, les chercheurs attachés et les étudiants de McMaster University (Hamilton, Canada) dont les noms figurent ci-dessous, qui ont contribué aux travaux de la revue systématique de la littérature, mais qui n'ont pas pris part à l'élaboration des recommandations : Adrienne Cheung, Charmaine Fraser, Shreyas Gandhi, Jessica Hopkins, Rohan Kehar, Rasha Khatib, Nancy Lloyd, Ahmad Mustafa, Marco Perez et Wojtek Wiercioch.

L'OMS souhaite également remercier sincèrement Flanders International Cooperation Agency (FICA), l'Institut National du Cancer (INCa, France) et l'alliance GAVI (Gavi Alliance en anglais, anciennement Global Alliance for Vaccines and Immunisation) pour avoir financé en grande partie la préparation de ce document.

## Acronymes

ASCUS	cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée (en anglais atypical squamous cells of undetermined significance)
C4-GEP	Document La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles (en anglais, Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, soit C4-GEP)
CIN	néoplasie cervicale intraépithéliale (en anglais cervical intraepithelial neoplasia, soit CIN)
CIN 2+	néoplasie cervicale intraépithéliale de stade 2 ou 3
FICA	Flanders International Cooperation Agency
FN	faux négatif
FP	faux positif
GEE	Groupe d'examen externe
GELD	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GM	Groupe sur les méthodes
GRADE	grade donné aux recommandations, examen, élaboration et évaluation (en anglais Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, soit GRADE)
INCa	Institut National du Cancer (France)
IST	Infections sexuellement transmissibles
IVA	inspection visuelle à l'acide acétique
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PICO	population, intervention, comparaison, résultat (en anglais Population, Intervention, Comparison and Outcome, soit PICO)
QUADAS	évaluation de la qualité des données des études portant sur la précision diagnostique (en anglais QUality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies, soit QUADAS)
RAD	électrorésection à l'anse diathermique
test VPH	test de dépistage de l'infection à virus du papillome humain
VN	vrai négatif
VP	vrai positif
VPH	virus du papillome humain

## Résumé d'orientation

La néoplasie cervicale intraépithéliale (en anglais, *cervical intraepithelial neoplasia*, soit CIN) est une lésion précancéreuse qui comprend trois stades : CIN 1, CIN 2 ou CIN 3. En l'absence de traitement, les lésions de type CIN 2 ou CIN 3 (ces deux types de lésions étant réunis en une seule catégorie : CIN 2+) peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus. Au lieu d'effectuer un dépistage et un diagnostic en utilisant la séquence de tests habituelle associant cytologie, colposcopie, biopsie et confirmation histologique de la CIN, une alternative pour le diagnostic et le traitement des CIN est d'utiliser une approche « dépistage et traitement ». Pour cette approche, la décision concernant le traitement est basée sur un test de dépistage et le traitement, en cas de test de dépistage positif, est fourni rapidement, si possible immédiatement. Les tests de dépistage disponibles comprennent le test de dépistage du virus du papillome humain (VPH), l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) et la cytologie (frottis de Papanicolaou ou PAP). Les traitements disponibles sont la cryothérapie, l'électroréssection à l'anse diathermique (RAD) et la conisation à froid.

Ces lignes directrices fournissent des recommandations pour des stratégies à utiliser dans un programme « dépistage et traitement ». Elles s'inscrivent dans le prolongement du document existant *WHO guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia* (Lignes directrices de l'OMS : utilisation de la cryothérapie pour le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale, publié en 2011) et du nouveau document *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ* (Lignes directrices de l'OMS pour le traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales de stades 2 et 3 et de l'adénocarcinome glandulaire in situ du col de l'utérus) publié simultanément à ces lignes directrices. Ces lignes directrices sont principalement destinées aux décideurs, aux administrateurs, aux fonctionnaires travaillant dans les programmes ainsi qu'à d'autres professionnels du secteur de la santé qui ont la responsabilité du choix des stratégies de prévention du cancer du col au niveau national, régional ou d'un district.

Dans les pays où un programme de prévention et de lutte contre le cancer du col existe déjà, ces recommandations ont été élaborées pour aider les décideurs à déterminer s'il convient de remplacer les interventions existantes par un test de dépistage différent suivi d'un traitement différent, ou d'effectuer une séquence de tests suivie d'un traitement adapté. Pour les pays où un tel programme n'est pas encore en place, ces recommandations peuvent être utilisées pour déterminer quel test de dépistage utiliser et quel traitement administrer. En outre, un diagramme d'aide à la décision est proposé à l'annexe 2 afin d'aider les administrateurs de programme à choisir la stratégie qui convient le mieux au contexte de leur pays ou de leur région. Une fois la stratégie choisie, il est possible de suivre le diagramme « dépistage et traitement » correspondant. Les diagrammes spécifiques pour chaque stratégie sont fournis à l'annexe 3 (pour les femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) et à l'annexe 4 (pour les femmes qui présentent une infection à VIH et celles dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).

Les méthodes utilisées pour élaborer ces lignes directrices ont suivi les instructions figurant dans le document *WHO handbook for guideline development* (Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices) et sont décrites dans le chapitre 2. Un groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD) a été constitué. Il comprenait des experts, des cliniciens, des chercheurs dans le domaine de la prévention et du traitement du cancer du col, des directeurs de programme de santé et des spécialistes de la méthodologie. Les conflits d'intérêts ont été gérés en suivant les règles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Un groupe indépendant de scientifiques d'un centre collaborateur de l'OMS a effectué différentes revues de la littérature portant sur la précision diagnostique des tests de dépistage disponibles et sur les effets des différents traitements des

CIN (annexes 5 à 7). Ces données ont été utilisées pour effectuer des modélisations et comparer différentes stratégies « dépistage et traitement » chez les femmes dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu, chez celles qui présentent une infection à VIH et chez celles qui ne présentent pas d'infection à VIH. Les résultats ont été présentés au GELD sous forme de tableaux de données en suivant l'approche GRADE, grade donné aux recommandations, examen, élaboration et évaluation (en anglais *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*, soit GRADE). Les profils de GRADE de ces données et les tableaux « des données jusqu'aux recommandations » pour chaque recommandation sont disponibles en ligne (sections A et B du document *Supplemental material*).

Ces lignes directrices donnent neuf recommandations pour des stratégies « dépistage et traitement » visant à la prévention du cancer du col. Un bref résumé de ces recommandations figure à la page suivante. Les recommandations complètes accompagnées à chaque fois de remarques et d'un résumé des données disponibles figurent quant à elles au chapitre 3 du présent document.

Les meilleures données pour évaluer les effets d'une stratégie « dépistage et traitement » viennent d'essais contrôlés randomisés. Cependant, peu d'essais contrôlés randomisés ayant évalué ces stratégies et fourni des données sur les critères de santé importants pour les patientes ont été identifiés. Les domaines à explorer dans de futurs travaux de recherche comprennent les stratégies « dépistage et traitement » utilisant des séquences de tests (par exemple un test VPH suivi d'une IVA), les stratégies « dépistage et traitement » chez les femmes qui présentent une infection à VIH et la mesure des critères de santé importants après l'utilisation d'une stratégie « dépistage et traitement ».

## Résumé des recommandations « dépistage et traitement »

Ces recommandations s'appliquent à toutes les femmes quel que soit leur statut par rapport au VIH, mais des recommandations spécifiques pour les femmes qui présentent une infection à VIH ont également été élaborées.

**Le groupe d'experts<sup>1</sup> recommande** de ne pas utiliser la conisation à froid comme traitement dans une stratégie « dépistage et traitement ». Dans toutes les stratégies « dépistage et traitement » présentées ci-dessous, le traitement se fait donc par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie.

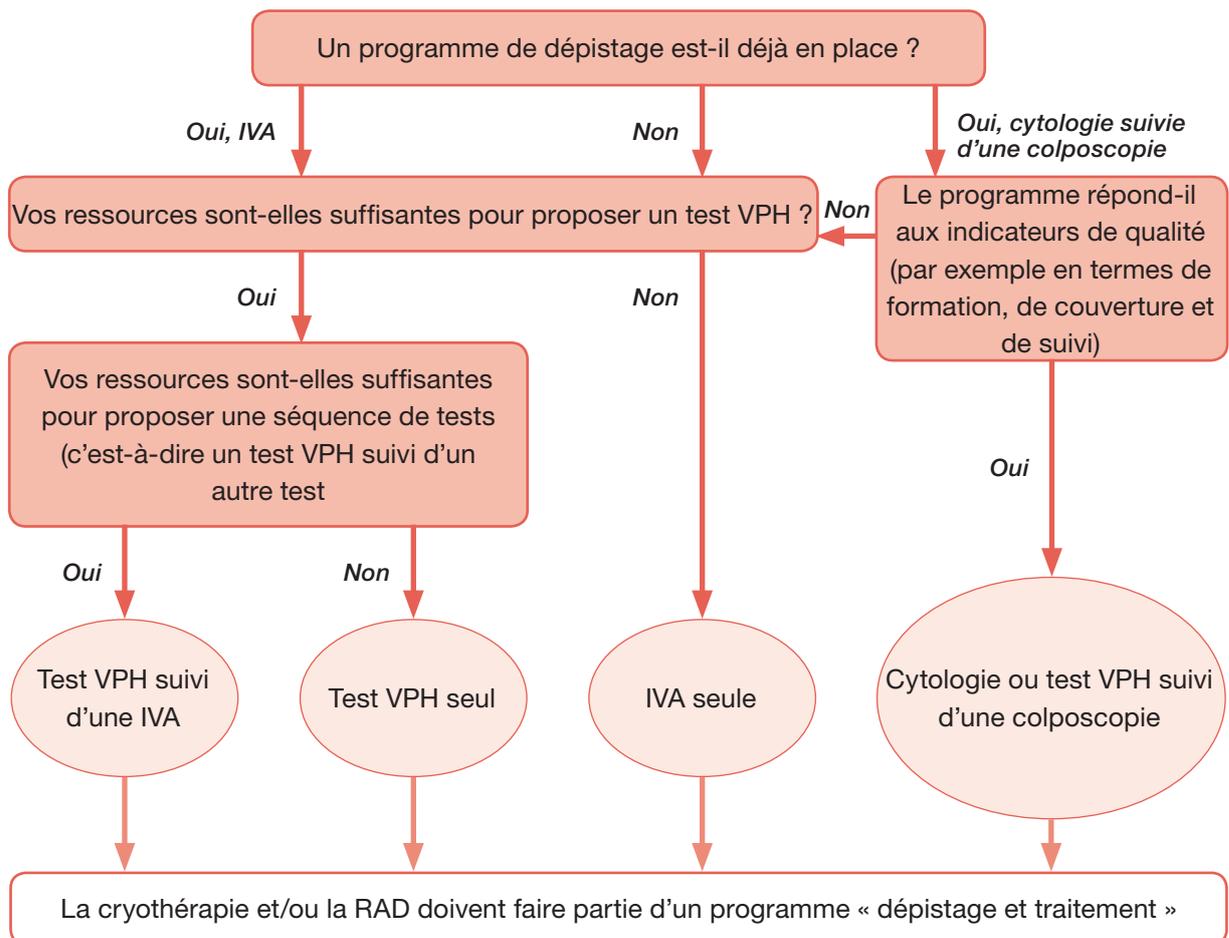
### Le groupe d'experts :

- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement. Lorsque les ressources sont limitées et que le dépistage par test VPH n'est pas possible, le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement.
- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement. Dans les pays où une stratégie de dépistage appropriée et de bonne qualité s'appuyant sur la cytologie suivie d'une colposcopie existe déjà, les deux stratégies peuvent être utilisées.
- ▶ Recommande l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement. La recommandation d'une stratégie utilisant l'IVA plutôt qu'une stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie peut s'appliquer à des pays qui envisagent actuellement la mise en place de l'une ou l'autre de ces stratégies, ou à des pays qui disposent actuellement de ces deux stratégies.
- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement.
- ▶ Conseille l'utilisation soit d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement, soit d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement.
- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement.
- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement.
- ▶ Conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement.

<sup>1</sup> Le groupe d'experts comprend l'ensemble des membres du Groupe d'orientation de l'OMS, du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD) et du Groupe d'examen externe (GEE).

Un diagramme d'aide à la décision (présenté ci-dessous) a été élaboré pour aider les administrateurs de programme à choisir l'une des stratégies conseillées en fonction du contexte où elle sera mise en œuvre. Ce diagramme figure également à l'annexe 2. Des détails supplémentaires sur le déroulement de chaque stratégie « dépistage et traitement » se trouvent dans les diagrammes de l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) ou de l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).

### Diagramme d'aide à la décision pour les administrateurs de programme



Remarque : chaque bulle rose pâle fait référence à une stratégie de l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) ou de l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).



## 1. Introduction

La néoplasie cervicale intraépithéliale (en anglais, *cervical intraepithelial neoplasia*, soit CIN) est une lésion précancéreuse qui comprend trois stades : CIN 1, CIN 2 ou CIN 3.<sup>2</sup> En l'absence de traitement, les lésions de type CIN 2 ou CIN 3 (ces deux types de lésions étant réunis en une seule catégorie : CIN 2+) peuvent évoluer vers un cancer du col de l'utérus. Selon les estimations, chaque année environ 1 à 2 % des femmes présentent une lésion de type CIN 2+. Une proportion plus importante (10 %) est signalée chez les femmes qui présentent une infection à VIH (1-5). La pratique habituelle est de faire un dépistage chez les femmes à l'aide de la cytologie (frottis de Papanicolaou ou PAP) ; lorsque les résultats de la cytologie sont positifs, le diagnostic de CIN est basé sur une colposcopie réalisée dans un second temps, avec une biopsie des lésions suspectes ; un traitement n'est effectué que lorsqu'une lésion de type CIN 2+ a été confirmée par un examen histologique. Cette méthode habituelle de dépistage nécessite des ressources humaines hautement qualifiées ainsi que de nombreux équipements de laboratoire. En raison du coût élevé de la mise en place des programmes de dépistage basés sur la cytologie, la couverture de ce dépistage reste très faible dans les pays à revenu faible ou moyen. Il faudrait donc disposer d'autres méthodes de dépistage. En outre, réalisé sur une biopsie obtenue par colposcopie, le suivi après un test cytologique

positif nécessite des ressources et un personnel qualifié qui font cruellement défaut dans de nombreux pays. La nécessité d'orienter les patientes vers des services de santé éloignés pour le diagnostic et le traitement ainsi que les longs délais d'attente avant d'obtenir le résultat de la cytologie constituent d'autres obstacles à l'exécution des programmes de dépistage basés sur la cytologie. Une approche alternative pour le diagnostic et le traitement des CIN est d'utiliser une approche « dépistage et traitement », pour laquelle la décision concernant le traitement est basée sur un test de dépistage, et non sur le diagnostic d'une lésion de type CIN 2+ par examen histologique, et où le traitement, en cas de test de dépistage positif, est fourni rapidement, si possible immédiatement.

Le but d'un programme « dépistage et traitement » du cancer du col est de réduire la fréquence de ce cancer ainsi que la mortalité associée tout en causant relativement peu d'effets indésirables. Le programme doit comprendre un test de dépistage ou une stratégie de dépistage (séquence de tests) et l'existence de liens avec des traitements adaptés en cas de CIN ainsi qu'un dispositif d'orientation vers un service spécialisé pour le traitement des femmes qui présentent un cancer du col invasif. Les tests de dépistage courants et largement utilisés sont les tests de dépistage du virus du papillome humain (test VPH), la cytologie (frottis de Papanicolaou ou PAP) et l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA) sans assistance. Ces tests peuvent être utilisés individuellement ou en séquence. Dans le cas où un seul test est utilisé, un résultat positif indique qu'il est nécessaire de procéder à un traitement. Dans le cas où une séquence de tests est utilisée, un premier test positif doit être suivi d'un autre test. Si le résultat du second test est positif, la femme devra alors être traitée. Si le premier test de dépistage est positif et le deuxième négatif, la femme doit bénéficier d'un suivi. Les traitements disponibles sont la cryothérapie, l'électroréssection à l'anse diathermique (RAD) et la conisation à froid.

<sup>2</sup> Le diagnostic de CIN est établi par l'examen histopathologique d'un échantillon du col de l'utérus obtenu par biopsie à l'emporte-pièce ou par résection. La décision déterminant si l'échantillon de tissu cervical examiné présente ou non une CIN et le degré de cette lésion est fonction de ses caractéristiques histologiques en rapport avec la différenciation, la maturation et la stratification des cellules ainsi qu'avec la présence d'anomalies au niveau du noyau. La proportion de l'épaisseur de l'épithélium qui présente des cellules matures et différenciées est utilisée pour réaliser la classification des CIN en stades. En cas de CIN grave, la proportion de l'épaisseur de l'épithélium constituée de cellules indifférenciées est généralement plus importante, avec seulement une fine couche de cellules différenciées et matures à la surface (9).

Ces lignes directrices fournissent des recommandations pour des stratégies à utiliser dans un programme « dépistage et traitement ». Elles s'inscrivent dans le prolongement des recommandations actuelles sur l'utilisation de la cryothérapie pour le traitement des CIN (6, 7) et du nouveau document *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ* (Lignes directrices de l'OMS pour le traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales de stades 2 et 3 et de l'adénocarcinome glandulaire *in situ* du col de l'utérus) (8) publié simultanément à ce document. Lors de l'élaboration de ces lignes directrices, le Groupe d'élaboration des lignes directrices (GELD) a estimé que certains pays où des programmes « dépistage et traitement » sont actuellement opérationnels peuvent avoir des doutes sur la stratégie à suivre. Ces recommandations ont donc été élaborées en comparant les avantages et les effets indésirables de différentes stratégies « dépistage et traitement ». Dans les pays où un programme de prévention et de lutte contre le cancer du col existe déjà, ces recommandations ont été élaborées pour aider les décideurs à déterminer s'il convient de remplacer les interventions existantes par un test de dépistage différent suivi d'un traitement différent, ou d'effectuer une séquence de tests suivie d'un traitement adapté. Pour les pays où un tel programme n'est pas encore en place, ces recommandations peuvent être utilisées pour déterminer quel test de dépistage utiliser et quel traitement administrer. En outre, un cadre pour le processus de décision est proposé à l'annexe 2 afin d'aider les administrateurs de programme à choisir la stratégie qui convient le mieux au contexte de leur pays ou de leur région.

Les recommandations ainsi que les informations sur les différents tests de dépistage et les différents traitements ayant servi de base à leur élaboration sont également disponibles dans une version actualisée du document *La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles* (en anglais *Comprehensive cervical cancer control:*

*a guide to essential practice*, soit C4-GEP) (10). Ce dernier a été publié pour la première fois en 2006 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour aider les cliniciens et les administrateurs de programme lors du diagnostic et du traitement des CIN afin de prévenir et de lutter contre le cancer du col. Certains aspects spécifiques nécessitant l'élaboration de nouvelles recommandations, l'OMS s'est engagée en 2009 à actualiser ce document. En particulier, de nouvelles données ont été publiées sur l'utilisation de la cryothérapie pour le traitement des CIN [de nouvelles lignes directrices ont été élaborées en 2011 (7)], sur le traitement des lésions de type CIN 2+ confirmées par l'examen histologique [de nouvelles lignes directrices sont publiées simultanément à ce document (8)] et sur les stratégies pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses du col de l'utérus (sujet du présent document d'orientation). En outre, il est récemment apparu que lors de la formulation de recommandations pour les stratégies « dépistage et traitement », les conséquences du traitement ou de l'absence de traitement des femmes après un résultat de dépistage positif ou négatif doivent être prises en compte. En règle générale, le choix d'un test de dépistage est basé sur sa précision, celle-ci étant déterminée par le calcul de sa sensibilité et de sa spécificité ; les recommandations sont alors basées sur ces informations. Ces données ne prennent cependant pas en compte les conséquences du dépistage et du traitement chez les femmes. Au moment de décider d'une stratégie « dépistage et traitement », il est essentiel de prendre en compte les conséquences en aval après le traitement (pour un test positif) ou en cas d'absence de traitement (pour un test négatif), notamment la survenue d'un cancer du col et la mortalité associée, la récurrence des lésions de type CIN 2+, les effets indésirables du traitement (et du surtraitement) ainsi que l'utilisation des ressources. Ces recommandations sont basées sur des données relatives à la précision de chacun des tests de dépistage pour poser un diagnostic, ainsi que sur des données relatives aux avantages et aux effets indésirables des différents traitements.

## Public cible

Ces lignes directrices sont principalement destinées aux décideurs, aux administrateurs, aux fonctionnaires travaillant dans les programmes ainsi qu'à d'autres professionnels du secteur de la santé qui ont la responsabilité du choix des stratégies de prévention du cancer du col au niveau national, régional ou d'un district. Il est également important que les personnes qui travaillent dans les programmes de soins de santé génésique, en particulier dans les programmes de prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) dont l'infection à VIH et le sida ainsi que dans les programmes de planification familiale, aux niveaux des districts et des soins de santé primaires, consultent également ces lignes directrices. Cela leur permettra de comprendre le processus suivi pour l'élaboration de ces recommandations et pourquoi il est extrêmement important de sélectionner et de mettre en œuvre des stratégies reposant sur des bases factuelles pour la prévention du cancer du col.

## Objectif

Ces lignes directrices fournissent des recommandations pour les stratégies « dépistage et traitement » destinées à la prévention du cancer du col (chapitre 3). En plus des recommandations, ce document propose un diagramme d'aide à la décision pour aider à choisir la meilleure stratégie « dépistage et traitement » dans une situation particulière au niveau d'un programme (annexe 2). Il propose également une série de diagrammes d'aide à la décision à utiliser une fois la stratégie choisie pour déterminer quel dépistage et quel traitement utiliser pour chacune des différentes stratégies ; il s'agit notamment de diagrammes spécifiques pour les femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu (annexe 3), ainsi que pour les femmes qui présentent une infection à VIH et celles dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH (annexe 4). Ce document donne également une

description de la méthodologie de l'OMS suivie pour l'élaboration de ces recommandations (chapitre 2 et annexes 5 à 7) et fournit les profils de GRADE (grade donné aux recommandations, examen, élaboration et évaluation, en anglais *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE*)<sup>3</sup> des données ainsi que des tableaux « des données jusqu'aux recommandations »<sup>4</sup> (disponibles en ligne dans les sections A et B du document *Supplemental material*). Ce document présente les données scientifiques et les justifications des informations pratiques figurant dans le document C4-GEP (10).

## 2. Méthodes

Les méthodes utilisées pour élaborer ces lignes directrices ont suivi les instructions figurant dans le document *WHO handbook for guideline development (Manuel de l'OMS pour l'élaboration des lignes directrices)* (11, 12).

### Groupes impliqués dans l'élaboration de ces lignes directrices

L'OMS a formé un GELD pour les stratégies « dépistage et traitement » destinées à la prévention du cancer du col. Ce groupe était présidé par Joanna Cain. Les 17 experts sélectionnés pour en être membres ont fourni des orientations cliniques et apporté un soutien tout au long du processus d'élaboration des recommandations. L'OMS a également sélectionné un Groupe d'examen externe (GEE) comprenant 33 experts, dont des agents de santé ayant une expérience dans le dépistage et le traitement des CIN, des anatomopathologistes, des chercheurs dans le domaine de la prévention et du traitement du

<sup>3</sup> Les profils de GRADE de données résumant les données obtenues lors des revues systématiques et par modélisation, ainsi que la qualité de ces données.

<sup>4</sup> Les tableaux « des données jusqu'aux recommandations » décrivent le processus suivi pour aller des données jusqu'à l'élaboration des recommandations, et expliquent comment ont été jugés les facteurs qui ne font pas partie des profils de GRADE des données ainsi que les justifications de leur prise en compte.

cancer du col, des directeurs de programmes, des personnes impliquées dans l'éducation à la santé, des épidémiologistes, des agents de santé publique, des infirmiers et des spécialistes de la méthodologie. Un Groupe sur les méthodes (GM) appartenant au Centre MacGRADE de McMaster University (centre collaborateur de l'OMS) a apporté son expertise dans la synthèse des données et dans le processus d'élaboration des lignes directrices.

### Formulation des questions et détermination des critères de jugement

En février 2011, le GELD s'est réuni pour se pencher sur les questions à aborder et les critères de jugement à utiliser dans le chapitre consacré aux stratégies « dépistage et traitement » à paraître dans la version actualisée du document C4-GEP afin d'y intégrer les nouvelles données disponibles. Le GELD a identifié 15 questions possibles pouvant servir de guide à l'examen des données relatives aux options de dépistage et aux stratégies de traitement des lésions précancéreuses du col. Afin de classer les questions par ordre de priorité et de déterminer si elles étaient pertinentes sur le plan clinique ou utilisées dans la pratique, le GM a fait une enquête anonyme en ligne parmi les membres du GELD en utilisant l'instrument *Survey Monkey*<sup>5</sup> ; 14 des 17 membres ont répondu à cette enquête. Parmi les 15 questions, le GELD en a identifié sept comparant des stratégies « dépistage et traitement » standards avec d'autres stratégies, mais qui ne sont généralement PAS utilisées dans la pratique (par exemple, un test VPH suivi de la cytologie) ; ces sept questions ont par conséquent été exclues. Les huit autres questions ont été retenues pour servir de base aux recommandations sur le dépistage (voir l'encadré 1).

#### Encadré 1. Questions relatives aux options de dépistage des lésions précancéreuses du col (classées par ordre de priorité)

1. Faut-il utiliser un test VPH ou l'IVA pour le dépistage ?
2. Faut-il utiliser un test VPH ou la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) pour le dépistage ?
3. Faut-il utiliser l'IVA ou la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) pour le dépistage ?
4. Faut-il utiliser un test VPH ou un test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) pour le dépistage ?
5. Faut-il utiliser un test VPH suivi d'une IVA ou un test VPH seul pour le dépistage ?
6. Faut-il utiliser un test VPH suivi d'une IVA ou l'IVA seule pour le dépistage ?
7. Faut-il utiliser un test VPH suivi d'une IVA ou la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) pour le dépistage ?
8. Faut-il utiliser un test VPH suivi d'une IVA ou un test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) pour le dépistage ?

Au cours de cette même réunion, le GELD a préparé une liste de critères de jugement pour la prise de décisions et l'élaboration des recommandations relatives aux stratégies « dépistage et traitement ». La détermination de ces critères de jugement a reposé sur le travail déjà effectué lors de la préparation des lignes directrices de l'OMS faisant partie du document intitulé *Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia* (Utilisation de la cryothérapie pour le traitement des néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus) (7). Après cette réunion, le GM a réalisé une enquête en ligne auprès de l'ensemble des membres du GELD et du GEE en utilisant l'instrument *Survey Monkey* pour identifier les critères de jugement essentiels à utiliser lors de l'élaboration des recommandations et pour les classer par ordre

<sup>5</sup> Survey Monkey : <https://fr.surveymonkey.com/>

d'importance. Les participants ont classé ces critères de jugement sur une échelle allant de 1 (pas du tout important) à 7 (essentiel) en fonction de leur importance pour la prise de décision. Trente des 50 membres interrogés ont répondu et une valeur moyenne de classement a été calculée pour chaque critère de jugement. Les critères de jugement avec une valeur moyenne de classement de 4 (important) ou plus ont été inclus dans l'examen des données et pris en compte lors de l'élaboration des recommandations (voir l'encadré 2).

**Encadré 2. Critères de jugement pour les stratégies « dépistage et traitement » retenus comme étant importants pour la formulation de recommandations (par ordre d'importance)**

1. Mortalité due au cancer du col
2. Incidence du cancer du col
3. Lésions de type CIN 2 et CIN 3 détectées
4. Infections majeures (nécessitant une hospitalisation et un traitement antibiotique, par exemple une infection génitale haute)
5. Hémorragie maternelle
6. Accouchement prématuré
7. Fertilité
8. Identification des IST (avantage)
9. Infections mineures (nécessitant seulement un traitement ambulatoire)

### Synthèse des données et préparation des profils de données

Une stratégie « dépistage et traitement » se compose de deux parties liées l'une à l'autre : le(s) test(s) de dépistage suivi(s) par le traitement des CIN. Les meilleures études pour apporter des informations utiles pour l'élaboration des recommandations sur les stratégies « dépistage et traitement » sont les essais contrôlés randomisés dans lesquels les femmes sont randomisées pour recevoir

une « stratégie dépistage et traitement A » ou « stratégie dépistage et traitement B », les résultats sanitaires étant mesurés et présentés pour toutes les femmes (y compris ceux des femmes pour qui le résultat du dépistage était faussement négatif et qui n'ont jamais été traitées). Cependant, peu d'études de ce type ont été menées, la plupart des études n'établissant pas de lien entre la stratégie de dépistage utilisée d'une part et le traitement utilisé et les résultats obtenus d'autre part. Au lieu de cela, les études disponibles ont mesuré la précision d'un test de diagnostic des CIN (sans donner d'informations sur le traitement), ou ont mesuré uniquement les résultats sanitaires après traitement chez les femmes pour qui le test de dépistage était positif. Les critères de jugement pour les femmes chez qui le résultat du dépistage était un « vrai négatif » (VN) ou un « faux négatif » (FN) n'étaient donc pas mesurés. Cela est vrai pour les publications portant sur le dépistage des lésions précancéreuses du col ; peu d'études font état de résultats sanitaires pour l'ensemble des femmes ayant fait l'objet d'un dépistage, en incluant celles qui ont été traitées et celles qui n'ont pas été traitées. Pour cette raison, les principales données utilisées pour l'élaboration de ces recommandations sur les stratégies « dépistage et traitement » n'ont pas pu s'appuyer sur les résultats d'essais contrôlés randomisés. Au lieu de cela, ces recommandations sont basées sur une modélisation des résultats sanitaires issus de différentes revues de la littérature portant sur la précision diagnostique des tests de dépistage disponibles et des modélisations portant sur les effets des différents traitements des CIN.

S'agissant des stratégies de dépistage comparant l'utilisation d'un test VPH à l'IVA, et l'IVA à la cytologie, le GM a effectué une recherche bibliographique en ligne dans les bases de données MEDLINE et EMBASE jusqu'à février 2012. Une autre recherche bibliographique a été menée pour étendre jusqu'à novembre 2012 une revue Cochrane en cours portant sur la comparaison d'un test VPH à la cytologie en incluant les études publiées. Une autre recherche bibliographique sur la

colposcopie a été menée en incluant les études publiées jusqu'à septembre 2012 (les stratégies de recherche bibliographique sont présentées à l'annexe 5). Le GM a utilisé les données sur le traitement des CIN qui étaient rassemblées dans le même temps pour la préparation du document WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ (8). Afin d'éviter d'exclure les études primaires et les revues systématiques portant sur ce sujet et publiées antérieurement, les différentes recherches bibliographiques ne se sont pas limitées aux études publiées dans une langue particulière ou d'un type particulier. Des listes de références des études pertinentes ont été examinées et le GELD de l'OMS a été contacté pour obtenir des références supplémentaires.<sup>6</sup>

Au moins deux membres indépendants du GM ont examiné les articles pertinents (titre, résumé et texte intégral), les éventuels désaccords étant arbitrés par un troisième membre du groupe. S'agissant de la précision des tests diagnostiques, le GM a inclus les études d'observation considérées comme étant à faible risque de présenter un biais. À titre d'exemple, pour qu'une étude soit retenue, les deux tests de dépistage qui étaient comparés devaient avoir été effectués chez l'ensemble des participantes, et le « test diagnostique de référence » devait avoir été effectué chez l'ensemble des participantes chez qui le test de dépistage s'est avéré positif ou négatif (ou chez un échantillon aléatoire d'au moins 10% des participantes chez qui le test de dépistage s'est avéré négatif). Pour être retenues, les études devaient avoir inclus des femmes qui n'étaient pas enceintes, âgées de 18 ans ou plus et qui n'avaient jamais été traitées auparavant pour une CIN. Le statut des femmes par rapport au VIH pouvait être positif, négatif ou inconnu. Une liste de vérification de type *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* a été utilisée pour élaborer un diagramme d'aide à la décision

afin de déterminer quelles études seraient prises en compte ou non (annexe 6). La liste de l'ensemble des études portant sur la précision du test diagnostique prises en compte dans les revues systématiques se trouve à l'annexe 7.

Les caractéristiques des patientes, le cadre de réalisation et la précision du test diagnostique ont été extraits de manière indépendante par deux membres du GM à l'aide d'un formulaire d'extraction des données ayant fait l'objet d'un pré-test. Des données permettant d'évaluer la qualité des études ont également été collectées à l'aide de l'outil QUADAS (*Quality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies*, soit Évaluation de la qualité des données des études portant sur la précision diagnostique) (13). Les données concernant la précision des tests diagnostiques ont été agrégées en utilisant le logiciel Stata 12 d'analyse de données et de statistiques.

Le GM a élaboré un modèle mathématique pour évaluer les avantages et les effets indésirables de chaque stratégie « dépistage et traitement » par rapport à d'autres stratégies « dépistage et traitement » chez les femmes dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu et chez les femmes qui présentent une infection à VIH. La prévalence des CIN 2+, les données relatives à l'évolution naturelle, les résultats agrégés sur la précision des tests diagnostiques et les données agrégées sur les effets et sur les complications du traitement ont tous été pris en compte dans le modèle (les références utilisées dans le modèle se trouvent à l'annexe 7). Les estimations des effets absolus attendus sur les résultats sanitaires et un résumé des hypothèses utilisées dans le modèle sont fournis de manière transparente dans les profils de données pour les femmes qui ne sont pas infectées par le VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu ainsi que pour les femmes qui présentent une infection à VIH (voir les sections A et B du document *Supplemental material* disponible en ligne) ainsi que pour les femmes de différentes tranches d'âge.

Deux membres du GM ont évalué la qualité des données en suivant l'approche GRADE, grade donné aux recommandations, examen,

<sup>6</sup> Des informations sur des méthodes utilisées pour les revues systématiques sont disponibles sur le site Web de l'OMS.

élaboration et évaluation (en anglais *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*, soit GRADE) (14, 15) ; ils ont également présenté les données et les profils de GRADE de ces données. Les données relatives à la précision diagnostique des tests de dépistage sont présentées dans les profils de données relatives à la précision du test diagnostique pour chaque recommandation (dans les sections A et B du document *Supplemental material*, en général dans la section 2.1 pour chaque recommandation). Les données utilisées dans le modèle (à savoir les critères de jugement après l'utilisation d'une stratégie « dépistage et traitement ») sont également présentées dans les profils de données (dans les sections A et B du document *Supplemental material*, en général dans les sections 2.2 et 2.3 pour chaque recommandation, en fonction de l'âge). La qualité des données ou la confiance accordée aux estimations de l'effet obtenu a été évaluée comme étant élevée ⊕⊕⊕⊕, moyenne ⊕⊕⊕⊖, faible ⊕⊕⊖⊖ ou très faible ⊕⊖⊖⊖ en fonction du critère de GRADE. Des tableaux destinés à faciliter la prise de décision pour les recommandations (tableaux « des données jusqu'aux recommandations ») ont été produits pour chaque recommandation. Ces tableaux comprennent un résumé des données (avantages et effets indésirables), une évaluation de la qualité des données, les valeurs et les préférences pertinentes accordées par les patientes et toutes les implications possibles pour l'utilisation des ressources et pour la faisabilité (voir les sections A et B du document *Supplemental material*).

### Modélisation des effets sanitaires

Un test de dépistage avec une précision diagnostique très élevée n'est pas nécessairement le test à retenir en pratique clinique. La décision de recommander un test de dépistage doit être justifiée par son impact en aval sur les résultats sanitaires importants pour les patientes. Lorsque seuls des résultats intermédiaires comme la sensibilité et la spécificité du test sont connus, l'analyse décisionnelle est un outil puissant pour

évaluer un test diagnostique ou de dépistage sur la base des résultats importants à long terme pour les patientes. Lorsqu'un groupe d'experts doit prendre une décision quant à la recommandation d'un test diagnostique ou de dépistage, il doit examiner les résultats sanitaires en aval du test. Par exemple, les risques sanitaires des interventions réalisées suite à des résultats faux positifs (FP) et FN doivent être comparés avec les avantages sanitaires associés aux résultats VN et vrais positifs (VP).

Un modèle mathématique a été construit en utilisant le logiciel *TreeAge Pro 2012* afin d'apporter des informations utiles pour l'élaboration des recommandations. Dans ce modèle, les proportions de résultats VP, VN, FP et FN ont été calculées pour chacun des tests de dépistage (IVA, test VPH et cytologie) sur la base des estimations agrégées de la précision de chaque test et de la probabilité d'avoir une CIN avant le test dans cette population. La probabilité de développer l'un des critères de jugement importants pour la prise de décision (voir l'encadré 2) a ensuite été calculée sur la base du traitement éventuellement reçu et des estimations agrégées de l'efficacité et des complications potentielles des différents traitements (cryothérapie, conisation à froid et RAD). Pour calculer une estimation globale des critères de jugement, la probabilité de développer l'un de ces critères de jugement a été ajoutée pour chacune des catégories (VP, VN, FP et FN) pour le même test de dépistage et la même option de traitement. Les hypothèses pour les modèles ont été identifiées a priori. Ces hypothèses sont résumées dans les sections A et B du document *Supplemental material* disponible en ligne (en dessous de chaque tableau de GRADE des données pour les critères de jugement importants pour les patientes suivant différentes stratégies « dépistage et traitement »). L'analyse de sensibilité effectuée en fonction du statut par rapport au VIH (infection à VIH comparé à statut par rapport au VIH non connu) et de différentes tranches d'âge a également été précisée a priori.

## Élaboration des recommandations

Début 2012 (du 26 au 28 avril), le GELD, le GEE et le GM se sont réunis pour examiner les recommandations. Cette réunion, à laquelle ont participé des experts venus du monde entier et représentant différentes disciplines de la santé publique et de la médecine, a été co-présidée par un membre du GELD et un membre du GM. Pour élargir la représentativité géographique du GELD, il a été décidé que le GEE (un grand groupe composé de membres originaires de nombreux pays) participerait à l'élaboration des recommandations lors de cette réunion. Les membres du GM ont présenté les profils de données et les tableaux « des données jusqu'aux recommandations », qui comprenaient des données sur les avantages et les effets indésirables, les valeurs et les préférences, les ressources et la faisabilité.

Concernant les valeurs et les préférences des patientes, le GELD a convenu que les données disponibles pourraient être appliquées à l'ensemble des recommandations (16-18). Les données issues d'études qualitatives suggèrent que les femmes peuvent redouter de faire un dépistage, être très anxieuses à l'idée d'une colposcopie ou du traitement et ressentir comme une contrainte le fait de devoir venir pour une deuxième visite afin de recevoir le traitement. Une fois qu'elles ont décidé de faire un dépistage, elles trouvent cependant que les tests de dépistage et le traitement immédiat sont acceptables. Les données issues des revues systématiques ont démontré l'existence d'une préférence pour un dépistage plus fréquent et pour une prise en charge active chez les femmes dont le dépistage a montré la présence d'une CIN 1. En outre, les données issues d'essais contrôlés randomisés ont montré que les femmes trouvent acceptable un traitement par cryothérapie et par RAD et sont satisfaites lors de l'utilisation d'une approche « dépistage et traitement » (19).

L'OMS a récemment publié un outil destiné à déterminer les coûts de la prévention et de la lutte contre le cancer du col (*WHO Cervical Cancer Prevention and Control Costing Tool*)

(20). Cet outil est constitué de deux modules : l'un porte sur le coût de la vaccination contre le VPH et l'autre sur le coût d'un programme « dépistage et traitement ». Son but est d'aider les administrateurs de programme à préparer un budget pour le programme. Lors de l'élaboration de cet outil, le coût de chaque intervention a été obtenu dans un certain nombre de pays et des tableaux de calcul ont été élaborés. Avec l'expérience apportée par les membres du GELD, ces éléments ont été très utiles lors de l'analyse des ressources nécessaires pour chacune des stratégies.

Le GELD et le GEE ont élaboré les recommandations en mettant en balance les conséquences souhaitables et les conséquences indésirables des différentes stratégies « dépistage et traitement », ces conséquences comprenant l'examen des critères de jugement importants, les valeurs et les préférences, les ressources et la faisabilité, ainsi que le degré de certitude de ces informations. Les décisions prises par les membres du groupe de travail étaient fondées sur un consensus et un vote à l'unanimité qui n'était pas anonyme. Les résultats de ces discussions sont consignés dans les tableaux « des données jusqu'aux recommandations » élaborés pour chacune des recommandations et disponibles en ligne dans les sections A et B du document *Supplemental material*. Le GELD et le GEE ont également identifié les principales lacunes en matière de recherche. Toutes les discussions se sont tenues et toutes les décisions ont été prises lors de la réunion du mois d'avril 2012 ; aucun désaccord majeur n'a été relevé.

Les recommandations ont été évaluées comme étant « fortes » ou « soumises à conditions », selon les critères donnés par le *WHO handbook for guideline development* (Manuel de l'OMS pour l'élaboration de lignes directrices) (11, 12). Les recommandations fortes ont été formulées en utilisant la formule « nous recommandons » ; les recommandations soumises à conditions ont été formulées en utilisant la formule « nous conseillons ». Une recommandation forte signifie que pour le groupe d'experts, il

était clair que les conséquences souhaitables nettes d'une stratégie particulière l'emportaient sur celles d'une autre stratégie. Une recommandation soumise à conditions a été formulée lorsqu'il était moins clair que les conséquences souhaitables nettes de ladite stratégie l'emportaient sur celles de l'autre stratégie. Dans ces lignes directrices, de nombreuses recommandations sont soumises à conditions. Le tableau 1 donne des informations pour aider à l'interprétation de la force des recommandations.

### Examen des lignes directrices et processus d'approbation

Avant et au cours de leur élaboration, les stratégies « dépistage et traitement » de l'OMS pour la prévention du cancer du col ont suivi le processus d'examen par les pairs suivant :

- Les questions formulées pour l'élaboration de ces lignes directrices ont été distribuées au sein du Groupe d'orientation de l'OMS, qui les a également passées en revue avec le GELD. Une fois approuvées par le Groupe d'orientation de l'OMS et le GELD, elles ont été envoyées au GEE.
- Le protocole à suivre pour les revues systématiques a été distribué aux membres du GELD. Il a également été passé en revue au cours de la réunion du GEE, à laquelle le Groupe européen d'élaboration des lignes directrices a également participé en plus du Groupe d'orientation de l'OMS, du GELD et du GM. Au cours de cette réunion, les données ayant été identifiées et les projets de profils de données ont été passés en revue.
- Des discussions et des conférences téléphoniques entre les membres du GELD se sont tenues régulièrement afin d'examiner les données de la revue de la littérature, les modèles utilisés, les estimations des paramètres à inclure dans les modèles ainsi que les critères de jugement.
- Avant de recevoir l'approbation de l'OMS, le projet final des lignes directrices contenant les recommandations a été distribué pour examen aux membres du GELD.

**Tableau 1. Interprétation des recommandations fortes et des recommandations soumises à condition**

Implications	Recommandation forte « Nous recommandons... »	Recommandation soumise à conditions « Nous conseillons... »
Pour les patients	La plupart des personnes dans cette situation souhaiteraient que la ligne de conduite recommandée soit suivie et seule une petite proportion ne le souhaiterait pas. Il est peu probable que des outils d'aide à la décision particuliers soient nécessaires pour aider les personnes à prendre des décisions conformes à leurs valeurs et à leurs préférences.	La majorité des personnes dans cette situation souhaiteraient que la ligne de conduite recommandée soit suivie, mais beaucoup ne le souhaiteraient pas.
Pour les cliniciens	La plupart des personnes doivent recevoir l'intervention. Le respect de cette recommandation conformément aux lignes directrices peut être utilisé comme critère de qualité ou comme indicateur d'exécution.	Les cliniciens doivent savoir que chaque personne dispose de plusieurs choix adaptés et qu'ils doivent aider chaque personne à prendre une décision de prise en charge en accord avec ses valeurs et ses préférences. Des outils d'aide à la décision peuvent être utiles pour aider chacun à prendre des décisions conformes à ses valeurs et à ses préférences.
Pour les responsables de l'élaboration des politiques	Dans la plupart des situations, la recommandation peut être adoptée en tant que politique.	L'élaboration des politiques, nécessitera un débat approfondi et la participation des différents partenaires.

### 3. Recommandations

Pour assister les administrateurs de programme dans le processus décisionnel, un diagramme d'aide à la décision, ou algorithme, est proposé ; il permet de choisir la meilleure stratégie « dépistage et traitement » dans une situation particulière au niveau d'un programme (annexe 2). Une fois la stratégie choisie, un diagramme spécifique peut alors être suivi ; ces différents diagrammes sont fournis à l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) et à l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH). L'algorithme et les différents diagrammes ont été établis à partir des recommandations de ce chapitre.

#### Éléments importants s'appliquant à l'ensemble des recommandations « dépistage et traitement »

##### Population ciblée par les recommandations

Les recommandations de ces lignes directrices s'appliquent aux femmes à partir de l'âge de 30 ans (âge conseillé pour commencer le dépistage), car ces femmes présentent un risque plus élevé de développer un cancer du col. Toutefois, l'importance du bénéfice net diffèrera d'une tranche d'âge à une autre et peut s'étendre aux femmes plus jeunes ou après un certain âge selon leur risque de base de présenter une CIN 2+. Plutôt que de chercher à effectuer le plus grand nombre possible de tests de dépistage tout au long de la vie d'une femme, il est préférable d'accorder la priorité au dépistage chez les femmes âgées de 30 à 49 ans. Même effectué une seule fois au cours de la vie d'une femme, le dépistage peut apporter des bénéfices. La fréquence à laquelle répéter les dépistages peut dépendre des ressources en matière financière, d'infrastructures et autres.

Pour les femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie

d'infection à VIH, il convient de noter les éléments suivants : bien que les données sur le dépistage et le traitement pour prévenir le cancer du col chez les femmes qui présentent une infection à VIH soient de qualité inférieure aux données disponibles pour les femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu, un dépistage du cancer du col doit être effectué chez une jeune fille ou une femme sexuellement active dès que le dépistage du VIH s'avère positif.

Pour chaque recommandation, les données et la qualité qui leur a été attribuée sont présentées dans la section A (absence d'infection à VIH ou statut par rapport au VIH non connu) et la section B (présence d'une infection à VIH ou statut par rapport au VIH non connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH) du document *Supplemental Material* (disponible en ligne).

##### Éléments concernant les tests de dépistage

Les recommandations comprennent des stratégies fondées sur trois tests de dépistage : le test VPH (seuil  $\geq 1,0$  pg/ml), la cytologie [seuil choisi : ASCUS+ ou présence de cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée (en anglais *atypical squamous cells of undetermined significance*, soit ASCUS)] et l'IVA. L'IVA ne peut être utilisée que lorsque la zone de transformation est visible (généralement chez les femmes âgées de moins de 50 ans). Une fois que la femme est ménopausée, la zone de transformation (zone d'apparition de la plupart des lésions précancéreuses) est en effet souvent impossible à voir car elle disparaît à l'intérieur du canal endocervical.

##### Éléments concernant les traitements

Pour toutes les recommandations « dépistage et traitement », la cryothérapie constitue le traitement de choix pour les femmes chez qui le dépistage s'est avéré positif et qui remplissent les critères pour une cryothérapie. Pour les femmes qui ne remplissent pas les critères pour

une cryothérapie, l'alternative de traitement est la RAD. Les critères à remplir pour effectuer une cryothérapie suivent les recommandations de la version actualisée du document C4-GEP (10) : une femme dont le dépistage s'avère positif remplit les critères pour une cryothérapie si la totalité de la lésion est visible, si la jonction pavimento-cylindrique est visible et si la lésion ne couvre pas plus de 75 % de l'exocol. Si la lésion s'étend au-delà de la sonde cryogénique utilisée ou dans le canal endocervical, la patiente ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie, l'option thérapeutique alternative étant alors la RAD.

Avant le traitement, toute femme pour qui l'un des tests de dépistage s'est avéré positif (en particulier s'il s'agit du test VPH) doit bénéficier d'une IVA pour déterminer si elle remplit les critères pour une cryothérapie et exclure des lésions importantes ou une suspicion de cancer du col. Cette IVA doit être effectuée par un prestataire qualifié.

Il convient de noter que dans ces recommandations, il faut faire une distinction entre (a) l'utilisation de l'IVA pour déterminer quel traitement administrer (cryothérapie ou RAD) en fonction de critères, et (b) l'utilisation de l'IVA comme test de dépistage pour déterminer s'il est nécessaire ou non de traiter.

- a. Pour la stratégie « dépistage et traitement » avec « test VPH », une femme chez qui le test VPH s'avère négatif ne sera pas traitée. Toute femme dont le résultat du test VPH est positif sera traitée, l'IVA étant alors utilisée pour déterminer quel traitement administrer (cryothérapie ou RAD).
- b. Pour la stratégie « dépistage et traitement » avec « test VPH suivi d'une IVA », une femme chez qui le résultat du test VPH est négatif ne sera pas traitée. Toute femme dont le résultat du test VPH est positif doit bénéficier d'une IVA, utilisée ici comme un deuxième test de dépistage en vue de déterminer s'il faut traiter ou non. Toute femme dont les deux tests (test VPH et IVA) s'avèrent positifs sera traitée, tandis qu'une

femme chez qui le test VPH s'avère positif et l'IVA s'avère négative ne sera pas traitée.

### Fréquence du dépistage et suivi

La fréquence idéale à laquelle répéter un dépistage est indiquée ci-dessous ; elle est également indiquée pour chaque stratégie « dépistage et traitement » aux annexes 3 et 4.

Chez une femme dont le résultat de l'IVA ou de la cytologie (frottis de Papanicolaou) est négatif, un dépistage dans le cadre d'un dépistage répété doit être effectué tous les trois à cinq ans. Chez une femme dont le résultat du test VPH est négatif, un nouveau dépistage doit être effectué après un délai d'au moins cinq ans. Chez une femme qui a bénéficié d'un traitement, un suivi post-dépistage doit être effectué après un an pour s'assurer que ce traitement a été efficace. Les diagrammes relatifs à chaque stratégie pour les femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu se trouvent à l'annexe 3.

Chez une femme qui présente une infection à VIH ou pour qui le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH, si le résultat du test de dépistage est négatif, un dépistage dans le cadre d'un dépistage répété doit être effectué au moins tous les trois ans. Chez une femme qui a bénéficié d'un traitement, un suivi post-dépistage doit être effectué après un an pour s'assurer que ce traitement a été efficace. Les diagrammes relatifs à chaque stratégie pour les femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH se trouvent à l'annexe 4.

### Recommandations « dépistage et traitement »

**Recommandation 1. Le groupe d'experts recommande de ne pas utiliser le traitement par conisation à froid dans le cadre des stratégies « dépistage et traitement » (recommandation forte, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** dans les stratégies « dépistage et traitement » utilisant un traitement par conisation froid examinées par le groupe d'experts, le dépistage était effectué par un test VPH, une IVA, ou un test VPH suivi d'une IVA. Dans toutes les stratégies « dépistage et traitement », les avantages de la conisation à froid étaient comparables à ceux de la cryothérapie ou de la RAD ; cependant, les effets indésirables étaient plus nombreux avec la conisation. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** des données de faible qualité tirées d'une méta-analyse de différentes études d'observations ont montré que la récurrence des CIN après traitement par conisation à froid peut être inférieure de 3 % à la récurrence après traitement par cryothérapie ou RAD. Toutefois, cet écart ne conduit pas à des différences importantes s'agissant de l'incidence du cancer du col ou de la mortalité associée (différence de risque de 0,08 %). En revanche, comparé à la cryothérapie ou à la RAD, la conisation à froid peut être associée à une incidence plus élevée de saignements importants nécessitant une hospitalisation ou une transfusion sanguine (incidence : 1/1000 pour la conisation à froid contre 1/10 000 pour la cryothérapie ou la RAD pour la plupart des stratégies « dépistage et traitement ») et à un risque plus élevé d'accouchement prématuré après traitement (rapport des risques : 3,41 contre 2,00). Ce risque plus élevé de développer ces complications s'applique à toutes les femmes traitées, qu'elles aient été correctement ou incorrectement classées comme présentant une lésion de type CIN 2+ (c'est-à-dire qu'il s'applique aussi aux femmes pour qui le résultat était faussement positif et qui ont été traitées inutilement). Ces différences en termes d'avantages et d'effets indésirables étaient semblables à celles obtenues par modélisation pour les femmes qui présentent une infection à VIH.

**Recommandation 2. Lorsque les ressources le permettent, le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement par cryothérapie (ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

Lorsque les ressources sont limitées et que le dépistage par test VPH n'est pas possible, le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement par cryothérapie (ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)

**Remarques :** par rapport à une absence de dépistage, les avantages d'une stratégie « dépistage et traitement » avec un test VPH ou une IVA l'emportent sur ses effets indésirables, mais la diminution du nombre de cancers et de la mortalité associée était plus importante avec un test VPH qu'avec une IVA. La disponibilité du test VPH dépend des ressources ; le groupe d'experts conseille donc d'utiliser en priorité un test VPH plutôt qu'une IVA lorsque ce test est disponible, d'un coût abordable, qu'il peut être mis en œuvre aisément et qu'il est utilisable à long terme. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** des données de qualité faible à très faible ont montré qu'en comparaison avec une stratégie « dépistage et traitement » utilisant une IVA pour le dépistage,

la stratégie utilisant un test VPH peut être associée à une diminution des récurrences de CIN 2+ (3/1000 de moins), des cancers du col (1/10 000 de moins) et des décès (6/100 000 de moins). Ces différences s'expliquent par un nombre inférieur de cas manqués de CIN 2+ avec la stratégie utilisant le test VPH qu'avec la stratégie utilisant l'IVA (moins de faux négatifs). La différence en matière de surtraitement peut être relativement faible (157 000 cas sur 1 000 000 de femmes avec un test VPH contre 127 000 cas avec une IVA). Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut-être légèrement supérieur avec l'IVA (7/10 000 de plus). En termes de complications, comme la survenue de saignements importants ou d'infections, les différences peuvent être faibles ou les deux stratégies peuvent avoir des résultats similaires (c'est-à-dire 1/100 000 de moins avec la stratégie utilisant l'IVA). Ces avantages et ces effets indésirables étaient similaires à ceux obtenus par modélisation pour les femmes qui présentent une infection à VIH.

**Recommandation 3. Le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** la diminution du nombre de cancers et de la mortalité associée était légèrement plus importante avec un test VPH seul qu'avec une cytologie suivie d'une colposcopie. Dans les populations à forte prévalence d'infection à VPH, l'utilisation d'une stratégie avec test VPH peut être associée à un surtraitement et, par conséquent, à des effets indésirables plus fréquents ainsi qu'à un nombre moins élevé de cancers détectés lors du premier dépistage par test VPH. De

leur côté, les programmes utilisant la cytologie nécessitent davantage de ressources en raison du contrôle qualité, de la formation, et du temps d'attente. L'ajout de la colposcopie nécessite par ailleurs une seconde visite. Cependant, dans les pays où une stratégie de dépistage appropriée et de bonne qualité s'appuyant sur la cytologie (en dirigeant sur un centre spécialisé les femmes qui présentent une lésion de type ASCUS ou de stade plus avancé) suivie d'une colposcopie existe déjà, les deux stratégies peuvent être utilisées (celle avec test VPH ou celle avec cytologie suivie d'une colposcopie). Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de la rareté des études ou de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique de la cytologie suivie d'une colposcopie par rapport à un test VPH, les effets de la séquence de tests ont été calculés en combinant les données diagnostiques de la cytologie et de la colposcopie, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Pour la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie), les données ont été analysées en fonction de deux scénarios : (1) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie seule (le traitement étant alors basé sur l'impression colposcopique) et (2) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie, puis, si le résultat de la colposcopie s'avère positif, d'une biopsie (le traitement étant alors basé sur le résultat de la biopsie). Les données ont montré que les récurrences de lésions de type CIN 2+, les cancers du col et les décès étaient moins fréquents avec la stratégie utilisant le test VPH qu'avec la cytologie suivie d'une colposcopie (respectivement 3/1000, 1/10 000 et 6/100 000 de moins). Ces différences s'expliquent par un nombre inférieur de cas manqués de CIN 2+ (moins de faux négatifs) avec la stratégie utilisant le test VPH qu'avec la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie sans biopsie. Cependant, les cas de surtraitement peuvent être légèrement plus fréquents en utilisant un test VPH qu'en

utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie sans biopsie (7 femmes de plus sur 100) ou avec biopsie lorsque celle-ci est indiquée (10 femmes de plus sur 100). Il peut en résulter une légère augmentation de la fréquence des complications avec la stratégie du test VPH. Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut être légèrement supérieur avec la stratégie de la cytologie suivie d'une colposcopie (1/1000 de plus).

**Recommandation 4. Le groupe d'experts recommande l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation forte, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** ces deux stratégies « dépistage et traitement » présentent des avantages et des effets indésirables de nature similaire, mais les effets indésirables sont moins fréquents avec une cytologie suivie d'une colposcopie avec biopsie lorsque celle-ci est indiquée. Bien que la stratégie utilisant l'IVA soit associée à un surtraitement et à un nombre moins élevé de cancers détectés lors du premier dépistage, les programmes basés sur la cytologie avec colposcopie (avec ou sans biopsie) nécessitent davantage de ressources car ils impliquent un contrôle qualité, une formation, un temps d'attente et la réalisation d'une seconde visite. La recommandation d'une stratégie utilisant l'IVA plutôt qu'une stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie peut s'appliquer à des pays qui envisagent actuellement la mise en place de l'une ou l'autre de ces stratégies, ou à des pays qui disposent actuellement de ces deux stratégies. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de la rareté des études ou de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique de la cytologie suivie d'une colposcopie par rapport à l'IVA, les effets de cette séquence de tests ont été calculés en combinant les données diagnostiques relatives à la cytologie et à la colposcopie, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Pour la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie), les données ont été analysées en fonction de deux scénarios : (1) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie seule (le traitement étant alors basé sur l'impression colposcopique) et (2) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie, puis, si le résultat de la colposcopie s'avère positif, d'une biopsie (le traitement étant alors basé sur le résultat de la biopsie). Les données ont montré qu'il y avait peu ou qu'il n'y avait pas de différences entre ces deux stratégies en termes de récurrences de lésions de type CIN 2+, de cancers du col et de mortalité associée. Les cas de surtraitement peuvent cependant être légèrement plus fréquents en utilisant l'IVA qu'en utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie sans biopsie (11 femmes de plus sur 100) ou avec biopsie lorsque celle-ci est indiquée (18 femmes de plus sur 100). Il peut en résulter une légère augmentation des effets indésirables avec la stratégie utilisant l'IVA. Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut être légèrement supérieur avec la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie (2/1000 de plus) par rapport à la stratégie utilisant l'IVA.

**Recommandation 5. Le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** pour ces deux stratégies, la diminution du nombre de cancers et de la mortalité associée sont similaires et l'emportent sur les effets indésirables et sur les coûts. Bien que l'ajout de la colposcopie (avec ou sans biopsie) permette de diminuer les cas de surtraitement et par conséquent les effets indésirables, la colposcopie nécessite davantage de ressources en raison de la formation supplémentaire des prestataires, du contrôle qualité, du temps d'attente et du nombre potentiellement plus élevé de femmes perdues de vue. L'ajout de la colposcopie à un test VPH nécessite par ailleurs une seconde visite. L'adoption d'une stratégie utilisant un test VPH suivi d'une colposcopie n'est pas recommandée dans les pays qui ne disposent actuellement pas d'une stratégie de dépistage. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de la rareté des études ou de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique du test VPH suivi d'une colposcopie, les effets de cette séquence de tests ont été calculés en combinant les données diagnostiques relatives à chacun des tests pris individuellement, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Pour la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie), les données ont été analysées en fonction de deux scénarios : (1) si le dépistage par test VPH s'avère positif, les

femmes bénéficient d'une colposcopie seule (le traitement étant alors basé sur l'impression colposcopique) et (2) si le dépistage par test VPH s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie, puis, si le résultat de la colposcopie s'avère positif, d'une biopsie (le traitement étant alors basé sur le résultat de la biopsie). Les données ont montré qu'il y avait peu ou qu'il n'y avait pas de différences entre ces deux stratégies en termes de récurrences de lésions de type CIN 2+, de cancers du col et de mortalité associée. Les cas de surtraitement peuvent cependant être légèrement plus fréquents en utilisant un test VPH seul qu'en utilisant un test VPH suivi d'une colposcopie sans biopsie (5 femmes de plus sur 100) ou avec biopsie lorsque celle-ci est indiquée (12 femmes de plus sur 100). Il peut en résulter une légère augmentation des effets indésirables avec la stratégie utilisant le test VPH seul. Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut être légèrement supérieur avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une colposcopie (1/1000 de plus) par rapport à la stratégie utilisant le test VPH seul.

**Recommandation 6. Le groupe d'experts conseille l'utilisation soit d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie), soit d'une stratégie associant un dépistage par test VPH et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** la diminution du nombre de cancers et de la mortalité associée était plus importante avec un test VPH utilisé comme seul test de dépistage qu'avec un test VPH suivi d'une IVA ; cette diminution était encore plus importante pour les femmes présentant une infection à VIH. Cependant, l'utilisation d'une stratégie avec un test VPH comme unique test de dépistage peut être associée à un surtraitement et par conséquent est susceptible

de provoquer davantage d'effets indésirables. Par ailleurs, les effets d'un test VPH suivi d'une IVA et la qualité des résultats obtenus en effectuant une IVA après un test VPH positif ne sont pas connus avec précision, les seules données disponibles sur ces stratégies étant des données indirectes. De plus, il peut être nécessaire d'utiliser des ressources supplémentaires pour diriger les femmes sur un centre spécialisé où peut être effectuée une IVA après un test VPH positif, pour assurer une seconde visite afin d'effectuer une IVA ainsi que pour assurer la formation supplémentaire nécessaire pour effectuer ces deux tests. Pour ces différentes raisons, l'une ou l'autre de ces stratégies (test VPH suivi d'une IVA ou test VPH seul) peut être conseillée et cette recommandation est soumise à conditions. Il convient de noter que chez les femmes qui présentent une infection à VIH, les avantages de l'utilisation d'un test VPH seul l'emportent sur les effets indésirables. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique d'un test VPH suivi d'une IVA, les effets ont été calculés en combinant les données diagnostiques relatives au test VPH seul et à l'IVA seule, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Les données ont montré que les récurrences de lésions de type CIN 2+, les cancers du col et les décès étaient légèrement plus fréquents avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une IVA qu'avec le test VPH seul (respectivement 4/1000, 1/10 000 et 7/100 000 de plus). Ces différences s'expliquent par un nombre légèrement supérieur de cas manqués de CIN 2+ avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une IVA qu'avec la stratégie utilisant le test VPH seul (6/1000 de plus). Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut être légèrement supérieur avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une IVA (7/10 000 de plus) et le nombre de femmes traitées inutilement peut être légèrement inférieur (1/10 de moins) en raison d'un taux inférieur de faux-positifs avec un test VPH suivi d'une IVA. Un nombre moins élevé de femmes traitées inutilement avec l'utilisation du test

VPH suivi d'une IVA peut se traduire par une diminution des besoins en ressources et des complications.

Les résultats obtenus par modélisation pour les femmes qui présentent une infection à VIH étaient néanmoins plus marqués. Certaines différences en termes d'avantages et d'effets indésirables peuvent être plus importantes. Les données pour les femmes qui présentent une infection à VIH montrent que les récurrences des lésions de type CIN 2+, les cancers du col et les décès sont susceptibles d'être plus nombreux avec un test VPH suivi d'une IVA qu'avec un test VPH seul (respectivement 22/1000, 17/10 000 et 12/100 000 de plus). L'utilisation d'un test VPH suivi d'une IVA pour le dépistage peut cependant être associée à un nombre moins important de femmes traitées inutilement (1/10 de moins), ce qui permet d'utiliser moins de ressources et de diminuer le nombre de complications liées au traitement.

**Recommandation 7. Le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** que la stratégie utilise un test VPH suivi d'une IVA ou une IVA seule, la diminution du nombre de cancers et la diminution de la mortalité l'emportent sur leurs effets indésirables. Cependant, les effets indésirables peuvent être plus importants avec la stratégie utilisant l'IVA seule, ce qui est probablement dû au surtraitement. La stratégie utilisant l'IVA seule permet néanmoins de détecter un nombre légèrement plus important de cancers. Compte tenu de l'incertitude sur les coûts de cette séquence de deux tests (test VPH suivi d'une IVA) par rapport

à une IVA seule, cette recommandation est soumise à conditions. Dans les pays où le test VPH n'est pas disponible, il est conseillé d'effectuer le dépistage en utilisant l'IVA seule. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique d'un test VPH suivi d'une IVA, les effets ont été calculés en combinant les données diagnostiques relatives au test VPH seul et les données relatives à l'IVA seule, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Les données ont montré qu'il y avait peu ou qu'il n'y avait pas de différences en termes de récurrences de lésions de type CIN 2+, de cancers du col et de décès associés entre une stratégie « dépistage et traitement » utilisant le test VPH suivi d'une IVA et une stratégie utilisant l'IVA seule. Cela s'explique probablement par le peu de différences entre ces deux stratégies s'agissant du nombre de cas manqués de CIN 2+. Bien que le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage puisse être légèrement supérieur avec l'IVA seule (7/10 000 de plus), le nombre de femmes traitées inutilement peut être plus important (1/10 de plus) en raison d'un taux supérieur de faux-positifs lorsque l'IVA est utilisée seule (l'IVA seule s'accompagne d'une utilisation supérieure des ressources du fait du surtraitement qui en résulte. Le surtraitement associé à l'utilisation de l'IVA seule s'accompagne également d'une augmentation du risque de développer des complications. En termes d'avantages et d'effets indésirables, ces résultats étaient similaires à ceux obtenus par modélisation pour les femmes qui présentent une infection à VIH.

**Recommandation 8. Le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** les avantages de ces deux stratégies « dépistage et traitement » sont similaires. Cependant, les programmes basés sur la cytologie peuvent nécessiter davantage de ressources en raison du contrôle qualité, de la formation et du temps d'attente. L'ajout de la colposcopie nécessite par ailleurs une seconde visite. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material*, sections A et B.

**Résumé des données :** du fait de la rareté des études ou de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique de la cytologie suivie d'une colposcopie par rapport à un test VPH suivi d'une IVA, les effets de cette séquence de tests ont été calculés en combinant des données diagnostiques, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Pour la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie), les données ont été analysées en fonction de deux scénarios : (1) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie seule (le traitement étant alors basé sur l'impression colposcopique) et (2) si le dépistage par cytologie s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie, puis, si le résultat de la colposcopie s'avère positif, d'une biopsie (le traitement étant alors basé sur le résultat de la biopsie). Les données ont montré qu'il n'y avait peu ou qu'il n'y avait pas de différences entre les deux stratégies s'agissant des récurrences de lésions de type CIN 2+, des cancers du col

et des décès associés et qu'il y avait peu ou qu'il n'y avait pas de différences s'agissant des cas de surtraitement. Le nombre de cancers détectés lors du premier dépistage peut être légèrement supérieur avec la stratégie utilisant la cytologie suivie d'une colposcopie (2/1000 de plus).

**Recommandation 9. Le groupe d'experts conseille l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une IVA et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) plutôt que l'utilisation d'une stratégie associant un dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) et un traitement par cryothérapie (ou par RAD lorsque la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie) (recommandation soumise à conditions, qualité des données ⊕⊖⊖⊖)**

**Remarques :** la diminution du nombre de cancers et de la mortalité associée peut être légèrement plus importante avec une stratégie « dépistage et traitement » utilisant un test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) qu'avec une stratégie utilisant un test VPH suivi d'une IVA. Le groupe d'experts s'est accordé sur le fait que les avantages de l'une ou l'autre de ces stratégies l'emportent sur leurs effets indésirables et leurs coûts ; cependant, les différences de coûts entre les deux stratégies ne sont pas connues avec précision. Il est possible que la stratégie utilisant la colposcopie nécessite davantage de ressources en raison de la formation supplémentaire des prestataires, du contrôle qualité, du temps d'attente et du nombre potentiellement plus élevé de femmes perdues de vue. Il est également difficile d'établir si les femmes perçoivent une différence entre l'IVA et la colposcopie ; il semble cependant qu'une biopsie au cours d'une colposcopie est moins bien acceptée qu'une IVA. Cette recommandation s'applique à toutes les femmes, quel que soit leur statut par rapport au VIH. Voir le document *Supplemental material, sections A et B*.

**Résumé des données :** du fait de la rareté des études ou de l'absence d'études ayant évalué la précision diagnostique de ces deux stratégies de dépistage, leurs effets ont été calculés en combinant les données diagnostiques relatives à ces tests pris individuellement, la qualité des données s'en trouvant alors diminuée. Pour la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie), les données ont été analysées en fonction de deux scénarios : (1) si le dépistage par test VPH s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie seule (le traitement étant alors basé sur l'impression colposcopique) et (2) si le dépistage par test VPH s'avère positif, les femmes bénéficient d'une colposcopie, puis, si le résultat de la colposcopie s'avère positif, d'une biopsie (le traitement étant alors basé sur le résultat de la biopsie). Les données ont montré que, en comparaison de la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une IVA, les récurrences de lésions de type CIN 2+ pouvaient être moins fréquentes avec le test VPH suivi d'une colposcopie sans biopsie (3/1000 de moins) ou avec biopsie (4/1000 de moins) et que le nombre de cancers du col et le nombre de décès pouvaient être inférieurs (respectivement 1/10 000 et 6/100 000, avec ou sans biopsie). Ces différences s'expliquent par un nombre inférieur de cas manqués de CIN 2+ (moins de faux négatifs) avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une colposcopie qu'avec la stratégie utilisant le test VPH suivi d'une IVA. Les cas de surtraitement peuvent cependant être plus nombreux avec une stratégie utilisant un test VPH suivi d'une colposcopie qu'avec une stratégie utilisant un test VPH suivi d'une IVA (7 femmes de plus sur 100). Les deux stratégies semblent présenter peu ou ne pas présenter de différences en termes de nombre de cancers détectés lors du premier dépistage.

## 4. Lacunes en matière de recherche et autres considérations

Les meilleures données pour évaluer les effets d'une stratégie « dépistage et traitement » sont les essais contrôlés randomisés où les femmes reçoivent de manière aléatoire l'une ou l'autre de deux stratégies de dépistage, puis où l'ensemble des femmes ayant fait un dépistage font l'objet d'un suivi au cours duquel sont mesurés les critères de santé importants pour les patientes (comme la récurrence d'une CIN, la survenue d'un cancer du col et la survenue de complications du traitement). Peu d'essais contrôlés randomisés ayant évalué les stratégies « dépistage et traitement » et les critères de santé importants pour les patientes ont été identifiés. Il y avait notamment très peu d'études ayant évalué les stratégies classées par le GELD comme étant cliniquement pertinentes (par exemple un test VPH suivi d'une IVA). En fait, la recherche bibliographique n'a retrouvé que peu d'études, essais contrôlés randomisés ou autres, ayant évalué des séquences de tests, par exemple un test VPH suivi d'une IVA. Il y avait également peu d'études ayant évalué la précision diagnostique des tests ou donné des informations sur les critères de santé importants pour les patientes chez les femmes qui présentent une infection à VIH ou un risque élevé d'avoir cette infection.

L'utilisation de programmes basés sur la cytologie dans les régions où les systèmes de santé ne sont pas robustes, les ressources sont limitées et l'assurance de la qualité n'est pas garantie en continu est source de préoccupations. Ce type de programmes a été et reste difficile à mettre en place dans les pays à revenu faible ou moyen. L'assurance de la qualité permettant de garantir la précision et la reproductibilité des programmes basés sur la cytologie nécessite davantage de ressources humaines et financières que les autres programmes de dépistage. De plus, les résultats de la cytologie ne sont obtenus qu'après un certain temps, ce qui augmente les chances de perdre de vue des femmes et réduit

d'autant les avantages de ces programmes. Cette revue de la littérature n'a pas montré que la cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie) était associée à de meilleurs résultats que d'autres stratégies de dépistage pour la prévention du cancer du col. L'utilisation d'un autre test de dépistage comme le test VPH avant la cytologie n'a pas été évaluée dans cette revue des données et n'a pas fait l'objet d'une modélisation pour ces recommandations.

La valeur potentielle d'un algorithme « dépistage et traitement » portant sur le dépistage par test VPH suivi d'une cytologie présente un intérêt pour certaines personnes qui travaillent sur le sujet. Le classement attribué par le groupe d'experts à cet algorithme n'était cependant pas suffisant pour qu'il soit retenu pour être évalué par des questions au format PICO (population, intervention, comparaison, résultat, en anglais *Population, Intervention, Comparison and Outcome*, soit PICO) dans le cadre du processus de préparation de ces lignes directrices. Cela était largement dû au fait que le groupe d'experts a estimé que, compte tenu du public le plus susceptible de tirer avantage de ces lignes directrices, les questions concernant la cytologie n'étaient pas aussi pertinentes que les questions concernant le dépistage par un test VPH ou par une IVA couplé à une cryothérapie. De plus, il y avait consensus au sein du groupe d'experts pour estimer que l'ajout de la cytologie pourrait être un obstacle important à la volonté de faire en sorte que le dépistage soit rapidement suivi d'un traitement. Il n'a donc pas été préparé de base factuelle sur la question relative à l'utilisation d'un test VPH suivi d'une cytologie et, à l'heure actuelle, aucune recommandation n'est proposée pour cet algorithme. Une fois que des études comparant de manière rigoureuse par exemple test VPH/cytologie et test VPH/IVA (ou vice versa) seront disponibles, celles-ci pourront faire l'objet d'une analyse GRADE permettant éventuellement d'élaborer des recommandations reposant sur des bases factuelles.

Dans ces recommandations, une distinction a été établie entre l'utilisation de l'IVA comme

méthode destinée à déterminer si la femme remplit les critères pour un traitement par cryothérapie ou par RAD et l'utilisation de l'IVA afin de déterminer si la femme doit être traitée ou non (des explications supplémentaires se trouvent dans le sous-chapitre « Éléments concernant les traitements » du chapitre 3). Lorsque l'IVA est utilisée après un test VPH qui s'est avéré positif, la femme n'est traitée que si l'IVA est également positive. Cependant, seules de rares études ont évalué la précision diagnostique globale de cette séquence de tests ou mesuré les critères de santé importants pour les patientes une fois réalisée cette séquence de tests. De plus, aucune étude n'a comparé les critères de santé après l'utilisation de l'IVA pour déterminer si la femme remplit les critères pour un traitement par cryothérapie.

Le GELD a également établi une distinction entre l'utilisation de l'« impression colposcopique » et celle de l'« impression colposcopique et de la biopsie lorsque celle-ci est indiquée ». Dans le premier cas, une femme dont le premier test de dépistage s'est avéré positif n'est traitée que si la visualisation par colposcopie est positive en mettant en évidence une lésion. Dans le deuxième cas, une colposcopie qui s'avère positive est suivie d'une biopsie et la femme n'est traitée que si la biopsie s'avère positive (ce qui dans les faits est différent d'une stratégie « dépistage et traitement »). Là encore, l'utilisation de cette séquence de tests n'a pas été évaluée ou comparée dans des essais contrôlés randomisés et il n'existait aucune donnée issue d'études d'observation portant sur la précision de ces tests diagnostiques. Une modélisation a donc été utilisée pour déterminer si l'élimination de l'étape biopsie dans la stratégie permettrait de continuer à obtenir les mêmes avantages nets tout en réduisant l'utilisation des ressources.

Compte tenu du petit nombre d'essais contrôlés randomisés ayant évalué des stratégies « dépistage et traitement », le GM a utilisé une modélisation et a donc eu besoin de données sur les risques de base et sur l'évolution spontanée de la maladie. D'une

manière générale, l'ensemble des données sur la progression naturelle et sur la régression des lésions de type CIN 2+ chez les femmes de nombreuses tranches d'âge et chez les femmes présentant une infection à VIH manquaient de clarté. Bien que cela soulève des questions éthiques qu'il ne faut pas ignorer, il doit être possible de mener des études où les femmes sont suivies sur des périodes prolongées. En l'absence de données de ce type, il a été difficile de déterminer l'âge auquel il convient de commencer le dépistage, l'âge auquel il convient de l'arrêter ainsi que la fréquence à laquelle il convient de refaire ce dépistage. De nombreuses questions relatives aux femmes âgées de 20 à 35 ans, aux femmes âgées de plus de 50 ans et à la fréquence optimale du suivi après traitement sont restées sans réponse. Les recommandations de ces lignes directrices sont malgré tout basées sur des scénarios de modélisation qui donnent des informations sur les différentes tranches d'âge, la fréquence du dépistage et la durée de suivi permettant d'obtenir un impact important sur la mortalité par cancer du col.

Enfin, le GELD a identifié et classé par ordre de priorité les critères de jugement des stratégies « dépistage et traitement » qui étaient importants pour le processus de prise de décision. Pour beaucoup de ces critères, les données disponibles étaient de qualité faible ou très faible et étaient seulement des données indirectes. Le GELD a notamment identifié que les questions relatives aux critères de jugement ayant rapport avec la fertilité ou la reproduction constituaient un sujet de préoccupation pour beaucoup de femmes. Un autre sujet de préoccupation était la transmission du VIH ; les travaux de recherche sur ce critère de jugement sont cependant peu nombreux. D'autres avantages du dépistage ont également été identifiés par le GELD, par exemple la détection des infections sexuellement transmissibles ou la détection du cancer du col, ceux-ci pouvant dépendre du test de dépistage utilisé (par exemple un test VPH par rapport à l'IVA). Toutefois, ces avantages ne sont pas mesurés actuellement dans les études, ou sont mesurés de manière différente.

## 5. Utilisation des lignes directrices

### Diffusion des lignes directrices

Ces lignes directrices seront disponibles en ligne dans la base de données de la bibliothèque de l'OMS ; elles seront également accessibles par le biais d'un lien Internet sur la page du site Santé sexuelle et génésique de l'OMS et sur la page de la Bibliothèque de santé génésique de l'OMS, un journal électronique d'analyses documentaires.<sup>7</sup> La sortie de ces lignes directrices sera également communiquée dans la publication *WHO Reproductive Health Update* du Programme spécial PNUD/UNFPA/UNICEF/OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine de l'OMS (connu sous le sigle HRP)<sup>8</sup> à laquelle ont souscrit plus de 2000 abonnés ainsi que de nombreuses organisations avec lesquelles nous travaillons. Nombre de ces organisations communiqueront également la sortie de ces lignes directrices dans leur bulletin d'information.

Une version imprimée de ces lignes directrices sera envoyée aux abonnés des publications de l'OMS, aux personnes qui figurent sur la liste de diffusion de l'OMS pour bénéficier à titre gratuit de ces publications (responsables en chef de la santé dans les pays, ministres de la santé ou directeurs généraux de la santé, bibliothèques dépositaires des publications de l'OMS, représentants/officiers de liaison de l'OMS, bibliothèque du Siège de l'OMS, bureaux régionaux de l'OMS et bibliothèques

des bureaux hors site), aux autres bénéficiaires de la distribution gratuite (autorités nationales compétentes en matière de santé sexuelle et génésique, programmes de lutte contre le cancer, centres nationaux de recherche en santé génésique et centres collaborateurs de l'OMS), au personnel du Siège de l'OMS, des bureaux régionaux et des pays et d'ailleurs, aux ONG concernées, aux sociétés médicales traitant de la lutte contre le cancer et/ou de la santé sexuelle et génésique, aux revues scientifiques (y compris aux revues médicales générales et aux revues spécialisées dans le domaine de la santé sexuelle et reproductive ou du cancer), aux organisations internationales, aux donateurs, aux donateurs potentiels, aux éditeurs susceptibles de publier des traductions de ces documents, ainsi qu'à toutes les personnes qui ont contribué à ces documents.

Les invitations à des conférences en vue de présenter et de discuter ces lignes directrices seront acceptées.

Des conférences régionales sont d'ores et déjà prévues en 2013 dans la Région des Amériques et la Région africaine pour présenter ces nouvelles recommandations à un certain nombre de partenaires impliqués dans la planification de programmes nationaux. Les autres régions seront couvertes en 2014.

Si les bureaux régionaux en font la demande, une aide pourra être apportée aux pays pour adapter ces lignes directrices à leurs besoins spécifiques et pour les intégrer aux lignes directrices nationales existantes. Des ateliers seront organisés aux niveaux régional, sous-régional et national pour procéder à ces adaptations : toutes les recommandations feront l'objet d'une discussion afin de les adapter au contexte épidémiologique, culturel et socioéconomique national.

Dans un premier temps, ces lignes directrices ne seront disponibles qu'en anglais. Elles seront traduites ultérieurement sous réserve de la disponibilité des financements. Les initiatives visant à leur traduction et à leur publication par des tiers dans des langues non officielles de l'ONU seront encouragées.

<sup>7</sup> La base de données de la Bibliothèque de l'OMS est disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/library/databases/fr/index.html> ; la page du site Santé sexuelle et génésique de l'OMS est disponible à l'adresse suivante : <http://www.who.int/reproductive-health/topics/cancers/fr/index.html> ; la page du site de la Bibliothèque de santé génésique de l'OMS est disponible à l'adresse suivante : <http://apps.who.int/rhl/fr/index.html>.

<sup>8</sup> Un abonnement à la publication *WHO Reproductive Health Update* peut être obtenu par simple demande à l'adresse suivante : <http://www.who.int/reproductivehealth/RHUpdate/en/index.html>.

## Évaluation des lignes directrices

Le nombre de téléchargements sur les sites Internet de l'OMS (du Siège et des bureaux régionaux) sera utilisé comme un indicateur de l'intérêt porté à ces lignes directrices.

Nous travaillons avec les bureaux régionaux de l'OMS pour suivre les demandes d'assistance technique des pays concernant l'utilisation de ces lignes directrices. À cet effet, des réunions regroupant l'ensemble des partenaires nationaux seront organisées dans les pays ; ces réunions permettront également de recueillir les réactions des utilisateurs sur la clarté, la faisabilité et l'utilité de ces recommandations.

Nous suivrons également avec les bureaux régionaux le nombre de pays où les recommandations concernant les stratégies « dépistage et traitement » ont été modifiées pour tenir compte de la publication de ces nouvelles lignes directrices.

## Mise à jour des lignes directrices

Le GELD continuera de travailler en fonction des besoins avec l'OMS de façon à répondre aux lacunes en matière de recherche identifiées au cours du processus. En outre, les données publiées sur les nouvelles méthodes de dépistage et de traitement feront l'objet d'un suivi pour déterminer rapidement si une mise à jour de ces recommandations est nécessaire. Environ cinq ans après la publication de ces lignes directrices, les nouvelles données disponibles devraient être suffisantes pour permettre une mise à jour des recommandations, voire pour ajouter de nouvelles recommandations.

## Références

1. Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F88–99.
2. De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.
3. Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.
4. Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.
5. Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96.
6. Santesso N et al.; World Health Organization Steering Committee for Recommendations on Use of Cryotherapy for Cervical Cancer Prevention. World Health Organization Guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 118(2):97–102.
7. *WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Département Santé et recherche génésiques, 2011 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241502856/en/>, consulté en ligne le 13 février 2014).
8. *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large loop excision of the transformation zone (LEEP/LLETZ), and cold knife conization*. Genève, Organisation mondiale de la Santé (en cours de préparation).
9. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. France, Centre international de Recherche sur le Cancer, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (<http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>, consulté en ligne le 13 février 2014).
10. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (C4-GEP)*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Département Santé et recherche génésiques et Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion, 2006 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/>, consulté en ligne le 13 février 2014).
11. *WHO handbook for guideline development*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 ([http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc\\_handbook\\_mar2010\\_1.pdf](http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf), consulté en ligne le 13 février 2014).
12. *WHO handbook for guideline development*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf), consulté en ligne le 13 février 2014).
13. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, mise à jour en mars 2011 ([www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), consulté en ligne le 13 février 2014).

14. Guyatt GH et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336:924–926.
15. Schünemann HJ et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336:1106–1110.
16. Bradley J et al. Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies. *Women and Health*, 2006, 43(3):103–121.
17. Melnikow J et al. Management of the low-grade abnormal Pap smear: what are women's preferences? *Journal of Family Practice*, 2002, 51(10):849–855.
18. Frederiksen ME, Lynge E, Rebolj M. What women want. Women's preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 119(1):7–19.
19. Chirenje ZM et al. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 21(6):617–621.
20. WHO cervical cancer prevention and control costing tool (C4P). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 ([http://www.who.int/nuvi/hpv/cervical\\_cancer\\_costing\\_tool/en/index.html](http://www.who.int/nuvi/hpv/cervical_cancer_costing_tool/en/index.html), consulté en ligne le 13 février 2014).

## Annexe 1. Déclarations d'intérêts

Parmi les 54 experts qui ont participé à l'élaboration de ces lignes directrices, 15 ont déclaré un intérêt en rapport avec le cancer du col. Bien que ces intérêts ne soient pas toujours liés de manière spécifique au dépistage et au traitement du cancer du col, chacun d'entre eux a tout de même été présenté et résumé ci-dessous.

**Marc Arbyn** a été invité par l'Organisation européenne de lutte contre les Infections et les Néoplasies génitales (EUROGIN) à intervenir lors de sa conférence organisée en 2011 à Lisbonne. EUROGIN a payé ses frais de transport et d'hébergement. EUROGIN est une organisation qui, dans la Région européenne, soutient et développe la recherche, la formation, le dépistage, la prévention et l'information concernant les infections génitales, les lésions précancéreuses et les cancers chez la femme. Les conférences d'EUROGIN bénéficient du soutien financier de différents laboratoires pharmaceutiques ayant des intérêts dans le domaine du cancer du col.

**Paul Blumenthal** a été l'investigateur principal d'une étude de recherche opérationnelle menée par Department of Obstetrics and Gynecology de Stanford University School of Medicine et visant à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un nouveau test VPH rapide (careHPV) fabriqué par le laboratoire Qiagen pour des situations où les revenus sont faibles ou moyens. Le laboratoire Qiagen a prêté les équipements et a fourni les tests nécessaires à ces travaux de recherche.

**John Paul Bogers** est employé par l'Université d'Anvers et travaille également en tant que consultant pour SonicHealthcare Benelux pour mener des travaux de pathologie clinique et valider de nouvelles technologies dans le domaine de la néoplasie cervicale intraépithéliale (en anglais, *cervical intraepithelial neoplasia*, soit CIN). SonicHealthcare Benelux est un laboratoire commercial qui, entre autres activités, réalise des dépistages du cancer du col (cytologie et test VPH). John Paul Bogers a également mené des travaux pour trois autres laboratoires pharmaceutiques qui ont un intérêt dans le dépistage du cancer du col : (1) une validation analytique d'un test VPH pour Innogenetics (valeur du contrat : 60 000 €) ; (2) une validation analytique d'une machine Becton-Dickinson (BD) Pathway (valeur du contrat : 10 000 €) ; et (3) une revue de littérature dans le domaine du traitement des CIN pour Hologic (valeur du contrat : 5000 €).

**August Burns** est le directeur exécutif de Grounds for Health, une organisation à but non lucratif qui cherche à concevoir des programmes durables et efficaces de prévention et de traitement du cancer du col dans des communautés productrices de café, dans le but d'y diminuer le taux de cancer du col. En soutien à ses projets, Grounds for Health a reçu un apport financier d'un montant de 15 000 US\$ de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), une organisation non-gouvernementale à but non-lucratif qui reçoit notamment des financements de sociétés qui ont un intérêt dans le cancer.

**Lynette Denny** est intervenue sur la vaccination contre le VPH à l'occasion de différents forums organisés par les laboratoires pharmaceutiques GlaxoSmithKline (GSK) et Merck. Les honoraires perçus pour ces activités s'élevaient à environ 4000 US\$ par laboratoire pharmaceutique et par an et étaient payés à son employeur, University of Cape Town. Le Department of Obstetrics and Gynaecology qu'elle dirige à University of Cape Town a par ailleurs conduit deux essais portant sur des vaccins contre le VPH pour les laboratoires GSK et Merck. Pour ces essais, University of Cape Town a reçu 1,6 millions de US\$ de GSK mais n'a en revanche rien reçu du laboratoire Merck, car le financement a été versé au Département de la Santé du KwaZulu Natal. Lynette Denny a travaillé bénévolement sur ce projet. Elle est intervenue sur le rapport coût-efficacité du dépistage par test VPH lors d'une conférence à Hong Kong en 2012 ; le laboratoire Qiagen a payé l'inscription, les

frais de transport et d'hébergement pour sa participation. Lynette Denny réalise actuellement un essai clinique pour le laboratoire Roche sur la capacité du Système cobas® 4800 à dépister le cancer ; le coût de cet essai est de 25 000 US\$. L'ensemble des financements qu'elle a reçus en tant qu'investigateur principal ou en tant que conférencière ont été versés sur les comptes « recherche » de University of Cape Town.

**Silvia de Sanjosé** a reçu occasionnellement un soutien financier des laboratoires Sanofi, Merck et Qiagen pour couvrir ses frais de transport en vue de participer à des conférences nationales et internationales et d'y présenter les résultats d'études coordonnées par son institution. Les montants reçus étaient compris entre 1000 et 3000 US\$ environ par voyage, en fonction du lieu de la conférence. Aucun des financeurs n'est intervenu à un quelconque titre dans la présentation des résultats. Certaines études de recherche auxquelles elle a participé ont été pour partie financées par les laboratoires GSK, Sanofi Pasteur MSD, Qiagen, Roche et Merck & Co., Inc., ce qui représente plus de 100 000 US\$ par an au cours des quatre dernières années. Aucun des financeurs n'est intervenu dans la collecte des données, l'analyse ou l'interprétation des résultats.

**Eduardo Franco** a participé à des réunions de comités consultatifs et à des forums traitant des stratégies de prévention du cancer du col (vaccins contre le VPH ou tests VPH) organisés par les laboratoires Merck, Roche et Gen-Probe. Au cours des quatre dernières années, il a perçu pour ces activités des honoraires s'élevant en moyenne à 4000 US\$ par laboratoire.

**Julia Gage** a, dans le cadre de son travail pour United States National Cancer Institute (NCI) des National Institutes of Health (NIH), conduit des projets de recherche opérationnelle au Nigéria pour évaluer l'efficacité du test de dépistage careHPV fabriqué par le laboratoire Qiagen. Pour cette étude, l'ensemble des réactifs, des équipements et des fournitures ont été fournis et acheminés gracieusement par le laboratoire Qiagen, les autres aspects ayant été financés par NCI.

**Francisco Garcia** a, alors qu'il travaillait à University of Arizona, été l'investigateur principal pour des essais cliniques portant sur différents agents innovants pour le traitement du cancer du col. Ces essais étaient conduits par University of Arizona sous contrat avec les laboratoires Roche (150 000 US\$), Innovio (70 000 US\$), Photocure (120 000 US\$) et Roche/Ventana (100 000 US\$). Pour ces essais, Francisco Garcia n'a perçu aucun revenu à titre personnel.

**José Jeronimo** est employé par PATH, une organisation internationale à but non-lucratif travaillant dans le domaine du développement et de la distribution d'outils à faible coût et à fort impact destinés à améliorer la santé dans le monde. PATH a conclu des accords de recherche collaborative et de développement pour le développement d'un test VPH rapide avec le laboratoire Qiagen (careHPV) et d'un test rapide pour le dépistage du cancer du col avec le laboratoire Arbor Vita (identification des oncoprotéines E6 et E7). PATH a reçu des échantillons et des équipements de ces deux laboratoires pour mener des études dans différents pays en vue de valider ces tests. Dans le cadre de l'accord PATH-Qiagen, la commercialisation du test en Chine et en Inde est considérée comme une priorité, avec d'autres pays à intégrer ultérieurement en fonction du contexte dans chaque zone géographique. Ces tests seront disponibles à bas coût pour le secteur public dans les pays à ressources limitées.

**Enriquito Lu** a été l'investigateur principal d'une étude sur la vaccination contre le VPH menée par Jhpiego (son employeur) sous contrat avec le laboratoire Merck ; Jhpiego est une organisation internationale à but non-lucratif. Le but de cette étude était d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une stratégie visant à fournir des services intégrés de prévention du cancer du col en Thaïlande et aux Philippines en incorporant la vaccination contre le VPH pour les filles âgées de 9 à 13 ans aux programmes de dépistage et de traitement destinés aux mères. Pour cette étude, Jhpiego a reçu du laboratoire Merck la somme de 850 000 US\$ ainsi que des vaccins contre le VPH pour pouvoir vacciner jusqu'à 4000 filles dans chaque pays participant. Enriquito Lu n'a pas perçu de revenu à titre personnel pour le travail réalisé dans le cadre de cette étude.

**Raul Murillo** a été, en tant que consultant pour le laboratoire GSK, chargé d'analyser le rapport coût-efficacité du vaccin contre le VPH. Pour ce travail (qui s'est terminé en 2010), il a perçu des honoraires s'élevant à 5000 US\$.

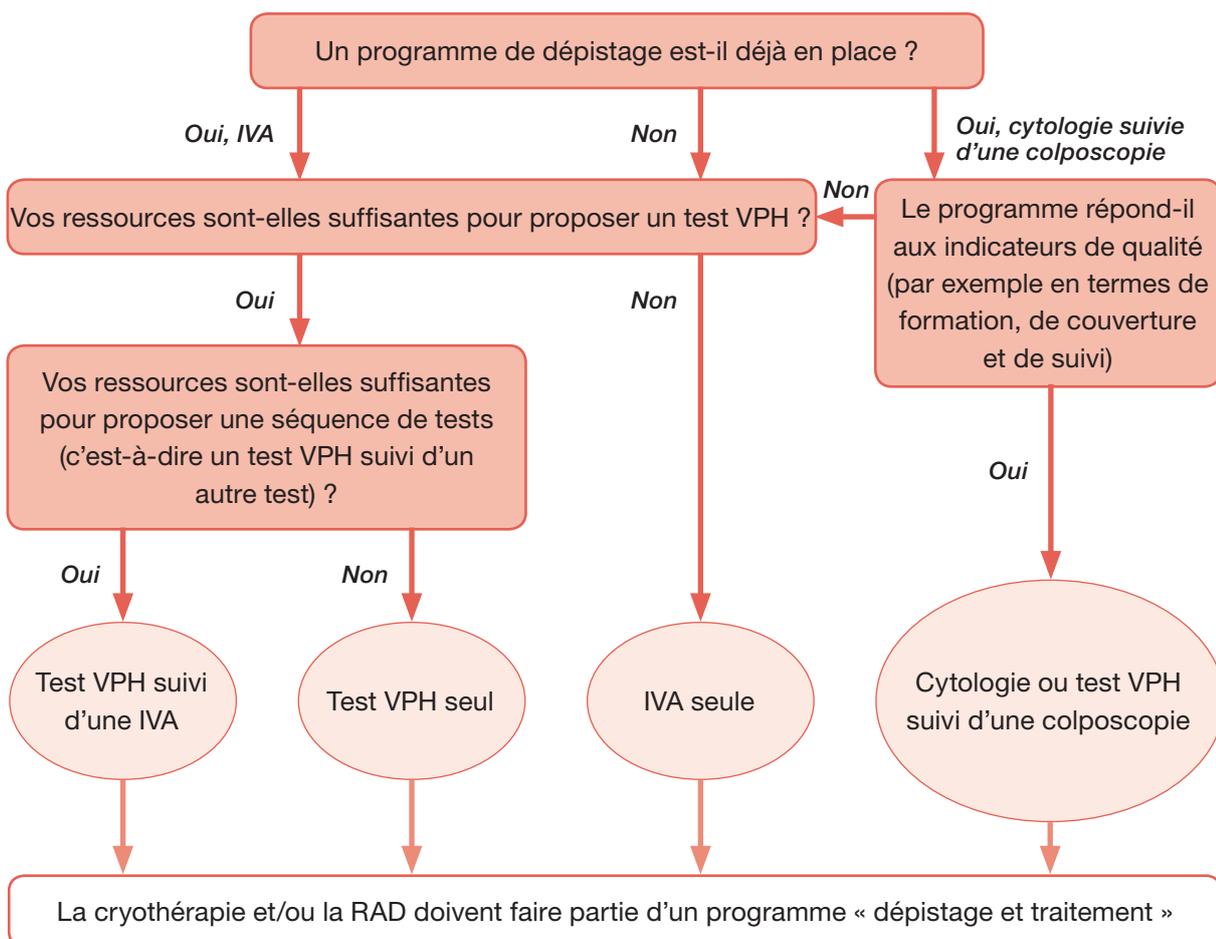
**Swee Chong Queck** a participé au cours des quatre dernières années à des réunions de comités consultatifs et à des forums organisés par les laboratoires GSK et Qiagen. Ces réunions et ces forums étaient en rapport avec les stratégies de prévention du cancer du col, avec les études sur l'efficacité du vaccin contre le VPH et avec la pertinence clinique du vaccin contre le VPH pour la prévention du cancer du col et d'autres maladies liées au VPH. Au total, les revenus perçus par Swee Chong Queck ces quatre dernières années pour ces activités s'élèvent à 9000 dollars de Singapour.

**Achim Schneider** est conseiller pour la société Karl Storz dans le domaine du développement de techniques et d'instruments de chirurgie laparoscopique pour le traitement du cancer du col et d'autres maladies bénignes et malignes, pour un revenu annuel de 40 000 US\$. Il a également participé à des réunions de comités consultatifs et donne des conférences en rapport avec le vaccin contre le VPH organisées respectivement par les laboratoires GSK et Sanofi. Pour ces activités, il a perçu un revenu total de 20 000 US\$ au cours des quatre dernières années.

**Vivien Tsu** est employée par PATH, une organisation internationale à but non-lucratif travaillant dans le domaine du développement et de la distribution d'outils à faible coût et à fort impact destinés à améliorer la santé dans la monde. Dans ce cadre, elle a participé : (1) à des projets de démonstration à grande échelle sur la prévention, le dépistage et le traitement du cancer du col dans les pays en voie de développement pour lesquels PATH a reçu des vaccins fournis gracieusement par les laboratoires GSK et Merck et des tests careHPV fournis gracieusement par le laboratoire Qiagen ; et (2) à une étude sur un schéma posologique de remplacement au Viet Nam, pour laquelle PATH a reçu des vaccins fournis gracieusement par le laboratoire Merck.

## Annexe 2. Diagramme d'aide à la décision pour les stratégies « dépistage et traitement »

Ce diagramme d'aide à la décision, ou algorithme, consiste en un arbre décisionnel à utiliser comme outil de référence simple pour choisir une stratégie « dépistage et traitement » au niveau d'un programme. Les administrateurs de programme et les décideurs peuvent commencer par le haut du diagramme et répondre aux questions au fur et à mesure pour déterminer l'option de dépistage et l'option de traitement les mieux adaptées au contexte où la stratégie sera mise en œuvre. Ce diagramme porte une attention particulière aux choix liés aux ressources, celles-ci pouvant comprendre les coûts, le personnel et la formation. Les administrateurs de programme devront toutefois également tenir compte d'autres facteurs, comme par exemple le nombre de femmes perdues de vue lors de l'utilisation d'une stratégie qui nécessite d'effectuer plus d'un test de dépistage. Des orientations plus précises sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices. Des détails supplémentaires sur le déroulement de chaque stratégie « dépistage et traitement » (par exemple test VPH suivi d'une IVA) se trouvent dans les diagrammes de l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) ou de l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).



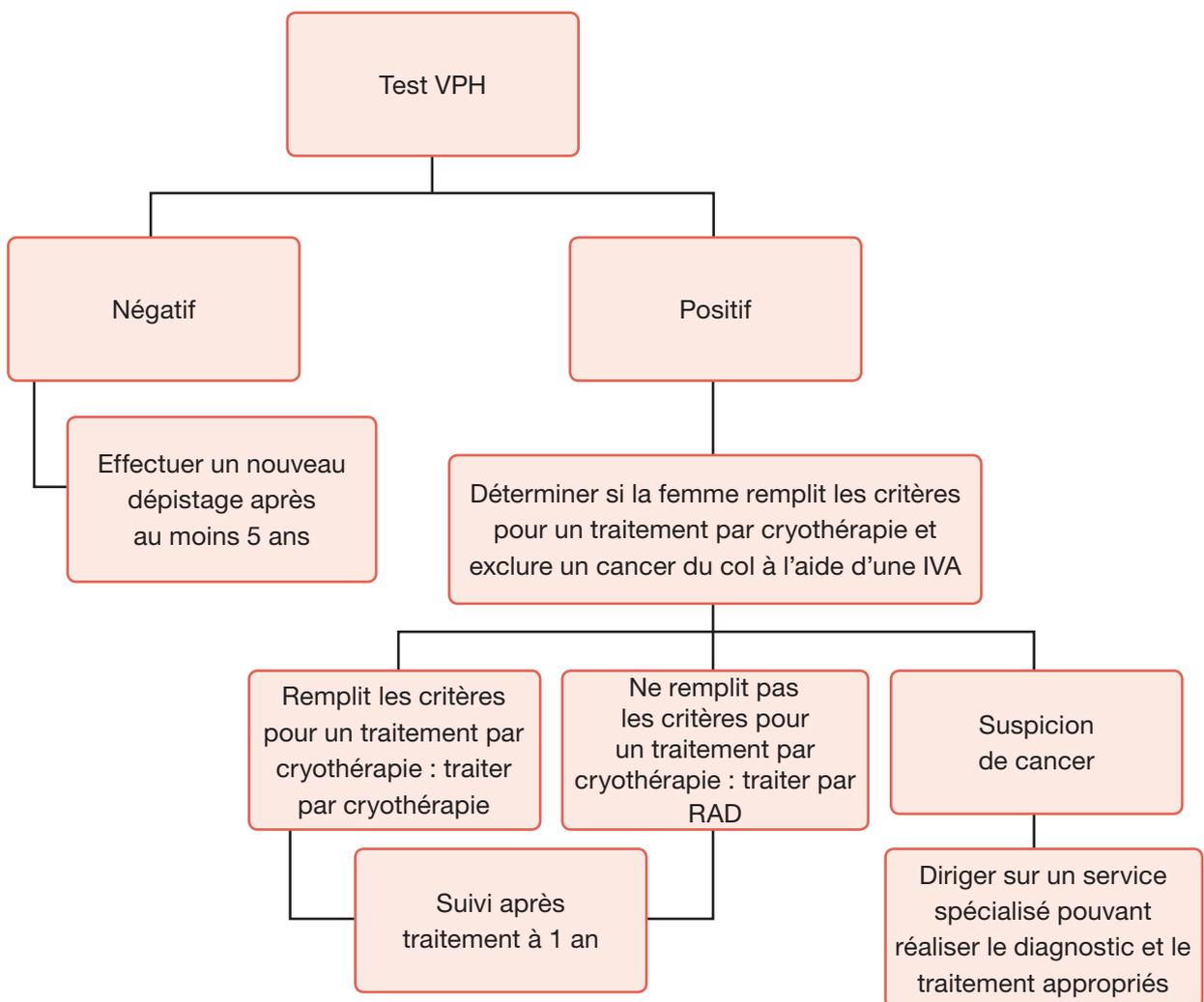
Remarque : chaque bulle rose pâle fait référence à une stratégie de l'annexe 3 (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu) ou de l'annexe 4 (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH).

### Annexe 3. Diagrammes pour les stratégies « dépistage et traitement » (femmes qui ne présentent pas d'infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu)

Les diagrammes ci-dessous donnent une description des différentes étapes pour chacune des stratégies « dépistage et traitement » disponibles. Ils ne donnent pas d'indications sur la stratégie privilégiée. Des orientations sur les stratégies recommandées se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » fournies au chapitre 3 et dans le diagramme d'aide à la décision figurant à l'annexe 2. Des informations détaillées sur les facteurs spécifiques pris en considération par le groupe d'experts lors de l'élaboration des recommandations se trouvent dans les tableaux « des données jusqu'aux recommandations » pour chacune des recommandations (document Supplemental material, sections A et B).

#### Dépistage par test VPH et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie

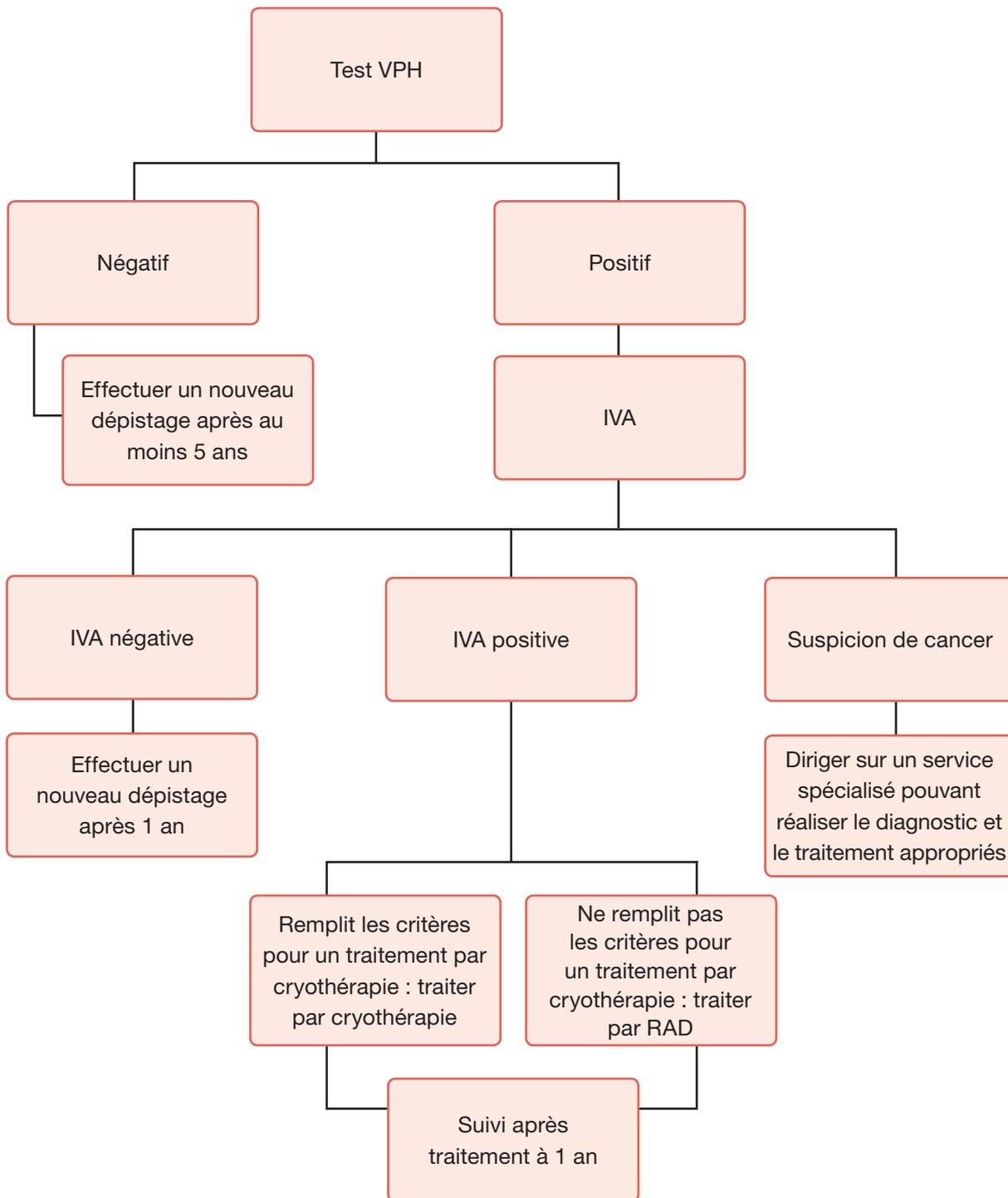
Un traitement est fourni lorsqu'un test VPH est positif. Avec cette stratégie, l'IVA est utilisée pour déterminer si la femme remplit les critères pour être traitée par cryothérapie.



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

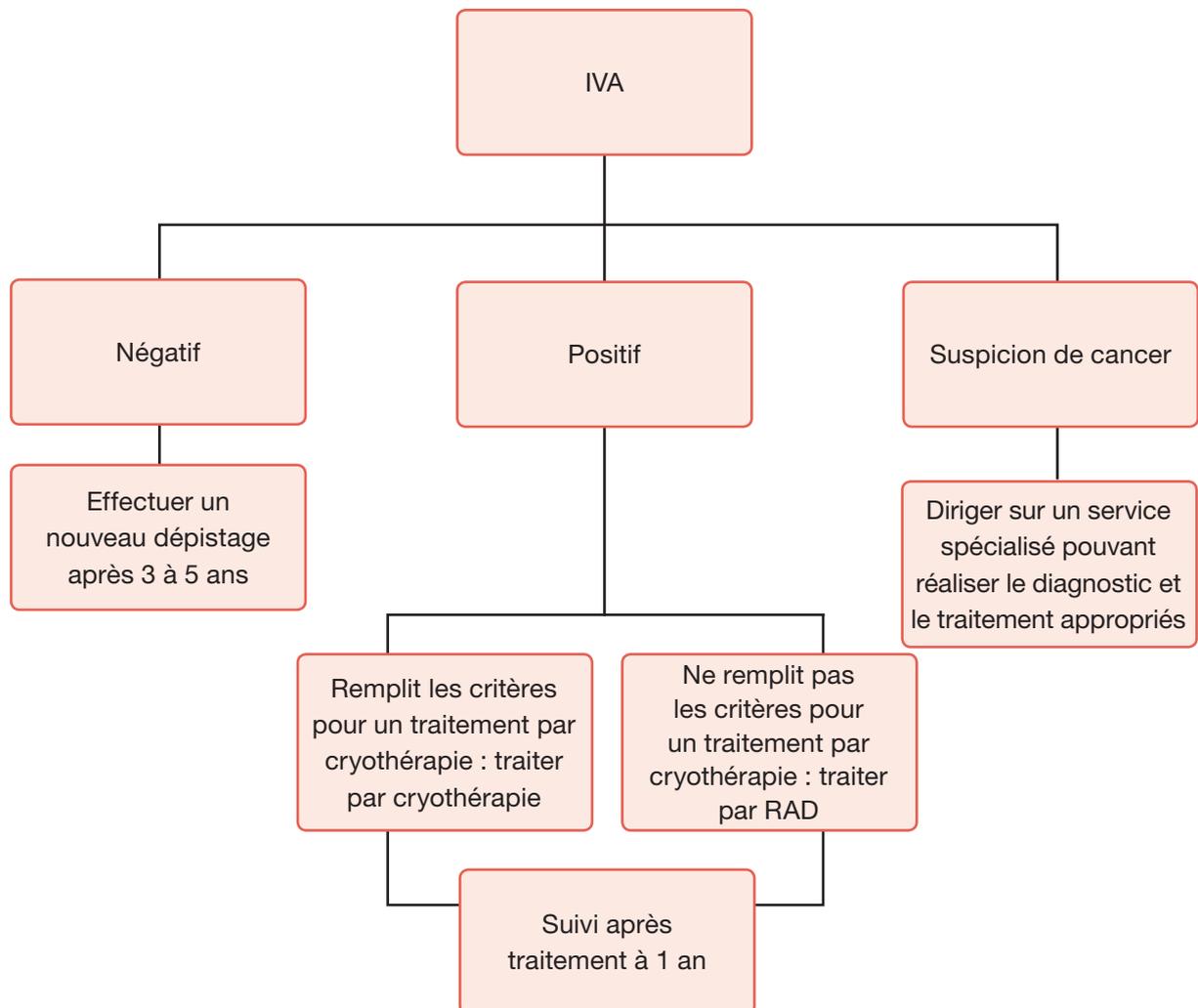
## Dépistage par test VPH suivi d'une IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie

Quand un test VPH s'avère positif, une IVA est effectuée comme deuxième dépistage pour déterminer si un traitement doit être proposé ou non. Le traitement n'est réalisé que si le test VPH et l'IVA sont TOUS LES DEUX positifs.



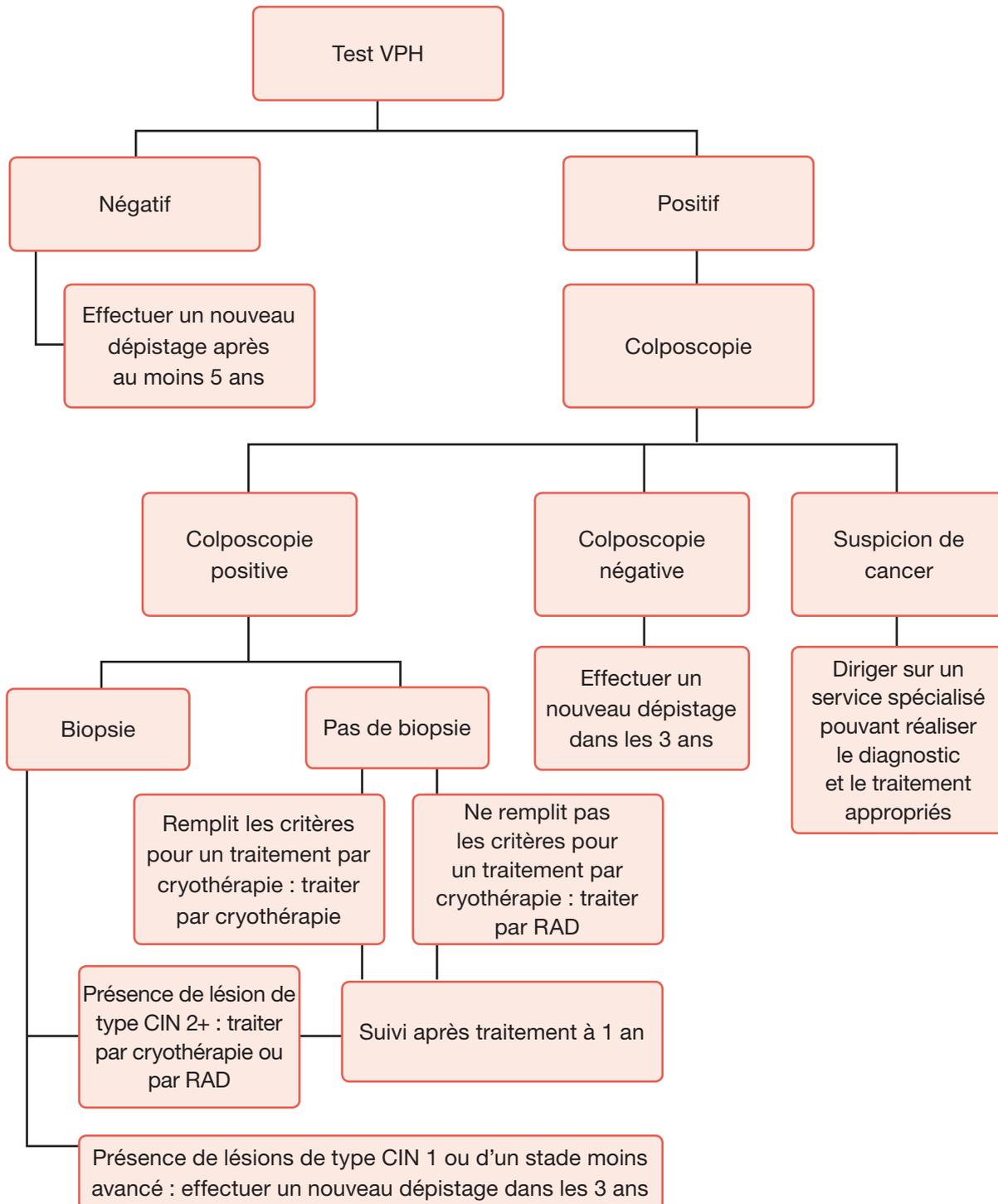
Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

## Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

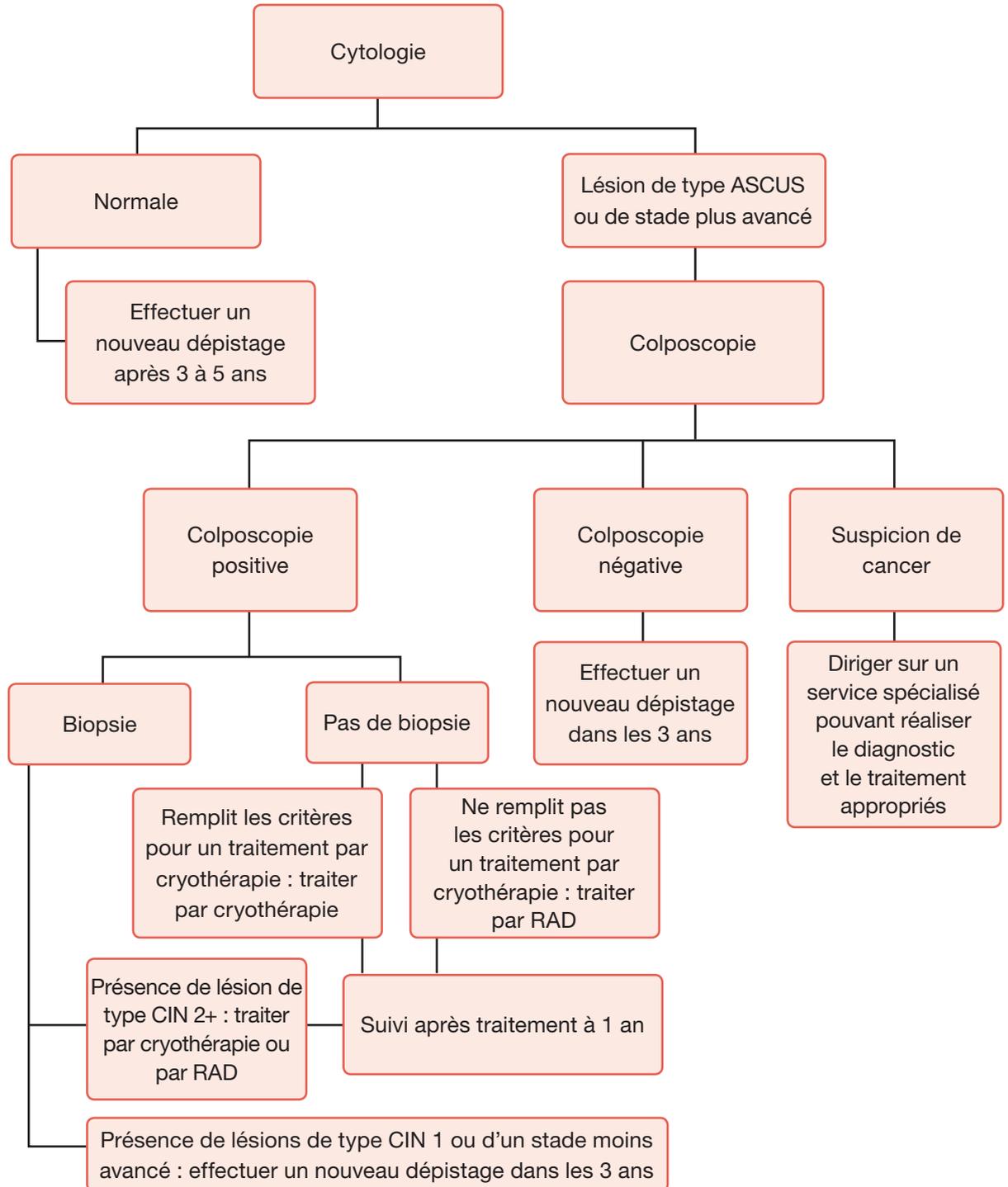
**Dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie)<sup>1</sup> et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie**



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

<sup>1</sup> Une femme pour qui l'impression colposcopique est positive peut bénéficier d'une biopsie pour confirmation histologique ou être traitée immédiatement.

## Dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie)<sup>1</sup> et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

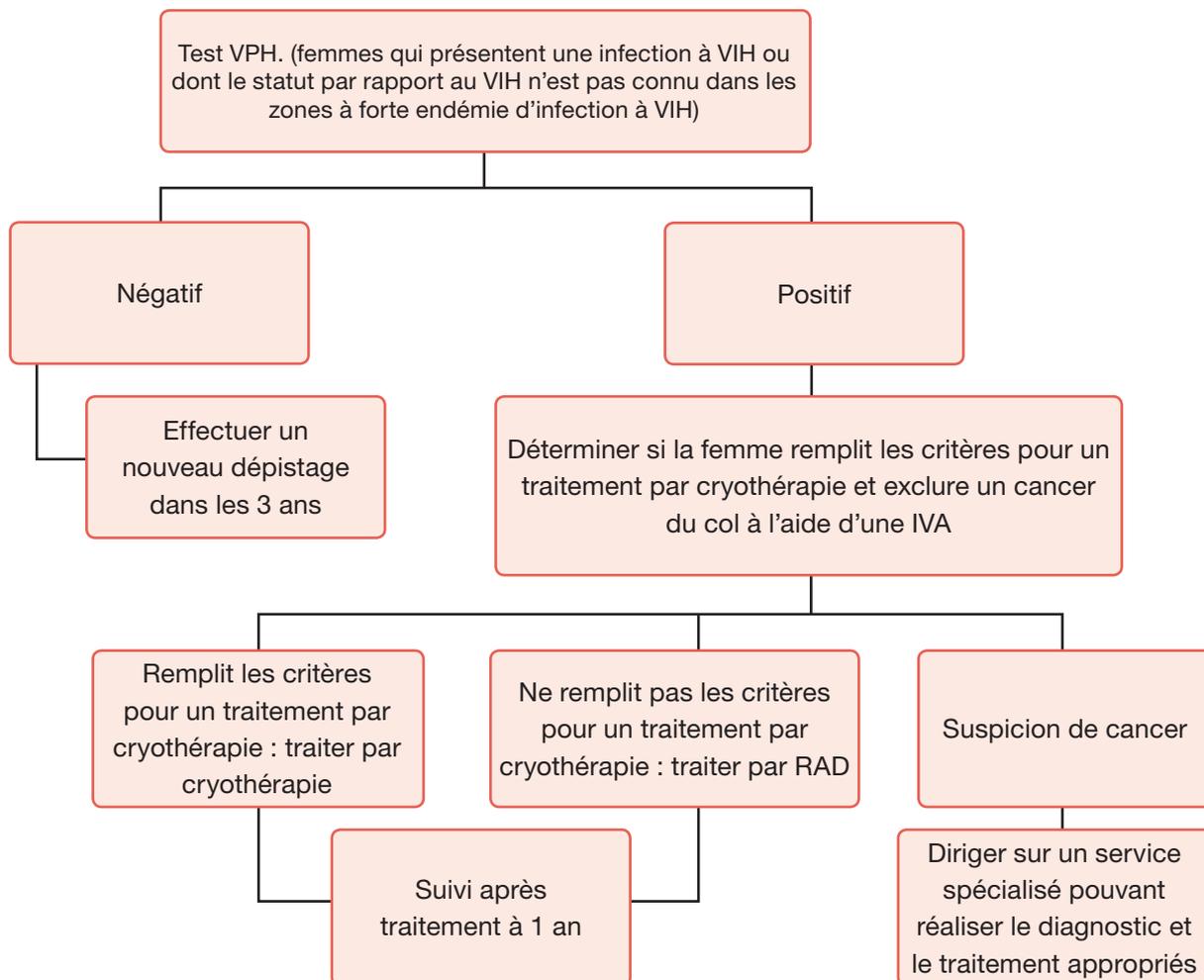
<sup>1</sup> Une femme pour qui l'impression colposcopique est positive peut bénéficier d'une biopsie pour confirmation histologique ou être traitée immédiatement.

## Annexe 4. Diagrammes pour les stratégies « dépistage et traitement » (femmes qui présentent une infection à VIH ou dont le statut par rapport au VIH n'est pas connu dans les zones à forte endémie d'infection à VIH)

Les diagrammes ci-dessous donnent une description des différentes étapes pour chacune des stratégies « dépistage et traitement » disponibles. Ils ne donnent pas d'indications sur la stratégie privilégiée. Des orientations sur les stratégies recommandées se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » fournies au chapitre 3 et dans le diagramme d'aide à la décision figurant à l'annexe 2. Des informations détaillées sur les facteurs spécifiques pris en considération par le groupe d'experts lors de l'élaboration des recommandations se trouvent dans les tableaux « des données jusqu'aux recommandations » pour chacune des recommandations (document Supplemental material, sections A et B).

### Dépistage par test VPH et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie

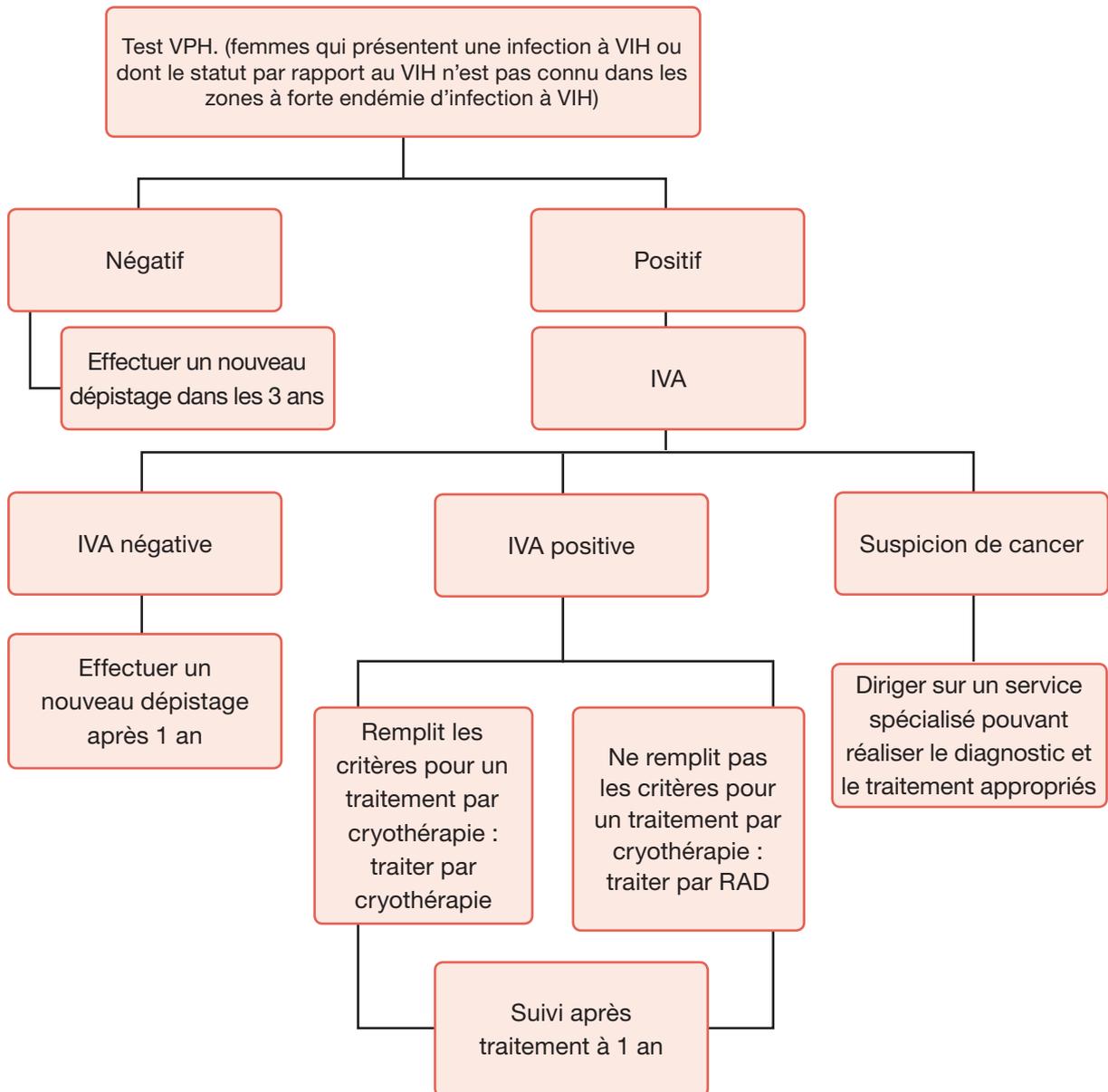
Un traitement est fourni lorsqu'un test VPH est positif. Avec cette stratégie, l'IVA est utilisée pour déterminer si la femme **remplit les critères** pour être traitée par cryothérapie.



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

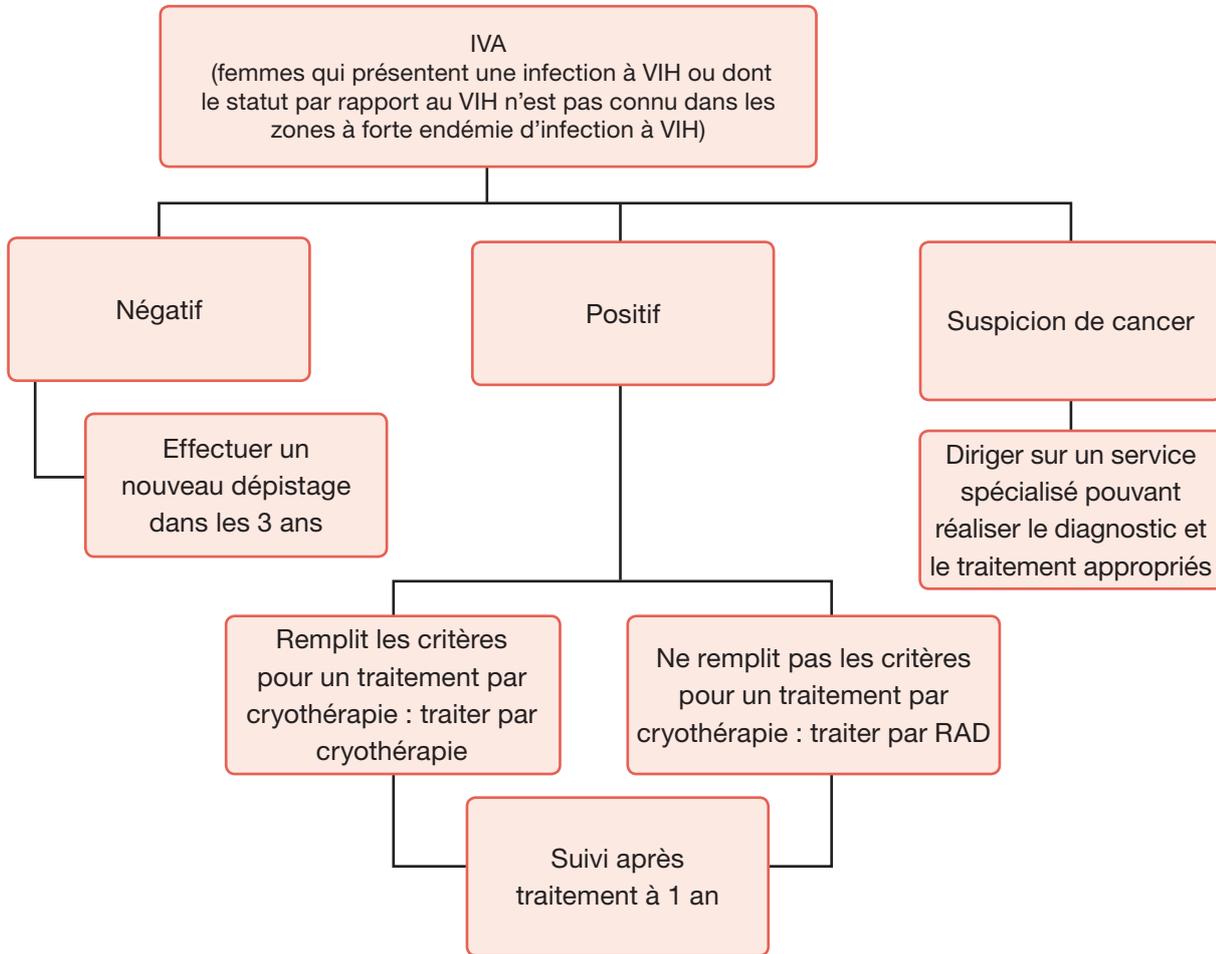
## Dépistage par test VPH suivi d'une IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie

Quand un test VPH s'avère positif, une IVA est effectuée comme deuxième dépistage pour déterminer si un traitement doit être proposé ou non. Le traitement n'est réalisé que si le test VPH et l'IVA sont TOUS LES DEUX positifs.



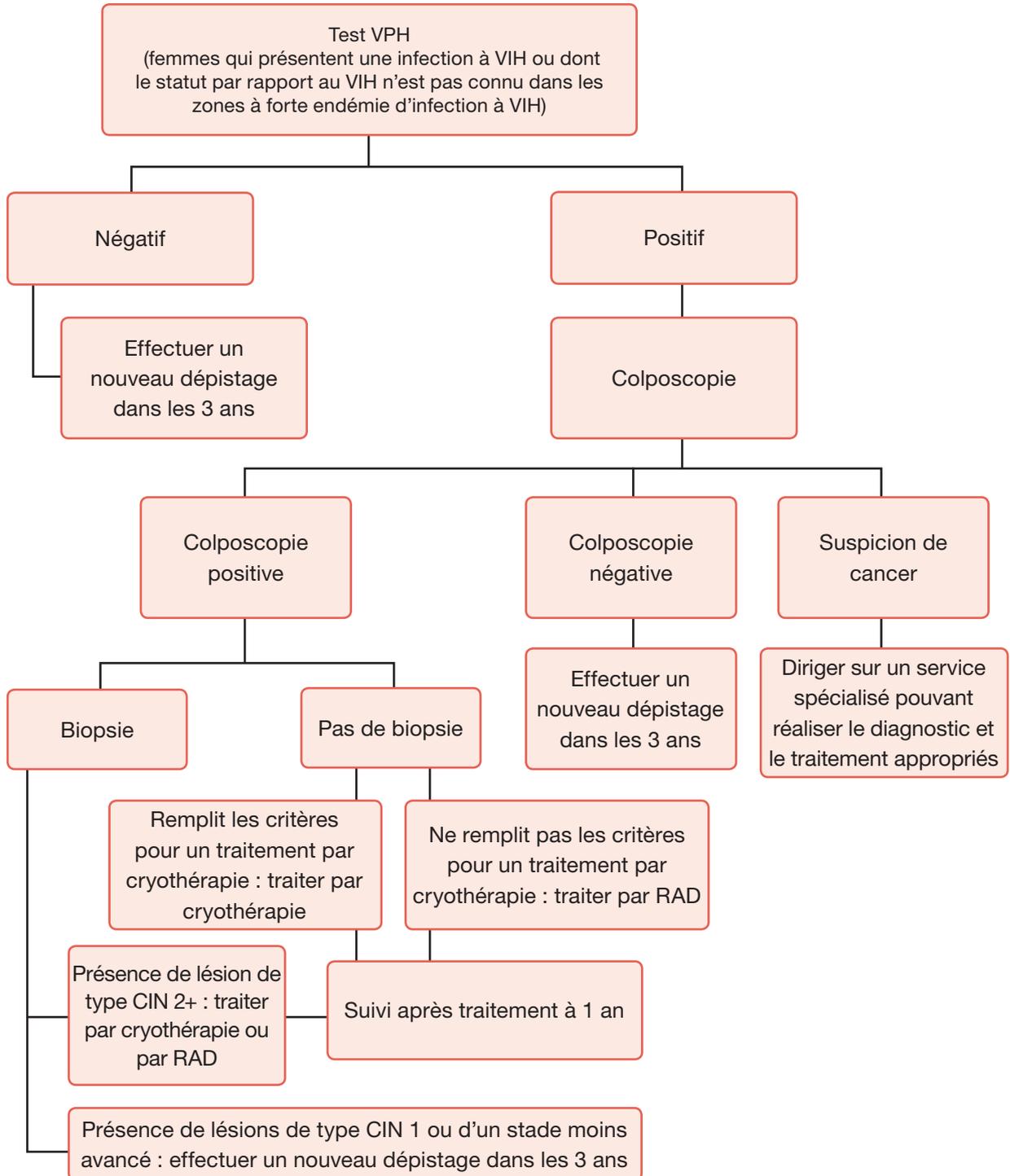
Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

### Dépistage par IVA et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs particuliers à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

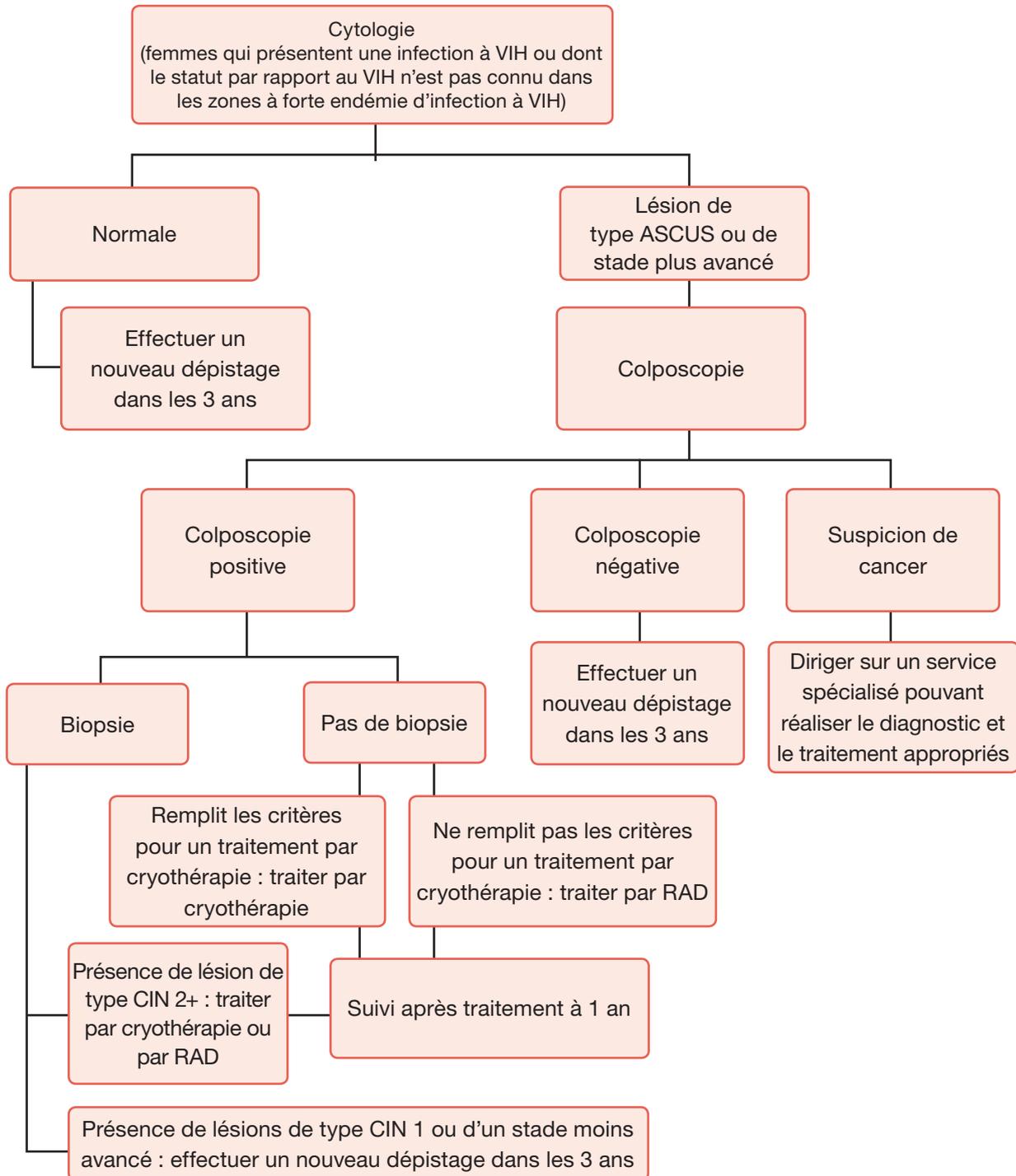
### Dépistage par test VPH suivi d'une colposcopie (avec ou sans biopsie)<sup>1</sup> et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie



Remarque : des orientations sur les stratégies recommandées et des informations sur les facteurs à prendre en considération pour décider de la stratégie à retenir se trouvent dans les recommandations « dépistage et traitement » qui figurent au chapitre 3 de ces lignes directrices.

<sup>1</sup> Une femme pour qui l'impression colposcopique est positive peut bénéficier d'une biopsie pour confirmation histologique ou être traitée immédiatement.

**Dépistage par cytologie suivie d'une colposcopie (avec ou sans biopsie)<sup>1</sup> et traitement par cryothérapie, ou par RAD si la femme ne remplit pas les critères pour être traitée par cryothérapie**



Note: Refer to the screen-and-treat recommendations provided in Chapter 3 of the guideline for guidance about which strategies are recommended, and for information on the factors to consider when deciding on a strategy.

<sup>1</sup> Une femme pour qui l'impression colposcopique est positive peut bénéficier d'une biopsie pour confirmation histologique ou être traitée immédiatement.

## Annexe 5. Stratégies de recherche bibliographique pour la revue des données

Précision diagnostique des tests de dépistage du VPH (dépistage de l'infection à virus du papillome humain), de l'IVA (inspection visuelle à l'acide acétique), du frottis de Papanicolaou ou PAP (cytologie) et de la colposcopie

### IVA comparée aux autres tests :

#### Recherche menée dans OVID MEDLINE (jusqu'à janvier 2012)

- 1 cervical intraepithelial neoplasia/
- 2 uterine cervical dysplasia/
- 3 uterine cervical neoplasms/
- 4 ((precancer\* or pre-cancer\* or neoplas\* or dysplasia or lesion\* or premalignan\* or malignan\* or cancer\* or carcinoma\*) adj3 cervi\*).tw.
- 5 (cin or cin2\* or cin3\* or cin1).tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 Acetic Acid/ or acetic acid.tw.
- 8 (VIA and visual).tw.
- 9 (visual adj inspection).tw.
- 10 AAT.tw.
- 11 or/7-10
- 12 HPV.tw.
- 13 (papillomavirus or (papilloma adj virus)).tw.
- 14 exp papillomaviridae/
- 15 (or/12-14) and (test\* or detect\*).tw.
- 16 Vaginal smears/
- 17 (pap\* adj (smear\* or test\*)).tw.
- 18 cytolog\*.tw.
- 19 or/16-18
- 20 11 and 15
- 21 11 and 19
- 22 15 and 19
- 23 15 or 20 or 21 or 22
- 24 6 and 23
- 25 sensitiv:.mp.
- 26 predictive value:.mp.
- 27 accurac:.tw.
- 28 screen:.tw.
- 29 mass screening/
- 30 diagnostic odds ratio\*.tw.
- 31 likelihood ratio\*.tw.
- 32 (receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve).tw.
- 33 (positiv\* adj3 result\*).tw.
- 34 or/25-33
- 35 24 and 34

## Recherche menée dans EMBASE, la Cochrane Library et LILACS

L'outil de recherche bibliographique OVID MEDLINE a été adapté pour les titres des sujets pertinents pour chaque base de données.

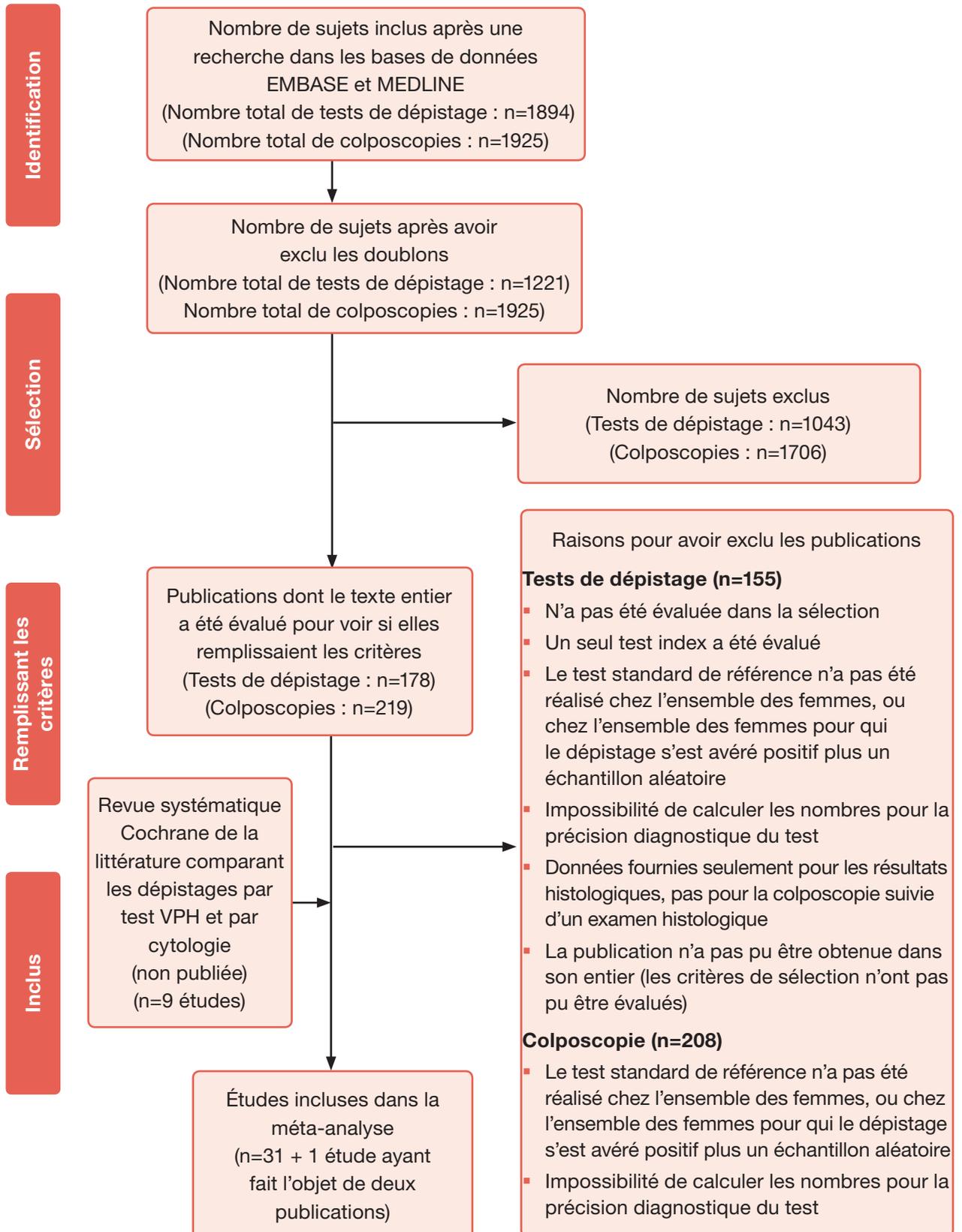
### Colposcopie:

#### Recherches menées dans OVID MEDLINE et EMBASE (jusqu'à septembre 2012)

- 1 exp uterine cervix disease/di
- 2 cervical intraepithelial neoplasia/
- 3 uterine cervical dysplasia/
- 4 uterine cervical neoplasms/
- 5 ((precancer\* or pre-cancer\* or neoplas\* or dysplasia or lesion\* or premalignan\* or malignan\* or cancer\* or carcinoma\*) adj3 cervi\*).tw.
- 6 (cin or cin2\* or cin3\* or cin1).tw.
- 7 or/1-6
- 8 (colposcopy and (sensitivity or specificity or receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve or predictive value or likelihood ratio or accurac\* or diagnosis or diagnostic)).tw.
- 9 7 and 8

## Annexe 6. Diagramme d'aide à la décision PRISMA permettant de déterminer quelles études prendre en compte ou ne pas prendre en compte dans la revue des données

Précision diagnostique du dépistage par test de dépistage de l'infection à virus du papillome humain (test VPH), de l'IVA (inspection visuelle à l'acide acétique), du dépistage par PAP (cytologie) et de la coloscopie



## Annexe 7. Liste de références de l'ensemble des études incluses dans la revue des données

### Études sur la précision diagnostique des tests

Agorastos T et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology*, 2005, 96(3):714–720.

Belinson J et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 2001, 83(2):439–444.

Bigras G, De Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: Results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13 842 women. *British Journal of Cancer*, 2005, 93(5):575–581.

Cantor SB et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(1):7–14.

Cardenas-Turanzas M et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2008, 17(10):2865–2871.

Cremer M et al. Adequacy of visual inspection with acetic acid in women of advancing age. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2011, 113(1):68–71.

Cremer ML et al. Digital assessment of the reproductive tract versus colposcopy for directing biopsies in women with abnormal Pap smears. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2010, 14(1):5–10.

Cristoforoni PM et al. Computerized colposcopy: results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstetrics & Gynecology*, 1995, 85(6):1011–1016.

de Cremoux P et al. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *American Journal of Clinical Pathology*, 2003, 120(4):492–499.

Depuydt CE et al. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011, 20(4):628–637.

De Vuyst H et al. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 89(2):120–126.

Durdi GS et al. Correlation of colposcopy using Reid colposcopic index with histopathology – a prospective study. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 2009, 10(4):205–207.

Elit L et al. Assessment of two cervical screening methods in Mongolia: cervical cytology and visual inspection with acetic acid. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2006, 10(2):83–88.

Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: defining competency and proficiency. *Journal of Family Practice*, 1993, 36(5):515–520.

Ghaemmaghami F et al. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2004, 14(3):465–469.

Goel A et al. Visual inspection of the cervix with acetic acid for cervical intraepithelial lesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 88(1):25–30.

Hedge D et al. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 2011, 7(4):454–458.

Homesley HD, Jobson VW, Reish RL. Use of colposcopically directed, four-quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee. *Journal of Reproductive Medicine*, 1984, 29(5):311–316.

Hovland S et al. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *British Journal of Cancer*, 2010, 102(6):957–965.

Jones DE et al. Evaluation of the atypical Pap smear. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1987, 157(3):544–549.

Kierkegaard O et al. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1994, 73(8):648–651.

- Mahmud SM et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. *Gynecologic Oncology*, 2012, 124(2):286–291.
- Monsonogo J et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer*, 2011, 129(3):691–701.
- Mousavi AS et al. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2007, 11(3):147–150.
- Pan Q et al. A thin-layer, liquid-based Pap test for mass screening in an area of China with a high incidence of cervical carcinoma a cross-sectional, comparative study. *Acta Cytologica*, 2003, 47(1):45–50.
- Patil K et al. Comparison of diagnostic efficacy of visual inspection of cervix with acetic acid and Pap smear for prevention of cervical cancer: is VIA superseding Pap smear? *Journal of SAFOG*, 2011, 3(3):131–134.
- Petry KU et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer*, 2003, 88(10):1570–1577.
- Qiao YL et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncology*, 2008, 9(10):929–936.
- Sahasrabudde VV et al. Comparison of visual inspection with acetic acid and cervical cytology to detect high-grade cervical neoplasia among HIV-infected women in India. *International Journal of Cancer*, 2012, 130(1):234–240.
- Sankaranarayanan R et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *International Journal of Cancer*, 2003, 106(3):404–408.
- Shastri SS et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(3):186–194.
- Sodhani P et al. Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. *Cytopathology*, 2006, 17(6):348–352.

### Études sur les risques de bases inclus dans les modèles

- Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5:F88–99.
- Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.
- De Vuyst H et al. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *European Journal of Cancer Prevention*, 2008, 17(6):545–554.
- De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.
- GLOBOCAN 2008 [online database]. France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr/>, accessed 15 August 2013).
- Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.
- Sankaranarayanan R et al; Osmanabad District Cervical Screening Study Group. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer*, 2005, 116(4):617–623.
- Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96.

ISBN 978 92 4 254869 3



9 789242 548693