

# Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings

This policy statement has been prepared by The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, The Society of Gynecologic Oncology of Canada, and The Society of Canadian Colposcopists, and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

## PRINCIPAL AUTHORS

Laurie Elit, MD, Hamilton ON

Waldo Jimenez, MD, Toronto ON

Jessica McAlpine, MD, Vancouver BC

Prafull Ghatage, MD, Calgary AB

Dianne Miller, MD, Vancouver BC

Marie Plante, MD, Quebec QC

Disclosure statements have been received from all authors.

## Abstract

**Objective:** To help care providers understand the current status of cervical cancer in low-resource countries.

**Options:** The most effective and practical options for cervical screening and treatment in low-resource countries are evaluated.

**Outcomes:** Improvement in rates of prevention and early detection of cervical cancer in low-resource countries.

**Evidence:** PubMed or Medline, CINAHL, and The Cochrane Library were searched for studies published in English between January 2006 and December 2009. Results were restricted to systematic reviews, randomized control trials/controlled clinical trials, and observational studies. Grey (unpublished) literature was identified through searching the websites of health technology assessment and health technology assessment-related agencies, clinical

practice guideline collections, clinical trial registries, and national and international medical specialty societies.

**Values:** The quality of evidence was rated using the criteria described in the Report of the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations for practice were ranked according to the method described in that report (Table).

## Recommendations

1. All girls 9 years old or over should have access to the cervical cancer vaccine before they become sexually active. (I-A)
2. Cervical cancer screening by visual inspection with acetic acid is suggested for low-resource settings acceptable. Cervical cytology or human papillomavirus testing may also be used when practical. (II-2B)
3. Cryotherapy is a safe, effective, and low-cost therapy that should be included in pre-invasive cervical cancer treatment. (III-B)
4. All countries should have a documented cervical cancer prevention strategy that includes public education built on existing outreach programs. (III-C)
5. Countries should define a centre or centres of excellence for the management of cervical cancer. (III-C) Because these units would serve a larger population, they would be able to identify leaders and develop their skills, and would be able to invest in costly radiation equipment.
6. All women with cervical cancer should have access to pain management. (III-C)

## INTRODUCTION

Cervical cancer is the third most common cancer in the world, with 2.3 million prevalent cases and 510 000 incident cases each year.<sup>1</sup> Annually, 288 000 women die of cervical cancer, and 80% of these deaths occur in low-resource countries.<sup>2</sup> Much has been written about maternal mortality, but little is said about mortality from cervical cancer, even though the rates are very similar. Nearly two thirds of healthy years lost by women in developing countries are lost because of cervical cancer and not, as is often supposed, because of problems related to reproductive health.<sup>3</sup> This is particularly disturbing because cervical cancer is a preventable disease.

J Obstet Gynaecol Can 2011;33(3):272-279

**Key Words:** Human papillomavirus, cervical cancer, mortality, screening, testing, resources

This document reflects emerging clinical and scientific advances on the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed. Local institutions can dictate amendments to these opinions. They should be well documented if modified at the local level. None of these contents may be reproduced in any form without prior written permission of the SOGC.

Human papillomavirus is the causative agent for cervical cancer. Women come into contact with the virus usually through sexual encounters. The low-risk HPV types like 6 and 11 cause genital warts. The oncogenic or high-risk HPV types like 16 and 18 result in cellular changes (dysplasia) that, if not identified through screening and treated, may result in cervical cancer. Exposure can be minimized through vaccination of young women. Vaccination is most effective if given to young women before they become sexually active (primary prevention). Precancerous cellular changes can be identified through screening, assessment of test-positive cases, and treatment (secondary prevention). The goal of secondary screening is to prevent cancer, but it may also identify cervical cancer at an earlier stage, which will increase the likelihood that treatment will be successful. Many women in low-resource countries die from cervical cancer because it is not identified until symptoms appear. These may include vaginal bleeding, foul smelling discharge, pelvic or leg pain, or kidney failure. The likelihood that cervical cancer will be cured once symptoms occur is much lower than when the disease is identified at an earlier stage. This policy statement reviews the spectrum of cervical disease from primary prevention to palliation.

## VACCINATION

The development of carcinoma of the cervix is related to the persistence of one of the oncogenic types of HPV.<sup>4</sup> Vaccination against HPV sub-types 16 and 18 has the potential to prevent up to 70 % of invasive cancers of the cervix worldwide.<sup>5</sup> Both a bivalent vaccine (16, 18) and a quadrivalent vaccine (6, 11, 16, 18) are currently commercially available.

Efficacy of vaccination is best when the vaccine is given prior to the onset of sexual activity and prior to exposure to HPV. Vaccines do not appear to influence pre-existing infections.<sup>6</sup> Cross reactivity of the vaccine in preventing persistent infection with less common but closely related oncogenic vaccine strains has been shown and may provide an improvement in expected efficacy.<sup>7</sup>

The major barrier to vaccination implementation in the developing world is cost. Even if the cost of vaccination is lowered, the price is well beyond the health budgets in much of the developing world. Many non-government organizations are working towards providing vaccine access for the developing world:

In December 2006, the World Health Organization released a set of guidelines to help health workers around the world prepare for the vaccine's introduction, noting that the mobilization of "resources for strengthening health systems and purchasing human papillomavirus vaccines, both nationally and internationally, must be a priority and there must be innovative ways to finance HPV (vaccine) introduction."<sup>8</sup>

## Recommendation

1. All girls 9 years old or over should have access to the cervical cancer vaccine before they become sexually active. (I-A)

## CERVICAL SCREENING

Secondary prevention for cervical cancer involves identifying women with cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and treating it to prevent the occurrence of cancer. Currently available tests include cytology evaluation, visual tests, and tests for HPV infection. It is recognized by both the World Health Organization and the Alliance for Cervical Cancer Prevention that in settings of limited resources, the best public health strategy will encompass (1) age specific screening, at least once in a woman's lifetime<sup>9</sup> and (2) follow-up and treatment for those with positive screening results.

There are several recognized obstacles to cytology-based screening, including the need for required laboratory infrastructure, trained specialists for processing and reporting, quality control, and a system of communication to the women screened so that they may receive sufficient treatment. The necessity for multiple visits with cytology-based screening results in significant loss to follow-up.<sup>10-12</sup>

Improved cost-effectiveness has been observed with direct visual inspection.<sup>10,11</sup> Visual inspection after the application of 3% to 5% acetic acid solution on the cervix does not require any laboratory structure. Sensitivity is consistent with or better than conventional cytologic testing. However, specificity is lower, and there is a risk of overtreatment.<sup>13-15</sup> VIA is easy to learn, and health care workers can be trained

## ABBREVIATIONS

ACCP	Alliance for Cervical Cancer Prevention
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
VIA	visual inspection with acetic acid

**Table 1. Key to evidence statements and grading of recommendations, using the ranking of the Canadian Task Force on Preventive Health Care**

Quality of evidence assessment*	Classification of recommendations†
I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial	A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action
II-1: Evidence from well-designed controlled trials without randomization	B. There is fair evidence to recommend the clinical preventive action
II-2: Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group	C. The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision-making
II-3: Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category	D. There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action
III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	E. There is good evidence to recommend against the clinical preventive action
	L. There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision-making

\*The quality of evidence reported in these guidelines has been adapted from The Evaluation of Evidence criteria described in the Canadian Task Force on Preventive Health Care.<sup>42</sup>

†Recommendations included in these guidelines have been adapted from the Classification of Recommendations criteria described in the The Canadian Task Force on Preventive Health Care.<sup>42</sup>

within 5 to 10 days.<sup>16</sup> In low-resource countries, VIA is the best option for cervical cancer testing.

HPV testing currently has limited use in low-income countries. It requires laboratory infrastructure, trained technicians, and storage facilities. However, HPV testing offers a reproducible profile of women who are at high risk of developing precancerous or cancerous lesions. When used alone, or in combination with VIA, HPV DNA testing has shown great promise.<sup>17–19</sup> A large cluster randomized trial conducted in India, addressed the role of screening in women 30 to 59 years old. The trial consisted of 4 groups: women screened by cervical cytology, by VIA, or by HPV testing, and a control group. Only HPV testing was seen to significantly reduce the number of cervical cancers and the number of deaths (HR 0.52; 95% CI 0.33 to 0.83).<sup>20</sup> Over an 8-year period, there was no significant reduction in numbers of advanced cervical cancers or deaths with a single cytology test or VIA. (Likely the lower sensitivity and specificity of cytology or VIA would require more frequent testing to rule out false negative cases.) Efforts are underway to develop an affordable rapid biochemical HPV test (careHPVtest, Qiagen), with improved sensitivity and almost immediate results that would enable single-visit disease prevention.

**Recommendation**

2. Cervical cancer screening by visual inspection with acetic acid is suggested for low-resource settings acceptable. Cervical cytology or human papillomavirus testing may also be used when practical. (II-2B)

**TREATMENT OF DYSPLASIA**

Screening will have no benefit unless it is followed by effective treatment for those with disease. Conventional treatment for CIN consists of local ablative therapies such as cryotherapy, laser ablation, and excisional methods such as loop electrosurgical excision procedure, laser cone, and cold knife cone biopsy. These procedures have been proven to be equally effective in treating CIN. The choice of modality depends on the size and severity of the lesion, costs, procedure simplicity, patient preferences, and the ability to analyze a tissue specimen.<sup>21</sup> In general, patients treated with ablative therapy should have no evidence of invasive disease and no suspicion of glandular disease. They should also have concordant cytology and histology, and it must be possible to visualize the entire transformation zone.

Conventional cervical screening programs in industrialized countries have been very successful in preventing cervical cancer; however, these programs are impractical and unaffordable in low-resource settings. Women in many developing countries have limited access to health services because they live far away from health centres and cannot leave their homes or cannot afford to pay for travel. The proportion of women who are screened but do not return for treatment is reported to be as high as 80%, which interferes with the effectiveness of the cervical screening program.<sup>22</sup> These women need access to treatment options that are safe, effective, and affordable. These options must be practical and sustainable and must take into account local resources, geography, and disease prevalence. One

safe, acceptable, and cost-effective approach to cervical cancer prevention in low-resource settings is the “screen and treat” or “single-visit approach.”<sup>10,23–25</sup> This uses a detection method, such as visual inspection of the cervix with acetic acid followed by an immediate treatment with cryotherapy for all eligible women. It has a high acceptance rate by patients.<sup>26</sup> Efficacy has been demonstrated by both a low occurrence of lesions on follow-up VIA and a reduction in the lifetime risk of cancer.

Cryotherapy is a safe and effective method of treating precancerous lesions and can be delivered by a range of health providers, including non-physicians (e.g., trained nurses and midwives).<sup>24,25</sup> It is generally less effective for severe lesions and those that cover  $\geq 75\%$  of the cervix and/or extend into the endocervical canal. Women with these lesions should be referred to a colposcopy clinic for evaluation and alternative treatment.

In summary, using a screening test followed by cryotherapy has the advantage that precancerous lesions can be resolved at the primary care level without the need for sophisticated equipment or highly specialized medical personnel. This approach also ensures that women receive immediate treatment and reduces the chance that they will be lost to follow-up care, which often occurs as a result of multiple referrals and referrals to secondary level care centres.

### Recommendation

3. Cryotherapy is a safe, effective, and low-cost therapy that should be included in pre-invasive cervical cancer treatment. (III-B)

### SCREENING PROGRAM

In order to mount an effective screening program, several conditions must be met.<sup>27</sup> First, to warrant screening, it should have been shown that cervical cancer is prevalent in the population and that there is interest in screening. Second, the screening test should be accurate, practical, acceptable, highly sensitive (those with disease are most likely to have a positive test), and highly specific (negative test means there is no disease), and it should have a high predictive value (those with a positive test are most likely to have disease). Several screening tests are available that range in sensitivity and specificity and cost. In a large randomized trial, Sankaranarayanan et al.<sup>20</sup> have shown that a single lifetime screening using HPV testing followed by intervention for test-positive cases can prevent cervical cancer. Third, to be efficacious, treatments must have a high compliance rate and should prevent the cancer. All forms of treatment for CIN prevent cervical cancer. Cryotherapy is the most cost-effective treatment. Fourth, the program

should reach a high proportion of the women for whom it is intended. Finally, the health care system should be capable of coping with screening and treatment of test-positive cases. In implementing a cervical cancer screening program, it is important that specific plans be developed according to resources, culture, beliefs, and health care systems.

### Recommendation

4. All countries should have a documented cervical cancer prevention strategy that includes public education built on existing outreach programs. (III-C)

### CANCER

The rates of cervical cancer in developed countries are 5 per 100 000 women compared with 25 per 100 000 in low-resource countries. The high mortality rates are due to the advanced stage at presentation, affected women being unable to complete therapy, lack of available treatment, and unaffordable therapy.<sup>28</sup>

The WHO has promoted the development of tertiary care centres providing surgery and radiotherapy, including brachytherapy. It considers the management offered by these tertiary centres to be the only recommended treatment for cervical cancer, with surgery confined to early (stage I) cancers and performed by surgeons trained in gynaecologic cancer care.<sup>29</sup> It also recommends that radiotherapy, including brachytherapy, be considered for all stages of cervical cancer. Hypofractionation—radiation treatment in which the total dose of radiation is divided into large doses and treatments are given less than once a day—can stop bleeding and offer significant pain relief in advanced cancer when oral morphine is logistically impractical and impossible to administer.

The International Atomic Energy Agency's Programme of Action for Cancer Therapy in collaboration with the WHO and International Agency for Research in Cancer has been active in providing radiotherapy technology and expertise to low- and middle-income countries. These resources are essential to the implementation of a cancer control program.<sup>30</sup> The International Atomic Energy Agency recently completed a project in Tanzania, one of the world's 10 poorest nations, setting up a centre of excellence for the treatment of cancer patients.<sup>31</sup> This involved the purchase of a single radiotherapy machine to treat 20 000 new cancer patients per year. The cost for the cobalt machine and the training of staff was  $> \$1$  million.<sup>32</sup>

In summary, it is essential to develop a cancer control strategy that incorporates cancer screening and diagnosis

and treatment of pre-invasive and invasive cancers. It is also critical to incorporate a palliative care program for pain management. Radiotherapy plays a critical role not only in the treatment of advanced cancers but also in the palliative setting.<sup>33</sup>

### Recommendation

5. Countries should define a centre or centres of excellence for the management of cervical cancer. (III-C)  
Because these units would serve a larger population, they would be able to identify leaders and develop their skills, and would be able to invest in costly radiation equipment.

### PALLIATIVE CARE

In low-resource countries, women with cervical cancer usually present at an advanced stage, when curative treatment is not an option. In this situation there are issues that require health care team input.<sup>34</sup> Pain related to nerve impingement or bony metastases can be managed with anti-inflammatory medication and, if that is not effective, with long-acting opioids. Significant vaginal bleeding can be managed by palliative radiation. Foul smelling vaginal discharge can be minimized with oral or vaginal metronidazole suppositories. Urinary obstruction can be managed with urinary stents, but patients should be informed that intractable pain, bleeding, and discharge may be averted or minimized if no intervention is made and death results from uremia.

### Recommendation

6. All women with cervical cancer should have access to pain management. (III-C)

### CHALLENGES IN IMPROVING EXISTING PROGRAMS AND INITIATING NEW ONES

Considerable resources and a high level of program coordination are needed to implement a widespread cervical screening program with components expected in industrialized countries: testing, treatment, quality assurance, follow-up, and information dissemination. These programs are impractical and unaffordable in a low-resource setting, but women in these settings deserve access to safe, effective, and affordable services to prevent cervical cancer. If these services are to be provided, it is important to understand the strengths and weaknesses of any existing cervical cancer prevention program and the capacity of the health system in general before planning interventions and providing benchmarks against which to measure change. The following must be taken into consideration.

## 1. Competing Health Needs

Developing countries have the significant burden of many diseases that must be managed within a limited public health care budget. For example, in 2002, the leading cause of death in sub-Saharan Africa was infectious disease (e.g., AIDS and malaria) followed by maternal or perinatal complications. Together they were responsible for approximately 70% of all deaths in women.<sup>35</sup> Unfortunately, countries in this region, have also some of the world's highest death rates from cervical cancer, for example, 67 per 100 000 people in Harare, Zimbabwe and 40.8 per 100 000 in Kampala, Uganda.<sup>36</sup> Other regions with high cervical cancer mortality rates are in Central and Latin America, where the proportional mortality due to cervical cancer is as high as 53.5 per 100 000 in Haiti.<sup>37</sup>

## 2. Limited Human and Financial Resources

Under-developed primary health care structures and limited financial, equipment, and human resources are major problems in most countries in Eastern and Southern Africa and Central America, which are the regions with the highest incidences of cervical cancer.

Cervical cancer prevention services include counselling, a screening test, and pre-cancer treatment for women who test positive, which must be provided by trained and competent medical personnel. Resources must be designated to the program if it is to provide consistent and reliable services and continuity of care over time.

## 3. Lack of Understanding and Limited Commitment

In many countries, the burden of disease from cervical cancer is underestimated because of unreliable/incomplete record keeping. As well, there is also a poor understanding of the considerable benefits of effective prevention through screen-and-treat programs. Changing this situation requires support from national policy-makers (ministries of health and politicians) to improve national programs. Integrating cervical cancer prevention services with existing services will prevent the creation of programs that are difficult to sustain without significant external funding. Involvement of local stakeholders is vital to ensure that the program meets the needs of individuals and communities. Starting with a program in a small defined area is more practical and more likely to succeed than a nationwide launch. A small scale limited approach allows better monitoring of quality of care and adaptation and refinement of systems for the local setting.

#### 4. Political Instability

Transition between governments in low-resource countries often implies significant changes in national policies. Such changes (especially after an election) can result in reversals or modifications of policy decisions and can destabilize the implementation of a cervical screening program.

#### 5. Dedicated Staff

After a project is initiated, local staff are often highly motivated to recruit and screen large numbers of women. When the screening program is integrated into routine services, a larger number of staff may have responsibility for screening. At this point, the service quality can become inconsistent, especially if there is no program leader. Designated program funding is necessary to maintain dedicated staff who manage the services and facilitate consistency. This also ensures high-quality screening and maintenance of skills.

#### 6. Geographical

A challenge in initiating a program is achieving high coverage over a wide area. Success is more likely if a program begins by focusing on a small geographic area, which will allow better coverage and assessment of the program's feasibility and performance before expansion.

#### 7. Insufficient Resources to Provide Treatment for the Additional Newly Diagnosed

Implementing a successful cervical cancer prevention program, targeted to unscreened populations, will substantially increase the number of known cancer cases. In most low-resource settings, there are limited resources to deal with this increased cancer load. Even if cancer treatment is unavailable initially, there is still a significant benefit to implementing a screening program and managing precancerous disease.

#### 8. Sociocultural

Cervical cancer is caused by a sexually transmitted virus. Diagnosis may be accompanied by a stigma because it may be assumed that people who have sexually transmitted infections are promiscuous. Other social issues are the hesitancy of women to have a pelvic examination with a speculum, especially when the examination is performed by a male health care provider. Promoting the value of cervical cancer screening and dispelling myths should involve both the general population and the health care providers.

### SUCCESSSES

The benefits secondary prevention of cervical cancer using cervical screening have been known for several decades. Despite this, cervical cancer is the second leading cause of death, with 80% of cases occurring in low-resource countries. A breakthrough in strategies to prevent cervical cancer in this environment came in 1999, when the Alliance for Cervical Cancer Prevention was formed. Five organizations made up this alliance: EngenderHealth, The International Agency for Research on Cancer, Jhpiego (an international non-profit health organization affiliated with Johns Hopkins University), The PanAmerican Health Organization and Program in Advanced Technology in Health.<sup>38,39</sup> They defined the key research questions and began advocating for greater global and nation interest. There was progress in the following 4 areas:

#### 1. Screening

The ACCP reinforced the importance of oncogenic HPV testing as the most sensitive and specific test but determined that technical and infrastructure requirements would make it difficult to implement. Work moved forward on the development of a low-cost rapid HPV screening test. One of the landmark pieces of work at this time was the cost-effectiveness study by Goldie et al.<sup>10</sup> that looked at cervical cancer screening strategies in India, Kenya, Peru, South Africa, and Thailand. The most cost-effective strategies were those requiring fewer visits, once in a lifetime screening at age 35 years, using VIA or DNA test. This led to a 25% to 36% decrease in lifetime risk of cervical cancer at a cost of < \$500/per year of life saved.<sup>40</sup> In the interim, a large study in India and Africa showed that VIA has equivalent sensitivity to but lower specificity than cytology.<sup>15</sup> Sankaranarayanan et al.<sup>40</sup> identified the importance of working on a defined project in a defined area.

#### 2. Treatment

The single visit approach of screen and treat with cryotherapy is preferable to the multi-visit protocol.

#### 3. Community Outreach

A cervical screening program should be built on existing outreach and community education programs that provide health and prevention messages, and it should include community leaders and generate community involvement.

#### 4. Advocacy

Developing recognition of the problem will help get commitment to solve it. The ACCP has shown that creativity and flexibility with a well-focused use of resources

can decrease the burden of cervical cancer in low-resource countries.<sup>41</sup>

This document is intended to help care providers understand the current status of cervical cancer in low-resource countries, from prevention to screening, management of pre-invasive and invasive disease, and palliation. Partnerships between Canadian health care providers and their compatriots in other countries can improve care for women who are affected or who are at risk of being affected by oncogenic HPV.

## REFERENCES

- World Health Organization. Human papillomavirus infection and cervical cancer. Geneva: WHO; 2003:1–74. Available at: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv/en](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en). Accessed on January 13, 2011.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594–606.
- Kim JJ, Salomon JA, Weinstein MC, Goldie SJ. Packaging health services when resources are limited: the example of a cervical cancer screening visit. *PLoS Med* 2006;3:2031.
- Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type specific persistence of human papillomavirus before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–8.
- Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types should we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278–85.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915–27.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.; HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247–55.
- Krisberg K. Health advocates working to bring HPV vaccine to the developing world: addressing the global toll of cancer. *The Nations Health*; 2007, February 28.
- Miller AB. Cervical cancer screening programs: managerial guidelines. Geneva: World Health Organization;1992.
- Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *JAMA* 2001;285(24):3107–15. Erratum: *JAMA* 2001;286(9):1026.
- Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S, et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1469–83.
- EngenderHealth. Cervical Health Implementation Project, South Africa. Technical Report. Cape Town: University of Witwatersrand, University of Cape Town and Enger-Health; 2003.
- Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer* 2002;94(6):1699–707.
- Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:543–50.
- Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al.; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer* 2004;110:907–13.
- Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(Suppl 2):S30–7.
- Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin AMerican Screening) study. *J Med Screen* 2005;12:142–9.
- Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:818–25.
- Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. *JAMA* 2000;283:81–6.
- Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009;360(14):1385–94.
- Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(3):Art. No.: CD001318. DOI: 10.1002/14651858.CD001318.
- Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivín M, Robles SC. Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detect Prev* 2003;27(6):466–71.
- Wright TC Jr, Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;(31):66–71.
- Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(17):2173–81.
- Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M, Limpahayom K; Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOG)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group. Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project. *Lancet* 2003;361(9360):814–20.
- Bradley J, Coffey P, Arrossi S, Agurto I, Bingham A, Dzuba I, et al. Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies. *Women Health* 2006;43(3):103–21.
- Cadman D, Chambers L, Feldman W, Sackett D. Assessing the effectiveness of community screening programs. *JAMA* 1984;251;12:1580–5.
- World Health Organization. Preventing chronic diseases, a vital investment 2005. ISBN 92 4 1563001. Geneva: WHO; 2005. Available at: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/en/index.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html). Accessed January 17, 2011.
- WHO Cancer Control Programmes. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/cancer>. Accessed January 13, 2011.
- IAEA, PACT. Website. Available at: <http://cancer.iaea.org>. Accessed February 17, 2009.
- Union for International Cancer Control-Ocean Road Cancer Institute. Website. Available at: <http://www.uicc.org/membership/ocean-road-cancer-institute>. Accessed February 17, 2009.

32. Programme of Action for Cancer Therapy. PACT in Africa [page on website]. Available at: <http://cancer.iaca.org/afro.asp>. Accessed February 17, 2009.
33. Cancer prevention and control. Resolution 58.22 of the 58th World Health Assembly. Geneva: World Health Organization;2005. Available at: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_22-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_22-en.pdf). Accessed February 17, 2009.
34. Ansink AC. Cervical cancer in developing countries: how can we reduce the burden? Awareness raising, screening, treatment and palliation. *Trop Doct* 2007;37:67–70.
35. Adjuik M, Smith T, Clark S, Todd J, Garrib A, Kinfu Y, et al. Cause-specific mortality rates in sub-Saharan Africa and Bangladesh. *Bull World Health Organ* 2006;84:181–8.
36. Denny L, Quinn M, Sakaranarayanan R. Chapter 8. Screening for cervical cancer in developing countries. *Vaccine* 2006;24(Supp 3):S3/71–7.
37. Lewis M. A situational analysis of cervical cancer Latin America and the Caribbean. Pan American Health Organization; 2004. Available at: <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/pcc-cc-sit-lac.pdf>. Accessed January 17, 2011.
38. Tsu VD, Pollack AE. Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? *Int J Gynecol Obstet* 2005;89S2:S55–9.
39. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Int J Gynecol Obstet* 2005;89S2:S21–9.
40. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001;79(10):954–62.
41. Kapiriri L, Martin DK. Priority setting in developing countries health care institutions: the case of a Ugandan hospital. *BMC Health Serv Res* 2006;6:127.
42. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.

# Prévention du cancer du col utérin au sein de milieux ne disposant que de faibles ressources

La présente déclaration de principe a été rédigée par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, la Société de gynéco-oncologie du Canada et la Société canadienne des colposcopistes, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Laurie Elit, MD, Hamilton (Ont.)

Waldo Jimenez, MD, Toronto (Ont.)

Jessica McAlpine, MD, Vancouver (C.-B.)

Prafull Ghatage, MD, Calgary (Alb.)

Dianne Miller, MD, Vancouver (C.-B.)

Marie Plante, MD, Québec (Québec)

Tous les auteurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

## Résumé

**Objectif :** Aider les fournisseurs de soins à comprendre la situation actuelle en matière de cancer du col utérin au sein des pays ne disposant que de faibles ressources.

**Options :** Les options les plus efficaces et pratiques pour ce qui est du dépistage du cancer du col utérin et de sa prise en charge au sein des pays ne disposant que de faibles ressources sont évaluées.

**Issues :** Amélioration des taux de prévention et de détection précoce du cancer du col utérin au sein des pays ne disposant que de faibles ressources.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 3, 2011, p. 280–288

**Mots clés :** Human papillomavirus, cervical cancer, mortality, screening, testing, resources

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans PubMed ou Medline, CINAHL et *The Cochrane Library* en vue d'en tirer des articles publiés en anglais entre janvier 2006 et décembre 2009. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

**Valeurs :** La qualité des résultats a été établie au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. Les recommandations visant la pratique ont été classées conformément à la méthode décrite dans ce rapport (Tableau).

## Recommandations

1. Toutes les filles de neuf ans ou plus devraient avoir accès au vaccin contre le cancer du col utérin avant de devenir sexuellement actives. (I-A)
2. Le dépistage du cancer du col utérin par inspection visuelle au moyen d'acide acétique est jugé acceptable pour ce qui est des milieux ne disposant que de faibles ressources. La cytologie cervicale ou le dépistage du virus du papillome humain pourraient également être utilisés, dans les situations où cela s'avère pratique. (II-2B)
3. La cryothérapie est une modalité de traitement sûre, efficace et peu coûteuse qui devrait faire partie de la prise en charge du cancer du col utérin pré-invasif. (III-B)
4. Tous les pays devraient disposer d'une stratégie documentée de prévention du cancer du col utérin qui comporte un volet de sensibilisation du public reposant sur des programmes de prise de contact existants. (III-C)
5. Les pays devraient définir un ou des centres d'excellence pour la prise en charge du cancer du col utérin. (III-C) Puisque ces unités desserviraient une population élargie, elles seraient en mesure d'identifier des chefs de file et de développer leurs aptitudes, et d'investir dans du matériel de radiothérapie coûteux.
6. Toutes les femmes présentant un cancer du col utérin devraient avoir accès à des modalités de soulagement de la douleur. (III-C)

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

## INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est le troisième cancer en importance dans le monde (2,3 millions de cas prévalents et 510 000 cas incidents par an)<sup>1</sup>. Chaque année, 288 000 femmes meurent du cancer du col utérin et 80 % de ces décès surviennent dans des pays ne disposant que de faibles ressources<sup>2</sup>. De nombreux articles ont traité des taux de mortalité maternelle, mais peu d'entre eux se sont attardés aux taux de mortalité attribuable au cancer du col utérin, et ce, bien que ces taux soient très semblables. Près des deux tiers des années de santé perdues par les habitantes de pays en développement le sont en raison du cancer du col utérin et non, comme on le suppose souvent, en raison de problèmes liés à la santé génésique<sup>3</sup>. Cela est particulièrement troublant puisque le cancer du col utérin est une maladie évitable.

Le virus du papillome humain est l'agent causal du cancer du col utérin. Les femmes entrent habituellement en contact avec le virus par l'intermédiaire de relations sexuelles. Les types de VPH n'entraînant que de faibles risques (comme les types 6 et 11) causent des verrues génitales. Les types de VPH oncogènes ou entraînant des risques élevés (comme les types 16 et 18) donnent lieu à des modifications cellulaires (dysplasie) qui, si elles ne sont pas identifiées par dépistage et prises en charge, peuvent se traduire en un cancer du col utérin. L'exposition peut être minimisée par la vaccination des jeunes femmes. La vaccination atteint son efficacité maximale lorsqu'elle est administrée à de jeunes femmes avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives (prévention primaire). Les modifications cellulaires précancéreuses peuvent être identifiées par l'intermédiaire du dépistage, de l'évaluation des cas ayant obtenu des résultats positifs au test et du traitement (prévention secondaire). Bien que le dépistage secondaire ait pour objectif de prévenir le cancer, il peut également révéler la présence d'un cancer du col utérin à un stade plus précoce, ce qui accroîtra la probabilité que la mise en œuvre d'un traitement permettra d'enrayer la maladie. Au sein des pays ne disposant que de faibles ressources, bon nombre de femmes meurent du cancer du col utérin parce que la présence de ce dernier n'est pas identifiée avant l'apparition des symptômes. Parmi ces

symptômes, on peut trouver les saignements vaginaux, les écoulements malodorants, des douleurs au niveau du bassin ou des jambes, ou une insuffisance rénale. La probabilité que le cancer du col utérin puisse être guéri à la suite de la manifestation des symptômes est beaucoup plus faible que lorsque la maladie est identifiée à un stade plus précoce. La présente déclaration de principe analyse la maladie cervicale dans son ensemble, de la prévention primaire à la palliation.

## VACCINATION

L'apparition d'un carcinome du col utérin est liée à la persistance de l'un des types oncogènes du VPH<sup>4</sup>. La vaccination contre les sous-types 16 et 18 du VPH a le potentiel de prévenir jusqu'à 70 % des cancers invasifs du col utérin de par le monde<sup>5</sup>. Un vaccin bivalent (16, 18) et un vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) sont actuellement disponibles sur le marché.

L'efficacité de la vaccination atteint son apogée lorsque le vaccin est administré avant le début de l'activité sexuelle et avant l'exposition au VPH. Les vaccins ne semblent pas influencer les infections préexistantes<sup>6</sup>. La réactivité croisée du vaccin pour ce qui est de la prévention de l'infection persistante au moyen de souches oncogènes du vaccin moins courantes mais étroitement liées a été démontrée et pourrait mener à une amélioration de l'efficacité attendue<sup>7</sup>.

Le coût constitue le principal obstacle à la mise en œuvre de la vaccination au sein du monde en développement. Même si les coûts de la vaccination sont abaissés, ils se situent toujours bien au-delà des budgets de santé d'une bonne partie des pays en développement. Bon nombre d'organisations non gouvernementales cherchent à offrir l'accès au vaccin au sein des pays en développement :

En décembre 2006, l'Organisation mondiale de la santé a publié un ensemble de lignes directrices visant à aider les travailleurs de la santé de partout dans le monde à se préparer au lancement du vaccin, en faisant remarquer que la mobilisation des « ressources pour le renforcement des systèmes de santé et l'achat des vaccins contre le virus du papillome humain, tant à l'échelle nationale que sur le plan international, se doit d'être une priorité et qu'il doit y avoir des façons novatrices de financer le lancement du vaccin contre le VPH »<sup>8</sup>.

## Recommandation

1. Toutes les filles de neuf ans ou plus devraient avoir accès au vaccin contre le cancer du col utérin avant de devenir sexuellement actives. (I-A)

## ABRÉVIATIONS

ACCP	Alliance pour la prévention du cancer du col de l'utérus
NCI	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
IVA	Inspection visuelle au moyen d'acide acétique

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

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

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>42</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif<sup>42</sup>.

## DÉPISTAGE CERVICAL

La prévention secondaire du cancer du col utérin met en jeu l'identification des femmes présentant une néoplasie cervicale intra-épithéliale 2/3 et la prise en charge de cette dernière afin de prévenir l'apparition du cancer. Parmi les tests actuellement disponibles, on trouve l'évaluation cytologique, les tests visuels et les tests visant l'infection au VPH. Tant l'Organisation mondiale de la santé que l'Alliance pour la prévention du cancer du col de l'utérus reconnaissent que, dans des milieux ne disposant que de ressources limitées, la meilleure stratégie de santé publique comprendra (1) un dépistage en fonction de l'âge, au moins une fois au cours de la vie d'une femme<sup>9</sup>, et (2) le suivi et le traitement des femmes qui obtiennent des résultats positifs à la suite du dépistage.

Le dépistage fondé sur la cytologie compte plusieurs obstacles reconnus, dont la nécessité de disposer de l'infrastructure laboratoire requise, de spécialistes formés pour le traitement et le signalement, de mesures de contrôle de la qualité et d'un système de communication avec les femmes dépistées de façon à ce qu'elles puissent bénéficier d'un traitement suffisant. La nécessité de procéder à de multiples consultations dans le cas du dépistage fondé sur la cytologie entraîne une perte significative en matière de suivi<sup>10-12</sup>.

Une amélioration de la rentabilité a été constatée au moyen de l'inspection visuelle directe<sup>10,11</sup>. L'inspection visuelle à la suite de l'application d'une solution d'acide acétique à 3 % – 5 % sur le col utérin ne nécessite aucune structure laboratoire. Sa sensibilité équivaut à celle du dépistage cytologique conventionnel ou la dépasse. Toutefois, sa spécificité est moindre et il existe un risque de surtraitement<sup>13-15</sup>. L'IVA est facile à apprendre et les travailleurs de la santé peuvent être formés dans un délai de 5 à 10 jours<sup>16</sup>. Au sein des pays ne disposant que de faibles ressources, l'IVA constitue la meilleure option pour le dépistage du cancer du col utérin.

L'utilisation du dépistage du VPH est actuellement limitée au sein des pays dont les revenus sont modestes. Ce dépistage nécessite une infrastructure laboratoire, des techniciens formés et des établissements d'entreposage. Cependant, le dépistage du VPH offre un profil reproductible des femmes qui courent un risque élevé de voir apparaître des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Lorsqu'il est utilisé seul, ou en combinaison avec l'IVA, le dépistage de l'ADN du VPH s'est avéré très prometteur<sup>17-19</sup>. Un essai randomisé de groupement de grande envergure mené en Inde s'est penché sur le rôle du dépistage chez les femmes de 30 à 59 ans. L'essai comptait quatre groupes : des femmes dépistées par cytologie cervicale, par IVA ou faisant l'objet d'un dépistage du VPH, ainsi qu'un groupe témoin. On a constaté que seul le dépistage du VPH permettait de réduire

considérablement le nombre de cancers du col utérin et le nombre de décès (DI, 0,52; IC à 95 %, 0,33 – 0,83)<sup>20</sup>. Sur une période de huit ans, la tenue d'un seul test par cytologie ou IVA n'a permis aucune baisse significative des nombres de cancers avancés du col utérin ou de décès (il est probable que, en raison de la sensibilité et de la spécificité moindres de la cytologie ou de l'IVA, ces tests nécessitent une utilisation plus fréquente pour écarter les cas faux négatifs). Des efforts sont en cours pour concevoir un test biochimique de dépistage du VPH abordable et rapide (careHPV test, Qiagen), présentant une sensibilité améliorée et permettant l'obtention pratiquement immédiate de résultats, ce qui permettrait la prévention de la maladie en une seule consultation.

### Recommandation

2. Le dépistage du cancer du col utérin par inspection visuelle au moyen d'acide acétique est jugé acceptable pour ce qui est des milieux ne disposant que de faibles ressources. La cytologie cervicale ou le dépistage du virus du papillome humain pourraient également être utilisés, dans les situations où cela s'avère pratique. (II-2B)

### PRISE EN CHARGE DE LA DYSPLASIE

Le dépistage ne sera d'aucune utilité s'il n'est pas suivi de la mise en œuvre d'un traitement efficace chez celles qui présentent la maladie. La prise en charge conventionnelle de la NCI consiste en des traitements ablatifs locaux (comme la cryothérapie, l'ablation au laser) et des méthodes faisant appel à l'excision (comme l'excision électrochirurgicale à l'anse et les conisations au laser et à la lame froide). Ces interventions se sont toutes avérées comparablement efficaces pour ce qui est de la prise en charge de la NCI. Le choix de la modalité dépend de la taille et de la gravité de la lésion, des coûts, de la simplicité de l'intervention, des préférences de la patiente et de la capacité d'analyser un échantillon de tissu<sup>21</sup>. En général, les patientes prises en charge au moyen d'un traitement ablatif devraient ne présenter aucun signe de maladie invasive; de plus, la présence possible d'une maladie glandulaire devrait être écartée. Elles devraient également présenter des résultats cytologiques et histologiques concordants, et la visualisation de l'intégralité de la zone de transformation doit être possible.

Dans les pays industrialisés, les programmes conventionnels de dépistage cervical ont connu beaucoup de succès pour ce qui est de la prévention du cancer du col utérin; toutefois, la mise en œuvre de ces programmes est irréalisable et trop coûteuse au sein des milieux ne disposant que de faibles ressources. Dans de nombreux pays en développement, les

femmes n'ont qu'un accès limité aux services de santé parce qu'elles vivent très loin des centres de santé et ne peuvent quitter leur foyer ou n'ont pas les moyens de s'acquitter des frais de transport nécessaires. On signale que la proportion des femmes qui sont dépistées mais qui ne se présentent pas à nouveau aux fins du traitement atteint jusqu'à 80 %, ce qui nuit à l'efficacité du programme de dépistage cervical<sup>22</sup>. Ces femmes ont besoin d'obtenir accès à des options de traitement sûres, efficaces et abordables. Ces options doivent être pratiques et durables, et doivent tenir compte des ressources locales et de la géographie et de la prévalence de la maladie. L'approche « dépistage et traitement » ou « de consultation unique » constitue une approche sûre, acceptable et rentable en matière de prévention du cancer du col utérin au sein de milieux ne comptant que des ressources limitées<sup>10,23-25</sup>. Une telle approche fait appel à une méthode de détection (comme l'inspection visuelle du col utérin au moyen d'acide acétique) suivie de la mise en œuvre immédiate d'un traitement de cryothérapie pour toutes les femmes admissibles. Son taux d'acceptation par les patientes est élevé<sup>26</sup>. Son efficacité a été démontrée par une faible fréquence de manifestation de lésions au moment de l'IVA de suivi et par une baisse du risque à vie de cancer.

La cryothérapie est un moyen sûr et efficace d'assurer la prise en charge des lésions précancéreuses et peut être offerte par un éventail de fournisseurs de soins de santé, dont des professionnels ne détenant pas de diplôme de médecine (p. ex. des infirmières et des sages-femmes spécialement formées)<sup>24,25</sup>. Elle est généralement moins efficace dans le cas des lésions graves et des lésions qui couvrent 75 % ou plus du col utérin et/ou qui se prolongent dans le canal endocervical. Les femmes qui présentent de telles lésions devraient être orientées vers une clinique de colposcopie à des fins d'évaluation et de traitement de rechange.

En résumé, la mise en œuvre d'un test de dépistage suivi d'une cryothérapie compte l'avantage d'assurer la prise en charge des lésions précancéreuses au niveau des soins primaires, sans devoir recourir à du matériel sophistiqué ou à du personnel médical hautement spécialisé. Cette approche permet également d'assurer que les femmes reçoivent un traitement immédiat et de réduire le risque de les voir ne pas se présenter pour le suivi, ce qui se produit souvent en présence d'orientations multiples et d'orientations vers des centres de soins de niveau secondaire.

### Recommandation

3. La cryothérapie est une modalité de traitement sûre, efficace et peu coûteuse qui devrait faire partie de la prise en charge du cancer du col utérin pré-invasif. (III-B)

## PROGRAMME DE DÉPISTAGE

Pour monter un programme de dépistage efficace, plusieurs conditions doivent être respectées<sup>27</sup>. Tout d'abord, pour justifier le dépistage, il faut avoir démontré que le cancer du col utérin est prévalent au sein de la population et que celle-ci a exprimé un intérêt envers le dépistage. Deuxièmement, le test de dépistage se doit d'être précis, pratique, acceptable, grandement sensible (les femmes présentant la maladie sont les plus susceptibles d'obtenir des résultats positifs à la suite du test), grandement spécifique (des résultats négatifs au test indiquent l'absence de la maladie), ainsi que de présenter un coefficient de prévision élevé (les femmes ayant obtenu un test positif sont les plus susceptibles de présenter la maladie). Il existe plusieurs tests de dépistage et ceux-ci présentent des différences en matière de sensibilité, de spécificité et de coût. Dans le cadre d'un essai randomisé de grande envergure, Sankaranarayanan et coll.<sup>20</sup> ont démontré que la tenue d'un seul dépistage à vie au moyen du test visant le VPH, le tout étant suivi d'une intervention pour les cas ayant obtenu des résultats positifs, permet de prévenir le cancer du col utérin. Troisièmement, pour être efficaces, les traitements doivent présenter un taux d'observance élevé et devraient permettre de prévenir le cancer. Toutes les formes de traitement contre la NCI permettent de prévenir le cancer du col utérin. La cryothérapie constitue le traitement le plus rentable. Quatrièmement, le programme devrait rejoindre une proportion élevée des femmes qu'il vise. Enfin, le système de santé devrait être en mesure de prendre en main le dépistage et le traitement des cas ayant obtenu des résultats positifs au test. Au moment de la mise en œuvre d'un programme de dépistage du cancer du col utérin, il est important que des plans soient particulièrement élaborés en fonction des ressources, de la culture, des croyances et des systèmes de santé.

### Recommandation

4. Tous les pays devraient disposer d'une stratégie documentée de prévention du cancer du col utérin qui comporte un volet de sensibilisation du public reposant sur des programmes de prise de contact existants. (III-C)

## CANCER

Au sein des pays développés, les taux de cancer du col utérin sont de 5 par 100 000 femmes, par comparaison avec 25 par 100 000 au sein des pays ne disposant que de faibles ressources. Les taux élevés de mortalité sont attribuables au stade avancé au moment de la présentation, au fait que les femmes affectées sont incapables de terminer le traitement, au manque de traitements disponibles et au fait que les traitements ne sont pas abordables<sup>28</sup>.

L'OMS a fait la promotion de la mise sur pied de centres de soins tertiaires offrant des services de chirurgie et de radiothérapie, y compris des services de curiethérapie. Elle considère que la prise en charge offerte par ces centres tertiaires constitue le seul traitement recommandé contre le cancer du col utérin, la chirurgie étant confinée aux cancers précoces (stade I) et menée par des chirurgiens formés pour ce qui est de la prise en charge des cancers gynécologiques<sup>29</sup>. Elle recommande également que la radiothérapie (y compris la curiethérapie) soit envisagée pour tous les stades de cancer du col utérin. L'hypofractionnement (radiothérapie dans le cadre de laquelle la dose totale de rayonnement est divisée en large doses et les traitements sont administrés moins qu'une fois par jour) peut stopper les saignements et offrir un soulagement significatif de la douleur dans les cas de cancer avancé, lorsque l'administration orale de morphine est logiquement peu pratique, voire impossible. Le *Programme of Action for Cancer Therapy* de l'Agence internationale de l'énergie atomique, en collaboration avec l'OMS et le Centre international de recherche sur le cancer, s'est efforcé d'offrir des technologies de radiothérapie et une expertise aux pays dont les revenus sont faibles ou moyens. Ces ressources sont essentielles à la mise en œuvre d'un programme de contrôle du cancer<sup>30</sup>. L'Agence internationale de l'énergie atomique a récemment terminé un projet en Tanzanie, soit l'une des 10 nations les plus pauvres de la planète, en mettant en place un centre d'excellence pour le traitement des patients atteints du cancer<sup>31</sup>. Cela a nécessité l'achat d'un seul appareil de radiothérapie pour traiter 20 000 nouveaux patients atteints du cancer par année. Le coût de cet appareil au cobalt et de la formation du personnel s'est élevé à plus d'un million de dollars<sup>32</sup>.

En résumé, il est essentiel d'élaborer une stratégie de contrôle du cancer qui incorpore le dépistage du cancer et le diagnostic et la prise en charge des cancers pré-invasifs et invasifs. Il est également crucial d'incorporer un programme de soins palliatifs pour la prise en charge de la douleur. La radiothérapie joue un rôle crucial non seulement dans la prise en charge des cancers avancés, mais également pour ce qui est du milieu palliatif<sup>33</sup>.

### Recommandation

5. Les pays devraient définir un ou des centres d'excellence pour la prise en charge du cancer du col utérin. (III-C) Puisque ces unités desserviraient une population élargie, elles seraient en mesure d'identifier des chefs de file et de développer leurs aptitudes, et d'investir dans du matériel de radiothérapie coûteux.

## SOINS PALLIATIFS

Au sein des pays ne disposant que de faibles ressources, les femmes atteintes d'un cancer du col utérin se présentent habituellement à un stade avancé, lorsque la mise en œuvre d'un traitement curatif ne constitue plus une option. Dans une telle situation, des questions nécessitant l'apport d'une équipe de soins de santé sont soulevées<sup>34</sup>. La douleur liée au coincement des nerfs ou aux métastases osseuses peut être prise en charge au moyen d'anti-inflammatoires et, lorsque cela ne s'avère pas efficace, d'opioïdes à action prolongée. Les saignements vaginaux considérables peuvent être pris en charge au moyen d'une radiothérapie palliative. Les écoulements vaginaux malodorants peuvent être minimisés au moyen de suppositoires de métronidazole oraux ou vaginaux. Bien que l'obstruction urinaire puisse être prise en charge au moyen de sondes urinaires, les patientes devraient être avisées que la douleur réfractaire, les saignements et les écoulements peuvent être évités ou minimisés en l'absence d'intervention et que l'urémie entraîne la mort.

### Recommandation

6. Toutes les femmes présentant un cancer du col utérin devraient avoir accès à des modalités de soulagement de la douleur. (III-C)

## DÉFIS EN MATIÈRE D'AMÉLIORATION DES PROGRAMMES EXISTANTS ET DE LANCEMENT DE NOUVEAUX PROGRAMMES

Des ressources considérables et un degré élevé de coordination de programme s'avèrent requis pour assurer la mise en œuvre d'un programme élargi de dépistage cervical doté des composantes auxquelles l'on s'attend au sein des pays industrialisés : dépistage, traitement, assurance de la qualité, suivi et dissémination de l'information. Ces programmes s'avèrent peu pratiques et trop coûteux au sein d'un milieu ne disposant que de faibles ressources; cependant, les femmes issues de ces milieux se doivent tout de même d'avoir accès à des services de prévention du cancer du col utérin sûrs, efficaces et abordables. Pour que de tels services puissent être offerts, il est important de comprendre les forces et les faiblesses de tous les programmes existants de prévention du cancer du col utérin, et la capacité du système de santé en général, avant de planifier des interventions et de fournir des balises en fonction desquelles le changement peut être mesuré. Les éléments suivants doivent être pris en considération.

### 1. Besoins concomitants en matière de santé

Les pays en développement doivent porter le fardeau considérable que représentent les nombreuses maladies devant être prises en charge au moyen d'un budget de

santé publique limité. Par exemple, en 2002 en Afrique subsaharienne, les maladies infectieuses (p. ex. le sida et la malaria) étaient la principale cause de décès, suivies des complications maternelles ou périnatales. Ensemble, ces pathologies ont été à l'origine d'environ 70 % de tous les décès chez les femmes<sup>35</sup>. Malheureusement, les pays de cette région comptent également certains des taux de décès attribuable au cancer du col utérin les plus élevés de la planète, par exemple, 67 par 100 000 femmes à Harare, au Zimbabwe, et 40,8 par 100 000 à Kampala, en Ouganda<sup>36</sup>. Parmi les autres régions aux prises avec des taux élevés de mortalité attribuable au cancer du col utérin, on trouve l'Amérique centrale et latine, où la mortalité proportionnelle attribuable au cancer du col utérin atteint pas moins de 53,5 par 100 000 en Haïti.<sup>37</sup>

### 2. Ressources humaines et financières limitées

Les structures sous-développées de soins primaires et les ressources financières, matérielles et humaines limitées constituent des problèmes majeurs dans la plupart des pays d'Afrique orientale et australe et d'Amérique centrale, lesquels sont les régions comptant les plus fortes incidences de cancer du col utérin.

Les services de prévention du cancer du col utérin comprennent le counseling, un test de dépistage et la prise en charge précancer des femmes obtenant des résultats positifs au test; ces services doivent être offerts par du personnel médical formé et compétent. Des ressources doivent être spécialement affectées au programme si l'on s'attend à ce que ce dernier offre des services uniformes et fiables et qu'il assure le suivi des soins avec le temps.

### 3. Manque de compréhension et engagement limité

Dans de nombreux pays, le fardeau de la maladie attribuable au cancer du col utérin est sous-estimé en raison du caractère incertain/incomplet de la tenue des dossiers. De plus, les avantages considérables de la prévention efficace par l'intermédiaire de programmes de dépistage-traitement sont mal compris. La modification de cette situation nécessite le soutien des décideurs nationaux (ministres de la Santé et politiciens) en vue d'améliorer les programmes nationaux. L'intégration des services de prévention du cancer du col utérin aux services existants permettra d'éviter la création de programmes difficiles à soutenir sans financement externe considérable. La mise à contribution des parties intéressées locales est cruciale pour assurer que le programme répond aux besoins des personnes et des communautés. Le fait de démarrer avec un programme au sein d'une région définie de faible envergure est plus pratique et plus susceptible de réussir que le lancement d'un programme à l'échelle du pays. Le recours à une approche

limitée de faible envergure permet la mise en œuvre d'un meilleur suivi de la qualité des soins, ainsi que l'adaptation et le peaufinage des systèmes en fonction du milieu local.

#### 4. Instabilité politique

Au sein des pays ne disposant que de faibles ressources, la transition entre les gouvernements signifie souvent que des modifications considérables seront apportées aux politiques nationales. Ces modifications (particulièrement à la suite d'une élection) peuvent mener au renversement ou au changement des décisions politiques et peuvent déstabiliser la mise en œuvre d'un programme de dépistage cervical.

#### 5. Personnel spécialement affecté au programme

À la suite du lancement d'un projet, le personnel local est souvent grandement motivé à recruter et à dépister un nombre important de femmes. Lorsque le programme de dépistage est intégré aux services réguliers, il est possible qu'un nombre plus important d'employés en viennent à partager la responsabilité du dépistage. À ce moment, la qualité du service peut devenir irrégulière, particulièrement en l'absence d'un chef de programme. Un financement spécialement affecté au programme s'avère nécessaire pour assurer le maintien d'un personnel spécialement affecté à la gestion des services et pour faciliter l'uniformité de ces derniers. Cela assure également la mise en œuvre d'un dépistage de grande qualité et le maintien des aptitudes.

#### 6. Situation géographique

La capacité d'assurer la couverture d'une vaste région constitue un défi dans le cadre du lancement d'un programme. La réussite est plus probable lorsqu'un programme démarre en se centrant sur une région géographique de faible envergure, ce qui permet d'assurer une meilleure couverture et de mieux évaluer la faisabilité et le rendement du programme avant d'en élargir la portée.

#### 7. Ressources insuffisantes pour assurer le traitement des cas nouvellement diagnostiqués additionnels

La mise en œuvre d'un programme réussi de prévention du cancer du col utérin, ciblant des populations non dépistées, entraînera une hausse substantielle du nombre de cas connus de cancer. Dans la plupart des milieux ne disposant que de faibles ressources, les ressources permettant de faire face à cette hausse sont limitées. Même si les mesures de prise en charge du cancer ne sont pas disponibles d'entrée de jeu, la mise en œuvre d'un programme de dépistage et de prise en charge des lésions précancéreuses compte tout de même des avantages significatifs.

#### 8. Situation socioculturelle

Le cancer du col utérin est causé par un virus transmissible sexuellement. Le diagnostic peut s'accompagner d'une stigmatisation, puisque certains peuvent présumer que les gens qui présentent des infections transmissibles sexuellement sont des adeptes de la promiscuité sexuelle. Parmi les autres problèmes d'ordre social, on trouve l'hésitation des femmes à se soumettre à un examen pelvien au spéculum, particulièrement lorsque l'examen est mené par un fournisseur de soins de sexe masculin. Les efforts de promotion de la valeur du dépistage du cancer du col utérin et de réfutation des mythes devraient solliciter la participation de la population générale et des fournisseurs de soins de santé.

#### RÉUSSITES

Les avantages de la prévention secondaire du cancer du col utérin au moyen du dépistage cervical sont connus depuis plusieurs décennies. Malgré cela, le cancer du col utérin constitue la deuxième cause en importance de décès, 80 % des cas se manifestant dans des pays ne disposant que de faibles ressources. Une percée dans le domaine des stratégies de prévention du cancer du col utérin dans cet environnement a été réalisée en 1999, lorsque l'Alliance pour la prévention du cancer du col de l'utérus a été formée. Cinq organisations ont formé cette alliance : *EngenderHealth*, le Centre international de recherche sur le cancer, *Jhpiego* (un organisme de santé sans but lucratif international affilié à l'Université Johns Hopkins), la *PanAmerican Health Organization* et le *Program in Advanced Technology in Health*<sup>38,39</sup>. Ces organisations ont défini les questions de recherche clés et ont commencé à déployer des efforts visant à susciter un intérêt national et mondial accru envers la cause. Une évolution a été constatée dans les quatre domaines suivants :

##### 1. Dépistage

L'ACCP a renforcé l'importance du dépistage du VPH oncogène à titre de test le plus sensible et spécifique, mais a déterminé que les exigences techniques et sur le plan de l'infrastructure en rendraient la mise en œuvre difficile. Le travail s'est poursuivi pour la mise au point d'un test rapide et peu coûteux de dépistage du VPH. L'étude de rentabilité menée par Goldie et coll.<sup>10</sup>, laquelle s'est penchée sur les stratégies de dépistage du cancer du col utérin en Inde, au Kenya, au Pérou, en Afrique du Sud et en Thaïlande, a constitué l'un des efforts marquants à ce moment. Les stratégies les plus rentables ont été celles qui nécessitaient moins de consultations : un dépistage unique à vie à l'âge de 35 ans, au moyen de l'IVA ou d'un test d'ADN. Cela a mené à une baisse allant de 25 % à 36 % du risque à vie de cancer du col utérin à un coût de moins de 500 \$ par année

de vie sauvegardée<sup>40</sup>. Entretemps, une importante étude menée en Inde et en Afrique a indiqué que l'IVA présentait une sensibilité équivalente à celle de la cytologie, mais une spécificité moindre<sup>15</sup>. Sankaranarayanan et coll.<sup>40</sup> a identifié l'importance de travailler à un projet défini au sein d'une région définie.

## 2. Traitement

L'approche de consultation unique pour le dépistage et le traitement par cryothérapie doit être préférée au protocole nécessitant de multiples consultations.

## 3. Prise de contact avec la communauté

Un programme de dépistage cervical devrait être conçu en fonction des programmes existants de sensibilisation de la communauté et de prise de contact qui fournissent des messages en matière de santé et de prévention, et devrait solliciter la participation des leaders communautaires et de la communauté en général.

## 4. Défense de la cause

Il faut mener la communauté à reconnaître le problème afin de susciter la participation de tous les intervenants pour le résoudre. L'ACCP a démontré que la créativité et la flexibilité, conjointement avec une utilisation bien ciblée des ressources, pouvaient atténuer le fardeau du cancer du col utérin au sein des pays ne disposant que de faibles ressources<sup>41</sup>.

Le présent document a pour but d'aider les fournisseurs de soins à comprendre la situation actuelle en ce qui concerne le cancer du col utérin au sein des pays ne disposant que de faibles ressources, et ce, du point de vue de la prévention, du dépistage, de la prise en charge des lésions pré-invasives et invasives, et de la palliation. La mise sur pied de partenariats entre les fournisseurs de soins canadiens et leurs homologues d'autres pays peut mener à l'amélioration des soins offerts aux femmes affectées par le VPH oncogène ou qui courent le risque d'en être affectées.

## RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la santé. *Human papillomavirus infection and cervical cancer*, Genève : Organisation mondiale de la santé, 2003, p. 1–74. Disponible à : [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/hpv/en](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hpv/en). Consulté le 13 janvier 2011.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. « Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 », *Int J Cancer*, vol. 54, 1993, p. 594–606.
3. Kim JJ, Salomon JA, Weinstein MC, Goldie SJ. « Packaging health services when resources are limited: the example of a cervical cancer screening visit », *PLoS Med*, vol. 3, 2006, p. 2031.
4. Wallin KL, Wiklund F, Angström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G et coll. « Type specific persistence of human papillomavirus before the development of invasive cervical cancer », *N Engl J Med*, vol. 341, 1999, p. 1633–8.
5. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D et coll. « Against which human papillomavirus types should we vaccinate and screen? The international perspective », *Int J Cancer*, vol. 111, 2004, p. 278–85.
6. FUTURE II Study Group. « Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent cervical lesions », *N Engl J Med*, vol. 356, n° 19, 2007, p. 1915–27.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et coll. « HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial », *Lancet*, vol. 367, n° 9518, 2006, p. 1247–55.
8. Krisberg K. « Health advocates working to bring HPV vaccine to the developing world: addressing the global toll of cancer », *The Nations Health*, 28 février 2007.
9. Miller AB. *Cervical cancer screening programs: managerial guidelines*, Genève : Organisation mondiale de la santé, 1992.
10. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. « Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness », *JAMA*, vol. 285, n° 24, 2001, p. 3107–15. Erratum: *JAMA*, vol. 286, n° 9, 2001, p. 1026.
11. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Gaffikin L, Limpahayom KK, Lumbiganon P, Warakamin S et coll. « Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries », *J Natl Cancer Inst*, vol. 94, n° 19, 2002, p. 1469–83.
12. EngenderHealth. *Cervical Health Implementation Project, South Africa. Technical Report*. Cape Town : University of Witwatersrand, University of Cape Town and Enger-Health, 2003.
13. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC Jr. « Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance », *Cancer*, vol. 94, n° 6, 2002, p. 1699–707.
14. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. « Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date », *Obstet Gynecol Surv*, vol. 58, 2003, p. 543–50.
15. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC et coll.; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection. « Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa », *Int J Cancer*, vol. 110, 2004, p. 907–13.
16. Blumenthal PD, Lauterbach M, Sellors JW, Sankaranarayanan R. « Training for cervical cancer prevention programs in low-resource settings: focus on visual inspection with acetic acid and cryotherapy », *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 89, suppl. 2, 2005, p. S30–7.
17. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S et coll. « Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VIL), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study », *J Med Screen*, vol. 12, 2005, p. 142–9.
18. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. « Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings », *J Natl Cancer Inst*, vol. 92, 2000, p. 818–25.
19. Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. « HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer », *JAMA*, vol. 283, 2000, p. 81–6.
20. Sankaranarayanan R, Nene B, Shastri S, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et coll. « HPV screening for cervical cancer in rural India », *N Engl J Med*, vol. 360, n° 14, 2009, p. 1385–94.
21. Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Kitchener H. « Surgery for cervical intraepithelial neoplasia », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 3, 1999, n° d'art. : CD001318. DOI : 10.1002/14651858.CD001318.

22. Gage JC, Ferreccio C, Gonzales M, Arroyo R, Huiwín M, Robles SC. « Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting », *Cancer Detect Prev*, vol. 27, n° 6, 2003, p. 466–71.
23. Wright TC Jr. « Chapter 10: Cervical cancer screening using visualization techniques », *J Natl Cancer Inst Monogr*, n° 31, 2003, p. 66–71.
24. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC Jr. « Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 294, n° 17, 2005, p. 2173–81.
25. Gaffikin L, Blumenthal PD, Emerson M, Limpaphayom K; Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists (RTCOCG)/JHPIEGO Corporation Cervical Cancer Prevention Group. « Safety, acceptability, and feasibility of a single-visit approach to cervical-cancer prevention in rural Thailand: a demonstration project », *Lancet*, vol. 361, n° 9360, 2003, p. 814–20.
26. Bradley J, Coffey P, Arrossi S, Agurto I, Bingham A, Dzuba I et coll. « Women's perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies », *Women Health*, vol. 43, n° 3, 2006, p. 103–21.
27. Cadman D, Chambers L, Feldman W, Sackett D. « Assessing the effectiveness of community screening programs », *JAMA*, vol. 251, n° 12, 1984, p. 1580–5.
28. Organisation mondiale de la santé. *Preventing chronic diseases, a vital investment 2005*, ISBN 92 4 1563001. Genève : OMS, 2005. Disponible à : [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/en/index.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html). Consulté le 17 janvier 2011.
29. WHO *Cancer Control Programmes*, Genève : Organisation mondiale de la santé. Disponible à : <http://www.who.int/cancer>. Consulté le 13 janvier 2011.
30. IAEA, PACT. Site Web. Disponible à : <http://cancer.iaea.org>. Consulté le 17 février 2009.
31. Union for International Cancer Control-Ocean Road Cancer Institute. Site Web. Disponible à : <http://www.uicc.org/membership/ocean-road-cancer-institute>. Consulté le 17 février 2009.
32. Programme of Action for Cancer Therapy. *PACT in Africa* [page du site Web]. Disponible à : <http://cancer.iaea.org/afro.asp>. Consulté le 17 février 2009.
33. *Cancer prevention and control. Resolution 58.22 of the 58th World Health Assembly*. Genève : Organisation mondiale de la santé, 2005. Disponible à : [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA58/WHA58\\_22-en.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_22-en.pdf). Consulté le 17 février 2009.
34. Ansink AC. « Cervical cancer in developing countries: how can we reduce the burden? Awareness raising, screening, treatment and palliation », *Trop Doct*, vol. 37, 2007, p. 67–70.
35. Adjuik M, Smith T, Clark S, Todd J, Garrib A, Kinfu Y et coll. « Cause-specific mortality rates in sub-Saharan Africa and Bangladesh », *Bull World Health Organ*, vol. 84, 2006, p. 181–8.
36. Denny L, Quinn M, Sakaranarayanan R. « Chapter 8. Screening for cervical cancer in developing countries », *Vaccine*, vol. 24, suppl. 3, 2006, p. S3/71–7.
37. Lewis M. *A situational analysis of cervical cancer Latin America and the Caribbean. Pan American Health Organization, 2004*. Disponible à : <http://www.paho.org/english/ad/dpc/nc/pcc-cc-sit-lac.pdf>. Consulté le 17 janvier 2011.
38. Tsu VD, Pollack AE. « Preventing cervical cancer in low-resource settings: how far have we come and what does the future hold? », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 89, suppl. 2, 2005, p. S55–9.
39. Bradley J, Barone M, Mahe C, Lewis R, Luciani S. « Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings », *Int J Gynecol Obstet*, vol. 89, suppl. 2, 2005, p. S21–9.
40. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. « Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries », *Bull World Health Organ*, vol. 79, n° 10, 2001, p. 954–62.
41. Kapiriri L, Martin DK. « Priority setting in developing countries health care institutions: the case of a Ugandan hospital », *BMC Health Serv Res*, vol. 6, 2006, p. 127.
42. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.