

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.

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)

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

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)¹. 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 ressources². 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 génésique³. 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 VPH⁴. 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 monde⁵. 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 préexistantes⁶. 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 attendue⁷.

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 »⁸.

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 préventifs⁴².

†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 préventif⁴².

DÉPISTAGE CERVICAL

Le 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 femme⁹, 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 suivi¹⁰⁻¹².

Une amélioration de la rentabilité a été constatée au moyen de l'inspection visuelle directe^{10,11}. 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 surtraitement¹³⁻¹⁵. L'IVA est facile à apprendre et les travailleurs de la santé peuvent être formés dans un délai de 5 à 10 jours¹⁶. 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 prometteur¹⁷⁻¹⁹. 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)²⁰. Sur une période de huit ans, la tenue d'une seule 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 tissu²¹. 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 cervical²². 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^{10,23-25}. 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 élevé²⁶. 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)^{24,25}. 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 respectées²⁷. 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.²⁰ 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 abordables²⁸.

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 gynécologiques²⁹. 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 cancer³⁰. 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 cancer³¹. 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 dollars³².

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 palliatif³³.

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 soulevées³⁴. 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 femmes³⁵. 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 Ouganda³⁶. 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.³⁷

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*^{38,39}. 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.¹⁰, 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 sauvegardée⁴⁰. 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 moindre¹⁵. Sankaranarayanan et coll.⁴⁰ 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 ressources⁴¹.

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. 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, Huivín 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. 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. 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.



**[Quadrivalent Human Papillomavirus
(Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]**

i Prescribing Summary

g Patient Selection Criteria

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Active Immunizing Agent (Suspension for injection)

INDICATIONS AND CLINICAL USE

GARDASIL® is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of infection caused by the Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, and 18 and the following diseases associated with these HPV types:

- Cervical cancer
- Vulvar and vaginal cancers
- Genital warts (condyloma acuminata)
- Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 and grade 3
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1

GARDASIL® is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of infection caused by HPV types 6, 11, 16, and 18 and genital warts caused by HPV types 6 and 11.

**Pediatrics (<9 years of age) /
Geriatrics (>65 years of age)**

The safety and efficacy of GARDASIL® have not been evaluated in children younger than 9 years and in adults above the age of 26 years.

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to the active substances or to any of the excipients of the vaccine. For a complete listing, see the DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING in the Supplemental Product Information.
- Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of GARDASIL® should not receive further doses of GARDASIL®.

SPECIAL POPULATIONS

For use in special populations, see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations.

h Safety Information

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

As for any vaccine, vaccination with GARDASIL® may not result in protection in all vaccine recipients.

This vaccine is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, and vaginal cancers; CIN; VIN; or VaIN.

This vaccine will not protect against diseases that are not caused by HPV.

GARDASIL® has not been shown to protect against diseases due to all HPV types.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after vaccination with GARDASIL®. Therefore, vaccinees should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of GARDASIL® (See ADVERSE REACTIONS, Post-Market Adverse Drug Reactions).

Routine monitoring and Pap test should continue to be performed as indicated, regardless of GARDASIL® administration.

Febrile Illness

The decision to administer or delay vaccination because of a current or recent febrile illness depends largely on the severity of the symptoms and their etiology. Low-grade fever itself and mild upper respiratory infection are not generally contraindications to vaccination.

Immunocompromised individuals

Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunization (see DRUG INTERACTIONS in the Supplemental Product Information). No specific data are available from the use of GARDASIL® in these individuals.

Individuals with Bleeding Disorders

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder only if the benefit clearly outweighs the risk of bleeding following an intramuscular administration in these individuals.

Special Populations

The safety, immunogenicity, and efficacy of GARDASIL® have not been evaluated in HIV-infected individuals.

Pregnant Women: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, pregnancy should be avoided during the vaccination regimen for GARDASIL®. For more details see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations in the product monograph.

Merck Frost Canada Ltd. maintains a Pregnancy Registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to GARDASIL® vaccine. Patients and health-care providers are encouraged to report any exposure to GARDASIL® vaccine during pregnancy by calling 1-800-567-2594.

Nursing Women: It is not known whether vaccine antigens or antibodies induced by the vaccine are excreted in human milk. GARDASIL® may be administered to lactating women. For more details see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations in the product monograph.

ADVERSE REACTIONS

**(see Supplemental Product Information for full listing)
Adverse Drug Reaction Overview**

In clinical trials, GARDASIL® was generally well tolerated when compared to placebo (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate (AAHS) Adjuvant or saline).

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

The most commonly reported vaccine-related injection-site adverse experiences (reported at a greater frequency than that observed among placebo recipients) 1 to 5 days postvaccination, in females 9 through 26 years of age in clinical trials with GARDASIL® (n = 5,088), AAHS Adjuvant-containing placebo (n = 3,470) and saline placebo (n = 320), respectively, were pain (83.9%, 75.4%, 48.6%), swelling (25.4%, 15.8%, 7.3%), erythema (24.7%, 18.4%, 12.1%), pruritus (3.2%, 2.8%, 0.6%) and bruising (2.8%, 3.2%, 1.6%). The most commonly reported vaccine-related systemic adverse experiences (reported at a greater frequency than that observed among placebo recipients) 1 to 15 days postvaccination, in females in clinical trials with GARDASIL® (n = 5,088) and for AAHS Adjuvant and non-AAHS Adjuvant-containing placebo (n = 3,790), respectively, were fever (10.3%, 8.6%), nausea (4.2%, 4.1%) and dizziness (2.8%, 2.6%).

The most commonly reported vaccine-related injection-site adverse experiences (reported at a greater frequency than that observed among placebo recipients) 1 to 5 days postvaccination, in males 9 through 26 years of age in clinical trials with GARDASIL® (n = 3,092), AAHS adjuvant-containing placebo (n = 2,029) and saline placebo (n = 274), respectively, were pain (61.5%, 50.8%, 41.6%), erythema (16.7%, 14.1%, 14.5%) and swelling (13.9%, 9.6%, 8.2%). The most commonly reported vaccine-related systemic adverse experiences (reported at a greater frequency than that observed among placebo recipients) 1 to 15 days postvaccination, in males in clinical trials with GARDASIL® (n = 3,092) and for AAHS

adjuvant- and non-AAHS adjuvant-containing placebo (n = 2,303), respectively, were headache (7.5%, 6.7%) and fever (6.2%, 5.1%). For more details on adverse events reported during clinical trials, see ADVERSE REACTIONS in the Supplemental Product Information.

To report a suspected adverse reaction, please contact Merck Frost Canada Ltd. by:

Toll-free telephone: 1-800-567-2594

Toll-free fax: 1-877-428-8675

By regular mail: Merck Frost Canada Ltd., P.O. Box 1005, Pointe-Claire – Dorval, QC H9R 4P8

ab Administration

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose and Dosage Adjustment

GARDASIL® should be administered intramuscularly as 3 separate 0.5 mL-doses according to the following schedule:

- First dose: at elected date
- Second dose: 2 months after the first dose
- Third dose: 6 months after the first dose

Individuals are encouraged to adhere to the 0, 2, and 6 months vaccination schedule. However, in clinical studies, efficacy has been demonstrated in individuals who received all 3 doses within a 1-year period. If an alternate vaccination schedule is necessary, the second dose should be administered at least 1 month after the first dose, and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose (see CLINICAL TRIALS, Schedule flexibility in the product monograph).

Administration

GARDASIL® should be administered intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

GARDASIL® must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended.

The prefilled syringe is for single use only and should not be used for more than one individual. For single-use vials, a separate sterile syringe and needle must be used for each individual.

The vaccine should be used as supplied; no dilution or reconstitution is necessary. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Shake well before use: Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine. After thorough agitation, GARDASIL® is a white, cloudy liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Discard the product if particulates are present or if it appears discolored.

Instructions for Use

Single-dose Vial Use: Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe free of preservatives, antiseptics, and detergents. Once the single-dose vial has been penetrated, the withdrawn vaccine should be used promptly, and the vial must be discarded.

Prefilled Syringe Use: Inject the entire contents of the syringe.

For instructions for using the prefilled single-dose syringes preassembled with needle guard (safety) device, see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Instructions for Use in the product monograph.

STORAGE AND STABILITY

Store refrigerated at 2°C to 8°C. Do not freeze. Protect from light. GARDASIL® should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration. GARDASIL® can be administered provided total (cumulative multiple excursion) time out of refrigeration (at temperatures between 8°C and 25°C) does not exceed 72 hours. Cumulative multiple excursions between 0°C and 2°C are also permitted as long as the total time between 0°C and 2°C does not exceed 72 hours. These are not, however, recommendations for storage. Discard the product if it is frozen, particulates are present, or if it appears discoloured.

GARDASIL® is a Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Used under license.