

RECOMMANDATIONS RELATIVES AU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN

COMITÉ CANADIEN SUR L'IMMUNISATION

PROTÉGER LES CANADIENS CONTRE LES MALADIES



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

RECOMMENDATIONS FOR HUMAN PAPILLOMAVIRUS IMMUNIZATION PROGRAMS

Pour obtenir des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Comité Canadien d'Immunisation(CCI)
Agence de la santé publique du Canada
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Courriel : cic-cci@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Avril 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-107/2014F-PDF

ISBN : 978-0-660-22044-4

Pub. : 140025

TABLE DES MATIÈRES

CONTEXTE	1
Énoncé des objectifs	1
MÉTHODOLOGIE	1
CARACTÉRISTIQUES ET FARDEAU DE LA MALADIE	1
Nature et caractéristiques de l'agent infectieux	2
Manifestations et complications cliniques.....	2
Épidémiologie de la maladie.....	3
Épidémiologie chez les femmes	3
Prévalence et incidence du VPH.....	3
Épidémiologie du cancer du col de l'utérus	4
Infections par plusieurs types de VPH	5
Épidémiologie chez les hommes	5
Prévalence et incidence du VPH.....	5
Épidémiologie des cancers liés au VPH	6
VPH et les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH).....	6
Contribution de l'infection des hommes par le VPH à l'infection et à la maladie des femmes	6
Épidémiologie des verrues anogénitales	7
Épidémiologie de la papillomatose respiratoire récurrente	8
Populations particulières touchées et facteurs de risque	8
Facteurs de risque du VPH chez les femmes.....	8
Facteurs de risque du VPH chez les hommes.....	8
Traitement actuel de la maladie et possibilité de prévention.....	9
Répercussions personnelles et sociales de la maladie	10
Répercussions économiques de la maladie	10
CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS	10
Nature et caractéristiques des vaccins contre le VPH.....	11
Réponse immunitaire.....	12
Efficacité potentielle des vaccins et efficacité réelle à court et à long terme.....	13
Efficacité chez les sujets féminins	13
Données comparatives sur l'efficacité des vaccins bivalents et quadrivalents dans le cadre d'un programme pour sujets féminins seulement(113)	13
Efficacité spécifique du type de vaccin contre les infections qui persistent après six mois	15
Efficacité spécifique au type de vaccin contre les CIN2+.....	15
Efficacité chez les sujets de sexe masculin	18
Efficacité chez les sujets immunodéficients.....	18
Co-administration avec d'autres vaccins et médicaments.....	19
Innocuité	19
Recommandations ou lignes directrices existantes du CCNI concernant l'utilisation du vaccin de janvier 2012.....	19

FAISABILITÉ ET ACCEPTABILITÉ DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH.....	22
Accessibilité de la population cible/niveaux d'adoption	22
Tableau 1. Programmes d'immunisation contre le VPH subventionnés par l'État au Canada (en juin 2013) (155, 156)	23
RAPPORT COÛT/EFFICACITÉ DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH.....	25
Rapport coût/efficacité de la vaccination contre le VPH	25
Analyse comparative coût/efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent.....	25
Rentabilité de l'inclusion des sujets de sexe masculin dans le programme de vaccination contre le VPH au Canada	27
Rentabilité associée à la vaccination des garçons contre le vph (2)	28
Tableau 2. Ratio de rentabilité différentielle associée à la vaccination des garçons contre le VPH par rapport à la vaccination pour fille uniquement (coût par QALY gagné) ^{&} (2)	29
D'autres facteurs à considérer relativement aux HARSAH.....	31
Rentabilité de la vaccination contre le VPH – sommaire	32
CAPACITÉ D'ÉVALUER LES PROGRAMMES D'IMMUNISATION.....	33
Accessibilité des systèmes de mesure de la couverture vaccinale, utilisation des vaccins et qualité des services de vaccination	34
Existence de systèmes pour mesurer les répercussions des infections associées au VPH	34
Existence de systèmes pour coupler les bases de données sur les résultats cliniques, les registres d'immunisation et les registres de population	35
PRIORITÉS DE RECHERCHE.....	36
Priorités de recherche reconnues lors de l'atelier national sur les priorités de recherche concernant le VPH.....	36
Priorités de recherche reconnues par le CCNI	37
Priorités de recherche reconnues par les experts en juin 2013	37
Indicateurs servant à évaluer les répercussions de la vaccination contre le VPH sur la population	38
AUTRES CONSIDÉRATIONS.....	38
Questions d'équité et d'éthique	38
Calendriers d'immunisation	39
Répercussions de la vaccination sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.....	39
Répercussions de la vaccination contre le VPH sur les résultats du dépistage	39
Répercussions potentielles de la vaccination contre le VPH sur les comportements des femmes en matière de dépistage	39
Recommandations du Groupe de travail du CCI/CCNI concernant l'évaluation du programme	40
OBJECTIFS DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH ET RECOMMANDATIONS	40
RÉFÉRENCES	42

CONTEXTE

Créé en 2004, le Comité canadien d'immunisation (CCI) a pour mandat de fournir une tribune nationale pour permettre aux responsables de la santé publique de mettre en œuvre les objectifs de la Stratégie nationale d'immunisation, d'améliorer l'efficacité potentielle et réelle des programmes de vaccination, d'examiner les nouveaux enjeux dans le domaine, ainsi que de favoriser la collaboration fédérale-provinciale-territoriale, et l'engagement des intervenants non gouvernementaux. Il relève du Comité directeur sur les maladies transmissibles et infectieuses (CDMTI), du Réseau pancanadien de santé publique (RPSP).

ÉNONCÉ DES OBJECTIFS

Le présent document a pour objectif de faciliter la prise de décisions au niveau provincial/territorial relativement à la mise en œuvre ou à l'élargissement des programmes de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH).

MÉTHODOLOGIE

En réponse à l'élargissement des indications du vaccin anti-VPH quadrivalent, et avec l'introduction d'un nouveau vaccin anti-VPH bivalent, le CCI a constitué en juillet 2010 le Groupe de travail multidisciplinaire sur le VPH pour mettre au point un document complet et à jour sur les recommandations visant les programmes de vaccination anti-VPH. Le Groupe de travail, présidé par le Dr Paul Van Buynder, comptait des représentants du CCI experts dans plusieurs domaines : vaccinologie, santé publique, santé sexuelle, cancer et lutte contre les maladies infectieuses et transmises sexuellement. Il a reçu l'appui d'un secrétariat au sein de l'Agence de la santé publique du Canada. Le document repose sur des éléments tirés du cadre analytique élaboré pour les programmes de vaccination au Canada par Erickson, De Wals et Farand (1). En 2012, le CCI a commandé un examen systématique de la documentation scientifique en demandant à Brisson et Drolet d'examiner le rapport coût/efficacité de l'élargissement des programmes de vaccination anti-VPH (2). Cet examen a permis de disposer de bon nombre de données probantes grandement requises pour l'élaboration de la section du présent document sur le rapport coût/efficacité. Une ébauche du document a d'abord été rédigée par des membres du Groupe de travail. Puis en juin 2013, à la réunion consensuelle sur le VPH, on a présenté la teneur de l'ébauche février 2013 des recommandations du CCI visant les programmes de vaccination anti-VPH. Cette information a servi de fondement aux discussions entre experts en VPH, responsables des politiques et décideurs présents à la rencontre. Le présent document condense tout ce travail cumulatif, ainsi que la contribution des participants à la réunion de juin 2013. Il a été approuvé par le CCI en décembre 2013, par le CDMTI en février 2014 et par le RPSP en mars 2014.

CARACTÉRISTIQUES ET FARDEAU DE LA MALADIE

La déclaration 2007 du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur le vaccin contre le VPH et la mise à jour subséquente de 2012 décrivent de façon détaillée les caractéristiques d'une infection par le VPH et le fardeau de la maladie (extraits reproduits sous autorisation) (3, 4). Vous trouverez ci-après une récapitulation des renseignements; si vous désirez la revue complète, veuillez consulter les documents pertinents du CCNI.

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DE L'AGENT INFECTIEUX

On compte plus d'une centaine de types différents de VPH, chacun consistant en molécules circulaires d'ADN enveloppées dans une capsule constituée de deux molécules protéiniques. Ces virus infectent des cellules épithéliales en différenciation de la peau ou des muqueuses. Au moins 40 types de VPH sont capables d'infecter le tractus anogénital. Presque tous les cancers du col de l'utérus peuvent être attribués à une infection par des types de VPH oncogènes, dont les types 16 et 18. Ces types sont désignés comme à risque élevé à cause de leur lien avec le cancer, y compris le cancer du col de l'utérus. Outre les types à risque élevé, il existe d'autres types de VPH, notamment les types 6 et 11, qui présentent un faible risque de cancer, mais qui sont la cause de la majorité des verrues anogénitales (VAG) (3).

MANIFESTATIONS ET COMPLICATIONS CLINIQUES

Le VPH est capable de causer des affections anogénitales bénignes et cancéreuses ainsi que des lésions bénignes et malignes à la tête et au cou. Les infections au VPH sont transmises sexuellement par contact épithélial direct (peau ou muqueuse) et verticalement par exposition d'un bébé au virus dans le tractus génital maternel; de plus, la transmission par contact avec la muqueuse buccale est probable dans les infections de la tête et du cou (3).

La dysplasie et le cancer du col de l'utérus sont des conséquences possibles de l'infection génitale par des sous-types oncogènes de VPH à risque élevé. La rapidité de réplication de la zone de transformation cervicale semble rendre cette zone plus susceptible aux influences oncogènes du virus. Le VPH provoque une infection des cellules du col de l'utérus, et ses types 16 et 18 sont à l'origine de 70 % des cas de cancer du col de l'utérus (5). Ce cancer semble se développer progressivement; habituellement, de légers changements dysplasiques se transforment en profonds changements dysplasiques et, ultimement, en carcinome in situ et, en l'absence de traitement, en carcinome épidermoïde infiltrant (3). Le temps nécessaire pour qu'une infection progresse au stade de cancer infiltrant du col de l'utérus varie considérablement, la durée estimative de progression pouvant atteindre habituellement 10 ans ou plus (6). Toutefois, dans de rares cas, les lésions semblent progresser rapidement, un cancer infiltrant se développant en moins d'un an (7).

Il convient de noter que les femmes les plus immunologiquement compétentes qui sont infectées par un VPH oncogène élimineront l'infection avant que celle-ci ne progresse au stade du carcinome du col de l'utérus. Il a été établi que dans environ 40 % des cas, la néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (CIN2) non diagnostiquée régressera sur une période de deux ans; cependant, la CIN2 causée par le type 16 du VPH pourrait être moins susceptible de régresser que celle causée par d'autres génotypes de VPH à risque élevé (8).

Les types 16 et 18 du VPH ont aussi été en cause dans des cancers beaucoup plus rares du pénis, de l'anus (9), de la vulve et du vagin, qui partageraient, croit-on, les mêmes mécanismes d'oncogénicité que ceux du cancer du col de l'utérus. Ces types sont aussi associés aux cancers de la bouche et de l'oropharynx. Bien que les cancers épidermoïdes de la bouche et de l'oropharynx soient rares, 35,6 % (intervalle de 11 % à 100 %) des cancers de l'oropharynx, 23,5 % (intervalle de 4 % à 80 %) des cancers de la bouche et 24 % (intervalle de 0 % à 100 %) des cancers du larynx ont été associés au VPH (10).

L'infection au VPH, causée principalement par les types 6 et 11, peut aussi produire des VAG. Ces verrues sont habituellement des excroissances uniformes, papuleuses ou pédonculées qui peuvent se manifester partout sur la surface de la peau génitale, mais principalement sur la vulve, le pénis et la peau périanale. Ce sont généralement des lésions qui guérissent spontanément, habituellement en 12 à 24 mois, chez les personnes immunocompétentes. On estime que les types 6 et 11 du VPH causent entre 70 % et 90 % des VAG (11) et dans 20 % à 50 % des cas, il y a co-infection par des types oncogènes du

VPH (11-13). Le virus pénètre dans l'épithélium, normalement par une fissure, et infecte les cellules basales et parabasales. Il en résulte ultimement la création de virus descendants qui sont expulsés à la surface de l'épithélium.

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est également liée au VPH. Il s'agit d'une pathologie rare, caractérisée par la présence de verrues ou de papillomes dans la partie supérieure des voies respiratoires, particulièrement dans le larynx. Presque tous les cas sont liés aux types 6 et 11 du VPH (14-15). Pour obtenir davantage de renseignements, veuillez consulter la déclaration du CCNI de 2007 sur le vaccin contre le VPH (3).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE

Le VPH est souvent décrit comme la plus courante des infections transmises sexuellement (ITS) (16). Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada. Les estimations du fardeau de l'infection au VPH et des effets connexes sont fondées sur des études sur la prévalence et l'incidence au Canada dans des populations choisies, telles les patientes dans les cliniques de dépistage systématique du cancer du col de l'utérus, les cliniques de planification familiale, les cliniques d'infections transmises sexuellement (ITS) et de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les cliniques de santé universitaires.

Le fardeau total des cancers liés au VPH dans les deux sexes est estimé à 5,2 % de tous les cancers à l'échelle mondiale (17). Une évaluation menée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) conclut que, en plus de fournir des preuves convaincantes que plusieurs types de VPH (y compris les types 16 et 18) causent presque tous les cancers du col de l'utérus, les données montrent que le type 16 du VPH joue un rôle causal dans le cancer de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité buccale et de l'oropharynx; et qu'il a un certain lien avec le cancer du larynx et le cancer péri-unguéal, et qu'il existe une association entre le type 18 du VPH et le cancer à la plupart de ces endroits. Les types 6 et 11 ne sont pas en cause dans le développement du cancer du col de l'utérus, mais ils sont associés aux cancers épidermoïdes du larynx et aux tumeurs de Buschke-Lowenstein plutôt rares du pénis et de l'anus (18).

ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ LES FEMMES

Prévalence et incidence du VPH

La mise à jour de 2012 du CCNI sur le VPH décrit les données acquises récemment sur la prévalence au Canada. Moore et ses collègues ont évalué la prévalence de l'infection au VPH chez les filles et les femmes au moyen d'une étude fondée sur le plus vaste échantillon de la population canadienne à ce jour (des filles et des femmes âgées de 13 à 86 ans de la Colombie-Britannique [C.-B.], $n = 4\,821$) (19). Les résultats globaux ont permis d'établir la prévalence du VPH à 16,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 15,8 à 17,9). La prévalence des infections par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH s'élève à 4,0 % (IC à 95 % : 3,5 à 4,6); 0,2 % (IC à 95 % : 0,1 à 0,4); 10,7 % (IC à 95 % : 9,8 à 11,6) et 3,5 % (IC à 95 % : 3,1 à 4,1), respectivement. La positivité globale à l'égard du VPH (pour les types à risque élevé et à risque faible) était surtout prévalente chez les femmes âgées de moins de 20 ans avec une tendance significative à une réduction de la prévalence (pour tous les types de VPH, tant à risque élevé qu'à risque faible) observée jusqu'à l'âge de 60 ans ($p < 0,0001$ pour chacun) (19). Ces estimations de la prévalence globale se comparent à celles d'autres études.

Une étude de séroprévalence fondée sur des femmes de la C.-B. âgées de 15 à 39 ans ayant passé des tests de dépistage prénatal du VPH a révélé la présence d'anticorps des types 16 et 18 du VPH dans 17,9 % et 9,5 % des échantillons, respectivement; et 3,9 % de ces échantillons comportaient des anticorps des deux types (20). Les auteurs ont conclu que l'exposition aux types 16 et 18 du VPH avait eu lieu peu de temps après le début des relations sexuelles. Les titres d'anticorps neutralisants s'étaient

maintenus dans l'ensemble pour tous les groupes d'âge, ce qui pourrait être dû à une infection persistante, à une réinfection ou à une persistance des anticorps à long terme.

Pour obtenir davantage de renseignements sur la prévalence et l'incidence du VPH chez les filles et les femmes, y compris des données internationales, veuillez consulter les deux déclarations du CCNI sur les vaccins contre le VPH (3, 4).

Il existe très peu d'études au Canada sur l'incidence du VPH chez les femmes. La déclaration du CCNI de 2007 décrit les résultats de deux études sur l'incidence qui ont été réalisées en Ontario (21) et au Québec (22). Parmi les femmes de 15 à 49 ans (moyenne de 32,7 ans) ayant été suivies à un intervalle moyen de 14 mois (entre 9 et 21,3 mois) dans le cadre de l'étude effectuée en Ontario, une nouvelle infection par le VPH à risque élevé a été détectée chez 11,1 % de celles qui avaient d'abord obtenu un résultat négatif. La plus forte incidence a été relevée chez celles de 15 à 19 ans (25,0 %), puis chez les 30 à 34 ans (14,7 %) (21). Des étudiantes de niveau universitaire de 17 à 42 ans (moyenne de 23 ans) ont été suivies à un intervalle de 6 à 24 mois dans le cadre de l'étude effectuée au Québec. L'incidence cumulative de nouvelles infections au VPH était de 36 % au cours des 24 mois de suivi dans le cadre de l'étude, compte tenu des cas de co-infection par plus d'un type de VPH; 29,0 % étaient infectées par des types à risque élevé et 23,7 % par des types à risque faible. Les VPH les plus communément détectés étaient le type 16 (5,2 cas/1 000 femmes-mois), puis les types 84, 51, 53 et 54 (22).

Les estimations de la prévalence du VPH chez les femmes un peu partout dans le monde varient de 2 % à 44 %, selon la région, la population échantillonnée et la méthodologie des tests. On observe constamment une prévalence maximale de l'infection au VPH chez les femmes de moins de 25 ans, avec prévalence décroissante avec l'âge par la suite. Herrero et al. ont constaté que chez les femmes de moins de 25 ans, les types de VPH oncogènes prédominaient, alors que chez les femmes de plus de 55 ans, les types non oncogènes et non caractérisés étaient les plus courants (23).

Pour obtenir davantage de renseignements sur la prévalence et l'incidence du VPH chez les filles et les femmes, y compris des données internationales, veuillez consulter les deux déclarations du CCNI sur les vaccins contre le VPH (3, 4).

Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

On estime que le cancer du col de l'utérus est la deuxième affection maligne chez les femmes dans le monde. En 2005, on estimait à 1 million le nombre de femmes atteintes du cancer du col de l'utérus, et plus de 250 000 décès ont été attribués à cette pathologie dans le monde (24). Les femmes plus âgées dans les pays en développement souffrent de façon disproportionnée du cancer du col de l'utérus. En 2005, le taux d'incidence chez les femmes de ≥ 70 ans était estimé à 70 par 100 000 et le taux de mortalité à 60 par 100 000.

Au Canada, l'incidence du cancer du col de l'utérus varie selon l'âge. L'incidence atteint un premier sommet chez les femmes dans la quarantaine, puis diminue avant de toucher un second pic chez les femmes de ≥ 70 ans. L'incidence et les taux de mortalité au Canada associés au cancer du col de l'utérus ont décliné depuis les années 1970, en raison du succès des efforts de dépistage cytologique entrepris au cours des années 1960 (3).

Environ 70 % des cancers du col de l'utérus se développent aux dépens des cellules épidermoïdes, alors que de 18 % à 20 % prennent naissance dans les cellules glandulaires (adénocarcinomes). Les carcinomes adénosquameux représentent près de 5 % des cancers du col de l'utérus et partagent certaines caractéristiques des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes. Les autres types non spécifiés de cancer du col de l'utérus sont responsables des 5 % restants (5).

Malgré le déclin général de l'incidence des cancers du col de l'utérus, une étude des provinces qui disposent d'un registre complet et cohérent de classification histologique (Ontario, Saskatchewan et Colombie-Britannique) a démontré que les taux d'incidence des adénocarcinomes et des carcinomes adénosquameux ont augmenté, passant de 1,30 et de 0,15 par 100 000 femmes, respectivement (entre 1970 et 1972), à 1,83 et à 0,41 par 100 000 femmes, respectivement (entre 1994 et 1996) (25). Ces augmentations ont surtout été observées chez les femmes de 20 à 49 ans. Les taux d'incidence des adénocarcinomes du col chez les femmes plus âgées ont diminué légèrement.

Bien que l'adénocarcinome soit encore relativement rare, son incidence croissante est une source d'inquiétude parce que son pronostic est moins favorable par rapport au carcinome épidermoïde (26-28). Un résultat positif à la suite d'un test de dépistage du VPH à risque élevé représente un facteur de risque extrêmement significatif, tant pour l'adénocarcinome que pour le carcinome épidermoïde (29). Ces carcinomes représentent également un défi supplémentaire au dépistage puisque, comme l'indiquent les études cliniques et épidémiologiques, le dépistage cytologique est moins efficace pour détecter les adénocarcinomes que les carcinomes épidermoïdes, car les adénocarcinomes se développent plus profondément dans la cavité endocervicale.

Infections par plusieurs types de VPH

On dispose de relativement peu de données sur la prévalence, l'incidence ou l'histoire naturelle des infections multiples au VPH. Or, une telle information serait importante dans l'examen des vaccins multivalents. Les études épidémiologiques ont noté que l'infection par un type donné ne diminue pas la probabilité d'être infecté par d'autres types phylogénétiquement apparentés (16). Bien que les études aient montré que de 20 % à 30 % des femmes souffrant d'une infection cervicale au VPH sont infectées par des types multiples, peu importe les résultats de la cytologie/pathologie, le cancer du col de l'utérus est, en règle générale, un événement monoclonal lié à un seul type de VPH (30).

ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ LES HOMMES

Prévalence et incidence du VPH

On a observé que la prévalence du VPH chez les hommes varie selon le sexe de leurs partenaires sexuels, l'existence d'une pathologie cervicale chez leurs partenaires féminins et la région géographique (3). En dépit des limites dans la détermination de la présence d'une infection au VPH chez les hommes, les infections au VPH, y compris les cas asymptomatiques, semblent fréquentes. Les tests de dépistage de l'ADN du VPH dans la région génitale ne détectent que les infections présentes qui sont habituellement transitoires et qui peuvent varier fortement, en partie en raison des différences au niveau du type et du nombre de points anatomiques ayant fait l'objet d'un prélèvement (p. ex. un seul endroit ou plusieurs), l'utilisation de méthodes d'analyse différentes et les critères de sélection des populations étudiées (31).

Peu d'études canadiennes ont été publiées sur la prévalence du VPH ou sur son incidence chez les hommes. Une étude réalisée par Ogilvie et al. fait état d'une prévalence de tous les types de VPH à tous les endroits (prélèvements au gland, au pénis, au prépuce, au corps pénien et au scrotum) de 69,8 % dans une population fréquentant une clinique d'ITS pour hommes hétérosexuels de Vancouver (C.-B.) (32). Weaver et al. ont comparé un sous-ensemble d'hommes (18 à 20 ans) avec un groupe de femmes (18 à 20 ans) d'une étude antérieure fréquentant la même université américaine et ont noté une prévalence de 28 % dans les deux sexes (33). Une recension de douze études par Partridge et Koutsky a montré que la prévalence du VPH chez les hommes variait de 3,5 % à 45,0 % (34). La prévalence de types à risque élevé variait de 2,3 % à 34,8 %, le type 16 étant le plus répandu dans toutes les études sauf une (34). La prévalence des infections à risque faible variait de 2,3 % à 23,9 %; et la prévalence des infections multiples, de 3,4 % à 22,6 %. Dans le cadre de l'étude HPV in Men (HIM), il a été établi que le type oncogénique le plus couramment détecté (6,5 %) est le type 16, suivi du type 51 (5,3 %) et du type 59 du VPH (5,3 %) (31).

Épidémiologie des cancers liés au VPH

Chez les hommes, on estime que l'infection au VPH est à l'origine de 80 % à 90 % des cancers de l'anوس, de 40 % à 50 % des cancers du pénis, de 35 % des cancers de l'oropharynx et de 25 % des cancers de la cavité buccale (17, 35, 36). Parmi les cancers liés au VPH, environ 92 % des cancers de l'anوس, 63 % des cancers du pénis et 89 % des cancers de la cavité buccale et des cancers de l'oropharynx sont attribuables aux types 16 et 18 du VPH à risque élevé (17). En particulier les personnes ayant des VAG présentent un risque plus élevé de cancer de l'anوس que le reste de la population générale (37, 38).

Pour obtenir davantage de renseignements sur l'épidémiologie des cancers liés au VPH chez les hommes, veuillez consulter la mise à jour de 2012 du CCNI sur les vaccins contre le VPH (4).

VPH et les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH)

L'infection au VPH et les maladies de l'anوس connexes sont très courantes chez les HARSAH, particulièrement ceux qui sont séropositifs pour le VIH. Dans le cadre de la San Francisco Men's Health Study (SFMHS), l'ADN du VPH a été détecté dans l'anوس de 93 % des séropositifs pour le VIH (sans égard à la numération des CD4) et chez 61 % des HARSAH séronégatifs pour le VIH (39). Les participants séropositifs étaient nettement plus à risque d'obtenir un résultat positif au test de détection de l'ADN du VPH (risque relatif [RR] = 1,5; IC à 95 % : 1,4 à 1,7) que les participants séronégatifs. La prévalence des types 16 et 18 du VPH à risque élevé était de 38 % et 28 % pour les participants séropositifs pour le VIH, et de 19 % et 3 % pour les participants séronégatifs pour le VIH, respectivement. L'infection par les types de VPH à risque élevé est associée à la néoplasie intra-épithéliale anale (NIA) et pourrait avoir un lien avec la persistance de l'infection en raison de l'interaction entre le VIH et le VPH (40-43).

L'augmentation globale des cancers de l'anوس chez les HARSAH observée au cours des dernières décennies pourrait être liée à une espérance de vie accrue des hommes séropositifs qui ont désormais accès à un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Les taux de cancer de l'anوس chez les hommes séropositifs pour le VIH sont d'environ 70 cas pour 100 000 années-personnes, ce qui dépasse les taux de cancer du col de l'utérus chez les femmes, même dans les régions du monde où ces taux sont les plus élevés (44).

Contribution de l'infection des hommes par le VPH à l'infection et à la maladie des femmes

Les rapports sexuels avec des hommes infectés par le VPH sont associés à un risque accru de lésions précancéreuses et de cancer du col de l'utérus chez les femmes (45-51). Selon une étude cas/témoins portant sur des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et leurs partenaires masculins menée par Bosch et al., le risque d'être atteinte d'un cancer du col de l'utérus est quintuplé chez les femmes dont le partenaire a reçu un résultat positif au test de dépistage de l'ADN du VPH (rapport de cotes [RC] ajusté = 4,9; IC à 95 % : 1,9 à 12,6) (46). Le risque d'un cancer du col de l'utérus est également étroitement lié à l'absence de circoncision chez les partenaires masculins, facteur qui est connu comme contribuant de manière significative au risque d'infection par le VPH (48).

Une étude menée au Canada récemment en vue d'évaluer l'influence de l'état infectieux vis-à-vis du VPH et des pratiques sexuelles du partenaire sur la prévalence de l'infection chez les nouveaux couples a révélé que l'état du partenaire actuel était le plus important facteur de risque pour la prévalence de l'infection (52). Burchell et al. ont évalué les participants à l'étude de cohorte HITCH (HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity) dont les principaux participants étaient des femmes fréquentant l'université, le collège ou le cégep à Montréal (Québec) et leurs partenaires. Dans l'ensemble, chez 263 couples, la prévalence de l'infection au VPH était de 56 % avec une prévalence plus élevée chez ceux dont les partenaires étaient infectés (83 %), par comparaison à ceux dont les partenaires n'étaient pas infectés (19 %) (52). Selon une autre publication fondée sur l'étude de cohorte

HITCH, il y avait une forte concordance relative au type chez les couples nouvellement formés (41 %), près de quatre fois plus que s'il n'y avait pas de corrélation entre l'état VPH des partenaires (53).

Il existe actuellement peu d'études démontrant directement une transmission réduite du VPH des hommes aux femmes pour les types visés par un vaccin, ni de réduction du nombre de cas de cancers du col de l'utérus par suite de l'immunisation des hommes (54-56). Les études de modélisation qui ont permis d'évaluer les répercussions de l'immunisation contre le VPH chez les hommes ont produit des hypothèses et des résultats variés. Un modèle dynamique de la transmission élaboré par Elbasha et al. indique qu'un programme de vaccination à l'intention des filles de moins de 12 ans utilisant le vaccin quadrivalent contre le VPH entraînerait une réduction de l'incidence des VAG de 83 % et du cancer du col de l'utérus de 78 %, et que l'intégration des hommes à ce programme entraînerait une faible réduction supplémentaire, ce qui produirait une réduction totale de 97 % des VAG et de 91 % des cancers du col de l'utérus (57). Un autre modèle dynamique fondé sur la transmission (58) destiné à évaluer le rapport coût/efficacité du vaccin quadrivalent contre le VPH au Mexique a été utilisé pour examiner diverses stratégies qui incluraient l'immunisation des filles de 12 ans. Il a été établi que l'immunisation des sujets de 12 ans et un programme de rattrapage temporaire pour les sujets de 12 à 24 ans (des deux sexes) constituait la meilleure stratégie (58).

Un autre modèle cherche à établir l'âge optimal pour la vaccination et le meilleur schéma d'introduction du vaccin en Finlande (59). Les auteurs ont découvert qu'une fois que l'effet complet de la vaccination est atteint, la proportion annuelle de cas de cancers du col de l'utérus liés au type 16 du VPH qui ont été évités devrait être de 67 % si la vaccination des filles est effectuée à l'âge de 15 ans; et de 68 % si elle est effectuée à l'âge de 12 ans, en tenant pour acquise une couverture de 70 %. Si la vaccination a lieu à l'âge de 12 ans et qu'elle s'applique aux sujets des deux sexes, cela permettra de prévenir une proportion supplémentaire de 15 % des cas chaque année, si la couverture des garçons est de 30 % (59).

Deux modèles supplémentaires étaient fondés sur la distribution du vaccin bivalent contre les types 16 et 18 du VPH (pour le moment, son utilisation pour les hommes n'est pas approuvée au Canada). Taira et al. ont prédit que l'inclusion des garçons au programme destiné aux filles de 12 ans permettrait de réduire de 2,2 % de plus les cas de cancer du col de l'utérus, outre la réduction de 61,8 % lorsque seules les filles sont vaccinées (60). Une analyse du rapport coût/efficacité par Kim et al. a révélé que l'ajout des garçons au programme de vaccin bivalent contre le VPH fournissait une réduction supplémentaire de 4 % des cas de cancer en plus de la réduction de 63 % prévue lorsque seules les filles sont vaccinées (61).

ÉPIDÉMIOLOGIE DES VERRUES ANOGÉNITALES

Les VAG constituent un problème de santé publique considérable en raison du fardeau économique et de la détérioration de la qualité de vie qu'elles imposent, tant aux hommes qu'aux femmes. Deux publications récentes ont fourni des données de base importantes sur l'épidémiologie des VAG au Canada. Kliwer et al. et Marra et al. ont couplé les bases de données sur la population des services hospitaliers et médicaux afin d'évaluer l'incidence et la prévalence des VAG au Manitoba et en Colombie-Britannique, respectivement (62, 63).

Selon ces deux études, les VAG sont un fardeau important, accusant des taux d'incidence de 154 cas par 100 000 hommes et de 120 cas par 100 000 femmes (Man., 2004) (62); et de 131 cas par 100 000 hommes et de 121 cas par 100 000 femmes (C.-B., 2006) (63). Les évaluations relatives à la prévalence étaient également comparables avec 146,4 par 100 000 (165,2 par 100 000 hommes et 128,4 par 100 000 femmes) au Manitoba, au 31 décembre 2004; et 148 par 100 000 (157 par 100 000 hommes et 140 par 100 000 femmes) en Colombie-Britannique, au 31 décembre 2006. Dans les deux études, la prévalence et l'incidence des VAG étaient toujours plus élevées chez les hommes que chez les femmes, et l'incidence atteignait un sommet dans le groupe d'âge de 20 à 24 ans pour les femmes et de 25 à 29 ans pour les hommes (62, 63).

Une analyse évolutive des tendances sur 20 ans au Manitoba révèle un pic dans l'incidence des VAG en 1992 suivi d'un déclin, ainsi que des taux en légère augmentation au cours des dernières années, particulièrement chez les hommes. Le ratio du taux d'incidence hommes/femmes a augmenté avec le temps, passant de 0,76 (en 1985) à 1,25 (en 2004) (62).

En Colombie-Britannique, la durée moyenne d'un épisode de VAG est estimée à 69 jours (2,5 mois), et cette durée est beaucoup plus longue chez les hommes que chez les femmes (76 jours par comparaison à 61 jours, $p < 0,001$). Le coût moyen du traitement par épisode s'élève à 190 \$, ce qui se traduit par une estimation des coûts médicaux annuels directs en Colombie-Britannique d'environ 1 million de dollars (63).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RÉCURRENTE

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une pathologie rare, caractérisée par la présence de verrues ou de papillomes dans la partie supérieure des voies respiratoires. Presque tous les cas de PRR sont liés aux types 6 et 11 du VPH. Cette maladie peut provoquer une morbidité marquée (3). Campisi et al. ont créé une base de données nationale canadienne (2010) dans le but d'assurer le suivi des cas de la PRR juvénile (64). L'incidence nationale de cette maladie juvénile s'établissait à 0,24 par 100 000 enfants de 14 ans ou moins, l'évolution naturelle de la papillomatose respiratoire récurrente juvénile ayant un décours temporel non linéaire et un taux de diminution annuel de 64 % des cas de chirurgie à la longue (64).

Pour obtenir davantage de renseignements sur l'épidémiologie de la PRR, veuillez consulter la déclaration 2007 du CCNI sur le vaccin contre le VPH (3).

POPULATIONS PARTICULIÈRES TOUCHÉES ET FACTEURS DE RISQUE

FACTEURS DE RISQUE DU VPH CHEZ LES FEMMES

Au Canada, la prévalence du VPH varie selon l'âge, le lieu de résidence et l'origine ethnique. Dans le cadre d'une étude menée à Montréal, on a constaté que la prévalence globale de l'infection au VPH était étroitement associée au lieu de naissance : les femmes nées dans l'Ouest canadien, en Ontario et en Europe étant plus fréquemment infectées par le VPH que les femmes nées ailleurs (65).

Il a été établi que les taux d'infection par le VPH à risque élevé et de cancer du col de l'utérus étaient plus élevés chez les femmes du Nord du Canada. Bon nombre de ces femmes sont Autochtones (Inuites) et les Inuites semblent être infectées par le VPH plus jeunes que les femmes non inuites (21, 66, 67). Les études montrent que les peuples autochtones sont touchés de façon disproportionnée par les infections au VPH, sont plus à risque de cancer génital lié au VPH, sont plus susceptibles de recevoir un diagnostic à une étape ultérieure de la progression de la maladie, et restent moins susceptibles de survivre à un cancer du col de l'utérus que les autres peuples (68, 69). Le type 18 du VPH est plus répandu chez les femmes autochtones et significativement plus fréquent chez les femmes autochtones que les femmes non autochtones (70).

FACTEURS DE RISQUE DU VPH CHEZ LES HOMMES

Jusqu'à maintenant, les études sont plus restreintes auprès des hommes que des femmes. La prévalence chez les hommes, comme chez les femmes, varie en fonction de la population étudiée, ce qui limite la généralisation des résultats à une population plus large (3). On a observé que la prévalence du VPH chez les hommes varie selon le sexe de leurs partenaires sexuels (71), l'existence d'une pathologie cervicale chez leurs partenaires de sexe féminin et la région géographique (72). Le facteur le plus couramment associé à l'augmentation du risque de contracter une infection au VPH chez les hommes est le nombre

de partenaires sexuels au cours de la vie (73-75). Un effet protecteur important associé à la circoncision a été rapporté de source digne de foi (73-77). Nielson et al. ont signalé que chez les participants à l'étude HIM, l'utilisation du condom durant moins de la moitié de tous les rapports sexuels a été associée à l'augmentation du risque de contracter le VPH, par comparaison à son utilisation durant plus de la moitié de tous les rapports sexuels (rapport de cotes [RC] ajusté = 2,03; IC à 95 % : 1,07 à 3,84) (78).

TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE ET POSSIBILITÉ DE PRÉVENTION

La plupart des infections au VPH sont asymptomatiques et évoluent spontanément vers la guérison, disparaissant en l'espace de 24 mois. Toutefois, des infections persistantes causées par des types oncogènes peuvent évoluer vers un cancer. Ce processus s'étend habituellement sur plusieurs années, voire des décennies. Les taux de survie varient selon le traitement et le stade au moment du diagnostic (79).

Cancer du col de l'utérus : La prévention du cancer du col de l'utérus au Canada peut prendre diverses formes. La vaccination est considérée comme un élément d'une stratégie de prévention primaire, alors que le dépistage du cancer du col de l'utérus fait partie de la méthode de prévention secondaire (79). La capacité de détection, par le test de Papanicolaou (Pap), des changements dysplasiques du col de l'utérus avant le développement du carcinome est à l'origine des réductions spectaculaires des cancers infiltrants dans le monde industrialisé. Même si l'on met en œuvre des programmes de vaccination efficaces, jusqu'à ce qu'une couverture vaccinale de près de 100 % puisse être atteinte pour tous les types de VPH oncogènes, cette capacité de détection de la maladie pré-invasive conservera une importance critique (3).

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend du stade du cancer. Le traitement chirurgical s'étend du prélèvement de tissu par conisation à l'hystérectomie complète. Le traitement peut aussi revêtir la forme d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie, et parfois les deux (80).

Cancer de la vulve et du vagin : Les facteurs de risque pour le cancer de la vulve incluent l'infection au VPH et s'intensifient avec l'âge. Pour traiter le cancer de la vulve, on a recours au traitement au laser, à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Les facteurs de risque pour le cancer du vagin incluent l'infection au VPH et s'intensifient avec l'âge et l'exposition prénatale au diéthylstilbestrol (DES). Pour traiter le cancer du vagin, on a recours à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie (81, 82).

Cancers touchant les hommes : Outre le VPH, le cancer de l'anus chez les hommes est associé au nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, aux relations sexuelles anales passives, à l'infection au VIH et au tabagisme. Le traitement du cancer de l'anus peut inclure la chirurgie pour enlever une partie ou la totalité de la tumeur et du tissu environnant, la chimiothérapie et la radiothérapie (83).

Le cancer du pénis est rare et représente moins de 1 % de tous les cancers masculins. En plus de l'infection au VPH, les facteurs de risque associés au cancer du pénis sont le tabagisme, l'absence de circoncision, le phimosis, l'inflammation chronique du pénis et l'immunosuppression (4). Le traitement du cancer du pénis peut inclure la chirurgie, pour enlever les tissus cancéreux ou une partie ou la totalité du pénis, la chimiothérapie et la radiothérapie (84).

Verrues anogénitales : Parmi les stratégies de prévention des VAG figurent l'utilisation d'un condom pour éviter l'infection au VPH et la vaccination contre le VPH. La plupart des cas de VAG chez les personnes immunocompétentes se résorberont d'eux-mêmes. Les traitements médicaux consistent à appliquer une crème topique ou à couper, geler ou brûler les verrues pour les enlever (84).

RÉPERCUSSIONS PERSONNELLES ET SOCIALES DE LA MALADIE

Le VPH peut avoir une incidence importante sur la qualité de vie, car l'infection et les tests génèrent la stigmatisation sociale, du stress et de l'angoisse. Une infection au VPH peut aussi être à l'origine de multiples types de cancers et d'effets sur la santé attribuables à la maladie et aux traitements, et même du décès.

Chez les femmes, un résultat anormal à la suite d'un test de dépistage du cancer du col de l'utérus a un impact psychosocial grave. La nécessité de se soumettre à des examens ou à des traitements répétés constitue une cause d'angoisse et d'inconvénients importants pour les femmes (79).

Les cancers de l'oropharynx ont un impact important chez les personnes qui en sont atteintes par suite du traitement requis. Une résection chirurgicale altère souvent la parole et la déglutination. La chimioradiothérapie est la méthode de traitement préférée, mais celle-ci est associée à un taux de mortalité supérieur. Les taux de survie à ces cancers sont généralement faibles; en effet, entre 55 % et 62 % des victimes survivent pendant trois ans, tandis que 22 % y parviennent pendant cinq ans (85).

Les VAG constituent un problème de santé publique considérable en raison du fardeau économique et de la détérioration de la qualité de vie qu'elles imposent, tant aux hommes qu'aux femmes. Dans une étude, Marra et al. (86) ont utilisé des questionnaires uniformisés pour évaluer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de 75 sujets de Vancouver (C.-B.) ayant des antécédents de VAG. Le faible indice de QVLS associé aux VAG avait une importance et une ampleur comparables à celles de certaines maladies chroniques bien définies telles que l'herpès génital (86). Drolet et al (87) ont recruté 272 patients ayant subi un premier épisode ou un épisode récurrent de VAG en faisant appel aux pratiques cliniques de 42 médecins à divers endroits au Canada. C'est dans les domaines suivants que les répercussions les plus graves se font sentir : activités usuelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression, image de soi, rapports sexuels ainsi que problèmes vécus par le partenaire et transmission possible. La durée moyenne d'un premier épisode parmi les nouveaux cas est de 125 jours, et donne lieu à une perte d'années de vie ajustées par la qualité (QALY) de 0,017 à 0,041, soit l'équivalent de 6 à 15 jours de vie de santé perdus.

RÉPERCUSSIONS ÉCONOMIQUES DE LA MALADIE

Les répercussions économiques des maladies associées au VPH incluent les coûts directs des soins à l'hôpital, des médicaments, des services médicaux, des dépenses dans d'autres établissements, de l'administration, ainsi que les coûts indirects, dont ceux qui sont associés aux années de vie perdues et à l'invalidité à court et à long terme. Le coût du dépistage doit aussi être pris en compte au moment de procéder à une évaluation économique (88).

Selon la BC Cancer Agency, les coûts directs annuels des maladies liées aux types 6 et 11 du VPH s'élèveraient à environ 9 millions de dollars, soit 18 % du coût direct annuel total des maladies liées au VPH en Colombie-Britannique (89). Une étude réalisée au Québec a montré la lourdeur du fardeau clinique attribuable aux VAG; en effet, 2 000 patients sont traités en moyenne chaque année et chaque épisode nécessite 2,8 traitements (37).

CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

La déclaration 2012 du CCNI présente le détail des caractéristiques des deux vaccins dont l'utilisation a été autorisée au Canada. On invite les lecteurs à se reporter à la déclaration pour obtenir une description complète. Essentiellement, les deux vaccins contre le VPH dont l'utilisation a été autorisée au Canada sont : GardasilMD et CervarixMD.

Le Gardasil MD a été autorisé auprès des femmes de 9 à 45 ans pour prévenir l'infection par le VPH des types 6, 11, 16 et 18 et les maladies ou lésions suivantes causées par ces types du VPH (90) :

- cancer du col de l'utérus, de la vulve et du vagin;
- verrues génitales;
- adénocarcinome in situ (AIS) du col de l'utérus;
- néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grades 2 et 3;
- néoplasies intra-épithéliales vulvaires (NIV) de grades 2 et 3;
- néoplasies intra-épithéliales vaginales (NIVa) de grades 2 et 3;
- néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grade 1.

Le Gardasil MD a été indiqué auprès des sujets de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention (90) :

- du cancer de l'anus causé par les types 16 et 18 du VPH;
- de la néoplasie intra-épithéliale anale (NIA) de grades 1, 2 ou 3 causée par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH.

Le GardasilMD est indiqué auprès des sujets de sexe masculin de 9 à 26 ans pour la prévention des infections causées par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des maladies suivantes associées aux types de VPH ciblés par le vaccin (90) :

- cancer de l'anus causé par les types 16 et 18 du VPH;
- verrues génitales (condyloma acuminata) causées par les types 6 et 11 du VPH;
- néoplasie intra-épithéliale anale (NIA) de grades 1, 2 ou 3 causée par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH.

CervarixMD est indiqué auprès des jeunes filles et jeunes femmes âgées de 9 à 25 ans dans le but de prévenir le cancer du col de l'utérus (carcinome épidermoïde et adénocarcinome), car il confère une protection contre les lésions précancéreuses ou dysplasiques suivantes causées par les types oncogéniques 16 et 18 du VPH (91) :

- néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grades 2 et 3;
- adénocarcinome in situ (AIS) du col de l'utérus;
- néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) de grade 1.

NATURE ET CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS CONTRE LE VPH

Le Gardasil MD, un vaccin anti-VPH quadrivalent (VPH4), consiste en une protéine L1 de la capsid de chacune des quatre souches de VPH (types 6, 11, 16 et 18). Le vaccin est administré en dose de 0,5 ml contenant des composants de la protéine L1 de chacune des quatre souches. Les pseudoparticules virales de chaque type sont purifiées et adsorbées dans un adjuvant à base d'aluminium (90).

Le CervarixMD, un vaccin bivalent contre le VPH (VPH2), est composé des protéines de la capsid L1 de deux des génotypes du VPH, soit les types 16 et 18. Le vaccin est administré en dose de 0,5 ml contenant des composants de la protéine L1 de chacune des deux souches. Le vaccin VPH2 contient un nouvel adjuvant propriétaire, l'AS04, lequel active les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs. Par comparaison à l'hydroxyde d'aluminium, l'AS04 induit également une plus forte réponse immunitaire adaptative, des niveaux d'anticorps plus élevés et des cellules B mémoire propres à chaque génotype à la suite de la vaccination (91). La portée clinique de ces différences est inconnue.

Les vaccins bivalent (VPH2) et quadrivalent (VPH4) contre le VPH ne peuvent causer de maladies parce qu'ils ne contiennent pas de produits biologiques vivants ni d'ADN et ne sont pas infectieux. Des études ont montré qu'ils étaient sûrs et généralement bien tolérés (92-95). Dans des essais cliniques, des effets indésirables généraux tels que des céphalées ou de la fatigue ont été signalés par une proportion similaire de vaccinés et de sujets placebo (3).

RÉPONSE IMMUNITAIRE

On trouvera ci-après un résumé des données de la déclaration 2012 du CCNI. Veuillez consulter la déclaration du Comité pour obtenir plus d'information (4).

L'immunogénicité a été évaluée chez les sujets de sexe féminin de 9 à 45 ans (96) et de sexe masculin de 9 à 26 ans (97) qui avaient reçu le vaccin VPH4, ainsi que chez des femmes de 10 à 45 ans qui avaient reçu le vaccin VPH2 (98-101). Le taux de séroconversion contre tous les types de VPH inclus dans le vaccin dépassait 97,5 % un mois après l'administration de la deuxième dose (98). De solides titres moyens géométriques (TMG) des anticorps anti-VPH ont alors été observés. Un mois après l'administration de la troisième dose, presque tous les participants (≥ 99 %) ont développé des anticorps contre les types de VPH ciblés par les vaccins. Les titres d'anticorps après la vaccination étaient de 10 à 100 fois plus élevés que les titres produits par l'infection naturelle. Les corrélats de la protection sont inconnus; cependant, des études comparatives ont révélé que la moyenne des TMG des anticorps anti-VPH chez les pré-adolescents et les adolescents de 9 à 14 ans était deux fois plus élevée que chez les femmes de 15 à 25 ans (98). Un mois après la deuxième dose du vaccin VPH4, les TMG des anticorps développés contre tous les types de virus ciblés par le vaccin chez les jeunes de 10 à 15 ans étaient supérieurs à ceux enregistrés un mois après la troisième dose chez les femmes de 16 à 23 ans (98). La portée clinique de ces différences est inconnue. Les deux groupes d'âge ont bien toléré le vaccin.

Dans une étude comparative directe de l'immunogénicité des vaccins bivalent (VPH2) et quadrivalent (VPH4) contre le VPH, on a administré à des femmes (se situant dans les groupes d'âge 18 à 26 ans, 27 à 35 ans, 36 à 45 ans) sélectionnées de façon aléatoire un vaccin VPH2 ou VPH4 (102); les résultats après le 24^e mois ont été publiés récemment. Dans la cohorte selon le protocole visant l'immunogénicité, les taux de séropositivité des anticorps neutralisants se situaient, sur l'ensemble des groupes d'âge, à 100 % (vaccin VPH2) et entre 97,5 % et 100 % (vaccin VPH4) pour le type 16 du VPH; entre 99,0 % et 100 % (vaccin VPH2) et entre 72,3 % et 84,4 % (vaccin VPH4) pour le type 18 du VPH. Lors de la comparaison des deux vaccins, les titres moyens géométriques (TMG) correspondants étaient entre 2,4 et 5,8 fois plus élevés pour le type 16 du VPH, avec le vaccin VPH2, et entre 7,7 et 9,4 fois plus élevés pour le type 18 du VPH, avec le vaccin VPH4; les TMG visant les types 16 et 18 du VPH étant nettement plus élevés après administration du vaccin VPH2 que du vaccin VPH4 ($p < 0,0001$) dans l'ensemble de la cohorte qui avait été vaccinée (reçu ≥ 1 dose du vaccin, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ADN du VPH). Des résultats similaires ont été obtenus par la méthode immuno-enzymatique à double détermination d'anticorps (ELISA). On n'a pas observé de différences marquées dans les taux de positivité et les titres moyens géométriques d'anticorps IgG spécifiques de l'antigène dans les sécrétions cervico-vaginales (ELISA) entre les vaccins. Après le 24^e mois, la réponse spécifique des lymphocytes T-CD4⁺ aux antigènes des types 16 et 18 du VPH était plus élevée avec le vaccin VPH2; et la réponse des cellules B mémoire du type 18 du VPH était plus élevée avec le vaccin VPH2, et semblable entre les vaccins dans le cas du type 16 du VPH. Les deux vaccins étaient généralement bien tolérés. Même si aucun corrélat immunitaire de protection n'a été défini, les différences dans la portée de la réponse immunitaire entre les vaccins peuvent s'avérer des déterminantes dans la durée de la protection (102).

Aucune donnée sur l'efficacité n'est disponible pour le groupe des 9 à 13 ans, vu que la plupart de ces sujets ne sont pas sexuellement actifs et que les examens pelviens sont contraires à l'éthique. Toutefois, les résultats des études d'immunogénicité révèlent une bonne réponse immunitaire chez les jeunes filles, ce qui devrait indiquer que la protection conférée par la vaccination n'est pas plus faible dans ce groupe que dans les groupes plus âgés.

Des études ont examiné l'importance de la mémoire immunologique en réponse à la série primaire des vaccins quadrivalent et bivalent contre le VPH (103, 104). Les deux vaccins ont produit une réponse anamnétique à la suite de l'administration d'une dose de provocation. Les auteurs ont conclu que le vaccin contre le VPH provoque une réponse immunitaire très efficace et stable pendant au moins cinq ans. Après avoir été administrés à raison de trois doses sur une période six mois, les vaccins ont généré

une réponse immunitaire nettement supérieure à celle observée après une infection par les types 16 et 18 du VPH d'origine naturelle (105).

EFFICACITÉ POTENTIELLE DES VACCINS ET EFFICACITÉ RÉELLE À COURT ET À LONG TERME

EFFICACITÉ CHEZ LES SUJETS FÉMININS

Les essais cliniques publiés jusqu'à maintenant ont mis en évidence une diminution de l'incidence des infections par les types 16 et 18 du VPH, des CIN de grade 1 et de grades 2 et 3, des cancers du vagin et de la vulve ainsi que des verrues génitales après la vaccination contre le VPH (99, 106, 107).

La période de suivi la plus longue après la vaccination dans les essais cliniques de sujets féminins est de 5,5 années pour le vaccin quadrivalent (101, 108) et de 9,4 années pour le vaccin bivalent (109). Dans une étude sur le vaccin quadrivalent, l'administration prophylactique du VPH4 s'est avérée très efficace pour prévenir l'infection persistante par les types de VPH ciblés par le vaccin, l'adénocarcinome in situ et les CIN de grades 2 et 3 dues aux types de vaccin, ainsi que contre les lésions génitales externes, telles les VAG, les néoplasies intra-épithéliales vulvaires et les néoplasies intra-épithéliales vaginales. Un sous-ensemble de participantes à l'étude a été suivi pendant 60 mois après l'administration de la dose 1, et on a observé une forte efficacité soutenue du vaccin sans indication d'affaiblissement de l'immunité (101, 108). Après que les titres d'anticorps ont culminé, un mois après la dose 3, on a constaté un déclin jusqu'au mois 18 environ, alors que les titres semblaient se stabiliser pour le reste de la période de suivi de 5 ans. Ce plateau est très au-dessus des titres observés pour les types 11 et 16 du VPH chez les femmes qui ont eu des infections naturelles au VPH, mais ils sont à peu près les mêmes que pour les infections naturelles par les types 6 et 18 (108).

Après l'administration du vaccin bivalent (VPH2), les résultats obtenus par les participantes étaient disponibles pour les essais de phase II et de phase III (110, 111). La phase II de l'analyse a révélé que l'efficacité du vaccin VPH2 contre des infections du col de l'utérus aux types 16 et 18 du VPH avec persistance de 6 à 12 mois était de 96 % et de 100 % (100). Après 7,3 années de suivi, l'efficacité du vaccin contre la CIN2+ aux types 16 et 18 du VPH était de 100 %, ce qui a donné un résultat de zéro cas chez les sujets vaccinés et de neuf cas chez les témoins (111). L'analyse finale, orientée par les événements de la phase III de l'essai et effectuée après trois années de suivi, a montré que l'efficacité du vaccin VPH2 contre l'infection persistante après 6 et 12 mois par les types 16 et 18 du VPH était de 93,8 % et de 91,2 % (112). Quatre cas de CIN2+ liées aux types 16 et 18 du VPH ont été relevés chez les personnes vaccinées et 56 cas chez les témoins.

Pour plus d'information sur l'efficacité des vaccins chez les sujets féminins, veuillez consulter les déclarations 2007 et 2012 du CCNI sur le vaccin contre le papillome humain (3, 4), ainsi que la déclaration 2007 du CCI sur un programme de vaccination contre le VPH (79). De même, on trouvera plus bas de plus amples renseignements sur l'efficacité des vaccins chez les sujets féminins dans le cadre d'une analyse comparative des vaccins bivalent et quadrivalent, portant une attention particulière à la protection croisée.

DONNÉES COMPARATIVES SUR L'EFFICACITÉ DES VACCINS BIVALENTS ET QUADRIVALENTS DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME POUR SUJETS FÉMININS SEULEMENT[†] (113)

Des essais cliniques de grande envergure ont démontré un taux d'efficacité du vaccin d'environ 100 % dans la prévention des lésions précancéreuses associées aux types de VPH ciblés par ces vaccins (99,

[†] On trouvera une analyse de l'efficacité comparative des vaccins contre les VPH dans un examen systématique mené par Malagon *et al.*, 2012.

101, 106, 112). Bien que les pseudoparticules virales dans les vaccins aient été conçues pour générer des anticorps selon le type de VPH, les similitudes phylogénétiques entre les gènes L1 des différents types (p. ex. le type 16 associé aux types 31, 33, 45, 52 et 58, ainsi que le type 18 associé au type 45) laissent entrevoir la possibilité d'une réponse immunitaire à réaction croisée induite par le vaccin (114). Des essais menés récemment ont, en fait, confirmé l'efficacité du vaccin contre des types du VPH non visés par les vaccins, ce qui suggère un effet de protection croisée (100, 112, 113, 115, 116).

La protection croisée conférée par les vaccins contre le VPH est l'un des principaux facteurs étudiés pour différencier les deux vaccins aux fins des programmes publics (117, 118). Ce facteur jouera sans doute un rôle dans le choix d'un vaccin aux fins des programmes de vaccination (113). Toutefois, les différences dans la conception des essais et dans les caractéristiques des populations étudiées, en ce qui concerne la prévalence et la répartition de l'infection au VPH au départ, compliquent la comparaison de la protection croisée entre les vaccins bivalent et quadrivalent (113). Malagon et al. ont procédé à un examen systématique de la documentation scientifique dans le but de récapituler et de comparer les données des essais cliniques existantes sur l'efficacité de la protection croisée des vaccins bivalent et quadrivalent au sein des populations naïves au VPH (113). On a retenu, à des fins de comparaison, l'efficacité des vaccins selon le type de VPH dans les populations naïves au VPH (ADN négatif pour tous les types de VPH à l'étude), car celle-ci représente le véritable effet prophylactique de la vaccination (c.-à-d. l'efficacité du vaccin est diluée de façon minimale par la présence de femmes qui sont infectées ou immunisées au départ, ce qui peut varier d'un essai à l'autre) (113).

Le principal résultat d'intérêt de l'étude de Malagon réside dans l'évaluation et la comparaison de l'efficacité des vaccins bivalents et quadrivalents contre des infections qui persistaient après six mois et les CIN2+ associées aux types du VPH non visés par les vaccins (types 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH) (113). Un total de cinq essais cliniques ont été évalués, c'est-à-dire deux pour le vaccin VPH4 et trois pour le vaccin VPH2. En ce qui concerne les résultats visant les CIN2+, on a extrait les estimations sur l'efficacité, en incluant et en excluant les lésions qui étaient co-infectées par les types 16 et 18 du VPH. Les co-infections par plus d'un type de VPH sont fréquentes (119) et, dans de tels cas, il est difficile de déterminer la cause précise de la lésion. Cela peut fausser les résultats en raison de la classification erronée du type de VPH à l'origine de la lésion (120, 121). Les mesures de l'efficacité des vaccins selon le type spécifique qui sont issues des essais cliniques couvrent habituellement toutes les lésions détectées dans le type de VPH d'intérêt, y compris les lésions accompagnées de co-infections. Pour ce qui est des lésions cervicales, le type 16 du VPH affichait la plus forte prévalence d'infection (122, 123), tandis que les types 16 et 18 du VPH présentaient des risques plus élevés de progression que les autres types (124, 125), ce qui indique que la plupart des cas de co-infection des lésions par les types 16 ou 18 du VPH sont attribuables à ces types (113). Comme les co-infections par les types 16 et 18 du VPH seront rares dans le groupe vacciné, mais fréquentes dans le groupe témoin, cela pourrait mener à des surestimations de l'efficacité comparativement aux types non visés par le vaccin (120, 121). Par conséquent, pour fournir une estimation plus prudente de l'effet, on a présenté des calculs de l'efficacité de la protection croisée conférée par la vaccination, excluant les lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH (126). Les résultats d'intérêt secondaire étaient l'efficacité relativement aux infections qui persistaient après six mois associée aux types 16 et 18 du VPH et relativement aux CIN2+ associées à tous les types non visés par la vaccination réunis (113).

Malagon a étudié l'hétérogénéité des différents essais sur le plan qualitatif en comparant la conception des essais, les milieux, les caractéristiques de la population et la durée des périodes de suivi. Comme types de VPH non visés par ces vaccins, il a été décidé, a priori, de ne pas combiner l'efficacité des deux vaccins. Cependant, on a quantifié l'hétérogénéité entre les essais qui se prêtaient le mieux à des comparaisons, afin de déterminer si des différences observées dans l'efficacité entre les deux vaccins pouvaient être attribuées uniquement au hasard. On a également examiné l'hétérogénéité entre les différents essais du même vaccin (113).

Les populations qui se prêtaient le mieux à des comparaisons étaient la population en intention de traiter modifiée participant aux essais FUTURE I et FUTURE II, pour le vaccin quadrivalent (106, 127), et l'ensemble de la cohorte vaccinée-population naïve participant à l'essai PATRICIA, pour le vaccin bivalent (112, 126). Dans les deux cas, il s'agissait de sous-populations de sujets qui avaient participé à des essais de grande envergure sur l'efficacité menés à l'échelle internationale, qui avaient été suivies pendant en moyenne 3,6 années, qui avaient été restreintes après la randomisation aux femmes naïves au type 14 du VPH au départ, qui étaient normales sur le plan cytologique au départ, dont les résultats aux épreuves sérologiques étaient négatifs compte tenu des types de vaccins correspondants et qui avaient reçu au moins une dose de vaccin (113).

Efficacité spécifique du type de vaccin contre les infections qui persistent après six mois

L'essai PATRICIA sur le vaccin bivalent a produit des estimations ponctuelles plus élevées de l'efficacité contre les infections persistantes après six mois attribuables aux types 31, 33 et 45 du VPH que les essais FUTURE I et II du vaccin quadrivalent (113). Lors des essais FUTURE I et II, on a observé une efficacité significative du vaccin quadrivalent contre les infections persistantes attribuables au type 31 du VPH (46,2 %, IC à 95 % : 15,3 à 66,4) (113). Quant au vaccin bivalent, lors de l'essai PATRICIA, on a observé une efficacité significative contre le type 31 du VPH (77,1 %, IC à 95 % : 67,2 à 84,4), le type 33 (43,1 %, IC à 95 % : 19,3 à 60,2), le type 45 (79,0 %, IC à 95 % : 61,3 à 89,4) et le type 52 (18,9 %, IC à 95 % : 3,2 à 32,2) (106, 112, 126, 127).

Efficacité spécifique au type de vaccin contre les CIN2+

L'essai PATRICIA sur le vaccin bivalent a produit des estimations ponctuelles plus élevées de l'efficacité contre les CIN2+ attribuables aux types 31, 33 et 45 du VPH que les essais FUTURE I et II du vaccin quadrivalent (113). Même si, dans le cadre de tous les essais, on a évalué l'efficacité contre les CIN2+, les essais FUTURE I et II et PATRICIA sont les seuls où l'on a mesuré l'efficacité des vaccins contre les CIN2+, excluant les lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH. On a observé une efficacité significative du vaccin quadrivalent contre les CIN2+ associées au type 31 du VPH lorsque les lésions co-infectées aux types 16 et 18 du VPH étaient incluses (70,0 %, IC à 95 % : 32,1 à 88,2). Cette efficacité était plus faible et non significative lorsque les lésions co-infectées aux types 16 et 18 du VPH étaient exclues (57,4 %, IC à 95 % : -2,0 à 83,9) (113). Dans le cas de l'essai PATRICIA, on a observé une efficacité significative contre les CIN2+ associées aux types 31, 33 et 45 du VPH (de 82,3 % à 100,0 %) lorsque les lésions co-infectées aux types 16 et 18 du VPH étaient incluses (113). Lorsque ces lésions co-infectées étaient exclues, seule l'efficacité contre les CIN2+ associées au type 31 du VPH (83,4 %, IC à 95 % : 43,3 à 96,9) et au type 33 du VPH (76,3, IC à 95 % : 35,5 à 93,0) restait significative (106, 112, 126, 127).

Les vaccins quadrivalent et bivalent contre le VPH ont tous deux montré une protection croisée importante au sein des populations naïves au VPH (113). Le vaccin quadrivalent a constamment montré son efficacité contre les infections associées au type 31 du VPH, tandis que le vaccin bivalent s'est constamment révélé efficace contre les infections liées aux types 31, 33 et 45 du VPH. Quel que soit le vaccin, on a observé peu d'indices d'une protection croisée substantielle contre d'autres types de VPH. Des différences ont été observées entre les vaccins, le vaccin bivalent présentant une efficacité supérieure contre les types 31, 33 et 45 du VPH sur l'ensemble des résultats, quoique celles-ci ne fussent pas toujours significatives sur le plan statistique. Enfin, lors d'essais d'une durée plus longue, on a observé une efficacité nettement moins significative dans le cas des infections persistantes après six mois attribuables aux types 31 et 45 du VPH, ce qui pourrait indiquer une protection croisée déclinante (113).

Des explications plausibles sur le plan biologique viennent corroborer les résultats de cet examen systématique. Tout d'abord, les similitudes phylogénétiques entre les gènes L1 des types de VPH ciblés et non ciblés par un vaccin (type 16 avec types 31, 33, 52 et 58 du VPH [espèce A9], le type 18 du VPH

avec le type 45 [espèce A7] (128) laissent entrevoir la possibilité d'une réponse immunitaire à réaction croisée induite par le vaccin (114). Ensuite, les différences qui ont été relevées dans la protection croisée entre les vaccins pourraient être attribuées aux différents adjuvants. Alors que le vaccin quadrivalent contient du sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium, le vaccin bivalent comprend un adjuvant AS04; il a été démontré que cet adjuvant améliore l'immunité à médiation cellulaire B et l'immunité humorale comparativement à un sel d'aluminium seul (129). Enfin, les titres d'anticorps restent généralement élevés à la longue dans le cas des types 16 et 18 du VPH (102, 130), sauf dans le cas du type 18 du VPH pour le quadrivalent, lesquels diminuent après quatre ans (101, 131), tandis que les niveaux des titres pour les types 31, 33 et 45 du VPH sont beaucoup plus bas après la vaccination (102, 132, 133) et baissent après deux ans pour atteindre des niveaux observés lors d'une infection naturelle ou inférieurs à la limite de détection (102). Même s'il n'y a actuellement pas de seuil concernant l'immunogénicité quant à la protection conférée par le vaccin, ces observations indiquent la possibilité du déclin de la protection croisée (113).

Les estimations supérieures quant à l'efficacité du vaccin bivalent contre les infections associées aux types 31, 33 et 45 du VPH peuvent être attribuées aux différences réelles dans la protection croisée contre ces types ou être attribuées aux différences entre les essais (113). Dans le cadre de son examen systématique, Malagon a comparé l'efficacité spécifique des types de vaccins entre les femmes naïves au VPH présentant des critères d'admissibilité et des durées de suivi semblables, afin de réduire au maximum les biais attribuables aux différences possibles dans les répartitions selon le type, les prévalences d'infection au départ et les facteurs démographiques entre les essais des vaccins (FUTURE I et II et PATRICIA). Au départ, les deux populations de femmes participant aux essais présentaient des similitudes relativement à l'âge et au nombre de partenaires au cours de la vie, en plus d'être normales sur le plan cytologique, d'être séronégatives pour les types 16 et 18 du VPH et de présenter un ADN négatif contre le type 14 du VPH. En outre, on a commencé à compter les événements après la première dose de vaccin ou la dose témoin, et la moyenne du suivi s'établissait à 3,6 années dans le cas des deux essais. Cependant, les différences entre les essais FUTURE I et II et PATRICIA persistent. Par exemple, les taux d'incidence d'infections étaient plus élevés dans le groupe témoin des essais FUTURE I et II que dans ceux de PATRICIA, mais l'incidence des CIN2+ spécifiques au type était quasiment identique. Les différences dans les taux d'infection peuvent être attribuées au fait que, dans les essais FUTURE I et II, les échantillons de tissus prélevés sur le col de l'utérus, la vulve et la région périnéale ont été soumis à des tests de dépistage d'infection, tandis que lors des essais PATRICIA, seuls des échantillons du col de l'utérus ont été soumis à des tests, ou encore ces différences peuvent être attribuées aux différences dans la sensibilité des tests de détection de l'ADN du VPH (113). On ignore dans quelle mesure ces différences peuvent influencer sur la portée des différences dans la protection croisée entre les vaccins contre le VPH (113).

Les estimations de l'efficacité des vaccins contre les infections persistantes associées aux types 31, 33 et 45 du VPH semblent diminuer dans les études comportant des périodes de suivi plus longues, mais il faut éviter de considérer ces résultats comme une preuve du déclin de la protection croisée (113). La question de savoir quels résultats devraient être utilisés pour mesurer l'efficacité réelle des vaccins contre le VPH suscite un débat important (113). La valeur des résultats entourant les infections a été longuement examinée (121). Ces résultats :

- 1) sont associés au développement de lésions cervicales et du cancer (134),
- 2) sont plus fréquents et, en conséquence, présentent des estimations plus précises sur l'efficacité et, surtout,
- 3) ne donnent pas lieu à des erreurs de classification attribuables à des co-infections avec d'autres types de VPH (121).

Toutefois, l'efficacité contre les infections persistantes peut être diluée par les infections non détectées au départ ou par la contamination à l'état de trace causée par un partenaire régulier infecté et, par conséquent, elle pourrait ne pas représenter l'efficacité attendue contre la maladie (113). Des lésions clinicopathologiques telles que les lésions précancéreuses de grade élevé (CIN2+) constituent des

éléments auxiliaires du cancer et sont considérées, par certains, comme des paramètres plus significatifs sur le plan médical. Malheureusement, les paramètres visant les lésions risquent davantage d'être biaisés. En effet, comme il est mentionné précédemment, la présence de lésions co-infectées peut mener à des erreurs de classification. L'inclusion de lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH peut avoir pour effet de gonfler les estimations de l'efficacité des vaccins contre des lésions non ciblées par un vaccin, car on trouve souvent ces lésions co-infectées dans le groupe témoin, mais rarement dans le groupe vacciné (113).

Dans le cas des types de VPH affichant une protection croisée élevée et significative contre les CIN2+ lorsque les lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH sont incluses, le fait d'exclure ces lésions ne permet qu'une diminution modérée (113). Inversement, lorsque les types de VPH affichent une protection croisée non significative ou faible contre les CIN2+ lorsque les lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH sont incluses, le fait d'exclure ces lésions se traduit par une baisse importante de l'efficacité spécifique au type de vaccin. Ces observations indiquent que, même si l'on peut attribuer une partie de l'efficacité de la protection croisée observée contre les types 16 et 18 du VPH, il subsiste un effet de protection croisée contre certains types de VPH non ciblés par un vaccin (113). L'efficacité contre tous les types non ciblés par un vaccin combinés diminue aussi substantiellement lorsque les lésions co-infectées par les types 16 et 18 du VPH sont exclues. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les types de VPH ayant une protection croisée significative ne représentent qu'une fraction de tous les types de lésions CIN2+ non ciblées par un vaccin et que l'efficacité contre des lésions avec d'autres types non ciblés par un vaccin sera en grande partie attribuée à l'efficacité contre les types 16 et 18 du VPH qui co-infectent la lésion (113). L'efficacité contre les CIN2+ peut aussi être biaisée en raison des autres risques que posent d'autres types de VPH. Chez une personne co-infectée non vaccinée, si une infection par un type 16 ou 18 du VPH parvient au stade de CIN2+ avant l'avancement d'une infection non ciblée par un vaccin, l'enlèvement de la lésion causée par un type 16 ou 18 du VPH prévient la progression potentielle au stade de CIN du type non ciblé par un vaccin à l'origine de la co-infection. Inversement, les lésions associées aux types 16 et 18 du VPH seront très rares chez les personnes vaccinées, ce qui permet aux autres types de lésions non ciblées par un vaccin de parvenir au stade de lésions précancéreuses. En conséquence, les taux de CIN2+ associés aux types du VPH non ciblés par un vaccin dans le groupe témoin seront sous-estimés, comparativement au groupe vacciné, ce qui aura pour effet d'abaisser les estimations de l'efficacité de la vaccination. Toutefois, cela ne devrait pas fausser énormément l'efficacité des vaccins lors des essais, car ceux-ci ne durent habituellement que quelques années et le risque qu'une infection non ciblée par un vaccin progresse au stade CIN2+ pendant cette période est très faible (124, 125). Les résultats concernant les infections et les lésions pourraient aussi être touchés par la divulgation potentielle des types dans le groupe vacciné en raison de l'élimination des types 16 et 18 du VPH. Cette divulgation mènerait à une sous-estimation de l'efficacité des vaccins en raison de la sous-détection des types non ciblés par la vaccination dans le groupe témoin. La portée potentielle de ce biais est inconnue et pourrait dépendre de la sensibilité des tests ADN du VPH utilisés dans les essais (113).

Même si plus de 25 études de modélisation ont constamment confirmé la rentabilité de la vaccination des pré-adolescentes contre le VPH dans les pays industrialisés (135-137), très peu ont comparé directement le vaccin bivalent au vaccin quadrivalent (118, 136, 138-141).

Une étude de modélisation canadienne originale menée en 2012 par Van De Velde et al., appelée HPV-ADVISE, a porté sur les répercussions possibles des différences dans l'efficacité de la protection croisée entre les vaccins contre le VPH par rapport à l'efficacité à l'échelle de la population dans la prévention des maladies liées au VPH. Le modèle prédit que, selon les hypothèses formulées, la vaccination des filles de 12 ans (couverture de 70 %) avec le vaccin VPH2 ou VPH4 permettrait de réduire l'incidence cumulative des VAG de 0,0 % et de 72,1 %, respectivement. Ce modèle a également diagnostiqué des lésions de CIN2 et CIN3 de 51,0 % et de 46,1 %, respectivement, et des carcinomes épidermoïdes cervicaux de 31,9 % et de 30,5 %, respectivement, sur une période de plus de 70 ans (142).

En conclusion, les résultats indiquent que, même s'il subsiste des différences dans la conception des essais et dans les populations participantes, la supériorité de la protection croisée conférée par le vaccin bivalent par rapport au vaccin quadrivalent s'explique facilement par les différences réelles dans l'efficacité de la protection croisée que ces vaccins confèrent. Même si les essais visant à déterminer l'efficacité du vaccin bivalent se traduisent par des estimations plus faibles de la protection croisée à la longue contre les infections, ce qui porte à croire à une diminution potentielle, il n'y a aucune raison de croire que le vaccin VPH4 ne produirait pas une incidence semblable. Il faudra poursuivre les recherches pour mesurer la durée de l'efficacité de la protection croisée et l'incidence potentielle des différences dans l'efficacité de la protection croisée entre les vaccins contre le VPH à l'échelle de la population, lorsqu'il s'agit de prévenir les maladies associées au VPH.

EFFICACITÉ CHEZ LES SUJETS DE SEXE MASCULIN

Dans le cas des sujets de sexe masculin, les études ont démontré que la vaccination contre le VPH permet de réduire considérablement les infections et les maladies anogénitales associées au VPH (143, 144). Un essai randomisé, à double insu, et contrôlé par placebo, mené en 2011 par Giuliano et al. a évalué l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin quadrivalent pour la prévention de l'infection au VPH et des lésions externes chez les hommes. Cette étude a porté sur 4 065 jeunes hommes de 16 à 26 ans (provenant de 18 pays), dont 602 avaient déclaré avoir des relations sexuelles avec d'autres hommes. Les participants ont été sélectionnés de façon aléatoire pour recevoir le vaccin quadrivalent contre le VPH ou le placebo à l'inscription, au 2^e et au 6^e mois et ont fait l'objet d'un suivi pendant 36 mois au total. Les résultats obtenus ont démontré que l'administration prophylactique du VPH4 s'avérait efficace contre l'infection incidente et persistante par les types 6, 11, 16 ou 18 du VPH (efficacité du vaccin = 85,6 %; IC à 95% : 73,4 % à 92,9 %), de même que pour la réduction de l'incidence des lésions génitales externes associées aux types ciblés par le vaccin contre le VPH (efficacité du vaccin = 90,4 %; IC à 95 % : 69,2 % à 98,1 %) dans la cohorte étudiée (143). Même s'il est probable que la prévention d'infections associées au VPH aidera aussi à prévenir le cancer anogénital, la néoplasie intra-épithéliale, la papillomatose respiratoire récurrente et le cancer de l'oropharynx, ainsi que la transmission du VPH, ces résultats n'ont pas été démontrés de manière directe (143).

Palefsky et al. se sont penchés sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin VPH4 contre la néoplasie intra-épithéliale anale associée aux infections aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Ils ont observé que le vaccin était efficace pour prévenir des lésions anales précancéreuses associées aux types ciblés par le vaccin, y compris les grades 2 ou 3 dans cette clientèle (efficacité du vaccin = 77,5 %; IC à 95 % : 39,6 % à 93,3 %) (144).

L'efficacité chez les garçons de 9 à 15 ans est inférée de données comparables sur l'immunogénicité tirées d'une étude de pré-homologation publiée par Block et al., ainsi que par une analyse menée par Merck (98, 145).

EFFICACITÉ CHEZ LES SUJETS IMMUNODÉFICIENTS

On possède très peu de données sur l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre le VPH chez les personnes immunodéprimées. Comme pour les autres vaccins, il se peut que l'on ne trouve pas de réponse satisfaisante auprès de ces personnes (90, 91). Habituellement, les vaccins sont moins immunogènes chez les sujets immunodéficients. Toutefois, c'est chez les sujets atteints d'une infection au VIH que l'on a observé des taux de séroconversion suffisamment élevés ($\geq 95\%$) lors d'au moins une étude portant sur le vaccin quadrivalent (146). Lors d'une autre étude portant sur le même vaccin, on a constaté que les titres d'anticorps neutralisants étaient entre 64 et 80 fois plus faibles chez les sujets atteints du syndrome de l'immunodéficiences héréditaire que chez les personnes immunocompétentes. Plusieurs études sur les personnes immunodéprimées sont en cours (147) ou viennent d'être terminées; on s'attend donc à la publication sous peu de données plus solides sur ces groupes de population.

CO-ADMINISTRATION AVEC D'AUTRES VACCINS ET MÉDICAMENTS

Les vaccins VPH4 et VPH2 ne sont pas des vaccins vivants et ne comportent pas de composant considéré comme ayant des effets indésirables sur l'innocuité et l'efficacité des autres vaccins. Les données sur l'immunogénicité font état d'une interaction entre les vaccins contre le VPH et l'hépatite B, ce qui se traduit par des titres moyens géométriques de l'anti-hépatite B, lorsqu'on les compare à l'administration uniquement du vaccin contre l'hépatite B. Toutefois, de façon générale, qu'ils soient administrés simultanément ou individuellement, les deux vaccins étaient généralement bien tolérés, et leur administration n'avait pas entravé la réponse immunitaire de l'un ou l'autre des vaccins (148-150). Par conséquent, les vaccins contre le VPH peuvent être administrés lors de la même visite que d'autres vaccins adaptés à l'âge, notamment les formulations pour adolescents/adultes de dcaT, le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin conjugué contre le méningocoque. Davantage de réactions locales ont été observées lorsque le vaccin VPH4 avait été administré avec le dcaT et le Men4. Chaque vaccin devrait être administré au moyen de seringues distinctes à différentes parties anatomiques (4).

Lors d'études cliniques sur les vaccins contre le VPH, entre 4 % et 30 % des participants prenaient des analgésiques, des anti-inflammatoires, des antibiotiques, des antihistaminiques ou des préparations vitaminiques. L'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin ne semblaient pas avoir été altérées par ces médicaments (90, 91). En outre, entre 50 % et 60 % des participants prenaient des contraceptifs hormonaux. Aucune donnée n'indique que l'utilisation d'un contraceptif hormonal a une incidence sur la réponse immunitaire (90, 91).

Des corticostéroïdes inhalés avaient été administrés à une petite proportion (<1,8 %) des participants aux essais cliniques, par voie topique ou parentérale. Ces médicaments ne semblent pas avoir d'incidence sur la réponse immunitaire aux vaccins contre le VPH (90).

INNOCUITÉ

L'innocuité des deux vaccins, y compris les contre-indications et précautions, a été examinée en profondeur dans les déclarations du CCNI; on suggère donc aux lecteurs à la recherche d'une description complète de s'y référer.

Agorastos et al. (151) ont examiné les données internationales de surveillance de l'innocuité post-commercialisation publiées et non publiées, figurant dans les rapports sur les vaccins quadrivalent et bivalent contre le VPH. En s'appuyant sur cet examen, ils ont conclu que les deux vaccins semblaient sûrs, puisque la majorité des effets secondaires suivant l'immunisation signalés étaient des réactions locales au point d'injection. On n'a observé aucun modèle d'effets secondaires suivant l'immunisation sérieux suggérant une relation causale avec la vaccination.

RECOMMANDATIONS OU LIGNES DIRECTRICES EXISTANTES DU CCNI CONCERNANT L'UTILISATION DU VACCIN DE JANVIER 2012

1. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) est recommandé pour les filles de 9 à 13 ans (recommandation du CCNI de catégorie A). La vaccination vise la majorité des filles de cette tranche d'âge avant le début de l'activité sexuelle. Les preuves indirectes en matière d'immunogénicité indiquent que l'efficacité sera élevée.
2. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) est recommandé pour les femmes de 14 à 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie A). Comme les femmes de ce groupe d'âge sont plus susceptibles d'être sexuellement actives, elles pourraient bénéficier de ce vaccin, car elles peuvent ne pas encore être atteintes d'une infection au VPH; et les données épidémiologiques

indiquent qu'il est fort peu probable qu'elles aient été infectées par tous les types du VPH ciblés par le vaccin.

3. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) est recommandé pour les femmes âgées de 14 à 26 ans qui ont déjà présenté des anomalies au test de Pap, y compris le cancer du col de l'utérus et les VAG (recommandation du CCNI de catégorie B). Même si le vaccin n'a aucun effet thérapeutique sur les infections au VPH ou les lésions cervicales existantes, ces femmes auraient tout de même intérêt à recevoir le vaccin contre les types auxquels elles n'ont pas été exposées.
4. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) peut être administré aux femmes âgées de plus de 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie A [VPH4] ou B [VPH2]). L'efficacité a été démontrée dans le même groupe chez les personnes qui n'étaient pas infectées par les types pertinents du VPH au moment de la vaccination.
5. Le vaccin contre le VPH n'est pas recommandé chez les filles de moins de 9 ans (recommandation du CCNI de catégorie I).
6. Le vaccin VPH4 est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention de la néoplasie intra-épithéliale anale (NIA) de grades 1, 2 ou 3, du cancer de l'anus et des VAG (recommandation du CCNI de catégorie A). Même si le rapport coût/efficacité d'un programme de vaccination pour hommes doit être examiné, de solides données montrent que le vaccin VPH4 réduit l'incidence des infections, des NIA, du cancer de l'anus et des lésions génitales externes chez les hommes. Lorsqu'ils évalueront la possibilité d'inclure les sujets de sexe masculin dans leurs programmes de vaccination systématique contre le VPH qui s'adressent exclusivement aux sujets de sexe féminin, les provinces/territoires souhaiteront peut-être examiner les points suivants :
 - Le fardeau que représentent les VAG au Canada est considérable, tant sur le plan de la santé publique que de l'économie, particulièrement chez les hommes dont les taux d'incidence et les ratios des taux d'incidence par comparaison aux femmes sont en augmentation depuis les dernières années (62, 63).
 - Les répercussions de la vaccination chez les hommes, par comparaison à celles d'une augmentation de la vaccination chez les femmes ou à la vaccination de cohortes supplémentaires de femmes.
 - L'ajout des hommes aux programmes de vaccination systématique facilite la vaccination des sujets de sexe masculin à un âge où les avantages potentiels du vaccin sont les plus grands.
 - En ce moment, aucune étude ne démontre directement que la vaccination contre le VPH des hommes entraîne une réduction de la transmission par voie sexuelle du VPH des hommes aux femmes pour les types visés par le vaccin ou une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Cependant, les résultats post-commercialisation préliminaires d'une analyse de la protection vaccinale dans le cadre de l'étude de cohorte canadienne HITCH sur l'infection et la transmission du VPH chez les couples par l'activité hétérosexuelle suggèrent que la vaccination des femmes prévient la transmission aux hommes. Dans cette analyse, un effet protecteur de 2,7 contre l'infection entre les partenaires masculins a été démontré, bien que la confirmation au moyen d'un vaste échantillon soit requise.

- Bien que les modèles actuels prédisent que l'ajout des hommes aux programmes de vaccination systématique contre le VPH préviendrait à divers degrés les cas supplémentaires de verrues génitales et de cancer du col de l'utérus chez les femmes, ces prédictions restent fondées sur l'hypothèse qu'une telle transmission des hommes aux femmes serait alors réduite, plutôt que sur des données observationnelles.
 - De plus, l'efficacité quant aux coûts doit être prise en compte. Les provinces/territoires doivent comparer les répercussions de la vaccination chez les hommes avec la vaccination de cohortes supplémentaires de femmes.
 - Bien que cela ne soit pas directement comparable, il faudrait envisager de tenir compte des leçons apprises sur le ciblage selon le sexe effectué dans d'autres programmes de vaccination. Par exemple, comme pour la rubéole, le contrôle du VPH chez les femmes peut n'être possible qu'en appliquant une politique de vaccination fondée sur le sexe (femmes seulement) si la couverture vaccinale chez les femmes est extrêmement élevée. Des facteurs tels que le refus de la vaccination, ainsi que le coût et les lacunes des systèmes de livraison des vaccins pourraient appuyer une politique sans distinction de sexe (universelle) afin de contrôler adéquatement la maladie.
7. Le vaccin VPH4 est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie B) pour la prévention des néoplasies intra-épithéliales péniennes, péri-anales et périnéales et des cancers connexes.
 8. Le vaccin VPH4 est recommandé chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) âgés de 9 ans ou plus (recommandation du CCNI de catégorie A). Une réception précoce du vaccin confèrera un avantage maximal, car les HARSAH sont susceptibles d'être infectés rapidement au VPH en raison du taux élevé d'infection au sein de leur population. Toutefois, les HARSAH peuvent également tirer des bienfaits du vaccin même s'ils sont déjà sexuellement actifs, puisqu'ils n'ont peut-être pas encore contracté d'infection au VPH ou été exposés aux quatre types visés par le vaccin.
 9. Le vaccin VPH2 n'est pas recommandé chez les hommes en ce moment (recommandation du CCNI de catégorie I). Une recommandation relative à l'utilisation de ce vaccin chez les hommes sera faite lorsque les données sur l'efficacité seront disponibles.
 10. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un calendrier de vaccination de deux doses de l'un ou l'autre des vaccins contre le VPH chez les filles de 9 à 13 ans (recommandation du CCNI de catégorie I).
 11. Même si l'un ou l'autre de ces vaccins contre le VPH peut être administré à des personnes immunodéprimées, l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins n'ont pas été entièrement déterminées dans cette population; par conséquent ces personnes pourraient ne pas tirer avantage de ces vaccins (recommandation du CCNI de catégorie I). Des études supplémentaires sont requises.
 12. L'administration du vaccin VPH2 et du vaccin VPH4 n'est pas recommandée durant la grossesse (recommandation du CCNI de catégorie I). Jusqu'à ce qu'on dispose de plus de données, on devrait attendre la fin de la grossesse avant de commencer la série vaccinale. Si une dose de vaccin a été administrée durant la grossesse, rien n'indique qu'il faille intervenir.
 13. Les vaccins VPH2 et VPH4 peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins pour adolescents (recommandation du CCNI de catégorie A).

FAISABILITÉ ET ACCEPTABILITÉ DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH

Dans une étude nationale visant à déterminer l'intention des parents de faire vacciner leurs filles contre le VPH, des parents d'enfants de 8 à 18 ans ont été recrutés dans tout le Canada entre juin 2006 et mars 2007 par un système d'appel aléatoire (152). Les participants ont été invités à répondre à une série de questions portant sur un programme de vaccination contre le VPH en milieu scolaire subventionné par l'État destiné aux élèves de 6^e année (âgés de 11 et 12 ans), notamment sur leur intention de faire vacciner leurs filles contre le VPH. Sur les 1 350 répondants, plus de 70 % des parents au Canada (73,8 % intervalle de confiance [IC] à 95 % : 71,9 à 75,7 %) ont indiqué qu'ils avaient l'intention de le faire. Il ressort d'une analyse brute des données pour tout le pays que l'intention de faire vacciner son enfant variait selon la région, allant de 62,8 % (IC à 95 % : 60,2 % à 65,4 %) en Colombie-Britannique à 82,6 % (IC à 95 % : 80,6 % à 84,6 %) dans les provinces de l'Atlantique ($p < 0,01$) (152).

Le plus important prédicteur de l'intention des parents de faire vacciner leur enfant était le concept psychologique consistant à évaluer les attitudes des parents à l'égard des vaccins en général et du vaccin contre le VPH en particulier. Ce concept tenait compte des aspects tels que l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre le VPH, de même que des attitudes générales face aux vaccins. Les recommandations concernant la vaccination contre le VPH faites par les professionnels de la santé, la famille, les amis et les dirigeants communautaires, et les médecins en particulier, étaient aussi d'importants prédicteurs (152).

Dans le cadre d'une autre étude, un questionnaire à remplir soi-même a été envoyé à tous les obstétriciens/gynécologues et pédiatres, ainsi qu'à un échantillon aléatoire de médecins de la Colombie-Britannique, du Québec et de la Nouvelle-Écosse (1 268 répondants, taux de réponse de 50,2 %) (153). La plupart des répondants envisageaient de recommander le vaccin contre le VPH; 95 % d'entre eux croyaient que le vaccin devait être administré avant le début de l'activité sexuelle, tandis que 80 % étaient d'avis que l'âge idéal pour la vaccination était avant 14 ans. Dans l'ensemble, 88 % des médecins canadiens interrogés avaient l'intention de recommander le vaccin, si celui-ci était subventionné par l'État et 84 %, si les patients devaient en assumer le coût (153).

ACCESSIBILITÉ DE LA POPULATION CIBLE/NIVEAUX D'ADOPTION

Les vaccins contre le VPH visent à prévenir l'infection par des génotypes du VPH inclus dans les vaccins, mais ne cherchent pas à traiter les femmes qui ont déjà été infectées par ces génotypes. Par conséquent, il vaudrait mieux administrer le vaccin contre le VPH avant le début de l'activité sexuelle (3). Les programmes de vaccination en milieu scolaire demeurent un moyen efficace d'atteindre les jeunes filles et de s'assurer que toutes les doses de vaccins sont administrées (79). Selon les données publiées, la couverture vaccinale obtenue par les programmes existants est élevée lorsque les vaccins sont administrés en milieu scolaire et la couverture est relativement plus élevée à l'école primaire qu'à l'école secondaire (154).

Au Canada, la totalité des provinces/territoires ont mis en place des programmes de vaccination contre le VPH subventionnés par l'État (Tableau 1). Cependant, les rapports sur les niveaux d'adoption du vaccin contre le VPH varient sur l'ensemble du pays, allant d'environ 60 % en Alberta et au Manitoba à environ 85 % à Terre-Neuve-et-Labrador, en Nouvelle-Écosse et au Québec (105).

Tableau 1. Programmes d'immunisation contre le VPH subventionnés par l'État au Canada (en juin 2013) (155, 156)

Province	Année d'implantation	Cohorte de femmes immunisées	Rattrapage	Couverture vaccinale
C.-B.	2008	6 ^e année	9 ^e année (2008-2011)	2008-2009 – 6 ^e année : 64,7 % (1 ^{re} dose); 9 ^e année : 66,4 % * (1 ^{re} dose)
Alb.	2008	5 ^e année	9 ^e année (2009-2012)	2010-2011 – 5 ^e année : 58 % (3 doses) 2011-2012 – 5 ^e année : 61,2 % + (3 doses)
Sask.	2008	6 ^e année	7 ^e année (2008-2009)	2008-2009 – 6 ^e année (au moins) 73 % + (1 ^{re} dose)
Man.	2008	6 ^e année	≤10 ^e année (2012-2013)	2011-2012 – 6 ^e année : 43,4 % + (3 doses)
Ont.	2007	8 ^e année	≤12 ^e année	2008-2009 – 8 ^e année : 52,5 % ^ (3 doses) 2009/2010 – 8 ^e année : 55,2 % ^ (3 doses) 2010/2011 – 8 ^e année : 58,4 % ^ (3 doses) 2011/2012 – 8 ^e année : 70,2 % ^ (3 doses)
Qc	2008	4 ^e année (2 doses), 3 ^e année du secondaire (1 dose)	Filles <18 ans	2011-2012 – 4 ^e année : 66-94 % (moyenne de 77 %) (2 doses); 9 ^e année : 63-93 % (moyenne de 76 %) + (3 doses)
N.-B.	2008	7 ^e année	8 ^e année (2008-2009)	2008-2009 – 7 ^e année : 71,9 % (3 doses) 2009-2010 – 7 ^e année : 71,2 % (3 doses) 2010-2011 – 7 ^e année : 73,7 % (3 doses) 2011-2012 – 7 ^e année : 75,8 % + (3 doses)

24 | RECOMMANDATIONS RELATIVES AU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE VIRUS DU PAPILOME HUMAIN

N.-É.	2007	7 ^e année	8 ^e année (2010-2011)	2008-2009 – 7 ^e année : 77,1 % (3 doses) 2009-2010 – 7 ^e année : 59,8 % (3 doses) 2010-2011 – 7 ^e année : 74,8 % (3 doses) 2011-2012 – 7 ^e année : 76,1 % ⁺ (3 doses)
Î.-P.-É.	2007	6 ^e année	9 ^e année (2009-2010)	2008-2009 – 6 ^e année : 80 % (estimation) * (1 ^{re} dose)
T.-N.-L.	2007	6 ^e année	9 ^e année, (2008-2010)	2007-2008 – 6 ^e année : 83,7 % (3 doses) 2008-2009 – 6 ^e année : 88,2 % (3 doses) 2009-2010 – 6 ^e année : 84,6 % (3 doses) 2010-2011 – 6 ^e année : 90,6 % (3 doses) 2011-2012 – 6 ^e année : 90,8 % ⁺ (3 doses)
T.-N.-O.	2009	4 ^e année	9-12 ^e année ou filles <22 ans (2009-2014)	2010-2011 – 4 ^e année : 54 % (1 dose); 4 ^e année 52 % (2 doses); 4 ^e année : 47 % ⁺ (3 doses)
Yn	2009	Filles ≥9 ans jusqu'à la 6 ^e année	7 ^e et 8 ^e années (2009-2011); Gratuit aux filles de ≥ 13 ans à ≤ 18 ans (à partir de 2011)	2011-2012 – 6 ^e année : 67 % ⁺ (1 dose)
NU	2010	6 ^e année ou filles ≥9 ans		S/O

* Selon les déclarations des provinces/territoires au Partenariat canadien contre le cancer (PCCC) – pourcentage des receveurs d'une première dose en 2008-2009

⁺ Selon la déclaration des provinces/territoires du Réseau canadien des registres d'immunisation (RCRI)

[^] D'après une couverture en série (c.-à-d., 3 doses), comme il a été déclaré dans le rapport provincial (157)

Si une dose de rappel est nécessaire, il peut être difficile d'atteindre les femmes vaccinées parce qu'il n'existe aucun service spécial d'immunisation destiné aux adultes en dehors des cliniques de santé-voyage et des services de vaccination antigrippale.

RAPPORT COÛT/EFFICACITÉ DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH

Pour prendre des décisions éclairées concernant la mise en œuvre de programmes de vaccination, il est important de tenir compte du rapport coût/efficacité des stratégies en vue. Ce principe s'applique particulièrement lorsqu'il s'agit de nouveaux programmes et de modifications de programmes existants (1). Lors de l'introduction des programmes de vaccination contre le VPH au Canada, le vaccin n'était homologué que pour utilisation chez les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans. Depuis lors, le vaccin VPH4 a été homologué pour utilisation chez les sujets tant de sexe masculin que de sexe féminin jusqu'à l'âge de 45 ans, et a également été introduit le vaccin VPH2. Il va donc sans dire que les analyses de rentabilité doivent tenir compte des différentes options possibles. La section qui suit présente une analyse où l'on compare les deux vaccins et examine la rentabilité de la vaccination des sujets de sexe masculin.

RAPPORT COÛT/EFFICACITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH

ANALYSE COMPARATIVE COÛT/EFFICACITÉ DES VACCINS BIVALENT ET QUADRIVALENT

S'il existe de nombreuses données sur l'efficacité des deux vaccins contre le VPH, il reste que l'on ignore le montant additionnel que doivent déboursier les provinces/territoires pour obtenir l'avantage supplémentaire pour la santé que confère le vaccin VPH4; ou, inversement, jusqu'à quel point le prix du vaccin VPH2 devra être inférieur pour que les deux vaccins soient aussi économiques l'un que l'autre.

Deux approches distinctes ont été utilisées dans les études de modélisation. L'approche de l'avantage net (différence dans le coût de la protection contre les VAG pour permettre la rentabilité sous un seuil prédéterminé) a été appliquée à diverses reprises dans des études au Royaume-Uni. Une évaluation économique effectuée au Royaume-Uni par Mark Jit et ses collègues du Health Protection Agency (HPA) (118) était en fait une mise à jour d'une évaluation économique que Jit avait déjà publiée (158). Le modèle antérieur (158) de transmission du VPH et de la maladie a été mis à jour à partir de données récentes et a été élargi de manière à inclure davantage de scénarios concernant les caractéristiques des vaccins, par exemple la durée de la protection, la protection croisée et les effets évités. Aux fins de l'analyse des hypothèses fondées sur des cas du modèle de 2011, le prix des vaccins a été fixé à 84,50 £ par dose, le prix courant moyen des deux vaccins. La couverture vaccinale était de 80 % pour les filles de 12 et 13 ans pour la durée complète du programme de vaccination (3 doses). La couverture des cohortes de rattrapage était plus faible (65 % pour les filles de 13 à 17 ans, 30 % pour les filles de 17 et 18 ans). Les deux vaccins étaient rentables, comparativement au dépistage seulement prévu dans la plupart des scénarios. À un coût de 84,50 £ par dose, le vaccin VPH2 n'était pas rentable lorsque des hypothèses pessimistes étaient formulées quant à la durée de la protection et aux effets évités (118).

Comme on ignorait les prix soumissionnés des vaccins, ce qui rendait impossible l'analyse standard du rapport coût/efficacité en comparant les deux vaccins, les analyses comparatives ont porté sur le coût supplémentaire par dose du vaccin VPH4 auquel la rentabilité des deux vaccins est égale. L'analyse menée au Royaume-Uni en 2011 a montré que la rentabilité des deux vaccins est égale à un seuil de 30 000 £ par QALY gagné, lorsque le coût additionnel du vaccin VPH4 se situe entre 19 £ et 38 £ si les deux vaccins protègent contre tous les effets liés au cancer (118). Lorsque les deux vaccins protègent

uniquement contre les effets pour lesquels ils ont été homologués, la différence de prix est beaucoup plus grande (entre 48 £ et 68 £).

L'évaluation économique effectuée au Royaume-Uni en 2008 avec le même modèle (158) a permis de signaler un différentiel de prix absolu inférieur (entre 15 £ et 23 £, selon la durée de la protection conférée par le vaccin et selon qu'un programme de rattrapage était prévu ou non) à celui de l'étude réalisée en 2011. Si l'on suppose une protection la vie durant et aucun programme de rattrapage, le différentiel de prix absolu auquel les deux vaccins sont aussi rentables l'un que l'autre était de 21 £ par dose. Cela se traduirait par une réduction relative du prix du vaccin VPH2, comparativement au vaccin VPH4, de 26 % (au prix courant au Royaume-Uni en 2008 du vaccin VPH4 de 80,50 £).

Une autre façon de procéder consiste à appliquer une approche fondée sur le rapport coût/efficacité égal. Cette approche évalue le prix auquel les deux vaccins sont aussi efficaces l'un que l'autre; sous ce scénario la différence de prix diminuera au fur et à mesure que les prix baisseront. Se fondant sur cette méthodologie, une analyse coût/utilité réalisée en Irlande (140) a montré que le prix du vaccin VPH2 doit être de 22 % inférieur à celui du vaccin VPH4 pour que leur rapport coût/efficacité soit identique. Toutefois, cette étude n'a pas tenu compte des effets de l'immunité collective, ce qui pourrait sous-estimer le différentiel de prix relatif. Des études antérieures ont tenu compte de l'immunité la vie durant et ont inclus les résultats visant le cancer du col de l'utérus et les VAG.

Dans le cadre d'un exercice de modélisation semblable (à savoir le modèle HPV-ADVISE), Van de Velde *et al.* se sont penchés sur les facteurs démographiques, le comportement sexuel et la transmission du VPH, l'évolution naturelle des verrues génitales et les cancers attribuables au VPH, la vaccination, le dépistage, le diagnostic et le traitement ainsi que les facteurs économiques. Ils ont constaté que l'utilisation du vaccin quadrivalent pourrait se traduire par une réduction la vie durant de l'incidence cumulative des verrues génitales de 62 %, tandis que le vaccin bivalent n'avait aucune incidence. Il a été observé de petites réductions comparatives cumulatives des CIN de grades 2 et 3 et du cancer du col de l'utérus de 4 % à 5 % lorsque l'on administrait le vaccin bivalent plutôt que le vaccin quadrivalent. Aucune incidence sur les autres formes de cancer n'a été observée entre les deux vaccins VPH (142).

La protection conférée par le vaccin quadrivalent contre les VAG semble économiquement plus importante que les avantages possibles que présente le vaccin bivalent pour la prévention du cancer. Brisson *et al.* ont conclu qu'à prix égal, le vaccin VPH4 sera plus rentable que le vaccin VPH2, en raison de la protection contre les VAG que confère le vaccin quadrivalent (159). La portée de la différence de prix dépend des coûts et de la perte par QALY attribués aux VAG (159). Dans leurs travaux antérieurs, lesquels ne tenaient pas compte de la protection croisée, ces chercheurs ont montré que si le prix du vaccin VPH4 était de 400 \$ pour un programme de trois doses, le prix du vaccin VPH2 devrait se situer à environ 295 \$ pour que soit identique le rapport coût/efficacité des deux vaccins, soit un différentiel de 26 % (139).

Si l'on suppose une protection la vie durant par les deux vaccins contre le VPH et aucun programme de rattrapage, le vaccin VPH2 peut être aussi rentable que le vaccin VPH4 sous les scénarios ci-après (160) :

1. Lorsque les hypothèses privilégient le vaccin VPH2 (les deux vaccins protègent contre tous les effets liés au cancer et/ou les effets non liés au cancer dans le cas du VPH4 sont exclus), alors le prix du vaccin VPH2 doit être de 22 % à 43 % inférieur à celui du vaccin VPH4 pour que leur rapport coût/efficacité soit identique (160).
2. Lorsque les hypothèses ne privilégient pas le vaccin VPH2, les deux vaccins protègent uniquement contre les effets pour lesquels ils ont été homologués (protection contre le cancer du col de l'utérus par le vaccin VPH2, protection contre le cancer du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus, ainsi que contre les verrues et les frottis cervicaux présentant des cellules

légèrement dyskaryothiques dans le cas du vaccin VPH4), alors le prix du vaccin VPH2 doit être de 54 % à 77 % inférieur à celui du vaccin VPH4 pour que l'un soit aussi rentable que l'autre (160).

Il est peu plausible sur le plan biologique de suggérer que la protection conférée par le vaccin VPH2 puisse s'étendre uniquement aux effets pour lesquels le vaccin a été homologué et non à d'autres cancers associés au VPH. Par conséquent, les comparaisons devraient être axées sur la protection contre le cancer plutôt que sur la protection supplémentaire contre les formes de VPH n'entraînant pas le cancer que confère le vaccin VPH4.

La récente étude de modélisation originale par Van de Velde *et al.* repose sur des données d'entrée canadiennes plus détaillées quant à la couverture vaccinale et aux maladies (142). Présumant une population de 30 millions d'habitants au Canada, les auteurs ont constaté qu'un programme de vaccination de 70 % des filles de 12 ans, au moyen du vaccin VPH4, permettrait de prévenir 1,9 million de cas de diagnostic de VAG chez les hommes et les femmes, 560 100 cas de diagnostic de CIN2 et CIN3 et 20 800 cas de carcinome squameux sur une période de 70 ans. L'adoption du vaccin bivalent se traduirait par une réapparition des diagnostics de VAG (augmentation de 1,8 million du nombre de cas), mais préviendrait l'apparition de 42 600 cas de CIN2 et de CIN3 et de 1 400 cas de carcinomes squameux pendant la même période. Vu le long décalage entre l'âge au moment de la vaccination et l'âge au moment de l'apparition de la maladie, il faudrait attendre entre 20 et 40 ans après le début des programmes de vaccination pour mesurer pleinement la prévention des CIN2 et CIN3 et du cancer du col de l'utérus attribuée à l'adoption d'un vaccin bivalent (142). Ces prédictions supposent une protection la vie durant conférée par le vaccin. Si la durée de la protection croisée était plus courte dans le cas des deux vaccins, alors on s'attendrait à ce que les vaccins bivalent et quadrivalent aient une efficacité similaire contre les cancers associés au VPH. Si la protection conférée par le vaccin bivalent était substantiellement plus longue que celle attribuée au vaccin quadrivalent, on observerait une augmentation appréciable des avantages (142).

L'augmentation relativement faible des avantages du vaccin bivalent par rapport au vaccin quadrivalent, lorsque la durée de la protection est similaire, s'explique par le fait que plus de 70 % à 80 % des cancers du col de l'utérus et 90 % des autres cancers associés au VPH sont attribués aux types 16 et 18 du VPH, contre lesquels les deux vaccins sont extrêmement efficaces (142).

En résumé, la différence relative dans le prix des deux vaccins requise pour obtenir l'équivalence aux fins du présent objectif varie selon les hypothèses formulées dans les données d'entrée des modèles. L'analyse de la sensibilité, après la prise en considération de l'efficacité et de la durée des vaccins, de la couverture et du moment de la vaccination, du fardeau et des paramètres de la maladie, porte à croire, qu'en moyenne, l'administration du vaccin VPH4 procurera un avantage se chiffrant à environ 30 \$ (161).

RENTABILITÉ DE L'INCLUSION DES SUJETS DE SEXE MASCULIN DANS LE PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE VPH AU CANADA

La totalité des provinces/territoires ont adopté un programme de vaccination subventionné par l'État pour les filles; et certains envisagent d'élargir leur programme pour y inclure les sujets de sexe masculin. Certains ont même déjà entamé des démarches en ce sens. Aussi, il y a lieu d'examiner la rentabilité d'un tel programme élargi de vaccination contre le VPH.

En 2012, pour le compte du CCI, Brisson et Drolet ont effectué un examen systématique de la documentation scientifique pour examiner la rentabilité différentielle que représente la prise en compte des garçons dans le programme canadien de vaccination contre le VPH, qui s'adresse présentement uniquement aux filles (2). Dans leur étude, ils ont souligné que le fardeau des maladies liées au VPH chez les hommes est considérable. Le taux d'infection des hommes s'apparente à celui des femmes (162, 163) mais, chez les hommes, le risque perpétuel d'une infection au VPH dépasse 70 % (164, 165).

Également chez les hommes, les infections au VPH à risque élevé ont été associées aux cancers de l'anus, du pénis et de l'oropharynx, respectivement 83 %, 49 % et 47 % des victimes de ces cancers étant séropositives pour le VPH en Amérique du Nord (85, 166). Cependant, l'incidence par sexe de ces cancers reste relativement faible au Canada (taux d'incidence = 1,4; 0,9 et 5,2 par tranche de 100 000 années pour l'incidence des cancers de l'anus, du pénis et de l'oropharynx, respectivement [167]). Par ailleurs, selon les estimations, cela se traduit par 660 nouveaux cas de cancers associés au VPH diagnostiqués chaque année chez les hommes au Canada (191 cancers de l'anus, 68 cancers du pénis et 401 cancers de l'oropharynx) (168). En outre, si l'on utilise les données de facturation du Manitoba et de la Colombie-Britannique pour l'ensemble du pays, on évalue à environ 33 000 le nombre de consultations médicales pour des VAG effectuées chaque année par des hommes au Canada (62, 63). Chez les HARSAH, on décrit le fardeau d'infection au VPH comme étant démesurément élevé (2). Selon des données publiées récemment, le risque d'infection au VPH persistante et de formation de lésions génitales externes est environ trois fois plus élevé chez les HARSAH que chez les hétérosexuels (143, 169), et le risque de cancer de l'anus est 17 fois plus élevé chez les HARSAH que chez les hétérosexuels (41).

Le vaccin quadrivalent est présentement autorisé chez les sujets de sexe masculin de 9 à 26 ans au Canada (90). Les principaux critères sur lesquels reposent les décisions d'inclure les hommes dans les programmes de santé publique sont le fardeau évitable de la maladie, ainsi que l'efficacité potentielle et réelle, l'innocuité et la rentabilité (1). L'examen systématique de Brisson et Drolet (2) résume les données sur la rentabilité de la vaccination des garçons contre les VPH dans les pays industrialisés, ce que l'on trouvera ci-après.

Rentabilité associée à la vaccination des garçons contre le vph[‡] (2)

L'examen systématique effectué par Brisson et Drolet repose sur huit études qui répondaient aux critères d'admissibilité suivants : a) prise en compte de la rentabilité différentielle associée à la vaccination des garçons contre le VPH en plus des filles; b) inclusion du coût par QALY gagné à titre de résultat; c) réalisation des études visées dans les pays industrialisés (2). Le Tableau 3 présente un résumé de ces données, lesquelles donnent à penser que si la couverture vaccinale est élevée chez les filles, l'inclusion des garçons dans un programme de vaccination ne sera pas rentable (2). Toutes les études sauf une indiquaient que le coût additionnel par QALY gagné de la vaccination des garçons est supérieur aux seuils de rentabilité acceptés lorsque l'on suppose que la couverture vaccinale est supérieure à 50 % chez les filles (60, 141, 158, 168, 170, 171). Par ailleurs, lorsque l'on présume que la couverture vaccinale chez les filles est inférieure à 50 %, les études donnent à penser que la vaccination des garçons est rentable (60, 170). Toutefois, lorsque la couverture vaccinale chez les filles se situe entre faible et modérée, on prédit que la rentabilité de l'augmentation de la couverture chez les filles et les femmes sera plus élevée que si l'on inclut les garçons dans un programme de vaccination (57, 170). Même si les rapports coût/efficacité diminuent lorsque toutes les maladies liées au VPH qui sont évitables sont comprises dans l'analyse, les résultats restent semblables sur le plan qualitatif (Tableau 3) (2).

[‡] Une analyse de la rentabilité associée à la vaccination des garçons contre le VPH fait l'objet d'un examen systématique mené par Brisson et Drolet, 2012.

Tableau 2. Ratio de rentabilité différentielle associée à la vaccination des garçons contre le VPH par rapport à la vaccination pour fille uniquement (coût par QALY gagné)[&] (2)

	Canada	É.-U.					R.-U.	Danemark		
	Laprise (2012)	Taira (2004)	Kim (2009)		Elbasha (2010) [¥]		Chesson (2011)	Jit (2008)	Olsen (2008)	
	Toutes [†]	Cancer du col de l'utérus seulement	Toutes	Cancer du col de l'utérus seulement	Toutes	Cancer du col de l'utérus seulement	Toutes	Cancer du col de l'utérus seulement	Cancer du col de l'utérus et VAG	Cancer du col de l'utérus seulement
Coût/série	285 \$ CAN	300 \$ US	500 \$ US		400 \$ US		500 \$ US		191 £	360 €
Couverture[¶]										
30-49 %	x	42 000	x	x	x	x	41 000	122 000	x	x
50-69 %	x	>100 000	62 000	>200 000	x	x	>100 000	x	x	x
≥70 %	434 000	>150 000	115 000	290 000	26 000	195 000	184 000	741 000	520 000	364 000

&. Toutes ces études reposent sur des modèles de transmission dynamique qui supposent des vaccins très efficaces (>90 % contre les maladies et autres infections au VPH chez les filles et les garçons). On présume que les garçons sont vaccinés à l'âge de 12 ans, sauf dans l'étude d'Elbasha (172) (les sujets de sexe masculin sont vaccinés entre 9 et 26 ans) et de Laprise (171) (les garçons sont vaccinés à 9 ans).

†. Toutes = toutes les maladies associées au VPH sont incluses dans l'analyse (verrues génitales, lésions et cancer du col de l'utérus, cancers de l'anus, du vagin, du pénis, de la tête et du cou).

¶. Couverture vaccinale

¥. Présume que 75 % et 45 % des filles et des garçons sont vaccinés à l'âge de 18 ans, respectivement. Dans une étude précédente (57), en utilisant le même modèle, Elbasha *et al.* ont estimé que la vaccination des garçons en plus des sujets de sexe féminin (filles de 12 ans et rattrapage s'étendant jusqu'à 24 ans) produirait un ratio de rentabilité différentielle de 41 000 \$ US par QALY gagné dans l'hypothèse d'un coût par programme de 360 \$ US, d'un vaccin très efficace et d'une couverture vaccinale de 70 %, et en tenant uniquement compte, comme résultats, du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales.

Aucune étude n'a porté sur la rentabilité de la vaccination des garçons contre le VPH en contexte canadien. Cependant, selon une analyse de rentabilité effectuée en 2012 pour le compte du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (171), le rapport coût/efficacité différentiel de la vaccination des garçons en plus des filles s'établirait à 434 000 \$ par QALY gagné, dans le cadre du programme de vaccination actuel pour filles seulement du Québec (les hypothèses du modèle comportaient une couverture vaccinale = 80 %, l'âge au moment de la vaccination = 9 ans, rattrapage = 14 ans) et en supposant un coût de 95 \$ par dose. L'évaluation économique incluait la plupart des résultats en matière de santé liés au VPH, sauf la papillomatose respiratoire récurrente (c.-à-d. VAG, lésions cervicales et cancers du col de l'utérus, de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis et de l'oropharynx). En outre, l'analyse incluait l'avantage additionnel de la vaccination des garçons contre les maladies liées au VPH chez les HARSAH. Dans le meilleur des cas, en ce qui concerne la vaccination des hommes (p. ex. en supposant un taux de 10 % des HARSAH au sein de la population masculine et un risque relativement élevé de maladies liées au VPH au sein des HARSAH, comparativement aux hétérosexuels), il a été estimé que le rapport coût/efficacité différentiel de la vaccination des garçons s'établirait à 180 000 \$ par QALY gagné (en supposant 95 \$ par dose et une couverture vaccinale de 80 %). Selon ces hypothèses du meilleur des cas, le coût par dose de vaccin devrait être de 29 \$ pour que le coût de la vaccination des garçons soit inférieur au seuil de rentabilité, lequel est de 50 000 \$ par QALY gagné (2, 171). Les résultats de l'examen systématique effectué par Brisson et Drolet donnent fortement à penser qu'au Canada, où la couverture de vaccination des filles dépasse 50 % (173), il est peu probable que la vaccination des garçons, en plus des filles, soit rentable, vu les prix actuels des vaccins contre le VPH (2). L'examen relève également que, dans les provinces/territoires où la couverture vaccinale est plus faible (entre 50 % et 59 %), l'augmentation de la vaccination des filles aura sans doute pour effet d'améliorer, à l'échelle de la population, l'efficacité de la prévention des maladies liées au VPH chez les femmes et les hommes et sera plus rentable que l'inclusion des garçons dans un programme de vaccination (2). Enfin, les résultats de cet examen indiquent que le prix du vaccin quadrivalent contre le VPH devra baisser substantiellement pour que le rapport coût/efficacité différentiel de la vaccination passe sous les seuils acceptables au Canada (c.-à-d. entre 40 000 \$ et 50 000 \$ par QALY gagné) (2).

L'immunité collective est la principale raison pour laquelle la plupart des études de rentabilité ont estimé que la vaccination des garçons n'est pas rentable lorsque la couverture vaccinale des filles va de modérée à élevée (p. ex. plus de 50 %) (2). Si la couverture vaccinale des filles est élevée, bon nombre des garçons qui recevraient le vaccin ne deviendraient jamais infectés en raison de l'effet collectif de la vaccination des filles (55, 56). Par conséquent, l'inclusion des garçons dans un programme de vaccination générerait des pertes considérables d'efficacité des programmes, créerait des redondances dans l'administration des vaccins et ferait grimper les rapports coût/efficacité (2). Les données actuelles en provenance de l'Australie indiquent que l'on a observé des effets immunitaires collectifs importants chez les hétérosexuels depuis l'introduction de programmes de vaccination uniquement des filles contre le VPH (174, 175). Si la couverture vaccinale contre le VPH chez les filles est faible, les gains différentiels associés à la vaccination des garçons peuvent être considérables; toutefois, les études de modélisation indiquent qu'une couverture vaccinale accrue chez les filles produit, à l'échelle de la population, une plus grande efficacité que l'inclusion des garçons dans un programme de vaccination (55, 56).

Selon l'examen systématique effectué par Brisson et Drolet, deux éléments importants peuvent atténuer l'incidence prévue de l'immunité collective de la vaccination des filles et, en conséquence, accroître l'avantage additionnel de la vaccination des garçons et améliorer le rapport coût/efficacité d'une telle stratégie (2). D'abord, si les femmes vaccinées continuent à être porteuses et à transmettre des infections associées au VPH, et partant, à transmettre ce virus, alors les effets collectifs pourraient être moins importants que prévu (2). En second lieu, si la couverture est faible parmi les sous-groupes de femmes qui sont extrêmement actives sexuellement (p. ex. groupes noyaux), alors l'immunité collective pourrait être limitée même si la couverture vaccinale est élevée (2). Toutefois, il est à noter que tous les modèles de l'examen en question reposent sur l'hypothèse voulant que la couverture vaccinale et les rapprochements sexuels soient indépendants, ce qui pourrait avoir causé la surestimation du rapport coût/efficacité de la vaccination des garçons (2). Comme la vaccination sera sans doute associée aux caractéristiques sociodémographiques et que les couples qui se formeront seront probablement constitués de personnes présentant des

caractéristiques semblables, la vaccination des hommes se traduira sans doute par une proportion élevée de couples où les deux membres sont vaccinés (et une proportion plus faible de couples où au moins un membre est protégé), ce qui réduira l'avantage additionnel de la vaccination des hommes (55).

Comme il a déjà été noté, le rapport coût/efficacité de la vaccination des garçons dépend aussi du coût des vaccins contre le VPH (2). Toutefois, Chesson *et al.* et Laprise *et al.* estiment que le prix des vaccins devra être considérablement moins élevé qu'il ne l'est actuellement pour que la vaccination des garçons soit rentable lorsque la couverture vaccinale des filles est élevée (>75 %) (170, 171). Au fait, selon les hypothèses des meilleurs cas, en ce qui concerne la vaccination des hommes, Laprise *et al.* estiment que le prix des vaccins devra être inférieur à 29 \$ par dose pour que la vaccination des garçons soit rentable au Québec (171).

Les hommes hétérosexuels pourraient bénéficier presque autant que les femmes d'un programme de vaccination des filles seulement, en raison de l'immunité collective (55, 56). Par ailleurs, il est très peu probable que la vaccination des filles ait une incidence sur les maladies liées au VPH au sein de la population des HARSAH. En conséquence, la vaccination uniquement des filles accentuera sans doute les inégalités qui existent dans le fardeau des maladies associées au VPH chez les HARSAH et les hétérosexuels (2). Aussi, on devra effectuer d'autres recherches pour mieux déterminer quelles sont les stratégies les plus efficaces et les plus rentables pour réduire les maladies associées au VPH au sein des HARSAH (2). Une partie du défi inhérent à la prestation d'un programme de vaccination efficace et rentable au sein des HARSAH réside dans le fait que l'on obtient les meilleurs résultats lorsque les individus sont vaccinés en bas âge, avant qu'ils n'aient été exposés au VPH. Le fait est que la plupart des HARSAH n'ont pas encore reconnu leur homosexualité au moment de la vaccination vers l'âge de 12 ans (2).

L'Australie et les États-Unis ont recommandé l'inclusion des hommes dans leurs programmes de vaccination contre le VPH. En Australie, où la couverture vaccinale dépasse 70 %, on croit que la baisse des prix des vaccins a joué un rôle déterminant dans cette recommandation (2). Par ailleurs, selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis, la couverture vaccinale atteint 44 % pour au moins une dose et 27 % pour trois doses (30 % des femmes interrogées au moins 24 semaines après avoir entrepris leur série de vaccins) (176). À un taux de vaccination des filles aussi faible, la vaccination des garçons devrait être rentable, ce qui explique en partie la recommandation émise récemment au sujet de la vaccination des jeunes hommes aux États-Unis. Un autre facteur qui a pu jouer dans cette recommandation est la conclusion selon laquelle la vaccination des HARSAH constituerait une intervention rentable pour la prévention des verrues génitales et du cancer de l'anus (177). Toutefois, la modélisation dans cet article suscite des préoccupations; il faudra donc effectuer d'autres recherches.

En résumé, Brisson et Drolet concluent que les études de modélisation montrent constamment que la vaccination des garçons contre le VPH n'est pas rentable lorsque la couverture vaccinale des filles oscille entre modérée et élevée (plus de 50 %) (2). Ces résultats sont solides, même lorsque l'on inclut dans les analyses économiques tout le fardeau des maladies associées au VPH chez les hommes et l'avantage de la prévention des maladies chez les HARSAH. Par conséquent, même si la vaccination des garçons peut aider à réduire davantage le fardeau global des maladies associées au VPH chez les femmes et les hommes, aux prix actuels, la vaccination pourrait ne pas constituer le meilleur investissement des maigres ressources consacrées aux soins de santé au Canada en raison de la diminution des rendements attribuée aux effets collectifs (2). Les prochaines recherches devraient inclure l'examen des effets de l'immunité collective attribuables aux programmes actuels de vaccination des filles seulement contre le VPH.

D'autres facteurs à considérer relativement aux HARSAH

Les provinces/territoires devraient envisager de vacciner les HARSAH et les garçons qui se disent homosexuels, notamment si la vaccination a lieu avant l'exposition au VPH. La vaccination des hommes comporte un problème d'équité; en effet, les HARSAH ne recevraient pas la protection indirecte résultant de la vaccination des femmes seulement (178). En conséquence, la vaccination uniquement des filles accentuera

sans doute les inégalités qui existent dans le fardeau des maladies associées au VPH chez les HARSAH et les hétérosexuels (2). Les programmes ciblés pour les hommes à risque élevé, y compris la population des HARSAH, pourraient constituer une cible potentielle additionnelle, en ce qui concerne la vaccination systématique contre le VPH, mais il faudra d'autres recherches avant d'amorcer un tel virage politique (137).

Dans un article, Kim a modélisé l'incidence du vaccin VPH4 administré aux HARSAH à divers âges (177). Selon elle, la vaccination contre le VPH des HARSAH à l'âge de 12 ans n'ayant jamais été exposés au VPH, comparativement à l'absence totale de vaccination, coûte 15 290 \$ US par QALY. Selon certains scénarios où les HARSAH sont vaccinés à 20 ans ou à 26 ans, après avoir été exposés à des infections au VPH, les rapports coût/efficacité empiraient, mais se situaient sous la barre des 50 000 \$ par QALY sous presque tous les scénarios. La vaccination à l'âge de 26 ans des HARSAH contre le VPH coûtait 37 830 \$ par QALY, lorsque l'on supposait que l'exposition antérieure à tous les types de VPH visés par un vaccin s'établissait à 50 %. Les résultats étaient plus sensibles aux variations de l'incidence des cancers de l'anus, de la durée de la protection conférée par les vaccins et de la prévalence du VIH chez les HARSAH.

Cependant, Kim modélise l'âge et le pourcentage d'exposition chez ceux qui seront exposés au cours de leur vie. Parmi les hétérosexuels, l'incidence de VPH et l'activité sexuelle atteignent un pic entre 20 et 25 ans, et l'on s'attend à ce que plus de 50 % de ceux qui seront exposés au cours de leur vie le soient avant d'avoir atteint entre 20 et 26 ans (pour la moyenne des HARSAH, ce pourcentage est sans doute beaucoup plus élevé). Le modèle de Kim prédit que la vaccination des HARSAH n'est pas rentable lorsque l'exposition antérieure dépasse 50 % (177).

En termes concrets, un programme pour les HARSAH aurait pour effet de créer une différence entre les bénéficiaires du vaccin, à savoir les HARSAH à faible risque (ceux qui ne sont pas exposés à une activité sexuelle moins active) ou les HARSAH à risque élevé (ceux qui ont déjà été infectés ou qui comptent un nombre élevé de partenaires au cours de leur vie). Si ces derniers sont vaccinés en plus grand nombre, alors la vaccination des HARSAH sera inefficace, inefficente et non rentable.

La vaccination des HARSAH peut être rentable, selon la lourdeur du fardeau des maladies associées au VPH chez ces hommes, mais il faudra encore beaucoup de recherche pour estimer avec précision l'efficacité et le rapport coût/efficacité d'une telle stratégie.

RENTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH – SOMMAIRE

Lorsqu'il s'agit de comparer l'efficacité des vaccins bivalent et quadrivalent chez les sujets de sexe féminin, les données probantes favorisent tant un vaccin que l'autre, en dépit des considérations entourant la protection croisée accrue conférée par le VPH2 et la protection contre les VAG conférée par le VPH4. Toutefois, lorsque l'on tient compte de la rentabilité, le vaccin quadrivalent vient en premier rang, à moins que le coût du vaccin bivalent soit d'environ 30 \$ la dose de moins que son rival quadrivalent (161). Ce différentiel ne tient pas compte du coût du vaccin et s'explique par les avantages supplémentaires prévus au chapitre de la protection contre les VAG (161).

Les données actuelles sur le rapport coût/efficacité n'appuient pas l'inclusion de tous les hommes dans un programme de vaccination contre le VPH au Canada, où la couverture vaccinale des filles est supérieure à 50 %. Cependant, si on devait créer un programme pour hommes ciblés sur les garçons et les hommes présentant un risque élevé (p. ex. les HARSAH), le vaccin VPH4 serait le vaccin à privilégier, car c'est le seul dont l'utilisation pour les hommes a été approuvée au Canada.

CAPACITÉ D'ÉVALUER LES PROGRAMMES D'IMMUNISATION

Erickson, De Wals et Farand, pour leur part, font valoir la nécessité d'évaluer les programmes de vaccination relativement à leur innocuité et à l'efficacité réelle de la population (1). Il est donc extrêmement important de pouvoir évaluer dans le temps les programmes de vaccination contre le VPH parce qu'il faut mesurer leur incidence à long terme et que, par ailleurs, la durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas connue au début de la mise en œuvre, comme c'est le cas pour de nombreux autres programmes de vaccination. Toutefois, il importe également de tenir compte de la *capacité* d'évaluer un programme de vaccination, du fait qu'un tel processus repose sur un ensemble complexe de méthodes de détection, de mécanismes de signalement et de registres. En raison de tous ces facteurs, la surveillance et l'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH nécessiteront un certain nombre d'éléments : des méthodes standardisées de détection du VPH, des unités standards de mesure des anticorps anti-VPH, des systèmes en population de déclaration des maladies associées au VPH et des registres ou des systèmes d'information pour le suivi de la couverture vaccinale (179, 180). Un couplage efficace de ces dernières bases de données sera également important. Il faudra aussi étudier régulièrement les connaissances, attitudes et pratiques de la population et des professionnels de la santé.

Les évaluations des programmes de vaccination contre le VPH au Canada comprennent ceux de la Colombie-Britannique, de l'Ontario et du Québec. Dans le cadre de l'évaluation en Colombie-Britannique (181), on a interrogé les parents de filles de 6^e année au cours de l'année scolaire s'étendant de septembre 2008 à juin 2009. Sur le nombre de ménages qui ont participé, 65,1 % des parents ont déclaré que leurs filles avaient reçu leur première dose du vaccin contre le VPH. Dans le cadre du même programme en milieu scolaire, 88,4 % ont accepté le vaccin contre l'hépatite B et 86,5 %, le vaccin contre le méningocoque. Ce sondage a démontré que, même lorsque l'on élimine les obstacles d'ordre financier ou liés aux soins de santé, les parents hésitent toujours à faire vacciner leurs filles contre le VPH (181). Selon une évaluation du programme en milieu scolaire en Ontario, de nombreux services de santé ont fait état de difficultés à obtenir le soutien des conseils scolaires locaux. Pourtant, des cliniques de vaccination ont été offertes à tous les conseils des écoles publiques de l'Ontario, sauf deux, depuis 2007 (182). Ces conclusions indiquent qu'il faudra élaborer et mettre à exécution des stratégies pour assurer un taux de vaccination optimal contre le VPH (181).

Le Manitoba a mis en place un vaste système de surveillance et d'évaluation de la vaccination en vertu duquel les filles qui sont vaccinées contre le VPH en milieu scolaire sont inscrites dans le Manitoba Immunization Monitoring System (système de suivi des programmes de vaccination du Manitoba). Les personnes qui sont vaccinées en dehors du milieu scolaire sont inscrites dans le Réseau pharmaceutique informatisé (RPI) au moyen des dossiers d'ordonnance (183). Le registre d'immunisation contient uniquement des renseignements à caractère non nominatif, tels que le numéro d'identification personnelle de santé unique (brouillé), la date de naissance, la région de résidence, la date d'exécution de l'ordonnance et la date de la vaccination. Outre sa nature essentielle pour la bonne évaluation du vaccin, le registre offre un moyen de communiquer avec les personnes vaccinées à l'avenir si des problèmes d'innocuité se posent ou si des injections de rappel s'avèrent nécessaires (183).

À l'échelle nationale, il reste encore beaucoup de préparatifs à faire pour l'évaluation des nouveaux programmes de vaccination contre le VPH, et peu de données ont été publiées jusqu'ici. L'infection par le VPH n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada, de sorte qu'il est difficile de connaître la prévalence, l'incidence ou la répartition des génotypes de VPH dans la population générale (88). Comme pour tous les programmes d'immunisation, les autorités provinciales et nationales exigeront un plan détaillé d'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH. Des investissements importants devront être consentis pour la surveillance et l'évaluation de programmes à long terme, et il faudra adopter une approche multidisciplinaire.

ACCESSIBILITÉ DES SYSTÈMES DE MESURE DE LA COUVERTURE VACCINALE, UTILISATION DES VACCINS ET QUALITÉ DES SERVICES DE VACCINATION

L'immunisation, comme tout autre programme de soins de santé, relève principalement des provinces/territoires. Le Réseau canadien des registres d'immunisation (RCRI) et le groupe de travail fédéral, provincial et territorial du CCI collaborent depuis 2004 à la mise sur pied d'un réseau national de registres d'immunisation dans tout le pays. Le RCRI a élaboré des normes et lignes directrices pour uniformiser les méthodes permettant de mesurer systématiquement la couverture vaccinale à l'aide des données des registres. Pour le moment, près de la moitié des provinces/territoires disposent de registres entièrement fonctionnels; et les autres sont en train de planifier ou d'évaluer des options en vue de la mise en œuvre d'un registre de vaccination. Entre-temps, il existe plusieurs possibilités de mesure de la couverture vaccinale (79) :

- L'Enquête nationale sur la vaccination (ENV) chez les adultes et les enfants, menée tous les deux ans, fournit des estimations nationales pour les jeunes de 14 à 17 ans dans l'enquête sur les enfants et dans la population adulte en général. Ces études ne permettent pas cependant d'évaluer des sous-populations, et il est impossible d'exclure le biais de non-participation.
- Une autre solution consiste à utiliser comme sites pilotes spéciaux les provinces/territoires qui disposent de registres établis d'immunisation et de dépistage du cancer. Une telle approche permettrait d'évaluer de façon plus complète la couverture vaccinale, mais l'extrapolation des données à d'autres provinces/territoires peut ne pas être exacte.

Il est plus difficile de vacciner les adolescents ou les adultes que les jeunes enfants. Comme le vaccin contre le VPH est recommandé pour les adolescents et les jeunes adultes, il peut être nécessaire d'étendre les programmes existants de vaccination en milieu scolaire et de mettre sur pied de nouveaux systèmes d'immunisation destinés aux jeunes adultes (79).

EXISTENCE DE SYSTÈMES POUR MESURER LES RÉPERCUSSIONS DES INFECTIONS ASSOCIÉES AU VPH

D'importants efforts devront être déployés pour mesurer les répercussions des programmes d'immunisation sur les maladies associées au VPH et sur les pratiques de dépistage. Une évaluation de base des maladies associées au VPH (y compris celles causées par les types non ciblés par le vaccin), des pratiques et des coûts du dépistage pourrait être utile durant l'implantation des programmes de vaccination (180) et durant les premières années. Il faut absolument établir, pour la répartition des types de VPH, un niveau de référence représentatif de la situation dans différentes populations au Canada et mettre ensuite sur pied un programme de surveillance de longue durée pour vérifier les répercussions de la vaccination contre les types 16 et 18 (et 6 et 11 si les VAG sont incluses) sur l'incidence et la prévalence générales des infections au VPH. Au stade final, ce système de surveillance pourra rendre compte des changements dans la répartition des types de VPH par suite de la vaccination contre les types 16 et 18 (et 6 et 11 si les VAG sont incluses), tels qu'une augmentation des infections causées par des types non inclus dans le vaccin (79).

Des activités de planification ont été entreprises en vue de mettre sur pied un système national de surveillance sentinelle du VPH. Cette surveillance comporte des enquêtes anonymes transversales répétées auprès de femmes (ou d'hommes) recrutées dans tout le Canada, en plus du prélèvement d'échantillons cervicaux ou cervico-vaginaux (ou anaux). Ce système de surveillance fournira des données de base sur la répartition des sous-types de VPH dans certains lieux et certaines populations au Canada, qui permettront de surveiller l'incidence et la prévalence des infections causées par chaque type de VPH, de déterminer les facteurs de risque potentiels associés à l'infection par des VPH à risque élevé et d'établir des corrélations

entre la répartition des types de VPH et les résultats cytologiques et les facteurs de risque sociodémographiques et comportementaux.

Bien que le cancer du col de l'utérus constitue le principal résultat clinique à long terme, d'autres paramètres doivent être utilisés pour surveiller les répercussions à court et à moyen terme de la vaccination sur les infections liées au VPH. Les affections malignes se développent lentement et, même s'il existe des registres de cas de cancer, ils ne seront utiles que des années après l'implantation des programmes de vaccination contre le VPH. Les paramètres utilisés dans les études cliniques pourraient servir de résultats d'évaluation à court et à moyen terme. Un rapport de concertation rédigé par un groupe d'experts de l'Organisation mondiale de la Santé a proposé la CIN de haut grade confirmée histologiquement ou pire (y compris le cancer du col de l'utérus) comme critère de substitution acceptable (179, 184, 185). Pour surveiller les lésions cervicales, il faudra mettre en place des systèmes de déclaration des infections associées au VPH fondés sur les populations (180). La persistance de l'infection associée à chaque type (présence du même type de VPH lors de deux consultations consécutives ou plus à un intervalle de 6 à 12 mois) pourrait également être une mesure de résultat (179). Toutefois, des tests commerciaux pour la détection et le typage du VPH ne sont pas encore couramment accessibles dans le système de santé publique canadien (79).

Les plans d'évaluation devraient également tenir compte de la surveillance des répercussions de la vaccination contre le VPH sur les pratiques de dépistage du cancer du col de l'utérus (déclin dans le fardeau des lésions précancéreuses détectées au dépistage qui requièrent un suivi et un traitement, nouveaux algorithmes, etc.) et sur l'observance continue du dépistage par les femmes vaccinées contre le VPH.

Au Canada, on ignore l'ampleur du fardeau que représentent les condylomes pour la santé publique, puisqu'il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Selon une étude des tendances menée au Manitoba sur une période de plus de 20 ans (62), des VAG ont été détectées chez 25 000 personnes entre 1985 et 2004. Le ratio du taux d'incidence hommes/femmes a augmenté avec le temps, passant de 0,76 en 1985 à 1,25 en 2004, l'incidence atteignant un sommet dans le groupe d'âge 20 à 24 ans. Les tendances dans la prévalence correspondaient aux valeurs de 2004, soit 165,2 par 100 000 pour les hommes et 128,4 par 100 000 pour les femmes. Ces résultats répartis en fonction de la population indiquent que les VAG constituent un fardeau important pour les Manitobains et que leurs tendances ont évolué avec le temps, l'incidence et la prévalence chez les hommes étant supérieures à celles que l'on trouve chez les femmes (62).

EXISTENCE DE SYSTÈMES POUR COUPLER LES BASES DE DONNÉES SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES, LES REGISTRES D'IMMUNISATION ET LES REGISTRES DE POPULATION

L'évaluation du programme de vaccination contre le VPH sera cruciale et complexe. Pour effectuer une telle évaluation, il faudra disposer d'un plan intégré et de ressources importantes (79). Même en l'absence de registres électroniques nationaux ou provinciaux d'immunisation, il sera essentiel de pouvoir communiquer avec les femmes vaccinées contre le VPH si une dose additionnelle du vaccin est nécessaire. Le recours aux médias de masse et la transmission de messages aux professionnels pour diffuser l'information sur la nécessité de recevoir une dose de rappel seraient moins efficaces que l'envoi d'avis personnalisés.

L'Inforoute Santé du Canada appuie la mise sur pied d'un dossier de santé électronique pancanadien. Elle favorise également l'uniformisation des données de laboratoire (c.-à-d. pour permettre l'échange de données entre les systèmes), y compris les données cytopathologiques. Le module de gestion de l'immunisation du futur système d'information sur la santé publique PANORAMA pourrait fournir les données sur l'état vaccinal des résidents de chaque province/territoire à l'égard du VPH si le vaccin est administré par des professionnels de la santé publique ou si l'information relative à la vaccination est communiquée par les vaccinateurs privés aux autorités sanitaires.

Dans l'intervalle, il peut être possible de coupler les bases de données régionales et provinciales existantes (immunisation et cancer) aux fins d'évaluation. La couverture vaccinale peut aussi être mesurée à l'échelle nationale avec les données de l'Enquête nationale sur la vaccination (ENV) chez les adultes et les enfants ou par le regroupement des estimations sur la couverture vaccinale de chaque province/territoire une fois adoptées les normes nationales pour la couverture vaccinale. La possibilité de limiter certains aspects de l'évaluation à des zones géographiques préétablies pourrait être envisagée. D'autres données en provenance de ces régions pourraient faciliter la prise de décisions à l'avenir concernant la prévention des infections au VPH et des anomalies connexes (79).

PRIORITÉS DE RECHERCHE

Dans leur cadre analytique, Erickson *et al.* indiquent que les nouveaux programmes de vaccination sont souvent implantés avant que soient résolues des questions scientifiques d'importance (1). Lorsqu'a été mis en place, entre 2007 et 2010, le programme national de vaccination contre le VPH, on a reconnu que la recherche accusait des lacunes, mais qu'il ne fallait pas retarder la prestation systématique de tels vaccins. On se doit, tout de même, de tenir compte de telles lacunes et d'y remédier de façon opportune et diligente.

PRIORITÉS DE RECHERCHE RECONNUES LORS DE L'ATELIER NATIONAL SUR LES PRIORITÉS DE RECHERCHE CONCERNANT LE VPH

Cet atelier, tenu à Québec en novembre 2005, a fait ressortir plusieurs lacunes dans les connaissances sur le vaccin contre le VPH. Les dix principales priorités de recherche étaient les suivantes (4) :

1. Façon la plus efficace de mettre en œuvre un programme de vaccination contre le VPH;
2. Connaissances, attitudes et croyances et acceptabilité des programmes de vaccination contre le VPH chez les vaccinés, les vaccinateurs, les parents;
3. Coûts de mise en œuvre du programme de vaccination;
4. Immunogénicité du calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH;
5. Répercussions des programmes de vaccination sur les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus;
6. Façon de promouvoir le vaccin anti-VPH d'une manière acceptable et efficace;
7. Administration simultanée d'autres vaccins et effets sur l'innocuité et l'immunogénicité;
8. Fardeau économique des maladies et des pathologies liées au VPH au Canada;
9. Efficacité virtuelle et réelle d'un calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH;
10. Observations concernant les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus à mesure que progresseront les programmes de vaccination.

PRIORITÉS DE RECHERCHE RECONNUES PAR LE CCNI

Priorités de recherche, en plus de celles de 2005, qui ont été recensées par le CCNI dans sa déclaration 2012. Les voici (4) :

- L'épidémiologie et le fardeau économique des maladies et des pathologies liées au VPH chez les hommes au Canada;
- Les répercussions de la vaccination des hommes contre le VPH sur la transmission sexuelle par les hommes aux femmes des types du VPH visés par un vaccin et sur l'incidence du cancer du col de l'utérus;
- Les mécanismes en cause dans le second pic d'incidence chez les femmes plus âgées et risque subséquent de cancer du col de l'utérus;
- L'efficacité réelle et théorique, ainsi que l'immunogénicité à long terme d'un calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH pour les adolescents (des deux sexes). Il va falloir déterminer la durabilité de la réponse immunitaire (titres d'anticorps et réponse anamnestic) et l'efficacité du calendrier à deux doses contre l'infection et la maladie.
- La portée clinique des différences entre les profils immunitaires des vaccins VPH2 et VPH4 est inconnue. On recommande une comparaison directe de ces deux produits de vaccination ayant pour principal résultat la protection contre le cancer.
- La répercussion à long terme d'une protection croisée sur les résultats de la maladie suivant la vaccination par l'un ou l'autre des vaccins.
- La détermination de l'efficacité des vaccins contre le VPH dans la prévention des cancers de la tête et du cou.

PRIORITÉS DE RECHERCHE RECONNUES PAR LES EXPERTS EN JUIN 2013

Lors de leur réunion de juin 2013, les experts en vaccination contre le VPH ont recensé les priorités de recherches suivantes, lesquelles s'ajoutent aux priorités qui ont été présentées lors de l'atelier sur les priorités de recherche de 2005 et dans la déclaration 2012 du CCNI :

- Couverture vaccinale, en misant sur les personnes qui n'ont pas été vaccinées et les raisons sous-jacentes;
- Répercussions transversales de la programmation et de la couverture vaccinale des sujets de sexe masculin et féminin, y compris l'exploration de la question de savoir si l'inclusion de programmes pour hommes peut contribuer à normaliser la vaccination contre le VPH, ainsi que la répercussion sur les taux de couverture vaccinale des femmes;
- Moyens efficaces d'améliorer la couverture dans les populations difficiles à atteindre;
- Moyens de recenser les populations qui pourraient être à risque (p. ex., femmes qui n'ont pas fait l'objet d'un dépistage, et populations plus âgées ou plus isolées);
- Cadres théoriques/analytiques et critères à utiliser dans l'interprétation et la compréhension des résultats de la surveillance;

- Détermination, repérage et compréhension des connaissances, attitudes et croyances de la population, y compris les facteurs influant sur l'acceptabilité de la vaccination contre le VPH dans différents groupes de la population, groupes d'âge et circonstances diverses, notamment l'état socio-économique.

En outre, lors de leur rencontre, les experts ont reconnu que les provinces/territoires auraient intérêt à se concerter de façon à assurer une meilleure coordination dans le but d'éliminer le besoin réel ou perçu de dédoublement des efforts de recherche. Il a été convenu qu'une telle approche contribuerait à des recherches plus efficaces et à une utilisation plus judicieuse des résultats, tout en assurant un mécanisme pour un partage productif des conclusions de la recherche.

INDICATEURS SERVANT À ÉVALUER LES RÉPERCUSSIONS DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH SUR LA POPULATION

Divers indicateurs, qui font présentement l'objet d'élaboration, serviront, à l'avenir, à appuyer la surveillance de la santé publique et l'évaluation du programme. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de consultations nationales auxquelles ont participé le Groupe de travail sur les indicateurs de rendement en matière de dépistage et le Réseau de prévention et de contrôle du cancer du col de l'utérus. Ces consultations ont également reçu le soutien du Partenariat canadien contre le cancer et de l'Agence de la santé publique du Canada. Les indicateurs, qui constituent également des plateformes en vue des recherches en cours, couvrent les objectifs suivants : 1) acceptation du vaccin contre le VPH; 2) prévalence du VPH (avec ou sans maladie); 3) changement comportemental à l'ère des vaccins. Les indicateurs misent présentement sur l'évaluation du programme et la surveillance de la santé publique eu égard à l'actuel programme de vaccination contre le VPH pour filles uniquement. Toutefois, ils pourraient bien connaître des adaptations et des élargissements, au fur et à mesure que les provinces/territoires envisageront la mise en œuvre de nouvelles stratégies afférentes au programme (inclusion des sujets de sexe masculin ou nouveaux vaccins). Et de nouvelles recherches se feront sentir lorsque des lacunes apparaîtront dans les connaissances, les pratiques exemplaires et les méthodes de collecte de données.

AUTRES CONSIDÉRATIONS

QUESTIONS D'ÉQUITÉ ET D'ÉTHIQUE

Il existe au Canada des disparités sociales dans l'utilisation des services de dépistage du cancer du col de l'utérus (5), et ce cancer est diagnostiqué surtout chez les femmes des couches socio-économiques inférieures (186). Un programme de vaccination en milieu scolaire pourrait réduire ces disparités en visant toutes les filles qui fréquentent l'école, sans égard à leurs caractéristiques socio-économiques. Toutefois, si aucune mesure de rattrapage n'est adoptée, un tel programme demeurera inéquitable pour les adolescentes qui ne font pas partie du groupe scolaire ciblé et pour les femmes de 15 à 45 ans qui ne fréquentent pas l'école, mais pour qui le vaccin contre le VPH est recommandé (79).

Bien que les hommes ne soient pas actuellement couverts par les programmes de vaccination contre le VPH, ils pourraient également être préoccupés par les effets possibles du VPH sur leur santé. Le VPH oncogène est étroitement lié aux cancers et aux dysplasies de grade élevé du tractus anogénital, y compris de l'anus et du pénis, en plus d'être associé à une proportion de cancers de l'oropharynx. Le comportement sexuel des hommes et leur rôle dans la transmission du VPH aux femmes alourdissent le fardeau de la maladie chez les femmes. En outre, la population des HARSAH se voit privée de l'immunité collective que les programmes de vaccination destinés « exclusivement aux femmes » devraient procurer aux hétérosexuels (105). De façon générale, l'incidence de maladies liées au VPH chez les HARSAH augmente rapidement; au fait, on estime que 95 % des HARSAH séropositifs pour le VIH sont également sujets aux infections anales du VPH et, en

conséquence, présentent un risque considérablement plus élevé de cancer de l'anus (105). En plus de l'efficacité sur le plan des coûts, il faut tenir compte des questions liées à l'équité au moment de décider s'il y a lieu ou non d'inclure les hommes dans un programme de vaccination contre le VPH.

Comme le papillome humain est une maladie transmise sexuellement, le vaccin contre le VPH pourrait créer des dilemmes éthiques, entre autres véhiculer un message contraire à la morale, tel que l'approbation de la promiscuité sexuelle. La vaccination contre l'hépatite B, maladie qui peut également être transmise lors de relations sexuelles, fait maintenant partie des programmes publics de vaccination offerts dans la totalité des provinces/territoires (88). Même si des préoccupations similaires ont été soulevées à cet égard, la mise en œuvre de programmes de vaccination contre l'hépatite B n'a pas suscité une opposition majeure des parents au Canada. Les études examinées ont montré que seulement de 6 % à 12 % des parents se souciaient des répercussions de la vaccination contre le VPH sur l'activité sexuelle de leur enfant (187-190). En outre, des

messages relatifs aux pratiques sexuelles à risques réduits et à l'abstinence ne sont pas incompatibles avec la vaccination contre le VPH. Enfin, cette vaccination sera volontaire au Canada; elle ne devrait pas être obligatoire ni exigée par les écoles (79).

CALENDRIERS D'IMMUNISATION

Le CCNI recommande un calendrier à trois doses pour le vaccin quadrivalent (0, 2 et 6 mois) (3) et pour le vaccin bivalent (0, 1 et 6 mois). À l'heure actuelle, on dispose de certaines données préliminaires et des études sont en cours pour évaluer d'autres calendriers de vaccination (191, 192). Lorsqu'ils auront accès à plus d'information, les provinces/territoires pourront envisager différents calendriers d'immunisation (p. ex. calendriers étendus, calendriers à deux doses).

RÉPERCUSSIONS DE LA VACCINATION SUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est un outil essentiel pour évaluer le programme de vaccination. Bien que le CCI n'ait pas le mandat de formuler des recommandations relativement à ce type de dépistage, l'implantation de la vaccination devrait avoir des répercussions importantes sur les recommandations en matière de dépistage, et les deux activités doivent maintenant être planifiées simultanément. Le programme d'immunisation devrait faire partie intégrante d'un programme complet de prévention du cancer du col de l'utérus.

RÉPERCUSSIONS DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH SUR LES RÉSULTATS DU DÉPISTAGE

Une plus faible prévalence de lésions cervicales aura pour effet de réduire la valeur prédictive positive des tests cytologiques. La vaccination contre le VPH pourrait également influencer sur l'utilisation de nouveaux tests de dépistage (p. ex. tests pour détecter l'ADN viral de divers génotypes du VPH). Enfin, la vaccination devrait contribuer à réduire le taux de colposcopie en abaissant le risque de lésions précancéreuses (106, 127, 193). Bien que la probabilité de remplacement du type de VPH soit très faible, le CCI recommande la mise sur pied d'un système de surveillance pour détecter un remplacement possible des types de VPH en circulation.

RÉPERCUSSIONS POTENTIELLES DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH SUR LES COMPORTEMENTS DES FEMMES EN MATIÈRE DE DÉPISTAGE

Un programme de vaccination contre le VPH devrait réduire l'incidence du cancer du col de l'utérus, mais n'éradiquera pas cette maladie. Toutes les femmes sexuellement actives, qu'elles aient été vaccinées ou non, devraient continuer de passer des examens de dépistage du cancer du col de l'utérus. Une série coordonnée d'interventions doit être mise en place pour maintenir et améliorer l'observance des recommandations relatives au dépistage (enquêtes sur les attitudes et le comportement, diverses interventions éducatives,

système de suivi, etc.). La vaccination et les programmes existants de prévention du cancer du col de l'utérus sont complémentaires, vu notamment les incertitudes qui existent en ce qui concerne la durée de la protection conférée par le vaccin.

Le CCI recommande l'établissement d'un consensus national sur les programmes de dépistage. Des études appropriées doivent être effectuées pour déterminer quels seront les changements à apporter aux calendriers et programmes de dépistage et quels nouveaux outils d'analyse devront être développés par suite de l'implantation d'un programme de vaccination contre le VPH.

En plus de déterminer les répercussions des vaccins sur le dépistage du cancer, il faudrait évaluer toute incidence sur le comportement sexuel.

RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL DU CCI/CCNI CONCERNANT L'ÉVALUATION DU PROGRAMME

L'évaluation du programme de vaccination contre le VPH sera complexe, mais elle est essentielle parce que ce programme aura des incidences majeures sur la santé des femmes et sur les activités de dépistage, qu'on y investira des sommes importantes et qu'il faudra réviser les stratégies futures pour tenir compte de l'avancement des connaissances.

Parallèlement à l'optimisation du programme de vaccination contre le VPH, le CCI recommande l'élaboration d'un plan d'évaluation détaillé. Il faudra surveiller la couverture vaccinale, l'incidence et la prévalence des maladies associées au VPH et du cancer du col de l'utérus. Il importe également d'évaluer l'efficacité et la durée de la protection conférée par le vaccin de même que les répercussions psychosociales de la vaccination (notamment d'adhésion au triage chez les femmes vaccinées ou les connaissances, attitudes et pratiques du public et celles des professionnels de la santé).

L'élaboration de stratégies optimales de dépistage du cancer du col de l'utérus, y compris la définition du rôle des tests de détection du VPH, devrait faire partie intégrante de l'évaluation du programme de vaccination contre le VPH, car elle permettra de mesurer l'impact de la vaccination sur l'infection au VPH, le cancer du col de l'utérus et ses états précurseurs.

Il faudra disposer d'outils spécifiques pour évaluer le programme de vaccination. L'existence d'un registre sur la couverture vaccinale contre le VPH et d'un registre sur le cancer du col de l'utérus et l'accès à un système national de surveillance sentinelle du VPH constitueront des éléments importants de l'évaluation du programme de vaccination contre le VPH. Un couplage efficace de ces dernières bases de données sera nécessaire.

OBJECTIFS DES PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH ET RECOMMANDATIONS

En 2007, a été formulé l'objectif des programmes de vaccination contre le VPH qui consistait à réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col de l'utérus, à ses précurseurs et à d'autres cancers liés à cette maladie chez les femmes au Canada (79). On trouvera de plus amples renseignements sur cet objectif et sur les stratégies de vaccination connexes dans la déclaration 2007 du CCI (79). À cette époque, cet objectif ne tenait pas compte du fardeau de la maladie associé au VPH découlant de pathologies autres que le cancer, ni de la vaccination des sujets de sexe masculin. Or, le Groupe de travail sur le VPH du CCI reconnaît qu'il s'agit là d'aspects importants à considérer dans la mise en œuvre de programmes de vaccination et de politiques en la matière. Aussi, l'objectif des programmes de vaccination contre le VPH s'est vu élargi en vue

de réduire par la vaccination la morbidité et la mortalité évitables associées au VPH dans la population canadienne.

En vertu de ce nouvel objectif élargi, les provinces/territoires peuvent s'en tenir à la visée de l'objectif de 2007 consistant à réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col de l'utérus, à ses précurseurs et aux autres cancers liés au VPH chez les femmes. Pour ce qui est de l'élargissement de l'objectif en vue de réduire par la vaccination la morbidité et la mortalité évitables associées au VPH, cette option confère aux programmes la marge de manœuvre nécessaire pour tenir compte d'autres aspects de la morbidité associée au VPH. De même, l'objectif élargi confère la flexibilité nécessaire pour l'inclusion des sujets de sexe masculin et d'autres sous-groupes de la population dans les programmes. L'élargissement de l'objectif ne signifie pas que les programmes doivent être offerts aux sujets des deux sexes; par ailleurs, il convient d'examiner les résultats, éventuels ou attendus, pour la santé découlant de tout programme s'adressant aux sujets des deux sexes. Cet élargissement ne signifie pas non plus que les programmes doivent tenir compte de *toutes* les maladies liées au VPH; par ailleurs, il convient d'examiner divers problèmes de santé en tant que cibles prioritaires.

Dans le soutien qu'il accorde au nouvel objectif national des programmes de vaccination contre le VPH consistant à réduire par la vaccination la morbidité et la mortalité évitables associées au VPH dans la population canadienne, le CCI présente les recommandations suivantes relativement aux programmes actuels et futurs :

1. Taux nationaux de la couverture vaccinale anti-VPH chez les bénéficiaires des programmes de vaccination : Une acceptation élevée du vaccin dans les groupes de la population ciblés par le programme est un élément clé devant permettre au programme d'atteindre son objectif. Il est donc recommandé de prendre les mesures nécessaires pour améliorer et optimiser la couverture vaccinale contre le VPH.
2. Évaluation et établissement des indicateurs : Il est recommandé de prendre les mesures appropriées pour classer par ordre de priorité l'évaluation des programmes actuels et futurs. Afin d'évaluer de façon systématique les répercussions des programmes de vaccination contre le VPH dans la population, il est recommandé d'élaborer et d'adopter des indicateurs de programme.
3. Priorités de recherche nouvelles et non résolues : Il est recommandé d'examiner les nouvelles priorités de recherche de façon à ce qu'elles reflètent les conclusions récentes relativement au VPH ainsi que les changements effectués dans les programmes de vaccination anti-VPH, en plus d'aborder des priorités de recherche non résolues;
4. Nouveaux groupes de la population dans les programmes de vaccination : Il est recommandé d'examiner l'intégration possible de nouveaux groupes de la population dans les programmes de vaccination anti-VPH en misant sur une approche réfléchie et axée sur le risque pour aborder des enjeux tels que l'équité et les questions d'éthique, les calendriers de vaccination actuels et les répercussions des programmes de vaccination anti-VPH sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

RÉFÉRENCES

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 31 mars 2005;23(19):2470-6.
2. Brisson M, Drolet M. *Incremental cost-effectiveness of adding boys to girls-only human papillomavirus vaccination programs in Canada: a systematic review*. Non publié. 2012.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2007;33(ACS-2):1-32.
4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH). *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2012;38(ACS-1):1-62.
5. Santé Canada. *Dépistage du cancer du col utérin au Canada : rapport de surveillance 1998*, Ottawa, ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux, 2002.
6. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: A manual for managers*. Seattle: ACCP, 2004.
7. Miller AB. Failures of cervical cancer screening. *American journal of public health*. 1995 juin;85(6):761-2. PubMed PMID: 7762704. Pubmed Central PMCID: 1615489. Epub 1995/06/01. En angl.
8. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstetrics and gynecology*. 2009, jan.;113(1):18-25. PubMed PMID: 19104355. Pubmed Central PMCID: 2694845. Epub 2008/12/24. En angl.
9. Palefsky J. Anogenital squamous cell cancer and its precursors. Dans : Goedert JJ (dir.), *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000.
10. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006, 31 août;24 Suppl 3:S3/1-10. PubMed PMID: 16949995. Epub 2006/09/05. En angl.
11. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, *et al*. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *Journal of clinical microbiology*. 1995 août;33(8):2058-63. PubMed PMID: 7559948. Pubmed Central PMCID: 228335. Epub 1995/08/01. En angl.
12. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, *et al*. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008, 19 août;26 Suppl 10:K17-28. PubMed PMID: 18847554. Epub 2008/10/14. En angl.
13. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006, 31 août;24 Suppl 3:S3/35-41. PubMed PMID: 16950016. Epub 2006/09/05. En angl.
14. Abramson AL, Nouri M, Mullooly V, Fisch G, Steinberg BM. Latent Human Papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. *Journal of medical virology*. 2004, mars;72(3):473-7. PubMed PMID: 14748072. Epub 2004/01/30. En angl.

15. Syrjanen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005, mars;32 Suppl 1:S59-66. PubMed PMID: 15753013. Epub 2005/03/09. En angl.
16. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006, 30 mars;24 Suppl 1:S1-15. PubMed PMID: 16406226. Epub 2006/01/13. En angl.
17. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006, 31 août;24 Suppl 3:S3/11-25. PubMed PMID: 16949997. Epub 2006/09/05. En angl.
18. International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2007;90.
19. Moore RA, Ogilvie G, Fornika D, Moravan V, Brisson M, Amirabbasi-Beik M, *et al*. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5,000 British Columbia women--implications for vaccination. *Cancer causes & control : CCC*. 2009, oct.;20(8):1387-96. PubMed PMID: 19475481. Pubmed Central PMCID: 2746887. Epub 2009/05/29. En angl.
20. Krajden M, Karunakaran K, So S, Palefsky JM, Sharma R, Cook D, *et al*. Prevalence of human papillomavirus 16 and 18 neutralizing antibodies in prenatal women in British Columbia. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2009, déc.;16(12):1840-3. PubMed PMID: 19828766. Pubmed Central PMCID: 2786386. Epub 2009/10/16. En angl.
21. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, *et al*. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003, 18 fév.;168(4):421-5. PubMed PMID: 12591782. Pubmed Central PMCID: 143547. Epub 2003/02/20. En angl.
22. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, *et al*. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2003, juin;12(6):485-90. PubMed PMID: 12814991. Epub 2003/06/20. En angl.
23. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, *et al*. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000, 15 mars;92(6):464-74. PubMed PMID: 10716964. Epub 2000/03/16. En angl.
24. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Preventing chronic diseases: A vital investment. WHO Global Report. 2005;Geneva.
25. Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001, 17 avril;164(8):1151-2. PubMed PMID: 11338801. Pubmed Central PMCID: 80972. Epub 2001/05/08. En angl.
26. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Incidence and survival rate of women with cervical cancer in the Greater Amsterdam area. *British journal of cancer*. 2003, 1^{er} sept;89(5):834-9. PubMed PMID: 12942114. Pubmed Central PMCID: 2394479. Epub 2003/08/28. En angl.

27. Kjaer SK, Brinton LA. Adenocarcinomas of the uterine cervix: the epidemiology of an increasing problem. *Epidemiologic reviews*. 1993;15(2):486-98. PubMed PMID: 8174668. Epub 1993/01/01. En angl.
28. Wharton V. Neoplasms of the cervix. Dans : Holland JF, Frei E, Bast RC (directeurs). *Cancer medicine*. Toronto: Williams & Wilkins; 1995. p. 2227-61.
29. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *International journal of cancer = Journal international du cancer*. 2007, 15 févr.;120(4):885-91. PubMed PMID: 17131323. Epub 2006/11/30. En angl.
30. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *The Journal of infectious diseases*. 2004, 1^{er} juillet;190(1):37-45. PubMed PMID: 15195241. Epub 2004/06/15. En angl.
31. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, *et al*. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008, août;17(8):2036-43. PubMed PMID: 18708396. Pubmed Central PMCID: 3471778. Epub 2008/08/19. En angl.
32. Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, Cook D, Kraiden M. Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men. *Sexually transmitted infections*. 2009, juin;85(3):221-5. PubMed PMID: 19066196. Epub 2008/12/11. En angl.
33. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, *et al*. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men. *The Journal of infectious diseases*. 2004, 15 févr.;189(4):677-85. PubMed PMID: 14767822. Epub 2004/02/10. En angl.
34. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet infectious diseases*. 2006 Jan;6(1):21-31. PubMed PMID: 16377531. Epub 2005/12/27. En angl.
35. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2009, oct.;62(10):870-8. PubMed PMID: 19706632. Epub 2009/08/27. En angl.
36. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, Cardinez CJ, Reichman ME, Weir HK, *et al*. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer*. 2008, 15 nov.;113(10 Suppl):2841-54. PubMed PMID: 18980203. Epub 2008/11/05. En angl.
37. Louchini R, Goggin P, Duarte-Franco E, Steben M (directeurs). High risk of anal cancer in individuals treated for anal condylomas in a population-based transversal study, Quebec (Canada), 1990 to 1999. *Program and abstracts of the 18th International Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD)*; 2009, 28 juin-1^{er} juillet; Londres, Royaume-Uni.
38. Steben M, Louchini R, Duarte-Franco E (directeurs). High risk of anal cancer in individuals treated for anal condyloma in a population-based transversal study Quebec (Canada), 1990-1999. *Program and*

- abstracts of the 18th International Society for Sexually Transmitted Disease Research (ISSTD); 2007; Seattle, Washington.*
39. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *The Journal of infectious diseases*. 1998, févr.;177(2):361-7. PubMed PMID: 9466522. Epub 1998/02/18. En angl.
 40. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002, 1^e nov.;35(9):1127-34. PubMed PMID: 12384848. Epub 2002/10/18. En angl.
 41. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004, 15 juillet;101(2):270-80. PubMed PMID: 15241823. Epub 2004/07/09. En angl.
 42. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1999, juillet;29(1):35-43. PubMed PMID: 10433562. Epub 1999/08/05. En angl.
 43. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, *et al.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Annals of internal medicine*. 2008, 20 mai;148(10):728-36. PubMed PMID: 18490686. Epub 2008/05/21. En angl.
 44. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005, mars-avril;55(2):74-108. PubMed PMID: 15761078. Epub 2005/03/12. En angl.
 45. Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, Kumar A, Luthra UK. Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer*. 1993, 1^e sept.;72(5):1666-9. PubMed PMID: 8348498. Epub 1993/09/01. En angl.
 46. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, *et al.* Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996, 7 août;88(15):1060-7. PubMed PMID: 8683637. Epub 1996/08/07. En angl.
 47. Buckley JD, Harris RW, Doll R, Vessey MP, Williams PT. Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet*. 1981, 7 nov.;2(8254):1010-5. PubMed PMID: 6118477. Epub 1981/11/07. En angl.
 48. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, de Sanjose S, *et al.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *The New England journal of medicine*. 2002, 11 avril;346(15):1105-12. PubMed PMID: 11948269. Epub 2002/04/12. En angl.
 49. Thomas DB, Ray RM, Pardthaisong T, Chutivongse S, Koetsawang S, Silpisornkosol S, *et al.* Prostitution, condom use, and invasive squamous cell cervical cancer in Thailand. *American journal of epidemiology*. 1996, 15 avril;143(8):779-86. PubMed PMID: 8610687. Epub 1996/04/15. En angl.

50. Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *The New England journal of medicine*. 1997, 6 nov.;337(19):1386-8. PubMed PMID: 9358136. Epub 1997/11/14. En angl.
51. Zunzunegui MV, King MC, Coria CF, Charlet J. Male influences on cervical cancer risk. *American journal of epidemiology*. 1986, févr.;123(2):302-7. PubMed PMID: 3753819. Epub 1986/02/01. En angl.
52. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sexually transmitted diseases*. 2010 Jan;37(1):34-40. PubMed PMID: 19704391. Epub 2009/08/26. En angl.
53. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):31-7. PubMed PMID: 19907332. Epub 2009/11/13. En angl.
54. Organisation mondiale de la Santé. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. *Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2009 10 avril;84(15):118-31. PubMed PMID: 19360985. Epub 2009/04/14. eng
55. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis*. 1^{er} août 2011;204(3):372-6.
56. Bogaards JA, Kretzschmar M, Xiridou M, Meijer CJ, Berkhof J, Wallinga J. Sex-specific immunization for sexually transmitted infections such as human papillomavirus: insights from mathematical models. *PLoS Med*. 8 déc. 2011(12):e1001147.
57. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging infectious diseases*. 2007 Jan;13(1):28-41. PubMed PMID: 17370513. Pubmed Central PMCID: 2725801. Epub 2007/03/21. En angl.
58. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Puig A, Reynales-Shigematsu LM. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*. 2007, 21 déc.;26(1):128-39. PubMed PMID: 18055075. Epub 2007/12/07. En angl.
59. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, Kontula O, Pukkala E, Dillner J, *et al*. Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *British journal of cancer*. 2007, 12 févr.;96(3):514-8. PubMed PMID: 17245341. Pubmed Central PMCID: 2360033. Epub 2007/01/25. En angl.
60. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging infectious diseases*. 2004, nov.;10(11):1915-23. PubMed PMID: 15550200. Pubmed Central PMCID: 3328990. Epub 2004/11/20. En angl.
61. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British journal of cancer*. 2007, 5 nov.;97(9):1322-8. PubMed PMID: 17923869. Pubmed Central PMCID: 2360471. Epub 2007/10/10. En angl.

62. Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JR, Brisson M. Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sexually transmitted diseases*. 2009, juin;36(6):380-6. PubMed PMID: 19556932. Epub 2009/06/27. En angl.
63. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sexually transmitted infections*. 2009, avril;85(2):111-5. PubMed PMID: 18981170. Epub 2008/11/05. En angl.
64. Campisi P, Hawkes M, Simpson K, Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working G. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *The Laryngoscope*. 2010, juin;120(6):1233-45. PubMed PMID: 20513045. Epub 2010/06/01. En angl.
65. Richardson H, Franco E, Pintos J, Bergeron J, Arella M, Tellier P. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sexually transmitted diseases*. 2000, févr.;27(2):79-86. PubMed PMID: 10676974. Epub 2000/02/17. En angl.
66. Healey SM, Aronson KJ, Mao Y, Schlecht NF, Mery LS, Ferenczy A, *et al.* Oncogenic human papillomavirus infection and cervical lesions in aboriginal women of Nunavut, Canada. *Sexually transmitted diseases*. 2001, déc.;28(12):694-700. PubMed PMID: 11725224. Epub 2001/11/29. En angl.
67. Corriveau A. Cancer incidence and mortality in the NWT 1991 to 1996. *Epi-North*. 1997;9(5).
68. Demers AA, Shearer B, Severini A, Lotocki R, Kliewer EV, Stopera S, *et al.* Distribution of human papillomavirus types, cervical cancer screening history, and risk factors for infection in Manitoba. *Chronic Diseases and Injuries in Canada*. 2012;32(4).
69. Wurtak G (dir.). Enhancing HPV Prevention among Indigenous Populations: International Perspectives on Health. *A Symposium of the 26th International Papillomavirus Conference*; 2010; Montreal, Canada, International Centre for Infectious Disease.
70. Young TK, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban Canadian aboriginal and non-aboriginal women. *Sexually transmitted diseases*. 1997, mai;24(5):293-8. PubMed PMID: 9153740. Epub 1997/05/01. En angl.
71. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006, 31 août;24 Suppl 3:S3/52-61. PubMed PMID: 16950018. Epub 2006/09/05. En angl.
72. Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, *et al.* Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. *British journal of cancer*. 2002, 4 mars;86(5):705-11. PubMed PMID: 11875730. Pubmed Central PMCID: 2375316. Epub 2002/03/05. En angl.
73. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, *et al.* Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *The Journal of infectious diseases*. 2009, 1^{er} févr.;199(3):362-71. PubMed PMID: 19133808. Epub 2009/01/13. En angl.
74. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, *et al.* Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *International journal of cancer = Journal international du cancer*. 2009, 15

- mars;124(6):1251-7. PubMed PMID: 19089913. Pubmed Central PMCID: 3466048. Epub 2008/12/18. En angl.
75. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, *et al.* Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *The Journal of infectious diseases.* 2007, 15 oct.;196(8):1137-45. PubMed PMID: 17955431. Epub 2007/10/24. En angl.
76. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, *et al.* Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *The Journal of infectious diseases.* 2007, 15 oct.;196(8):1128-36. PubMed PMID: 17955430. Epub 2007/10/24. En angl.
77. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, *et al.* Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *The Journal of infectious diseases.* 2009 Jan 1;199(1):14-9. PubMed PMID: 19086814. Pubmed Central PMCID: 2821597. Epub 2008/12/18. En angl.
78. Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Dunne EF, *et al.* Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: prevalence and associated factors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009, avril;18(4):1077-83. PubMed PMID: 19318438. Epub 2009/03/26. En angl.
79. Comité canadien sur l'immunisation. *Recommandations relatives au programme de vaccination contre le virus du papillome.* 2007.
80. Société canadienne du cancer. *Traitement du cancer du col de l'utérus.* 2011 [cité mars 2012]; Voir : http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20cancer/Types%20of%20cancer/What%20is%20cervical%20cancer.aspx?sc_lang=fr-ca
81. National Cancer Institute. *Vulvar Cancer Treatment.* 2012 [cité avril 2012]; consulter le site : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/vulvar/Patient/page4>.
82. National Cancer Institute. *Vaginal Cancer Treatment.* 2012 [cité avril 2012]; consulter le site : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/vaginal/Patient/page4>.
83. National Cancer Institute. *Anal Cancer Treatment.* 2012 [cité fév. 2013]; consulter le site : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/anal/Patient/page4>.
84. National Cancer Institute. *Penile Cancer Treatment.* 2011 [cité mars 2012]; consulter le site : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/penile/Patient/page4>.
85. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005, févr.;14(2):467-75. PubMed PMID: 15734974. Epub 2005/03/01. En angl.
86. Marra C, Ogilvie G, Gastonguay L, Colley L, Taylor D, Marra F. Patients with genital warts have a decreased quality of life. *Sexually transmitted diseases.* 2009, avril;36(4):258-60. PubMed PMID: 19265737. Epub 2009/03/07. En angl.

87. Drolet M, Brisson M, Maunsell, Ferenczy A, Franco EL, Ratnam S, *et al.* (directeurs). Loss of quality of life associated with genital warts: A prospective 6-month study. *European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference*; 2010, 17-20 févr.; Monte Carlo, Monaco.
88. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Atelier sur les priorités de recherche relatives au vaccin canadien contre le papillome humain - Rapport final. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2006;32(S1).
89. BC Cancer Agency. *A Population Based HPV Immunization Program in British Columbia*: Background Paper. 2006.
90. Merck Frosst Canada Ltd. *GARDASIL - quadrivalent recombinant vaccine against the human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18)*. Québec: 2011.
91. GlaxoSmithKline. *CERVARIX - Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted)*. Mississauga, Ontario: 2012.
92. Harper DM. Why am I scared of HPV? *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004, sept.-oct.;54(5):245-7. PubMed PMID: 15371282. Epub 2004/09/17. En angl.
93. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, *et al.* A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine*. 2004, 13 août;22(23-24):3004-7. PubMed PMID: 15297048. Epub 2004/08/07. En angl.
94. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, *et al.* Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The lancet oncology*. 2005, mai;6(5):271-8. PubMed PMID: 15863374. Epub 2005/05/03. En angl.
95. Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine*. 2006, 30 mars;24 Suppl 1:S23-8. PubMed PMID: 16194583. Epub 2005/10/01. En angl.
96. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British journal of cancer*. 2011, 28 juin;105(1):28-37. PubMed PMID: 21629249. Pubmed Central PMCID: 3137403. Epub 2011/06/02. En angl.
97. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Vardas E, *et al.* Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2012, févr.;19(2):261-7. PubMed PMID: 22155768. Pubmed Central PMCID: 3272915. Epub 2011/12/14. En angl.
98. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006, nov.;118(5):2135-45. PubMed PMID: 17079588. Epub 2006/11/03. En angl.
99. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine*. 2007, 10 mai;356(19):1928-43. PubMed PMID: 17494926. Epub 2007/05/15. En angl.

100. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. 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, 15 avril;367(9518):1247-55. PubMed PMID: 16631880. Epub 2006/04/25. En angl.
101. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British journal of cancer*. 2006, 4 déc.;95(11):1459-66. PubMed PMID: 17117182. Pubmed Central PMCID: 2360730. Epub 2006/11/23. En angl.
102. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Human vaccines*. 2011, déc.;7(12):1343-58. PubMed PMID: 22048173. Pubmed Central PMCID: 3338932. Epub 2011/11/04. En angl.
103. Moscicki AB, Wheeler CM, Romanowski B, Hedrick J, Gall S, Ferris D (directeurs). Anamnestic Response Elicited by a Fourth dose of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Young Women. *European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference*; 2010, 17-20 févr.; Monte Carlo, Monaco.
104. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007, 21 juin;25(26):4931-9. PubMed PMID: 17499406. Epub 2007/05/15. En angl.
105. Shearer B. HPV Vaccination: *Understanding the Impact on HPV Disease*. National Collaborating Centre for Infectious Diseases Canadian Network on HPV Prevention, International Centre for Infectious Diseases, Winnipeg, Manitoba. 2011.
106. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*. 2007, 10 mai;356(19):1915-27. PubMed PMID: 17494925. Epub 2007/05/15. En angl.
107. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007, 19 mai;369(9574):1693-702. PubMed PMID: 17512854. Epub 2007/05/22. En angl.
108. Merck Frosst Canada Ltd. Product monograph: *Gardasil™, quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine suspension for injection*. Active immunizing agent. 2006.
109. Naud P. *Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 vaccine in women aged 15–25 years: follow-up to 9.4 years*. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; Berlin, Allemagne. Septembre 2011.
110. De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, Naud P, De Borba P, Zahaf T, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010, 31 août;28(38):6247-55. PubMed PMID: 20643092. Epub 2010/07/21. En angl. XXX
111. GlaxoSmithKline Vaccine HPVSG, Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18

- AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009, 12 déc.;374(9706):1975-85. PubMed PMID: 19962185. Epub 2009/12/08. En angl.
112. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al*. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009, 25 juillet;374(9686):301-14. PubMed PMID: 19586656. Epub 2009/07/10. En angl.
113. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, *et al*. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2012, oct.;12(10):781-9. PubMed PMID: 22920953. Epub 2012/08/28. En angl.
114. Mariani L, Venuti A. HPV vaccine: an overview of immune response, clinical protection, and new approaches for the future. *Journal of translational medicine*. 2010;8:105. PubMed PMID: 20979636. Pubmed Central PMCID: 2988719. Epub 2010/10/29. En angl.
115. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al*. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *The Journal of infectious diseases*. 2009, 1^e avril;199(7):926-35. PubMed PMID: 19236279. Epub 2009/02/25. En angl.
116. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, *et al*. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *The Journal of infectious diseases*. 2009, 1^e avril;199(7):936-44. PubMed PMID: 19236277. Epub 2009/02/25. En angl.
117. Capri S, Gasparini R, Panatto D, Demarteau N. Cost-consequences evaluation between bivalent and quadrivalent HPV vaccines in Italy: the potential impact of different cross-protection profiles. *Gynecologic oncology*. 2011, 1^e juin;121(3):514-21. PubMed PMID: 21334734. Epub 2011/02/22. En angl.
118. Jit M, Chapman R, Hughes O, Choi YH. Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *Bmj*. 2011;343:d5775. PubMed PMID: 21951758. Pubmed Central PMCID: 3181234. Epub 2011/09/29. En angl.
119. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, Moore C, *et al*. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *Journal of clinical pathology*. 2004 Jan;57(1):68-72. PubMed PMID: 14693839. Pubmed Central PMCID: 1770158. Epub 2003/12/25. En angl.
120. Herrero R. Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *The Journal of infectious diseases*. 2009, 1^e avril;199(7):919-22. PubMed PMID: 19236278. Epub 2009/02/25. En angl.
121. Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by an HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecologic oncology*. 2008, sept.;110(3 Suppl 1):S18-25. PubMed PMID: 18653221. Epub 2008/07/26. En angl.

122. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003, 7 juillet;89(1):101-5. PubMed PMID: 12838308. Pubmed Central PMCID: 2394204. Epub 2003/07/03. En angl.
123. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005, mai;14(5):1157-64. PubMed PMID: 15894666. Epub 2005/05/17. En angl.
124. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, *et al*. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005, 20 juillet;97(14):1072-9. PubMed PMID: 16030305. Epub 2005/07/21. En angl.
125. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010, 6 oct.;102(19):1478-88. PubMed PMID: 20841605. Pubmed Central PMCID: 2950170. Epub 2010/09/16. En angl.
126. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, *et al*. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The lancet oncology*. 2012 Jan;13(1):100-10. PubMed PMID: 22075170. Epub 2011/11/15. En angl.
127. Ault KA, Future IISG. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007, 2 juin;369(9576):1861-8. PubMed PMID: 17544766. Epub 2007/06/05. En angl.
128. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004, 20 juin;324(1):17-27. PubMed PMID: 15183049. Epub 2004/06/09. En angl.
129. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, *et al*. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006, 14 août;24(33-34):5937-49. PubMed PMID: 16828940. Epub 2006/07/11. En angl.
130. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human vaccines*. 2011, févr.;7(2):161-9. PubMed PMID: 21307652. Epub 2011/02/11. En angl.
131. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, *et al*. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine*. 2008, 9 déc.;26(52):6844-51. PubMed PMID: 18930097. Epub 2008/10/22. En angl.
132. Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, Edwards D, Munslow G, Soldan K, *et al*. Neutralization of non-vaccine human papillomavirus pseudoviruses from the A7 and A9 species groups by bivalent HPV vaccine sera. *Vaccine*. 2011, 3 nov.;29(47):8585-90. PubMed PMID: 21939712. Pubmed Central PMCID: 3359499. Epub 2011/09/24. En angl.

133. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, *et al.* HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine*. 2011, 3 mars;29(11):2011-4. PubMed PMID: 21241731. Pubmed Central PMCID: 3046309. Epub 2011/01/19. En angl.
134. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2008, 15 juillet;168(2):123-37. PubMed PMID: 18483125. Pubmed Central PMCID: 2878094. Epub 2008/05/17. En angl.
135. Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public health genomics*. 2009;12(5-6):343-51. PubMed PMID: 19684446. Epub 2009/08/18. En angl.
136. Kim JJ, Brisson M, Edmunds WJ, Goldie SJ. Modeling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*. 2008, 19 août;26 Suppl 10:K76-86. PubMed PMID: 18847560. Pubmed Central PMCID: 2769256. Epub 2008/10/14. En angl.
137. Seto K, Marra F, Raymakers A, Marra CA. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs*. 2012 26 mars;72(5):715-43. PubMed PMID: 22413761. Epub 2012/03/15. En angl.
138. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association médicale canadienne*. 2007, 28 août;177(5):464-8. PubMed PMID: 17709404. Pubmed Central PMCID: 1950193. Epub 2007/08/22. En angl.
139. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007, 20 juillet;25(29):5399-408. PubMed PMID: 17561316. Epub 2007/06/15. En angl.
140. Dee A, Howell F. A cost-utility analysis of adding a bivalent or quadrivalent HPV vaccine to the Irish cervical screening programme. *European journal of public health*. 2010, avril;20(2):213-9. PubMed PMID: 19864366. Epub 2009/10/30. En angl.
141. Olsen J, Jepsen MR. Human papillomavirus transmission and cost-effectiveness of introducing quadrivalent HPV vaccination in Denmark. *International journal of technology assessment in health care*. 2010, avril;26(2):183-91. PubMed PMID: 20392322. Epub 2010/04/16. En angl.
142. Van de Velde N, Boily MC, Drolet M, Franco EL, Mayrand MH, Kliewer EV, *et al.* Population-level impact of the bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccines: a model-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012, 21 nov.;104(22):1712-23. PubMed PMID: 23104323. Epub 2012/10/30. En angl.
143. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, *et al.* Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *The New England journal of medicine*. 2011, 3 févr.;364(5):401-11. PubMed PMID: 21288094. Pubmed Central PMCID: 3495065. Epub 2011/02/04. En angl.
144. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, *et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2011, 27 oct.;365(17):1576-85. PubMed PMID: 22029979. Epub 2011/10/28. En angl.

145. Food and Drug Administration. *GARDASIL Supplemental Biologics Licensing Application for Use in Boys and Men*. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Briefing Document. 2009.
146. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 15 oct. 2010;202(8):1246-53.
147. Handisurya A, Schellenbacher C, Reininger B, Koszik F, Vyhnanek P, Heitger A, et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine*. 5 juillet 2010;28(30):4837-41.
148. Gilca V, Sauvageau C, Dionne M (directeurs). Preliminary safety and immunogenicity data of two doses of Twinrix and Gardasil co-administered or administered separately according to an extended schedule. Poster presentation. *4th Vaccine and ISV Global Congress*; 2010 3-5 octobre, Vienne, Autriche.
149. Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, Simon MW, Combs SP, Blatter MM, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: results from a randomized open trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011, déc.;30(12):e225-34. PubMed PMID: 21817954. Epub 2011/08/06. En angl.
150. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, Nelson M, Sattler CA, Barr E, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008 Jan 30;26(5):686-96. PubMed PMID: 18164106. Epub 2008/01/01. En angl.
151. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, Garland SM. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*. 2009, 9 déc.;27(52):7270-81. PubMed PMID: 19799849. Epub 2009/10/06. En angl.
152. Ogilvie GS, Remple VP, Marra F, McNeil SA, Naus M, Pielak KL, et al. Parental intention to have daughters receive the human papillomavirus vaccine. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007, 4 déc.;177(12):1506-12. PubMed PMID: 18056599. Pubmed Central PMCID: 2096481. Epub 2007/12/07. En angl.
153. McNeil S, Gilca V, Dobson S. *Primary and secondary prevention of cervical cancer: optimizing immunization program implementation by understanding Canadian clinicians' knowledge, attitudes, and intention to recommend*. Poster presented at the Infectious Disease Society of America meeting. 2007.
154. Humiston SG, Rosenthal SL. Challenges to vaccinating adolescents: vaccine implementation issues. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005, juin;24(6 Suppl):S134-40. PubMed PMID: 15931141. Epub 2005/06/03. En angl.
155. Canadian Partnership Against Cancer. *The HPV Vaccine and Cervical Cancer*. Cancer Control Snapshot. 2011;7.
156. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada - Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les

- programmes de rappel. 2012 [cité jan. 2013]; consulter le site : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php>.
157. Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). Immunization coverage for Ontario's school-based programs: 2011-12 school year and exploring the impact of expanded eligibility programs on immunization coverage (2007-08 to 2010-11 school years). Toronto (Ontario), Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, 2013.
 158. Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *Bmj*. 2008;337:a769. PubMed PMID: 18640957. Pubmed Central PMCID: 2500202. Epub 2008/07/22. En angl.
 159. Brisson M, Van de Velde N, Laprise JF, Drolet M, Boily MC. Comparing the cost-effectiveness of the bivalent, quadrivalent and nonavalent HPV vaccines: a model-based analysis. 28th International Papillomavirus Conference; November 30 - December 6; San Juan, Puerto Rico, 2012. p. 259 (Epidemiology/Public Health).
 160. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee on Immunization. Recommendations for Human Papillomavirus Vaccination. Public Health Ontario, June 11, 2012. Available at http://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-I_Recommendations_for_HPV_vaccine_2012_Eng.pdf.
 161. Brisson M. Cost-effectiveness of HPV vaccination in Canada. National HPV Consensus Meeting. June 4, 2013.
 162. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, *et al*. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *The Journal of infectious diseases*. 2008, 15 sept.;198(6):827-35. PubMed PMID: 18657037. Epub 2008/07/29. En angl.
 163. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, *et al*. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *The Journal of infectious diseases*. 2002, 15 août;186(4):462-9. PubMed PMID: 12195372. Epub 2002/08/27. En angl.
 164. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, *et al*. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *The Journal of infectious diseases*. 2004, 15 déc.;190(12):2077-87. PubMed PMID: 15551205. Epub 2004/11/20. En angl.
 165. Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, Vayrynen M, Yliskoski M, Syrjanen S, *et al*. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sexually transmitted diseases*. 1990, jan.-mar.;17(1):15-9. PubMed PMID: 2154865. Epub 1990/01/01. En angl.
 166. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *International journal of cancer = Journal international du cancer*. 2009, 1^e avril;124(7):1626-36. PubMed PMID: 19115209. Epub 2008/12/31. En angl.
 167. Statistique Canada. *Banque de données CANSIM*. 2007 [cité mars 2012]; consulter le site : <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a01?lang=fra&p2=1>.

168. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *Bmj*. 2009;339:b3884. PubMed PMID: 19815582. Pubmed Central PMCID: 2759438. Epub 2009/10/10. En angl.
169. Lu B, Hagensee ME, Lee JH, Wu Y, Stockwell HG, Nielson CM, *et al*. Epidemiologic factors associated with seropositivity to human papillomavirus type 16 and 18 virus-like particles and risk of subsequent infection in men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010 fév.;19(2):511-6. PubMed PMID: 20086109. Epub 2010/01/21. En angl.
170. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*. 2011, 26 oct.;29(46):8443-50. PubMed PMID: 21816193. Epub 2011/08/06. En angl.
171. Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Malagon T, Boily MC, Brisson M. *Efficacité populationnelle et coût - efficacité des programmes de vaccination contre les VPH au Québec*. 2012.
172. Elbasha EH, Dasbach EJ. Impact of vaccinating boys and men against HPV in the United States. *Vaccine*. 2010, 4 oct.;28(42):6858-67. PubMed PMID: 20713101. Epub 2010/08/18. En angl.
173. Colucci R, Hryniuk W, Savage C. *HPV vaccination programs in Canada. Are we hitting the mark? Report card on cancer in Canada*. 2008.
174. Fairley CK, Hocking JS, Gurrin LC, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sexually transmitted infections*. 2009, déc.;85(7):499-502. PubMed PMID: 19837728. Epub 2009/10/20. En angl.
175. Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sexually transmitted infections*. 2011, déc.;87(7):544-7. PubMed PMID: 21970896. Epub 2011/10/06. En angl.
176. Centers for Disease Control and Prevention. *2010 NIS-Teen Vaccination Coverage Table Data*. 2010 [cité mars 2012]; consulter le site : http://www.cdc.gov/vaccines/stats-surv/nisteen/data/tables_2010.htm.
177. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2010, déc.;10(12):845-52. PubMed PMID: 21051295. Epub 2010/11/06. En angl.
178. Brisson M, Van de Velde N, Drolet M, Laprise JF, Malagen T, Boily MC. *Population level effectiveness and cost-effectiveness of HPV vaccination strategies: A comparative model-based analysis*. unpublished. 2012.
179. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clinical and experimental immunology*. 2007, mai;148(2):199-207. PubMed PMID: 17437418. Pubmed Central PMCID: 1868871. Epub 2007/04/18. En angl.
180. Soldan K, Dillner J. Comparable strategies needed to evaluate human papillomavirus vaccine efficiency across Europe. *Euro surveillance : Bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2006;11(11):E061123 3. PubMed PMID: 17213557. Epub 2007/01/11. En angl.

181. Ogilvie G, Anderson M, Marra F, McNeil S, Pielak K, Dawar M, *et al.* A population-based evaluation of a publicly funded, school-based HPV vaccine program in British Columbia, Canada: parental factors associated with HPV vaccine receipt. *PLoS medicine*. 2010, avril;7(5):e1000270. PubMed PMID: 20454567. Pubmed Central PMCID: 2864299. Epub 2010/05/11. En angl.
182. Wilson SE, Karas E, Crowcroft NS, Bontovics E, Deeks SL. Ontario's school-based HPV immunization program: school board assent and parental consent. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de santé publique*. 2012 jan.-févr.;103(1):34-9. PubMed PMID: 22338326. Epub 2012/02/18. En angl.
183. Kliewer EV, Demers AA, Brisson M, Severini A, Lotocki R, Elias B, *et al.* The Manitoba human papillomavirus vaccine surveillance and evaluation system. Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information = *Rapports sur la santé / Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la santé*. 2010, juin;21(2):37-42. PubMed PMID: 20632523. Epub 2010/07/17. En angl.
184. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, Barnabas R, Dillner J, Paavonen J, *et al.* Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine*. 2006, 31 août;24 Suppl 3:S3/233-41. PubMed PMID: 16950012. Epub 2006/09/05. En angl.
185. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. 2004, 16 déc.;23(5):569-78. PubMed PMID: 15630792. Epub 2005/01/06. En angl.
186. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer*. 10 juillet 2003;105(5):687-91
187. Constantine NA, Jerman P. Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2007, fév.;40(2):108-15. PubMed PMID: 17259050. Epub 2007/01/30. En angl.
188. Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *Journal of lower genital tract disease*. 2004, juillet;8(3):188-94. PubMed PMID: 15874862. Epub 2005/05/06. En angl.
189. Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Social science & medicine*. 2004, avril;58(7):1405-13. PubMed PMID: 14759685. Epub 2004/02/05. En angl.
190. Zimet GD. Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2005, déc.;37(6 Suppl):S17-23. PubMed PMID: 16310137. Epub 2005/11/29. En angl.
191. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, *et al.* Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 1^{er} mai 2013;309(17):1793-802.
192. Eggertson L. Three provinces to study 2-dose HPV vaccine. *CMAJ*. 28 août 2007;177(5):444-5.

193. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiologic reviews*. 2006;28:88-100. PubMed PMID: 16740585. Epub 2006/06/03. En angl.