

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

COMITÉ CANADIEN D'IMMUNISATION

Décembre 2007

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le Ministre de la Santé, 2008

N° au catalogue HP40-29/2008F-PDF
ISBN 978-0-662-08711-3

Remerciements

Membres du Comité canadien d'immunisation (CCI)

Membres : T. Tam (coprésidente fédérale), M. Landry (coprésidente p/t), G. Dumaresq (SPNI), F. Stratton (C. O'Keefe) (T.-N.), M. Zelman (I-P-E), E. Holmes (N.-É.), L. Cochrane (N.-B.), B. H. Kawa (Ont.), T. Hilderman (Man.), R. Findlater (Sask.), C. Palacios (NU), K. Grimsrud (Alb.), B. Larke (Yuk.), K. Pielak (C.-B.), W. White (M. Young) (T. N-O).

Représentants de liaison : J. Langley (CCNI), M. FarhangMehr (DIIR), R. Strikas (NVPO-HHS É.-U.).

Représentants ex-officio : P. Ganz (H. Rode) (PBTG), J. McGihon (G. Badger) Communications de l'ASPC.

Soutien au comité : M. Lalonde (DIIR), S. Laforest (DIIR)

Membres du Comité canadien d'immunisation – Comité consultatif national de l'immunisation (CCI – CCNI) Groupe de travail des experts pour le vaccin VPH

Membres : M. Landry (coprésidente), S. Deeks (coprésidente); représentants du CCNI : S. Dobson, B. Duval, A. Haranhan, S. McNeil, B. Warshawsky; représentants du CCI : G. Dumaresq, F. Marra, K. Rottensten, R. Strang, S. Virani

Représentants de liaison : M.A. Bertrand [Réseau de prévention du cancer du col utérin (RPCCU)], D. Mooney [Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)], K.J. Murphy (SOGC), S. Rechner [Collège des médecins de famille du Canada (CMFC)]

Représentants ex-officio : M. FarhangMehr [Division de l'immunisation et des infections respiratoires (DIIR)], R. Kropp [Division des infections acquises dans la collectivité (DIAC)], J. Onysko [Division de la prévention des maladies chroniques (DPMC)], Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ; H. Rode [Produits biologiques et thérapies génétiques (PBTG)], A. Severini [Centre scientifique canadien de santé humaine et animale (CSCSHA)], L. Yazdani [Santé des Premières nations et des Inuits (SPNI)], Santé Canada (SC).

Préparé par : Eve Dubé, Vladimir Gilca et Bernard Duval avec la collaboration scientifique de Monique Landry, Theresa Tam, Fawziah Marra, Babak Pourbohloul, Gina Ogilvie, Mahnaz FarhangMehr et Lisa Belzak.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	1
1. CONTEXTE	3
2. FARDEAU DE LA MALADIE	4
3. CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS CONTRE LE VPH	5
4. STRATÉGIES D'IMMUNISATION	7
5. RENTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH	8
5.1 <i>ÉTUDES DE MODÉLISATION INTERNATIONALES</i>	9
5.2 <i>ÉTUDES DE MODÉLISATION CANADIENNES</i>	10
6. ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE VPH	12
6.1 <i>ÉTUDES INTERNATIONALES</i>	12
6.2 <i>ÉTUDES CANADIENNES</i>	12
7. FAISABILITÉ DE LA VACCINATION ÉVENTUELLE CONTRE LE VPH	13
8. CAPACITÉ D'ÉVALUER LES PROGRAMMES D'IMMUNISATION	14
8.1 <i>ACCESSIBILITÉ DES SYSTÈMES DE MESURE DE LA COUVERTURE VACCINALE ET DE L'UTILISATION DES VACCINS ET DE LA QUALITÉ DES SERVICES DE VACCINATION</i>	14
8.2 <i>EXISTENCE DE SYSTÈMES POUR MESURER L'IMPACT DES INFECTIONS ASSOCIÉES AU VPH</i>	14
8.3 <i>EXISTENCE DE SYSTÈMES POUR COUPLER LES BASES DE DONNÉES SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES, LES REGISTRES D'IMMUNISATION ET LES REGISTRES DE POPULATION</i>	15
9. QUESTIONS DE RECHERCHE	16
9.1 <i>RECHERCHE FONDAMENTALE</i>	16
9.2 <i>RECHERCHE INTERVENTIONNELLE</i>	16
9.3 <i>RECHERCHE SUR LA MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME</i>	18
10. ÉQUITÉ, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET AUTRES CONSIDÉRATIONS	18
10.1 <i>ÉQUITÉ</i>	18
10.2 <i>CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES</i>	18
10.3 <i>AUTRES CONSIDÉRATIONS</i>	19
11. RECOMMANDATIONS DU CCI	20

11.1	OBJECTIFS.....	20
11.2	RECOMMANDATIONS DU CCI/GROUPE DE TRAVAIL DU CCNI POUR LA RÉDUCTION DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE.....	20
11.3	RECOMMANDATIONS DU CCI/GROUPE DE TRAVAIL DU CCNI CONCERNANT LES STRATÉGIES ET PROGRAMMES DE VACCINATION CONTRE LE VPH.....	21
11.3.1	Vaccination systématique.....	21
11.3.2	Immunisation de rattrapage.....	22
11.3.3	Calendriers d'immunisation	24
11.3.4	Impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col utérin	24
11.4	RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL DU CCI/CCNI CONCERNANT L'ÉVALUATION DU PROGRAMME.....	25
ANNEXE 1	26
ANNEXE 2	28
ANNEXE 3	30
ANNEXE 4	36
ANNEXE 5	38
ANNEXE 6	39
BIBLIOGRAPHIE	40

Sommaire

Les « Recommandations relatives au programme de vaccination contre le virus du papillome humain » constituent la première déclaration du Comité canadien d'immunisation concernant les programmes d'immunisation. Cette déclaration fournit les éléments d'analyse nécessaires pour la mise en œuvre de programmes de vaccination systématique contre le VPH. L'objectif de la déclaration est de fournir aux responsables des programmes fédéraux-provinciaux-territoriaux (FPT) d'immunisation des recommandations ainsi que des renseignements fondés sur des preuves pour faciliter la planification des programmes sur leur territoire respectif. Les provinces et territoires sont responsables de l'administration des programmes d'immunisation et devront considérer la catégorie de circonstances lors de la mise en application des programmes de vaccination contre le VPH.

Le travail du Comité canadien d'immunisation (CCI) fédéral, provincial et territorial marque un progrès important dans la façon de fonctionner à l'échelle pancanadienne pour la planification des programmes d'immunisation. On n'a pas réussi dans le passé à établir un consensus national sur les objectifs généraux et particuliers ni sur les programmes de vaccination systématique au début de la mise en œuvre des programmes d'immunisation.

Les recommandations du CCI concernant les programmes de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) reposent sur une analyse de l'épidémiologie du VPH, les caractéristiques du vaccin, les modèles de la maladie au Canada et des analyses économiques, et tiennent compte de la faisabilité et de l'acceptabilité des programmes de vaccination contre le VPH. Le premier vaccin quadrivalent contre le VPH a été homologué au Canada en juillet 2006. Ces recommandations seront révisées et mises à jour au besoin, pour tenir compte des nouvelles connaissances et des nouveaux vaccins.

L'objectif national des programmes de vaccination contre le VPH est de réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col utérin, à ses états précurseurs et à d'autres cancers liés au VPH chez les Canadiennes en combinant des programmes de prévention primaire (immunisation) et de prévention secondaire (dépistage).

Voici les recommandations en ce qui concerne la réduction de l'incidence de la maladie :

1. Réduire de 60 % l'incidence des néoplasie intraépithéliale cervicale (CIN) 2/3 causées par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 20 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH**.
2. Réduire de 60 % l'incidence des cancers du col utérin (et d'autres cancers liés au VPH) causés par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 30 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH.
3. Réduire de 60 % la mortalité associée au cancer du col utérin causé par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 35 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH.

Le CCI recommande la vaccination contre le VPH d'une cohorte de filles en milieu scolaire dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada. Il recommande notamment ce qui suit :

- a) Administrer à 80 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux ans suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 90 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq ans suivant l'introduction du programme.

Les analyses économiques et de modélisation de la maladie canadiennes indiquent que la vaccination d'une cohorte d'élèves de la 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année est une stratégie rentable. Afin d'obtenir une couverture vaccinale optimale, les provinces ou territoires devraient tenir compte des caractéristiques de leur population,

telles que l'âge lors des premières relations sexuelles et de la capacité d'atteindre les filles de différents âges, lorsqu'ils prennent des décisions relatives à leurs programmes d'immunisation systématique.

Selon le CCI, les provinces et les territoires qui songent à offrir et qui peuvent offrir des programmes de rattrapage pourraient inclure d'autres cohortes de filles. Il faudrait s'efforcer particulièrement d'obtenir une forte couverture vaccinale pour les programmes d'immunisation systématique dans les populations à haut risque et difficiles à atteindre. On pourrait étendre les stratégies de rattrapage à ces populations.

Les données épidémiologiques dont on dispose actuellement sur l'incidence générale et l'impact des condylomes (verruës) anogénitaux sont inadéquates. De même, il n'existe pas de données sur l'efficacité des vaccins contre le VPH dans la population masculine et la vente de ce vaccin n'est pas autorisée chez les hommes; pour le moment, le programme de vaccination contre le VPH est donc recommandé pour les filles et les femmes afin de prévenir uniquement le cancer du col utérin.

Des programmes de vaccination systématique contre le VPH visant à prévenir le cancer du col utérin ont été mis en œuvre dans un certain nombre de pays industrialisés, dont les États-Unis, l'Australie et les pays d'Europe de l'Ouest. En général, ces programmes ciblent principalement les filles avant l'adolescence et avant le début de l'activité sexuelle, soit entre l'âge de 9 et 17 ans. Des vaccins contre le VPH sont actuellement homologués dans plus de 60 pays.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) de même que le CCI ont jugé qu'il y avait suffisamment de données probantes pour appuyer la mise en œuvre de programmes de vaccination systématique contre le VPH dans le cadre des programmes de prévention du cancer du col de l'utérus au Canada, tout en reconnaissant qu'il existe d'importantes questions de recherche qu'il faudra combler par la suite. Les deux comités soulignent que la vaccination contre le VPH n'élimine pas la nécessité de mettre pleinement en œuvre des programmes organisés de dépistage du cancer du col utérin et de promouvoir des pratiques sexuelles à risques réduits.

1. Contexte

Le Comité canadien d'immunisation (CCI) est l'organisme fédéral-provincial-territorial (FPT) qui joue un rôle de premier plan dans le domaine de l'immunisation en formulant des conseils et des recommandations relativement à la mise en œuvre de la Stratégie nationale d'immunisation (SNI) et aux questions qui influent sur l'immunisation. Le CCI fait partie du Réseau de santé publique (RSC) pancanadien, qui fait rapport au conseil du Réseau de santé publique par l'entremise du Groupe d'experts sur le contrôle des maladies transmissibles (GE CMT).

Les programmes fédéraux, provinciaux et territoriaux (FPT) d'immunisation doivent évaluer les principaux vaccins qui font leur apparition sur le marché canadien et déterminer s'il est faisable de les intégrer dans le système subventionné par l'État. Le mandat du CCI consiste entre autres à collaborer à l'échelle nationale à la planification des programmes d'immunisation, qui est l'un des dix volets de la SNI. Le processus national de planification des programmes d'immunisation vise à réduire le dédoublement des efforts et à favoriser l'harmonisation des calendriers d'immunisation dans tout le pays. En décembre 2005, le Réseau de santé publique a décidé que la planification du programme de vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) constituait une priorité. Il a accepté de procéder à une évaluation générale d'un programme potentiel de vaccination contre le VPH, en utilisant le cadre d'analyse pour les programmes d'immunisation au Canada élaboré par Erickson, De Wals et Farand⁽¹⁾. Les membres se sont entendus sur la nécessité d'une collaboration et d'une uniformisation à l'échelle FPT pour l'évaluation des nouveaux programmes d'immunisation et ceux à venir, et la réalisation d'analyses de rentabilité qui pourraient être présentées dans les provinces et territoires.

Avant de pouvoir être vendus au Canada, les vaccins doivent avoir fait l'objet d'une évaluation scientifique rigoureuse et d'une analyse de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité. Le 10 juillet 2006, le premier vaccin contre le VPH a été homologué par l'organisme de réglementation fédéral, Santé Canada, à l'intention des femmes de 9 à 26 ans. En février 2007, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a publié ses recommandations sur le vaccin contre le VPH, qui tiennent compte du fardeau de la maladie et des caractéristiques du vaccin. Les recommandations du CCNI sont prises en considération par les autorités FPT lorsque celles-ci élaborent et mettent en œuvre leurs programmes d'immunisation.

En mai 2006, un groupe mixte d'experts multidisciplinaire du CCI et du CCNI sur les vaccins contre le VPH a été chargé de formuler des recommandations générales pour les programmes de vaccination contre le VPH, basées sur le cadre d'analyse⁽¹⁾. Ce groupe était composé de membres du CCI et du CCNI de même que d'experts en maladies infectieuses. Le Réseau de prévention du cancer du col utérin, le Collège des médecins de famille du Canada, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, la Société des gynécologues oncologues du Canada, la Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, de Santé Canada, et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, de Santé Canada, étaient également représentés. La présence d'un éventail de représentants des domaines de la santé publique, de la vaccinologie, de la santé sexuelle, de la gynécologie, du cancer, de la santé des Autochtones, des soins infirmiers et de la santé familiale a permis d'aborder les questions de divers points de vue et de respecter le mandat du groupe de travail. L'analyse et les recommandations du groupe de travail sur les vaccins contre le VPH ont été soumises à l'attention du CCI pour l'élaboration de recommandations relatives au programme et aux options en matière de vaccination contre le VPH.

Le présent rapport résume les éléments du cadre d'analyse des programmes de vaccination contre le VPH et présente les recommandations concernant l'implantation d'un programme de vaccination contre le VPH subventionné par l'État dans tout le pays, dans le but d'harmoniser l'introduction du vaccin dans la population canadienne. Un tableau préparatoire résumant les responsabilités du CCNI et du CCI à l'égard des divers éléments du cadre d'analyse est joint à l'annexe 4.

Suite aux recommandations du CCNI, le budget fédéral de 2007 a prévu le versement de 300 millions de dollars aux provinces et aux territoires par l'intermédiaire d'une fiducie administrée par des tiers pour financer le

lancement de programmes de vaccination contre le VPH. La Fiducie pour l'immunisation contre le VPH, dont les fonds sont répartis selon le nombre d'habitants, vise à faciliter l'achat par les provinces et les territoires de vaccins contre le VPH qui seront utilisés, au cours des trois prochaines années, dans le cadre d'un programme de vaccination contre le VPH subventionné par l'État et offert à leurs résidents, y compris les membres des Premières nations et les Inuits vivant dans une réserve ou hors réserve. La fiducie est un mécanisme souple qui permet aux provinces et aux territoires d'utiliser les fonds selon leurs besoins. Le Gouvernement du Canada collaborera avec les provinces et les territoires en vue de faciliter l'accès aux fonds de manière que toutes les régions du Canada aient également accès au vaccin. Les provinces et les territoires sont responsables de la mise en œuvre des programmes de vaccination et tiendront compte de leur situation particulière lorsqu'ils décideront de la mise en œuvre des programmes de vaccination contre le VPH.

2. Fardeau de la maladie

Quelque 40 génotypes du virus du papillome humain (VPH) causent des lésions anogénitales chez les humains, dont 15 environ sont reconnus comme étant cancérogènes. Le cancer du col de l'utérus est le premier type de cancer à avoir été associé au VPH; le virus est présent dans 99,7 % des cas de cancer du col utérin. Le VPH est également associé à un certain nombre d'autres sièges de cancer, notamment aux cancers de l'anus, de la vulve, du vagin, du pénis et de l'oropharynx. Les types 16 et 18 sont à l'origine d'environ 70 % des cancers du col utérin en Amérique du Nord et la situation épidémiologique est similaire dans bien des régions du monde.

Le risque de contracter une infection à VPH apparaît très tôt après les premières relations sexuelles^[2]. Environ 20 % des Canadiens de 15 ans ont déjà eu des rapports sexuels. En Amérique du Nord, l'incidence cumulative à vie de l'infection à VPH est estimée à plus de 70 % pour tous les types confondus, l'infection à VPH étant ainsi l'infection transmise sexuellement la plus répandue. C'est chez les 20 à 24 ans que la prévalence est la plus forte^(2, 3). Dans une étude pluriannuelle chez les femmes autochtones au Nunavik (nord du Québec) des infections dues à tous les types de VPH et aux types de VPH à haut risque (HR) ont été détectées chez 29,1 % et 20,2 % des femmes, respectivement. Le type de VPH le plus fréquent était le VPH-16. Le VPH-16 et le VPH-18 étaient responsables de 23,8 % de toutes les infections à VPH⁽⁴⁾. La prévalence du VPH chez ces populations était similaire à celle observée chez les étudiantes fréquentant l'université à Montréal^(5, 6) et chez les clientes des cliniques de santé de Winnipeg et du Nunavut^(7, 8).

La plupart des infections à 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. S'ils ne sont pas traités, la plupart des cancers infiltrants finissent par être mortels. Les taux de survie varient selon le traitement et le stade au moment du diagnostic.

Le taux d'incidence, standardisé selon l'âge, du cancer du col utérin au Canada est estimé à 7,3 cas pour 100 000 pour l'année 2007, soit une baisse marquée comparativement au taux de 1978 (14,7 pour 100 000). Le rythme de déclin au cours des 10 dernières années a cependant été plus faible, l'incidence s'élevant à 8,7 en 1997. Comme on estime que 1 350 nouveaux cas seront diagnostiqués en 2007 au Canada, le cancer du col utérin se classe au 13^e rang des cancers les plus répandus chez les Canadiennes de tout âge. Il occupe par contre le troisième rang chez les Canadiennes de 20 à 44 ans. Chaque année, 390 décès liés au cancer du col utérin sont recensés au Canada⁽⁹⁾.

La prévention du cancer du col utérin 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 utérin fait partie des méthodes de prévention secondaire. Environ 5 500 000 examens de dépistage du cancer du col utérin (tests de Pap) sont effectués chaque année. Malgré tout, ce ne sont pas toutes les femmes qui subissent un dépistage adéquat. Comme le montrent les résultats d'une méta-analyse, 54 % des patientes atteintes d'un cancer du col utérin présentaient des antécédents inadéquats de dépistage et 41,5 % n'avaient jamais fait l'objet

d'un dépistage. Environ 29,3 % des cas où l'on n'a pas réussi à prévenir un cancer du col utérin infiltrant sont attribuables à des résultats faussement négatifs au frottis de Pap et 11,9 % à un mauvais suivi des résultats anormaux⁽¹⁰⁾. La découverte d'une anomalie au dépistage a un profond retentissement sur le plan psychosocial, et la nécessité de répéter un examen ou un traitement est source d'anxiété et entraîne beaucoup d'inconvénients pour les femmes. Le dépistage réduit le risque de progression d'une lésion précancéreuse en cancer mais ne prévient pas la transmission de l'infection.

Comme le fardeau de la maladie ne se limite pas au cancer du col utérin, mais englobe aussi les lésions précancéreuses détectées lors du dépistage, l'adoption d'une stratégie de prévention primaire faisant appel à la vaccination comporte l'avantage de réduire probablement les coûts financiers et les répercussions psychologiques associés au suivi d'un test de Pap anormal et au traitement précoce des lésions précancéreuses. Si elle est mise en œuvre en milieu scolaire, la vaccination atteindra probablement certaines des populations qui peuvent afficher des taux plus faibles de participation aux programmes de dépistage du cancer du col utérin ou qui sont mal suivies.

Le VPH est aussi associé à des lésions non cancéreuses, telles que les condylomes anogénitaux. Cette infection est causée par les types 6 et 11 dans 90 % des cas. Bien qu'on ne dispose pas de données épidémiologiques précises sur son incidence au Canada, c'est une infection relativement répandue. La papillomatose respiratoire récurrente, qui est moins fréquente mais potentiellement grave, est aussi associée au VPH.

On trouvera des renseignements plus détaillés sur le fardeau des maladies associées au VPH dans la Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)⁽²⁾.

3. Caractéristiques des vaccins contre le VPH

Deux vaccins contre le VPH ont été testés dans le cadre d'études cliniques : Gardasil^{MC} de Merck Frosst et Cervarix^{MC} de GlaxoSmithKline. Le vaccin quadrivalent Gardasil^{MC}, qui contient les types 6, 11, 16 et 18 du VPH, a été approuvé pour la vente au Canada en 2006 pour les femmes de 9 à 26 ans. Le vaccin bivalent Cervarix^{MC}, qui renferme les types 16 et 18 du VPH, a fait l'objet d'une demande d'homologation. Cervarix^{MC} utilise un nouvel adjuvant, l'AS04, qui contient le lipide monophosphoryle A, dérivé des parois cellulaires bactériennes, ainsi que de l'alun.

Gardasil^{MC} et Cervarix^{MC} sont des vaccins sous-unitaires qui renferment des particules viroïdes produites par recombinaison génétique. Les vaccins 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⁽¹¹⁻¹⁴⁾; 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⁽²⁾.

Dans des essais cliniques, les vaccins ont présenté un taux d'efficacité remarquable de 90 à 100 % contre le développement de lésions cervicales de haut grade associées aux VPH 16 et 18 pendant des périodes atteignant 5,5 années.

On dispose de données sur l'immunogénicité chez les femmes de 9 à 26 ans et chez les hommes de 9 à 15 ans qui ont reçu Gardasil^{MC} ainsi que chez les femmes de 10 à 45 ans auxquelles on a administré Cervarix^{MC(15-18)}. Un mois après l'administration de la troisième dose, presque tous les participants (≥ 99 %) ont développé des anticorps contre les types de VPH contenus dans les vaccins. Les titres d'anticorps après la vaccination étaient 10 à 100 fois plus élevés que les titres produits par l'infection naturelle. Des études comparatives ont révélé que la moyenne des titres moyens géométriques (TMG) des anticorps anti-VPH chez les préadolescents et les adolescents de 9 à 14 ans était deux fois plus élevée que chez les femmes de 15 à 25 ans⁽¹⁶⁾. Un mois après la deuxième dose de Gardasil^{MC}, les TMG 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⁽¹⁶⁾. Le vaccin fut bien toléré chez les deux groupes d'âge.

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⁽¹⁶⁾. Des TMG robustes d'anticorps anti-VPH ont été observés un mois après la deuxième dose.

Aucune donnée sur l'efficacité n'est disponible pour le groupe des 9 à 13 ans, vu que la plupart d'entre eux ne sont pas sexuellement actifs, que des examens pelviens ne sont pas effectués dans ce groupe d'âge et que le CIN ne se développe pas chez les jeunes de cet âge. 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.

Une étude récente à double insu contrôlée par placebo a examiné l'importance de la mémoire immunologique en réponse à la série primaire d'un vaccin quadrivalent contre le VPH. Les titres sériques d'anticorps anti-VPH ont diminué après la vaccination, mais ont atteint un plateau après le 24^e mois et sont demeurés stables jusqu'au 60^e mois. L'administration d'une dose de provocation du vaccin a induit une réponse anamnestic classique, les titres d'anticorps anti-VPH après 1 semaine atteignant les titres observés 1 mois après la fin de la série primaire de 3 doses. Un mois après la provocation, les titres d'anticorps étaient supérieurs à ceux relevés 1 mois après la 3^e dose. Les auteurs ont conclu que le vaccin contre le VPH provoque une réponse immunitaire très efficace et stable pendant au moins 5 ans⁽¹⁹⁾.

Les principaux critères utilisés dans des essais cliniques pour établir l'efficacité des vaccins étaient les suivants :

- réduction du nombre d'anomalies modérées et graves (CIN 2/3) et d'adénocarcinomes *in situ*;
- réduction de l'incidence d'infections persistantes par les types de virus inclus dans le vaccin⁽²⁰⁾.

La présence d'un cancer du col utérin n'a pas été utilisée comme critère primaire pour mesurer l'efficacité des vaccins contre le VPH dans les essais cliniques à cause du temps qu'il faut à la maladie pour se développer et du fait qu'une bonne prise en charge clinique requiert le traitement immédiat des lésions précancéreuses⁽²¹⁾.

En plus de prévenir les lésions causées par les VPH 16 et 18, Cervarix^{MC} a affiché un taux d'efficacité de 35 à 60 % contre les infections causées par les types 31 et 45, qui sont responsables de 8 à 10 % des cancers du col utérin^(15, 22). Des données sur la protection croisée conférée par Gardasil^{MC} commencent à circuler. Ce dernier offre un taux de protection de 99 % contre les condylomes anogénitaux chez les femmes.

Rien ne montre que les femmes qui ont déjà été infectées par l'un des types contenus dans un vaccin seront protégées contre ce même type si elles se font vacciner. C'est la raison pour laquelle il est préférable de vacciner les jeunes filles avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives. On ne dispose pour le moment d'aucune donnée sur l'efficacité des vaccins chez les hommes ni sur l'interchangeabilité des deux vaccins contre le VPH.

Les fabricants recommandent actuellement un calendrier à 3 doses, administrées aux mois 0, 2 et 6 dans le cas de Gardasil^{MC} ou aux mois 0, 1 et 6 dans le cas de Cervarix^{MC}. Un essai clinique a été entrepris en 2007 en vue de déterminer l'immunogénicité d'un calendrier comportant 2 doses de Gardasil^{MC} administrées à 6 mois d'intervalle chez les filles de 9 à 13 ans comparativement à 3 doses chez les jeunes femmes de 16 à 26 ans. L'étude, qui a porté sur 825 sujets de sexe féminin, est financée par les ministères de la Santé de la Colombie-Britannique, du Québec et de la Nouvelle-Écosse⁽²³⁾. Un essai clinique débutera également en 2007 et vise à déterminer l'immunogénicité d'un calendrier comportant 2 doses de Cervarix^{MC}.

Les vaccins contre le VPH sont sûrs et bien tolérés. Les essais cliniques n'ont relevé aucune augmentation du nombre d'événements indésirables graves chez les filles/femmes qui ont reçu le vaccin contre le VPH comparativement à celles qui ont reçu un placebo, et les types d'événements indésirables graves signalés étaient similaires dans le groupe vacciné et dans le groupe placebo. Rien n'indiquait que la vaccination causait des

réactions allergiques ou d'autres maladies à médiation immunitaire⁽²⁾. En date du 30 juin 2007, 13 cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) après l'administration de Gardasil^{MC} ont été signalés aux États-Unis, sur un total de plus de 7 millions de doses distribuées. Après un examen des cas par des experts, seulement deux cas sur 13 répondaient à la définition de cas de SGB. Ces deux cas sont survenus dans les 6 semaines suivant l'administration exclusive du vaccin Gardasil^{MC}. Comme le taux de SGB est de 1 à 2/100 000 personnes-années durant la deuxième décennie de vie, ce nombre de cas de SGB, soit 13, se situe dans les moyennes prévisibles⁽²⁾¹.

Des données additionnelles sur les vaccins contre le VPH sont présentées dans la Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)⁽²⁾.

4. Stratégies d'immunisation

Quatre possibilités de programmes de vaccination contre le VPH subventionnés par l'État ont été envisagées au départ dans la modélisation de la maladie et l'analyse économique. Pour chaque option, des estimations relatives à la couverture sont incluses.

Option 1 : Une cohorte de filles en 4^e à 7^e année (âgées de 9 à 14 ans)

- a) Administrer à 80 % des filles d'âge scolaire, soit en 4^e, 5^e, 6^e ou 7^e année, les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux années suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 90 % des filles d'âge scolaire, soit en 4^e, 5^e, 6^e ou 7^e année, les doses requises de vaccin contre le VPH dans les cinq années suivant l'introduction du programme.

Option 2 : Deux cohortes de filles en 4^e à 12^e année (âgées de 9 à 18 ans).

- a) Administrer à 80 % deux cohortes de filles d'âge scolaire, soit de la 4^e à la 12^e année, les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux années suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 90 % deux cohortes de filles d'âge scolaire, soit de la 4^e à la 12^e année, les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq années suivant l'introduction du programme.

Option 3 : Programme en milieu scolaire, plusieurs cohortes de filles (au moins une cohorte du primaire, une du premier cycle du secondaire et une du deuxième cycle, pour un total de trois cohortes).

- a) Administrer à 80 % des filles d'âge scolaire dans les cohortes à vacciner (comprenant au moins une cohorte du primaire, une du premier cycle et une du deuxième cycle du secondaire) les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux années suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 90 % des filles d'âge scolaire dans les cohortes à vacciner (comprenant au moins une cohorte du primaire, une du premier cycle et une du deuxième cycle du secondaire) les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq années suivant l'introduction du programme.

Le tableau 1 illustre l'option 3, qui prévoit l'immunisation des filles de 4^e, 7^e et 12^e année. Il rend compte de la durée ou du nombre d'années pendant lesquelles l'immunisation de trois cohortes, puis de deux cohortes et enfin l'immunisation systématique d'une cohorte devront être effectuées.

Tableau 1 Durée/nombre d'années d'implantation du programme de vaccination contre le VPH

Année	4 ^e (5 ^e ou 6 ^e) année (Programme de vaccination contre le VPH)	7 ^e (8 ^e ou 9 ^e) année (Rattrapage)	12 ^e année (Rattrapage)
Une	√	√	√
Deux	√	√	√
Trois	√	√	√
Quatre	√	-	√
Cinq	√	-	√
Six	√	-	-

Option 4 : Toutes les femmes dans la tranche d'âge recommandée de 9 à 26 ans (l'option 1 est incluse dans cette option, il s'agit surtout d'un programme de rattrapage)

- a) Administrer à 80 %* des femmes âgées de 9 à 16 ans les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux années suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 60 % des femmes de 17 à 26 ans les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq années suivant l'introduction du programme.

* Hypothèses :

- Le rattrapage chez toutes les filles d'âge scolaire s'effectuera en deux ans.
- La vaccination opportuniste des autres cohortes de 15 à 26 ans se fera à l'extérieur des programmes scolaires lorsqu'elles consultent leur dispensateur de soins.

5. Rentabilité de la vaccination contre le VPH

Bien que des études cliniques suffisent pour homologuer des vaccins, elles ne fournissent pas d'information sur les conséquences épidémiologiques et économiques à long terme de la vaccination. Lorsqu'il n'existe pas d'études cliniques de suivi sur une longue période, les modèles mathématiques constituent une autre source d'information. Des modèles mathématiques ont été élaborés pour prévoir les avantages et les coûts à long terme de la vaccination et évaluer les autres stratégies de vaccination contre le VPH. Deux types de modèles mathématiques sont utilisés : les modèles de Markov (aussi appelés modèles de cohortes) ou les modèles dynamiques de transmission. Les modèles de Markov sont probabilistes et linéaires. La progression de la maladie due au VPH est simulée pour une seule cohorte pendant toute sa durée de vie, un peu comme on suit une cohorte dans la méthode de la table de survie. Les modèles dynamiques sont déterministes et non linéaires; les sujets entrent continuellement dans le modèle lorsqu'ils naissent et en sortent lorsqu'ils meurent. Un modèle dynamique ne suit pas simplement une seule cohorte mais plutôt le changement de la population avec le temps. Il rend compte de la façon dont l'administration du vaccin contre le VPH réduit la prévalence de l'infection dans la population avec le temps, évaluant l'impact de l'immunité collective⁽²⁵⁾. Toutefois, l'ajustement des paramètres dans les modèles dynamiques est souvent plus ardu que dans les modèles de Markov, en raison du grand nombre de calculs à faire.

Pour le moment, les coûts directs du programme d'immunisation incluent les frais suivants : le coût du vaccin (trois doses du vaccin quadrivalent contre les VPH 6/11/16/18 et la dose de rappel si la protection offerte par la primovaccination ne dure pas toute la vie; 134,95 \$/dose) et le coût de l'administration de chaque dose (environ 10 à 13 \$/dose si le vaccin est administré par une infirmière dans le cadre d'un programme scolaire). Un programme scolaire de vaccination entraînerait peu de coûts indirects alors que pour un programme administré par des médecins, il faudrait inclure le temps consacré par le patient ou un parent aux 3 consultations (ou 4 si

une dose de rappel est requise). Au Canada, le coût total du programme comprendrait les frais suivants : le vaccin, sa distribution, le maintien de la chaîne du froid, l'éducation, l'obtention du consentement éclairé et l'administration du vaccin par des infirmières hygiénistes dans le cadre d'un programme scolaire. Le BC Centre for Disease Control en Colombie-Britannique a estimé que le coût du programme oscillerait entre 9 et 10 millions de dollars par cohorte de filles d'âge scolaire en C.-B. (environ 30 000 filles/cohorte).

Les essais cliniques publiés jusqu'à maintenant ont mis en évidence une diminution de l'incidence des infections par les VPH 16 et 18, des CIN 1 et 2/3, des cancers du vagin et de la vulve ainsi que des verrues génitales après la vaccination contre le VPH⁽²⁶⁻²⁸⁾. Aucune de ces études n'a examiné l'impact de la vaccination sur les cancers de l'anus, du pénis, de la tête et du cou ni sur la papillome respiratoire récurrente. La plus longue période de suivi après la vaccination était de 5,5 années dans ces essais cliniques⁽¹⁸⁾. Comme l'intervalle entre l'infection à VPH et le cancer du col utérin est long dans la plupart des cas (des décennies habituellement), aucun de ces essais n'a signalé jusqu'à présent des carcinomes épidermoïdes infiltrants du col utérin, des adénocarcinomes ou des décès.

Étant donné qu'on ne dispose pas encore de données sur l'efficacité à long terme du vaccin contre le VPH, des modèles mathématiques sont utilisés pour prévoir l'impact d'un vaccin sur la prévalence du VPH, l'incidence des CIN et du cancer du col utérin. Chacune des études publiées jusqu'à maintenant comportait diverses hypothèses dans leurs modèles en ce qui concerne la couverture vaccinale, l'efficacité et la durée de la protection (Annexe 2).

5.1 *Études de modélisation internationales*

Les modèles dynamiques publiés, qui partent de l'hypothèse que la protection offerte par le vaccin durerait soit dix ans ou toute la vie, prédisent une réduction d'environ 95 % des infections à VPH, une réduction de 62 à 93 % des cas de cancer du col utérin (si on vaccine les filles seulement) et une réduction de 64 à 91 % des cas de cancer du col utérin si on vaccine les filles et les garçons⁽²⁹⁻³⁴⁾. Les études ayant recours à un modèle de Markov ont montré que l'usage du vaccin contre le VPH chez les filles de 12 ans réduirait l'incidence des infections à VPH d'environ 13 %, celle des CIN1 de 20 à 30 % et celle des CIN2/3 de 46 à 66 %. Kulasingam et Myers⁽³⁵⁾ de même que Sanders et Tairs⁽³⁶⁾ ont démontré qu'il y aurait une réduction de 15 et de 20 %, respectivement, dans le nombre de cas de cancer du col utérin lorsque la durée de protection est estimée à 10 ans, alors que d'autres études présument que la réduction serait de 50 à 75 % si le vaccin protège pendant toute la vie⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Des études publiées sur la rentabilité de la vaccination ont porté entre autres sur les coûts médicaux directs tels que le coût du vaccin, de même que sur les coûts liés à la prise en charge et au traitement de lésions précancéreuses et du cancer du col utérin (Annexe 2). Aucune de ces études n'a tenu compte des coûts associés à certains cancers autres que ceux du col utérin (vagin, vulve, anus et tête/cou). Les modèles dynamiques^(30,32,34) ont abouti à un rapport coût-efficacité différentiel plus faible pour le vaccin bivalent, qui variait entre environ 15 000 et 25 000 \$ dans le cas d'un programme destiné aux filles seulement. L'administration d'un vaccin quadrivalent aux filles seulement entraîne un coût différentiel par année de survie ajustée pour la qualité de vie (QALY*) qui varie entre environ 3 000 et 37 000 \$ selon le modèle utilisé, la durée de l'immunité et d'autres hypothèses^(34,40). Le coût d'un programme universel de vaccination des filles de 14 ans et moins s'élèverait à quelque 15 000 \$ à 31 000 \$ par QALY si le vaccin est efficace pendant toute la vie et s'il coûte environ 400 \$ par personne vaccinée. Ce seuil pourrait être considéré acceptable pour une intervention sanitaire. Le coût par QALY augmente progressivement après l'âge de 14 ans, de même que la proportion de filles infectées par l'un des types contenus dans le vaccin. Les études basées sur un modèle de Markov^(35,36,38,40) ont produit des résultats similaires à ceux des modèles dynamiques, aboutissant à un coût différentiel par année de vie gagnée qui variait

* Les QALY tiennent compte à la fois du nombre d'années et de la qualité de vie associés à des interventions sanitaires. Il s'agit du produit arithmétique de l'espérance de vie et d'une mesure de la qualité des années de vie qui restent. Les QALY fournissent une mesure commune pour évaluer l'ampleur des bienfaits obtenus grâce à diverses interventions sanitaires. Lorsqu'on les combine aux coûts des interventions, on obtient des rapports coûts-utilité; ces derniers indiquent les coûts additionnels requis pour produire une année de vie en parfaite santé (une QALY)⁽⁴¹⁾.

entre 32 000 \$ et 93 000 \$ lorsque le vaccin bivalent était administré aux filles de 12 ans comparativement aux programmes actuels de dépistage, alors que le coût par QALY dans ces études variait entre 23 000 \$ et 31 000 \$.

Le coût différentiel de l'introduction du vaccin contre le VPH pour les filles et les garçons était estimé entre 170 000 \$⁽³⁴⁾ et 440 000 \$⁽³⁰⁾ environ par QALY.

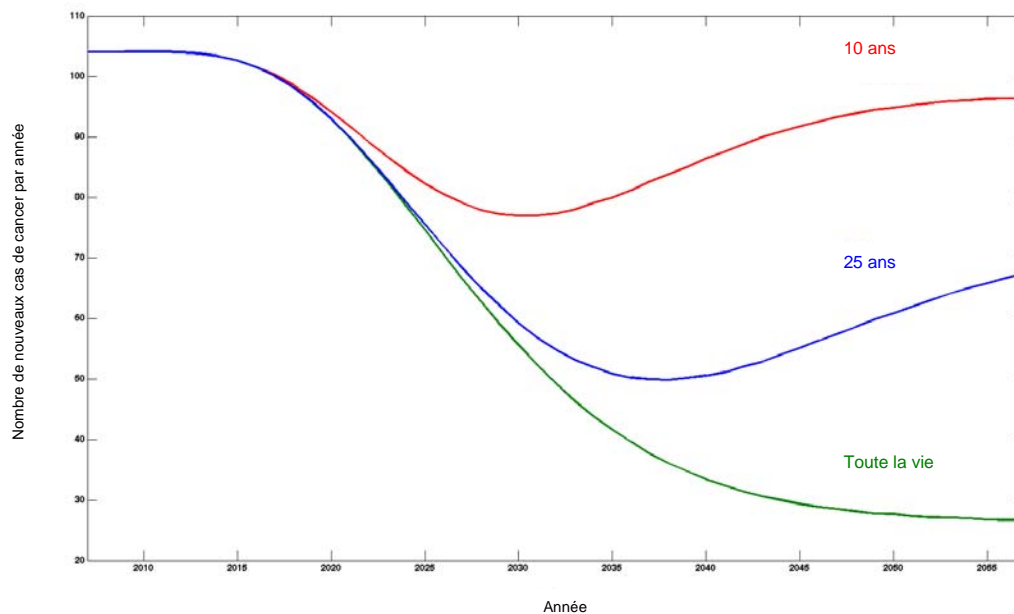
Des modèles mathématiques publiés ont montré que la rentabilité de la vaccination contre le VPH est très sensible à la durée de la protection vaccinale. La variation de la couverture vaccinale de 70 à 100 % avait toutefois peu d'impact sur les prédictions relatives à la rentabilité.

5.2 Études de modélisation canadiennes

Pourbohloul et Günther⁽⁴²⁾ ont élaboré un modèle dynamique de transmission et effectué une analyse approfondie de la sensibilité afin de prédire la prévalence et l'incidence des maladies associées aux VPH 16/18 en Colombie-Britannique. Le modèle dynamique de transmission évalue les conséquences épidémiologiques d'autres stratégies d'immunisation à l'aide des vaccins contre le VPH en Colombie-Britannique, de même qu'au Canada.

La figure 1 montre le nombre prévu de nouveaux cas de cancer du col utérin en fonction de différents paramètres relatifs au vaccin (immunité pendant 10 ans, 25 ans ou la vie entière) lorsqu'on vaccine les femmes de 14 ans et est basée sur les données de la Colombie-Britannique.

Figure 1 Incidence du cancer du col utérin après la vaccination des filles de 14 ans, si l'immunité conférée par le vaccin dure 10 ans, 25 ans ou toute la vie



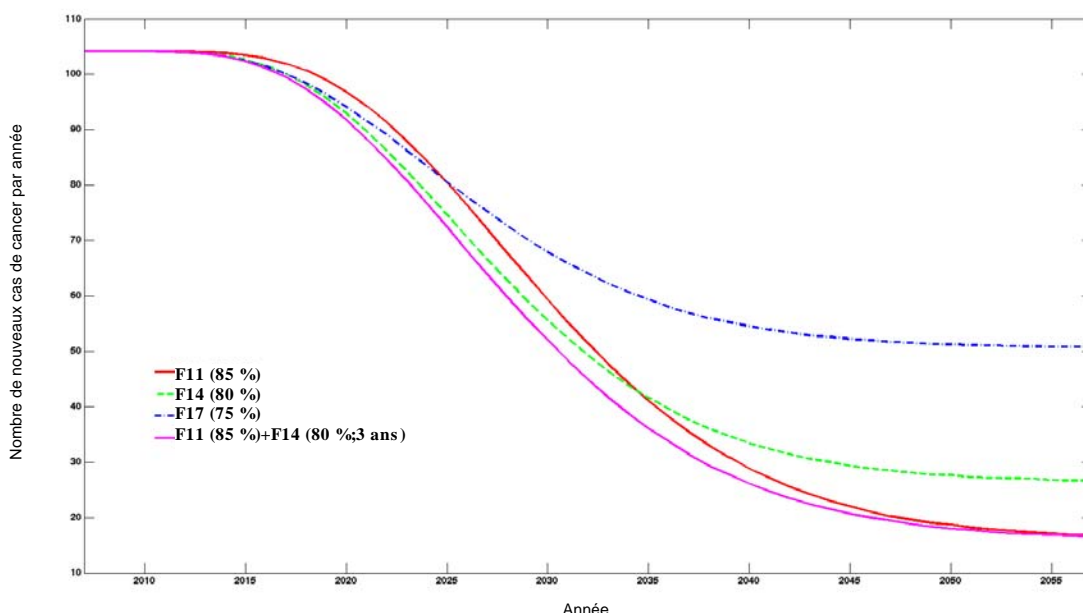
Pour chaque scénario de programme, l'impact de la vaccination des filles seulement, plutôt que des garçons et des filles, sur le nombre estimatif de nouveaux cas de cancer du col utérin était modeste, si l'on pense notamment que deux fois plus de vaccins seront nécessaires pour appliquer la dernière stratégie.

Lorsqu'on présumait que le vaccin conférait une protection pour toute la vie, toutes les stratégies entraînaient une baisse significative de l'incidence annuelle du cancer sur 50 ans, après le délai initial attribuable au long intervalle entre l'infection à VPH et le développement d'un cancer déclaré du col utérin. On peut par ailleurs observer que la réduction de l'incidence du cancer après 50 ans est plus marquée lorsque le vaccin est

administré à un jeune âge et plus faible lorsqu'il est donné plus tard. Si la protection dure toute la vie, l'immunité conférée par le vaccin ne s'estompera pas; la vaccination des filles le plus tôt possible est associée à la meilleure performance, en particulier lorsqu'elle est combinée à un programme de rattrapage de 3 ans destiné aux filles de 14 ans. En revanche, lorsqu'on présumait que la protection offerte par le vaccin ne durerait que 10 ans, les résultats étaient qualitativement différents (courbes en rouge dans la Figure 1). Même si l'incidence annuelle du cancer a diminué pour toutes les stratégies après un délai initial, la réduction a été beaucoup plus faible dans le scénario où la protection durait toute la vie, et une remontée a été observée vers l'année 2030.

La figure 2 illustre le nombre prévu de nouveaux cas de cancer du col utérin par année si l'on vaccine les filles seulement à différents âges (11, 14 ou 17 ans) et si l'immunité assurée par le vaccin dure toute la vie.

Figure 2 Incidence prévue du cancer selon diverses stratégies d'immunisation contre le VPH⁽⁴²⁾



Le modèle* a été utilisé pour évaluer le rapport coût-efficacité en \$CAN par QALY de trois stratégies en milieu scolaire : 1) un programme destiné seulement aux filles de 11 ans (F11); 2) un programme destiné seulement aux filles de 14 ans (F14); 3) un programme combiné F11 et F14 pour les filles seulement pendant 3 ans, suivi d'un programme F11. Par rapport au programme de dépistage, les 3 stratégies avaient un rapport coût-efficacité similaire : 24 530 \$/QALY pour la vaccination des filles de 14 ans, 24 945 \$/QALY pour la vaccination des filles de 11 ans et 25 417 \$/QALY pour le programme combiné⁽³⁴⁾.

Des résultats similaires ont été obtenus avec le modèle déterministe à compartiments élaboré par Brisson et ses collaborateurs^(40,43). Ces derniers ont estimé que le nombre de filles de 12 ans qu'il fallait vacciner pour prévenir un épisode de verrues génitales serait de 8, et pour prévenir un cas de cancer du col utérin, de 324⁽⁴³⁾. Au Canada, ce modèle a estimé que la vaccination des filles de 12 ans entraînerait une diminution de 62 % du nombre de cas de cancer du col utérin, à un coût variant entre 20 512 \$ et 31 060 \$ par QALY⁽⁴⁰⁾. Le modèle déterministe à compartiments et le modèle dynamique de transmission ont produit des estimations similaires pour l'impact sur l'incidence de la maladie de la durée de la protection assurée par le vaccin.

*Hypothèses : efficacité du vaccin de 100 %, taux de réception du vaccin de 85 % et de 80 % chez les 11 et 14 ans, respectivement, durée de l'immunité pendant toute la vie, coût du vaccin de 135,95 \$ et coût d'administration de 12,66 \$ par dose, et coût du test de Pap et de la cytologie de 74 \$.

6. Acceptabilité de la vaccination contre le VPH

6.1 *Études internationales*

La plupart des études publiées mettent l'accent sur le faible niveau de connaissance du VPH dans la population, notamment en ce qui concerne sa prévalence et ses liens avec le cancer du col utérin⁽⁴⁴⁻⁵²⁾. Malgré ce manque de connaissance, la population s'intéresse grandement aux vaccins contre le VPH. Un grand nombre d'adolescentes et de jeunes femmes ont l'intention de se faire vacciner contre le VPH^(49,50,53-61), et ce désir est manifeste également chez les parents de jeunes adolescentes^(45,46,52-55,61-65).

Plusieurs facteurs influent sur les attitudes à l'égard de la vaccination contre le VPH. Parmi les principales questions qui retiennent l'attention figurent l'efficacité et l'innocuité du vaccin; le risque et la gravité perçus de la maladie; la recommandation par un médecin; et dans le cas des dispensateurs de soins, la recommandation par des ordres professionnels. Les dispensateurs de soins sont ceux qui sont le plus susceptibles d'influencer les décisions des parents concernant la vaccination. Ils constituent également, pour la population générale, la principale source d'information sur la vaccination contre le VPH.

6.2 *Études canadiennes*

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 au moyen d'un système d'appel aléatoire⁽⁶⁶⁾. Les participants ont été invités à répondre à une série de questions portant sur un programme de vaccination contre le VPH subventionné par l'État en milieu scolaire destiné aux élèves de la 6^e année (âgés de 11 et 12 ans), notamment sur leur intention de faire vacciner leur fille contre le VPH. On a également demandé aux parents des renseignements sur une série de caractéristiques censées prédire l'intention de faire vacciner, notamment leurs attitudes à l'égard de la vaccination, leur perception du rôle du vaccin contre le VPH comme facteur pouvant influencer le comportement sexuel, les normes sociales, la réception de vaccins durant l'enfance, les connaissances relatives au VPH et au cancer du col de l'utérus de même que les caractéristiques démographiques. Une analyse de régression logistique descendante a été effectuée pour calculer les rapports de cotes (RC) ajustés en vue d'identifier les facteurs qui prédisent l'intention des parents de faire vacciner leur(s) fille(s) contre le VPH.

Sur les 1350 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 faire vacciner leur(s) fille(s) contre le VPH. Il ressort d'une analyse brute des données pour tout le pays que l'intention de faire vacciner son enfant variait selon la région de résidence, 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 ($p < 0,01$). Dans des modèles à plusieurs variables, les parents qui affichaient des attitudes positives à l'égard des vaccins (RC = 9,9, IC à 95 % : 4,7-21,1), les parents qui étaient influencés par des normes subjectives* (RC = 9,2, IC à 95 % : 6,6-12,9), les parents qui estimaient que le vaccin avait une influence limitée sur le comportement sexuel (RC = 3,2, IC à 95 % : 2,2-4,6), et les parents qui pensaient connaître quelqu'un qui risquait de développer un cancer du col utérin (RC = 1,5, IC à 95 % : 1,1-2,1) étaient plus nombreux à avoir l'intention de faire vacciner leurs filles contre le VPH. Moins de parents âgés que de parents jeunes (RC = 0,6, IC à 95 % : 0,5-0,8) et moins de parents résidant en Colombie-Britannique que de parents vivant dans les provinces de l'Atlantique (RC = 0,5, IC à 95 % : 0,3-0,9) avaient l'intention de faire vacciner leurs filles.

Le plus important prédicteur de l'intention des parents de faire vacciner leur enfant était le construit psychologique évaluant les attitudes des parents à l'égard des vaccins en général et du vaccin contre le VPH en

* La norme subjective correspond aux perceptions de l'opinion d'autres personnes importantes concernant le comportement à adopter et à la motivation de se conformer à ces opinions⁽⁶⁷⁾

particulier. Ce construit 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 et les amis et les dirigeants communautaires, et les médecins en particulier, étaient aussi d'importants prédicteurs de l'intention des parents de faire vacciner leur enfant contre le VPH. Dans cette étude, le milieu culturel, les croyances religieuses, les affiliations religieuses particulières et le niveau de scolarité n'étaient pas des prédicteurs de l'intention des parents de faire vacciner leurs filles.

Entre mai et novembre 2006, un questionnaire anonyme auto-administré a été posté à tous les obstétriciens/gynécologues (OBS/GYN) et les pédiatres (PED) et à un échantillon aléatoire de médecins de famille (MF) en Colombie-Britannique, au Québec et en Nouvelle-Écosse (1268 répondants, taux de réponse de 50,2 %)^[68]. Dans l'ensemble, 28 % des médecins ont obtenu un score d'au moins 6 à 9 aux questions sur les connaissances. Les scores moyens des OBS/GYN (5,6) étaient plus élevés que ceux des MF (3,8) ou des PED (3,2). Toutefois, la plupart avaient l'intention de recommander le vaccin contre le VPH; 95 % estimaient que le vaccin devrait être administré avant le début de l'activité sexuelle et 80 % considéraient que le meilleur âge pour la vaccination était avant 14 ans. En général, 88 % des médecins canadiens interrogés ont l'intention de recommander le vaccin si celui-ci est subventionné par l'État et 84 % si les patients doivent payer.

7. Faisabilité de la vaccination éventuelle contre le VPH

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. En effet, il vaudrait mieux administrer le vaccin contre le VPH avant le début de l'activité sexuelle^[2].

Le tableau 2 illustre certains des résultats d'une étude canadienne sur la santé sexuelle des adolescents.

Tableau 2 : Comportements sexuels des adolescents au Canada, par groupe d'âge^[69]

	14 ans	15 ans	16 ans	17 ans
Adolescents canadiens qui disent être sexuellement actifs	7 %	20 %	34 %	45 %

En outre, selon l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes, 3,1 (2005), 61,3 % des répondants âgés de 15 à 24 ans et 27,9 % de ceux âgés de 15 à 17 ans ont déclaré avoir déjà eu des rapports sexuels.

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 vaccin sont administrées. En 1998-1999, 97,1 % des Canadiens de 7 à 14 ans fréquentaient l'école à temps plein⁽⁷⁰⁾. 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⁽⁷¹⁾.

Cependant, si une dose de rappel est nécessaire, il peut être difficile d'atteindre les femmes vaccinées parce qu'elles ne fréquenteront plus le réseau scolaire. L'accès des jeunes adultes aux services de vaccination peut également poser un problème. Actuellement au Canada, comme dans bien d'autres pays industrialisés⁽⁷²⁻⁷³⁾, il n'existe aucun service spécial d'immunisation destiné aux adultes en dehors des cliniques de santé-voyage et des services de vaccination contre l'influenza.

Enfin, bien que cet aspect n'ait pas été bien étudié, la mise en œuvre d'un programme de vaccination basé sur le sexe (filles seulement) peut présenter certaines difficultés.

8. Capacité d'évaluer les programmes d'immunisation

Il est extrêmement important de pouvoir évaluer dans le temps les programmes de vaccination contre le VPH parce qu'il faut mesurer l'impact à long terme et que 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. Un certain nombre d'éléments devront être réunis pour que la surveillance et l'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH se fassent : des méthodes standardisées de détection du VPH, une unité standard 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^(21,74). Un couplage efficace de ces dernières bases de données sera également important. Il faudra aussi étudier régulièrement les connaissances, les attitudes et les pratiques de la population et des professionnels de la santé.

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 (l'Annexe 3 présente un survol de la littérature). L'infection par le VPH n'est une maladie à déclaration obligatoire dans aucune province ni aucun territoire au Canada, de sorte qu'il est difficile de connaître la prévalence, l'incidence ou la distribution des géotypes de VPH dans la population générale⁽⁷⁵⁾. 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.

8.1 *Accessibilité des systèmes de mesure de la couverture vaccinale et de l'utilisation des vaccins et de la qualité des services de vaccination*

L'immunisation, comme tout autre programme de soins de santé, relève principalement des provinces et des territoires. Le réseau canadien des registres d'immunisation (RCRI) et le groupe de travail FPT du CCI collaborent depuis 6 ans à la mise sur pied d'un réseau national de registres d'immunisation dans tout le pays. Le RCRI a élaboré les normes et lignes directrices en vue d'uniformiser les méthodes permettant de mesurer systématiquement la couverture vaccinale à l'aide des données des registres. Pour le moment, cinq provinces disposent de registres entièrement fonctionnels et les autres provinces ou territoires sont en train de planifier ou d'évaluer le module d'immunisation contenu dans le système de surveillance de la santé publique, PANORAMA de l'inforoute. Entre-temps, il existe plusieurs possibilités de mesure de la couverture vaccinale. 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 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 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 et 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.

8.2 *Existence de systèmes pour mesurer l'impact des infections associées au VPH*

Il faut absolument établir, pour la distribution 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 l'impact de la vaccination contre les types 16, 18 (6 et 11) sur l'incidence et la prévalence générales des infections à VPH. Au stade final, ce système de surveillance pourra rendre compte des

changements dans la distribution des types de VPH suite à la vaccination et indiquer si la vaccination contre les types 16, 18 (6 et 11) entraîne une augmentation des infections causées par des types non inclus dans le vaccin.

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 (et/ou d'hommes) recrutées dans tout le Canada, en plus du prélèvement d'échantillons cervicaux ou cervico-vaginaux (et/ou anaux) effectué par un dispensateur de soins. Ce système de surveillance fournira des données de base sur la distribution 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, d'identifier les facteurs de risque potentiels associés à l'infection par des VPH à haut risque et d'établir des corrélations entre la distribution des types de VPH et les résultats cytologiques et les facteurs de risque sociodémographiques et comportementaux.

Bien que le cancer du col utérin constitue le principal résultat clinique à long terme, d'autres paramètres doivent être utilisés pour surveiller l'impact 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 (OMS) a proposé la CIN de haut grade confirmée histologiquement ou pire (y compris le cancer du col utérin) comme critère de substitution acceptable^(20,21,72). Pour surveiller les lésions cervicales, il faudra mettre en place des systèmes de déclaration des infections associées au VPH basés sur les population⁽⁷⁴⁾. 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⁽²¹⁾. 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.

Il devrait également être prévu dans les plans d'évaluation qu'on surveille l'impact de la vaccination contre le VPH sur les pratiques de dépistage du cancer du col utérin (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 des recommandations en matière de dépistage par les femmes vaccinées contre le VPH.

Au Canada, on ignore l'ampleur du fardeau que représentent les condylomes pour la santé publique et il n'existe pas non plus de registres pour mesurer l'incidence ou la prévalence des condylomes. Des études devraient être effectuées pour évaluer la prévalence et l'incidence de cette maladie.

En effet, d'importants efforts devront être déployés pour mesurer l'impact 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 contenus dans le vaccin), des pratiques et des coûts du dépistage pourraient être utiles durant l'implantation des programmes de vaccination⁽⁷⁴⁾. Pour détecter le remplacement possible des types de VPH en circulation, un système de surveillance devrait être mis sur pied.

8.3 ***Existence de systèmes pour coupler les bases de données sur les résultats cliniques, les registres d'immunisation et les registres de population***

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. Des modalités spécifiques pour informer les autorités sanitaires de l'état vaccinal contre le VPH devront être prévues avant l'implantation d'un programme de vaccination contre le VPH.

L'Inforoute santé du Canada (ISC) appuie la mise sur pied d'un dossier de santé électronique pancanadien. L'ISC 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 ou territoire canadien à l'égard du VPH si le vaccin est dispensé 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/provinciales existantes (immunisation et cancer) aux fins de l'évaluation. Les taux nationaux d'immunisation peuvent aussi être mesurés au moyen des données de l'Enquête nationale sur la vaccination (ENV) chez les adultes et les enfants ou en regroupant les estimations sur la couverture vaccinale de chaque province ou territoire une fois que les normes nationales pour la couverture vaccinale auront été adoptées⁽⁷⁶⁾. 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 future concernant la prévention des infections à VPH et des anomalies connexes.

En conclusion, 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.

9. Questions de recherche

De nombreuses questions soulevées par les participants à l'atelier national sur les priorités de recherche concernant le VPH à Québec, en novembre 2005, demeurent pertinentes et sont restées sans réponse⁽⁷⁵⁾. Bien qu'il importe de ne pas retarder la vaccination systématique contre le VPH, il faut combler les lacunes dans les données de recherche. Des priorités de recherche similaires ont été établies par le CCNI dans sa déclaration de février 2007 sur le VPH⁽²⁾.

9.1 Recherche fondamentale

Il est nécessaire d'avoir accès à des données de base sur la transmission du VPH dans des sous-populations (p. ex. Autochtones, sujets immunodéprimés), sur la distribution des types de VPH, ainsi que sur la prévalence, la durée, l'histoire naturelle et les coûts (liés au dépistage, au diagnostic et au traitement) des maladies associées au VPH. Il serait utile de connaître les effets de la migration, de l'origine ethnique, de l'état de santé sous-jacent et de l'isolement géographique sur l'efficacité des programmes de prévention primaire et secondaire de même que le fardeau psychosocial que représentent pour des groupes particuliers les états précurseurs détectés.

9.2 Recherche interventionnelle

Il faut examiner d'autres calendriers de vaccination contre le VPH. Comme on a observé durant les essais cliniques que les filles plus jeunes présentaient une réponse immunitaire plus forte au vaccin contre le VPH après 2 doses, des études scientifiques sont actuellement en cours pour examiner un calendrier de vaccination à 2 doses. Un essai clinique dans le cadre duquel 2 doses du vaccin sont administrées aux filles de 9 à 14 ans a débuté en 2007 dans quatre provinces canadiennes. Des données sur l'immunogénicité, l'efficacité réelle et

virtuelle à court et à long terme associées à l'administration de deux doses plutôt que trois doses du vaccin seront disponibles dans quelques années.

La possibilité d'administrer le vaccin contre le VPH sur une plus longue période pourrait également être explorée. Voici une solution possible : 2 premières doses administrées à 6 mois d'intervalle à l'école primaire et la troisième dose à l'école secondaire, au besoin. Les arguments à l'appui de cette proposition peuvent être classés en deux catégories : immunologiques et opérationnels.

a) Arguments immunologiques

- Il est bien établi que l'espacement des doses produit en général des titres d'anticorps plus élevés. Ce phénomène a été bien démontré pour le vaccin recombinant contre l'hépatite B⁽⁷⁷⁾. De plus, il n'y a aucune justification rigoureuse à l'appui des calendriers de vaccination aux mois 0, 1, 6 et 0, 2, 6 proposés par les fabricants;
- L'administration d'une dose de rattrapage après 5 ans produit des titres moyens géométriques très élevés, beaucoup plus élevés que ceux induits après la primovaccination. Ce phénomène a été observé dans le cas des vaccins contre l'hépatite B (cohorte du Québec)^(78,79) et des vaccins contre le VPH⁽¹⁹⁾. En ce qui concerne le VPH, si l'objectif est d'assurer une protection maximale avant le début de l'activité sexuelle, l'administration d'une telle dose à l'école secondaire semble bien justifiée, compte tenu des données actuellement disponibles. L'absence de données sur la durée de la protection conférée par les vaccins contre le VPH apporte un argument supplémentaire, car ce calendrier produira les titres les plus élevés lors de la dernière vaccination en milieu scolaire.

b) Arguments opérationnels

- La vaccination à l'école primaire permet d'obtenir des taux de couverture vaccinale très élevés moyennant des coûts d'administration relativement faibles. C'est le meilleur moment d'administrer le vaccin, à cause de la qualité de la réponse immunitaire et parce qu'il est efficace de conjuguer ce programme à d'autres programmes en milieu scolaire. Certaines provinces offrent déjà un programme comportant l'administration de 2 doses de vaccin contre l'hépatite B. L'introduction dans un proche avenir d'un calendrier à 2 doses contre l'hépatite A et B au moyen d'un vaccin combiné est envisagée dans certaines provinces ou certains territoires. Le vaccin combiné contre l'hépatite A et B et le vaccin contre le VPH pourraient être administrés simultanément, sans qu'il soit nécessaire d'ajouter une troisième séance de vaccination;
- Si une troisième dose est requise à l'école secondaire, elle pourrait être administrée en même temps que le dcaT, ce qui devrait réduire les coûts connexes et accroître la couverture vaccinale;
- L'administration de 2 doses à l'école primaire au lieu de 3 rendra probablement la vaccination plus acceptable pour les élèves, les parents et les travailleurs de la santé, tout en réduisant les coûts et en permettant de vacciner des filles plus jeunes avec les mêmes ressources;
- Ce calendrier suit le calendrier approuvé et ne contrevient pas aux normes existantes concernant les calendriers de vaccination. Le principe de ne pas répéter une série vaccinale ou des doses lorsqu'un laps de temps important s'est écoulé entre les doses est accepté en vaccinologie.

D'autres recherches devraient examiner les conséquences sur le plan de l'innocuité et de l'immunogénicité de l'administration simultanée d'autres vaccins, ainsi que l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin durant la grossesse, chez les sujets immunodéprimés, et dans les populations autochtones. L'immunité collective basée sur le taux de couverture de même que l'effet de l'infection naturelle sur les titres d'anticorps chez les personnes vaccinées devraient être documentés. On devrait tenter de comparer l'utilisation et l'efficacité du vaccin bivalent par rapport au vaccin quadrivalent. Autres questions prioritaires : l'impact des programmes de vaccination contre le VPH sur le dépistage du cancer du col utérin, non seulement du point de vue de l'observance et des intervalles de dépistage mais également du point de vue de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive de différents tests.

9.3 *Recherche sur la mise en œuvre d'un programme*

L'effet potentiel d'un programme d'immunisation sur le comportement sexuel, les programmes de dépistage du cancer du col utérin et les services de santé doit être examiné. La mesure périodique des connaissances, des attitudes et des croyances des professionnels de la santé et de la population en général relativement à la vaccination contre le VPH constitue une priorité de recherche. Il faut mettre au point des façons créatives d'accroître l'accès des femmes au vaccin contre le VPH. Enfin, en raison des risques, le fardeau de la maladie et les répercussions de l'infection liée au VPH peuvent différer dans certains sous-groupes, tels que les immigrants et les populations autochtones, des recherches doivent être effectuées pour s'assurer que le programme de vaccination systématique contre le VPH répond bien aux besoins de ces sous-populations.

10. **Équité, considérations éthiques et autres considérations**

10.1 *Équité*

Si le coût du vaccin et de son administration doit être assumé par la personne elle-même et non être pris en charge par l'État, l'accès à la vaccination contre le VPH posera des problèmes. Dans le passé, lorsque des vaccins n'étaient pas subventionnés par l'État, l'accès aux vaccins n'était pas équitable. Il existe au Canada des disparités sociales dans l'utilisation des services de dépistage du cancer du col utérin⁽⁸⁰⁾ et ce cancer est diagnostiqué surtout chez les femmes des couches socio-économiques inférieures⁽⁸¹⁾. L'absence d'un programme public de vaccination contre le VPH créera des injustices en ce qui a trait à la prévention de l'infection à VPH et du cancer. 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 26 ans qui ne fréquentent pas l'école mais pour qui le vaccin est recommandé.

Bien que le vaccin ne soit pas actuellement recommandé pour les hommes, ceux-ci pourraient être également préoccupés par le VPH et les effets possibles du virus sur leur santé. Si des études cliniques démontrent que les vaccins contre le VPH sont efficaces chez les hommes et si la vente du vaccin est approuvée pour les hommes, il faudra réexaminer les questions éthiques et d'équité.

10.2 *Considérations éthiques*

Comme il s'agit d'une maladie transmise sexuellement, l'infection à VPH diffère de nombreuses maladies qui peuvent être prévenues par un vaccin, comme les oreillons, la rougeole, la rubéole ou la varicelle. Cette différence pourrait créer des dilemmes éthiques. Bon nombre de ces dilemmes éthiques viennent du souci de ne pas 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 contacts sexuels, fait maintenant partie des programmes publics de vaccination offerts dans toutes les provinces et tous les territoires^[82]. 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 de 6 à 12 % des parents seulement se souciaient de l'impact de la vaccination contre le VPH sur l'activité sexuelle de leur enfant^(54,62,65,83). 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 et ne pas être exigée par les écoles.

10.3 *Autres considérations*

Des vaccins contre le VPH sont homologués dans plus de 60 pays⁽⁸⁴⁾. Des programmes de vaccination systématique ont été mis en place dans un certain nombre de pays industrialisés, dont les États-Unis, l’Australie et les pays d’Europe de l’Ouest.

Les recommandations canadiennes préconisant l’adoption d’un programme de vaccination systématique des filles de 9 à 14 ans contre le VPH assorti de programmes de rattrapage, si possible, concordent avec les recommandations formulées dans d’autres pays. En règle générale, les programmes de vaccination systématique ciblent principalement les femmes avant l’adolescence et avant le début de l’activité sexuelle. Plusieurs pays où des programmes de vaccination systématique contre le VPH ont été implantés ont choisi de cibler une tranche d’âge plus étroite que le Canada, notamment les É.-U. (filles de 11 et 12 ans), la France (filles de 14 ans), l’Australie (filles de 12 et 13 ans) et l’Italie (filles de 12 ans)(Tableau 3). Des programmes de rattrapage ont également été recommandés dans tous ces pays pour atteindre les femmes plus âgées (jusqu’à l’âge de 26 ans). L’Autriche se distingue de la plupart des pays en ce que le vaccin contre le VPH est recommandé tant pour les garçons que pour les filles de 9 à 15 ans.

Tableau 3 **Recommandations de programmes de vaccination contre le VPH à l’extérieur du Canada**

Pays	Programme systématique recommandé Groupe d’âge	Programme de rattrapage	Référence – Site Web Consulté le 16 nov. 2007
Canada	Une cohorte de filles de 9 à 14 ans	n.d.	
É.-U.	Filles de 11-12 ans	13-26	http://www.cdc.gov/immwr/preview/immwrrhtml/rr5602a1.htm
Australie	Filles de 12-13 ans	13-18	http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/pbac-psd-gardasil-nov0
R.-U.	Filles de 12-13 ans	14-17	http://www.google.ca/search?hl=en&q=HPV+recommandations+England&meta=)
France	Filles de 14 ans	15-23	http://www.reuters.com/article/health-SP/idUSL1174470620070711
Italie	Filles de 12 ans	n.d.	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php
Belgique	Filles de 10 à 13 ans	14-15	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php
Norvège	Filles de 12 ans	13-16	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php
Luxembourg	Filles de 12 ans	13-17	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php
Autriche	Filles et garçons de 9 à 15 ans	n.d.	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php
Allemagne	Filles de 12 à 17 ans	n.d.	http://www.medicalnewstoday.com/articles/71172.php

On sent actuellement une volonté de la part des provinces et des territoires de mettre en place un programme de vaccination contre le VPH au Canada. Les questions d’éthique et d’autres considérations peuvent cependant varier selon les stratégies d’immunisation retenues.

11. Recommandations du CCI

Ces recommandations constituent la première déclaration du CCI relativement à l'utilisation du vaccin quadrivalent contre le VPH homologué au Canada depuis juillet 2006. Elles se fondent sur l'épidémiologie du VPH, les caractéristiques du vaccin, les modèles de la maladie au Canada et une analyse économique, et elles tiennent compte de la faisabilité et de l'acceptabilité des programmes de vaccination contre le VPH. On ne dispose actuellement d'aucune donnée épidémiologique précise sur l'incidence générale des condylomes anogénitaux. Il n'y a pas non plus de données sur l'efficacité des vaccins contre le VPH chez les hommes; pour le moment, le programme de vaccination contre le VPH est donc recommandé pour les femmes afin de prévenir uniquement le cancer du col utérin. Les recommandations seront révisées et mises à jour au besoin, pour tenir compte des nouvelles connaissances concernant le vaccin. Un tableau résumant les recommandations est joint à l'Annexe 5.

11.1 Objectifs

Réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col utérin, à ses états précurseurs et à d'autres cancers liés au VPH chez les Canadiennes en combinant des programmes de prévention primaire (immunisation) et de prévention secondaire (dépistage).

11.2 *Recommandations du CCI/Groupe de travail du CCNI pour la réduction de l'incidence de la maladie*

1. Réduire de 60 %* l'incidence des CIN 2/3 causées par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 20 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH**.
2. Réduire de 60 %* l'incidence des cancers du col utérin (et d'autres cancers liés au VPH) causés par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 30 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH**.

* Ces recommandations reposent sur les hypothèses suivantes :

- Un taux d'efficacité du vaccin d'au moins 95 %, une couverture d'au moins 85 % chez les filles de 11 ans, 80 % chez les filles de 14 ans et 75 % chez les filles de 17 ans;
- Le vaccin confère une immunité pour toute la vie.

** La vaccination n'élimine pas la nécessité de mettre pleinement en œuvre des programmes organisés de dépistage du cancer du col utérin.

3. Réduire de 60 % la mortalité associée au cancer du col utérin causé par les VPH 16 et 18 au Canada dans les 35 années suivant l'introduction d'un programme de vaccination contre le VPH***.

*** Cette recommandation repose sur les hypothèses suivantes :

- Il y a un laps de temps entre le diagnostic du cancer du col utérin et la date du décès pris comme résultat;
- En général, le résultat des mesures de traitement du cancer du col utérin (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) est connu dans les 5 années suivant le diagnostic^[85].

11.3 *Recommandations du CCI/Groupe de travail du CCNI concernant les stratégies et programmes de vaccination contre le VPH*

Un certain nombre de modèles ont été élaborés pour prédire l'impact à long terme de diverses stratégies d'immunisation et estimer le rapport coûts-avantages (voir l'Annexe 4 pour un aperçu des données pharmacoéconomiques à l'appui des recommandations du CCI/CCNI). On s'attend à ce que les vaccins préviennent de 15 à 93 % des cas de cancer du col utérin, de 46 à 66 % des lésions de haut grade et de 20 à 30 % des lésions de bas grade. La durée de la protection est le facteur qui influe le plus sur l'impact de la vaccination. Une bonne partie des bienfaits potentiels pourrait être perdue si l'efficacité du vaccin diminue avec le temps et si le vaccin ne fait simplement que retarder l'apparition du cancer. Il est donc nécessaire de mettre en place des méthodes d'évaluation spécifiques pour mesurer si l'efficacité persiste et d'élaborer des stratégies à l'intention des femmes vaccinées afin de leur offrir des doses de rappel au besoin.

Principes sous-tendant les recommandations :

- Les vaccins contre le VPH sont très immunogènes et produisent des titres d'anticorps beaucoup plus élevés que ceux conférés par l'infection naturelle^(13,15);
- Les vaccins sont bénéfiques pour toutes les jeunes femmes âgées de 9 à 26 ans. À cause de leur coût élevé, toutefois, il faut rechercher une efficacité d'utilisation optimale, c'est-à-dire maximiser les bienfaits apportés par les ressources consommées;
- Pour obtenir une efficacité maximale, il est préférable d'administrer les vaccins contre le VPH avant le début de l'activité sexuelle;
- La réponse immunitaire est particulièrement forte chez les filles de 9 à 11 ans (atteignant des niveaux plus élevés après 2 doses) que chez les jeunes femmes de 16 à 26 ans chez qui l'on a démontré l'efficacité clinique du vaccin⁽¹⁶⁾;
- Il est préférable d'administrer le vaccin à l'école primaire afin d'obtenir la couverture vaccinale la plus forte à un coût moindre;
- Le coût par QALY augmente progressivement après l'âge de 14 ans;
- Dans la mesure du possible, le vaccin contre le VPH peut être administré en même temps que d'autres vaccins (contre l'hépatite B, dcaT) dans le cadre d'un programme existant en milieu scolaire;
- Le dépistage du cancer du col utérin devra se poursuivre après l'introduction du vaccin contre le VPH vu que le vaccin n'assure une protection que contre certains types de VPH et qu'on a besoin de plus de données sur la durée de la protection et l'effet de la vaccination.

En raison de la forte prévalence de l'infection à VPH, une stratégie de vaccination systématique est privilégiée plutôt que des stratégies visant les groupes à risque élevé, lesquelles ne sont pas efficaces contre le VPH et peuvent être jugées contraires à l'éthique.

11.3.1 Vaccination systématique

Pour réduire la morbidité et la mortalité associées au cancer du col utérin, à ses états précurseurs et à d'autres cancers liés au VPH chez les Canadiennes, le CCI recommande la vaccination contre le VPH d'une cohorte de filles en milieu scolaire dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada (option 1). Il recommande notamment ce qui suit :

- a) Administrer à 80 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux années suivant l'introduction du programme.
- b) Administrer à 90 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq années suivant l'introduction du programme.

Il faudrait s'efforcer particulièrement d'obtenir une forte couverture vaccinale pour les programmes d'immunisation systématique dans les populations à haut risque et difficiles à atteindre. On pourrait étendre les stratégies de rattrapage à ces populations.

Bien que les possibilités de programme initiales qui ont été examinées concernaient les filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e ou 7^e année, des modèles canadiens de la maladie et une analyse économique ont montré que la vaccination de la cohorte de filles en 8^e année constituait également une stratégie rentable. La cohorte des élèves de 8^e année a donc été incluse dans la recommandation pour la vaccination systématique. Les provinces et territoires devraient tenir compte des caractéristiques de leur population, telles que l'âge lors des premières relations sexuelles, et de la capacité d'atteindre les filles de différents âges, lorsqu'ils prennent des décisions relatives à leurs programmes d'immunisation systématique.

11.3.2 Immunisation de rattrapage

Voici quelques options que peuvent examiner les provinces ou territoires qui songent à des programmes de rattrapage. Le tableau qui suit résume les avantages et les inconvénients de diverses options pour la vaccination de rattrapage par rapport à un programme de vaccination systématique destiné aux élèves d'une seule année.

Tableau 4 Avantages et inconvénients de différents programmes publics de vaccination de rattrapage contre le VPH comparativement à un programme de vaccination systématique destiné aux élèves d'une seule année

Critères	Programme systématique (sans rattrapage)	Option 1 Programme systématique + une cohorte additionnelle de filles	Option 2 Programme systématique + deux cohortes additionnelles de filles	Option 3 Toutes les femmes de 9 à 26 ans
Impact *	Effet retardé sur l'incidence et la prévalence de maladies associées au VPH À moyen terme, impact le plus faible comparativement à d'autres options	Effet retardé sur l'incidence et la prévalence de maladies associées au VPH À moyen terme, impact minimal comparativement à d'autres options	À court terme, faible impact sur l'incidence et la prévalence de maladies associées au VPH À moyen terme, impact modéré comparativement à d'autres options	Effet rapide attendu sur l'incidence et la prévalence des maladies associées au VPH Impact le plus fort comparativement aux autres options
Rentabilité	Meilleur rapport coût-efficacité comparativement à d'autres possibilités de rattrapage	Bon rapport coût-efficacité comparativement à d'autres possibilités de rattrapage	Le rapport coût-efficacité dépendra des groupes d'âge retenus	Le pire rapport coût-efficacité comparativement à d'autres possibilités de rattrapage Le nombre le plus élevé de sujets « à traiter » pour prévenir un seul cas
Faisabilité	Meilleure faisabilité comparativement à d'autres options, en particulier si jumelé partiellement à des programmes de vaccination existants	Bonne faisabilité comparativement à d'autres options, en particulier si jumelé partiellement à des programmes de vaccination existants	La faisabilité dépendra des groupes d'âge retenus	Faisabilité la plus faible comparativement à d'autres options, en particulier chez les jeunes adultes et les adolescentes en dehors de l'école Difficulté d'obtenir une forte couverture vaccinale
Accessibilité	Meilleure accessibilité comparativement à d'autres options	Bonne accessibilité	Bonne accessibilité	Accessibilité faible à très faible pour certains groupes d'âge
Équité	Moins équitable comparativement à d'autres options	Équitable pour les filles d'âge scolaire, inéquitable pour les filles qui ne fréquentent pas l'école	Équitable pour les filles d'âge scolaire, inéquitable pour les filles qui ne fréquentent pas l'école	La plus équitable comparativement à d'autres options

* Pour toutes les options, la durée de la protection déterminera l'impact sur l'incidence et la prévalence des maladies associées au VPH.

Dans le cas de toutes les stratégies, des campagnes d'éducation et de sensibilisation destinées à la population de même que la formation des professionnels seront nécessaires. Pour le moment, cependant, l'application de l'option 3 n'est pas faisable au Canada.

11.3.3 Calendriers d'immunisation

Conformément aux indications du fabricant du vaccin contre le VPH, un calendrier à trois doses (mois 0, 2 et 6) est recommandé par le CCNI^[2]. Des études scientifiques sont actuellement en cours pour évaluer d'autres calendriers de vaccination. Lorsqu'ils auront accès à plus d'information, les provinces et territoires canadiens pourront envisager différents calendriers d'immunisation (p. ex. calendriers étendus, calendriers à 2 doses).

11.3.4 Impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col utérin

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 au dépistage du cancer du col utérin, l'implantation de la vaccination devrait avoir un impact important en bout de ligne 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 utérin. En plus de déterminer l'impact des vaccins sur le dépistage du cancer, il faut également évaluer les répercussions sur le comportement sexuel.

Impact 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 contribuera à réduire le taux de coloscopie en abaissant le risque de lésions précancéreuses^(25,26,86).

Le CCI recommande la mise sur pied d'un système de surveillance pour détecter un remplacement possible des types de VPH en circulation.

Impact potentiel 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 utérin 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 utérin. Une série coordonnée d'interventions doivent être mises 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 utérin sont complémentaires, vu notamment les incertitudes qui existent en ce qui concerne la durée de la protection conférée par le vaccin.

Le CIC recommande l'établissement d'un consensus national, à l'ère de la vaccination, sur les programmes de dépistage. Des études appropriées doivent être effectuées pour déterminer quels changements il faudra peut-être apporter aux calendriers et programmes de dépistage par suite de l'implantation d'un programme de vaccination contre le VPH.

11.4 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 qu'il aura un impact majeur sur la santé des femmes et les activités de dépistage, qu'on investira des sommes importantes et qu'il faudra réviser les stratégies futures pour tenir compte de l'avancement des connaissances.

Parallèlement à l'implantation du programme de vaccination contre le VPH, le CCI recommande l'élaboration d'un plan d'évaluation détaillé. La couverture vaccinale, l'incidence et la prévalence des maladies associées au VPH et du cancer du col utérin devront être surveillées. Il faudra également 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, les attitudes et les pratiques du public de même que celles des professionnels de la santé) .

L'élaboration de stratégies optimales de dépistage du cancer du col utérin, 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 à VPH, le cancer du col utérin 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 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.

ANNEXE 1

Feuille de travail – Utilisation du cadre d’analyse

Liste des critères dans le cadre d’analyse	Vaccin contre le VPH	Responsabilité
Caractéristiques et fardeau de la maladie	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCNI
Caractéristiques du vaccin	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCNI
Autres stratégies d’immunisation	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCNI / CCI
Coûts et avantages sociaux et économiques	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI
Faisabilité et accessibilité	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI
Capacité d’évaluer les programmes	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI
Questions de recherche	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCNI/CCI
Autres considérations	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI (inclut l’équité, les considérations éthiques, juridiques, la conformité du programme et autres considérations)
En général, ce vaccin devrait être subventionné par l’État	Pas important 1 2 3 4 5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI
Comparaisons pour divers types de vaccins – Classement	Pas important 1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	CCI
Recommandations finales pour le vaccin		CCNI
Recommandations finales pour le programme		CCI

<p>Caractéristiques et fardeau de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nature et caractéristiques des agents infectieux • Manifestations cliniques et complications • Épidémiologie de la maladie • Populations particulières touchées et facteurs de risque • Traitement actuel de la maladie et possibilité de prévention • Impact social de la maladie • Impact économique de la maladie <p>Caractéristiques du vaccin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nature et caractéristiques de l'agent immunisant • Caractéristiques des produits commerciaux • Entreposage, manutention, mode de présentation du produit • Fabricants du vaccin, capacité de production et approvisionnement • Calendrier d'administration, nombre de doses, combinaison avec d'autres vaccins • Nature et caractéristiques de la réponse immunitaire • Immunogénicité dans différents groupes • Protection directe et indirecte à court et à long terme • Impact sur la réduction du fardeau de la maladie • Innocuité : taux et gravité des effets indésirables, contre-indications, précautions • Interaction possible avec d'autres vaccins • Impacts possibles sur la résistance aux antibiotiques <p>Autres stratégies et programmes d'immunisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommandations/lignes directrices existantes pour l'utilisation du vaccin • Objectifs du contrôle/de l'élimination/de l'éradication de la maladie aux échelles internationale, nationale et/ou provinciale/territoriale • Autres stratégies d'immunisation pour atteindre les objectifs • Objectifs spécifiques sur le plan de la réduction de l'incidence, des complications, des séquelles et de la mortalité • Objectifs spécifiques pour la couverture de certains groupes • Stratégie/système de mise en œuvre <p>Coûts et avantages sociaux et économiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coût total et coût d'option du programme pour les familles et le système de santé • Données concernant l'efficacité à court et à long terme • Données concernant les avantages sociaux et économiques • Autres avantages • Évaluation économique : coûts actuels nets et rapports coût-efficacité 	<p>Faisabilité et acceptabilité d'autres programmes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perception par la population du risque de maladie, de la gravité, crainte, nécessité d'exercer un contrôle • Demande d'immunisation de groupes cibles et acceptabilité • Priorité du programme approuvé comparativement à d'autres programmes • Date prévue d'homologation ou utilisation actuelle du vaccin • Intégration d'un nouveau programme avec les programmes et calendriers existants • Impacts sur les services existants d'immunisation et sur le secteur des soins de santé • Accès de la population cible/taux prévus de réception • Approvisionnement en vaccins • Fonds disponibles pour l'achat de vaccins • Accès à des ressources humaines, techniques et financières • Accès à de la documentation et à des formulaires de consentement appropriés • Existence d'un système pour enregistrer l'administration des vaccins • Existence de ressources pour la mise en marché et les communications • Existence d'un comité de planification opérationnelle et de mise en œuvre <p>Capacité d'évaluer les questions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation souhaitable pour les familles et les professionnels • Accès à des systèmes d'information pour mesurer la couverture, l'utilisation, la qualité • Accès à des systèmes d'information pour surveiller la réduction de l'incidence de la maladie, des complications, de la mortalité • Accès à un système de surveillance des événements indésirables associés à l'administration du vaccin • Accès à des systèmes de couplage des bases de données sur les résultats cliniques, des registres d'immunisation et des registres de population <p>Questions de recherche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Projets de recherche en cours et prévus dans les domaines de la mise au point de vaccins, de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité • Identification des domaines dans les sections précédentes qui devraient faire l'objet de recherches afin de faciliter la planification de l'évaluation et la prise de décisions <p>Autres considérations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Équité du nouveau programme, y compris l'universalité, l'accessibilité et la gratuité des services pour les groupes les plus vulnérables • Considérations éthiques, notamment le consentement éclairé et la protection des renseignements médicaux confidentiels • Conformité du nouveau programme aux programmes prévus ou existants dans d'autres provinces et pays • Avantages et risques politiques possibles associés à l'implantation du nouveau programme
---	---

**Détails et hypothèses relativement aux coûts et à l'utilité
Survol des études publiées évaluant le rapport coût-efficacité**

Tableau 1a Étude sur le rapport coût-efficacité des vaccins contre le VPH

Hypothèses	Sanders et coll. 2003	Kulasingam et coll. 2003	Goldie et coll. 2004	Brisson et coll. 2007	Taira et coll. 2004	Elbasha et coll. 2007	Marra et coll. 2007
Type de modèle	État-transition	État-transition	État-transition	État-transition	Hybride	Dynamique	Dynamique
Types de VPH ciblés par le vaccin	13 types de VPH à haut risque	70 % des types de VPH à haut risque	VPH 16/18	VPH 16/18 VPH 6,11,16,18	VPH 16/18	VPH 6/11/16/18	VPH 16/18
Groupe d'âge pour la vaccination	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans	Filles de 12 ans ± garçons	Filles de 12 ans ± garçons (± filles pour le rattrapage ± garçons)	Filles de 11 et de 14 ans
Couverture vaccinale	70 %	100 %	100 %	100 %	70 %	70 % (linéaire pour les 5 premières années)	F11: 85 % F14: 80 %
Efficacité de la vaccination	75 %	90 %	90 %	95 %	90 %	90 %	100 %
Durée de la protection	10 ans	10 ans	À vie	À vie	10 ans	À vie	À vie
Dose de rappel	Tous les 10 ans	Aucune signalée	Aucune	Aucune	À l'âge de 22 ans	Aucune	Aucune
Coût du vaccin (administration de 3 doses)	300 \$ (\$US de 2001)	200 \$ (\$US de 2001)	377 \$ (\$US de 2002)	400 \$	300 \$ (\$US de 2001)	360 \$ (\$US de 2005)	400 \$
Coût de la dose de rappel	100 \$ (\$US de 2001)	–	–	–	100 \$ (\$US de 2001)	–	–
Résultats mesurés	Infection à VPH, SIL, cancer du col utérin, décès lié au cancer du col utérin, coût, années de vie, QALY, coût par année de vie gagnée, coût par QALY gagnée	Infection à VPH, CIN, cancer du col utérin, décès par cancer du col utérin, coût, années de vie, coût par année de vie gagnée	Infection à VPH, LSIL, HSIL, cancer du col utérin, coût, QALY, coût par QALY gagnée	Infection à VPH, CIN, cancer du col utérin, décès par cancer du col utérin, coût, années de vie, coût par année de vie gagnée	Cancer du col utérin, coût, années de vie, QALY, coût par année de vie gagnée, coût par QALY gagnée	Infection à VPH, verrues génitales, CIN, cancer du col utérin, coût, QALY, coût par QALY gagnée	Infection à VPH, CIN, cancer du col utérin, décès par cancer du col utérin, coût, années de vie, coût par année de vie gagnée
Perspective	Directe	Directe	Sociétale	Directe	Directe	Directe	Directe

Tableau 1b Résultats d'études sur le rapport coût-efficacité du vaccin contre le VPH à partir d'hypothèses à base de cas

Hypothèses	Sanders et coll. 2003	Kulasingam et coll. 2003	Goldie et coll. 2004	Brisson et coll. 2007	Taira et coll. 2004	Elbasha et coll. 2007	Marra et coll. 2007
Réduction de la mortalité par cancer du col utérin	21 %	----	----	----	----	----	----
Réduction des cas de cancer du col utérin	20 %	15 %	60 %	62 %	62 % ♀ 64 % ♀ et ♂	78 % ♀ 91 % ♀ et ♂	41 % ♀F14
Réduction des lésions précancéreuses							
CIN 1	----	----	----	24 %	----	----	
CIN 2/3	21 %	----	----	47 %	----	----	
Réduction des infections à VPH	13 %	----	----	----	95 % ♀ 99 % ♀ et ♂	----	75 % ♀F14
Réduction du nombre de cas de verrues génitales	----	----	----	86 %	----	83 % ♀ 97 % ♀ et ♂	----
Coûts							
Pas de vaccination	39 682 \$	822 \$	1 111 \$		40 423 \$	72 659 302 \$	1 368 958 619 \$
Vaccination	39 928 \$	973 \$	1 400 \$	7,2 million (Q)	40 667 \$	74 042 990 \$	1 657 060 138 \$
Δ Coût	246 \$		289 \$	4,4 million (B)	244 \$	1 383 687 \$	288 101 519 \$
Années de vie gagnées							
Pas de vaccination	28,785 ans	28,756 ans	----	----	28,798 ans	----	----
Vaccination	28,793 ans	28,758 ans	----	----	28,811 ans	----	----
Δ AVG	2,8 ans		----	1321 ans	5,0 ans	----	----
Années de survie ajustée pour la qualité de vie gagnées							
Pas de vaccination	27,720 ans	----	25,982 ans	----	27,742 ans	2 698 711 ans	49 370 060 ans
Vaccination	27,731 ans	----	25,993 ans	----	27,759 ans	2 699 178 ans	49 381 805 ans
Δ QALY	4,0 ans	----	----	1079 ans	6,1 ans	467 ans	11 744 ans
Coût /AVG	32 066 \$	92 667 \$	----	34 496 \$	17 802 \$	----	----
Coût/QALY	22 755 \$	----	24 300 \$	20 512 \$ Q 31 060 \$ B	14 583 \$ ♀ 442 039 \$ ♀ et ♂	2 964 \$ ♀ Dominés pour ♀ et ♂	24 530 \$ ♀F14 167 364 \$ ♀ et ♂

ANNEXE 3

Survol de la littérature Capacité d'évaluer les programmes de vaccination contre le VPH

Un survol de la littérature a été effectué pour recueillir des données sur divers aspects de l'évaluation de nouveaux programmes de vaccination contre le VPH. Ce survol de la littérature vise à recueillir des données sur le point 7 du modèle décisionnel pour la vaccination⁽¹⁾ :

7. Les différents aspects du programme seront-ils évaluables?
 - 7.1 Évaluation souhaitable pour les familles, les professionnels et les autorités politiques
 - 7.2 Existence de systèmes d'information pour mesurer la couverture et l'utilisation des vaccins, la qualité des services de vaccination
 - 7.3 Existence de systèmes d'information pour mesurer l'impact des infections associées au VPH
 - 7.4 Existence de systèmes d'information pour surveiller les événements indésirables associés à l'administration du vaccin
 - 7.5 Existence de systèmes pour coupler les bases de données sur les résultats cliniques, les registres d'immunisation et les registres de population.

Ce survol de la littérature a porté principalement sur les résultats de l'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH. Les aspects touchant l'innocuité des vaccins homologués ou la durée de la protection n'ont pas été examinés parce qu'il s'agit de résultats habituels qui sont évalués dans toutes les études d'évaluation à la suite des programmes d'implantation d'un vaccin. Les données et les publications liées aux programmes de vaccination contre le VPH dans les pays en développement n'ont pas non plus été prises en compte.

Le survol de la littérature a été effectué à l'aide des bases de données *plein texte MedLine* et *Social sciences*. Tous les types de publications, mais seulement les articles rédigés en français ou en anglais, ont été inclus. La stratégie de recherche combinait les mots clés suivants :

MEDLINE, 4 juillet 2007

Mots clés utilisés	Résultats	Retenus
HPV vaccination program AND « Health care quality, access and evaluation » ^[73]	17	1
HPV immunization program AND « Health care quality, access and evaluation » ^[73]	131	1
HPV immunization AND Public health evaluation	57	0
HPV vaccine AND evaluation	133	1
HPV vaccine AND strategies	52	3
HPV vaccine AND surveillance	108	1
Human papillomavirus vaccination programs	69	3
HPV AND auteur : Lehtinen	15	1
Human papillomavirus AND auteur : Lehtinen	71	2
HPV AND auteur : Dillner	129	1
Human papillomavirus AND auteur : Dillner	150	0

Tous les résumés des publications ont été extraits des bases de données afin qu'on évalue s'ils pouvaient être inclus dans l'analyse. Lorsque des articles ne pouvaient être exclus après lecture du résumé, la version plein texte a été obtenue et dépouillée. Une autre recherche a été effectuée au moyen des références tirées des articles extraits.

Après examen du résumé des articles retenus, seulement cinq répondaient aux critères d'admissibilité pour ce survol de la littérature (c.-à-d. portaient sur l'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH, sauf les aspects « innocuité du vaccin » et « durée de la protection »). Toutes les publications étaient soit des recensions, des commentaires, des opinions ou des lignes directrices et aucune ne présentait des résultats d'études originales. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des principaux résultats du survol de la littérature portant sur l'évaluation d'un programme de vaccination contre le VPH.

Survol de la littérature, évaluation d'un programme de vaccination contre le VPH, juillet 2007

Premier auteur et année	Type de publication	Résultats spécifiques d'un programme de vaccination contre le VPH à évaluer		Mécanisme d'évaluation proposé pour mesurer les résultats
		Résultats à court terme	Résultats à long terme	
Lehtinen (2006) ⁽⁷²⁾	Recension, commentaire ou opinion	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité du vaccin contre toutes les lésions cervicales, peu importe le type de VPH • Changements dans la prévalence des types de VPH inclus et non inclus dans le vaccin chez les jeunes femmes 		<ul style="list-style-type: none"> • Échantillons de sérum obtenus chez des femmes enceintes pour un dépistage en population des infections congénitales, de même qu'échantillons de tissus cervicaux prélevés dans le cadre d'un dépistage organisé du cancer du col utérin (infrastructure des registres nordiques des soins de santé et de santé pour le suivi à long terme)
			<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de différentes méthodes d'implantation de la vaccination de masse : <ul style="list-style-type: none"> ○ Stratégies de vaccination des sujets d'un sexe ou des deux sexes ○ Impact des stratégies de vaccination de rattrapage 	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de l'efficacité de la protection (EP) dans des essais communautaires randomisés, tels que décrits initialement par Brookmeyer et Chen*

Arbyn (2007) ⁽⁸⁹⁾	Annexe des lignes directrices européennes sur l'assurance qualité du dépistage du cancer du col de l'utérus	<ul style="list-style-type: none"> Types de VPH dans la population pour une surveillance précoce du phénomène de « remplacement », des stratégies de vaccination inappropriées ou d'autres raisons de l'échec de la vaccination 	<ul style="list-style-type: none"> Mesure de la protection contre le cancer en comparant l'incidence du cancer du col utérin et celle d'autres cancers associés au VPH dans les cohortes vaccinées et non vaccinées 	<ul style="list-style-type: none"> Couplage avec les registres de cancer si possible. En prévision de tels résultats, les estimations de l'impact de la vaccination contre le VPH sur l'incidence et la mortalité associées au cancer du col utérin doivent se fonder sur les critères de substitution observés (\geq CIN-3)
Saslow (2007) ⁽⁷³⁾	Ligne directrice de l'American Cancer Society		<ul style="list-style-type: none"> Changements en fonction de la population et des lésions dans la prévalence de chaque type de VPH, notamment des tumeurs génitales et non génitales associées au VPH 	
		<ul style="list-style-type: none"> Outils pour aider les femmes et les vaccinateurs à prendre des décisions éclairées concernant la vaccination 		
		Résultats anormaux aux tests de Pap, orientations pour une colposcopie, biopsies cervicales et verrues génitales	<ul style="list-style-type: none"> Performance du test de Pap (en particulier la VPP et la VPN) 	<ul style="list-style-type: none">
			<ul style="list-style-type: none"> Impact de la vaccination sur le comportement des femmes en matière de dépistage et celui des vaccinateurs Acceptabilité du vaccin et impact sur le comportement sexuel 	<ul style="list-style-type: none"> Études qualitatives et quantitatives

		<ul style="list-style-type: none"> • Autres stratégies de vaccination qui accroissent l'accès au vaccin et étendent la couverture vaccinale dans les populations 		<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des registres ou d'autres données de suivi
Soldan (2006) ⁽⁷⁴⁾	Recension, commentaire ou opinion	<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance et déclaration des infections à VPH (types inclus et non inclus dans le vaccin) et des maladies associées au VPH 		<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation de méthodes comparables à l'échelle internationale; lancement d'un réseau international de laboratoires pour le VPH (et d'un laboratoire de référence mondial à Malmö, Suède) pour des tests de détection du VPH
			<ul style="list-style-type: none"> • Impact des programmes de vaccination contre le VPH sur la santé 	<ul style="list-style-type: none"> • Standardisation internationale des systèmes en population de déclaration des principales maladies associées au VPH, avec une évaluation de base de l'impact total des maladies associées au VPH mesuré avant l'implantation de programmes de vaccination
Dillner (2007) ⁽²¹⁾	Série de mini-recensions sur le vaccin	<ul style="list-style-type: none"> • Titres des anticorps protecteurs chez les sujets vaccinés 		<ul style="list-style-type: none"> • Études pour définir le titre minimal d'anticorps requis pour assurer une protection
		<ul style="list-style-type: none"> • Couverture vaccinale de la population contre le VPH 		<ul style="list-style-type: none"> • S'il n'existe aucun registre de vaccination contre le VPH, on peut effectuer des enquêtes séroépidémiologiques pour établir le degré d'immunité induit par le vaccin dans la population
		<ul style="list-style-type: none"> • Prévalence de l'ADN du VPH dans des populations d'adolescentes sexuellement actives 		<ul style="list-style-type: none"> • Échantillonnage sentinelle de populations d'adolescentes sexuellement actives dans des cliniques offrant un counselling sexuel aux jeunes pour mesurer si le contrôle des types de VPH inclus dans les vaccins est efficient et si la prévalence des types de VPH non inclus dans le vaccin est stable

		<ul style="list-style-type: none"> • Incidence des condylomes 		<ul style="list-style-type: none"> • Comme 90 % des condylomes sont causés par des types de VPH inclus dans le vaccin quadrivalent contre le VPH, la disparition des condylomes chez les jeunes sexuellement actifs devrait être le premier résultat clinique des programmes de vaccination contre le VPH
		<ul style="list-style-type: none"> • Surveillance pour savoir si les lésions restantes non détectées au dépistage sont attribuables à des types de VPH inclus dans le vaccin 		<ul style="list-style-type: none"> • Typage du VPH présent dans des lésions dans le cadre du programme de dépistage (des données sur le type de VPH pour la surveillance peuvent être obtenues auprès des laboratoires locaux effectuant des tests de détection du VPH)
			<ul style="list-style-type: none"> • Affections malignes associées au VPH 	<ul style="list-style-type: none"> • Typage systématique du VPH dans tous les cas de cancer associé au VPH, quelle que soit la forme

ANNEXE 4

Données pharmacoéconomiques à l'appui des recommandations

Au Canada, une intervention est considérée rentable si le coût par année de survie ajustée pour la qualité de vie est inférieur au PIB par habitant (environ 40 000 \$), et une intervention est jugée extrêmement rentable lorsque le coût par année de survie ajustée pour la qualité de vie gagnée est inférieur à 20 000 \$.

Une cohorte de filles de la 4^e à la 8^e année sélectionnée (âgées de 9 à 14 ans)

Filles en 4^e année (9 ans) et 5^e année (10 ans) : Aucune des études sur le rapport coût-efficacité du vaccin contre le VPH publiées jusqu'à maintenant n'a évalué l'impact de la vaccination contre le VPH chez les filles de 9 ou 10 ans. Toutefois, d'après les résultats obtenus pour les élèves de la 6^e, 7^e et 9^e année, on s'attendrait à ce que le programme soit rentable, en particulier s'il existe un programme de vaccination contre l'hépatite B auquel pourrait être jumelé le vaccin contre le VPH.

Filles en 6^e année (11 ans) : Le modèle élaboré en C.-B. par Pourbohloul et Gunther⁽⁴²⁾ estimé que la vaccination des filles de 11 ans (en 6^e année) entraînerait une baisse de 43,0 % de l'incidence du cancer du col utérin causé par les VPH 16 et 18. Le rapport coût-efficacité, calculé par Marra et ses collègues⁽³⁴⁾, a mis en évidence un coût de 24 945 \$ par QALY gagnée comparativement à l'absence de vaccination. Ce programme serait considéré comme rentable.

Filles en 7^e année (âgées de 12 ans) : Toutes les études sur le rapport coût-efficacité modélisées aux É.-U. qui ont été publiées jusqu'à maintenant ont examiné l'impact de la vaccination des filles de 12 ans. Sanders et Taira⁽³⁶⁾ ont estimé que la réduction de l'incidence du cancer du col utérin atteindrait 20 % et que le coût serait de 22 755 \$ par QALY gagnée si on administrait le vaccin contre 13 types de VPH à haut risque comparativement à aucun vaccin. Kulasingam et Myers⁽³⁵⁾ ont présumé que si l'on administrait un vaccin contre 70 % des types de VPH à haut risque (y compris les VPH 16 et 18), on obtiendrait une réduction de 15 % de l'incidence du cancer du col utérin, pour un coût de 92 677 \$ par année de vie gagnée grâce à la vaccination (et un dépistage bisannuel à partir de l'âge de 18 ans) comparativement à l'absence de vaccination. Goldie et ses collègues⁽³⁸⁾ ont adopté une perspective sociétale dans leur modèle et estimé que, par rapport à l'absence de vaccination, l'administration d'un vaccin bivalent contre les VPH 16 et 18 réduirait de 58,1 % l'incidence du cancer du col utérin, à un coût de 24 300 \$ par QALY gagnée. Dans le modèle de Taira⁽³⁰⁾, l'incidence du cancer du col utérin diminuait de 61,8 %, à un coût par QALY gagnée de 14 583 \$, si un vaccin contre les VPH 16 et 18 était administré plutôt qu'aucun vaccin. Enfin, Elbasha et coll.⁽³²⁾ ont évalué l'impact de la vaccination contre les VPH 6/11/16/18 et ont prévu une diminution de 75 % de l'incidence du col utérin, et cette réduction était associée à un coût différentiel par QALY de 2 964 \$ comparativement à l'absence de vaccination. Un tel programme serait jugé rentable.

Filles en 9^e année (âgées de 14 ans) : Ce modèle élaboré en C.-B. par Pourbohloul et Gunther⁽³⁷⁾ a estimé que la vaccination des filles de 14 ans (en 9^e année) entraînerait une baisse de 41,0 % de l'incidence du cancer du col utérin causé par les VPH 16 et 18. Le rapport coût-efficacité calculé par Marra et ses collègues⁽³⁴⁾ révélait un coût de 24 530 \$ par QALY gagnée comparativement à l'absence de vaccination. Un tel programme serait jugé rentable.

Deux cohortes de filles de la 4^e à la 12^e année.

Jusqu'à maintenant, aucune des études de rentabilité modélisées aux É.-U. n'a examiné ce type de stratégie de vaccination. Dans le modèle de la C.-B., Pourbohloul et Gunther⁽⁴²⁾ ont évalué un programme combinant la vaccination des filles de 11 ans et un programme de rattrapage de 3 ans pour celles de 14 ans. Si un tel programme était adopté, la réduction prévue de l'incidence du cancer du col utérin serait de 46,0 %. Marra et ses collègues⁽³⁴⁾ en

sont arrivés à un coût de 25 417 \$ par QALY gagnée pour ce programme comparativement à l'absence de vaccination. Un tel programme serait jugé rentable.

Programme en milieu scolaire, de nombreuses cohortes (au moins une cohorte de filles de l'élémentaire, une du premier cycle et une du deuxième cycle du secondaire, pour un total de trois cohortes).

Jusqu'à présent, aucune des études de rentabilité modélisées aux É.-U. ou au Canada n'ont évalué ce type de stratégie de vaccination. Des études cliniques ont cependant mis en évidence la forte immunogénicité du vaccin chez les préadolescents et les adolescents de 9 à 14 ans⁽¹⁶⁾. Un programme en milieu scolaire est aussi une façon efficace d'obtenir une couverture vaccinale plus élevée à un coût moindre.

Toutes les femmes des groupes d'âge recommandés de 9 à 26 ans (l'option 1 est incluse dans cette option, il s'agit d'un programme de rattrapage)

Taira et ses collègues⁽³⁰⁾ ont estimé la réduction du risque à vie du cancer du col utérin chez les femmes de 24 ans qui avaient bénéficié d'un programme de vaccination de rattrapage (35 %), mais n'ont pas malheureusement calculé les coûts associés à cette stratégie. Elbasha et ses collègues⁽³²⁾ ont aussi évalué l'impact de 3 différentes stratégies de vaccination, dont un programme de rattrapage. Une de ces stratégies consistait à vacciner uniquement les filles, et les auteurs ont examiné la vaccination des filles de 12 ans assortie d'un programme de rattrapage pour les 12 à 24 ans. Le programme de rattrapage était associé à une réduction similaire à long terme de l'incidence du cancer du col utérin comparativement au seul programme destiné aux filles de 12 ans (réduction d'env. 75 %). Toutefois, l'incidence diminuait plus tôt dans le cas du programme de rattrapage. La vaccination des filles de 12 ans combinée à un programme de rattrapage était associée à un coût différentiel par QALY de 4 666 \$ comparativement à la vaccination des filles de 12 ans seulement.

ANNEXE 5

Résumé des recommandations du CCI

Immunisation systématique
<p>Afin de diminuer la morbidité et la mortalité associée au cancer du col utérin, à ses états précurseurs et à d'autres cancers liés au VPH chez les Canadiennes, le CCI recommande la vaccination contre le VPH en milieu scolaire d'une cohorte de filles dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada.</p> <p>a) Administrer à 80 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les deux ans suivant l'introduction du programme.</p> <p>b) Administrer à 90 % des filles d'âge scolaire en 4^e, 5^e, 6^e, 7^e ou 8^e année les doses requises du vaccin contre le VPH dans les cinq ans suivant l'introduction du programme.</p> <p>Il faudrait s'efforcer particulièrement d'obtenir une forte couverture vaccinale pour les programmes d'immunisation systématique dans les populations à haut risque et difficiles à atteindre. On pourrait étendre les stratégies de rattrapage à ces populations.</p>
Immunisation de rattrapage
<p>Les provinces et les territoires qui songent à offrir et qui peuvent offrir des programmes de rattrapage pourraient inclure d'autres cohortes de filles. Il faudrait s'efforcer particulièrement d'obtenir une forte couverture vaccinale pour les programmes d'immunisation systématique dans les populations à haut risque et difficiles à atteindre. On pourrait étendre les stratégies de rattrapage à ces populations.</p>
Calendrier d'immunisation
<p>Selon les indications des fabricants pour le vaccin quadrivalent contre le VPH, le CCNI recommande un calendrier de 3 doses (0, 2 et 6 mois)⁽²⁾.</p>
Impact de la vaccination sur le dépistage du cancer du col de l'utérus
<p>On croit que l'introduction de la vaccination aura un impact majeur sur les recommandations de dépistage et les deux activités devront être planifiées simultanément. Un programme de vaccination devrait faire partie d'un programme complet de prévention du cancer du col de l'utérus.</p>
Évaluation des programmes
<p>Développer un plan d'évaluation détaillé qui comprendrait :</p> <ul style="list-style-type: none">• La couverture vaccinale;• L'incidence et la prévalence des maladies associées au VPH et au cancer du col de l'utérus;• L'efficacité et la durée de la protection par le vaccin;• L'impact psychosocial de la vaccination; et• Des approches optimales pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.

ANNEXE 6

Abbréviations et acronymes

Alb.	Alberta
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
C.-B.	Colombie-Britannique
CCI	Comité canadien d'immunisation
CCNI	Comté consultatif national de l'immunisation
CIN	Néoplasie intraépithéliale cervicale
CMFC	Collège des médecins de famille du Canada
CSCSHA	Centre scientifique canadien de santé humaine et animale
DIAC	Division des infections acquises dans la collectivité
DIIR	Division de l'immunisation et des infections respiratoires
DPMC	Division de la prévention des maladies chroniques
É.-U.	Etats-Unis
ENV	Enquête nationale sur la vaccination
FPT	Fédéral-provincial-territorial
IPE	Ile-du-Prince-Edouard
ISC	Inforoute santé du Canada
Man.	Manitoba
MF	Médecin de famille
N.-B.	Nouveau-Brunswick
N.-É.	Nouvelle-Écosse
NU	Nunavut
NVPO-HHS	National Vaccine Program Office – Health and Human Services
OMS	Organisation mondiale de la Santé
Ont.	Ontario
p/t	provincial/territorial
PBTG	Produits biologiques et thérapies génétiques
QALY	Années de survie ajustée pour la qualité de vie
RC	Rapport des cotes
RCRI	Réseau canadien des registres d'immunisation
RPCCU	Réseau de prévention du cancer du col utérin
Sask.	Saskatchewan
SGB	Syndrome de Guillain-Barré
SNI	Stratégie nationale d'immunisation
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
SPNI	Santé des Premières nations et des Inuits
T.-N.	Terre-Neuve et Labrador
T.N-O	Territoires du Nord-Ouest
TMG	Titres moyens géométriques
VPH	Virus du papillome humain
Yuk.	Yukon

BIBLIOGRAPHIE

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. *An analytical framework for immunization programs in Canada*. *Vaccine* 2005;23(19):2470-76.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), *Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain*. *RMTC*. 2007; 33(DCC-2): 1-32.
3. Adams M, Jasani B, Fiander A. *Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening*. *Vaccine* 2007;25(16):3007-13.
4. Brassard P, Steensma C, Coutlee F et al. *Epidemiology of human papillomavirus infection in aboriginal women of Nunavik, Québec*. Presented at the 22nd International Papillomavirus Conference, Vancouver, 2005.
5. Richardson H, Franco E, Pintos J et al. *Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students*. *Sex Transm Dis* 2000;27(2):79-86.
6. Richardson H, Kelsall G, Tellier P et al. *The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(6):485-90.
7. 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*. *Sex Transm Dis* 1997;24(5):293-8.
8. Healey SM. *Human papillomavirus infection and cervical dysplasia in Nunavut*. Kingston, Ont.: Queen's University, 2000.
9. Estimated new cases and deaths for cancers by sex, Canada, 2007. In: Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada. *Canadian cancer statistics 2007*. URL: <www.cancer.ca>.
10. Spence AR, Goggin P, Franco EL. *Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis*. *Prev Med* 2007;45(2-3):93-106.
11. Harper DM. *Why am I scared of HPV?* *CA Cancer J Clin* 2004;54(5):245-7.
12. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP et al. *A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine*. *Vaccine* 2004;22(23-24):3004-7.
13. Villa LL, Costa RL, Petta CA 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*. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-78.
14. Villa LL. *Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases*. *Vaccine* 2005;24(Suppl 1):S21-S28.
15. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. *Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. *Lancet* 2006;367:1247-55.
16. Block SL, Nolan T, Sattler C 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;118(5):2135-45.
17. Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M et al. *Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines*. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(6):792-95.
18. Villa LL, Costa RL, Petta CA 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*. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66.
19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL 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;25(26):4931-39.

20. Pagliusi SR, Teresa Aguado M. *Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction*. Vaccine 2004;23(5):569-78.
21. Dillner J, Arbyn M, Dillner L. *Translational mini-review series on vaccines: monitoring of human papillomavirus vaccination*. Clin Exp Immunol 2007;148(2):199-207.
22. Gall SA, Teixeira J, Wheeler CM et al. *Substantial impact on precancerous lesions and HPV infections through 5.5 years in women vaccinated with the HPV-16/18 L1 VLP AS04 candidate vaccine*. Presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting, Los Angeles, 2007.
23. Eggertson L. *Three provinces to study 2-dose HPV vaccine*. CMAJ 2007;177(5):444-45.
24. Centers for Disease Control and Prevention. *HPV: Gardasil and GBS*. References and resources: fast facts. URL: <www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/>.
25. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. *Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease*. Epidemiol Rev 2006;28:88-100.
26. The Future II Study Group. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. N Engl J Med 2007;356(19):1915-27.
27. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. N Engl J Med 2007;356(19):1928-43.
28. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M 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;369(9574):1693-702.
29. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. *The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine*. Epidemiology 2002;13(6):631-39.
30. Taira AV. *Evaluating human papillomavirus vaccination programs*. Emerg Infect Dis 2004;10(11):1915-23.
31. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P et al. *Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses*. PLoS Med 2006;3(5):e138.
32. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. *Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies*. Emerg Infect Dis 2007;13(1):28-41.
33. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M et al. *Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland*. Br J Cancer 2007;96(3):514-18.
34. Marra F, Gunther O, Ogilvie G, Marra CA, Pourbohloul B, Ehlen T, Miller D, Naus M, Patrick DM, Brunham RC. *A dynamic model to determine cost effectiveness of HPV vaccine in girls and boys in Canada*. ISSTD, Seattle, Washington, July 29th – August 1st, 2007.
35. Kulasingam SL, Myers ER. *Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs*. JAMA 2003;290(6):781-89.
36. Sanders GD, Taira AV. *Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus*. Emerg Infect Dis 2003;9(1):37-48.
37. Goldie SJ, Grima D, Kohli M et al. *A comprehensive natural history model of HPV infection and cervical cancer to estimate the clinical impact of a prophylactic HPV-16/18 vaccine*. Int J Cancer 2003;106(6):896-904.
38. Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. *Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine*. J Natl Cancer Inst 2004;96(8):604-15.
39. Kohli M, Ferko N, Martin A et al. *Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK*. Br J Cancer 2007;96:143-50.
40. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P et al. *The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada*. Vaccine 2007;25(29):5399-408.

41. Phillips C, Thompson G. *What is a QALY? What Is . . . ?* series. URL: <<http://www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/WhatisaQALY.pdf>>
42. Pourbohloul B, Günther O. *Mathematical modeling of the human papilloma virus transmission dynamics*. Presented at the University of British Columbia, Centre for Disease Control, CIC meeting, Victoria BC, 18 April, 2007.
43. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P et al. *Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection*. CMAJ 2007;177(5):464-68.
44. Tiro JA, Meissner HI, Kobrin S et al. *What do women in the U.S. know about human papillomavirus and cervical cancer?* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(2):288-94.
45. Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL et al. *Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of written information about HPV*. Pediatrics 2006;117(5):1486-93.
46. Olshen E, Woods ER, Austin SB et al. *Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine*. J Adolesc Health 2005;37(3):248-51.
47. Friedman AL, Sheppard H. *Exploring the knowledge, attitudes, beliefs, and communication preferences of the general public regarding HPV: findings from CDC focus group research and implications for practice*. Health Educ Behav 2007;34(3):471-85..
48. Gudmundsdottir T, Tryggvadottir L, Allende M et al. *Eligibility and willingness of young Icelandic women to participate in a HPV vaccination trial*. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82(4):345-50.
49. Hoover DR, Carfioli B, Moench EA. *Attitudes of adolescent/young adult women toward human papillomavirus vaccination and clinical trials*. Health Care Women Int 2000;21(5):375-91.
50. Giles M, Garland S. *A study of women's knowledge regarding human papillomavirus infection, cervical cancer and human papillomavirus vaccines*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2006;46(4):311-15.
51. Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F et al. *Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes*. Vaccine 2006;24(16):3087-94.
52. Lenselink CH, Gerrits MM, Melchers WJ et al. *Parental acceptance of human papillomavirus vaccines*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 16 March, 2007.
53. Gerend MA, Lee SC, Shepherd JE. *Predictors of human papillomavirus vaccination acceptability among underserved women*. Sex Transm Dis 2007;34(7):468-71.
54. Mays RM, Sturm LA, Zimet GD. *Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections*. Soc Sci Med 2004;58(7):1405-13.
55. Slomovitz BM, Sun CC, Frumovitz M et al. *Are women ready for the HPV vaccine?* Gynecol Oncol 2006;103(1):151-54.
56. Zimet GD, Mays RM, Winston Y et al. *Acceptability of human papillomavirus immunization*. J Womens Health Gend Based Med 2000;9(1):47-50.
57. Kahn JA, Rosenthal SL, Hamann T et al. *Attitudes about human papillomavirus vaccine in young women*. Int J STD AIDS 2003;14(5):300-6.
58. Crosby R, Schoenberg N, Hopenhayn C et al. *Correlates of intent to be vaccinated against human papillomavirus: an exploratory study of college-aged women*. Sex Health 2007;4(1):71-3.
59. Woodhall SC, Lehtinen M, Verho T et al. *Anticipated acceptance of HPV vaccination at the baseline of implementation: a survey of parental and adolescent knowledge and attitudes in Finland*. J Adolesc Health 2007;40(5):466-69.
60. Ferris DG, Waller JL, Owen A et al. *Midadult women's attitudes about receiving the prophylactic human papillomavirus vaccine*. J Low Genit Tract Dis 2007;11(3):166-72.
61. Waller J, Marlow LA, Wardle J. *Mothers' attitudes towards preventing cervical cancer through human papillomavirus vaccination: a qualitative study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(7):1257-61.

62. Davis K, Dickman E, Ferris D et al. *Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10 to 15 year old adolescents*. J Low Genit Tract Dis 2004;8(3):188-94.
63. Boehner CW, Howe SR, Bernstein DI et al. *Viral sexually transmitted disease vaccine acceptability among college students*. Sex Transm Dis 2003;30(10):774-78.
64. Marlow LA, Waller J, Wardle J. *Parental attitudes to pre-pubertal HPV vaccination*. Vaccine 2007;25(11):1945-52.
65. Constantine NA, Jerman P. *Acceptance of human papillomavirus vaccination among Californian parents of daughters: a representative statewide analysis*. J Adolesc Health 2007;40(2):108-15.
66. Ogilvie GS, Remple VP, Marra F et al. *Parental intention to vaccinate daughters with the HPV vaccine*. CMAJ 4 December, 2007. URL: <<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/177/12/1506>>.
67. Fishbein MA. A theory of reasoned action: some applications and implications. In: Howe HE, ed. *Beliefs, attitudes and values*. Nebraska Symposium on Motivation 1980 vol. 27. Lincoln: University Press: 65.
68. 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.
69. Canadian Association on Adolescent Health. *Sexual behaviours and attitudes, Canadian teenagers and mothers*. URL: http://www.acsa-caah.ca/Portals/0/Member/151_eng.pdf
70. Statistics Canada. <http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/Collection-R/Statcan/81-229-XIB/0009881-229-XIB.pdf>
71. Humiston SG, Rosenthal SL. *Challenges to vaccinating adolescents: vaccine implementation issues*. Pediatr Infect Dis J 2005;24(6 Suppl):S134-40.
72. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P et al. *Chapter 28: studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries*. Vaccine 2006;24(Suppl 3):S233-41.
73. Saslow D, Castle PE, Cox JT et al. *American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors*. CA Cancer J Clin 2007;57(1):7-28.
74. Soldan K, Dillner J. *Comparable strategies needed to evaluate human papillomavirus vaccine efficiency across Europe*. Euro Surveill 2006;11(11).
75. Agence de la santé publique du Canada, *Atelier sur les priorités canadiennes en matière de recherche sur les vaccins contre le virus du papillome humain - Rapport final*. RMTc. 2006; 32S1: 66.
76. Santé Canada. *Normes nationales pour l'évaluation de la couverture vaccinale : recommandations du réseau canadien des registres d'immunisation* RMTc 2005;31(9) URL: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/rm3109fa.html> >. Accédé mars 2008.
77. Jackson Y, Chappuis F, Mezger N et al. *High immunogenicity of delayed third dose of hepatitis B vaccine in travellers*. Vaccine 2007;25(17):3482-84.
78. Duval B, Gilca V, Boulianne N et al. *Comparative long term immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines and the effect of a booster dose given after five years in a low endemicity country*. Pediatr Infect Dis J 2005;24(3):213-18.
79. Duval B, Gilca V, Boulianne N et al. *HBs antibody kinetics five years after booster vaccination with Engerix B*. Presented at the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mc Cormick Place, Chicago, 2007.
80. Santé Canada. *Dépistage du cancer du col utérin au Canada : Rapport de surveillance 1998*. URL:< <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccsic-dccuac/pdf/cervical-f3.pdf> >
81. Parikh S, Brennan P, Boffetta P. *Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer*. Int J Cancer 2003;105(5):687-91.

82. Agence de la santé publique du Canada. *Guide Canadien d'immunisation*, 7e ed. Ottawa: ASPC, 2006.
83. Zimet GD. *Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance*. J Adolesc Health 2005;37(6 Suppl):S17-23.
84. Agosti JM, Goldie SJ. *Introducing HPV vaccine in developing countries—key challenges and issues*. N Engl J Med 2007;356(19):1908-10.
85. Louchini R, Goggin P, Steben M. *Évolution des cancers ano-génitaux reliés à l'infection au VPH déclarés au Québec - Incidence et survie* Maladies chroniques au Canada 2008; 28: 145-52.
86. Ault KA. *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;369(9576):1861-68.
87. Lemeshow S, Robinson D. *Surveys to measure programme coverage and impact: a review of the methodology used by the Expanded Programme on Immunization*. World Health Stat Q 1985;38:65-75.
88. Brookmyer R, Chen YQ. *Person-time analysis of paired community intervention trials when the number of communities is small*. Stat Med 1998;17(18):2121-32.
89. Arbyn M, Dillner J. *Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*. J Clin Virol 2007;38(3):189-97