

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)[†]

Mise à jour sur les vaccins contre le virus du papillome humain (VPH)

Avant-propos

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans le présent document reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce dernier à des fins d'information. Les vaccinateurs doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes et des notices. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le(s) fabricant(s) autorisé(s) du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver leurs vaccins et en ont démontré l'innocuité et l'efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

[†] **Membres** : D^{re} J. Langley (président), D^{re} B. Warshawsky (vice-président), D^{re} S. Ismail (secrétaire de direction), D^{re} N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, D^{re} B. Henry, D^r D. Kumar, D^{re} A. McGeer, D^{re} S. McNeil, D^r B. Seifert, D^{re} C. Quach-Thanh, D^{re} D. Skowronski, D^r B. Tan, D^r C. Cooper

Agents de liaison : D^r B. Bell (Centre de contrôle et de prévention des maladies), D^r J. Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), A. Mawle, Ph. D. (Centre de contrôle et de prévention des maladies), D^r H. Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^r S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté-Canada), M^{me} K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), D^r P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), D^{re} M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^{re} N. Sicard (Association canadienne de santé publique), D^r R. Warrington (Département de médecine et d'immunologie de l'Université du Manitoba), D^r P. Van Buynder (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} W. Vaudry (Département de pédiatrie, Université de l'Alberta),

Membres d'office : M^{me} M. FarhangMehr (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^{re} S. Desai (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), LCol (D^r) J. Anderson (ministère de la Défense nationale), D^{re} E. Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de médecine communautaire), D^r F. Hindieh (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques), D^{re} J. A. Laroche (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), J. Xiong (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques).

[†]Cette déclaration a été préparée par le D^r M. Dawar, M^{me} T. Harris et D^{re} S. McNeil et approuvée par le CCNI. Le CCNI souligne avec reconnaissance la contribution de, D^{re} S. Ismail, D^{re} S. Deeks, D^{re} G. Ogilvie, J. Onysko et M^{me} E. Russell

I. Introduction

En juillet 2006, un vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain (HPV4) (Gardasil® Merck Frosst Canada, Inc.) a été homologué au Canada pour utilisation chez les femmes de 10 à 25 ans pour la prévention de l'infection par le VPH des types 6, 11, 16 et 18 et des maladies suivantes causées par ces types du VPH :

- cancer du col de l'utérus;
- cancer de la vulve et cancer du vagin;
- verrues génitales (condylomes acuminés);
- adénocarcinome *in situ* (AIS) du col de l'utérus;
- néoplasies intraépithéliales cervicales (NIC) de grade 1, 2 et 3;
- néoplasies intraépithéliales vulvaires (NIV) de grade 2 et 3;
- néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) de grade 2 et 3.

En février 2010, le fabricant a été autorisé à étendre les indications de Gardasil® pour inclure les hommes âgés de 9 à 26 ans pour la prévention des infections causées par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des verrues génitales (condylomes acuminés)⁽¹⁾.

En avril 2011, le Gardasil® a été autorisé pour l'utilisation chez les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans.

En mai 2011, le Gardasil® a été indiqué pour les sujets de sexe féminin et masculin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention :

- du cancer de l'anus causé par les types 16 et 18 du VPH
- de la néoplasie intraépithéliale anale (NIA) de grade I, 2 ou 3 causée par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH

Également en février 2010, un vaccin bivalent contre le VPH (HPV2), Cervarix^{MD} (GlaxoSmithKline Inc.), a été homologué au Canada pour utilisation chez les femmes de 10 à 25 ans. Cervarix^{MD} est indiqué chez les filles et les femmes de 10 à 25 ans pour la prévention du cancer du col de l'utérus, car il confère une protection contre les lésions dysplasiques suivantes causées par les types oncogènes 16 et 18 du VPH⁽²⁾ :

- néoplasies intraépithéliales cervicales (NIC) de grade 1, 2 et 3;
- adénocarcinomes cervicaux *in situ* (AIS).

Cet avis suppose l'application des mesures suivantes :

- examiner les recommandations existantes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant les vaccins contre le VPH;
- examiner l'épidémiologie du VPH chez les femmes et les hommes, y compris le fardeau des verrues anogénitales et des cancers liés au VPH;
- fournir de l'information sur le vaccin bivalent contre le VPH (Cervarix^{MD}) et des recommandations concernant son utilisation;
- fournir des renseignements à jour sur l'utilisation du vaccin quadrivalent contre le VPH (Gardasil®), ainsi que de nouveaux renseignements particuliers à son utilisation chez les hommes.

Aperçu des recommandations antérieures du Comité consultatif national de l'immunisation sur le vaccin contre le VPH

Dans une déclaration publiée en 2007⁽³⁾, le CCNI a recommandé l'utilisation du vaccin contre le VPH4 chez :

- les filles de 9 à 13 ans;
- les femmes de 14 à 26 ans (même si elles sont déjà sexuellement actives et présentent ou non des anomalies au test de Papanicolaou (Pap), notamment le cancer du col de l'utérus, ou ont déjà eu des verrues génitales ou une infection à VPH connue).

Pour ce qui est des femmes de plus de 26 ans, des études sur l'utilisation du vaccin Gardasil® étaient en cours au moment de la publication en 2007. Il a été indiqué lors de la précédente déclaration que l'utilisation du vaccin chez les femmes de plus de 26 ans pouvait être envisagée dans certaines circonstances.

II. Méthodes

En résumé, les grandes lignes de la préparation d'une déclaration de recommandation du CCNI sont :

1. la synthèse des connaissances (extraction et résumé des études individuelles, cotation du niveau et de la qualité des données probantes);
2. la synthèse de l'ensemble des données probantes sur les avantages et les dommages, ainsi que la prise en compte de la qualité des données probantes et de l'ampleur des effets observés;
3. la transposition des données probantes en recommandation.

Pour obtenir plus de détails sur ce processus, consulter : *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes : Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation, janvier 2009, RMTC* à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php> :

Le CCNI a étudié l'ébauche du plan de travail du Groupe de travail sur le VPH, ainsi que les principaux points qui seront pris en compte lors de l'analyse documentaire proposée,

III. Épidémiologie

III.1. Sujets de sexe féminin

L'épidémiologie du VPH chez les sujets de sexe féminin a été traitée en détail dans la déclaration du CCNI sur le vaccin contre le VPH en 2007⁽³⁾. Les données pertinentes depuis cette déclaration sont résumées ici.

Moore et coll. ont évalué la prévalence de l'infection à VPH chez les filles et les femmes au moyen d'une étude fondée sur le plus vaste échantillon de la population canadienne à ce jour⁽⁴⁾. La prévalence et la répartition par type d'ADN du VPH ont été déterminées à partir d'un échantillon (n = 4 821) de filles et de femmes âgées de 13 à 86 ans participant au programme provincial de dépistage du cancer du col utérin de la Colombie-Britannique (C.-B.). Les résultats globaux ont permis d'établir la prévalence du VPH à 16,8 % (IC à 95 % : 15,8 - 17,9). La prévalence des infections au VPH des types 6, 11, 16 et 18 s'élève à 4,0 % (IC à 95 % : 3,5 - 4,6), 0,2 % (IC à 95 % : 3,7-0,1- 4, 8),

notamment le fardeau de la maladie à prévenir ainsi que les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité des vaccins, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. La synthèse des connaissances a été effectuée par la docteure Meena Dawar, spécialiste en médecine communautaire, Tara Harris, infirmière épidémiologiste principale à l'Agence de la santé publique du Canada, et la D^{re} Shelly McNeil, spécialiste des maladies infectieuses, et a été supervisée par le groupe de travail. Après une évaluation critique de chacune des études, des tableaux sommaires assortis de cotes de qualité des preuves s'inspirant de la hiérarchie méthodologique du CCNI (tableau 17) ont été dressés et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été proposées. Le 6 octobre 2010, le président du groupe de travail et un médecin spécialiste de l'ASPC ont présenté les données probantes et proposé des recommandations au CCNI. Après un examen approfondi des preuves et une consultation des membres lors de la réunion du CCNI d'octobre 2010, le Comité a adopté certaines recommandations précises. Une description des considérations pertinentes, les raisons sous-tendant certaines décisions et les lacunes dans les connaissances sont présentées ci-après.

10,7 % (IC à 95 % : 9,8 - 11,6) et 3,5 % (IC à 95 % : 3,1 - 4,1), respectivement. La positivité à l'égard du VPH (pour les types à risque élevé et à faible risque) était surtout prévalente chez les femmes âgées de moins de 20 ans avec une tendance significative à une réduction de la prévalence (pour tous les types de VPH, tant à risque élevé qu'à risque faible) observée jusqu'à l'âge de 60 ans (P < 0,0001 pour chacun). Ces estimations de la prévalence globale se comparent à celles d'autres études.

Une étude de séroprévalence fondée sur 1 020 sérums anonymes triés par catégories d'âge et provenant de femmes de la C.-B. âgées de 15 à 39 ans ayant passé des tests de dépistage prénatal⁽⁵⁾ a révélé la présence d'anticorps des types 16 et 18 du VPH dans 17,9 % et 9,5 % des échantillons, respectivement, et 3,9 % de ces échantillons comportaient des anticorps des deux types. En se basant sur les données triées par catégorie d'âge, les auteurs ont conclu que

l'exposition aux types 16 et 18 du VPH avait eu lieu à un jeune âge. Les titres d'anticorps neutralisants s'étaient maintenus dans l'ensemble pour tous les groupes d'âge, ce qui pourrait être dû à une infection persistante, à une réinfection ou à une persistance des anticorps à long terme.

La période au cours de laquelle le risque d'infection par le VPH est à son maximum se situe entre les cinq et dix années suivant la première expérience sexuelle. Une récente méta-analyse de plus de 44 études réalisées dans le monde a révélé l'existence d'un second pic de prévalence d'infection à VPH chez les femmes ≥ 45 ans dans toutes les régions à l'exception de l'Asie, où les taux continuent de diminuer après 45 ans⁽⁶⁾. L'importance de ce second pic est réduite par comparaison aux taux élevés chez les femmes plus jeunes. Dans une cohorte de 1 610 femmes colombiennes, les risques cumulatifs d'infection du col de l'utérus par le VPH après cinq ans, définis par la présence de l'ADN du VPH de tout type, s'élevaient à 22,0 % pour les femmes âgées de 30 à 44 ans et à 12,5 % pour celles âgées de plus de 45 ans, par comparaison à 42,5 % pour celles de 15 à 19 ans⁽⁷⁾. Le second pic d'infection par le VPH pourrait être dû à la réactivation d'une infection latente, à de nouvelles infections se produisant en raison d'une modification du comportement ou d'un changement social liés à l'âge, ou à un effet de cohorte. La mesure dans laquelle les infections se produisant plus tard dans la vie sont associées à un risque ultérieur de cancer ou d'état précancéreux n'est pas encore connue.

III.2. Sujets de sexe masculin

L'épidémiologie du VPH a été traitée en profondeur dans la déclaration du CCNI sur le vaccin contre le VPH en 2007⁽³⁾. Bien que les données disponibles sur l'histoire naturelle, l'épidémiologie et le fardeau des maladies associées au VPH chez les hommes soient limitées, plusieurs études ont été publiées depuis la déclaration de 2007 et des études supplémentaires sont en cours⁽⁸⁾. Les données pertinentes sur l'épidémiologie du VPH chez les hommes recueillies depuis cette déclaration sont résumées ici, particulièrement celles concernant les verrues et les cancers anogénitaux associés au VPH chez les hommes.

Histoire naturelle de l'infection à VPH chez les hommes

Comme chez les femmes, la plupart des infections au VPH chez les hommes sont asymptomatiques. Les verrues anogénitales (VAG) sont attribuables dans la plupart des cas (> 90 %) aux types 6 et 11 du VPH et dans 20 à 50 % des cas, il y a co-infection par des types oncogènes du VPH⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Le VPH cause des affections anogénitales bénignes et malignes, ainsi que des lésions à la tête et au cou. Les types 16 et 18 du VPH sont également reconnus comme des types à risque élevé (RE) et sont associés aux cancers du pénis, de l'anus⁽¹¹⁾, de la bouche et de l'oropharynx.

Les mécanismes d'oncogénicité des cancers associés au VPH touchant les hommes et des cancers autres que ceux du col utérin liés au VPH chez les femmes restent mal compris, mais on présume qu'ils sont similaires à ceux du col de l'utérus. Par exemple, environ 90 % des carcinomes malpighien anaux sont associés au VPH et surviennent dans la zone de transformation, une région pathologiquement similaire à celle du col de l'utérus où l'épithélium rencontre la muqueuse cylindrique. On croit que le cancer de l'anus est précédé d'une néoplasie intraépithéliale anale (NIA) de grade 2 ou 3⁽¹¹⁾.

Prévalence et incidence des infections au VPH chez les hommes

Le VPH n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada. Les estimations du fardeau de l'infection à VPH et des effets connexes chez les hommes sont principalement fondées sur des études sur la prévalence et l'incidence chez les cohortes choisies, dont plusieurs pourraient avoir tendance à montrer des taux plus élevés d'infection parce qu'ils ont de nombreux partenaires sexuels. Des données relatives au fardeau de l'infection sont nécessaires pour comprendre l'épidémiologie de l'infection et évaluer les répercussions éventuelles des programmes de vaccination. Les tests de dépistage de l'ADN du VPH dans la région génitale ne détectent que les infections présentes qui sont habituellement transitoires et qui peuvent varier fortement, en partie en raison des différences au niveau du type et du nombre de sites anatomiques ayant fait l'objet d'un prélèvement (p. ex. un seul site ou plusieurs), l'utilisation de méthodes d'analyse différentes et les critères de sélection des populations étudiées⁽⁸⁾.

Un examen systématique de plus de 40 études effectué par Dunne et coll. a révélé des taux de prévalence entre 1,3 % et 72,9 % pour les études portant sur plusieurs sites anatomiques, alors que 56 % des études faisaient état d'une prévalence ≥ 20 %⁽¹²⁾. De façon constante, le type 16 du VPH reste parmi les types les plus courants signalés.

L'étude *HPV in Men* (HIM) est une étude permanente visant à évaluer des aspects variés de l'infection à VPH chez des hommes de 18 ans ou plus, recrutés dans trois pays différents (le Brésil, le Mexique et les États-Unis), en utilisant un protocole commun pour l'échantillonnage et la détection

du VPH. Une prévalence globale de 65,2 % a été observée dans la population étudiée (n = 1 160). La prévalence globale était plus élevée au Brésil (72,3 %) qu'aux États-Unis (É.-U.) (61,3 %) et au Mexique (61,9 %). Plusieurs types ont été décelés chez 25,7 % de tous les participants, alors que le type oncogénique le plus couramment détecté (6,5 %) est le type 16, suivi du type 51 (5,3 %) et du type 59 du VPH (5,3 %)⁽¹³⁾.

Peu d'études canadiennes ont été publiées sur la prévalence du VPH ou sur son incidence chez les hommes. Ogilvie et coll. font état d'une prévalence du VPH de tout type dans tous les sites (prélèvements au gland, pénis, prépuce, corps pénien et scrotum) de 69,8 % dans une population fréquentant une clinique d'infections transmises sexuellement (ITS) pour hommes hétérosexuels de Vancouver, en Colombie-Britannique⁽¹⁴⁾.

Les études de séroprévalence peuvent aider à comprendre l'épidémiologie de l'infection, et l'exposition cumulative au fil du temps a été évaluée dans un nombre limité d'études chez les hommes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Deux études axées sur la population de l'Australie et des É.-U. ont été récemment publiées. Une étude basée sur un vaste échantillon d'une population d'Australiens âgée de 0 à 69 ans a démontré que la séroprévalence globale du VPH était considérablement plus élevée chez les femmes (23,8 % [IC à 95 % : 21,8 - 25,8]) que chez les hommes (17,8 % [IC à 95 % : 15,7 - 20,0 %]). Ces conclusions rejoignent celles des études précédentes. Chez les hommes, la séropositivité selon le type varie en fonction de l'âge, et on observe des pics dans le groupe d'âge 40 à 49 ans pour les types 6 et 11 (15,4 % et 9,1 %, respectivement) et dans le groupe d'âge 50 à 59 ans pour les types 16 et 18 (14,3 % et 8,2 %, respectivement)⁽¹⁸⁾. Les pics surviennent approximativement dix années plus tard chez les hommes que chez les femmes. Les estimations de la séroprévalence du VPH basées sur une population des États-Unis dans le cadre de l'étude *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) réalisée en 2003-2004⁽¹⁹⁾ ont indiqué une séroprévalence globale du VPH chez les hommes de 14 à 59 ans (n = 2 128) de 12,2 %. Ce résultat était considérablement moins élevé que pour les femmes (32,5 %), comme il a été observé ailleurs^(12, 16, 17, 20, 21). Selon les auteurs, la séroprévalence plus faible chez les hommes est probablement due aux différences au niveau de la réponse immunitaire induite par l'infection à VPH chez les hommes, plutôt que par des taux d'infection plus faibles⁽¹⁹⁾.

Aucune vaste étude en population n'a été effectuée sur l'incidence des infections au VPH chez les hommes au fil du temps. Dans une étude de cohorte prospective portant sur 290 Américains âgés de 18 à 44 ans, l'incidence cumulative d'une nouvelle infection après 12 mois était de 29,2 % et de 42,3 % pour toute infection par le VPH. L'incidence selon le type était évaluée à 2,8, 0,5, 4,8 et 0,8 cas pour 1 000 mois-personnes pour les types 6, 11, 16 et 18 du VPH, respectivement⁽²²⁾. Dans une autre étude portant sur 290 hommes diplômés universitaires, l'incidence cumulative de toute infection à VPH après 24 mois était de 62,4 %⁽²³⁾.

Facteurs de risque d'une infection à VPH chez les hommes

Le facteur le plus couramment associé à l'augmentation du risque de contracter une infection à VPH chez les hommes est le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie⁽²⁴⁻²⁶⁾. Selon Lu et coll., les hommes qui ont indiqué avoir eu ≥ 16 partenaires sexuels au cours de leur vie par comparaison à ceux qui en ont eu de zéro à quatre présentaient un risque élevé d'avoir contracté une infection à VPH (taux de risque ajusté [TRA] = 2,8 [IC à 95 % : 1,1 - 7,1]), d'infection par des types oncogènes du VPH (TRA, 9,6 [IC à 95 % : 2,4 - 37,8]) et d'infection par des types non oncogènes du VPH (TRA, 3,6 [IC à 95 % : 1,3 - 9,9]). Un effet protecteur important associé à la circoncision a été rapporté de source digne de foi dans la documentation⁽²³⁻²⁷⁾.

Dans un essai contrôlé randomisé récent portant sur les circoncisions mené par Auvert et ses collaborateurs en Afrique du Sud, un risque élevé de VPH a été reconnu chez 14,8 % des hommes circoncis et 22,3 % des hommes non circoncis (groupe témoin) (taux de risque ajusté = 0,68 [IC à 95 % : 0,52 - 0,89])⁽²⁷⁾. Selon Nielson et coll., chez les participants à l'étude HIM, l'utilisation du condom durant moins de la moitié de tous les rapports sexuels a été associée à l'augmentation du risque de contracter le VPH par comparaison à l'utilisation du condom durant plus de la moitié de tous les rapports sexuels (rapport de cotes [RC] ajusté = 2,03; IC à 95 % : 1,07 - 3,84)⁽²⁸⁾. Aucune association significative entre l'âge et la prévalence, l'incidence ou la durée de l'infection par le VPH n'a été découverte^(13, 22).

Verrues anogénitales (VAG) chez les hommes et les femmes

Les VAG constituent un problème de santé publique considérable en raison du fardeau économique et de la détérioration de la qualité de vie qu'elles imposent, tant aux hommes qu'aux femmes. Deux publications récentes ont fourni des données de base importantes sur l'épidémiologie des VAG au Canada. Kleiwer et coll.⁽²⁹⁾ et Marra et coll.⁽³⁰⁾

ont lié les bases de données sur la population des services hospitaliers et médicaux afin d'évaluer l'incidence et la prévalence des VAG au Manitoba et en C.-B., respectivement. Marra et coll. ont présenté des données supplémentaires concernant le fardeau de la maladie et ses coûts⁽³⁰⁾.

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

Une analyse évolutive des tendances sur 20 ans au Manitoba révèle un pic dans l'incidence des VAG en 1992 suivi d'un déclin, ainsi que des taux en légère augmentation au cours des dernières années, particulièrement chez les hommes. Le ratio du taux d'incidence hommes:femmes a augmenté avec le temps, passant de 0,76 en 1985 à 1,25 en 2004⁽²⁹⁾.

En C.-B., la durée moyenne d'un épisode de VAG est estimée à 69 jours (2,5 mois), et la durée moyenne de l'épisode est beaucoup plus longue chez les hommes que chez les femmes (76 jours par comparaison à 61 jours, $p < 0,001$). Le coût moyen du traitement par épisode s'élève à 190 dollars canadiens, ce qui se traduit par une estimation des coûts annuels et des coûts médicaux directs en C.-B. d'environ un million de dollars canadiens⁽³⁰⁾.

Des estimations similaires de la prévalence des VAG (130 cas pour 100 000 personnes) ont été signalées au Royaume-Uni, où les VAG constituent une maladie à déclaration obligatoire⁽³¹⁾. Les évaluations provenant des É.-U. sont légèrement plus élevées, entre 150 et 205 cas pour 100 000 chez les personnes assurées dans le secteur privé⁽³²⁻³⁴⁾. La prévalence cumulative (diagnostic de VAG déclaré par le patient et signalé par le professionnel de la santé) est de 5,6 % parmi les 18 à 59 ans selon les données du NHANES américain⁽³⁵⁾.

En plus de leurs conséquences directes sur la santé, les VAG ont également des répercussions importantes sur la qualité de vie. Une étude par Marra et coll. a utilisé des questionnaires uniformisés pour évaluer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de 75 sujets de Vancouver, C.-B. ayant des antécédents de VAG⁽³⁶⁾. On a relevé un indice de QVLS faible associé aux VAG, d'une importance et d'une ampleur comparables à celui de certaines maladies chroniques bien définies telles que l'herpès génital. Un résumé récent présenté par Drolet et coll. mesure la QVLS chez 131 personnes ayant reçu un nouveau diagnostic de VAG. L'indicateur de la QVLS a été converti en valeur utilisable pour l'évaluation de l'année de vie pondérée par la qualité (AVPQ). Les résultats préliminaires suggèrent que le premier épisode de VAG produit une perte d'AVPQ équivalant à de 9 à 40 jours de vie en santé perdus⁽³⁷⁾.

Cancers liés au VPH chez les hommes

Le fardeau total des cancers liés au VPH chez les deux sexes est estimé à 5,2 % de tous les cancers à l'échelle mondiale⁽³⁸⁾. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a mené une évaluation de la cancérogénicité des papillomavirus. Le CIRC conclut qu'en plus fournir des preuves convaincantes que plusieurs types de VPH, y compris les types 16 et 18, causent presque tous les cancers du col de l'utérus, les données montrent que le VPH de type 16 joue un rôle causal dans le cancer de la vulve, du vagin, du pénis, de l'anus, de la cavité buccale et de l'oropharynx et qu'il a un certain lien avec le cancer du larynx et le cancer péri-unguéal, et qu'il existe une association entre le VPH de type 18 et le cancer à la plupart de ces sites. Les types 6 et 11 ne sont pas en cause dans le développement du cancer du col de l'utérus, mais ils sont associés aux cancers épidermoïdes du larynx et aux tumeurs de Buschke-Lowenstein plutôt rares du pénis et de l'anus⁽³⁹⁾.

Chez les hommes, on estime que l'infection à VPH est associée à de 80 à 90 % des cancers de l'anus, de 40 à 50 % des cancers du pénis, à 35 % des cancers de l'oropharynx et à 25 % des cancers de la cavité buccale^(38, 40-42). Parmi les cancers liés au VPH, environ 92 % des cancers de l'anus, 63 % du pénis et 89 % de la cavité buccale et de l'oropharynx sont attribuables aux types de VPH à risque élevé 16 et 18⁽³⁸⁾.

Les taux d'incidence annuels suivants de cancers liés au VPH ont été calculés en utilisant l'outil en ligne Surveillance du cancer en direct de l'Agence de la santé publique du Canada, qui fournit des données cumulatives provenant des registres provinciaux et territoriaux sur le cancer et de la Division de la statistique de la santé de Statistique Canada⁽⁴³⁾.

Tableau 1 : Nombre de cas moyen par an et incidence des cancers liés au VPH ajustée en fonction de l'âge chez les personnes de 15 ans ou plus au Canada (1997-2006) et estimation de la part imputable au VPH

Sexe	Site anatomique*	Incidence annuelle moyenne (pour 100 000) ⁽⁴²⁾	Nombre annuel moyen de cas	Proportion estimative attribuable (%) ^(38, 41, 42)	
				Tout type de VPH	Types 16 et 18 de VPH (% de tous les types de VPH)
Hommes	Pénis	1,0	127,4	50	63
	Anus	1,6	208,2	90	92
	Cavité buccale	6,5	853,1	25	89
	Oropharynx	0,64	84,3	35	89
Femmes	Col de l'utérus	10,1	1356,8	100	70
	Vagin et vulve	4,2	651,8	40	80
	Anus	1,7	267,0	90	92
	Cavité buccale	3,3	501,2	25	89
	Oropharynx	0,18	27,2	35	89

* Le site anatomique est basé sur la liste des causes figurant dans le document « International Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie. Troisième édition (CIM-O-3) », à l'exception de la cavité buccale, qui comprend les cancers du « plancher buccal », des « gencives et autres parties de la bouche » et de la « langue »⁽⁴³⁾.

Des estimations similaires de l'incidence ont été obtenues à partir des données d'un registre du cancer fondé sur la population des É.-U. L'incidence annuelle moyenne des cancers liés au VPH chez les hommes est estimée à 7,0 cas pour 100 000 personnes; 5,2 cas pour 100 000 personnes pour les cancers de la cavité buccale / de l'oropharynx, 1,0 cas pour 100 000 personnes pour les cancers de l'anus et 0,8 pour les cancers du pénis⁽⁴⁰⁾.

Cancer de l'anus

En 2006 (année la plus récente pour laquelle des données nationales sont disponibles), l'incidence du cancer de l'anus chez les hommes (âgés de 15 ans ou plus) au Canada s'élevait à 1,5 cas pour 100 000 personnes (222 cas). Bien que les taux de cancer de l'anus soient légèrement inférieurs chez les hommes que chez les femmes, les données canadiennes et américaines indiquent que l'incidence globale de cancer de l'anus a augmenté tant pour les femmes que pour les hommes au cours des dernières décennies^(43, 44). Aux É.-U., on a observé entre 1973 et 2000 une augmentation deux fois plus élevée chez les hommes (160 %) que chez les femmes (78 %). En plus du VPH, le cancer de l'anus chez les hommes est associé au nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, aux relations sexuelles anales passives, à l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et à la consommation de cigarettes⁽⁴⁵⁾.

Dans l'ensemble, les taux de survie à cinq ans relatifs au cancer anal décroissent en fonction du stade d'avancement de la maladie, et les hommes ont un taux de survie global moindre que celui des femmes pour tous les stades d'avancement de la maladie^(44, 45). Selon une étude réalisée au Québec, la probabilité de survie à cinq ans des hommes atteints d'un cancer anal est passée de 57 % en 1984 à 46 % en 1995, alors que celle des femmes est passée de 56 % à 65 %⁽⁴⁶⁾. En utilisant des données tirées du programme *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), un registre des tumeurs observées dans la population des États-Unis, Johnson et coll. font état d'un taux de survie à cinq ans de 58 % par comparaison à 64 % pour les femmes. Parmi ceux dont l'atteinte est localisée, le taux de survie à 5 ans après le diagnostic est de 78 %, par comparaison à 56 % chez les personnes souffrant de la forme régionale de la maladie et à 18 % pour celles dont la maladie est distante^(44, 45).

Cancer du pénis

Le cancer du pénis est rare et représente moins de 1 % de tous les cancers masculins⁽³⁸⁾. Le taux de cancers du pénis au Canada en 2005 s'élevait à 0,68 pour 100 000 (119 cas)⁽⁴³⁾. Les taux de cancers augmentent régulièrement avec l'âge. En plus de l'infection à VPH, les facteurs de risque associés au cancer du pénis sont le tabagisme, l'absence de circoncision, le phimosis, l'inflammation chronique du pénis et l'immunosuppression^(47, 48). Il y a également une

grande variation de l'incidence de la maladie observée à l'échelle internationale ainsi qu'entre les groupes ethniques qui pourrait être liée en partie à l'état de circoncision^(38, 48). La circoncision permet de réduire trois fois plus le risque de cancer du pénis^(49, 50). Comme pour le cancer de l'anus, Louchini et coll. ont découvert qu'au Québec la probabilité de survie après un diagnostic de cancer du pénis a diminué de 75 % en 1984 à 59 % en 1995⁽⁴⁶⁾.

Cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale

En 2005, l'incidence des cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale chez les hommes s'élevait à 0,54 cas pour 100 000 personnes et à 5,2 cas pour 100 000 personnes, respectivement⁽⁴³⁾.

Bien que la plupart des cancers du pharynx et de la cavité buccale soient associés à l'usage du tabac et de l'alcool, des données récentes indiquent qu'il existe une association entre l'infection à VPH et un sous-ensemble de ces cancers⁽⁵¹⁾.

Les sites anatomiques particulièrement associés aux cancers buccaux causés par le VPH sont la base de la langue, l'anneau de Waldeyer, les amygdales linguales et palatines et l'oropharynx⁽⁴⁷⁾. Un examen systématique de plus de 60 études par Kreimer et coll., signale la détection de l'ADN du VPH dans 26 % de tous les carcinomes squameux (CS) de la tête et du cou (35,6 % des CS de l'oropharynx, 23,5 % des CS de la cavité buccale et 24,0 % des CS du larynx)⁽⁴¹⁾. Le VPH de type 16 était le type le plus courant détecté et représentait respectivement 86,7 %, 68,2 % et 69,2 % de tous les CS de l'oropharynx, de la cavité buccale et du larynx où la présence de l'ADN du VPH avait été détectée⁽⁵¹⁾. Parmi les cancers de l'oropharynx et de la cavité buccale, le carcinome squameux des amygdales est celui qui est le plus fortement et régulièrement associé à l'infection à VPH de type 16⁽⁵¹⁾.

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

L'infection à VPH et les maladies de l'anus connexes sont très courantes chez les HARSAH, particulièrement ceux qui sont séropositifs pour le VIH. Dans le cadre de la *San Francisco Men's Health Study* (SFMHS), l'ADN du VPH a été détecté dans l'anus de 93 % des séropositifs pour le VIH (sans égard à la numération des CD4) et chez 61 % des HARSAH séronégatifs pour le VIH⁽⁵²⁾. Les participants séropositifs étaient nettement plus à risque d'obtenir un résultat positif au test de détection de l'ADN du VPH (risque relatif [RR] = 1,5, IC à 95 % : 1,4 - 1,7) que les participants séronégatifs.

La prévalence des types de VPH à risque élevé 16 et 18 était de 38 % et 28 % pour les participants séropositifs pour le VIH et à 19 % et 3 % pour les participants séronégatifs pour le VIH, respectivement. L'infection par les types de VPH à risque élevé est associée à la néoplasie intraépithéliale anale (NIA) et pourrait avoir un lien avec la persistance de l'infection en raison de l'interaction entre le VIH et le VPH⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

L'augmentation globale des cancers de l'anus chez les HARSAH observée au cours des dernières décennies pourrait être liée à l'allongement de l'espérance de vie des hommes séropositifs qui ont désormais accès à un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA). Selon trois études récentes, il y a augmentation des cancers de l'anus chez les HARSAH infectés par le VIH^(55, 57, 58). D'Souza et coll.⁽⁵⁷⁾ font état d'une augmentation de 4,6 de l'incidence des cancers de l'anus chez les hommes séropositifs pour le VIH depuis l'ère du TAHA (1996-2006; 137 cas pour 100 000 personnes-années, IC à 95 % : 84 - 224) par comparaison à l'ère pré-TAHA (1984-1995; 30 pour 100 000 personnes-années, IC à 95 % : 13 - 66). Les taux de cancers anal chez les hommes séropositifs pour le VIH sont d'environ 70 cas pour 100 000 personnes-années, ce qui dépasse les taux de cancers du col de l'utérus chez les femmes, même dans les régions du monde où ceux-ci sont les plus élevés⁽⁵⁹⁾.

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

Les rapports sexuels avec des hommes infectés par le VPH sont associés avec un risque accru de lésions précancéreuses et de cancer du col de l'utérus chez les femmes⁽⁶⁰⁻⁶⁶⁾. Selon une étude cas/témoins portant sur des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et leurs partenaires masculins menée par Bosch et coll., le risque d'être atteinte d'un cancer du col de l'utérus est quintuplé chez les femmes dont le partenaire a reçu un résultat positif au test de dépistage de l'ADN du VPH (RC ajusté = 4,9, IC à 95 % : 1,9 - 12,6)⁽⁶¹⁾. Le risque d'un cancer du col de l'utérus est également étroitement lié à l'absence de circoncision chez les partenaires masculins, facteur qui est connu comme contribuant de manière significative au risque d'infection par le VPH. Dans une étude par Castellsague et al, les femmes monogames dont les partenaires masculins avaient eu au moins six partenaires sexuels et qui étaient circoncis présentaient un risque moins élevé de cancer du col de l'utérus que celles dont les partenaires n'étaient pas circoncis et qui avaient eu au moins six partenaires sexuels (RC ajusté = 0,42; IC à 95 % : 0,23 - 0,79)⁽⁶³⁾.

Une étude récente visant à évaluer l'influence du statut infectieux vis-à-vis du VPH et des pratiques sexuelles du partenaire sur la prévalence de l'infection chez les nouveaux couples a révélé que le statut du partenaire actuel était le plus important facteur de risque pour la prévalence de l'infection⁽⁶⁷⁾. Burchell et coll. ont évalué les participants à l'étude de cohorte HITCH (*HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity*) dont les principaux participants étaient des femmes fréquentant l'université, le collège ou le cégep à Montréal, au Québec, et leurs partenaires. Dans l'ensemble, chez 263 couples, la prévalence de l'infection à VPH était de 56 % avec une prévalence plus élevée chez ceux dont les partenaires étaient infectés (83 %) par comparaison à ceux dont les partenaires n'étaient pas infectés (19 %). Selon une autre publication fondée sur l'étude de cohorte HITCH, il y avait une forte concordance relative au type chez les couples nouvellement formés (41 %), près de quatre fois plus que s'il n'y avait pas de corrélation entre le statut VPH des partenaires⁽⁶⁸⁾.

Il n'existe actuellement pas d'étude démontrant directement de réduction dans la transmission du VPH des hommes aux femmes pour les types visés par le vaccin, ni de réduction du nombre de cas de cancers du col de l'utérus par suite de l'immunisation des hommes⁽⁶⁹⁾. Les études de modélisation qui ont permis d'évaluer les répercussions de l'immunisation contre le VPH chez les hommes ont produit des résultats variés. Un modèle dynamique de la transmission élaboré par Elbasha et coll., indique qu'un programme de vaccination à l'intention des filles de moins de 12 ans utilisant le vaccin quadrivalent contre le VPH entraînerait une réduction de l'incidence des verrues génitales de 83 % et du cancer du col de l'utérus de 78 %, et que l'intégration des hommes à ce programme entraînerait une faible réduction supplémentaire, ce qui produirait une réduction totale de 97 % des verrues anogénitales et de 91 % des cancers du col de l'utérus⁽⁷⁰⁾. Un autre modèle dynamique fondé sur la transmission servant à évaluer l'efficacité en termes de coûts du vaccin quadrivalent contre le VPH au Mexique a permis de déterminer qu'une stratégie qui inclurait l'immunisation des sujets de 12 ans (garçons et filles) ainsi qu'un programme de rattrapage temporaire pour les sujets de 12 à 24 ans (des deux sexes) permettrait d'élargir le nombre de cas d'infection à VPH évités de plus de 30 % (800 000 cas supplémentaires évités) et le nombre de décès à la suite des cancers du col de l'utérus évités par 23 % (1 165 décès supplémentaires évités) par comparaison à une stratégie à laquelle ne participeraient que les femmes⁽⁷¹⁾.

Deux modèles prédisent les répercussions de la vaccination sur les infections par le VPH de type 16 et sur le cancer du col de l'utérus. Le premier indique que la vaccination de 80 % des filles de 12 ans en Australie permettrait éventuellement de réduire la prévalence de l'infection à VPH de type 16 de 60 à 100 % chez les filles vaccinées et de 7 à 31 % chez les filles non vaccinées, tandis qu'en vaccinant également 80 % des garçons, cette réduction s'élèverait entre 74 et 100 % chez les filles vaccinées et entre 86 et 96 % chez les filles non vaccinées⁽⁷²⁾. Le second modèle cherche à établir l'âge optimal pour la vaccination et le meilleur modèle d'introduction du vaccin en Finlande⁽⁷³⁾. Les auteurs ont découvert qu'une fois que l'effet complet de la vaccination est atteint, la proportion annuelle de cas de cancers du col de l'utérus liés au VPH de type 16 évités devrait être de 67 % si la vaccination des filles est effectuée à l'âge de 15 ans, et de 68 % si elle est effectuée à l'âge de 12 ans, en tenant pour acquis une couverture de 70 %. Si la vaccination a lieu à l'âge de 12 ans et qu'elle s'applique aux sujets des deux sexes, cela permettra de prévenir une proportion supplémentaire de 15 % des cas chaque année, si la couverture des garçons est de 30 %.

Deux modèles supplémentaires sont basés sur la distribution du vaccin bivalent contre le VPH (types 16 et 18). Taira et coll. indiquent que l'ajout des garçons au programme des filles de 12 ans permettrait de réduire de 2,2 % de plus les cas de cancer du col de l'utérus, outre la réduction de 61,8 % lorsque seules les filles sont vaccinées⁽⁷⁴⁾. Une analyse de l'efficacité en termes de coûts par Kim et coll. a révélé que l'ajout des garçons au programme de vaccin bivalent contre le VPH fournissait une réduction supplémentaire de 4 % des cas de cancer en plus de la réduction de 63 % prévue en ne vaccinant que les filles⁽⁷⁵⁾.

III.3. Sommaire des programmes de vaccination contre le VPH au Canada

Depuis l'automne 2008, toutes les provinces et les territoires ont instauré ou annoncé des programmes de vaccination contre le VPH à l'intention des filles préadolescentes et adolescentes dans leur calendrier d'immunisation systématique. Tous ces programmes n'incluent que les filles.

Tableau 2 : Programmes de vaccination contre le virus du papillome humain par province/territoire (septembre 2010)

Province/Territoire	Calendrier régulier (0, 2 et 6 mois)	Date de mise en œuvre du programme courant	Programmes de rattrapage (Date de mise en œuvre)
Colombie-Britannique	Sixième année	Septembre 2008	Neuvième année (2008-2011)
Alberta	Cinquième année	Septembre 2008	Neuvième année (2009-2012)
Saskatchewan	Sixième année	Septembre 2008	Septième année (2008-2009)
Manitoba	Sixième année	Septembre 2008	
Ontario	Huitième année	Septembre 2007	
Québec	Quatrième année (doses 1 et 2), en troisième année du secondaire (dose 3)	Septembre 2008	Entre 9 et 13 ans (risque élevé d'infection attribuable au VPH); de 14 à 17 ans; entre 9 et 17 ans dans les collectivités des Premières nations, troisième année du secondaire (2008-2013)
Nouveau-Brunswick	Septième année	Septembre 2008	Huitième année (2008-2009)
Nouvelle-Écosse	Septième année	Septembre 2007	Dixième année (2009-2010 seulement); huitième année (2010-2011 seulement)
Île-du-Prince-Édouard	Sixième année	Septembre 2007	Neuvième année (2009-2010 seulement)
Terre-Neuve-et-Labrador	Sixième année	Septembre 2007	Neuvième année (2008-2010)
Territoires du Nord-Ouest	Quatrième année	Septembre 2009	Onzième et douzième année (2009-2010); dixième et onzième année (2010-2011); neuvième et dixième année (2011-2012); neuvième année (2012-2014)
Yukon	Sixième année	Septembre 2009	Septième et huitième année
Nunavut	Sixième année	Mars 2010	

IV. Vaccin

IV.1. Préparations homologuées au Canada

VP4

Le vaccin quadrivalent contre le VPH, Gardasil®, est composé des protéines de la capsid L1 de chacun des quatre types du VPH (types 6, 11, 16 et 18). Un gène codant la protéine L1 de chaque type est exprimé dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Le produit protéique s'auto-assemble en une pseudoparticule virale (PPV) non infectieuse identique au virus naturel, mais dans laquelle aucun génome viral n'est présent. Le vaccin est administré en dose de 0,5 mL et renferme les composants suivants :

- VPH de type 6 : 20 µg de protéine L1;

- VPH de type 11 : 40 µg de protéine L1;
- VPH de type 16 : 40 µg de protéine L1;
- VPH de type 18 : 20 µg de protéine L1.

Les PPV de chaque type sont purifiées et adsorbées dans un adjuvant à base d'aluminium (225 µg de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe). La préparation contient aussi du chlorure de sodium, de la L-histidine, du polysorbate 80, du borate de sodium et de l'eau pour l'injection. Le produit ne renferme aucun agent de conservation ni antibiotique et il n'y a pas de latex dans l'emballage⁽³⁾.

VPH2

Le vaccin bivalent contre le VPH, Cervarix^{MC}, est composé des protéines de la capside L1 de deux des génotypes du VPH, le VPH de type 16 et le VPH de type 18. Ces protéines L1 sont produites à l'aide d'un vecteur d'expression baculovirus dans des cultures cellulaires contenant deux composantes : une lignée cellulaire d'insecte, *Trichoplusia ni* Hi-5, et une souche du baculovirus génétiquement modifiée pour porter le gène L1⁽⁷⁶⁾. Le produit protéique s'auto-assemble en une pseudoparticule virale (PPV) identique au virus naturel, mais dans laquelle aucun génome viral n'est présent. Cervarix^{MC} est administré en dose de 0,5 mL et renferme les composants suivants :

- VPH de type 16 : 20 µg de protéine L1;
- VPH de type 18 : 20 µg de protéine L1.

Le VPH2 contient un nouvel adjuvant propriétaire, l'AS04, composé de 500 µg d'hydroxyde d'aluminium et de 50 µg de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL). Le MPL est un dérivé de la lipopolysaccharide neutralisée provenant de la paroi cellulaire de *Salmonella minnesota*, une bactérie omniprésente dans l'environnement. L'AS04 active les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs. La stimulation de l'immunité innée par l'activation de récepteurs Toll 4⁽⁷⁷⁾ et l'induction de niveaux élevés de facteurs de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha)⁽⁷⁸⁾ ont été démontrées. Par comparaison à l'hydroxyde d'aluminium, l'AS04 induit également une plus forte réponse immunitaire adaptative, des niveaux d'anticorps plus élevés et des cellules B mémoire propres à chaque génotype à la suite de la vaccination⁽⁷⁸⁾. L'AS04 est présent dans deux autres vaccins de GSK : Fendrix^{MD}, un vaccin contre l'hépatite B à l'intention des patients sous hémodialyse homologué dans l'Union européenne, et un vaccin candidat contre le virus génital Herpès simplex (HSV) qui n'est plus évalué. Plus de 40 000 doses d'AS04 ont été administrées dans le cadre d'études sur ces deux produits de vaccination et 19 000 doses supplémentaires ont été administrées dans la conduite de l'essai du vaccin bivalent contre le VPH^(79, 80). La préparation vaccinale comprend également 4,4 mg de chlorure de sodium, 623 µg de dihydrate de phosphate de sodium dihydrogéné et de l'eau pour les injections⁽²⁾.

IV.2. Efficacité des vaccins

Le tableau 18 contient les tableaux des preuves résumant les études individuelles citées ici.

Vaccin quadrivalent contre le VPH (VPH4) : Gardasil®**Efficacité du VPH4 chez les femmes de 16 à 26 ans**

L'efficacité de Gardasil® chez des femmes âgées de 16 à 26 ans a été étudiée au cours de quatre essais cliniques des phases II et III et les résultats ont été présentés en détail dans la déclaration publiée par le CCNI en 2007. Dans l'ensemble, la prévention des marqueurs de substitution du cancer du col de l'utérus dû aux VPH de type 16 et VPH de type 18 (NIC 2/3 ou AIS) était de 100 % (IC à 95 % : 93 -100) dans les analyses selon le protocole pour le paramètre « efficacité » (PPE) de ces études et de 99 % (IC à 95 % : 93 -100) dans l'analyse en intention de traiter modifiée (ITTm) portant sur des sujets naïfs pour le VPH. Dans les ensembles de données combinés des études de phase II et de phase III, l'efficacité contre les lésions génitales externes (LGE) dues aux types 6, 11, 16 ou 18 du VPH, y compris les verrues génitales, les NIV et les VaIN, était de 99 % (IC à 95 % : 95 -100) dans l'analyse selon le PPE et de 95 % dans l'analyse en intention de traiter modifiée (IC à 95 % : 90 - 98)⁽³⁾.

Depuis la publication de la déclaration du CCNI en 2007, d'autres données sur les répercussions du VPH4 sur les taux d'anomalies au test de Pap et les procédures relatives au col de l'utérus ont été publiées⁽⁸¹⁾. Chez les femmes naïves au VPH (séronégatives et présentant une amplification par la polymérase (PCR) négative pour 14 types à risque élevé du VPH), âgées de 15 à 26 ans, participant aux essais FUTURE I et FUTURE II et ayant eu un suivi moyen de 3,6 ans, l'administration du VPH4 a eu pour résultat de réduire globalement les taux d'anomalies au test de Pap de 17,1 %, sans égard au type de VPH, (réduction des colposcopies de 19,8 %, réduction des biopsies du col de l'utérus de 22 % et réduction des traitements définitifs du col de l'utérus de 42,3 %). Cette population étudiée est probablement plus représentative de la population adolescente du Canada immunisée dans le cadre des programmes scolaires. Parmi les femmes appartenant à la population en ITT des études FUTURE I et II, une population plus représentative de la population sexuellement active, des réductions statistiquement significatives ont été observées au niveau des résultats anormaux au test Pap (11,3 %; IC à 95 % : 6,5 -15,9), traitements définitifs du col de l'utérus (23,0 %; IC à 95 % : 14,2 -31), et procédures concernant les lésions génitales externes (28,3 %; IC à 95 % : 14,5 - 45), sans égard au type du VPH.

Des données supplémentaires sur l'efficacité du VPH4 à prévenir l'apparition de nouvelles lésions NIC 2 ou plus sévères chez les femmes qui avaient précédemment suivi un traitement pour des anomalies du col de l'utérus liées au VPH ont également été rendues publiques⁽⁸¹⁾. Jura et coll. ont récemment présenté les résultats d'une analyse secondaire effectuée dans le cadre des études FUTURE I⁽⁸²⁾ et FUTURE II⁽⁸⁴⁾ visant à évaluer l'efficacité de ce vaccin chez les femmes âgées de 16 à 26 ans ayant précédemment suivi un traitement pour une affection du col de l'utérus (technique d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP) ou conisation) (n = 1 350) ou eu des verrues génitales, des NIV ou des VaIN (n = 704). Chez les femmes précédemment traitées pour une affection du col de l'utérus, l'administration du VPH4 était associée à la réduction de l'incidence de nouvelle affection NIC 2+ liée à tout type du VPH de 65 % (IC à 95 % : 20 - 86) et de verrues génitales, néoplasies intraépithéliales vulvaires (NIV) ou néoplasies intraépithéliales vaginales (VaIN) causées par un des types du VPH de 47 % (IC à 95 % : 4 - 71). Chez les femmes ayant des antécédents de verrues génitales, de NIV ou de VaIN, on a observé une tendance statistiquement non significative à la réduction de l'incidence de nouvelle affection NIC 2+ causée par un des types du VPH de 41 % (IC à 95 % : -15 - 71), ainsi que de VAG, de NIV ou de VaIN de 23 % (IC à 95 % : -12 - 48) associée à l'administration du VPH4.

Efficacité du VPH4 chez les femmes de plus de 26 ans

L'efficacité du VPH4 chez les femmes âgées de 24 à 45 ans (n = 3 819) a été examinée lors d'une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo dans 38 sites internationaux, pour laquelle 2,2 années (sur quatre années) de données sur le suivi étaient disponibles⁽⁸⁵⁾. L'analyse a été effectuée chez une population se conformant exactement au protocole d'étude (cohorte conforme au protocole / CCP) de même que chez deux populations supplémentaires : les cohortes naïve au type pertinent et cohortes ITT (consultez le tableau 3 ci-après pour connaître les définitions). Le paramètre co-primaire (composite) a été défini comme l'incidence d'infection d'une durée d'au moins six mois, avec affection du col de l'utérus et des parties génitales externes (y compris les néoplasies intraépithéliales du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin; les adénocarcinomes *in situ*; le cancer du col de l'utérus, de la vulve ou du vagin; et les verrues génitales).

L'efficacité dans la CCP par rapport au paramètre co-primaire était de 90,5 % (IC à 95 % : 73,7 - 97,5) pour les types 6/11/16 et 18 du VPH et de 83,1 % (IC à 95 % : 50,6 - 95,8) pour les types 16 et 18 seulement. L'efficacité dans la population en ITT par rapport au paramètre co-primaire était de 30,9 % (IC à 95 % : 11,1 - 46,5) et de 22,6 % (IC à 95 % : -2,9 - 41,9) pour les types 6/11/16 et 18 du VPH et pour les types 16 et 18 respectivement (tableau 3).

Tableau 3 : Efficacité du VPH4 (Gardasil®) contre l'incidence combinée d'une infection liée aux types visés par le vaccin d'une durée d'au moins six mois, de néoplasies intraépithéliales cervicales et de lésions génitales externes chez les femmes âgées de 24 à 45 ans (n = 3 819)⁽⁸⁵⁾

	Vaccin (n = 1 910)			Placebo (n = 1 907)			Efficacité (%) (IC à 95 %)	Valeur prédictive
	n	Cas	Taux [‡]	n	Cas	Taux		
Cohorte conforme au protocole*								
VPH des types 6/11/16 et 18	1 615	4	0,1	1 607	41	1,5	90,5 (73,7 - 97,5)	< 0,0001
VPH des types 16 et 18	1 601	4	0,1	1 579	23	0,9	83,1 (50,6 - 95,8)	0,0001
Cohorte naïve au type pertinent**								
VPH des types 6/11/16 et 18	1 841	20	0,5	1 833	77	2,0	74,6 (58,1 - 85,3)	
VPH des types 16 et 18	1 823	14	0,4	1 803	48	1,2	71,6 (47,6 - 85,5)	
Cohorte en intention de traiter[†]								
VPH des types 6/11/16 et 18	1 886	108	2,7	1 883	154	3,9	30,9 (11,1 - 46,5)	
VPH des types 16 et 18	1 886	90	2,2	1 883	115	2,9	22,6 (-2,9 - 41,9)	

* La cohorte conforme au protocole (CCP) comprenait des participantes séronégatives le jour 1 à l'égard du type de VPH pertinent et qui présentaient une PCR négative pour ce type du jour 1 jusqu'au 7^e mois, comme le prouvaient des frottis cervicovaginal ou des échantillons de biopsies, et qui avaient reçu toutes les trois vaccinations au cours d'une année et subi au moins une visite de suivi après le 7^e mois.

** La population naïve au type pertinent était une CCP modifiée qui comprenait des femmes naïves à un type du VPH visé par le vaccin au jour 1 (détection par PCR et épreuve sérologique), qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou d'un placebo et qui avaient eu une visite de suivi et plus après le jour 1.

[†]La population en intention de traiter (ITT) comprenait toutes les femmes qui avaient reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et assisté à au moins une visite de suivi après le jour 1 (y compris celles qui avaient fait des écarts au protocole et celles qui avaient des infections au VPH préexistantes).

[‡]Taux = taux d'incidence par 100 000 personnes-années à risque

Efficacité du VPH4 contre les génotypes oncogènes du VPH non inclus dans le vaccin

Au total 18 types de VPH sont estimés oncogènes selon les données épidémiologiques et génétiques. Alors que les types 16 et 18 du VPH sont en cause dans 70 % de tous les cancers envahissants du col de l'utérus, les types oncogènes appartenant aux espèces A7 (18, 39, 45 et 59) et A9 (16, 31, 33, 35, 52 et 58) autres que les types 16 et 18 sont responsables de plus de 20 % de tous les cancers du col de l'utérus, de même que d'une large proportion des lésions du col de l'utérus de haut et de bas grade. Dans une étude combinant les bases de données de deux essais cliniques aléatoires et contrôlés (n = 17 622) par Brown et coll.⁽⁸⁶⁾, l'administration du VPH4 (Gardasil®) à des femmes pour la plupart naïves au VPH et âgées de 16 à 26 ans a entraîné une réduction significative de l'incidence de l'infection

par les types 31/45 du VPH (les types oncogènes les plus courants après 16 et 18) et des NIC1-3/AIS (néoplasie intraépithéliale cervicale de tout grade / adénocarcinome *in situ*) associée aux types VPH-31/45 de 40,3 % (IC à 95 % : 13,9 - 59,0) et de 43,6 % (IC à 95 % : 12,9 - 64,1), respectivement, après 3,6 années de suivi. L'efficacité pour les NIC2-3/AIS associés aux 10 types ne faisant pas l'objet du vaccin (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) s'élevait à 32,5 % (IC à 95 % : 6,0 - 51,9). Dans une étude similaire menée par Wheeler et coll.⁽⁸⁷⁾ utilisant les mêmes données d'essais cliniques que précédemment, mais incluant à la fois des femmes naïves au VPH et des femmes qui avaient déjà contracté une infection à VPH et/ou une affection liée au VPH au moment de l'adhésion, on fait état d'une réduction significative du taux d'infection à VPH des types 31, 33, 45, 52 et 58 de 17,7 % (IC à 95 % : 5,1 - 28,7) et des NIC1-3/

AIS causés par ces types de 18,8 % (IC à 95 % : 7,4 - 28,9) du fait de la vaccination. Une réduction dans le taux des NIC1-3/AIS liés au VPH des types 31, 58, 59 de 26,0 % (IC à 95 % : 6,7 - 41,4), 28,1 % (IC à 95 % : 5,3 - 45,6) et 37,6 % (IC à 95 % : 6,0 - 59,1), respectivement, a également été relevée.

Effacité du VPH4 chez les hommes

Une récente étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo⁽⁸⁸⁾ visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité de Gardasil® chez les hommes a porté sur 4 065 jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans, dont 602 avaient déclaré avoir des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH) (n = 602). Les participants avaient reçu le vaccin quadrivalent contre le VPH ou un placebo au moment de l'inscription, au 2^e mois et au 6^e mois et étaient suivis durant

36 mois au total. L'analyse du paramètre primaire d'efficacité a été effectuée dans une cohorte conforme au protocole, séronégative au jour 1 et présentant une PCR négative au premier jour et au 7^e mois pour le type pertinent du VPH. Le VPH4 a été efficace contre l'infection incidente et persistante par les types 6/11/16 et 18, de même que pour la réduction de l'incidence des lésions génitales externes liée au VPH dans la cohorte étudiée (tableau 4)⁽⁸⁸⁾. L'efficacité de Gardasil® chez les garçons de 9 à 15 ans est inférée de données comparables sur l'immunogénicité tirées d'une étude de pré-homologation (protocole 016) publiée par Block et coll. démontrant la non-infériorité de la réponse immunitaire comparée à celles des femmes de 16 à 26 ans, de même que d'une analyse menée par Merck combinant les résultats de pré-homologation et d'une étude portant sur des hommes seulement^(89, 90). (Voir *Immunogénicité*)

Tableau 4 : Efficacité du VPH4 conforme au protocole de population contre les infections au VPH et les affections liées au VPH chez les jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans (n = 4 065) après un suivi moyen de 2,9 ans⁽⁸⁸⁾

Résultat	VPH4 Gardasil® (n = 1 397)	Placebo [‡] (n = 1 408)	Efficacité (%)	IC à 95 %	Valeur prédictive
	Cas	Cas			
Toutes les lésions génitales externes (LGE)*	3	31	90,4 (tous types) 84,3 (type 6) 90,9 (type 11) 100 (type 16) 100 (type 18)	69,2 - 97,9 46,5 - 97,0 37,7 - 99,8 0 - 100 0 - 100	< 0,001
Condylomes	3	28	89,4	65,5 - 97,9	
Néoplasies intraépithéliales péniennes/périanales/ périnéales (NIEPPP)	0	3	100	0 - 100	
Infection persistante (liée au VPH des types 6, 11, 16, 18)**	15	101	85,6	73,4 - 92,9	< 0,001
Liée au VPH de type 6	4	33	88,8	66,3 - 96,9	
Liée au VPH de type 11	1	15	93,4	56,8 - 99,8	
Liée au VPH de type 16	9	41	78,7	55,5 - 90,0	
Liée au VPH de type 18	1	25	96,0	75,6 - 99,9	
Détection de l'ADN [†]	136	241	44,7	31,5 - 55,6	< 0,001

* Les LGE comprennent les condylomes (verrues génitales externes), les néoplasies intraépithéliales (NIE) péniennes, périanales et périnéales; les cancers péniens, périanaux, périnéaux; le compte des cas a débuté après le 7^e mois.

** Détection de l'ADN du VPH dans des spécimens anogénitaux prélevés au cours de ≥ 2 examens consécutifs espacés d'au moins 6 mois (fenêtre de ±1 mois pour chaque consultation) ou affections liées aux types 6/11/16 et 18 du VPH avec positivité à l'égard du même type lors de la visite connexe.

† Détection de l'ADN du VPH dans des spécimens anogénitaux prélevés au cours d'un examen ou plus.

‡ placebo de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (SHAA)

L'efficacité du vaccin chez les hommes hétérosexuels (n = 3 463) et les HARSAH (n = 602) est également constatée⁽⁹¹⁾. L'efficacité du vaccin à prévenir les LGE causées par les types 6/11/16 et 18 du VPH chez les hommes hétérosexuels et les HARSAH s'élevait à 92,4 % (IC à 95 % : 69,6 - 99,1) et 79,0 % (IC à 95 % : -87,9 - 99,6) respectivement; 83,7 % (IC à 95 % : 71,1 - 91,5) et 94,4 % (IC à 95 % : 64,4 - 99,9) respectivement, pour les infections persistantes au VPH des types 6/11/16 et 18. Parmi la cohorte des HARSAH, l'efficacité du vaccin pour le paramètre primaire mixte qui est la néoplasie intraépithéliale anale (NIA) et le cancer anal de tous les grades liés aux types 6, 11, 16, 18 du VPH s'élevait à 77,5 % (IC à 95 % : 39,6 - 93,3). L'efficacité était de 74,9 % (IC à 95 % : 8,8 - 95,4) pour le grade 2 ou plus élevé des NIA liés aux types 6, 11, 16, 18 du VPH et de 86,6 % (IC à 95 % : 0,013 - 100) pour les NIA liés aux types 16 et 18 du VPH. Il n'y a pas eu de cas de cancer anal invasif dans cette étude^(92, 93).

Surveillance post-commercialisation

En 2007, l'Australie a lancé un programme de vaccination par le vaccin quadrivalent contre le VPH pour toutes les femmes âgées de 12 à 26 ans, ainsi qu'un programme national de surveillance sentinelle pour le dépistage des verrues génitales; la couverture est estimée à environ 65 %. Une diminution de 59 % du nombre de diagnostics de verrues génitales chez les femmes résidentes de 26 ans et moins a été observée, mais aucun changement n'a été constaté chez les femmes de plus de 26 ans, chez les femmes non résidentes, ou chez les hommes qui avaient des rapports sexuels avec d'autres hommes. Proportionnellement, moins d'hommes hétérosexuels ont reçu un diagnostic de verrues génitales depuis 2007 (28 %)⁽⁹⁴⁾.

Protection indirecte

En ce moment, il n'existe pas d'étude qui démontre directement que la vaccination des hommes contre le VPH entraîne une réduction dans la transmission par voie sexuelle du VPH des hommes aux femmes pour les types visés par le vaccin ou une réduction de l'incidence de cancer du col de l'utérus. Les données de surveillance australienne suggèrent que la vaccination des femmes peut avoir un effet sur la transmission aux hommes (voir ci-dessus). Les résultats préliminaires d'une analyse du statut de vaccination dans le cadre de l'étude de cohorte HITCH sur l'infection et la transmission du VPH chez les couples par l'activité hétérosexuelle suggèrent que la vaccination des femmes prévient la transmission aux hommes. Dans cette analyse, un effet protecteur de 2,7 contre l'infection entre les partenaires

masculins a été démontré (RC = 0,37; IC à 95 % 0,083 - 1,6) bien que la confirmation au moyen d'un vaste échantillon soit requise en raison de la précision inadéquate de l'estimation⁽⁹⁵⁾.

Les modèles hypothétiques prédisent que l'ajout des hommes au programme régulier de vaccination contre le VPH permettrait de prévenir les cas supplémentaires de verrues génitales et de cancers du col de l'utérus chez les femmes à divers degrés, en se basant sur les hypothèses relatives à la transmission du VPH des hommes aux femmes⁽⁶⁹⁾.

Vaccin bivalent contre le VPH (VPH2) : efficacité de Cervarix^{MC}

Efficacité du VPH2 chez les femmes de 15 à 25 ans

Des données sur l'efficacité sont disponibles concernant les femmes âgées de 15 à 25 ans ayant participé aux essais de phase II et III menés sur ce vaccin. Deux essais cliniques de la phase II⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ et deux essais cliniques de la phase III⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ sur l'efficacité du VPH2 ont eu comme principaux résultats des infections incidentes aux types 16 et 18 du VPH (phase II) et des néoplasies intraépithéliales cervicales de grade 2 ou plus élevé (phase III) par suite d'infections aux types 16 et 18 du VPH. Les deux essais cliniques de la phase III comprenaient PATRICIA, une étude parrainée par l'entreprise pharmaceutique, et un essai clinique parrainé par un institut national du cancer du Costa Rica (Costa Rica Vaccine Trial [CVT]). Les résultats complets de l'essai clinique du CVT n'ont pas été publiés; les données sur l'efficacité du vaccin contre l'infection persistante après moins de trois doses du vaccin sont maintenant disponibles sous forme de résumé et ont été incluses dans cet examen.

Les participantes à l'étude sont des femmes en bonne santé âgées de 15 à 25 ans ayant eu six partenaires sexuels ou moins durant leur vie^(97, 100). L'inscription à la phase II des essais était limitée aux femmes n'ayant pas d'antécédents d'anomalies au test Pap, n'ayant pas subi de traitement par ablation au col de l'utérus ou de verrues actives, qui étaient séronégatives pour les types 16 et 18 du VPH et qui avaient obtenu un résultat négatif au test de détection de l'ADN du VPH par PCR pour les 14 types à risque élevé du VPH. Les critères d'admissibilité pour la phase III des essais cliniques avec l'étude PATRICIA étaient plus larges, puisque seules des femmes ayant subi une colposcopie étaient exclues. Les participantes à la phase III ont été inscrites, peu importe leur statut VPH au départ (détecté par sérologie ou PCR). Les femmes enceintes ou allaitantes ont également été exclues de ces essais^(97, 100).

L'efficacité du vaccin a été examinée selon deux perspectives : ITT et cohorte conforme au protocole (CCP). L'analyse en ITT des essais de la phase II comprenait des femmes naïves aux 14 génotypes à risque élevé du VPH au mois 0, qui avaient reçu une ou plusieurs doses du vaccin et pour lesquelles des données sur les résultats étaient disponibles⁽⁹⁷⁾. L'analyse de la cohorte en ITT de la phase III de l'étude PATRICIA comprenait trois populations étudiées, provenant toutes de l'ensemble de la cohorte vaccinée (ECV).

- L'ECV comprenait toutes les femmes ayant fait l'objet d'une randomisation dans l'étude, qui avaient reçu au moins une dose du vaccin et pour lesquelles on disposait de données sur les paramètres d'efficacité. L'évaluation des résultats ou la comptabilisation des cas a débuté le jour suivant la première vaccination. Cette population représentait la population en général des femmes pouvant présenter une cytologie anormale au départ ou une infection par le VPH au moment de la vaccination.
- L'efficacité sur la cohorte de l'ECV (E-ECV) a été évaluée en utilisant le plus vaste sous-groupe (99 %) de l'ECV, en incluant les participantes qui présentaient une cytologie normale ou de bas grade lors du recrutement; l'évaluation des résultats a débuté le jour suivant la première vaccination. Les participantes qui étaient séropositives ou positives selon la PCR pour le type 16 ou 18 au départ étaient exclues de l'évaluation des résultats pour ce génotype.
- La cohorte naïve de l'ECV (N-ECV) était formée d'un sous-groupe (62 %) de l'ECV qui présentait une cytologie normale lors du recrutement de l'étude, était négatif au test de l'ADN du VPH pour tous les 14 génotypes et séronégatif pour les types 16 et 18 du VPH. L'évaluation des résultats a débuté le jour suivant la première vaccination⁽¹⁰⁰⁾.

L'analyse de l'efficacité sur la cohorte conforme au protocole évalue approximativement l'efficacité du vaccin chez les femmes qui ont reçu la série complète du VPH2 avant d'être exposées au risque d'acquérir une infection à VPH.

Mesure des résultats sur l'efficacité du VPH2

Le vaccin bivalent contre le VPH est efficace pour les critères suivants : infections incidentes, infections persistantes, anomalies cytologiques, adénocarcinomes *in situ* (AIS) du col de l'utérus et un critère mixte appelé NIC2+ qui comprend des NIC2, des NIC3, des AIS et des carcinomes invasifs. Les données sur l'efficacité concernant les autres cancers gynécologiques ne sont pas disponibles. Ces résultats sont disponibles et proviennent d'un suivi de 6,4 ans des participantes à la phase II des essais cliniques et du suivi de trois ans des participantes à la phase III de l'étude clinique PATRICIA.

Une infection est dite persistante lorsque deux résultats positifs ou plus sont obtenus sur des prélèvements cervico-vaginaux⁽⁹⁷⁾ ou au col de l'utérus (tous les essais) pour le même type de VPH lors de deux évaluations consécutives, sans qu'il y ait eu de résultats négatifs entre les deux. Les infections persistantes ayant duré de 6 à 12 mois ont été évaluées. Les résultats relatifs aux NIC ont été évalués à partir de spécimens histologiques, puis confirmés de manière indépendante par un groupe d'experts externe en histopathologie auquel l'insu a été imposé concernant les antécédents de vaccination. Les spécimens cytologiques et les spécimens prélevés par biopsie ont été évalués par la PCR afin de détecter l'ADN du VPH. Les biopsies des lésions ayant produit des résultats positifs aux tests de dépistage de plusieurs types du VPH ont été soumises à une analyse ultérieure visant à déterminer le type de VPH le plus susceptible d'être associé au résultat défavorable observé. L'hypothèse retenue relative à la causalité indique que bien que les infections incidentes au VPH soient courantes, seule une infection persistante peut entraîner une cancérogenèse⁽¹⁰²⁾. La causalité a par conséquent été attribuée aux types du VPH qui avaient également été reconnus dans au moins un des spécimens cytologiques précités. Si les spécimens cytologiques précités contenaient à la fois le génotype du vaccin (VPH de type 16 ou 18) et un autre génotype du VPH, la causalité était attribuée au génotype du vaccin même si la durée de la persistance pourrait avoir été plus longue en raison des génotypes qui n'ont pas fait l'objet du vaccin contre le VPH⁽⁹⁹⁾.

Efficacité du VPH2 : résultats des essais de la phase II

La phase II de l'analyse CCP a révélé que l'efficacité du VPH2 contre des infections du col de l'utérus aux types 16 et 18 du VPH avec persistance de 6 à 12 mois était de 96,0 % (IC à 95 % : 75,2 - 99,9) et de 100,0 % (IC à 95 % : 52,2 - 100)⁽⁹⁶⁾. À 6,4 années de suivi après l'administration du vaccin VPH2, l'efficacité du vaccin contre les NIC2+ liées aux types 16 et 18 du VPH était de 100 % (IC à 95 % : 51,3 -100), ce qui a donné un résultat de zéro cas chez les sujets vaccinés et de neuf cas chez les témoins⁽¹⁰³⁾ (voir le tableau 5). L'efficacité du vaccin contre toutes les lésions NIC2+ sans égard au génotype était de 71,9 % (IC à 95 % : 21 - 92)⁽¹⁰³⁾.

Efficacité du VPH2 : résultats des essais de la phase III

L'analyse finale, dirigée par les événements de la phase III de l'essai PATRICIA et effectuée après trois années de suivi a indiqué que l'efficacité du VPH2 sur la CCP contre l'infection persistante après 6 et 12 mois par les types 16 et 18 du VPH était de 93,8 % (IC à 95 % : 91,0 - 95,9) et de 91,2 % (IC à 95 % : 85,9 - 94,8), respectivement⁽⁹⁹⁾ (voir le tableau 5). L'efficacité du vaccin sur la CCP contre les NIC2+ liées aux types 16 et 18 du VPH était de 92,9 % (IC à 95 % :

79,9 - 98,3). Quatre cas de NIC2+ liées aux types 16 et 18 du VPH ont été relevés chez les personnes vaccinées et 56 cas chez les témoins. L'analyse ITT de l'efficacité du vaccin sur la cohorte de l'ECV (E-ECV) contre les lésions liées aux types 16 et 18 du VPH était de 94,5 % (IC à 95 % : 86,2 - 98,4). Le résultat provient des cinq cas de NIC2+ associés au VPH des types 16 et 18 chez les personnes vaccinées par comparaison à 91 cas dans le groupe témoin.

Puisque plusieurs personnes avaient été infectées par plusieurs types oncogènes du VPH, une analyse supplémentaire a été menée ultérieurement afin d'évaluer la causalité en utilisant l'algorithme d'attribution du type du VPH. L'efficacité du vaccin sur la cohorte E-ECV pour les types 16 et 18 du VPH s'élevait à 97,7 % après cet exercice.

L'analyse finale effectuée après 4 ans de suivi a indiqué une efficacité du vaccin CCP VPH2 contre le NIC2+ attribuable aux types 16 et 18 du VPH de 94,9 % (95 % IC : 87,7-98,4)⁽¹⁰⁴⁾. Après l'attribution du type du VPH, l'efficacité du VPH2 contre le NIC2+ attribuable aux types 16 et 18 du VPH était de 98,9 % (95 % IC : 93,8-100)⁽¹⁰⁴⁾.

Tableau 5 : Efficacité du VPH2 (Cervarix^{MD}) contre l'incidence combinée d'infection liée aux types du vaccin d'une durée allant de 6 à 12 mois et de néoplasie intraépithéliale cervicale chez les femmes de 15 à 25 ans^(98, 99)

I. Essais de la phase II, après 6,4 années de suivi⁽⁹⁸⁾								
Résultats	Vaccinés (n = 560)			Témoins (n = 553)			Efficacité (%) (IC à 95 %)	Valeur prédictive
	n	Cas	Taux*	N	Cas	Taux*		
Ensemble de la cohorte vaccinée – naïve (ECV-N)								
NIC2+ types 16 et 18 du VPH	481	0	S/O	470	9	S/O	100 (51,3 - 100)	S/O
Tous les NIC2+	505	5	S/O	497	17	S/O	71,9 (20,6 -91,9)	S/O
II. Essais de la phase III, après un suivi moyen de 34.9 mois (n = 18 644)⁽⁹⁹⁾								
Cohorte conforme au protocole (CCP)								
Résultats	Vaccinés (n = 8 093)			Témoins (n = 8 069)			Efficacité (%) (IC à 95 %)	Valeur prédictive
	n	Cas	Taux*	n	Cas	Taux*		
Infection par les types 16 et 18 du VPH persistante à 6 mois	7 177	32	S/O	7 122	497	S/O	93,8 (91,0 - 95,9)	< 0,0001
Infection par les types 16 et 18 du VPH persistante à 12 mois	7 035	21	S/O	6 984	233	S/O	91,2 (85,9 - 94,8)	< 0,0001
NIC2+ types 16 et 18 du VPH	7 344	4	0,02	7 312	56	0,32	92,9 (79,9 - 98,3)	< 0,0001
NIC2+ types 16 et 18 du VPH après attribution du type de VPH	7 344	1	0,01	7 312	53	0,30	98,1 (88,4 - 100)	< 0,0001
NIC3+ types 16 et 18 du VPH	7 344	2	0,01	7 312	10	0,06	80,0 (0,3 - 98,1)	0,0221
NIC3+ types 16 et 18 du VPH après attribution du type de VPH	7 344	0	0,00	7 312	8	0,05	100 (36,4 -100)	0,0038
Efficacité sur l'ensemble de la cohorte vaccinée (E-ECV)								
Résultats	Vaccinés (n = 9 258)			Témoins (n = 9 267)			Efficacité (%) (IC à 95 %)	Valeur prédictive
	n	Cas	Taux*	n	Cas	Taux*		
NIC2+ types 16 et 18 du VPH	8 040	5	0,02	8 080	91	0,39	94,5 (86,2 - 98,4)	< 0,0001
NIC2+ types 16 et 18 du VPH après attribution du type de VPH	8 040	2	0,01	8 080	87	0,37	97,7 (91,0 - 99,8)	< 0,0001
NIC3+ types 16 et 18 du VPH	8 040	2	0,01	8 080	22	0,09	90,9 (60,8 - 99,1)	< 0,0001
NIC3+ types 16 et 18 du VPH après attribution du type de VPH	8 040	0	0,00	8 080	20	0,09	100 (78,1 - 100)	< 0,0001
Ensemble de la cohorte vaccinée (ECV)								
Résultats	Vaccinés (n = 9 319)			Témoins (n = 9 325)			Efficacité (%) (IC à 95 %)	Valeur prédictive
	n	Cas	Taux*	n	Cas	Taux*		
NIC2+ types 16 et 18 du VPH	8 667	82	S/O	8 682	174	S/O	52,8 (37,5 - 64,7)	< 0,0001
NIC3+ types 16 et 18 du VPH	8 667	43	S/O	8 682	65	S/O	33,6 (-1,1 - 56,9)	0,0422

*Le taux est exprimé en termes de nombre de cas pour 100 personnes-années.

Efficacité du VPH2 après moins de trois doses du vaccin

Lors de l'essai vaccinal du Costa Rica, dans lequel 7 466 femmes âgées de 18 à 25 ans ont été réparties aléatoirement pour recevoir le vaccin Cervarix^{MD} ou le vaccin témoin, l'efficacité du vaccin (EV) contre l'infection persistante d'une durée d'un an par les types 16 et 18 du VPH après moins de trois doses a été évaluée. Le nombre de femmes ayant reçu une, deux ou trois doses du vaccin à l'étude était respectivement de 384, 802 et 5 967. Les femmes incluses présentaient une PCR négative pour les types 16 et 18 du VPH lors de leur recrutement, et des données sur leurs résultats étaient disponibles. Après 4,2 années de suivi moyen, l'EV pour une dose était de 100 % (IC à 95 % : 67 - 100), pour deux doses de 84 % (IC à 95 % : 50 - 96), et pour trois doses de 81 % (IC à 95 % : 71 - 88)⁽¹⁰⁵⁾.

Efficacité du VPH2 contre les génotypes oncogènes du VPH non inclus dans le vaccin

Les essais de la phase III ont été analysés afin de déterminer l'existence d'une protection croisée contre les infections persistantes et la possibilité d'affections causées par les génotypes oncogènes du VPH autres que les types 16 et 18, bien que les essais n'étaient pas orientés vers ces résultats. À l'analyse finale, dans la cohorte naïve de l'ECV, l'efficacité du VPH2 contre les NIC2+ était de 100 % (IC à 96,1 % : 82,2 - 100) pour les deux principaux types oncogènes non visés par le vaccin, à savoir les types 31 et 45, de 68,2 % (IC à 96,1 % : 40,5 - 84,1) pour les cinq principaux types oncogènes du VPH non visés par le vaccin, à savoir les types 31, 33, 45, 52 et 58, et de 66,1 % (IC à 96,1 % : 37,3 - 82,6) pour les dix principaux types oncogènes du VPH non visés par le vaccin, à savoir les types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59⁽¹⁰⁶⁾. À l'analyse finale (suivi après 34,9 mois en moyenne, é.-t. de 6,4 après la troisième dose), l'efficacité vaccinale globale du VPH2, sans égard au type de VPH présent dans la lésion chez la population naïve de l'ECV, était de 70,2 % (IC à 96,1 % : 54,7 - 80,9) contre les NIC2+ et de 87,0 % (54,9 - 97,7) contre les NIC3+⁽⁹⁹⁾.

Efficacité du VPH2 pour combattre les infections prévalentes ou prévenir leurs séquelles

Trois doses du VPH2 n'ont pas été efficaces pour combattre les infections causées par le VPH des types 16 et 18 existantes avant l'immunisation. L'EV contre les NIC2+ causées par les types 16 et 18 du VPH chez les femmes qui étaient positives selon la PCR au départ, sans égard à l'état sérologique, était de 5,8 % (IC à 95 % : -34,3 - 33,9)⁽⁹⁹⁾. De manière similaire, dans l'essai du CVT, l'EV à éliminer l'infection virale était de 2,6 % (IC : -10,1 - 13,8) après 6 mois et de -7,0 % (IC : -31,7 - 13,0) après 12 mois de suivi⁽¹⁰¹⁾. Le VPH2 était également inefficace à éliminer les infections causées par les génotypes 16 et 18 du VPH⁽¹⁰¹⁾.

Des données supplémentaires sur l'efficacité du VPH2 à prévenir l'apparition de nouvelles lésions NIC2+ chez les femmes qui avaient précédemment suivi un traitement pour des anomalies du col de l'utérus liées au VPH ont également été rendues publiques. Dans une analyse secondaire de l'étude PATRICIA, l'administration du VPH2 à des femmes qui avaient précédemment suivi un traitement pour une atteinte cervicale a été associée à une diminution de 88,2 % (IC à 95 % : 14,8 - 99,7) de l'apparition de nouvelles lésions NIC2+ dues à l'un ou l'autre type du VPH⁽¹⁰⁷⁾.

En résumé, des preuves tirées d'essais contrôlés aléatoires de qualité démontrent que le VPH2 est un vaccin prophylactique extrêmement efficace contre l'infection persistante causée par les types 16 et 18 du VPH ainsi que contre les carcinomes *in situ* (NIC) de grade 2 et 3 et les adénocarcinomes *in situ* (AIS) qui en découlent.

Comme l'indique la monographie de produit de Cervarix^{MD}, ce vaccin n'est pas conçu pour un usage thérapeutique.

IV.3. Immunogénicité

Contexte

Les corrélats immunitaires de protection contre les infections et les affections au VPH sont actuellement inconnus. Chaque vaccin est examiné ci-après et les tests de détection des anticorps effectués dans le cadre des études d'immunogénicité sont décrits. Les données relatives à l'immunogénicité provenant des études de rapprochement menées chez des adolescents et des femmes plus âgées sont également présentées. Au cours des études sur les vaccins, une fois que l'efficacité est établie pour une cohorte de l'étude, les études sur l'efficacité sont fréquemment mises de côté pour les autres cohortes similaires (p. ex. les femmes d'une catégorie d'âge différente). La prémisse sous-jacente dans les études d'immunogénicité de rapprochement est que si la cohorte étudiée atteint des niveaux d'anticorps similaires à ceux de la cohorte pour laquelle l'efficacité a déjà été établie, les résultats relatifs à l'efficacité peuvent être inférés et appliqués à la nouvelle cohorte. De plus, les études sur l'efficacité du VPH ne sont pas effectuées sur des sujets plus jeunes, parce qu'il est jugé contraire à l'éthique de mener des examens du col de l'utérus chez des adolescentes et de jeunes enfants.

Vaccin quadrivalent contre le VPH (VPH4) : immunogénicité de Gardasil®

Femmes de 16 à 26 ans

L'immunogénicité du VPH4 dans cette cohorte a été examinée en détail dans la déclaration de 2007 du CCNI. Un mois après la troisième dose, 99,5 % des sujets qui avaient reçu le VPH4 sont devenus séropositifs pour les quatre types du VPH4 et ont démontré des titres d'anticorps de 10 à 100 fois supérieurs à ceux produits par une infection naturelle.

Des écarts sont constatés entre les résultats des tests de détection des anticorps anti-VPH. Même si environ 40 % des vaccinés étaient séronégatifs pour le type 18 du VPH à la fin des visites d'étude de la phase III (suivi moyen de 44 mois), l'efficacité décrite précédemment contre les NIC et les AIS associées au type 18 du VPH s'est poursuivie à plus de 98 %, quel que soit le niveau d'anticorps⁽¹⁰⁸⁾. L'immuno-essai compétitif spécifique au type Luminex (cLIA) ne mesure qu'un seul anticorps monoclonal anti-VPH neutralisant, par conséquent les niveaux d'anticorps protecteurs totaux

pourraient être sous-représentés⁽¹⁰⁹⁾. Afin d'évaluer cette possibilité, un dosage d'IgG par liaison directe adapté aux types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 du VPH et à 58 types de PPV a été mis au point. En utilisant ce dosage, l'immunisation au moyen du VPH4 a entraîné des niveaux élevés d'IgG spécifique à la PPV qui pourraient être mesurés chez 100 % des sujets quatre années après la vaccination⁽¹¹⁰⁾. Plus important encore, l'administration d'une dose de rappel du VPH4 a également induit une réponse anamnétique 60 mois après la vaccination avec un rebondissement rapide des niveaux d'anticorps suivant la dose de rappel robuste⁽¹¹¹⁾, pour atteindre des niveaux similaires ou plus élevés que ceux observés peu après la série de trois doses du vaccin⁽¹¹²⁾.

Immunogénicité du VPH4 chez les femmes de plus de 24 ans

L'immunogénicité du VPH4 chez les femmes âgées de 24 à 45 ans a été évaluée lors d'une étude clinique randomisée, contrôlée par placebo. Au mois 7, après trois doses du VPH4 au jour 1, au mois 2 et au mois 6, les résultats étaient les suivants : taux de séropositivité de 98 % (n = 1 242) pour les anticorps anti-VPH de type 6; de 98 % (n = 1 238) pour les anticorps anti-VPH de type 11; de 99 % (n = 1 264) pour les anticorps anti-VPH de type 16 et de 97 % (n = 1 406) pour les anticorps anti-VPH de type 18⁽⁸⁵⁾. Comparativement aux femmes âgées de 16 à 23 ans qui ont participé aux études précédentes, les réponses anticorps des femmes plus âgées recrutées pour cette étude sont comparables pour le type 16 du VPH et légèrement plus faibles pour les types 6, 11 et 18 du VPH.

Immunogénicité du VPH4 chez les hommes

L'immunogénicité du VPH4 (Gardasil®) chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (n = 2 025) a été évaluée lors d'un essai clinique chez les hommes (protocole 020)⁽⁸⁸⁾ au moyen de l'immunodosage Luminex par compétition (cLIA) spécifique au type⁽¹¹³⁾. Les taux de séroconversion et la moyenne géométrique du titre des anticorps sont résumés au tableau 6; il faut noter qu'ils sont cohérents uniquement au sein de chaque type du VPH et qu'ils ne peuvent être comparés entre les types. Des taux de séroconversion de 97 % à 99 % ont été observés à 7 mois, et ces taux ont persisté jusqu'à 24 mois pour les sérotypes 6, 11 et 16, avec un déclin du taux de séroconversion observé pour le sérotype 18.

Tableau 6 : Immunogénicité du VPH4 (Gardasil®) chez les hommes âgés de 16 à 26 ans (n = 2 025)⁽¹¹⁴⁾

Essai (cLIA v. 2,0)	VPH4 (N = 2 025)			
	Moyenne géométrique des titres (MGT)	IC à 95 %	Taux de séroconversion	IC à 95 %
Anti-VPH type 6				
Jour 1	< 7	< 7 - < 7	0,0	0 - 0,3
Mois 7	446,0	422 - 474	98,9	98 - 99
Mois 24	80,3	76 - 85	90,8	89 - 93
Anti-VPH type 11				
Jour 1	< 8	< 8 - < 8	0,0	0 - 0,3
Mois 7	624,2	594 - 656	99,2	98 - 100
Mois 24	94,5	90 - 100	95,6	94 - 97
Anti-VPH type 16				
Jour 1	< 11	< 11 - < 11	0,0	0 - 0,3
Mois 7	2 402,5	2 271 - 2 542	98,8	98 - 99
Mois 24	347,8	329 - 367	99,3	99 - 100
Anti-VPH type 18				
Jour 1	< 10	< 10 - < 10	0,0	0 - 0,3
Mois 7	402,2	380 - 426	97,4	96 - 98
Mois 24	38,7	36 - 41	62,3	59 - 65

Chez les garçons âgés de 10 à 15 ans (n = 508; protocole 016)⁽⁸⁹⁾ et de 9 à 15 ans (n = 838; protocole 018)⁽¹¹⁵⁾ des taux élevés de séroconversion ont été observés (tableau 7).

Le protocole 016 a également permis d'établir la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les jeunes garçons et les jeunes filles par comparaison à celle des femmes plus

âgées. De plus, l'analyse combinée des données sur les participants masculins des trois études (016, 018 et 020) a démontré la non-infériorité de la réponse immunitaire (par inférence avec des données comparables sur l'immunogénicité) des jeunes garçons (de 9 à 15 ans) par comparaison aux hommes plus âgés (de 16 à 26 ans) chez lesquels l'efficacité avait été démontrée⁽⁹⁰⁾.

Tableau 7 : Taux de séroconversion anti-VPH* chez les garçons de 9 à 15 ans par comparaison avec ceux des hommes de 16 à 26 ans⁽⁹⁰⁾

Essai	Garçons de 9 à 15 ans			Hommes de 16 à 26 ans		
	N**	%	IC à 95 %	N**	%	IC à 95 %
Type 6 du VPH	885	99,9	99,4-100	1 093	99,8	98,1-99,4
Type 11 du VPH	886	99,9	99,4-100	1 093	99,2	98,4-99,6
Type 16 du VPH	883	99,8	99,2-100	1 136	98,8	97,9-99,3
Type 18 du VPH	888	99,8	99,2-100	1 175	97,4	96,3-98,2

* La séroconversion est définie comme le dosage des anticorps contre le type 6 du VPH par la méthode cLIA (immunodosage Luminex par compétition) ≥ 20 mMU (milli-unités Merck)/mL, au type 11 du VPH par la méthode cLIA ≥ 16 mMU/mL, au type 16 du VPH par la méthode cLIA ≥ 20 mUM/mL et au type 18 du VPH par la méthode cLIA ≥ 24 mUM/mL au mois 7.

** N est défini comme étant le nombre de sujets dans la cohorte conforme au protocole pertinente selon le paramètre d'immunogénicité (garçons âgés de 9 à 15 ans du protocole 016 et 018 et hommes âgés de 16 à 26 ans du protocole 020).

Immunogénicité avec calendriers de vaccination du VPH4 flexibles

Les études comparatives sur l'immunogénicité examinées précédemment, comme l'étude par Block et coll., ont observé une formation plus importante d'anticorps neutralisants au VPH4 chez les adolescents par comparaison aux jeunes femmes adultes. Une récente étude canadienne par Dobson et coll.⁽¹¹⁶⁾ visant à déterminer si la réponse immunitaire aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH est non inférieure à sept mois après la mise en œuvre d'un schéma de vaccination à deux doses du VPH4 chez les enfants/adolescents comparativement à un schéma de vaccination à trois doses

des adultes. Des filles en bonne santé âgées de 9 à 13 ans ont été vaccinées selon un schéma de deux doses (0, 6 mois) ou de trois doses (0, 2 et 6 mois) et des femmes âgées de 16 à 26 ans (non gravides, < 5 partenaires sexuels, sans antécédent de verrues génitales ou de NIC et qui n'avaient pas été vaccinées précédemment) ont reçu trois doses (0, 2 et 6 mois). La formation d'anticorps chez celles qui ont suivi le schéma de vaccination à deux doses était non inférieure à 7 mois pour les quatre types du VPH, par comparaison à celles qui ont suivi le schéma de vaccination à trois doses, comme l'indique le tableau ci-après.

Tableau 8 : Immunogénicité du vaccin quadrivalent contre le VPH : comparaison des schémas de vaccination à deux doses et à trois doses chez les filles âgées de 9 à 13 ans.

Essai (cLIA v. 2,0)	Ratio des MGT (IC à 95 %)		
	Comparaison du groupe 1 avec le groupe 3*	Comparaison du groupe 1 avec le groupe 2*	Comparaison du groupe 2 avec le groupe 3*
Anti-VPH de type 6	2,37 (1,78 - 3,14)	1,17 (0,88 - 1,56)	2,02 (1,52 - 2,67)
Anti-VPH de type 11	1,86 (1,53 - 2,25)	1,11 (0,92 - 1,35)	1,67 (1,38 - 2,02)
Anti-VPH de type 16	2,10 (1,62 - 2,73)	0,96 (0,74 - 1,24)	2,20 (1,69 - 2,85)
Anti-VPH de type 18	1,84 (1,47 - 2,31)	0,70 (0,56 - 0,88)	2,62 (2,09 - 3,29)

*Groupe 1 (N = 259) : filles en bonne santé âgées de 9 à 13 ans, deux doses du vaccin à 0, 6 mois; groupe 2 (N = 261) : filles en bonne santé âgées de 9 à 13 ans, trois doses du vaccin à 0, 2 et 6 mois; groupe 3 (N = 310) : femmes âgées de 16 à 26 ans, trois doses du vaccin à 0, 2 et 6 mois.

L'évaluation en continu est prévue aux mois 18, 24 et 36, et comprend les essais relatifs aux lymphocytes T et aux cellules B mémoire et l'évaluation clinique concernant les infections au VPH et les dysplasies du col de l'utérus.

Vaccin bivalent contre le VPH (VPH2) : immunogénicité de Cervarix[®]

La réponse immunitaire au VPH2 lors des phases II et III des essais a été mesurée au moyen d'un essai immunoenzymatique fondé sur la fixation d'un anticorps (ELISA) propre à chaque type, mis au point à l'interne par le manufacturier. ELISA mesure le total des anticorps IgG induits par le vaccin. Les études comparent la réponse immunitaire induite par le vaccin au seuil de séropositivité du test, et aux niveaux d'anticorps induits par une infection naturelle.

Le test de neutralisation basé sur le pseudovirion est un nouveau test mis au point par le National Cancer Institute des É.-U., qui a par la suite été reproduit par de nombreux laboratoires, notamment ceux de GSK. Il sert à mesurer les anticorps neutralisants induits par le vaccin qui semblent en

corrélation avec l'effet de protection fonctionnelle du vaccin contre le VPH. Il a été utilisé pour comparer la réponse immunitaire induite par les vaccins bivalent et quadrivalent lors d'un essai de comparaison directe⁽¹¹⁷⁾. Ce sujet sera abordé ultérieurement. L'épreuve ELISA se corrèle bien ($r \geq 0,89$ tant pour le type 16 du VPH que pour le type 18 du VPH) avec les anticorps neutralisants mesurés par l'épreuve interne de neutralisation du pseudovirion mise au point par le manufacturier⁽¹¹⁸⁾.

On a également analysé la réponse immunitaire dans un sous-groupe de participants à cet essai de comparaison directe entre les deux vaccins au moyen d'essais internes (ELISA et cLIA) appartenant aux deux fabricants. Une corrélation significative a été observée entre ces deux essais⁽¹¹⁹⁾; par conséquent l'utilisation de particules similaires au virus spécifiques au vaccin produites à l'interne ne semble pas fausser la mesure de la réponse immunitaire induite par le vaccin.

Immunogénicité du VPH2 chez les femmes

Les données relatives à l'immunogénicité d'approximativement 2 200 femmes âgées de 15 à 25 ans tirées d'un certain nombre de protocoles des phases II et III^(97, 100, 120) à 7 mois et à 7,3 années de suivi (n = 304 femmes)⁽¹²¹⁾ sont disponibles. Plus de 99 % des femmes étaient séroconverties aux deux génotypes du vaccin, et les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anti-HPV de type 16 au 7^e mois étaient de 9 341,5 UE/mL (IC à 95 %, 8 760 - 9 961) et les MGT d'anti-VPH de type 18 étaient de 4 769,6 UE/mL (IC à 95 %, 4 491 - 5 065)⁽⁹⁹⁾. Les titres d'anticorps au mois 7 étaient 300 fois (type 16 du VPH) et 200 fois (type 18 du VPH) plus élevés que ceux induits par une infection naturelle⁽⁹⁹⁾.

Les données complémentaires relatives à l'immunogénicité provenant d'études menées chez les filles âgées de 9 ans⁽¹²²⁾ et de 10 à 14 ans^(2, 123), et chez des femmes âgées de 26 à 55 ans⁽¹²⁴⁾, peuvent être consultées au tableau 8. Le vaccin a induit une réponse immunitaire inversement corrélée avec l'âge. Les MGT les plus élevés ont été observés chez les adolescentes et ils correspondaient à plus du double du niveau mesuré chez les femmes âgées de 15 à 25 ans. Toutes les participantes de tous les groupes d'âge étaient séropositives à 7 mois après trois doses du VPH2.

Tableau 9 : MGT d'anti-VPH des types 16 et 18 (UE/mL) observés chez les femmes âgées de 9 à 55 ans

Essai (ELISA) Cohortes d'étude	Anti-VPH type 16		Anti-VPH type 18	
	Moyenne géométrique des titres	IC à 95 %	Moyenne géométrique des titres	IC à 95 %
9 ans				
Mois 7 (122)	31 252,5	25 463,6 - 38 357,4	12 628,5	10 142,6 - 15 723,8
10 à 14 ans				
Mois 7 (123)	19 882,0	18 626,7 - 21 221,9	8 262,0	7 725,0 - 8 836,2
Mois 18 (123)	3 888,8	3 605,0 - 4 195,0	1 539,0	1 418,8 - 1 670,3
Mois 36 (125)	2 675,5	2 484,9 - 2 880,8	972,0	896,5 - 1 054,0
Mois 48	2 374,9	2 205,7 - 2 557,0	864,8	796,9 - 938,4
15 à 25 ans				
Mois 7 (99)	9 341,5	8 760,4 - 9 961,1	4 769,6	4 491,2 - 5 065,3
Mois 24 (124)	1 730,7	1 462,3 - 2 048,5	673,6	568,3 - 798,4
Mois 36 (126)	1 491,5	1 260,9 - 1 764,1	485,1	406,6 - 578,7
Mois 83 (127)	383,4	S/O	251,0	S/O
26 à 45 ans				
Mois 7 (120)	4 029,2	3 402,7 - 4 771,0	1 837,3	1 602,1 - 2 107,0
Mois 24 (127)	733,0	603,7 - 890,1	280,8	235,3 - 335,1
Mois 36 (127)	607,2	502,8 - 733,3	220,1	184,5 - 262,5
46 à 55 ans				
Mois 7 (120)	2 566,8	2 181,2 - 3 020,6	1 313,0	1 145,6 - 1 504,9
Mois 24	472,9	396,8 - 563,6	185,7	156,3 - 220,6
Mois 36 (127)	363,9	301,6 - 439,1	136,9	114,9 - 163,0

S/O, les intervalles de confiance n'ont pas été déclarés.

Durabilité de la réponse anamnesticque au VPH2 chez les femmes

Approximativement 300 femmes âgées de 15 à 25 ans ont été suivies durant 8,4 années⁽¹²⁸⁾; chez celles-ci, 100 % sont demeurées séropositives pour les deux anticorps avec des niveaux respectivement 13 fois et 11 fois plus élevés que ceux induits par une infection naturelle par les types 16 et 18 du VPH. La réponse anamnesticque des types 16 et 18 du

VPH persiste également fortement sept ans après les séries initiales⁽¹²⁹⁾. La réponse spécifique des lymphocytes T-CD4 aux antigènes des types 16 et 18 du VPH était présente chez 89 % et 63 % des participantes et la réponse des cellules B mémoire des types 16 et 18 du VPH était présente chez 74 % et 78 % des participantes.

Chez les adolescentes, à la suite de l'immunisation au moyen du VPH2, 100 % des participantes sont demeurées séropositives pour les anticorps anti-VPH des types 16 et 18 à 4 ans de suivi⁽¹³⁰⁾. Les MGT connexes étaient beaucoup plus élevés que le niveau plateau observé pour les femmes âgées de 15 à 25 ans. Les données disponibles portent sur 36 mois de suivi de femmes de 26 à 45 ans et de 46 à 55 ans; 100 % des femmes sont demeurées séropositives et l'on fait état de titres d'anticorps pour le groupe le plus âgé ≥ 8 fois plus élevés que ceux observés lors d'une infection naturelle⁽¹²⁴⁾.

Réponses immunitaires suivant une dose de rappel du VPH2

Un sous-groupe des participantes à la phase II de l'étude a reçu une dose de rappel, ou quatrième dose, du VPH2 environ sept ans après la série de vaccins initiale⁽¹²⁹⁾. Une semaine après la vaccination, on a observé une augmentation significative et rapide des niveaux d'anticorps tant au type 16 qu'au type 18 du VPH (tableau 10). Un mois après la vaccination de rappel, les MGT relatifs aux types 16 et 18 du VPH étaient 21 fois et 17 fois plus élevés que les niveaux précédant la dose de rappel. On a également remarqué une augmentation de la réponse immunitaire des cellules T et B. De plus, la quatrième dose a également entraîné un titre d'anticorps contre les types 31 et 45 du VPH tel que mesuré par ELISA⁽¹²⁹⁾.

Tableau 10 : Réponse anamnétique à une dose de rappel de Cervarix^{MD} chez des filles, sept ans après une série initiale de trois doses du vaccin⁽¹²⁹⁾.

	Anti-VPH type 16	Anti-VPH type 18	Anti-VPH type 31	Anti-VPH type 45
MGT (El.U/mL)				
Avant	720,7	502,9	209,4	192,9
Jour 7	5 894,9	3 916,2	2 228,2	2 530,5
Mois 1	15 410,7	8 362,7	3 630,8	4 253,8
Cellules T (% de répondantes)*				
Avant	88,9	63,0	78,3	59,1
Mois 1	100	96,9	95,2	95,2
Cellules B (% de répondantes)**				
Avant	74,1	77,8	45,8	45,8
Mois1	100	100	95,8	95,8

* > 500 cellules T CD4 spécifiques exprimant > 2 des 4 marqueurs immunologiques.

**> 0 cellule B mémoire spécifique par million de cellules.

Réponse immunitaire au col de l'utérus chez les femmes après trois doses du VPH2

Des anticorps sécrétoires ont été détectés dans le liquide cervico-vaginal jusqu'à 24 mois après le vaccin dans les cohortes de femmes âgées de 15 à 55 ans⁽¹²⁷⁾; on a observé une bonne corrélation entre le niveau d'anticorps sécrétoires et le niveau d'anticorps du sérum⁽¹³¹⁾.

Réponse immunitaire des hommes après trois doses du VPH2

Durant les phases I/II d'une étude effectuée auprès de 270 Finlandais âgés de 10 à 18 ans auxquels le VPH2 avait été administré à 0, 1 et 6 mois⁽¹³²⁾, 100 % des participants à l'étude étaient séroconvertis après deux doses. La troisième dose du vaccin avait produit des niveaux d'anticorps contre les types 16 et 18 du VPH, respectivement de quatre fois et deux fois plus élevés par rapport aux niveaux obtenus avec deux doses.

La réponse immunitaire au VPH2 observée chez les hommes est plus élevée que chez les femmes. Les MGT maximums chez les sujets de sexe masculin âgés de 10 à 18 ans étaient de 22 639,7 (IC à 95 % : 19 825,5 - 25 853,4) pour le type 16 du VPH et 8 416,1 (IC à 95 % : 7 215,0 - 9 817,1) pour le type 18 du VPH. Dans le sous-groupe de garçons âgés de 10 à 14 ans, les niveaux d'anticorps s'élevaient à 27 891,6 (IC à 95 % : 23 975,6 - 32 447,2) pour le type 16 du VPH et 10 593,7 (95 % CI : 8 875,8 - 12 644,0) pour le type 18 du VPH. Ces réponses étaient également plus élevées que celles observées chez les sujets de sexe masculin âgés de 15 à 18 ans⁽¹³²⁾ ou chez les filles âgées de 10 à 14 ans⁽¹³³⁾.

Réponses immunitaires chez les femmes suite à l'administration du VPH2 à 0, 1 et 12 mois

Les réponses immunitaires au VPH2 (taux de séroconversion et taux de MGT pour les types 16 et 18 du VPH) administré selon le calendrier standard 0, 1, 6 par comparaison au calendrier 0, 1, 12 ont été jugées non inférieures dans un essai randomisé et contrôlé mené auprès de 804 jeunes femmes en bonne santé âgées de 15 à 25 ans en Italie, en Roumanie et en Slovaquie⁽¹³⁴⁾.

Réponse immunitaire chez les femmes après deux doses du VPH2

Lors d'un essai randomisé et contrôlé, stratifié par catégories d'âge, comparant le schéma de vaccination standard à trois

doses du VPH2 à un schéma de vaccination à deux doses à 0 et à 6 mois chez des sujets de sexe féminin en bonne santé âgés de 9 à 25 ans, tous les sujets des deux groupes étaient séropositifs au mois 7 et au mois 24^(98, 135). Les taux de MGT sont présentés au tableau 11. Le calendrier à trois doses n'était pas inférieur au calendrier à deux doses dans ce groupe d'âge. Un sous-groupe de participantes âgées de 9 à 14 ans qui avait reçu la vaccination selon le calendrier à deux doses avait également eu une réponse immunitaire non inférieure par comparaison aux femmes âgées de 15 à 25 ans au mois 24⁽¹³⁵⁾.

Tableau 11 : MGT d'anticorps contre les types 16 et 18 du VPH (UE/mL) observés chez les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 25 ans à la suite de deux et trois doses de Cervarix^{MD(98, 135)}

Essai (ELISA)	Anti-VPH type 16		Anti-VPH type 18	
	MGT	IC à 95 %	MGT	IC à 95 %
9 à 25 ans, 2 doses, mois 7	8 093	7 275 - 9 002	4 639	4 154 - 5 180
9 à 25 ans, 3 doses, mois 7	13 165	11 834 - 14 645	5 089	4 567 - 5 671
9 à 25 ans, 2 doses, mois 24	1326	1168-1506	684	591-791
9 à 25 ans, 3 doses, mois 24	2390	2007-2847	852	721-1007

Comparaison de l'immunogénicité après trois doses du VPH4 (Gardasil[®]) et du VPH2 (Cervarix^{MD})

Einstein et ses collaborateurs ont mené une comparaison directe des deux vaccins au cours d'un essai contrôlé randomisé auquel participaient 1 106 femmes réparties en trois groupes par catégories d'âge, soit de 18 à 26 ans, 27 à 35 ans et 36 à 45 ans^(117, 136). Il s'agissait d'une étude longitudinale avec un suivi de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à 60 mois. Au mois 7, les personnes de tous les groupes d'âge auxquelles le VPH2 avait été administré affichaient des MGT plusieurs fois plus élevés d'anticorps neutralisants tant pour le type 16 que pour le type 18 du VPH (tableau 12). Les taux de séropositivité pour la souche virale d'épreuve étaient également élevés au mois 7 chez les personnes auxquelles le VPH2 avait

été administré. Bien que la réponse des cellules mémoire B spécifiques au type 16 du VPH ait été similaire dans les deux groupes de vaccinés, la réponse au type 18 du VPH était plus forte au mois 7 chez les personnes auxquelles le VPH2 avait été administré mais n'était plus élevée au mois 36⁽¹³⁷⁾. On a également évalué les titres d'anticorps au mois 7 d'un sous-ensemble de personnes vaccinées, dans le cadre des essais ELISA de GSK et cLIA de Merck. Les personnes auxquelles le VPH2 avait été administré affichaient des titres d'anticorps anti-VPH des types 16 et 18 plus élevés dans les deux études⁽¹¹⁹⁾. Les différences au niveau des réponses immunitaires humorales et cellulaires entre les deux vaccins ont persisté durant la période de suivi de 24 mois (tableau 12).

Tableau 12 : Réponse immunitaire aux vaccins bivalent et quadrivalent contre le VPH chez les femmes âgées de 18 à 45 ans^(117, 136)

	VPH2 (Cervarix ^{MD})		VPH4 (Gardasil [®])	
	Anti-VPH type 16	Anti-VPH type 18	Anti-VPH type 16	Anti-VPH type 18
Ratio des MGT dans le sérum (N)* (ratio de réponse immunitaire propre à chaque type pour Cervarix^{MD}/Gardasil[®])				
Mois 7	2,3 - 4,8 x plus élevées [†]	6,8 - 9,1 x plus élevées [†]		
Mois 18	2,4 - 5,1 x plus élevées [†]	7,9 - 9,8 x plus élevées [†]		
Mois 24	2,4 - 5,8 x plus élevées [†]	7,7 - 9,4 x plus élevées [†]		
Cellules T sériques (% de répondantes)**				
Mois 7	S/O	S/O	S/O	S/O
Mois 18	92,5 [†]	78,6 [†]	40,0	42,4
Mois 24	90,9 [†]	74,3 [†]	60,0	40,0
Cellules B sériques (% de répondantes)***				
Mois 7	89,8	88,7 [†]	94,3	66,1
Mois 18	86,7 [†]	74,5 [†]	58,6	45,2
Mois 24	83,3	76,3 [†]	66,7	52,9
Anticorps neutralisants de la souche virale d'épreuve*				
Mois 7	81,3 [†]	33,3 [†]	50,9	8,8
Mois 18	20,9	7,0	14,9	0,0
Mois 24	24,4	2,2	11,6	0,0

* mesuré au moyen d'un test de neutralisation basé sur le pseudovirion (PBNA)

** > 500 cellules T CD4 spécifiques exprimant > 2 des 4 marqueurs immunologiques; essai effectué sur un sous-groupe de participants.

*** > 0 cellule B mémoire spécifique par million de cellules; essai effectué sur un sous-groupe de participants.

[†] Les résultats sont statistiquement significatifs.

IV.4. Administration du vaccin et calendrier

Les deux vaccins contre le VPH doivent être administrés par voie intramusculaire en trois doses séparées de 0,5 mL, en utilisant des calendriers légèrement différents.

- Cervarix^{MD} doit être injecté dans le muscle deltoïde selon un calendrier de 0, 1 et 6 mois. La seconde dose peut être administrée jusqu'à 2,5 mois après la première et la troisième de 5 à 12 mois après la seconde.
- Gardasil[®] doit être administré dans le muscle deltoïde ou dans la partie supérieure de la face antérolatérale de la cuisse, selon un calendrier de 0, 2 et 6 mois. Il devrait y avoir un intervalle d'au moins 1 mois entre la première et la seconde dose et un intervalle d'au moins 12 semaines entre la seconde et la troisième dose⁽¹⁾.

- Le calendrier de vaccination et le dosage de Gardasil[®] sont les mêmes chez les hommes et chez les femmes.

Interruption du calendrier vaccinal

Si le calendrier de vaccination de l'un ou l'autre des vaccins est interrompu, la série vaccinale n'a pas besoin d'être recommencée. Si la série est interrompue après la première dose, la deuxième dose devrait être administrée le plus tôt possible. Si seulement la troisième dose est retardée, elle devrait être administrée dès que possible.

Doses de rappel et revaccination

En ce moment, l'administration de doses de rappel n'est pas indiquée pour l'un ou l'autre des vaccins contre le VPH.

IV.5. Tests avant ou après l'immunisation

Aucun test n'est recommandé avant ou après l'immunisation. Aucune méthode de test n'est couramment disponible.

IV.6. Exigences en matière d'entreposage

Les vaccins VPH2 et VPH4 doivent tous deux être entreposés à des températures se situant entre +2 °C et +8 °C. Les vaccins devraient être jetés au rebut s'ils ont été congelés.

IV.7. Administration simultanée avec d'autres vaccins

Des études ont démontré la non-infériorité du VPH4 (Gardasil®) en matière d'innocuité et d'immunogénicité lorsqu'il est administré avec le vaccin contre l'hépatite B (Recombivax HB®, Merck Research Laboratories) ou le DTCa-VPI (Repevax®, Sanofi Pasteur)^(138 139). De manière similaire, la réponse immunitaire à l'administration concomitante de Gardasil® et du vaccin conjugué contre le méningocoque (Menactra®, Sanofi Pasteur) et autres formulations pour adultes/adolescents de vaccins contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche (dcaT) (Adacel®, Sanofi Pasteur) s'est avérée non inférieure à celle obtenue par l'administration non concomitante⁽¹⁴⁰⁾.

Cinq études sur l'administration simultanée du VPH2 (Cervarix^{MD}) avec d'autres vaccins pour adolescents ont été menées à ce jour (GSK111567, GSK110886, GSK 108464, GSK107682, ^(120, 141)). Ces études ont démontré que le vaccin n'est pas inférieur pour ce qui est de l'innocuité et de l'immunogénicité lorsqu'il est administré avec le vaccin contre l'hépatite B (Engerix^{MD}, GSK) (GSK110886), le vaccin contre l'hépatite A/B (Twinrix^{MD}), le DTCa (Boostrix^{MD}), le Tdap-IPV (Boostrix^{MD}-Polio) ou le vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque, MCV4 (Menactra^{MD}).

Le VPH4 et le VPH2 ne sont pas des vaccins vivants et ne comportent pas de composant considéré comme ayant des effets indésirables sur l'innocuité et l'efficacité des autres vaccins. Par conséquent, le vaccin Gardasil® peut être administré lors de la même visite que d'autres vaccins adaptés à l'âge, notamment les formulations pour adolescents/adultes de dcaT, le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin conjugué contre le méningocoque. L'administration

combinée de tous les vaccins indiqués lors d'une même visite augmente la probabilité que les adolescents et les jeunes adultes recevront chacun des vaccins selon le calendrier. Chaque vaccin devrait être administré au moyen d'une seringue distincte à un site anatomique différent.

IV.8. Effets secondaires

Vaccin quadrivalent contre le VPH (VPH4) : effets secondaires de Gardasil®

Slade et coll.⁽¹⁴²⁾ ont publié un rapport portant sur 2,5 années de données post-homologation relativement à l'innocuité dans le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) des É.-U. Le VAERS partage les limites inhérentes à plusieurs systèmes de surveillance passive. Ses données doivent être interprétées avec prudence, parce que ce ne sont pas tous les effets qui sont déclarés, que ce ne sont pas tous les effets déclarés qui sont systématiquement validés, et que certains effets peuvent n'avoir accompagné l'immunisation que de manière accidentelle.

Les effets secondaires (ES) pouvant survenir à la suite de l'administration du VPH4 signalés au VAERS étaient conformes aux données de pré-homologation. Des ES ont été signalés à la suite de l'administration du VPH4 à un taux de 53,9 par 100 000 doses (total de 12 424 signalements) entre juin 2006 et décembre 2008. Les taux de déclaration par 100 000 doses utilisées se répartissent comme suit : 8,2 pour des syncopes, 7,5 pour des réactions locales au point d'injection, 6,8 pour des étourdissements, 5,0 pour de la nausée, 4,1 pour des maux de tête, 3,1 pour des réactions d'hypersensitivité, 2,6 pour de l'urticaire et ≤ 0,2 pour des thromboembolies veineuses, des troubles auto-immuns, des cas de syndrome de Guillain-Barré, des anaphylaxies, des décès, des myélites transverses, des pancréatites et des maladies des motoneurones. Au total, 772 signalements (6,2 %) concernaient des ES décrits comme sérieux, notamment 32 décès. L'examen par des experts des ES graves et des décès faisant suite à l'administration du VPH4 n'ont pas permis de découvrir un schéma médical commun ou un regroupement d'incidents suggérant l'existence d'un lien de causalité avec le vaccin, et le rapport proportionnel des mortalités ne suggère pas d'association causale⁽¹⁴²⁾.

Agorastos et coll. ont examiné les données de surveillance de l'innocuité après commercialisation internationales disponibles, publiées et non publiées, figurant dans les rapports sur les vaccins quadrivalent et bivalent contre le VPH. En s'appuyant sur cet examen, ils ont conclu que les deux vaccins semblaient sûrs, puisque la majorité des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) signalés par toutes les autorités responsables étaient des réactions locales au point d'injection. Aucun modèle d'ESSI sérieux suggérant une relation causale avec la vaccination n'a été observé⁽¹⁴³⁾.

Un rapport d'Australie indique un taux d'anaphylaxie de 2,6 par 100 000 doses de vaccin contre le VPH, selon les critères rigoureux de Brighton⁽¹⁴⁴⁾. Bien que ce résultat soit plus élevé que les taux signalés pour les autres vaccins, cela reste tout de même en deçà de la catégorie des ES « très rare » (1 sur 10 000) de l'OMS. Les renseignements sur le produit Gardasil® ont été mis à jour afin d'inclure une recommandation à l'intention des professionnels de la santé de se préparer à la possibilité d'anaphylaxie suivant l'administration du VPH4.

Une mise à jour de l'analyse sur l'innocuité du VPH4⁽¹⁴⁵⁾ a récemment été publiée. Elle combine les données de cinq essais cliniques (3,6 années de suivi moyen) chez 21 480 filles/ femmes (âgées de 9 à 26 ans) et garçons (âgés de 9 à 16 ans) ayant reçu au moins une dose du vaccin ou un placebo. Dans le cadre de cette étude, la plupart des ES au point d'injection étaient d'intensité faible à modérée (78 %). L'effet secondaire au point d'injection le plus souvent observé chez les vaccinés était la douleur (81,3 %), l'enflure (24,2 %) et l'érythème (23,6 %). Dans l'ensemble, la proportion d'ES au point d'injection était considérablement plus élevée chez les vaccinés que chez ceux qui avaient reçu un placebo contenant de l'aluminium (83 % par rapport à 77 %, $p < 0,05$) ou n'en contenant pas (83 % par rapport à 49 %, $p < 0,05$). Les ES systémiques étaient comparables entre les

groupes qui avaient été vaccinés et ceux qui avaient reçu un placebo : maux de tête (26 % par rapport à 28 %), fièvre (13 % par rapport à 11 %) et nausées (6 % par rapport à 6 %). Huit sujets ont connu un effet secondaire lié au traitement, dont six faisant partie du groupe des vaccinés et deux du groupe ayant reçu un placebo. Parmi les 18 décès, aucun n'était lié au traitement à l'étude.

Lors de l'essai chez les femmes plus âgées (de 24 à 45 ans) par Munoz et coll., des ES liés au vaccin ont été signalés, mais ils n'ont pas été soumis à une comparaison statistique⁽⁸⁵⁾. Parmi les participants à l'étude, la proportion ayant déclaré un ou plusieurs ES suivant l'administration du VPH4 était de 86,9 % (76,8 % au point d'injection, 59,2 % systémiques) par comparaison à 81,2 % suivant l'administration du placebo (64,3 % au point d'injection, 60,0 % systémiques). Des ES sérieux ont été déclarés dans une proportion de 0,2 % ($n = 3$) après l'administration du vaccin et de 0,4 % ($n = 7$) après l'administration du placebo⁽⁸⁵⁾.

Les données combinées sur l'innocuité provenant des essais cliniques sur le VPH4 (016, 018 et 020)⁽⁹⁰⁾ chez les hommes démontrent une prévalence des ES après l'administration du vaccin de 74 % (64 % au point d'injection, 18 % systémiques liés au vaccin), par comparaison à 64 % chez les personnes ayant reçu le placebo (53 % au point d'injection, 15 % systémiques liés au vaccin). Parmi les ES déclarés au point d'injection (64 %), la douleur (62 %), l'érythème (17 %) et l'enflure (14 %) étaient les plus courants. Parmi les ES systémiques déclarés (18 %), les maux de tête (12 %) et la fièvre (8 %) étaient les ES le plus fréquemment déclarés. Des effets secondaires sérieux se sont produits chez 0,3 % ($n = 9$) des personnes ayant reçu le vaccin par comparaison à 0,0 % ($n = 1$) des personnes ayant reçu un placebo. Aucun de ces effets secondaires n'a pu être attribué au vaccin. Aucun décès n'a été signalé.

Tableau 13 : Résumé des effets secondaires signalés chez les garçons/hommes de 9 à 26 ans (jours 1 à 15 après l'administration d'une dose du VPH4. Protocoles 016, 018 et 020⁽⁹⁰⁾)

Sujets	Gardasil® (N = 3 002)		Placebo** (N = 2 219)	
	n	%	n	%
Avec un ou plusieurs ES	2 216	74	1 417	64
ES au point d'injection*	1 927	64	1 177	53
ES systémiques	1 118	37	723	33
ES systémiques liés au vaccin	527	18	338	15
Avec ES sérieux	9	0,3	1	0
ES sérieux liés au vaccin	0	0	0	0
Décès	0	0	0	0
Discontinué en raison des ES	6	0,2	4	0,2
Discontinué en raison des ES liés au vaccin	4	0,1	3	0,1

* Tous les effets secondaires au point d'injection sont considérés comme étant liés au vaccin.

N = nombre de sujets avec suivi; n = nombre de sujets dans chaque catégorie

** SHAA (placebo de sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe) utilisé pour le protocole 020 (hommes de 16 à 26 ans); placebo de solution saline utilisé pour les protocoles 016 et 018 (garçons de 9 à 15 ans)

En plus des données des essais cliniques combinées (précédentes), les résultats d'essais d'évaluation pré-homologation chez des garçons plus jeunes (de 9 à 15 ans, protocoles 016 et 018) ont été publiés. Block et coll. font état d'effets secondaires suite à l'administration du VPH4 dans le cadre d'une étude de non-infériorité en matière d'immunogénicité chez les garçons et les filles âgés de 10 à 15 ans par comparaison avec les femmes âgées de 16 à 23 ans⁽⁸⁹⁾. Chez les garçons ayant reçu au moins une dose du vaccin, 79,2 % ont fait état d'effets secondaires suivant l'immunisation (74,0 % au point d'injection, 27,2 % systémiques). La proportion de vaccinés ayant fait état d'au moins un effet secondaire systémique ou au point d'injection était nettement inférieure chez les garçons (71,4 %) et les filles (79,4 %) que chez les femmes plus âgées (86,3 %) ($p < 0,001$, $p = 0,004$ respectivement), tandis qu'une proportion beaucoup plus forte de garçons (13,8 %) et de filles (12,8 %) âgés de 10 à 15 ans que de femmes âgées de 16 à 23 ans (7,3 %) ont déclaré avoir eu de la fièvre $\geq 37,8$ °C dans les 5 jours suivant la vaccination ($p < 0,001$, $p = 0,004$ respectivement). La prévalence d'effets secondaires sérieux chez les garçons s'élevait à 0,2 % ($n = 1$) et il a été déterminé que ces effets secondaires n'étaient pas associés au vaccin.

Vaccin bivalent contre le VPH (VPH2) : effets secondaires de Cervarix^{MD}

Petaja et coll. ont évalué l'immunogénicité et l'innocuité du VPH2 sur des sujets de sexe masculin en bonne santé âgés de 10 à 18 ans⁽¹³²⁾. Les effets secondaires locaux (douleur, rougeur et enflure au point d'injection) et systémiques (fièvre) étaient plus couramment signalés chez les personnes ayant reçu le VPH2 que chez celles appartenant au groupe témoin du vaccin contre le virus de l'hépatite B. Ces ES étaient bénins et la conformité en matière de vaccination était élevée (97 %) tant dans le groupe des personnes vaccinées que dans le groupe témoin⁽¹³²⁾.

Les résultats de trois études mises en commun afin d'examiner les effets secondaires liés au Cervarix^{MD} ou au vaccin contenant l'adjuvant AS04 sont maintenant disponibles^(80, 146, 147). Ces études ont été conçues pour permettre d'évaluer les risques d'effets secondaires graves (ESG)⁽¹⁴⁶⁾, d'états pathologiques graves (EPG)⁽¹⁴⁶⁾, de maladies chroniques d'apparition récente (MCAR)⁽¹⁴⁶⁾, de maladies auto-immunes d'apparition récente (MAAR)^(80, 146) et d'issues défavorables de la grossesse^(146, 147).

Le tableau 14 fournit l'incidence des effets secondaires de Cervarix^{MD} sur les personnes vaccinées de plus de 9 ans. L'administration du vaccin Cervarix^{MD} a entraîné un taux plus élevé de réactions locales (douleur, rougeur et enflure) et systémiques (fatigue, arthralgie et myalgie) sollicitées dans les sept jours qui ont suivi l'administration du vaccin. La

majorité des réactions locales étaient d'intensité bénigne à modérée. Le taux de réactions locales graves était faible chez tous les groupes d'âge. Il n'y a pas eu d'augmentation des effets secondaires lors de doses successives du vaccin (notice d'accompagnement, É.-U.).

Tableau 14 : Incidence (%) d'effets secondaires systémiques et au point d'injection chez les participantes aux essais ayant reçu le VPH2 (Cervarix^{MD}).

	9 ans ⁽¹²⁰⁾		10 à 14 ans ⁽¹⁴⁶⁾		15 à 25 ans ⁽¹⁴⁶⁾			> 25 ans ⁽¹⁴⁶⁾	
	VPH2	Vaccin HAB	VPH2	HAV 360	VPH2	HAV 720	Al(OH) ₃	VPH2	Al(OH) ₃
Réactions locales									
N ^{bre} de doses	256	267	3 528	3 059	15 020	8 747	1 567	4 258	2 918
Douleur	74,2*	52,1	71,9*	41,3	82,8*	58,9	72,9	66,2*	41,5
Rougeur	43,4*	15,0	28,8*	13,7	31,4*	16,0	12,8	23,9*	9,5
Enflure	36,7*	12,4	24,8*	8,6	27,2*	10,1	10,8	21,7*	6,8
Réactions systémiques									
N ^{bre} de doses	256	267	3 529	3 058	15 015	8 748	1 565	4 258	2 916
Fatigue	23,4	22,1	29,2*	24,6	37,0*	35,3	31,7	22,6*	18,0
Fièvre	4,3	1,9	7,3	6,8	4,8	4,6	5,5	4,5	5,1
Gastro-intestinal	6,3	10,1	12,4	11,3	14,3	14,0	15,9	8,4	9,4
Maux de tête	19,5	16,9	28,8	25,4	31,9	30,8	36,5	21,6	20,2
Éruption cutanée	2,3	2,6	4,6*	2,6	4,1	3,6	4,2	2,3	1,9
Arthralgie	4,7	6,7	11,7*	9,3	10,1*	8,6	-	9,3	7,6
Myalgie	17,6	11,2	29,2*	17,1	31,5*	26,5	-	16,7*	9,9
Urticaire	1,6	2,2	2,5	2,1	3,6	3,7	-	2,1	2,6

HAB = vaccin combiné contre l'hépatite A et B, HAV = vaccin contre l'hépatite A (720 ou 360 U/mL), Al(OH)₃ = hydroxyde d'aluminium

Nouvelles pathologies : EPG, MCAR, MAAR, EIG

Le tableau 15 présente les taux liés aux résultats tirés des bases de données mises en commun; il n'y a aucune différence dans l'apparition de ces effets secondaires (EPG,

MCAR, MAAR, EIG et décès) entre les personnes ayant reçu le VPH2 et celles du groupe de contrôle.

Tableau 15 : Données sur l'incidence des EPG, MCAR, MAAR et EIG triées par catégorie d'âge chez le groupe ayant reçu le vaccin Cervarix^{MD} et le groupe témoin [(Al(OH)₃ ou chez les personnes ayant reçu le vaccin contre l'hépatite A (720 ou 360 U/mL)]⁽¹⁴⁶⁾.

	10 à 14 ans		15 à 25 ans			> 25 ans	
	VPH2	HAV 360	VPH2	HAV 720	Al(OH) ₃	VPH2	Al(OH) ₃
Nbre de femmes	1 194	1 032	11 508	9 315	553	1 449	984
EPG	21,3	24,8	20,0	21,8	-	13,4	14,6
MCAR	3,3	3,0	1,7	1,7	1,1	1,0	1,0
MAAR	0,3	0,6	0,4	0,3	0,7	0,2	0,2
EIG	2,3	2,4	3,4	3,5	8,4	1,1	0,9

HAV= vaccin contre l'hépatite A (720 ou 360 U/mL), Al(OH)₃ = hydroxyde d'aluminium

Puisque Cervarix^{MD} utilise un nouvel adjuvant, une des études mises en commun a examiné à fond le risque de développer une maladie auto-immune⁽⁸⁰⁾. L'analyse s'est penchée sur les personnes auxquelles Cervarix^{MD} avait été administré (n = 39 160) ou qui avaient reçu un vaccin contenant l'AS04 (n = 68 512). La durée du suivi pour les personnes vaccinées a varié selon le protocole de l'essai. Le risque global de développer une maladie auto-immune chez les participants ayant reçu un vaccin contenant l'AS04 ou un vaccin témoin était de 0,5 %. Le risque relatif de développer une nouvelle maladie auto-immune après avoir reçu le vaccin Cervarix^{MD} était de 0,92 (IC à 95 % : 0,7 - 1,22) et de 0,98 (IC à 95 % : 0,80 - 1,21) après avoir reçu un vaccin contenant l'AS04. Cinq décès ont été signalés lors de l'analyse des données mises en commun sur l'innocuité, soit un dans le groupe vacciné et quatre dans les groupes témoins. Les causes des décès sont : accidents de la route (2), ostéosarcome (1), acidocétose diabétique (1) et noyade (1). Aucun décès n'était lié à l'étude.

Comparaison des effets secondaires après trois doses du VPH4 (Gardasil[®]) et du VPH2 (Cervarix^{MD})

L'analyse par Einstein et coll. a comparé la proportion de femmes ayant déclaré au moins un symptôme spontané dans les 30 jours après avoir reçu une dose d'un vaccin contre le VPH⁽¹¹⁷⁾. Des 553 femmes ayant reçu le vaccin Cervarix^{MD}, 42,5 % (IC à 95 % : 38,3 - 46,7) ont déclaré des effets secondaires par comparaison à 36,5 % (IC à 95 % : 32,5 - 40,7) des 553 femmes du groupe ayant reçu le vaccin

Gardasil[®]. Les taux d'états pathologiques graves (EPG) s'élevaient à 29,7 % [IC à 95 % : 25,9 - 33,7) et à 26,8 % (IC à 95 % : 23,1 - 30,7] dans les groupes ayant reçu le vaccin Cervarix^{MD} et le vaccin Gardasil[®], respectivement. Les femmes faisant partie du groupe ayant reçu le Cervarix^{MD} ont le plus souvent signalé la fatigue et la myalgie⁽¹¹⁷⁾.

Effets secondaires graves (ESG)

Des effets secondaires graves (ESG) ont été déclarés par six femmes du groupe ayant reçu Cervarix^{MD} et par sept femmes du groupe ayant reçu Gardasil[®]; deux de ces cas ont été jugés possiblement liés à la vaccination (un cas de convulsions épileptiques une journée après l'administration de la troisième dose de Cervarix^{MD} et un cas d'avortement spontané qui s'est produit 47 jours après la première dose de Gardasil[®]). Il est important de répéter que les décisions relatives aux ES faisant suite à la vaccination étaient basées sur le jugement de l'enquêteur au lieu de l'étude où l'incident a été déclaré. Les retraits en raison d'ES étaient peu fréquents (cinq femmes du groupe ayant reçu Cervarix^{MD} et quatre femmes du groupe ayant reçu Gardasil[®]).

Vaccination durant la grossesse

L'utilisation des vaccins contre le VPH n'est pas recommandée durant la grossesse. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie entre le vaccin et des issues défavorables de la grossesse ou des effets indésirables sur le fœtus en développement, les données sur la vaccination au cours de la grossesse sont limitées.

Une récente étude par Garland et coll.⁽¹⁴⁸⁾ portant sur les grossesses survenues chez les sujets durant la phase III des essais cliniques a permis de constater que l'administration du VPH4 n'a pas entraîné d'issue défavorable de la grossesse. De plus, une étude sur les issues de grossesse tirée du registre des grossesses de Gardasil® (basé sur des rapports post-commercialisation volontaires) a indiqué que le taux d'issue défavorable comme l'avortement spontané et les malformations congénitales importantes n'était pas plus élevé que dans la population non exposée au vaccin⁽¹⁴⁹⁾.

Bien que Cervarix^{MD} ne doive pas être administré aux femmes enceintes ou aux femmes qui planifient une grossesse dans les deux mois de la vaccination, les données indiquent l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes. La génotoxicité et la toxicité reproductive du MPL, une

composante de l'adjuvant du VPH2, ont été évaluées au moyen d'essais *in vitro* et d'études expérimentales sur animal⁽¹⁵⁰⁾. Aucun effet anormal n'a été démontré.

Les études épidémiologiques ont également porté sur les issues de grossesse chez les participantes aux essais sur Cervarix^{MD}^(146, 147). Le tableau 16 présente les données relatives à 1 737 grossesses chez des femmes ayant reçu au moins une dose du vaccin VPH2, ou un des trois vaccins de référence [(Al(OH)₃ ou le vaccin contre l'hépatite A (720 ou 360 U/mL)], recueillies dans le cadre de 11 essais⁽¹⁴⁶⁾. Dans l'ensemble, il n'y avait aucune différence entre les issues de grossesse dans les groupes de personnes vaccinées contre le VPH et dans les groupes témoins (HAV360, HAV720 et Al(OH)₃).

Tableau 16 : Issues de grossesse (adapté de Descamps⁽¹⁴⁶⁾)

	10 à 14 ans		15 à 25 ans			> 25 ans		
	VPH2	HAV 360	VPH2	HAV 720	Al(OH) ₃	VPH2	HAV 720	Al(OH) ₃
Toutes les grossesses								
N ^{bre} de grossesses	9	9	833	683	152	28	3	20
Avortements spontanés (%)	-	-	9,5	7,6	11,8	7,1	-	20,0
Grossesses pour lesquelles la dernière menstruation a eu lieu entre 30 jours avant et 45 jours après une dose du vaccin								
N ^{bre} de grossesses	1	1	200	173	12	9	2	17
Bébés normaux/grossesses en cours	100	-	64,0	69,4	83,3	77,8	100	52,9
Prématurés	-	100	3,5	2,3	8,3	-	-	-
Avortements spontanés (%)	-	-	11,0	5,8	8,3	11,1	-	17,6

HA = vaccin contre l'hépatite A (720 ou 360 U/mL), Al(OH)₃ = hydroxyde d'aluminium

Une analyse des données mises en commun provenant de deux études de la phase III (PATRICIA et CVT) a examiné le taux d'avortement spontané de 3 599 grossesses observé chez 26 130 femmes âgées de 15 à 25 ans⁽¹⁴⁷⁾. Le taux d'avortement spontané chez les femmes ayant reçu le VPH2 et chez les femmes ayant reçu le vaccin de référence était de 11,5 % et de 10,2 %. Une analyse secondaire des grossesses ayant débuté dans les trois mois suivant la vaccination a révélé un taux d'avortement spontané de 14,7 % et de 9,1 % dans le groupe ayant reçu le vaccin contre le VPH et dans le groupe témoin, respectivement. Ces différences de taux ne sont pas statistiquement significatives. Dans l'ensemble, il n'y a pas d'association entre la vaccination avec Cervarix^{MD} et le taux d'avortements spontanés.

Jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'informations, on devrait attendre la fin de la grossesse avant de commencer la série vaccinale. Si on découvre qu'une femme est enceinte après le début de la série vaccinale, on devrait reporter le reste de la série de trois doses à la fin de la grossesse. Si une dose du vaccin a été administrée au cours de la grossesse, rien n'indique qu'on devrait intervenir de quelque façon que ce soit.

Vaccination durant l'allaitement maternel

Les données sur les effets de la vaccination contre le VPH sur les femmes allaitantes et leurs bébés ne sont pas disponibles.

IV.9. Contre-indications et précautions

Ni Gardasil[®], ni Cervarix^{MD} ne devraient être administrés aux personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'une ou l'autre des composantes du vaccin. Le vaccin bivalent contre le VPH en seringues pré-remplies est contre-indiqué pour les personnes souffrant d'anaphylaxie au latex.

IV.10. Autres considérations

Administration du vaccin

En général, des évanouissements peuvent survenir après toute vaccination, le plus souvent chez les adolescents et les jeunes adultes. Afin d'éviter des blessures sérieuses liées à une réaction de syncope, les personnes vaccinées contre le VPH doivent demeurer en observation durant une période de 15 minutes après l'administration du vaccin.

Dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant reçu le vaccin contre le VPH

Alors qu'il a été démontré que les vaccins contre le VPH sont très efficace contre certains précurseurs du cancer causés par les types 16 et 18 du VPH, ces deux types de VPH sont responsables d'environ 70 % des cancers du col de l'utérus. Les femmes vaccinées demeurent à risque d'être infectées par d'autres types de VPH à risque élevé et celles qui étaient sexuellement actives avant de recevoir le vaccin contre le VPH peuvent avoir déjà été infectées par les types 16 ou 18 du VPH. Toutes les femmes devraient continuer de prendre part aux programmes de dépistage du cancer de col de l'utérus actuellement recommandés. Au fur et à mesure que les femmes recevront le vaccin, les programmes de dépistage pourront être modifiés au niveau du type et/ou de la fréquence du dépistage. Ce domaine requiert de la recherche et une surveillance permanentes avant que les lignes directrices soient changées.

Interchangeabilité des vaccins

Autant que possible, la même marque de vaccin doit être utilisée pour compléter une série vaccinale. Si l'on ignore la marque des doses précédentes reçues, on peut utiliser l'un ou l'autre des vaccins pour compléter la série. Les deux vaccins procurent une protection contre les types 16 et 18 du VPH, par conséquent il est probable que les patients obtiendront les niveaux d'anticorps protecteurs requis contre ces types du VPH. Si moins de trois doses du VPH4 sont administrées, la protection contre les types 6 et 11 du VPH ne peut être assurée.

V. Recommandations

Contexte

Santé Canada a autorisé l'utilisation des vaccins VPH4 et VPH2 dans les populations féminines particulières suivantes :

- Le VPH4 (Gardasil®) a été homologué pour utilisation chez les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 45 ans pour la prévention de l'infection dûe aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des maladies causées par le VPH de ces types, notamment les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et leurs précurseurs, les adénocarcinomes cervicaux *in situ* (AIS) ainsi que les verrues génitales (condylomes acuminés).
- Le VPH4 (Gardasil®) a également été homologué pour utilisation chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention des infections causées par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des verrues anogénitales (VAG).
- Le VPH4 (Gardasil®) est également indiqué pour les sujets de sexe féminin et masculin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention du cancer de l'anus causé par les types 16 et 18 du VPH et de la néoplasie intraépithéliale anale (NIA) de grade I, 2 ou 3 causée par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH.
- Le VPH2 (Cervarix^{MD}) a été homologué pour utilisation chez les sujets de sexe féminin âgés de 10 à 25 ans pour la prévention des NIC de grade 1, 2, 3 et des adénocarcinomes cervicaux *in situ* (AIS) causés par les types 16 et 18 du VPH.
- Le choix du vaccin pour les programmes de santé individuels et publics dépend de l'importance accordée à la protection contre les verrues génitales externes (VGE). Si une protection contre les verrues est désirée, le vaccin VPH4 doit être utilisé. Si le but de la vaccination est de prévenir les cancers liés aux types 16 et 18 du VPH, leurs précurseurs et les AIS, les deux vaccins peuvent être utilisés. Comme pour toute autre recommandation relative aux vaccins, il convient de préciser que les provinces et les territoires doivent examiner des critères supplémentaires tels les facteurs économiques, les facteurs programmatiques et opérationnels locaux

ainsi que les facteurs sociaux lorsqu'ils envisagent d'inclure les recommandations suivantes aux programmes de vaccination subventionnés par l'État.

1. Le vaccin contre le VPH (Cervarix^{MD} ou Gardasil®) est recommandé pour les filles âgées de 9 à 13 ans (recommandation du CCNI de catégorie A).

Cet âge est celui qui précède le début de l'activité sexuelle pour la plupart des filles et c'est à cet âge que les avantages potentiels sont les plus grands. Bien que l'efficacité du vaccin n'ait pas été démontrée pour ce groupe d'âge, les preuves indirectes en matière d'immunogénicité indiquent que l'efficacité sera élevée.

2. Le vaccin contre le VPH (Cervarix^{MD} ou Gardasil®) est recommandé pour les femmes âgées de 14 à 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie A).

L'efficacité de Cervarix^{MD} et de Gardasil® dans la prévention des AIS et des NIC2+ pour ce groupe d'âge a été démontrée. La prévention des lésions génitales externes a également été démontrée pour ce groupe avec le VPH4. Les femmes peuvent également tirer des bienfaits de Cervarix^{MD} ou Gardasil®, même si elles sont déjà sexuellement actives, car elles peuvent ne pas encore être atteintes d'une infection à VPH et les données épidémiologiques indiquent qu'il est fort peu probable qu'elles aient été infectées par tous les types du VPH contenus dans le vaccin. Il est par conséquent recommandé que les femmes faisant partie de ce groupe d'âge reçoivent le vaccin contre le VPH.

3. Le vaccin contre le VPH (Cervarix^{MD} ou Gardasil®) est recommandé pour les femmes âgées de 14 à 26 ans qui ont déjà présenté des anomalies au test de Pap, y compris le cancer du col de l'utérus et les VGE (recommandation du CCNI de catégorie B).

Bien que ces femmes peuvent ne pas avoir contracté une infection par les types de VPH contenus dans le vaccin, elles pourraient tout de même bénéficier de recevoir le vaccin contre les types auxquels elles n'ont pas été exposées. Les femmes devraient être avisées qu'il n'existe aucune donnée permettant de supposer que le vaccin aura un effet thérapeutique sur les infections au VPH ou les lésions cervicales existantes.

4. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) peut être administré aux femmes âgées de plus de 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie A (Gardasil®) et de catégorie B (CervarixMD)).

Le CCNI a déterminé qu'il existe des preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® chez les femmes âgées de 27 à 45 ans. Gardasil® s'est avéré immunogène et sans danger pour les femmes âgées de 24 à 45 ans. L'efficacité a été démontrée dans le même groupe chez les personnes qui n'étaient pas infectées par les types pertinents du VPH au moment de la vaccination. L'efficacité de Cervarix^{MD} n'a pas été démontrée pour ce groupe d'âge, mais les données indirectes sur l'immunogénicité suggèrent que l'efficacité du vaccin serait élevée chez les femmes naïves aux types 16 et 18 du VPH.

Au moyen d'un paramètre composite (affection du col de l'utérus / affection des parties génitales externes / infection selon le type ayant persisté 6 mois) permettant d'évaluer plus rapidement l'efficacité du VPH4, on peut établir un lien concernant l'efficacité du vaccin par rapport au paramètre composite d'une protection à cinq ans contre les NIC de grade 2 ou 3 observée lors des essais chez les femmes âgées de 16 à 23 ans, en inférant qu'il existe une protection similaire contre les NIC de grade 2 ou 3 chez les femmes plus âgées (de 24 à 45 ans) par comparaison aux femmes plus jeunes (soit de 16 à 23 ans).

Les femmes âgées de 24 à 45 ans qui sont probablement déjà sexuellement actives et qui ont déjà eu ou non un résultat anormal au test de Pap, y compris un cancer du col de l'utérus, ou des verrues génitales ou toute autre infection connue au VPH, tireraient tout de même des avantages de l'administration du VPH4. Ces femmes ne sont pas nécessairement infectées par un des types du VPH visés par le vaccin et il est très peu probable qu'elles soient infectées par les quatre types concernés. Parmi la population de l'étude clinique, 67 % des femmes recrutées étaient naïves aux quatre types du VPH visés par le vaccin (6, 11, 16 et 18), selon la PCR et l'épreuve sérologique, et 90 % d'entre elles étaient susceptibles d'être infectées par trois ou quatre des

types du vaccin. Bien que les données sur la séroprévalence au Canada ne soient pas disponibles, les estimations des essais cliniques sont similaires à une récente étude sur la séroprévalence dans la population australienne dans laquelle la proportion de femmes âgées de 30 à 49 ans susceptibles d'être infectées par les types 16 et 18 du VPH s'élèverait entre 61,3 % et 70,0 %.

Les études épidémiologiques ont démontré que bien que le pic de risque pour les infections au VPH se situe dans les 5 à 10 premières années qui suivent la première expérience sexuelle, un second pic de prévalence de l'ADN du VPH est observé chez les femmes de 45 ans ou plus. Bien que le second pic soit réduit par comparaison au sommet élevé chez les femmes plus jeunes, le risque n'est pas négligeable. Même si la raison de ce second pic n'est pas entièrement comprise, la vaccination de femmes adultes non-immunisées contre le VPH pourrait réduire le risque de contracter une infection à VPH plus tard dans la vie.

Puisque ces femmes pourraient être infectées par un type du VPH contenu dans le vaccin et qu'il n'existe actuellement pas de moyen de dépistage disponible pour le déterminer, elles devraient être averties de la possibilité qu'elles soient déjà infectées par un type du VPH visé par le vaccin. Les femmes doivent être avisées qu'il n'existe aucune donnée permettant de supposer que le vaccin aura quelque effet thérapeutique que ce soit sur les infections par les types 16 et 18 du VPH et les lésions cervicales préexistantes.

Comme pour toutes les femmes qui reçoivent la vaccination contre le VPH, les femmes appartenant à ce groupe d'âge devraient être averties qu'elles doivent continuer de participer aux programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus.

5. Le vaccin contre le VPH (VPH2 ou VPH4) n'est pas recommandé chez les filles de moins de 9 ans (recommandation du CCNI de catégorie I).

Aucune donnée sur l'immunogénicité ou l'efficacité n'est disponible pour les filles de moins de 9 ans.

6. Le VPH4 (Gardasil®) est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans pour la prévention du cancer de l'anus, de la néoplasie intraépithéliale anale (NIA) de grade I, 2 ou 3 et des verrues anogénitales (recommandation du CCNI de catégorie A).

Le CCNI a déterminé qu'il existe des preuves suffisantes (catégorie A) pour recommander l'utilisation de Gardasil® chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans. Il a été établi que Gardasil® est aussi immunogénique et sûr chez les adolescents qu'il l'est chez les adolescentes^(89, 115). Les études cliniques ont démontré que Gardasil® réduit l'incidence d'infection, de la NIA, du cancer de l'anus et de lésions génitales externes chez les jeunes hommes âgés de 16 à 26 ans^(88,92). Comme pour les filles âgées de 9 à 13 ans, l'inférence des données sur l'immunogénicité permet de déduire que l'efficacité de Gardasil® chez les garçons du même âge serait élevée⁽⁸⁹⁾. Comme pour les filles, la vaccination au moyen de Gardasil® entre les âges de 9 et 13 ans, avant le début de l'activité sexuelle, est recommandée afin de maximiser l'efficacité du vaccin.

Les hommes âgés de 14 à 26 ans peuvent également tirer des bienfaits de Gardasil® même s'ils sont déjà sexuellement actifs, puisqu'ils n'ont peut-être pas encore contracté une infection à VPH et qu'il est très peu probable qu'ils aient déjà été infectés par les quatre types visés par le vaccin. Toutefois, les hommes déjà sexuellement actifs peuvent être infectés par un ou plusieurs des types visés par le vaccin et il n'existe actuellement aucune méthode de dépistage pour le déterminer. Par conséquent, ces hommes devraient être avertis de la possibilité qu'ils soient déjà infectés.

Lorsqu'ils évalueront la possibilité d'inclure les sujets de sexe masculin à leurs programmes de vaccination systématique contre le VPH existants qui s'adressent exclusivement aux sujets de sexe féminin, les provinces et territoires souhaiteront peut-être examiner les points suivants :

- Le fardeau que représentent les VAG au Canada est considérable, tant sur le plan de la santé publique que de l'économie, particulièrement chez les hommes dont les taux d'incidence et les ratios des taux d'incidence par comparaison aux femmes sont en augmentation depuis les dernières années^(29, 30).
- Les répercussions de la vaccination chez les hommes, par comparaison à celles d'une augmentation de la vaccination chez les femmes ou à la vaccination de cohortes supplémentaires de femmes.
- L'ajout des hommes aux programmes de vaccination systématique facilite la vaccination des sujets de sexe masculin à un âge où les avantages potentiels du vaccin sont les plus grands.
- En ce moment, aucune étude ne démontre directement que la vaccination contre le VPH des hommes entraîne une réduction de la transmission par voie sexuelle du VPH des hommes aux femmes pour les types visés par le vaccin ou une réduction de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Cependant, les résultats post-commercialisation préliminaires d'une analyse de la protection vaccinale dans le cadre de l'étude de cohorte HITCH sur l'infection et la transmission du VPH chez les couples par l'activité hétérosexuelle suggèrent que la vaccination des femmes prévient la transmission aux hommes. Dans cette analyse, un effet protecteur de 2,7 contre l'infection entre les partenaires masculins a été démontré (RC 0,37; IC à 95 % : 0,083 - 1,6), bien que la confirmation au moyen d'un vaste échantillon soit requise en raison de la précision inadéquate de l'estimation⁽⁹⁵⁾.
- Bien que les modèles actuels prédisent que l'ajout des hommes aux programmes de vaccination systématique contre le VPH préviendrait les cas supplémentaires de verrues génitales et de cancer du col de l'utérus chez les femmes à divers degrés^(70-72, 74, 75, 148), ces prédictions restent basées sur l'hypothèse qu'une telle transmission des hommes aux femmes serait alors réduite, plutôt que sur des données observationnelles⁽⁶⁹⁾.
- De plus, l'efficacité en termes de coûts doit être prise en compte. Les provinces et les territoires doivent comparer les répercussions de la vaccination chez les hommes avec la vaccination de cohortes supplémentaires de femmes.

- Bien que cela ne soit pas directement comparable, il faudrait envisager de tenir compte des leçons apprises sur le ciblage selon le sexe effectué dans d'autres programmes de vaccination. Par exemple, comme pour la rubéole, le contrôle du VPH chez les femmes peut n'être possible qu'en appliquant une politique de vaccination basée sur le sexe (femmes seulement) si la couverture vaccinale chez les femmes est extrêmement élevée. Des facteurs tels que le refus de la vaccination, ainsi que le coût et les lacunes des systèmes de livraison des vaccins pourraient appuyer une politique sans distinction de sexe (universelle) afin de contrôler adéquatement la maladie^(70, 151).

De plus, si les effets de l'immunité collective sont significatifs, cela pourrait améliorer l'effet du programme sur l'équité en santé qui est un facteur important dans l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus.

Les coûts supplémentaires qu'entraînerait l'application d'un programme de vaccination contre le VPH qui comprendrait les hommes pourraient être considérables. On a constaté que l'estimation des ratios coût-efficacité peut augmenter entre 5 et 20 fois par année de vie pondérée par la qualité (AVPQ) pour un programme incluant les hommes et les femmes par comparaison à un programme ciblant les femmes seulement. Une récente analyse coût-efficacité effectuée par Kim et Goldie a révélé que l'ajout des garçons préadolescents à un programme de vaccination systématique aux États-Unis produisait des ratios coût-efficacité dépassant 100 000 \$ par AVPQ en utilisant un éventail d'hypothèses relatives aux maladies, aux vaccins et à la sélection⁽¹⁵²⁾. Les provinces et les territoires pourraient vouloir entreprendre des analyses coût-efficacité en utilisant des paramètres particuliers au contexte canadien/juridictionnel afin d'évaluer plus précisément les coûts marginaux.

7. Le VPH4 (Gardasil®) est recommandé chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans (recommandation du CCNI de catégorie B) pour la prévention des néoplasies intraépithéliales pénienues, périnales et périnéales et des cancers connexes.

Bien que Gardasil® ne soit pas actuellement indiqué pour la prévention des néoplasies intraépithéliales péniles, périnéales ou périnales, les résultats des études cliniques indiquent une bonne efficacité (85,6 %) contre l'infection persistant plus de 6 mois, un important précurseur du développement

de la maladie⁽¹⁵³⁾. Alors que le fardeau total des cancers liés au VPH chez les hommes est estimé à 5,2 % de tous les cancers dans le monde⁽³⁸⁾, l'augmentation des taux du cancer anal chez les hommes a été observée, en même temps qu'un taux de survie inférieur à celui des femmes^(43, 44).

8. Le VPH4 (Gardasil®) est recommandé chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HARSAH) âgés de 9 ans ou plus (recommandation du CCNI de catégorie A).

Le CCNI a déterminé qu'il existe des preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de Gardasil® chez les HARSAH. En comparaison avec la population générale, les HARSAH présentent un fardeau d'infection à VPH démesurément supérieur, particulièrement concernant les infections causées par les types à risque élevé 16 et 18 qui sont évitables par la vaccination⁽⁵²⁾. L'infection par les types à risque élevé du VPH en particulier augmente le risque de néoplasie intraépithéliale anale (NIA) et est associée aux cancers de l'anus, particulièrement chez les HARSAH séropositifs pour le VIH. L'administration précoce du vaccin Gardasil® conférerait des avantages maximum, particulièrement puisque les HARSAH pourraient devenir infectés par le VPH plus rapidement en raison du taux élevé d'infection dans la population.

Les HARSAH peuvent également tirer des bienfaits de Gardasil® même s'ils sont déjà sexuellement actifs, puisqu'ils n'ont peut-être pas encore contracté d'infection à VPH et qu'il est très peu probable qu'ils aient déjà été infectés par les quatre types visés par le vaccin. Cependant, il n'existe pas de méthode de dépistage permettant de déterminer si ceux qui sont actifs sexuellement ont déjà été infectés par un des types du VPH visés par le vaccin. Par conséquent, ces hommes devraient être avertis de la possibilité qu'ils soient déjà infectés.

9. CervarixMD n'est pas recommandé chez les hommes en ce moment (recommandation du CCNI de catégorie I)

Bien qu'il y ait des données sur l'immunogénicité et l'innocuité de CervarixMD chez les adolescents, les données sur l'efficacité contre les paramètres d'infection et de maladie chez les hommes sont insuffisantes à ce stade. Une recommandation relative à l'utilisation de ce vaccin chez les hommes sera faite lorsque les données sur les paramètres d'efficacité seront disponibles.

10. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander un calendrier de vaccination de deux doses de l'un ou l'autre des vaccins contre le VPH chez les filles âgées de 9 à 13 ans (recommandation du CCNI de catégorie I).

Le CCNI a déterminé qu'il n'existe pas de preuves suffisantes (catégorie I) pour recommander un calendrier de vaccination de deux doses de Cervarix^{MD} ou de Gardasil[®] chez les filles âgées de 9 à 13 ans.

Tandis que la non-infériorité de la réponse immunitaire aux types du vaccin quadrivalent a été démontrée à 7 mois suivant l'instauration d'un schéma posologique pour enfants/adolescents de deux doses par comparaison à un schéma posologique pour adultes de trois doses du vaccin quadrivalent contre le VPH, l'évaluation des participants à l'étude aux mois 18, 24 et 36 (y compris les essais relatifs aux lymphocytes T et aux cellules B mémoire et l'évaluation clinique concernant les infections au VPH et les dysplasies du col de l'utérus) est toujours en cours. Les données supplémentaires seront évaluées lorsqu'elles seront disponibles.

La réponse immunitaire [ou titres d'anticorps] obtenue après un calendrier de vaccination de deux doses de Cervarix^{MD} semble également prometteuse, puisqu'elle est non inférieure à la réponse immunitaire obtenue après un calendrier de vaccination de trois doses chez les femmes âgées de 9 à 25 ans. La durabilité de cette réponse immunitaire après deux doses n'a pas été examinée. Les résultats préliminaires concernant l'efficacité suggèrent que moins de trois doses du vaccin confèrent une protection contre l'infection persistante; toutefois, la protection contre les affections du col de l'utérus n'a pas été examinée. Des études supplémentaires sont encouragées.

11. Puisque CervarixMD et Gardasil[®] ne sont pas des vaccins vivants, ils peuvent tous deux être administrés à des personnes immunodéprimées par suite d'une maladie ou d'un traitement médicamenteux. Toutefois, l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins n'ont pas été entièrement déterminées dans cette population, par conséquent ces personnes pourraient ne pas tirer avantage de ces vaccins (recommandation du CCNI de catégorie I). Des études supplémentaires sont requises.

12. CervarixMD et Gardasil[®] ne sont pas recommandés pour utilisation lors de la grossesse (recommandation du CCNI de catégorie I).

Jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'informations, on devrait attendre la fin de la grossesse avant de commencer la série vaccinale. Si on découvre qu'une femme est enceinte après le début de la série vaccinale, on devrait reporter le reste de la série de trois doses à la fin de la grossesse. Si une dose du vaccin a été administrée au cours de la grossesse, rien n'indique qu'on devrait intervenir de quelque façon.

13. CervarixMD et Gardasil[®] peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins pour adolescents (recommandation du CCNI de catégorie A).

Des preuves obtenues lors d'essais contrôlés aléatoires indiquent que les deux vaccins contre le VPH sont sûrs et immunogènes lorsqu'ils sont administrés en même temps que d'autres vaccins pour adolescents. L'administration combinée de tous les vaccins indiqués lors d'une même visite augmente la probabilité que les adolescents et les jeunes adultes recevront chacun des vaccins selon le calendrier. Chaque vaccin devrait être administré au moyen d'une seringue distincte à un site anatomique différent.

VI. Priorités en matière de recherche

Les lacunes dans les connaissances et l'infrastructure au Canada en ce qui concerne la meilleure utilisation possible du vaccin anti-VPH ont fait l'objet d'un atelier sur les priorités de recherche sur le vaccin VPH au Canada à la fin de 2005. Les résultats de cet atelier ont été publiés dans le RMTC à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/32s1/index.html>

Les 10 questions de recherche les plus pressantes sont :

1. La façon la plus efficace de mettre en œuvre un programme de vaccination contre le VPH;
 2. Les connaissances, attitudes et croyances et acceptabilité des programmes de vaccination contre le VPH chez les vaccinés, les vaccinateurs et les parents;
 3. Les coûts de mise en œuvre du programme de vaccination;
 4. L'immunogénicité du calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH;
 5. Les répercussions des programmes de vaccination sur les programmes de dépistage du cancer du col utérin;
 6. La façon de promouvoir le vaccin anti-VPH d'une manière acceptable et efficace;
 7. L'administration simultanée d'autres vaccins et effets sur l'innocuité et l'immunogénicité;
 8. Le fardeau économique des maladies et des pathologies liées au VPH au Canada;
 9. L'efficacité réelle et théorique d'un calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH;
 10. Les observations qui seront réalisées dans le cadre des programmes de dépistage du cancer du col utérin à mesure que ceux-ci progresseront.
- Les répercussions de la vaccination contre le VPH chez les hommes sur la transmission sexuelle des hommes aux femmes des types du VPH visés par le vaccin et sur l'incidence du cancer du col de l'utérus;
 - Les mécanismes en cause dans le second pic d'incidence chez les femmes plus âgées et risque subséquent de cancer du col de l'utérus.
 - L'efficacité réelle et théorique, ainsi que l'immunogénicité à long terme d'un calendrier de vaccination à deux doses contre le VPH pour les adolescents (hommes et femmes); détermination de la durabilité de la réponse immunitaire (titres d'anticorps et réponse anamnétique) et de l'efficacité du calendrier à deux doses contre l'infection et la maladie.
 - La portée clinique des différences entre les profils immunitaires de Cervarix^{MD} et de Gardasil[®] est inconnue. Une comparaison directe de ces deux produits de vaccination ayant pour principal résultat la protection contre le cancer est recommandée.
 - La répercussion à long terme d'une protection croisée sur les résultats de la maladie suivant la vaccination par l'un ou l'autre des vaccins.
 - La détermination de l'efficacité des vaccins contre le VPH dans la prévention des cancers de la tête et du cou.

Des questions supplémentaires, comme l'efficacité par rapport au coût et la possibilité de mettre en œuvre les recommandations du CCNI dans le cadre des programmes de vaccination subventionnés par l'État, doivent être examinées par les provinces et les territoires.

Depuis 2005, des efforts sont déployés pour traiter plusieurs de ces questions de recherche. Des réponses à ces questions permettraient à régler certains points en suspens concernant plus particulièrement la déclaration du CCNI, notamment les suivants :

- Épidémiologie et le fardeau économique des maladies et des pathologies liées au VPH chez les hommes au Canada;

VII. Questions relatives à la surveillance

Le CCNI encourage l'amélioration de la surveillance dans les domaines suivants afin d'appuyer la collecte, l'analyse, l'interprétation et la diffusion opportune des données de manière continue et systématique en matière de planification, de mise en œuvre et évaluation et de prise de décision basée sur des faits probants. Une surveillance de haute qualité pour l'évaluation des programmes de vaccination contre le VPH pourrait répondre à plusieurs des questions de recherche soulignées précédemment.

Épidémiologie

- Incidence et prévalence des infections et des maladies;
- Répartition chez des populations à risque élevé (p. ex., répartition socioéconomique et considérations d'équité);
- Détermination des possibilités d'apporter des changements aux recommandations relatives au dépistage du cancer du col de l'utérus (p. ex. intervalles de dépistage plus long, changements au niveau de l'âge lors de l'initiation / du retrait, etc.), nécessitant des efforts de surveillance coordonnés et des liens entre les registres de vaccination et de dépistage, ainsi que la surveillance des ITS.

Laboratoire

- Répartition du VPH par type (p. ex. surveillance pour le remplacement de type, répartition des types dans les groupes ethniques, notamment les communautés d'Autochtones et d'immigrés).

Vaccin

- Couverture vaccinale
- Effets secondaires

Attitudes et comportements

- Perceptions de la vulnérabilité à la maladie;
- Attitudes à l'égard de la vaccination;
- Comportement sexuel;
- Comportement à l'égard du dépistage du cancer du col de l'utérus.

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI

Le tableau suivant souligne l'information importante pour les vaccinateurs. Veuillez consulter le reste de la déclaration pour obtenir plus de détails.

<p>1. Objet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information de base au sujet de la maladie • Information de base au sujet du vaccin 	<p>Le virus du papillome humain (VPH) est un virus courant qui infecte de nombreuses parties du corps. Il existe plus de 100 différents types du VPH. Certains types du VPH se transmettent principalement lors des activités sexuelles et peuvent causer des verrues anales et génitales, tandis que d'autres ont des conséquences plus sérieuses, notamment des cancers du col de l'utérus, du pénis et de l'anus, de même que certains cancers de la tête et du cou.</p> <p>En l'absence de vaccination, on estime que 75 % des Canadiens actifs sexuellement contracteront une infection à VPH transmise sexuellement à un point ou un autre de leur vie. La plupart des infections au VPH se produisent sans qu'il n'y ait de symptômes et disparaissent sans traitement au bout de quelques années. Cependant, chez certaines personnes, les infections au VPH peuvent persister. L'infection persistante par un type oncogène du VPH est la cause principale du cancer du col de l'utérus.</p> <p>Il existe deux vaccins contre le VPH homologués pour utilisation au Canada. Gardasil[®] et Cervarix^{MD} sont indiqués pour la prévention des adénocarcinomes cervicaux <i>in situ</i> (AIS) et du cancer du col de l'utérus, car ils protègent contre les lésions dysplasiques causées par les types oncogènes 16 et 18 du VPH.</p> <p>Gardasil[®] (VPH4) est homologué au Canada depuis 2006 pour la prévention des cancers de la vulve et du vagin et leurs précurseurs causés par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH ainsi que des verrues génitales, chez les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans. Depuis février 2010, le fabricant est autorisé à étendre les indications de Gardasil[®] pour inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans, pour la prévention de l'infection due aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des verrues génitales (condylomes acuminés) causées par les types 6 et 11 du VPH; • les sujets de sexe féminin, jusqu'à l'âge de 45 ans, pour la prévention de l'infection due aux types 6, 11, 16 et 18 du VPH et des maladies causées par le VPH de ces types, notamment les cancers du col de l'utérus, de la vulve et du vagin et leurs précurseurs, l'adénocarcinome <i>in situ</i> (AIS) du col de l'utérus, ainsi que les verrues génitales (condylomes acuminés); • les sujets de sexe masculin et de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans, pour la prévention des néoplasies intraépithéliales anales (NIA) de grade 1, 2 ou 3 et du cancer de l'anus. <p>En février 2010, Cervarix^{MD} (VPH2) a été homologué pour utilisation chez les sujets de sexe féminin âgés de 10 à 25 ans pour la prévention du cancer du col de l'utérus causé par les types 16 et 18 du VPH.</p> <p>Cervarix^{MD} contient un nouvel adjuvant, l'AS04, conçu pour renforcer l'immunité. L'efficacité à long terme a été observée jusqu'à 8,4 ans après la première dose. Des études sont en cours afin d'établir la durée de la protection. L'innocuité du vaccin a été démontrée.</p> <p>Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur le VPH, veuillez consulter le site http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/faq-fra.php#vph.</p>
---	---

<p>2. Sujets</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupes qu'il est recommandé d'immuniser 	<p>Gardasil® et Cervarix^{MD} sont recommandés pour la prévention du cancer du col de l'utérus et de l' AIS du col de l'utérus chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans; • les sujets de sexe féminin âgés de 15 à 26 ans ayant déjà présenté des anomalies au test de Pap, y compris le cancer du col de l'utérus et des verrues génitales externes. <p>Gardasil® est recommandé pour la prévention du cancer de la vulve, du vagin et de l'anus et leurs précurseurs, ainsi que des verrues anogénitales, chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les sujets de sexe féminin âgés de 9 à 26 ans. <p>Gardasil® est recommandé pour la prévention des néoplasies intraépithéliales anales (NIA), du cancer de l'anus et des verrues anogénitales chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans; • les sujets de sexe masculin âgés de 9 ans ou plus ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. <p>Cervarix^{MD} n'est pas recommandé pour les sujets de sexe masculin en ce moment.</p> <p>Gardasil® et Cervarix^{MD} peuvent être administrés aux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • femmes âgées de plus de 26 ans. <p>Les vaccins contre le VPH ne sont pas recommandés pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les filles de moins de 9 ans.
<p>3. Processus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose, calendrier • Précautions, contre-indications • Administration simultanée avec d'autres vaccins 	<p>Les deux vaccins doivent être administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde en trois doses séparées de 0,5 ml, selon des calendriers légèrement différents.</p> <p>Gardasil® est administré aux mois 0, 2 et 6; Cervarix^{MD} est administré aux mois 0, 1 et 6.</p> <p>Afin d'éviter des blessures sérieuses liées à une réaction de syncope, les personnes vaccinées doivent demeurer en observation durant une période de 15 minutes après l'administration du vaccin.</p> <p>Aucun des deux vaccins ne devrait être administré aux personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'une ou l'autre des composantes du vaccin. Le VPH2 (Cervarix^{MD}) en seringues pré-remplies est contre-indiqué pour les personnes souffrant d'anaphylaxie au latex.</p> <p>Gardasil® peut être administré lors de la même visite que d'autres vaccins adaptés à l'âge, notamment les formulations pour adultes/adolescents du vaccin contre l'hépatite B, et les autres formulations pour adulte/adolescent contre la diphtérie, le tétanos et le vaccin antioquelucheux acellulaire.</p> <p>Le vaccin Cervarix^{MD} peut être administré lors de la même visite que d'autres vaccins adaptés à l'âge, notamment les formulations pour adolescents/adultes de dcaT, l'hépatite B et le vaccin conjugué contre le méningocoque.</p> <p>Chaque vaccin devrait être administré au moyen d'une seringue distincte à un site anatomique différent.</p>
<p>4. But</p> <p>« Points-conseils » que les vaccinateurs doivent souligner aux patients lors des recommandations</p>	<p>Gardasil® et Cervarix^{MD} aident à protéger les femmes contre l'infection et le cancer du col de l'utérus causés par le VPH. Les types 16 et 18 du VPH causent approximativement 70 % des cancers du col de l'utérus.</p> <p>Les vaccins contre le VPH ne traitent pas les maladies liées au VPH déjà présentes au moment de la vaccination, et ils ne protègent pas contre les maladies qui sont causées par des types du VPH non visés par les vaccins. Si vous avez déjà été infectée par l'un des types du vaccin, le vaccin ne pourra vous protéger que contre les autres types qu'il contient.</p> <p>Les vaccins contre le VPH, tout comme les autres vaccins, pourraient ne pas protéger complètement toutes les personnes vaccinées. Les femmes doivent consulter leur médecin pour subir des tests de dépistage du cancer du col de l'utérus réguliers (p. ex. Pap) qu'ils aient reçu ou non le vaccin contre le VPH.</p>

Tableau 17. Sommaire des preuves à l'appui des recommandations du CCNI

Preuve de l'efficacité chez les femmes âgées de 24 à 45 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Munoz et coll. (85)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	N = 3 819 Agées de 24 à 45 ans; 38 sites internationaux	<p><i>Conforme au protocole :</i> Efficacité à l'égard du paramètre co-primaire (infection à VPH ou affection liée aux types 6/11/16 et 18 du VPH) 90,5 % (IC à 95 % : 73,7 -97,5)</p> <p>Efficacité à l'égard du second paramètre co-primaire (infection ou affection liée aux types 16 et 18 du VPH) de 83,1 % (IC à 95 % : 50,6 - 95,8)</p> <p><i>Intention de traiter :</i> Efficacité à l'égard du paramètre co-primaire (infection à VPH ou affection liée aux types 6/11/16 et 18 du VPH) de 30,9 % (IC à 95 % : 11,1 - 46,5)</p> <p>Efficacité à l'égard du second paramètre co-primaire (infection ou affection liée aux types 16 et 18 du VPH) de 22,6 % (IC à 95 % : -2,9 - 41,9)</p>	Niveau I	Bonne
Preuve de l'immunogénicité chez les femmes âgées de 24 à 45 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Munoz et coll. (85)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	N = 3 819 Agées de 24 à 45 ans; 38 sites internationaux	Taux de séropositivité de 98 % (n = 1 242) pour les anticorps anti- VPH de type 6; de 98 % (n = 1 238) pour les anticorps contre le VPH de type 11; de 99 % (n = 1 264) pour les anticorps contre le VPH de type 16 et de 97 % (n = 1 406) pour les anticorps contre le VPH de type 18 au mois 7 après trois doses du vaccin quadrivalent contre le VPH (Gardasil®) au jour 1, au mois 2 et au mois 6.	Niveau I	Bonne

Preuve de l'innocuité chez les femmes âgées de 24 à 45 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Munoz et coll. (85)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	N = 3 819 Agées de 24 à 45 ans; 38 sites internationaux	Un ou plusieurs effets secondaires liés au vaccin ont été déclarés dans une proportion de 86,9 % (76,8 % au point d'injection et 59,2 % systémiques) et de 81,2 % après l'administration d'un placebo (64,3 % au point d'injection et 60,0 % systémiques). Des effets secondaires graves ont été déclarés suite à la vaccination dans une proportion de 0,2 % (3) et de 0,4 % (7) suite à l'administration du placebo.	Niveau I	Bonne
Block et coll. (145)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo 3 doses aux mois 0, 2 et 6 Méta-analyse des protocoles 016, 018	N = 21 480 filles/ femmes (âgées de 9 à 26 ans) et garçons/ hommes (âgés de 9 à 16 ans) qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo.	ES au point d'injection -D'intensité faible à modérée (78 %). -Les ES les plus souvent signalés chez les vaccinés étaient la douleur (81,3 %), l'enflure (24,2 %) et l'érythème (23,6 %). - La proportion d'ES était considérablement plus élevée chez les vaccinés que chez ceux ayant reçu un placebo contenant de l'aluminium (83 % par rapport à 77 %, p< 0,05) ou n'en contenant pas (83 % par rapport à 49 %, p< 0,05). ES systémiques -comparables entre les groupes ayant reçu le vaccin et ayant reçu le placebo : maux de tête (26 % par rapport à 28 %), fièvre (13 % par rapport à 11 %) et nausées (6 % par rapport à 6 %). On fait état de huit effets secondaires liés au traitement (six dans le groupe des vaccinés et deux dans le groupe ayant reçu le placebo). Il y a eu 18 décès, sans lien avec le vaccin.	Niveau I	Bonne

Preuve de l'efficacité de la protection croisée contre les types non visés par le vaccin chez les femmes âgées de 16 à 26 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participant	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Brown et coll. (86)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo Base de données combinée de deux essais d'efficacité de phase III (FUTURE I et II)	N = 17 622 Exclusions : antécédents d'anomalies au test de Pap ou de traitement pour des verrues génitales	Réduction de 40,3 % de l'incidence d'infection aux types 31/45 du VPH dans le groupe des vaccinés (IC à 95 % : 13,9 - 59,0); réduction des C1N1-3/AIS de 43,6 % (IC à 95 % : 12,9 - 64,1). Réduction de 25,0 % de l'incidence d'infection aux type 31/33/45/52/58 du VPH dans le groupe des vaccinés (IC à 95 % : 5,0 - 40,9); réduction des C1N1-3/AIS de 29,2 % (IC à 95 % : 8,3 - 45,5). L'efficacité pour les C1N2-3 et les AIS associés aux 10 types non visés par le vaccin (31/33/35/39/45/51/52/ 56/58/59) s'élevait à 32,5 % (IC à 95 % : 6,0 - 51,9).	Niveau I	Bonne
Wheeler et coll. (87)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo Base de données combinée de deux essais d'efficacité de phase III (FUTURE I et II)	N = 17 622	Réduction significative du taux d'infection aux types 31, 33, 45, 52 et 58 du VPH de 17,7 % (IC à 95 % : 5,1 - 28,7) et des C1N1-3/AIS de 18,8 % (IC à 95 % : 7,4 - 28,9). Réduction du taux des C1N1-3/AIS liés aux types 31, 58, 59 du VPH de 26,0 % (IC à 95 % : 6,7 - 41,4), 28,1 % (IC à 95 % : 5,3 - 45,6) et 37,6 % (IC à 95 % : 6,0 - 59,1), respectivement.	Niveau I	Bonne

Preuve de l'efficacité du calendrier à 2 doses chez les filles âgées de 9 à 13 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Dobson et coll. (116)	Gardasil®	Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	Filles en bonne santé âgées de 9 à 13 ans, deux doses de vaccin (N = 259); Filles en bonne santé âgées de 9 à 13 ans trois doses de vaccin (N = 261); Femmes âgées de 16 à 26 ans, trois doses de vaccin (N = 310)	Le ratio des MGT (IC à 95 %) était : (Groupe 1/Groupe 3, Groupe 1/Groupe 2, Groupe 2/ Groupe 3) Anti-VPH de type16 : 2,10 (1,62 - 2,73); 0,96 (0,74 - 1,24); 2,20 (1,69 - 2,85); Anti-VPH de type18 : 1,84 (1,47- 2,31); 0,70 (0,56 - 0,88); 2,62 (2,09 - 3,29); Anti-VPH de type 6 : 2,37 (1,78 - 3,14); 1,17 (0,88 - 1,56); 2,02 (1,52 - 2,67) Anti-VPH de type 11 : 1,86 (1,53 - 2,25); 1,11 (0,92 - 1,35); 1,67 (1,38 - 2,02).	Niveau I	Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs
HPV048	Cervarix ^{MD}	Étude randomisée Pour comparer l'immunogénicité et l'innocuité d'un calendrier à 2 doses et d'un calendrier à 3 doses.	Sujets de sexe féminin âgés de 9 à 25 ans n = 479	Après 24 mois, l'administration de 2 doses des types 16 et 18 du VPH à des filles de 9 à 14 ans était non inférieure à l'administration de 3 doses des types 16 et 18 du VPH à de jeunes femmes de 15 à 25 ans, les MGT correspondants (IC à 95 %) étant de 1 702 (1 416 - 2 045) vs 1 865 (1 505 - 2 311) dans le cas du type 16 et de 702 (563 - 876) vs 728 (588 - 900) dans le cas du type 18. Le profil d'innocuité du vaccin était cliniquement acceptable dans tous les groupes jusqu'au 24 ^e mois.	Niveau I	Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs

Preuve de l'efficacité chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Guiliano et coll. ⁽⁸⁸⁾	Gardasil®	<p>Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo</p> <p>3 doses aux mois 0, 2 et 6</p> <p>Suivi de 36 mois (30,1 mois en moyenne pour ces résultats)</p> <p>Protocole 020</p>	<p>N = 4 065 sujets de sexe masculin</p> <p>Hétérosexuels âgés de 16 à 23 ans (n = 3 463);</p> <p>HARSAH âgés de 16 à 26 ans (n = 602)</p>	<p>Efficacité contre les LGE (lésions génitales externes) de 90,4 % (IC à 95 % : 69,2 - 97,9).</p> <p>Efficacité contre les LGE propre à un type donné :</p> <p>Type 6 : 84,3 % (IC à 95 % : 46,5 - 97,0),</p> <p>Type 11 : 90,9 % (IC à 95 % : 37,7 - 99,8),</p> <p>Type 16 : 100 % (IC à 95 % : 0,0 - 100),</p> <p>Type 18 : 100 % (IC à 95 % : < 0 - 100).</p> <p>Efficacité contre les condylomes et les néoplasies intraépithéliales péniennes, périanales et périnéales (NIPPP) : 89,4 % (IC à 95 % : 65,5 - 97,9).</p>	Niveau I	Bonne
Palefsky et coll. ⁽¹⁵³⁾	Gardasil®			<p>Efficacité contre les infections persistantes : 85,6 % (IC à 95 % : 75,1 - 92,2).</p> <p>L'efficacité contre les infections persistantes par les types 6, 11, 16 et 18 du VPH était de :</p> <p>Type 6 : 88,0 % (IC à 95 % : 66,3 - 96,9);</p> <p>Type 11 : 93,4 % (IC à 95 % : 56,8 - 99,8);</p> <p>Type 16 : 78,7 % (IC à 95 % : 55,5 - 90,9);</p> <p>Type 18 : 96,0 % (IC à 95 % : 75,6 - 99,9)</p> <p>Efficacité contre l'infection à la 1^{re} visite ou après : 44,7 % (IC à 95 % : 31,5 - 55,6).</p>	Niveau I	<i>Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs</i>

Preuve de l'immunogénicité chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Mansi, J. A. ⁽⁹⁰⁾	Gardasil®	<p>Éssai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo</p> <p>Trois doses aux mois 0, 2 et 6</p> <p>Méta-analyse des protocoles 016, 018 et 020</p>	<p>Hommes âgés de 16 à 26 ans (protocole 020); N = 2 025</p> <p>Garçons âgés de 10 à 15 ans (protocole 016); N = 508</p> <p>Garçons âgés de 9 à 15 ans (protocole 018); N = 839</p>	<p>Protocole 020</p> <p>Séroconversion (au mois 7) :</p> <p>Anti-VPH type 6 98,9 % (98 - 99)</p> <p>Anti-VPH type 11 99,2 % (98 - 100)</p> <p>Anti-VPH type 16 98,8 % (98 - 99)</p> <p>Anti-VPH type 18 97,4 % (96 - 98)</p> <p>MGT (au mois 7) :</p> <p>Anti-VPH type 6 446,0 (422 - 474)</p> <p>Anti-VPH type 11 624,2 (594 - 656)</p> <p>Anti-VPH type 16 2 402,5 (2 271 - 2 542)</p> <p>Anti-VPH type 18 402,2 (380 - 426)</p> <p>Protocoles 016 et 018</p> <p>Séroconversion (au mois 7) :</p> <p>Anti-VPH type 6 99,9 % (99,4 - 100)</p> <p>Anti-VPH type 11 99,9 % (99,4 - 100)</p> <p>Anti-VPH type 16 99,8 % (99,2 - 100)</p> <p>Anti-VPH type 18 99,8 % (99,2 - 100)</p>	Niveau I	<i>Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs</i>
Block et coll. ⁽⁸⁹⁾	Vaccin contre le VPH (types 6, 11, 16 et 18) à base de PPV de L1 (Gardasil®)	<p>Étude de non-infériorité de la réponse immunitaire sur des sujets triés par tranche d'âge et sexe (étude secondaire randomisée, à double insu, à doses multiples)</p> <p>Protocole V501-016</p>	<p>N = 1 529 (n = 506, filles âgées de 10 à 15 ans;</p> <p>n = 510, garçons âgés de 10 à 15 ans;</p> <p>n = 513, femmes âgées de 16 à 23 ans)</p>	<p>Séroconversion ≥ 99 % pour les 4 types dans chaque groupe au mois 7.</p> <p>Les MGT étaient non inférieurs et de 1,7 à 2,7 fois plus élevés chez les sujets de sexe féminin et les sujets de sexe masculin plus jeunes par comparaison aux femmes plus âgées.</p>	Niveau I	Bonne
Reisinger et coll. ⁽¹¹⁵⁾	Vaccin contre le VPH (types 6, 11, 16 et 18) à base de PPV de L1 (Gardasil®)	<p>Étude multi-centrique randomisée, à double insu, contrôlée par placebo par tranche d'âge et sexe</p> <p>Protocole V501-018</p>	<p>N = 1 781 garçons et filles en bonne santé âgés de 9 à 15 ans n'ayant jamais eu de relations sexuelles,</p>	<p>Séroconversion ≥ 99 % pour les 4 types dans chaque groupe au mois 7.</p> <p>Les MGT et la séroconversion étaient non inférieurs chez les sujets de sexe masculin (p < 0,001).</p> <p>Séropositivité à 18 mois ≥ 91,5 %.</p>	Niveau I	Bonne

Preuve de l'innocuité chez les sujets de sexe masculin âgés de 9 à 26 ans						
DÉTAILS DE L'ÉTUDE					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Modèle de l'étude	Participants	Sommaire des principaux résultats	Niveau de preuve	Qualité
Mansi ⁽⁹⁰⁾	Gardasil®	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo Trois doses aux mois 0, 2 et 6 Méta-analyse des protocoles 016, 018 et 020	Hommes âgés de 16 à 26 ans (protocole 020); N = 4 055 Garçons âgés de 10 à 15 ans (protocole 016); N = 508 Garçons âgés de 9 à 15 ans (protocole 018); N = 839	Ensemble des effets secondaires (ES) associés aux vaccins de 74 %; 64 % au point d'injection : douleur (62 %), érythème (17 %) et enflure (14 %); 18 % systémiques liés à l'administration du vaccin : maux de tête (12 %) et fièvre (8 %). ES après l'administration du placebo 64 %; 53 % au point d'injection, 15 % systémiques liés à l'administration du placebo. 0,3 % effets secondaires graves (N = 9) (Aucun lié au vaccin.)	Niveau I	Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs
Block et coll. ⁽⁸⁹⁾	Vaccin contre les types 6, 11, 16 et 18 du VPH (à base de PPV de L1 (Merck)	Étude de non-infériorité de la réponse immunitaire sur des sujets triés par tranche d'âge et sexe (étude secondaire randomisée, à double insu, à doses multiples) Protocole 016	N = 1 529 (N = 506, filles âgées de 10 à 15 ans; N = 510, garçons âgés de 10 à 15 ans; N = 513, femmes âgées de 16 à 23 ans)	> 97 % des effets secondaires au point d'injection chez les garçons étaient d'intensité faible à modérée. Une proportion beaucoup plus forte de garçons (13,8 %) [et de filles (12,8 %)] que de femmes (7,3 %) ont dit avoir fait de la fièvre ≥ 37,8 °C dans les 5 jours suivant la vaccination.	Niveau I	Bonne
Block et coll. ⁽¹⁴⁵⁾	Gardasil®	Essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo Trois doses aux mois 0, 2 et 6 Méta-analyse des protocoles 016, 018	N = 21 480 sujets de sexe féminin (âgées de 9 à 26 ans) et garçons (âgés de 9 à 16 ans) qui avaient reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo.	ES au point d'injection -D'intensité faible à modérée (78 %). -Les ES les plus souvent déclarés chez les vaccinés étaient la douleur (81,3 %), l'enflure (24,2 %) et l'érythème (23,6 %). -La proportion d'ES était considérablement plus élevée chez les vaccinés que chez ceux ayant reçu un placebo contenant de l'aluminium (83 % par rapport à 77 %, p < 0,05) ou n'en contenant pas (83 % par rapport à 49 %, p < 0,05). ES systémiques -comparables entre les groupes ayant reçu le vaccin et ceux ayant reçu un placebo : maux de tête (26 % par rapport à 28 %), fièvre (13 % par rapport à 11 %) et nausées (6 % par rapport à 6 %). On fait état de huit cas d'effets secondaires liés au traitement (six dans le groupe des vaccinés et deux dans le groupe ayant reçu le placebo). Il y a eu 18 décès, sans lien avec le vaccin.	Niveau I	Bonne

Preuve de l'efficacité et de l'immunogénicité chez des sujets de sexe féminin âgés de 15 à 25 ans						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV001 ⁽⁹⁷⁾	Cervarix ^{MD}	Pour évaluer l'efficacité du vaccin contre les infections incidentes et persistantes	Sujets de sexe féminin âgés de 15 à 25 ans n = 1 113	<p>Dans les analyses en CCP, l'efficacité vaccinale était :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de 91,6 % (IC à 95 % : 64,5 - 98,0) contre les infections incidentes par les types 16 et 18 du VPH; - de 100 % (IC à 95 % : 47,0 - 100) contre les infections persistantes par les types 16 et 18 du VPH. <p>Dans les analyses en ITT, l'efficacité vaccinale était :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de 95,1 % (IC à 95 % : 63,5 - 99,3) contre les infections cervicales persistantes par les types 16 et 18 du VPH; - de 92,9 % (IC à 95 % : 70,0 - 98,3) contre les anomalies cytologiques associées à l'infection par les types 16 et 18 du VPH. 	Niveau I	Bonne
HPV007 ⁽¹⁰³⁾	Cervarix ^{MD}	<p>Étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo</p> <p>Pour évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité jusqu'à 6,4 ans</p>	<p>Sujets de sexe féminin âgés de 15 à 25 ans</p> <p>Étude initiale n = 1 113</p> <p>Étude de suivi n = 776</p>	<p>Efficacité vaccinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> 95,3 % (IC à 95 % : 87,4 - 98,7) contre les infections incidentes par les types 16 et 18 du VPH; 100 % (81,8 - 100) contre les infections persistantes après 12 mois; 100 % (51,3 - 100) contre les lésions NIC2+ associées aux infections par les types 16 et 18 du VPH. <p>Les titres d'anticorps associés à l'administration des types 16 et 18 du VPH sont demeurés 12 fois plus élevés que les titres d'anticorps observés après l'infection naturelle.</p> <p>Sujets signalant un ESG :</p> <ul style="list-style-type: none"> 30 (8 %) dans le groupe ayant reçu le vaccin; 37 (10 %) dans le groupe placebo. 	Niveau I	Bonne

Preuve de l'efficacité et de l'immunogénéicité chez des sujets de sexe féminin âgés de 15 à 25 ans						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV023 ⁽¹²⁸⁾	Cervarix ^{MD}	Étude à double insu. Pour étudier l'efficacité et l'immunogénéicité du vaccin jusqu'à 8,4 ans	Sujets de sexe féminin âgés de 15 à 25 ans n = 433	Toutes les femmes étaient séropositives selon les analyses ELISA et PBNA et présentaient des anticorps contre le type 16 et le type 18 du VPH; un plateau était atteint environ 18 mois après la première vaccination, et les titres d'anticorps étaient de plusieurs fois supérieurs aux titres observés après une infection naturelle. Après 8,4 ans, l'efficacité vaccinale (IC à 95 %) contre l'infection par les types 16 et 18 du VPH était : de 95,1 % (84,6 - 99,0) dans le cas des infections incidentes; de 100 % (79,8 - 100) dans le cas des infections persistantes après 6 mois; de 100 % (56,1 - 100) dans le cas des infections persistantes après 12 mois; de 94,6 % (65,7 - 99,9) pour les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade histologique (> LSIL); de 100 % (< 0 - 100) pour les NIC2+.	Niveau I	<i>Éval. en attente de la publication d'articles soumis à l'examen</i>
HPV008 PATRICIA ⁽⁹⁹⁾	Cervarix ^{MD}	Étude randomisée menée à double insu Évaluer l'efficacité du vaccin à l'aide d'une analyse finale, dirigée par les événements.	Sujets de sexe féminin 15 à 25 ans n = 18 644	L'efficacité du vaccin contre les NIC2+ liées aux types 16 et 18 du VPH était de 92,9 % (IC à 96,1 % [79,9 – 98,3]) dans la première analyse. L'efficacité du vaccin contre les NIC2+, peu importe la présence ou l'absence d'ADN du VPH dans les lésions, était de 30,4 % (16,4 – 42,1) dans l'ECV et de 70,2 % (54,7 – 80,9) dans la cohorte naïve de l'ECV. L'efficacité du vaccin contre les CIN3+ était de 33,4 % (9,1 – 51,5) dans l'ECV et de 87,0 % (54,9 – 97,7) dans la cohorte naïve de l'ECV.		

Preuve de l'immunogénicité et de l'innocuité chez des filles de 10 à 14 ans						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV012 (133)	Cervarix ^{MD}	Essai randomisé Comparer l'immunogénicité et l'innocuité chez des jeunes filles, et des jeunes femmes âgées de 15 à 25 ans pour lesquelles on a démontré l'efficacité du vaccin.	Sujets de sexe féminin 10 à 25 ans n = 773	Les participantes de 10 à 14 ans et celles de 15 à 25 ans ont obtenu une séroconversion de 100 % à l'égard des types 16 et 18 du VPH. Le taux de séroconversion des participantes de 10 à 14 ans n'était pas inférieur à celui des participantes de 15 à 25 ans pour ce qui est des types 16 et 18 du VPH et présentait une MGT presque double.	Niveau II—1	Bonne
HPV013 (Medina et coll.)	Cervarix ^{MD}	Essai contrôlé et randomisé mené à simple insu Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité chez les adolescentes.	Sujets de sexe féminin 10 à 14 ans n = 2 067	Jusqu'au 7 ^e mois, 11 jeunes filles faisant partie du groupe des vaccinées contre les types 16 et 18 du VPH ont signalé 14 ESG, et 13 filles du groupe témoin ont déclaré 15 ESG. L'écart entre la fréquence des ESG entre les groupes était de 0,20 % (IC à 95 %, 0,78 - 1,20). Jusqu'au 7 ^e jour après la vaccination, après avoir questionné le sujet, on a obtenu une fréquence modérément élevée de symptômes locaux et systémiques induits par le vaccin contre les types 16 et 18 du VPH, par rapport au témoin. Toutes les jeunes filles ont subi une séroconversion aux deux antigènes après avoir reçu trois doses du vaccin contre les types 16 et 18 du VPH. Les MGT étaient de 19 882,0 et de 8 262,0 UE/ml pour ce qui est des anticorps contre les types 16 et 18 du VPH, respectivement, chez les jeunes filles séronégatives au préalable.	Niveau I	Bonne
HPV013	Cervarix ^{MD}	Étude multicentrique, randomisée, contrôlée et menée à double insu. Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité. Havrix (VHA) était le vaccin témoin.	Sujets de sexe féminin 10 à 14 ans n = 741	Entre le mois 0 et le 12 ^e mois, des EIS ont été signalés chez 22 (2,1 %) et 23 (2,2 %) sujets dans les groupes VPH et HAV, respectivement. Entre le 12 ^e mois et le 18 ^e mois, des ESG ont été déclarés chez 7 (1,1 %) et 2 (0,3 %) sujets dans les groupes VPH et HAV, respectivement; du 18 ^e mois au 24 ^e mois, on a signalé des ESG chez 8 (1,3 %) et 5 (0,9 %) sujets dans les groupes VPH et VHA, respectivement. Du 24 ^e au 36 ^e mois, on a déclaré des ESG chez 10 (1,7 %) sujets et du 36 ^e au 48 ^e mois, on a signalé des ESG chez 15 (2,6 %) sujets dans le groupe VPH. Dans le groupe VPH, au 7 ^e mois, tous les sujets étaient séropositifs et présentaient des anticorps aux types 16 et 18 du VPH dont les MGT étaient de 20 018,1 et 8 359,4, respectivement; au 48 ^e mois, tous les sujets étaient séropositifs et présentaient des anticorps aux types 16 et 18 du VPH dont les MGT étaient de 2 395,8 et 885,6, respectivement.	Niveau I	Évaluation en attente de la publication d'articles soumis à un examen des pairs

Preuve de l'immunogénicité et de l'innocuité chez des femmes de 26 à 55 ans.						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV014 (120)	Cervarix ^{MD}	Étude non randomisée, ouverte et stratifiée en fonction de l'âge Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité d'un vaccin chez des femmes de 26 à 55 ans par rapport à des femmes de 15 à 25 ans.	Sujets de sexe féminin 15 à 55 ans n = 666	<p>Au 2^e mois, toutes les femmes séronégatives au début de l'étude sont devenues séropositives à l'égard des types 16 et 18 du VPH.</p> <p>Au 7^e mois, la MGT contre le type 16 du VPH (IC à 95 %) avait la valeur suivante :</p> <p>chez les 15 à 25 ans : 7 908,4 (6 874,0 – 9 098,5) chez les 26 à 45 ans : 4 029,2 (3 402,7 – 4 771,0) chez les 46 à 55 ans : 2 566,8 (2 181,2 – 3 020,6)</p> <p>Au 7^e mois, la MGT contre le type 18 du VPH (IC à 95 %) était :</p> <p>chez les 15 à 25 ans : 3 499,3 (3 098,7 – 3 951,6) chez les 26 à 45 ans : 1 837,3 (1 602,1 – 2 107,0) chez les 46 à 55 ans : 1 313,0 (1 145,6 – 1 504,9)</p> <p>La fréquence des symptômes locaux (à l'intérieur de 30 jours) était plus faible dans le groupe des 46 à 55 ans (69,2 % vs 81,6 % [26 à 45] et 85,7 % [15 à 25])</p>	Niveau II-1	Bonne

Preuve de l'immunogénicité et de l'innocuité chez des hommes						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV011 (132)	Cervarix ^{MD}	Étude randomisée menée à simple insu Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité chez les hommes.	Sujets de sexe masculin 10 à 18 ans n = 270	<p>Tous les sujets séronégatifs au début de l'étude ont subi une séroconversion à l'égard des types 16 et 18 du VPH au 2^e mois. Au 7^e mois, tous les sujets étaient séropositifs, et les concentrations d'anticorps anti-VPH-16 et anti-VPH-18 étaient quatre et deux fois plus élevées qu'au 2^e mois.</p> <p>Les profils de réactogénicité des vaccins Cervarix^{MD} et anti-VHB (témoin) étaient semblables, à l'exception de la douleur et de l'œdème au point d'injection qui étaient plus fréquents dans le groupe Cervarix^{MD}.</p>	Niveau I	Bonne

Preuve de l'immunogénicité et de l'innocuité d'une quatrième dose de vaccin chez des jeunes femmes						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV024	Cervarix ^{MD}	Étude ouverte et multicentrique composée de 2 groupes de traitement (4 doses – VPH-4D vs 3 doses – VPH-3D) Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité d'une 4 ^e dose de vaccin anti-VPH chez des jeunes femmes	Jeunes filles de 10 ans et plus. Âge moyen : 27 ans n = 115	À la période de 6,8 ans après les 3 premières doses du calendrier vaccinal, tous les sujets faisant partie du groupe VPH-4D étaient séropositifs à l'égard du VPH-16 (TMG = 720,7) et du VPH-18 (MGT = 502,9). Dans le groupe VPH-3D, avant la première vaccination, 28,9 % et 26,7 % des sujets étaient séropositifs, c'est-à-dire qu'ils présentaient des anticorps dirigés contre le VPH 16 (TMG = 8,6) et le VPH-18 (MGT = 5,9), respectivement (infection naturelle). Sept jours après la 4 ^e dose, tous les sujets du groupe VPH 4D étaient séropositifs : ils présentaient des anticorps dirigés contre le VPH-16 (MGT = 5 894,9) et le VPH-18 (MGT = 3 916,2). Un mois après avoir reçu la 4 ^e dose du vaccin contre le VPH, tous les sujets du groupe VPH-4D étaient séropositifs; ils présentaient des anticorps dirigés contre le VPH-16 (MGT = 15 410,7) et le VPH-18 (MGT = 8 362,7). Sept jours après avoir reçu la première dose, 66,7 % et 57,8 % des sujets du groupe VPH-3D étaient séropositifs; ils présentaient des anticorps dirigés contre le VPH-16 (MGT = 67,9) et le VPH-18 (MGT = 20,7), respectivement. Un mois après la première dose, tous les sujets de ce groupe étaient séropositifs; ils présentaient des anticorps dirigés contre les deux antigènes (MGT des anti-VPH-16 = 1 231,1 et des anti-VPH-18 = 442,0). Au cours de la période de suivi post-vaccination, 24 (36,9 %) sujets du groupe VPH-4D et 25 (50,0 %) sujets du groupe VPH-3D ont signalé spontanément des ES.	Niveau II-1	Évaluation en attente de la publication d'articles soumis à un examen des pairs

Preuve de l'élimination virale chez des femmes déjà infectées par le VPH						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV009 ⁽¹⁰¹⁾	Cervarix ^{MD}	Essai randomisé Déterminer si la vaccination augmente le taux d'élimination virale chez des femmes déjà infectées par le VPH	Sujets de sexe féminin 18 à 25 ans n = 2 189	Aucune preuve d'élimination virale à 6 ou 12 mois dans le groupe ayant reçu le vaccin anti-VPH comparativement au groupe témoin. Taux d'élimination virale dans les cas d'infection par le VPH des types 16/18 : à 6 mois : 33,4 % (82/248) dans le groupe anti-VPH, et 31,6 % (95/298) dans le groupe témoin (efficacité du vaccin sur le plan de l'élimination virale, 2,5 %; IC à 95 %, -9,8 % à 13,5 %). à 12 mois : 48,8 % (86/177) dans le groupe anti-VPH, et 49,8 % (110/220) dans le groupe témoin (efficacité du vaccin sur le plan de l'élimination virale, 2,0 %; intervalle de confiance à 95 %, 24,3 % à 16,3 %).	Niveau I	Bonne

Preuve relative à l'administration simultanée d'autres vaccins						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV018	Cervarix ^{MD}	Étude randomisée ouverte, multicentrique Comparer le vaccin lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin Boostrix [®] (DTCa) et/ou le vaccin Menactra ^{MD} (MCV4) par rapport au vaccin administré seul	Sujets de sexe féminin 11 à 18 ans n = 1 283	Les critères de non-infériorité ont été satisfaits pour tous les paramètres co-primaires d'immunogénicité évaluant l'administration concomitante du DTCa avec le vaccin anti-VPH et du MCV4 avec le vaccin anti-VPH un mois après la vaccination Pendant la période de suivi de 30 jours après la vaccination, des effets secondaires ont été déclarés spontanément par 118 sujets (54,9 %) dans le groupe anti-VPH, 108 (50,9 %) dans le groupe anti-VPH + DTCa / MCV4, 121 (56,5 %) dans le groupe anti-VPH + MCV4 / DTCa, 119 (55,6 %) dans le groupe anti-VPH + MCV4 + DTCa, 122 (57,0 %) dans le groupe DTCa / anti-VPH et 127 (59,3 %) dans le groupe MCV4 / anti-VPH.	Niveau I	Évaluation en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs
HPV026 (Leroux-Roels et coll., 2011)	Cervarix ^{MD}	Étude comparative randomisée ouverte Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin contre l'hépatite B administré dans le cadre d'un schéma accéléré en même temps que Cervarix ^{MD}	Sujets de sexe féminin 20 à 25 ans n = 152	Un mois après la troisième dose du vaccin contre l'hépatite B, les taux de séroprotection (titre de > 10 mUI/ml) étaient de 96,4 % (IC, 87,5 à 99,6) et 96,9 % (IC, 89,2 à 99,6) dans les groupes HépB_VPH et HépB, respectivement, chez les femmes qui étaient initialement séronégatives pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBs) et pour l'antigène capsidique de l'hépatite B (Hbc). Les MGT correspondantes d'anticorps anti-HBs étaient de 60,2 mUI/ml (IC, 40,0 à 90,5) et de 71,3 mUI/ml (IC, 53,9 à 94,3). Les titres d'anticorps anti-HBs ont connu une hausse marquée après la quatrième dose du vaccin contre l'hépatite B. Toutes les femmes qui étaient initialement séronégatives pour les anticorps anti-VPH des types 16 et 18 ont connu une séroconversion après la deuxième dose du vaccin anti-VPH des types 16/18 et sont demeurées séropositives jusqu'à 1 mois après la troisième dose. Les deux vaccins étaient généralement bien tolérés; on n'a observé aucune différence entre les groupes sur le plan de la réactogénicité.	Niveau I	Bonne

Preuve relative à l'administration simultanée d'autres vaccins						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV029	Cervarix ^{MD}	<p>Étude comparative ouverte, randomisée, multicentrique, avec 3 groupes parallèles</p> <p>Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin anti-VPH lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B (HAB), Twinrix[®] Junior, comparativement au vaccin administré seul</p>	<p>Sujets de sexe féminin 9 à 15 ans n = 812</p>	<p>Les critères de non-infériorité ont été satisfaits pour tous les paramètres co-primaires d'immunogénicité évaluant l'administration simultanée du vaccin HAB et du vaccin anti-VPH</p> <p>Au 7^e mois, le pourcentage de sujets initialement séronégatifs qui avaient des titres d'anticorps anti-VPH de type 16 de 8 El.U./ml était de 99,6 % dans le groupe anti-VPH + HAB et de 100 % dans le groupe anti-VPH; les TMG d'anticorps étaient de 22 993,5 El.U./ml dans le groupe anti-VPH + HAB et de 26 981,9 El.U./ml dans le groupe anti-VPH. Le pourcentage de sujets initialement séronégatifs qui présentaient des titres d'anticorps anti-VPH de type 18 _ 7 El.U./ml était de 99,6 % dans le groupe anti-VPH + HAB et de 100 % dans le groupe anti-VPH; les MGT d'anticorps étaient de 8 671,2 El.U./mL dans le groupe anti-VPH + HAB et de 11 182,7 El.U./ml dans le groupe anti-VPH.</p> <p>Au cours de la phase active de l'étude (jusqu'au 7^e mois), des effets secondaires ont été déclarés spontanément au cours de la période de 30 jours suivant la vaccination chez 83 sujets (30,5 %) dans le groupe anti-VPH + HAB, 96 sujets (35,6 %) dans le groupe anti-VPH et 83 sujets (30,6 %) dans le groupe HAB; des ESG ont été déclarés par 2 sujets (0,7 %) dans le groupe anti-VPH + HAB, 3 sujets (1,1 %) dans le groupe anti-VPH, et 4 sujets (1,5 %) dans le groupe HAB.</p>	Niveau I	<i>Évaluation en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs</i>
HPV042	Cervarix ^{MD}	<p>Étude comparative ouverte, randomisée, multicentrique, avec 3 groupes parallèles.</p> <p>Évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin Boostrix[®]-Polio (DT-Ca-VPI) administré en même temps que le vaccin anti-VPH comparativement au vaccin administré seul</p>	<p>Sujets de sexe féminin 10 à 18 ans n = 751</p>	<p>Au mois 7, la non-infériorité de Cervarix^{MD} lorsqu'il avait été administré en même temps que le vaccin DTCa-VPI au mois 0, comparativement à Cervarix^{MD} administré seul au mois 0, a été établie en fonction des MGT d'anticorps anti-VPH des types 16 et 18.</p> <p>Aucun lien causal n'a été établi entre les ESG signalés pendant la totalité de l'étude et la vaccination à l'étude. Aucun ESG n'a été signalé pendant la totalité de l'étude.</p>	Niveau I	<i>Évaluation en attente de la publication d'articles soumis à l'examen des pairs</i>

Preuve de l'immunogénicité de Cervarix ^{MD} vs Gardasil [®]						
STUDY DETAILS					SUMMARY	
Study	Vaccine	Study Design	Participants	Summary of Key Findings	Level of Evidence	Quality
HPV010 (117, 136)	Cervarix ^{MD} vs Gardasil [®]	Étude menée à l'insu de l'observateur Comparer l'immunogénicité de ces vaccins 12 mois après l'administration d'une troisième dose (mois 18).	Sujets de sexe féminin 18 à 45 ans n = 1 106	Les MGT d'anticorps sériques neutralisants étaient plus élevés d'un facteur de 2,3–4,8 dans le cas du VPH de type 16 et d'un facteur de 6,8–9,1 dans le cas du VPH de type 18 après la vaccination par Cervarix ^{MD} comparativement aux MGT obtenues avec Gardasil [®] , dans toutes les strates d'âge. Dans l'ensemble de la cohorte vaccinée (ECV), Cervarix ^{MD} a entraîné la production d'anticorps sériques neutralisants plus élevés dans toutes les strates d'âge ($p < 0,0001$). L'incidence des effets secondaires déclarés spontanément était comparable entre les groupes vaccinés; l'incidence des symptômes déclarés sur demande était généralement plus élevée après l'administration de Cervarix ^{MD} , les effets secondaires au point d'injection étant les plus courants.	Niveau I	Bonne

Tableau 18. Degrés de preuve selon le modèle de recherche

I	Données probantes tirées d'essais contrôlés aléatoires.
II-1	Données probantes tirées d'essais contrôlés non aléatoires.
II-2	Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou de cas/témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin.
II-3	Données probantes provenant de multiples études de séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes.
III	Opinions d'experts respectés se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

Tableau 19. Cote de qualité des preuves (validité interne)

Bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) répondant bien à tous les critères* propres à la méthodologie.
Assez bonne	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas connu de lacune majeure.
Médiocre	Étude (notamment les méta-analyses ou les études systématiques) ayant au moins une lacune majeure propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas aux résultats de l'étude d'alimenter les recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris et coll., 2001¹.

Tableau 20. Recommandations du CCNI concernant l'immunisation – Catégories

A	Les données probantes sont suffisantes pour recommander l'immunisation.
B	Les données probantes sont acceptables pour recommander l'immunisation.
C	Les données probantes existantes sont contradictoires et ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.
D	Les données probantes sont acceptables pour déconseiller l'immunisation.
E	Les données probantes sont suffisantes pour déconseiller l'immunisation.
I	Les données probantes sont insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision.

¹ Harris, R.P., M. Helfand, S.H. Woolf et al. *Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process*. Am J Prev Med (2001), p. 20, 21-35.

Liste des abréviations

Abréviation	Expression
ADN	acides désoxyribonucléiques
AIS	adénocarcinome <i>in situ</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVPQ	année de vie pondérée par la qualité
C.-B.	Colombie-Britannique
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CCP	cohorte conforme au protocole
CIM-O-3	<i>Classification internationale des maladies – Oncologie, 3^e édition</i>
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
cLIA	immunodosage Luminex par compétition
CS	carcinome squameux
dcaT	vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire
DTCa-VPI	vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la polio
É.-U.	Etats-Unis
ECV	ensemble de la cohorte vaccinée
ECV-PE	ensemble de la cohorte vaccinée-population d'efficacité
ECV-PN	ensemble de la cohorte vaccinée-population naïve
ES	effet secondaire
ESG	effets secondaires graves
ELISA	épreuve d'immuno-absorption enzymatique
EPG	états pathologiques graves
EV	efficacité du vaccin
TAHA	Traitement antirétroviral hautement actif
HARSAH	hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes
HH	homme hétérosexuel
HIM	étude <i>HPV in Men</i>
HITCH	<i>HPV Infection and Transmission among Couples through Heterosexual activity study</i>
HRQoL	qualité de vie liée à la santé
IC	intervalle de confiance
ITS	infection transmise sexuellement
ITT	intention de traiter
LEEP	technique d'excision électrochirurgicale à l'anse
LGE	lésions génitales externes
MAAR	maladie auto-immune d'apparition récente
MCAR	maladie chronique d'apparition récente
MPL	3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A
NAb	anticorps neutralisants
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>

NIA	néoplasie intraépithéliale anale
NIC	néoplasie intraépithéliale cervicale
NIPPP	néoplasies intraépithéliales péniennes/périanales/ périnéales
NIV	néoplasies intraépithéliales vulvaires
NTP	naïf au type pertinent
PPV	pseudoparticule virale
RC	rapport de cotes
RCP	réaction en chaîne de la polymérase
RE	risque élevé
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
RR	risque relatif
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology & End Results Registry</i>
SFMHS	<i>San Francisco Men's Health Study</i>
SHAA	sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe
TDP	taux de déclaration proportionnel
TNF-alpha	facteurs de nécrose tumorale alpha
TRA	taux de risque ajusté
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VAG	verrues anogénitales
VaIN	néoplasies intraépithéliales vaginales
VHS	virus Herpès simplex
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPH	virus du papillome humain

Références

1. Merck Canada Inc. Product monograph: Gardasil® [Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]. 2011 05/24.
2. GlaxoSmithKline Inc. Monographie du produit: CERVARIX™ vaccin contre les types 16 et 18 du virus du papillome (recombiné, AS04 adjuvanté). 02/05.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *RMTC* 2007 02/15;33(ACS-2):1.
4. Moore RA, Ogilvie G, Fornika D, *et coll.* Prevalence and type distribution of human papillomavirus in 5,000 British Columbia women-implications for vaccination. *Cancer Causes Control*. 2009 05/29(1573-7225).
5. Krajden M, Karunakaran K, So S, *et coll.* Prevalence of human papillomavirus 16 and 18 neutralizing antibodies in prenatal women in British Columbia. *Clin.Vaccine Immunol.* 2009 12;16(1556-679; 12):1840-3.
6. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsague X, *et coll.* Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: A meta-analysis. *Lancet Infect.Dis.* 2007 07;7(1473-3099; 7):453-9.
7. Munoz N, Mendez F, Posso H, *et coll.* Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004 12/15;190(0022-1899; 12):2077-87.
8. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, *et coll.* Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008 08/19;26 Suppl 10(0264-410):K17-28.
9. Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*. 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/35,S3/41.
10. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, *et coll.* Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol.* 1995 08;33(0095-1137; 8):2058-63.
11. Palefsky J. Anogenital squamous cell cancer and its precursors. In: Goedert JJ, editor. *Infectious Causes of Cancer: Targets for Intervention*. Totowa (NJ): Humana Press; 2000. p. 498.
12. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, *et coll.* Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006 10/15;194(0022-1899; 8):1044-57.
13. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, *et coll.* The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 08;17(1055-9965; 8):2036-43.
14. Ogilvie GS, Taylor DL, Achen M, *et coll.* Self-collection of genital human papillomavirus specimens in heterosexual men. *Sex Transm Infect.* 2009 06;85(1472-3263; 1472-3263; 3):221-5.
15. Dunne EF, Nielson CM, Hagensee ME, *et coll.* HPV 6/11, 16, 18 seroprevalence in men in two US cities. *Sex Transm Dis.* 2009 11;36(1537-4521; 11):671-4.
16. Svare EI, Kjaer SK, Nonnenmacher B, *et coll.* Seroreactivity to human papillomavirus type 16 virus-like particles is lower in high-risk men than in high-risk women. *J Infect Dis.* 1997 10;176(0022-1899; 4):876-83.
17. Slavinsky J,III, Kissinger P, Burger L, *et coll.* Seroepidemiology of low and high oncogenic risk types of human papillomavirus in a predominantly male cohort of STD clinic patients. *Int J STD AIDS.* 2001 08;12(0956-4624; 8):516-23.

18. Newall AT, Brotherton JM, Quinn HE, *et coll.* Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis.* 2008 06/01;46(1537-6591; 11):1647-55.
19. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, *et coll.* Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis.* 2009 10/01;200(0022-1899; 0022-1899; 7):1059-67.
20. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, *et coll.* Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis.* 2002 11/15;186(10):1396-402.
21. Kreimer AR, Alberg AJ, Viscidi R, *et coll.* Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence. *Sex Transm Dis.* 2004 04;31(4):247-56.
22. Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, *et coll.* Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 09/15;198 (0022-1899; 6):827-35.
23. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, *et coll.* Genital human papillomavirus infection in men: Incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis.* 2007 10/15;196(0022-1899; 8):1128-36.
24. Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, *et coll.* Circumcision and sexual behavior: Factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer.* 2009 03/15;124(1097-0215; 6):1251-7.
25. Lu B, Wu Y, Nielson CM, *et coll.* Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: A prospective study. *J Infect Dis.* 2009 02/01;199 (0022-1899; 3):362-71.
26. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, *et coll.* Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2007 10/15;196(0022-1899; 8):1137-45.
27. Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, *et coll.* Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: Results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* 2009 01/01;199(0022-1899; 1):14-9.
28. Nielson CM, Harris RB, Flores R, *et coll.* Multiple-type human papillomavirus infection in male anogenital sites: Prevalence and associated factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 04;18(1055-9965; 4):1077-83.
29. Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, *et coll.* Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sex Transm Dis.* 2009 06;36(1537-4521; 6):380-6.
30. Marra F, Ogilvie G, Colley L, *et coll.* Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect.* 2009 04;85(1472-3263; 2):111-5.
31. Human papilloma virus (HPV) - cervical cancer and genital warts. Genitourinary Surveillance data [homepage on the Internet]. Health Protection Agency (UK). 2008.
32. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis.* 2004 12;31(0148-5717; 12):748-52.
33. Singhal PK, Schabert V, Insinga RP. In: The incidence and healthcare cost of genital warts in a commercially insured population in the United States. Abstract Book of the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. 200, 2007; Beijing, China.
34. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003 06/01;36(1537-6591; 11):1397-403.
35. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, *et coll.* Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999--2004. *Sex Transm Dis.* 2008 04;35(0148-5717; 4):357-60.

36. Marra C, Ogilvie G, Gastonguay L, *et coll.* Patients with genital warts have a decreased quality of life. *Sex Transm Dis.* 2009 04;36(1537-4521; 0148-5717; 4):258-60.
37. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, *et coll.* In: Loss of quality of life associated with genital warts: A prospective 6-month study. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference; 02/17; 2010 02.
38. Parkin DM, Bray F Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006 08/31;24 Suppl 3(0264-410):S3/11,S3/25.
39. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks in humans: Human papillomavirus. 1990;07.
40. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, *et coll.* Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: Overview of methods. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2841-54.
41. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, *et coll.* Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 02;14(1055-9965; 2):467-75.
42. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, *et coll.* Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009 10;62(1472-4146; 0021-9746; 10):870-8.
43. Surveillance du cancer en direct : incidence du cancer selon le site, tous âges 1996-2005. <http://dsol-smed.phac-aspc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index-fra.php> Agence de la santé publique du Canada. 2009 06/26.
44. Joseph DA, Miller JW, Wu X, *et coll.* Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2892-900.
45. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, *et coll.* Anal cancer incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004 07/15;101(0008-543; 2):281-8.
46. Louchini R, Goggin P, Steben M. The evolution of HPV-related anogenital cancers reported in Quebec - incidence rates and survival probabilities. *Chronic Dis Can.* 2008;28(1481-8523; 0228-8699; 3):99-106.
47. Saraiya M. In: Burden of male HPV-associated disease: An overview. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), February 2009 meeting; 03/09; 2009/07.
48. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, *et coll.* Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer.* 2008 11/15;113 (0008-543; 10):2883-91.
49. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, *et coll.* History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 01/06;85(0027-8874; 0027-8874; 1):19-24.
50. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, *et coll.* Risk factors for penile cancer: Results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control.* 2001 04;12(0957-5243; 0957-5243; 3):267-77.
51. Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, *et coll.* Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. *Cancer.* 2008 11/15;113(0008-543; 10):2901-9.
52. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, *et coll.* Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis.* 1998 02;177(2):361-7.
53. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002 11/01;35(9):1127-34.
54. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. *Clin Infect Dis.* 1999 07;29(1):35-43.

55. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, *et coll.* Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008 05/20;148(10):728-36.
56. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, *et coll.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004 07/15;101(2):270-80.
57. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, *et coll.* Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 08/01;48(4):491-9.
58. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, *et coll.* Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008 06/19;22(10):1203-11.
59. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et coll.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-04;55(2):74-108.
60. Agarwal SS, Sehgal A, Sardana S, *et coll.* Role of male behavior in cervical carcinogenesis among women with one lifetime sexual partner. *Cancer.* 1993 09/01;72(5):1666-9.
61. Bosch FX, Castellsague X, Munoz N, *et coll.* Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: Key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996 08/07;88(0027-8874; 15):1060-7.
62. Buckley JD, Harris RW, Doll R, *et coll.* Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet.* 1981 11/07;2(8254):1010-5.
63. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, *et coll.* Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002 04/11;346(1533-4406; 15):1105-12.
64. Thomas DB, Ray RM, Pardthaisong T, *et coll.* Prostitution, condom use, and invasive squamous cell cervical cancer in Thailand. *Am J Epidemiol.* 1996 04/15;143(8):779-86.
65. Zunzunegui MV, King MC, Coria CF, *et coll.* Male influences on cervical cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1986 02;123(2):302-7.
66. Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med.* 1997 11/06;337(19):1386-8.
67. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, *et coll.* Influence of partner's infection status on prevalent human papillomavirus among persons with a new sex partner. *Sex Transm Dis.* 2010 01;37(1537-4521; 0148-5717; 1):34-40.
68. Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, *et coll.* Human papillomavirus infections among couples in new sexual relationships. *Epidemiology.* 2010 01;21(1531-5487; 1044-3983; 1):31-7.
69. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper: Grading of scientific evidence (males). *WER.* 2009 04/10;15:118.
70. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infect Dis.* 2007 01;13(1080-6040; 1):28-41.
71. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, *et coll.* Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine.* 2007 12/21;26(0264-410; 1):128-39.
72. Regan DG, Philp DJ, Hocking JS, *et coll.* Modelling the population-level impact of vaccination on the transmission of human papillomavirus type 16 in Australia. *Sex Health.* 2007 09;4(1448-5028; 3):147-63.
73. French KM, Barnabas RV, Lehtinen M, *et coll.* Strategies for the introduction of human papillomavirus vaccination: Modelling the optimum age- and sex-specific pattern of vaccination in Finland. *Br J Cancer.* 2007 02/12;96(0007-0920; 0007-0920; 3):514-8.
74. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infect Dis.* 2004 11;10(1080-6040; 11):1915-23.

75. Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: A cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *Br J Cancer*. 2007 11/05;97(0007-0920; 9):1322-8.
76. Inglis S, Shaw A, Koenig S. Chapter 11: HPV vaccines: Commercial research and development. *Vaccine*. 2006 08/31;24 Suppl 3:S3/99-105.
77. GSK cervical cancer candidate vaccine. The use of the AS04 adjuvant system to enhance immune responses [homepage on the Internet]. Presented to ACIP: 2007 10/25. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-oct07/21HPV.pdf>.
78. Giannini SL, Hanon E, Moris P, *et coll*. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16 et 18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006 08/14;24(33-34):5937-49.
79. Dubin G. GSK cervical cancer candidate vaccine: Clinical overview and safety review. Presented to ACIP 25 October 2007 Source: Dr. Bruce Seet, Scientific development manager, Canadian Medical Division, GSK inc.
80. Verstraeten T, Descamps D, David MP, *et coll*. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. 2008 12/02;26(51):6630-8.
81. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, *et coll*. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16 et 18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 03/03;102(5):325-39.
82. Joura E. Impact of the quadrivalent HPV (types 6/11/16 et 18) vaccine in women who have been treated for cervical, vulvar, or vaginal disease: Do these women benefit from vaccination? Oral abstract 457. 2010 07/03-08.
83. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et coll*. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007 05/10;356(19):1928-43.
84. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 05/10;356(19):1915-27.
85. Munoz N, Manalastas R Jr., Pitisuttithum P, *et coll*. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 06/06;373(1474-547; 9679):1949-57.
86. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, *et coll*. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009 04/01;199(0022-1899; 7):926-35.
87. Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, *et coll*. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic non vaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009 04/01;199(0022-1899; 7):936-44.
88. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, *et coll*. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011 02/03;364(5):401-11.
89. Block SL, Nolan T, Sattler C, *et coll*. 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 11;118(1098-4275; 5):2135-45.
90. Male indication for Gardasil, VRBPAC Briefing Document for the Vaccines and Related Products Advisory Committee (VRBPAC), Food and Drug Administration, Center for Biologic Evaluation and Research. Sept 9,2009. Accédé au : <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/UCM181372.pdf>

91. Palefsky J. In: Efficacy of Gardasil in men aged 16-26 years naive to vaccine HPV types at baseline: The latest data. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference; 02/17; 2010 02.
92. Haupt RM. Gardasil® update: Efficacy against intra-anal infections and disease. 2010 02/24.
93. Palefsky J. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against anal intraepithelial neoplasia in men having sex with men. EUROGIN 2010; Abstract SS 19-2.
94. Donovan B, Franklin N, Guy R, *et coll.* Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: Analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011 01;11(1):39-44.
95. Burchell AN, Tellier PP, Coutlee F, Hanley J, *et coll.* In: The effect of HPV vaccination on infection in partnerships. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference; 02.
96. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, *et coll.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006 04/15;367(9518):1247-55.
97. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, *et coll.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 11/13-19;364(9447):1757-65.
98. Romanowski B, Schwartz T, Ferguson L. AS04-adjuvanted vaccine administered in a 2-dose schedule compared with the standard 3-dose schedule. 2010.
99. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, *et coll.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16 et 18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009 07/25;374(9686):301-14.
100. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, *et coll.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: An interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 06/30;369(9580):2161-70.
101. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, *et coll.* Effect of human papillomavirus 16 et 18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: A randomized trial. *JAMA.* 2007 08/15;298(7):743-53.
102. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, *et coll.* Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006 08/31;24 Suppl 3:S3/42-51.
103. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet.* 2009 12/12;374(9706):1975-85.
104. Paavonen J. *et al.* End of Study results of PATRICIA: A phase III efficacy study of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women. 26th International Papillomavirus Conference (IPvC). Montreal, Canada; July 3-8, 2010
105. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, *et al.* Proof-of-Principle: Efficacy of fewer than 3-doses of a bivalent HPV 16/18 vaccine against incident persistent HPV infection in Guanacaste, Costa Rica. Oral abstract .2010 07/03-08.
106. Skinner R. on behalf of the HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of Cervarix against oncogenic HPV-types beyond HPV 16/18. 25th International Papillomavirus Conference (IPvC). Malmo, Sweden, May 8-14, 2009.
107. Garland S. *et al.* Does the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine benefit women with cervical disease? European Research Organization on Genital infection and neoplasia (EUROGIN). Lisbon, Portugal, May 8-11, 2011.
108. Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, *et al.* HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008 10/16;26:6844-51.

109. Dias D, Van Doren J, Schlottmann S, *et al.* Optimization and validation of a multiplexed Luminex assay to quantify antibodies to neutralizing epitopes on human papillomaviruses 6, 11, 16, and 18. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 08;12(8):959-69.
110. Opalka D, Matys K, Bojczuk P, *et al.* Multiplexed serologic assay for nine anogenital human papillomavirus types. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 05;17(5):818-27.
111. 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 06/21;25(26):4931-9.
112. 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 12/04;95(11):1459-66.
113. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, *et coll.* Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 by a multiplexed Luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 01;10(1):108-15.
114. Haupt RM. Gardasil update: Male efficacy and safety: Presentation to ACIP. In press 2009.
115. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, *et coll.* Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 03;26(0891-3668; 3):201-9.
116. Dobson S, Dawar M, Scheifele D, *et coll.* In: Are 2 doses of HPV vaccine adequate in girls? 25th International Papilloma Conference; 05; 2009.
117. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, *et coll.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil in human Papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009 10;5(10):705-19.
118. Dessy FJ, Giannini SL, Bougelet CA, *et coll.* Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and pseudovirion-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16 et 18 cervical cancer vaccine. *Hum Vaccin.* 2008 11-12;4(6):425-34.
119. Dessy F, Poncelet S, Xhenseval V, *et coll.* Comparative evaluation of the immunogenicity of two prophylactic HPV cervical cancer vaccines by Merck's competitive Luminex immunoassay (cLIA) and GSK's binding ELISA. *EUROGIN.* 2010 02.
120. Schwarz TF, Dubin G, HPV Vaccine Study Investigators in Adult Women. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16 et 18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15-55 years old. *J Clin Oncol.* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1;24(18S):1008.
121. De Carvalho N, Teixeira J, Roteili-Martins C, *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010 08;28(38):6247-55.
122. Pederson C. Co-administration of Cervarix with Twinrix pediatric (9 year olds). 11/18-22.
123. Rombo L, Dubin G, HPV Vaccine Adolescent Study Investigators. AS04 adjuvanted human papillomavirus (HPV) 16 et 18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine for the prevention of cervical cancer is well-tolerated and immunogenic in 10- to 14-year old adolescent girls. 05/02-05.
124. Schwarz TF, Descamps D, HPV Vaccine Study Investigators in Adult Women. Immune response in women up to 55 years of age vaccinated with Cervarix, the HPV -16 et 18 L1 AS04 vaccine candidate. *EUROGIN.* 2007 10.
125. Result summary for 580299/008 [homepage on the Internet]. United Kingdom: GlaxoSmithKline [cited 2011]. Disponible au : http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?jsessionid=295661809F6A78684BD290FB4BB20AC9?protocolId=580299%2F008&studyId=063E1C2C-1A99-427D-83F6-525AB3791945&compound=Human+Papilloma+virus+Types+16+and+18+Vaccine.

126. Petaja T, on behalf of the HPV-012 Study Group. Long-term persistence of immune response to HPV-16 et 18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls and young women. Abstracts EUROGIN 2010 02.
127. [page d'accueil sur Internet]. United Kingdom: GlaxoSmithKline [cited 2011]. Disponible au : http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?jsessionid=6304BEF02AB5B2749FF4F0168E71BE10?protocolld=103514&studyID=C8969071-B0B1-4BBD-A8EC-4DA874198CFF&compound=Human+Papillomavirus+Types+16+And+18+Vaccine.
128. Roteli-Martins C., et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: follow-up to 8.4 years. 28th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010.
129. Moscicki AB, Wheeler C, Romanowski B. Anamnestic response to non-vaccine types elicited by a fourth dose of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women. SS 11- 6. Abstracts EUROGIN 2010. 2010 02.
130. Schwarz TF, Huang LM, Riviera M. 4-year follow-up of immunogenicity and safety of adolescent girls vaccinated with human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Annual Meeting. 05.
131. Poncelet S, Cambron P, Giannini SL. Induction of cervical mucosal HPV IgG in women 15-55 years old following systemic vaccination with GSKs prophylactic cervical cancer candidate vaccine. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Annual Meeting. 11.
132. Petaja T, Keranen H, Karppa T, *et al*. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health*. 2009 01;44(1):33-40.
133. Pederson C, Petaja T, Strauss G, *et al*. Immunization in early adolescent females with human papillomavirus types 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*. 2007;40:564.
134. Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P. Human papillomavirus (HPV)-16 et 18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternate dosing schedule. EUROGIN. 2010 02.
135. Romanowski B, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule two years after vaccination. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). Lisbon, Portugal, May 8-11, 2011.
136. Einstein MH, on behalf of the HPV-010 Study Group. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus cervical cancer vaccines at month 18. EUROGIN. 2010 02.
137. Einstein MH, on behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of two prophylactic Human Papillomavirus (HPV) vaccines at Month 36. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN). Lisbon, Portugal, May 8-11, 2011.
138. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, *et al*. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008 01/30;26(0264-410; 0264-410; 5):686-96.
139. Vesikari T, Van DP, Lindblad N, *et al*. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 12/01(1532-0987; 1532-0987).
140. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, *et al*. Safety, tolerability, and immunogenicity of Gardasilgardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. *Pediatrics*. 2010 06;125(6):1142-51.
141. Schmeink C, Bekkers RLM, Josefsson A. Co-administration of AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccine with hepatitis B vaccine in health female subjects aged 9-15 years: Month 7 data. 05/04-08.

142. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, *et al.* Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 08/19;302(7):750-7.
143. Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, *et al.* Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: A review of the international experience so far. *Vaccine*. 2009 12/09;27(52):7270-81.
144. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, *et al.* Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008 09/09;179(6):525-33.
145. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, *et al.* Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):95-101.
146. Descamps D, Hardt K, Spiessens B, *et al.* Safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: A pooled analysis of 11 clinical trials. *Hum Vaccin*. 2009 05;5(5):332-40.
147. Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, *et al.* Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: Pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 03/02;340:c712.
148. Garland SM, Ault KA, Gall SA, *et al.* Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: A combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009 12;114(1873-233; 1873-233; 6):1179-88.
149. Dana A, Buchanan KM, Goss MA, *et al.* Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009 12;114(1873-233; 6):1170-8.
150. Garçon N, Mechelen MV, Wettendorff M. Development and evaluation of AS04; a novel and improved adjuvant system containing MPL and aluminum salt. In: Schnijns VEJC OD, editor. *Immunopotentiators in Modern Vaccines*. London, UK: Elsevier Academic Press; 2006. 161.
151. Giuliano AR, Salmon D. The case for a gender-neutral (universal) human papillomavirus vaccination policy in the United States: Point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 04;17(4):805-8.
152. Kim JJ, Goldie SJ. Cost effectiveness analysis of including boys in a human papillomavirus vaccination programme in the United States. *BMJ*. 2009;339(1468-5833; 1468-5833):b3884.
153. Palefsky J, Giuliano AR. In: Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference;. 2008 11.

(Footnotes)

1. Harris, R.P., M. Helfand, S.H. Woolf *et al.* *Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process*. *Am J Prev Med* (2001), p. 20, 21-35.