

La vaccination,  
la meilleure protection

| Novembre 2018 |

# Vaccination contre les virus du papillome humain (VPH)

Information à l'intention des intervenants



## ÉDITION

**Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux**

Le présent document est disponible uniquement en version électronique à l'adresse :  
**[www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca)**, section **Publications**.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

## DÉPÔT LÉGAL

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISBN 978-2-550-82815-0 (4<sup>e</sup> édition, 2018)

ISBN 978-2-550-69088-7 (1<sup>re</sup> édition, 2013)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2018

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INFECTIONS PAR LES VPH</b> .....	1
1. Qu'est-ce que les VPH? .....	1
2. Comment une infection par les VPH évolue-t-elle vers un cancer et comment peut-on détecter le cancer? .....	1
<b>FARDEAU DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH</b> .....	3
3. Quel est le fardeau des maladies associées aux VPH? .....	3
4. Au moment de l'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH en 2008, quel était le fardeau clinique des cancers du col utérin au Québec sur une base annuelle, incluant le dépistage? .....	5
<b>EFFICACITÉ DE LA VACCINATION</b> .....	6
5. Quels sont les vaccins contre les VPH homologués au Canada? .....	6
6. Quelle est l'efficacité de la vaccination contre les VPH? .....	6
<b>PROGRAMME DE VACCINATION</b> .....	10
7. Pourquoi existe-t-il un programme de vaccination contre les VPH au Québec? .....	10
8. Pourquoi a-t-on commencé la vaccination sans connaître précisément son efficacité à long terme? .....	10
9. Quelles sont les personnes visées par le programme québécois de vaccination contre les VPH? .....	11
10. Pourquoi le programme de vaccination est-il offert en 4 <sup>e</sup> année du primaire?.....	12
11. Quelle est la CV contre les VPH en milieu scolaire? .....	13
12. Pourquoi la vaccination des garçons a-t-elle été implantée plus tardivement que celle des filles? .....	13
13. Est-ce que la vaccination est offerte gratuitement aux HARSAH? .....	14
<b>VACCINS</b> .....	15
14. Quels vaccins ont été utilisés depuis l'implantation du programme de vaccination contre les VPH au Québec? .....	15
15. Le Gardasil 9 <sup>®</sup> contient neuf types de VPH, et le Cervarix <sup>®</sup> en contient deux. Pourquoi utilise-t-on une dose de Gardasil 9 <sup>®</sup> et une dose de Cervarix <sup>®</sup> au lieu de deux doses de Gardasil 9 <sup>®</sup> ? .....	15
16. Est-ce qu'un tel calendrier mixte est homologué et utilisé ailleurs dans le monde? .....	16
17. Quel devrait être l'ordre d'administration des vaccins? .....	16
18. La durée de protection sera-t-elle la même que celle conférée par l'administration de deux doses d'un même vaccin? .....	16
19. Pourquoi le Cervarix <sup>®</sup> n'était-il pas administré aux garçons auparavant?.....	17
<b>SÉCURITÉ VACCINALE</b> .....	17
20. Les vaccins contre les VPH sont-ils sécuritaires? .....	17
<b>SITUATIONS PARTICULIÈRES</b> .....	19

21. Doit-on reprendre la vaccination d'un enfant qui a reçu une dose de vaccin contre les VPH à 8 ans? .....	19
22. Que doit-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive deux doses de Gardasil 9 <sup>®</sup> en milieu scolaire? .....	19
23. Que peut-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive une troisième dose de vaccin contre les VPH en milieu scolaire? .....	19
24. Combien de doses doit-on administrer à une fille ou un garçon en 4 <sup>e</sup> année du primaire qui est immunodéprimé ou infecté par le VIH?.....	19
25. Un enfant qui était absent le jour de la vaccination ou dont le parent avait refusé la vaccination peut-il se faire vacciner en CLSC? .....	20
26. Y a-t-il un rattrapage en 3 <sup>e</sup> année du secondaire? .....	20
27. Est-il possible d'offrir la vaccination avant la 3 <sup>e</sup> secondaire? .....	20
28. Est-ce qu'on peut offrir la vaccination à un jeune qui était dans une autre province ou un autre pays en 4 <sup>e</sup> année?.....	20
29. Combien de doses devrait recevoir un jeune qui a reçu sa première dose avant l'âge de 18 ans? .....	20
30. Quel vaccin doit-on administrer lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil <sup>®</sup> (vaccin quadrivalent)? .....	21
31. Que peut-on recommander à une personne déjà vaccinée qui souhaite recevoir le vaccin nonavalent afin d'être protégée contre les cinq types de VPH de plus? ...	21
32. Peut-on administrer un vaccin contre les VPH pendant la grossesse? .....	21
33. Quel vaccin doit-on administrer pour la deuxième dose d'un jeune en 5 <sup>e</sup> année du primaire qui a reçu sa première dose avant 2018? .....	21
34. Est-ce que le vaccin peut être offert gratuitement aux jeunes qui sont en 4 <sup>e</sup> ou en 5 <sup>e</sup> secondaire?.....	21
35. Quel vaccin doit-on administrer lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil 9 <sup>®</sup> ? .....	21
36. Peut-on vacciner un jeune qui a une infection par les VPH connue? .....	21
37. Si un HARSAH commence sa vaccination à l'âge de 26 ans, peut-il la poursuivre même s'il aura plus de 26 ans au moment de l'administration des doses subséquentes?.....	22
38. Un HARSAH qui demande à se faire vacciner doit-il avoir une preuve qu'il a effectivement des relations sexuelles avec des hommes?.....	22
39. Doit-on commencer la vaccination d'un HARSAH âgés de 26 ans ou moins qui ne complétera peut-être pas sa vaccination? .....	22
40. Peut-on vacciner une personne transgenre? .....	22
41. Est-ce qu'un homme admissible peut être vacciné gratuitement lors d'une visite dans un service intégré de dépistage et de prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang (SIDEP-ITSS)?.....	22
42. Où les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans qui ont ou qui prévoient avoir des relations sexuelles avec des hommes peuvent-ils se faire vacciner gratuitement? ..	22
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>23</b>

## INFECTIONS PAR LES VPH

### 1. Qu'est-ce que les VPH?

Les VPH sont parmi les virus les plus répandus dans le monde. Selon l'International Human Papillomavirus Reference Center, plus de 100 types de VPH sont reconnus. De ce nombre, 25 peuvent causer des lésions précancéreuses et des cancers du col utérin. Les types 16 et 18 sont associés à plus de 70 % des cancers du col utérin ainsi qu'à la presque totalité des autres cancers associés aux VPH<sup>1</sup>. Les autres cancers associés aux VPH sont les cancers de la sphère anogénitale (anus, vulve, vagin, pénis) et les cancers de la sphère oropharyngée (bouche, gorge). Les VPH peuvent aussi causer des condylomes (verrues anogénitales) et la papillomatose respiratoire récidivante (PRR).

Une infection par les VPH est généralement acquise très tôt après le début des relations sexuelles. Les infections par les VPH constituent l'une des infections transmissibles sexuellement les plus fréquentes, tant chez les hommes que chez les femmes. En l'absence d'une vaccination, environ 75 % des hommes et des femmes auront une infection par les VPH au moins une fois dans leur vie. Les hommes et les femmes peuvent être infectés par plus d'un VPH à la fois et l'être plus d'une fois par le même VPH.

### 2. Comment une infection par les VPH évolue-t-elle vers un cancer et comment peut-on détecter le cancer?

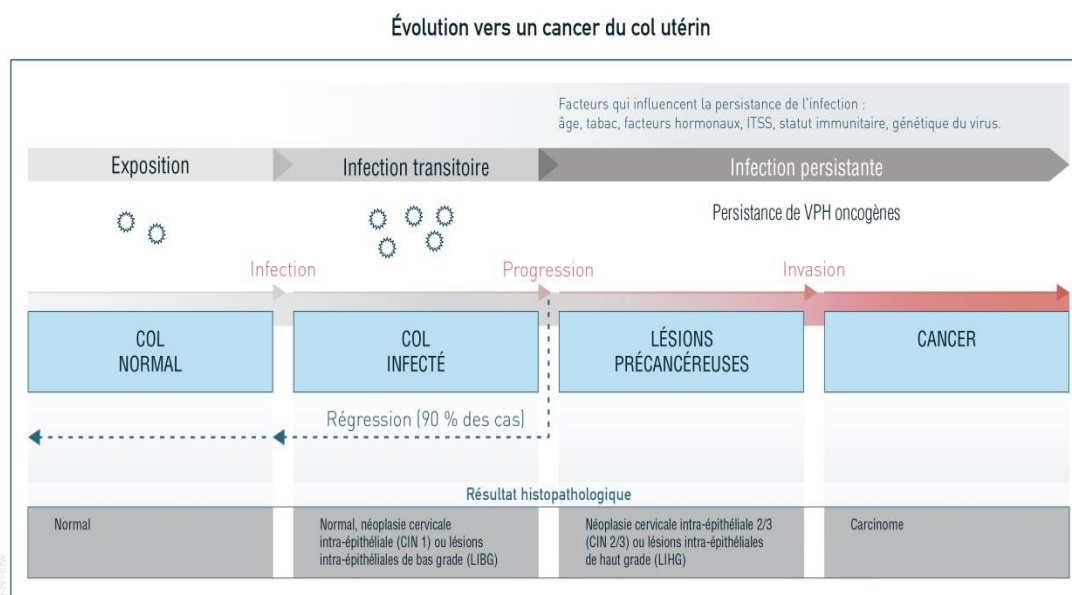
L'évolution naturelle d'une infection par les VPH vers un cancer du col utérin a été particulièrement étudiée. Elle est cependant moins bien connue en ce qui concerne les autres cancers.

La majorité des infections par les VPH sont transitoires et vont disparaître en moins de 18 mois, surtout chez les femmes de 30 ans et moins. Toutefois, la persistance (plus de six mois) d'une infection par les VPH augmente le risque de progression vers des lésions précancéreuses ou un cancer du col utérin<sup>1</sup>.

L'évolution d'une infection persistante vers un cancer du col utérin prend typiquement plusieurs années, voire des décennies. Des changements morphologiques du col utérin sont observables par un examen cytologique (test de Pap).

La figure ci-dessous décrit les principales étapes de la carcinogenèse pour un cancer du col utérin. Les raisons qui expliquent qu'une infection persiste et évolue vers un cancer ne sont pas encore bien comprises. Des cofacteurs pourraient être liés à l'hôte (statut immunitaire, facteurs génétiques, infection transmissible sexuellement et par le sang [ITSS], etc.) ou au type de VPH en cause (type 16 en particulier, charge virale, infections multiples) ou pourraient être de nature exogène (infection par *Chlamydia trachomatis*, tabagisme, usage prolongé de contraceptifs oraux, etc.).

Figure 1. Exposition aux VPH et évolution vers un cancer du col utérin



Adapté de :

- "Chapter 1: Cervical cancer and screening", dans WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, Lyon [France], L'Agence, 2005, *Volume 10: Cervix Cancer Screening*, p. 49. Également disponible en ligne : [publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005](http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005).
- S. ALAIN, S. HANTZ et F. DENIS, « Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection », [En ligne], *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, vol. 13, n° 1, janvier-février 2010, figure 6. [[www.ile.com/en/revues/mtp/docs/papillomavirus\\_les\\_virus\\_et\\_la\\_physiopathologie\\_de\\_linfection\\_284450/article.phtml?tab=images](http://www.ile.com/en/revues/mtp/docs/papillomavirus_les_virus_et_la_physiopathologie_de_linfection_284450/article.phtml?tab=images)].

## FARDEAU DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH

### 3. Quel est le fardeau des maladies associées aux VPH?

Les VPH peuvent causer des condylomes, la PRR, des lésions précancéreuses et des cancers du col utérin ainsi que des cancers de l'oropharynx, de la vulve, du vagin, de l'anus et du pénis.

Une infection par les VPH est généralement acquise très tôt après le début des relations sexuelles, et les femmes de 15 à 25 ans affichent la prévalence la plus élevée. En appliquant les données du Manitoba et de la Colombie-Britannique à la population du Québec, on estime que, avant la mise en place du programme de vaccination contre les VPH au Québec en 2008, 14 000 cas de condylomes étaient diagnostiqués annuellement chez les femmes et les hommes québécois. Le taux de condylomes diagnostiqués était particulièrement élevé chez les jeunes de 20 à 30 ans. Bien qu'ils ne causent pas de cancers, les condylomes peuvent être embarrassants et nécessiter plusieurs consultations médicales.

Les conséquences d'une infection par les VPH sont très élevées chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), notamment parce que les relations sexuelles entre hommes augmentent de beaucoup le risque de cancer anal et que la fréquence des condylomes serait de deux à trois fois plus élevée chez les HARSAH que dans un groupe d'hommes hétérosexuels du même âge.

Le tableau suivant présente les types de VPH inclus dans les vaccins du programme de vaccination contre les VPH du Québec ainsi que les maladies associées et évitables par la vaccination.

Tableau 1. Maladies associées aux types de VPH inclus dans les vaccins utilisés dans le programme de vaccination contre les VPH du Québec

Types de VPH inclus dans les vaccins du programme de vaccination contre les VPH du Québec	Maladies associées et évitables par la vaccination
16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58	<ul style="list-style-type: none"><li>- De 90 à 99 % des cancers du col de l'utérus;</li><li>- 80 % des lésions précancéreuses du col de l'utérus;</li><li>- De 65 à 70 % des cancers de la vulve;</li><li>- De 70 à 75 % des cancers du vagin;</li><li>- De 85 à 90 % des cancers de l'anus;</li><li>- De 50 à 60 % des cancers du pénis;</li><li>- De 60 à 70 % des cancers de l'oropharynx</li></ul>
6 et 11	<ul style="list-style-type: none"><li>- 85 % des condylomes</li></ul>

Un avis de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), publié en 2012, donne plus d'information sur le fardeau des maladies associées aux VPH. Cet avis peut être consulté à l'adresse suivante :

[www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518\\_VaccVPHQc\\_MAJConnPropComiteExperts.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf).

### Maladies causées par les VPH non oncogènes 6 et 11

Les VPH 6 et 11 seraient présents dans environ 85 % des cas de condylomes. Cette condition est fréquente, particulièrement chez les jeunes de moins de 30 ans.

La PRR est une condition très rare, mais parfois très grave. Elle affecte les jeunes enfants et occasionnellement les adultes.

### Maladies causées par les VPH oncogènes 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

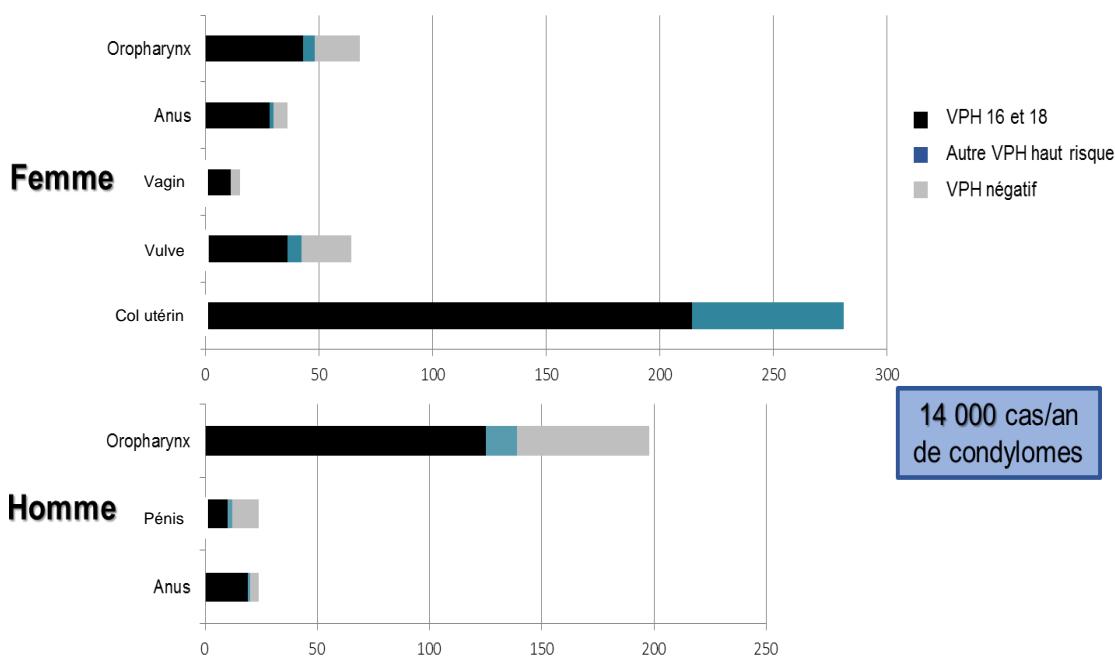
#### Cancers

Environ 70 % des cancers du col utérin sont causés par les VPH 16 et 18, et cette proportion monte à près de 90 % si l'on inclut les types 31, 33, 45, 52 et 58.

Selon la Société canadienne du cancer, 280 nouveaux cas de cancers du col utérin ont été diagnostiqués au Québec en 2016 (1500 cas au Canada) et 80 décès ont été enregistrés parmi ces cas (400 décès au Canada)<sup>1</sup>.

La figure suivante présente le nombre de cancers associés aux VPH à haut risque évitables par la vaccination.

Figure 2. Estimation du nombre annuel de cancers associés aux VPH selon le sexe, le site et le type de VPH



Source : C. SAUVAGEAU, *Formation sur la vaccination contre les VPH pour les infirmières scolaires*, [En ligne], 2016. [[www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/vaccination-outils-formation/formation\\_VPH\\_inf\\_scolaires\\_16-09-2016.pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/vaccination-outils-formation/formation_VPH_inf_scolaires_16-09-2016.pdf)].

### *Lésions précancéreuses du col utérin et tests de dépistage anormaux*

Pour chaque cas de cancer du col utérin, on estime qu'il existe de 15 à 20 fois plus de lésions intraépithéliales de haut grade (LIHG et encore un plus grand nombre de lésions intraépithéliales de bas grade (LIBG ou de lésions indéterminées).

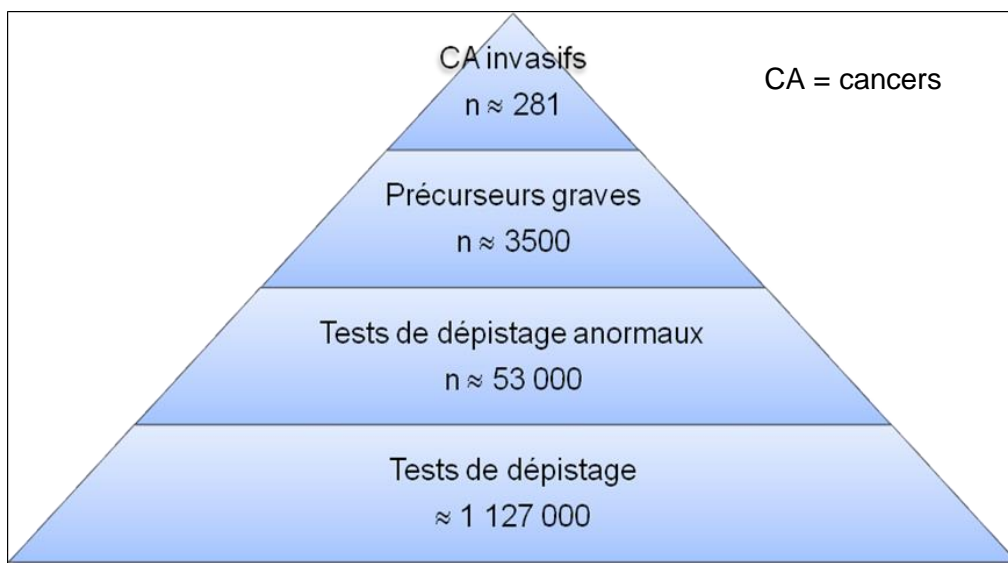
Les tests de dépistage anormaux nécessitent habituellement des examens et des traitements qui ne sont pas sans conséquence sur la santé. Les lésions décelées à l'occasion des tests de dépistage sont une source importante d'anxiété chez les femmes, celles-ci devant subir des examens complémentaires et, souvent, des traitements inconfortables pouvant avoir un impact sur leur fertilité.

Au Québec, en 2012, 70,3 % des femmes âgées de 18 à 69 ans disaient avoir passé un test de dépistage du cancer du col utérin avec au moins un test de Pap au cours des 3 dernières années.

Dans une étude réalisée auprès de Québécoises âgées de 24 ans, environ 30 % des participantes rapportaient avoir déjà eu un résultat anormal à un examen gynécologique, incluant le test de Pap.

#### **4. Au moment de l'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH en 2008, quel était le fardeau clinique des cancers du col utérin au Québec sur une base annuelle, incluant le dépistage?**

Figure 3. Estimation du fardeau du dépistage des cancers du col utérin au Québec



Source : INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts*, [s. l.], L'Institut, 2012, p. 30. Également disponible en ligne : [www.inspq.gc.ca/pdf/publications/1518\\_VaccVPHQc\\_MAJConnPropComiteExperts.pdf](http://www.inspq.gc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf).

Bien que les taux de cancers du col utérin aient nettement diminué depuis l'introduction des interventions de dépistage, ils connaissent un plateau depuis quelques années, et ce, même si plus d'un million de tests de dépistage (test de Pap) sont faits chaque année au Québec.

Les VPH sont associés à plusieurs autres maladies, et l'impact attendu de la vaccination dépasse maintenant largement la prévention des cancers du col utérin.

## EFFICACITÉ DE LA VACCINATION

### 5. Quels sont les vaccins contre les VPH homologués au Canada?

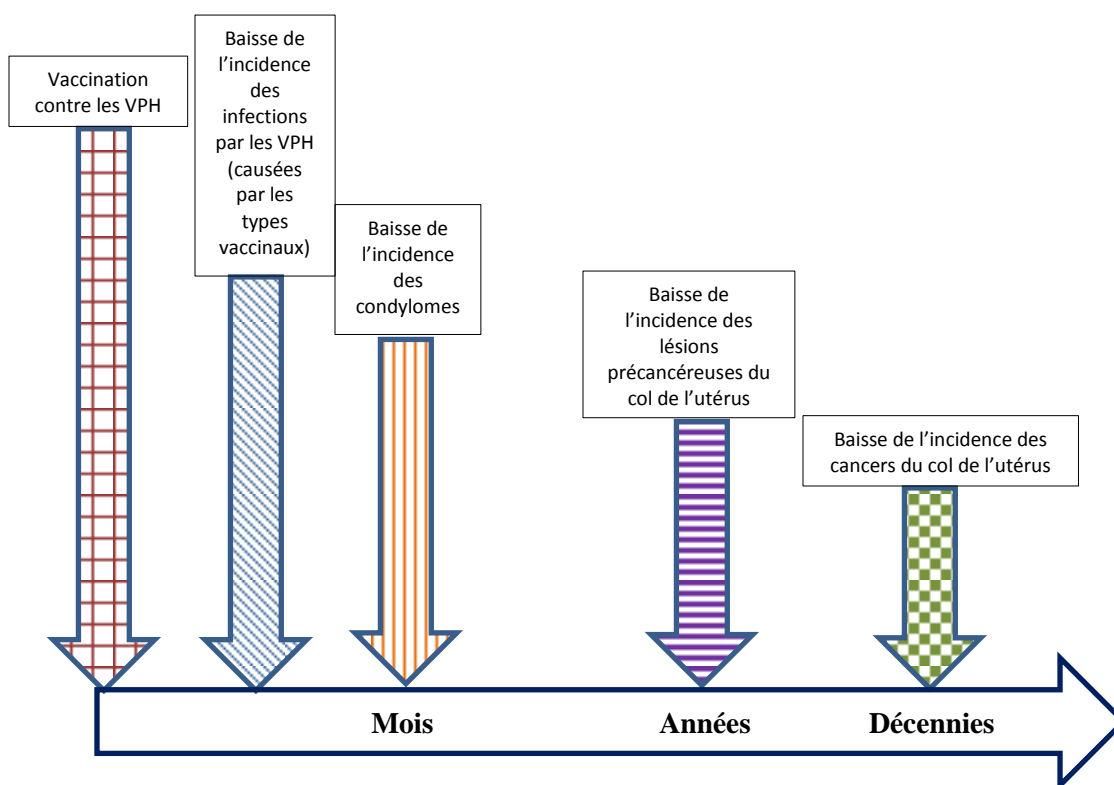
Il existe trois vaccins contre les VPH homologués au Canada : le Gardasil<sup>®</sup>, qui n'est plus distribué, le Gardasil 9<sup>®</sup> et le Cervarix<sup>®</sup>.

Tableau 2. Types de VPH inclus dans les vaccins contre les VPH homologués au Canada

Vaccins	Types de VPH inclus dans les vaccins								
	6	11	16	18	31	33	45	52	58
Gardasil <sup>®</sup>	X	X	X	X					
Gardasil 9 <sup>®</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cervarix <sup>®</sup>			X	X					

### 6. Quelle est l'efficacité de la vaccination contre les VPH?

Figure 4. Chronologie de l'impact populationnel attendu de la vaccination contre les VPH



Source: P. J. MAVER et M. POLJAK, "Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review", *Vaccine*. [Sous presse].

## Infections par les VPH

Dans une revue systématique (et méta-analyse) récente<sup>2</sup>, une vingtaine d'études menées dans neuf pays développés utilisant principalement le vaccin quadrivalent ont été revues. Ces études représentaient plus de 140 millions de personnes-années en ce qui concerne le suivi. Dans les pays où la couverture vaccinale (CV) des femmes était de 50 % ou plus, une réduction de 68 % des infections par les VPH 16 et 18 a été observée entre la période précédant la vaccination et la période la suivant. Une réduction significative, mais de moindre envergure, a également été constatée pour les infections par les types 31, 33 et 45, qui représentent en général environ 13 % des cancers du col utérin. De plus, dans une étude menée au cours des sept premières années (2008-2015) du programme de vaccination de l'Écosse avec le vaccin bivalent, une excellente protection croisée a été montrée : l'efficacité du vaccin pour prévenir les infections par les types 31, 33 et 45, non inclus dans le vaccin, était respectivement de 93,8 %, 79,1 % et 82,6 %, alors que l'efficacité du vaccin pour prévenir les infections par les types 16 et 18, inclus dans le vaccin, était de 89 %<sup>3</sup>.

Au Québec, en 2013-2014, une étude a porté, notamment, sur la prévalence des infections par les VPH par groupe d'âge et selon le statut vaccinal, et ce, auprès de plus de 2 000 femmes âgées de 17 à 29 ans (étude PIXEL). Dans cette étude, la prévalence des types inclus dans le vaccin quadrivalent était significativement plus basse chez les femmes vaccinées que chez les femmes non vaccinées. De plus, ces types étaient absents chez les femmes vaccinées avant le début des relations sexuelles<sup>4</sup>.

## Condylomes

La revue systématique (et méta-analyse) citée précédemment<sup>2</sup> a également montré une réduction de 61 % des condylomes chez les jeunes filles âgées de 13 à 19 ans. Des réductions ont aussi été observées chez les jeunes garçons âgés de moins de 20 ans (baisse de 34 %) et chez les femmes âgées de 20 à 39 ans (baisse de 32 %). Ces réductions, en plus de celles publiées plus récemment, permettent de croire à une immunité de groupe<sup>5</sup>.

Une étude québécoise a montré une baisse importante de l'incidence des condylomes entre la période précédant la vaccination (2004-2007) et la période la suivant (2009-2012). Cette baisse a principalement été constatée chez les femmes âgées de moins de 20 ans (baisse de 45 %) et chez les hommes âgés de moins de 20 ans (baisse de 21 %)<sup>6</sup>. La baisse observée chez les hommes serait due à une protection indirecte conférée par la vaccination des filles, puisque très peu de garçons étaient vaccinés durant les années évaluées (vaccination non offerte gratuitement aux garçons québécois avant 2016).

## PRR

Une étude canadienne a montré une tendance à la baisse de l'incidence et de la prévalence de la PRR depuis le début de la vaccination<sup>7</sup>.

**Tableau 3. Impact de la vaccination sur la PRR au Canada en ce qui concerne les enfants âgés de moins de 14 ans**

Période	Incidence / 100 000 enfants	Prévalence / 100 000 enfants
De 1994 à 2007	0,24	1,1
De 2008 à 2012	0,17	0,78

D'autres études se poursuivent à propos des répercussions de la vaccination contre les VPH sur l'incidence et la prévalence de la PRR.

### Lésions précancéreuses du col utérin

La vaccination contre les VPH est hautement efficace contre les LIHG. En effet, dans le contexte des études cliniques, aucun cas d'échec vaccinal n'a été observé parmi les sujets vaccinés avant d'être infectés par les VPH inclus dans les vaccins. Par ailleurs, des études populationnelles (une fois les programmes mis en place) ont indiqué une baisse significative de l'incidence des LIHG dans les années suivant la vaccination contre les VPH<sup>8-10</sup>.

Les études qui ont comparé l'incidence des LIHG en fonction du nombre de doses reçues ont laissé entendre que deux doses de vaccin administrées à deux mois d'intervalle étaient un peu moins efficaces que trois doses<sup>11</sup>. Toutefois, cet effet disparaissait lorsque l'intervalle entre les doses était de cinq mois ou plus.

Une étude publiée en 2016 a confirmé l'efficacité de la vaccination contre les VPH lorsqu'il s'agissait de prévenir les CIN 2/3 chez les jeunes filles vaccinées avant l'âge de 17 ans et n'étant probablement pas infectées au moment de la vaccination<sup>12</sup>.

Dans plusieurs pays qui ont implanté la vaccination contre les VPH, on a observé une baisse de 50 % ou plus de l'incidence des lésions précancéreuses du col utérin chez les jeunes femmes<sup>13</sup>.

Une étude publiée récemment, réalisée dans les pays nordiques (Danemark, Suède, Islande, Norvège), a montré qu'au cours d'un suivi de 12 ans, il n'y avait eu aucun cas de CIN 2/3 causées par les types 16 et 18 chez les femmes vaccinées<sup>14</sup>.

### Lésions précancéreuses du col utérin existantes avant la vaccination

Une revue systématique (et méta-analyse) publiée en 2014 ainsi qu'un article de synthèse publié en 2018 n'ont pas montré d'efficacité de la vaccination dans la prévention des lésions précancéreuses du col utérin associées aux types vaccinaux chez les femmes déjà infectées au moment de la vaccination<sup>15, 16</sup>. Par contre, les personnes ayant déjà eu des lésions du col de l'utérus ou ayant subi un traitement pour une maladie liée aux VPH étaient à risque accru de faire une autre maladie liée à ces virus. La vaccination contre les VPH pourrait réduire ce risque. Cependant, les études effectuées à ce sujet sont généralement d'une faible qualité méthodologique, et leurs résultats sont contradictoires.

À l'heure actuelle, aucune étude scientifique n'a démontré un effet thérapeutique (guérison) de la vaccination contre les VPH sur les lésions précancéreuses déjà existantes.

L'avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à ce sujet peut être consulté à l'adresse suivante :

[www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2292\\_vaccination\\_contre\\_virus\\_papillome\\_humain\\_vues\\_colposcopie.pdf](http://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2292_vaccination_contre_virus_papillome_humain_vues_colposcopie.pdf).

### **Lésions cancéreuses du col utérin**

Une étude publiée en 2017 a comparé les taux de lésions invasives et de cancers du col utérin après un suivi de 4,5 à 10 ans dans une cohorte de filles vaccinées en 2003-2005 et une cohorte similaire de filles non vaccinées. Quatre cas de cancers invasifs du col utérin ont été observés dans la cohorte des filles non vaccinées, et aucun cas n'a été trouvé chez les filles vaccinées<sup>17</sup>.

Une mise à jour de cette étude a été présentée au congrès Eurogin 2017 et a montré une efficacité statistiquement significative de la vaccination contre les cancers du col utérin (10 cas parmi les filles non vaccinées et 0 cas parmi les filles vaccinées)<sup>18</sup>.

### **Calendrier à une dose de vaccin**

Trois études de phase 3<sup>19-21</sup> et plusieurs études de phase 4 ont laissé entendre qu'une seule dose de vaccin contre les VPH était suffisante pour assurer la protection contre les maladies attribuables aux VPH. Les études à ce sujet se poursuivent et devraient fournir de meilleures données sur l'efficacité d'une seule dose de vaccin contre les VPH au cours des prochaines années.

## PROGRAMME DE VACCINATION

### 7. Pourquoi existe-t-il un programme de vaccination contre les VPH au Québec?

Selon un article de synthèse sur le sujet de la vaccination contre les VPH publié en 2018, un programme de vaccination contre les VPH est en place dans au moins 82 pays et 68 % des programmes de vaccination ont un calendrier à 2 doses de vaccin<sup>16</sup>.

Au Québec, il existe un programme de vaccination contre les VPH en raison :

- du fardeau des maladies associées aux VPH;
- de l'efficacité de la vaccination pour prévenir les maladies associées aux types de VPH inclus dans les vaccins;
- des limites du dépistage;
- du rapport coût-efficacité favorable pour la vaccination des filles;
- du rapport coût-utilité estimé acceptable pour la vaccination des garçons.

L'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH ainsi que sa mise à jour sont basées sur plusieurs avis du CIQ de l'INSPQ. Ces avis peuvent être consultés aux adresses suivantes :

[www.inspq.qc.ca/pdf/publications/714-PrevVaccinationPapillomeHumain.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/714-PrevVaccinationPapillomeHumain.pdf)  
[www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518\\_VaccVPHQc\\_MAJConnPropComiteExperts.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1518_VaccVPHQc_MAJConnPropComiteExperts.pdf)  
[www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683\\_VaccinPreAdoVPHQc\\_2ou3Doses.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1683_VaccinPreAdoVPHQc_2ou3Doses.pdf)  
[www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2292\\_vaccination\\_contre\\_virus\\_papillome\\_humain\\_vues\\_colposcopie.pdf](http://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2292_vaccination_contre_virus_papillome_humain_vues_colposcopie.pdf)  
[www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2009\\_vaccination\\_papillome\\_humain\\_hommages.pdf](http://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2009_vaccination_papillome_humain_hommages.pdf)  
[www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368\\_calendrier\\_vaccination\\_virus\\_papillome\\_humain.pdf](http://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf)

### 8. Pourquoi a-t-on commencé la vaccination sans connaître précisément son efficacité à long terme?

Tous les programmes de vaccination implantés à ce jour dans le monde l'ont été sur la base de la démonstration de l'efficacité de la vaccination à court et à moyen terme. Le consensus est que ce ne serait pas éthique de priver la population d'une intervention préventive bénéfique lorsque l'efficacité de celle-ci a été démontrée. Le programme de vaccination contre les VPH ne fait pas exception, ici comme ailleurs dans le monde, en raison des arguments suivants :

- La vaccination est efficace depuis le début des études cliniques (deux décennies) pour prévenir les lésions précancéreuses du col utérin. Les taux d'anticorps obtenus après la vaccination contre les VPH sont supérieurs à ceux obtenus après une infection naturelle.
- Des études à long terme sont nécessaires et sont réalisées avec le suivi des personnes vaccinées :
  - Des études sont en cours pour évaluer la nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel;

- Lorsque l'utilisation d'un nouveau vaccin est approuvée, il n'est pas inhabituel que des questions restent sans réponse, comme la durée de la protection et l'efficacité d'un schéma de vaccination différent de celui recommandé initialement par le fabricant. C'est pourquoi les interventions font l'objet d'évaluation et que les ajustements nécessaires seront apportés, le cas échéant.

### 9. Quelles sont les personnes visées par le programme québécois de vaccination contre les VPH?

Le tableau suivant présente l'évolution des populations visées par le programme de vaccination contre les VPH du Québec depuis son implantation en 2008.

Tableau 4. Évolution des populations visées par le programme de vaccination contre les VPH du Québec depuis son implantation en 2008

Date de début ou de modification du programme	Population visée
<b>2008</b>	Filles de la 4 <sup>e</sup> année du primaire
	Filles de la 3 <sup>e</sup> année du secondaire (fin du rattrapage en juillet 2013 et mise à jour en continu du statut vaccinal)
	Filles âgées de 14 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur 1 <sup>re</sup> dose)
	Filles âgées de 9 à 13 ans (de la 5 <sup>e</sup> année du primaire à la 2 <sup>e</sup> année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH
	Filles âgées de 9 à 17 ans des communautés autochtones
<b>2010</b>	Femmes âgées de 18 à 26 ans immunodéprimées ou infectées par le VIH
<b>2014</b>	Garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans immunodéprimés ou infectés par le VIH
<b>Janvier 2016</b>	HARSAH âgés de 26 ans et moins
<b>Septembre 2016</b>	Garçons de la 4 <sup>e</sup> année du primaire et garçons ayant fait leur 4 <sup>e</sup> année du primaire depuis l'année scolaire 2016-2017
<b>Septembre 2018</b>	Garçons en 3 <sup>e</sup> secondaire dans le cadre de la mise à jour du statut vaccinal (offre de vaccination gratuite)
	Garçons âgés de 9 à 13 ans (de la 5 <sup>e</sup> année du primaire à la 2 <sup>e</sup> année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH

## 10. Pourquoi le programme de vaccination est-il offert en 4<sup>e</sup> année du primaire?

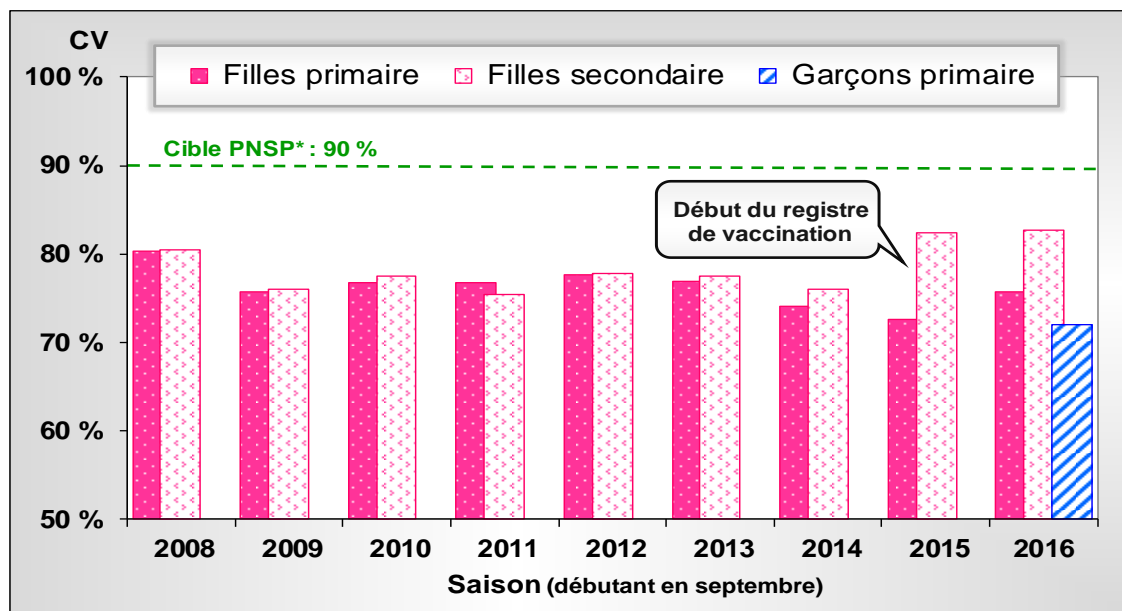
La réponse immunitaire induite par le vaccin est maximale à la préadolescence. Les vaccins contre les VPH sont approuvés pour ce groupe d'âge, sur la base d'études rigoureuses, et les arguments suivants justifient le choix que le Québec a fait :

- L'immunogénicité est maximale lorsque le vaccin est administré chez les jeunes âgés de 9 à 14 ans. Dans ce groupe d'âge, la réponse immunitaire après deux doses de vaccin données à six mois d'intervalle est équivalente ou supérieure à celle observée avec un calendrier à trois doses chez les personnes âgées de 15 à 24 ans.
- Chez les jeunes femmes âgées de 9 à 18 ans, la réponse immunitaire après deux doses données à six mois d'intervalle est comparable à celle observée avec un calendrier à trois doses.
- Les titres d'anticorps obtenus à la suite de la vaccination sont nettement supérieurs à ceux induits par les infections naturelles par les VPH.
- Le vaccin est à sa pleine efficacité lorsqu'il est administré avant le début des relations sexuelles :
  - Les jeunes sont infectés rapidement après le début des relations sexuelles. Dans une étude québécoise portant sur l'incidence des infections par les VPH, environ 20 % des jeunes étudiantes universitaires avaient une infection par les VPH après un an de suivi et 37 % en avaient une au bout de deux ans. Le risque était plus élevé pour la femme si son partenaire avait déjà eu au moins deux autres partenaires<sup>22</sup>;
  - Dans *L'Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire 2010-2011*, 37 % des élèves du secondaire âgés de 14 ans ou plus ont déclaré avoir eu des relations sexuelles consensuelles au moins 1 fois au cours de leur vie (38 % des filles et 36 % des garçons)<sup>23</sup>;
  - Dans la même enquête, environ 10 % des élèves du secondaire âgés de 14 ans et plus ont déclaré avoir eu une première relation sexuelle consensuelle avant l'âge de 14 ans;
  - Le vaccin est efficace en prévention, mais il ne guérit pas l'infection ou les lésions déjà présentes.
- C'est en milieu scolaire primaire qu'il est possible de vacciner le maximum de jeunes :
  - Un programme de santé publique qui vise le maximum de jeunes doit autant que possible être appliqué à l'école primaire, là où le décrochage scolaire est quasi inexistant;
  - Au Québec, lors de l'implantation du programme de vaccination contre les VPH, il existait déjà un programme de vaccination en 4<sup>e</sup> année : la vaccination contre l'hépatite B. En jumelant la vaccination contre les VPH avec un programme déjà existant, cela a permis une meilleure efficacité;
  - Au Québec, les taux de vaccination contre l'hépatite B sont élevés en 4<sup>e</sup> année. Ils sont d'environ 85 %;
  - Les programmes de vaccination en milieu scolaire sont moins coûteux que d'autres types d'offres de vaccination.

## 11. Quelle est la CV contre les VPH en milieu scolaire?

La figure suivante présente la CV contre les VPH en milieu scolaire depuis l'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH en 2008. Ces données sont mises à jour et publiées en septembre de chaque année dans le bulletin *Flash Vigie*, qui peut être consulté à l'adresse suivante : [publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000052/](http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000052/).

Figure 5. Estimation de la CV contre les VPH en milieu scolaire, élèves de la 4<sup>e</sup> année du primaire et de la 3<sup>e</sup> secondaire, Québec, saisons 2008 2009 à 2016 2017



\* Programme national de santé publique.

Source : Direction de la vigie sanitaire, MSSS :

- Saisons 2008 à 2014, CV produites à partir des données colligées par les directions de santé publique;
- Saison 2015, CV produites par l'Infocentre, extraction du 13 février 2017 pour les filles de la 4<sup>e</sup> année du primaire;
- Saison 2016, CV produites par l'Infocentre, extraction du 8 septembre 2017 pour les filles et les garçons de la 4<sup>e</sup> année du primaire.
- Saisons 2015 et 2016, CV produites par l'Infocentre, extraction du 19 juillet 2018 pour les filles de la 3<sup>e</sup> secondaire.

## 12. Pourquoi la vaccination des garçons a-t-elle été implantée plus tardivement que celle des filles?

Lors de l'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH en 2008, la vaccination contre les VPH était offerte aux filles en 4<sup>e</sup> année du primaire. Depuis le mois de septembre 2016, la vaccination est aussi offerte aux garçons en 4<sup>e</sup> année.

Cette modification du programme a fait suite à un avis du CIQ<sup>24</sup>, qui recommandait l'ajout de la vaccination en milieu scolaire des garçons en 4<sup>e</sup> année du primaire. Cette stratégie permettait ainsi d'offrir aux hommes la meilleure protection au moment le plus opportun, alors qu'ils n'étaient pas encore exposés aux VPH. Le CIQ considérait qu'il s'agissait de la meilleure stratégie pour obtenir un impact véritable sur le fardeau des maladies liées aux VPH chez les HARSAH et pour offrir une protection directe à l'ensemble des hommes.

Le vaccin contre les VPH a été homologué pour les hommes quelques années après l'avoir été pour les jeunes filles et les femmes, soit après la publication de données

démontrant l'efficacité et la sécurité de la vaccination chez les hommes. Au cours des dernières années, des études scientifiques ont démontré que les conséquences des infections par les VPH chez les hommes, et particulièrement chez les HARSAH, étaient plus importantes que ce que l'on connaissait<sup>25</sup>.

Une étude longitudinale et multicentrique<sup>26</sup> a démontré que la proportion des anticorps produits après une infection par les VPH était plus faible chez les hommes que chez les femmes. Cela signifie que le risque de contracter de nouveau le même type de VPH pourrait être plus élevé chez les hommes.

Certaines études ont démontré que le taux d'acquisition des VPH chez les hommes ne diminuait pas en raison de l'âge et que le risque d'être aux prises avec un cancer anal, pénien ou oropharyngé augmentait avec l'âge<sup>26</sup>.

Plusieurs études effectuées dans de nombreux pays ont démontré que la vaccination des jeunes filles contre les VPH conférait une protection indirecte aux garçons hétérosexuels. L'importance de cette protection est fonction de la CV des jeunes filles. Au Québec, la CV des jeunes filles serait suffisante pour diminuer l'incidence des maladies associées aux VPH chez les hommes hétérosexuels. Toutefois, la protection indirecte n'est pas parfaite et elle fait qu'un certain nombre d'hommes pourraient être à risque d'être infectés<sup>2</sup>. Ainsi, dans un souci d'équité, la vaccination contre les VPH est offerte aux garçons en 4<sup>e</sup> année du primaire depuis septembre 2016 et aux garçons en 3<sup>e</sup> année du secondaire dans le cadre de la mise à jour du statut vaccinal depuis le mois de septembre 2018.

### **13. Est-ce que la vaccination est offerte gratuitement aux HARSAH?**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, la vaccination contre les VPH est offerte gratuitement aux HARSAH âgés de 26 ans ou moins.

Le vaccin contre les VPH a été homologué pour les hommes quelques années après l'avoir été pour les jeunes filles et les femmes, soit après la publication de données démontrant l'efficacité et la sécurité de la vaccination chez les hommes. Le fardeau des maladies associées aux VPH a été principalement étudié chez les femmes. Les données chez les hommes sont moins nombreuses et plus récentes. Au cours des dernières années, des études scientifiques ont démontré que les conséquences des infections par les VPH chez les hommes, et particulièrement chez les HARSAH, sont plus importantes que ce que l'on connaissait. Une étude a également démontré qu'il pouvait être coût-efficace d'offrir une vaccination ciblée aux HARSAH<sup>27</sup>.

Comme la vaccination des filles procure une protection indirecte aux garçons hétérosexuels et n'offre habituellement aucune protection indirecte aux HARSAH, le CIQ a recommandé la vaccination pour ces hommes<sup>24</sup>.

## VACCINS

### 14. Quels vaccins ont été utilisés depuis l'implantation du programme de vaccination contre les VPH au Québec?

Tableau 5. Vaccins utilisés dans le programme de vaccination contre les VPH du Québec depuis son implantation en 2008 et avis du CIQ liés aux changements

Année	Vaccins utilisés	Changement au calendrier
2008	Gardasil®	3 doses (0, 6 et 60 mois) Avis du CIQ : – <a href="http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/714-prevaccinationpapillomehumain.pdf">www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/714-prevaccinationpapillomehumain.pdf</a> – <a href="http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/795_avis_vaccins_papillomehumain.pdf">www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/795_avis_vaccins_papillomehumain.pdf</a>
2013	Gardasil®	2 doses (0 et 6 mois) Avis du CIQ : <a href="http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/1683_vaccinpreadovphqc_2ou3doses.pdf">www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/1683_vaccinpreadovphqc_2ou3doses.pdf</a> La troisième dose qui était prévue 60 mois après la première n'a donc jamais été donnée dans le cadre du programme québécois.
2017	Gardasil 9®	2 doses (0 et 6 mois)
2018	Gardasil 9® et Cervarix®	1 dose de Gardasil 9® suivie de 1 dose de Cervarix® 6 mois plus tard Avis du CIQ : <a href="http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf">www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf</a>

### 15. Le Gardasil 9® contient neuf types de VPH, et le Cervarix® en contient deux. Pourquoi utilise-t-on une dose de Gardasil 9® et une dose de Cervarix® au lieu de deux doses de Gardasil 9®?

L'utilisation du calendrier mixte fait suite à un avis du CIQ<sup>28</sup>.

Différentes études, dont certaines réalisées par des chercheurs québécois<sup>28</sup>, ont montré que, chez les jeunes, le calendrier mixte amenait une réponse immunitaire plus forte contre les VPH 16 et 18 que deux doses de Gardasil 9®. Le VPH 16 est responsable de la majorité des cancers associés aux VPH, particulièrement des cancers survenant chez les hommes. De plus, un tel calendrier procure également une immunité contre les sept autres types de VPH inclus dans le Gardasil 9®.

Les mêmes études ont démontré qu'après l'administration du Cervarix<sup>®</sup> aux jeunes ayant reçu une dose de Gardasil 9<sup>®</sup>, une croissance de trois à neuf fois des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre les VPH 31, 33, 45, et 52 est observée. Les TMG d'anticorps contre le VPH 58 étaient déjà assez élevés après la dose de Gardasil 9<sup>®</sup> et ont augmenté 1,5 fois après l'administration du Cervarix<sup>®</sup>. Ces données laissent croire que le Cervarix<sup>®</sup> procure une certaine protection croisée contre les types de VPH qu'il n'inclut pas.

Ces études ont aussi démontré qu'après l'administration d'une dose de Cervarix<sup>®</sup>, les TMG d'anticorps contre les VPH 6 et 11 augmentaient de 1,6 à 1,8 fois, mais restaient relativement faibles par comparaison avec les TMG observés après deux doses de Gardasil 9<sup>®</sup>. Toutefois, l'importance clinique des titres d'anticorps reste peu connue, et dans les études cliniques, les sujets vaccinés avec au moins une dose de vaccin ont montré un haut niveau de protection contre les infections persistantes, les condylomes anogénitaux et les précurseurs de cancers malgré les faibles titres d'anticorps observés pour certains types de VPH.

Diverses études en cours dans le monde laissent entendre que même une seule dose de vaccin assure une bonne protection contre les maladies liées aux VPH.

Une surveillance rehaussée de la prévalence des types 6 et 11 sera mise en place pour s'assurer que la réponse immunitaire plus faible pour ces deux types assure la protection à moyen et à long terme. Les données des études évaluant l'efficacité d'un calendrier à une dose seront également suivies de façon attentive et régulière. Enfin, le suivi dans le temps de la réponse immunitaire contre les neuf types de VPH après un calendrier mixte sera réalisé.

**16. Est-ce qu'un tel calendrier mixte est homologué et utilisé ailleurs dans le monde?**

Non. Le Québec est le seul à utiliser un tel calendrier. Comme les deux vaccins sont fabriqués par des compagnies différentes, il est hautement improbable qu'un des fabricants fasse une demande d'homologation avec ce calendrier mixte auprès de Santé Canada.

**17. Quel devrait être l'ordre d'administration des vaccins?**

L'ordre d'administration des vaccins Gardasil 9<sup>®</sup> et Cervarix<sup>®</sup> ne semble pas avoir d'impact sur la séroconversion mesurée un mois après les deux doses. L'administration de l'un ou l'autre vaccin en premier ne devrait pas être considérée comme une erreur nécessitant des interventions. Toutefois, il est préférable d'administrer le Gardasil 9<sup>®</sup> en premier afin d'offrir une dose incluant les neuf types de VPH aux jeunes qui pourraient ne pas se présenter pour recevoir la deuxième dose.

**18. La durée de protection sera-t-elle la même que celle conférée par l'administration de deux doses d'un même vaccin?**

Les différents vaccins contre les VPH protègent pendant plusieurs années. Même pour les calendriers avec un seul vaccin, la protection à plus long terme est inconnue, mais on estime qu'elle devrait durer plusieurs décennies. Les études se poursuivent.

## 19. Pourquoi le Cervarix® n'était-il pas administré aux garçons auparavant?

L'utilisation du Cervarix® chez les garçons n'a jamais été soumise par le fabricant pour homologation au Canada. Par contre, ce vaccin est homologué en Europe par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la vaccination des garçons et des filles âgés de 9 ans et plus<sup>29, 30</sup>.

Les données existantes indiquent que ce vaccin a le même profil de sécurité et d'immunogénicité chez les filles et les garçons<sup>31-33</sup>.

## SÉCURITÉ VACCINALE

### 20. Les vaccins contre les VPH sont-ils sécuritaires?

À ce jour, plus de 270 millions de doses des vaccins contre les VPH ont été administrées dans le monde. De récentes revues de la littérature portant sur le sujet ont confirmé la sécurité de la vaccination contre les VPH<sup>9, 13, 34-36</sup>. Le taux de manifestations indésirables graves possiblement liées aux vaccins était inférieur à 0,1 %<sup>35</sup>.

#### Grossesse et fécondité

Des études ont montré qu'il n'y avait pas de risque accru pour la mère ou le fœtus lorsque la vaccination contre les VPH était réalisée pendant la grossesse. Une analyse du registre des 2 802 cas de vaccination involontaire de femmes enceintes rapportés aux États-Unis, au Canada et en France n'a pas montré de relation causale entre la vaccination contre les VPH et des malformations congénitales ou des évolutions défavorables de grossesses<sup>37</sup>. Une récente étude de cohorte a démontré que l'administration du vaccin quadrivalent pendant la grossesse n'était pas associée à un accroissement du risque d'une issue défavorable de grossesse<sup>36</sup>. Se basant sur le suivi de plus de 92 000 grossesses, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'a également confirmé<sup>13</sup>. Toutefois, la vaccination contre les VPH n'est pas recommandée durant la grossesse.

Une étude récente a montré que la fécondité n'était pas différente entre les femmes vaccinées contre les VPH et celles non vaccinées<sup>38</sup>.

#### Sclérose en plaques et maladies démyélinisantes

Une étude incluant près de 4 millions de femmes, dont 800 000 avaient reçu le vaccin quadrivalent contre les VPH, a démontré l'absence d'association entre les vaccins contre les VPH et la sclérose en plaques ou plusieurs autres maladies démyélinisantes<sup>39</sup>.

#### Événements thromboemboliques veineux

Des chercheurs américains et les auteurs d'un récent rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont montré que le vaccin quadrivalent contre les VPH n'augmentait pas le risque de thromboembolies veineuses chez les jeunes filles et les femmes âgées de 9 à 26 ans<sup>13, 40</sup>.

### **Syndrome de douleur régionale complexe et syndrome de la tachycardie posturale orthostatique**

L'organisme European Medicines Agency a entrepris en 2015 une revue des données disponibles dans le but de clarifier davantage certains aspects liés à la sécurité des vaccins contre les VPH<sup>41</sup>. Cette revue a notamment porté sur deux conditions rares, soit le syndrome de douleur régionale complexe (condition douloureuse chronique touchant les membres) et le syndrome de la tachycardie posturale orthostatique (condition où le rythme cardiaque augmente anormalement lorsque la personne s'assoit ou se lève et condition qui cause des symptômes tels que des étourdissements et une perte de conscience, accompagnés de maux de tête, de malaises thoraciques et de faiblesse). L'organisme European Medicines Agency a conclu des données revues qu'il n'existait pas de lien de causalité entre les vaccins contre les VPH et la survenue de ces deux syndromes<sup>42</sup>. Après avoir révisé les études disponibles, l'OMS en est arrivée à la même conclusion<sup>13</sup>.

### **Insuffisance ovarienne primaire et défaillance ovarienne primaire**

Des évaluations américaines et danoises des aspects liés à l'innocuité des vaccins contre les VPH ont permis à l'OMS de conclure qu'il n'existait aucune preuve d'un lien causal entre les vaccins contre les VPH et l'insuffisance ovarienne primaire et la défaillance ovarienne primaire<sup>13</sup>.

### **Syndrome de Guillain-Barré (SGB) et maladies auto-immunes**

Plusieurs études n'ont montré aucune association entre la vaccination contre les VPH et le SGB ou les maladies auto-immunes<sup>43-50</sup>.

Les auteurs d'un récent rapport publié par l'OMS ont conclu des études récentes qu'aucune association entre le SGB et les vaccins contre les VPH n'était démontrée et qu'un risque supérieur à un cas par million de doses pouvait maintenant être exclu<sup>13</sup>.

Au Québec, depuis la mise en place du programme de vaccination contre les VPH, environ 32 000 jeunes filles sont vaccinées chaque année. Une étude publiée en 2018 n'a montré aucune augmentation du risque de SGB dans les cohortes visées par la vaccination<sup>51</sup>.

Enfin, une étude ontarienne publiée en 2018, portant sur une cohorte de 290 939 filles âgées de 12 à 17 ans, n'a pas démontré de risque accru de maladie auto-immune à la suite de la vaccination contre les VPH<sup>52</sup>.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### **21. Doit-on reprendre la vaccination d'un enfant qui a reçu une dose de vaccin contre les VPH à 8 ans?**

Oui. On doit reprendre la vaccination de cet enfant, car le vaccin est homologué à partir de l'âge de 9 ans. Il faut respecter l'intervalle minimal de cinq mois entre la dose reçue à l'âge de 8 ans et la première dose administrée à l'âge de 9 ans.

L'administration de cette première dose peut se faire soit dans une clinique de vaccination au centre local de services communautaires (CLSC), soit lors de la deuxième visite en milieu scolaire. Le suivi pour la deuxième dose (au minimum cinq mois après la dose valide) peut ensuite se faire soit en milieu scolaire l'année suivante, soit en CLSC selon les modalités prévues localement.

### **22. Que doit-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive deux doses de Gardasil 9<sup>®</sup> en milieu scolaire?**

Dans le cadre du programme de vaccination gratuite contre les VPH en 4<sup>e</sup> année, les enfants se voient offrir une dose de Gardasil 9<sup>®</sup> et une dose de Cervarix<sup>®</sup>. Ce calendrier composé des deux vaccins amène une réponse immunitaire plus forte contre les VPH 16 et 18 (principaux responsables des cancers associés aux VPH) tout en assurant une immunité contre les sept autres types de VPH inclus dans le Gardasil 9<sup>®</sup>. Un parent peut toutefois faire vacciner son enfant avec deux doses de Gardasil 9<sup>®</sup> auprès de son CLSC ou de son médecin. Cependant, la deuxième dose de Gardasil 9<sup>®</sup> n'est pas gratuite.

### **23. Que peut-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive une troisième dose de vaccin contre les VPH en milieu scolaire?**

Le calendrier de vaccination pour les jeunes immunocompétents de 9 à 17 ans est de deux doses espacées de six mois avec un intervalle minimal de cinq mois. Dans ce groupe d'âge, la réponse immunitaire après deux doses données à six mois d'intervalle est équivalente ou supérieure à celle observée avec un calendrier à trois doses chez les personnes de 15 à 24 ans. Chez les femmes de 9 à 18 ans, la réponse immunitaire avec un calendrier à deux doses à six mois d'intervalle est comparable à celle observée avec un calendrier à trois doses. Il n'est donc pas recommandé d'administrer une troisième dose aux jeunes de 9 à 18 ans immunocompétents. Une troisième dose peut toutefois être obtenue auprès d'un CLSC ou d'un médecin, mais elle n'est pas gratuite.

### **24. Combien de doses doit-on administrer à une fille ou un garçon en 4<sup>e</sup> année du primaire qui est immunodéprimé ou infecté par le VIH?**

Un jeune immunodéprimé ou infecté par le VIH doit recevoir trois doses de Gardasil 9<sup>®</sup>. Chez les jeunes de 9 à 13 ans, les intervalles entre les doses sont de six et douze mois, tandis que les intervalles sont de deux et six mois pour les jeunes âgés de 14 à 17 ans.

**25. Un enfant qui était absent le jour de la vaccination ou dont le parent avait refusé la vaccination peut-il se faire vacciner en CLSC?**

Oui. La vaccination gratuite contre les VPH est indiquée aux jeunes filles âgées de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur première dose), aux garçons en 4<sup>e</sup> année du primaire ou ayant fait leur 4<sup>e</sup> année du primaire depuis 2016-2017, aux garçons âgés de 9 à 13 ans (de la 5<sup>e</sup> année du primaire à la 2<sup>e</sup> année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH, aux femmes âgées de 18 à 26 ans immunodéprimées ou infectées par le VIH, aux garçons et aux hommes âgés de 9 à 26 ans immunodéprimés ou infectés par le VIH et aux HARSAH âgés de 26 ans ou moins. (Voir tableau 3)

**26. Y a-t-il un rattrapage en 3<sup>e</sup> année du secondaire?**

Non. Il n'y a pas de rattrapage en 3<sup>e</sup> année du secondaire, mais, lors de la mise à jour du statut vaccinal en 3<sup>e</sup> secondaire, la vaccination est offerte aux garçons et aux filles n'ayant pas été vaccinés en 4<sup>e</sup> année du primaire.

**27. Est-il possible d'offrir la vaccination avant la 3<sup>e</sup> secondaire?**

Oui. Pour les filles, le vaccin est gratuit de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur première dose). Le vaccin est aussi gratuit pour les garçons en 4<sup>e</sup> année du primaire ou ayant fait leur 4<sup>e</sup> année du primaire depuis 2016-2017 et pour les HARSAH de 26 ans et moins. Depuis septembre 2018, la vaccination est aussi offerte gratuitement aux garçons âgés de 9 à 13 ans (de la 5<sup>e</sup> année du primaire à la 2<sup>e</sup> année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH.

La vaccination contre les VPH peut se faire soit dans une clinique de vaccination au CLSC, soit lors de la vaccination prévue en 3<sup>e</sup> année du secondaire en milieu scolaire selon les modalités prévues localement. Le suivi pour la deuxième dose (au minimum cinq mois après la dose valide) peut ensuite se faire soit lors d'une deuxième visite en 3<sup>e</sup> année du secondaire ou l'année suivante, soit en CLSC toujours selon les modalités prévues localement

**28. Est-ce qu'on peut offrir la vaccination à un jeune qui était dans une autre province ou un autre pays en 4<sup>e</sup> année?**

Oui. Si le jeune demeure au Québec, la mise à jour de la vaccination devrait être faite selon le Programme québécois d'immunisation.

**29. Combien de doses devrait recevoir un jeune qui a reçu sa première dose avant l'âge de 18 ans?**

Le jeune qui a reçu sa première dose de vaccin avant l'âge de 18 ans devrait recevoir une dose additionnelle pour compléter sa vaccination, même s'il est âgé de 18 ans et plus lors de la deuxième dose.

**30. Quel vaccin doit-on administrer lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil® (vaccin quadrivalent)?**

La mise à jour de la vaccination contre les VPH en 3<sup>e</sup> secondaire se fait avec une dose de Gardasil 9®.

**31. Que peut-on recommander à une personne déjà vaccinée qui souhaite recevoir le vaccin nonavalent afin d'être protégée contre les cinq types de VPH de plus?**

Le vaccin nonavalent peut être administré aux personnes déjà vaccinées avec le vaccin quadrivalent qui désirent bénéficier de la protection additionnelle assurée par le vaccin nonavalent. Toutefois, cette dose de vaccin n'est pas gratuite.

**32. Peut-on administrer un vaccin contre les VPH pendant la grossesse?**

Même si des études ont montré qu'il n'y avait pas de risque accru pour la mère ou le fœtus lorsque la vaccination contre les VPH était réalisée pendant la grossesse, la vaccination contre les VPH n'est pas recommandée durant la grossesse.

**33. Quel vaccin doit-on administrer pour la deuxième dose d'un jeune en 5<sup>e</sup> année du primaire qui a reçu sa première dose avant 2018?**

Avant la saison scolaire 2018-2019, les parents avaient obtenu l'information pour l'administration de deux doses de Gardasil® (avant 2016) ou de Gardasil 9® (depuis 2016) et c'est ce à quoi ils avaient consentis en complétant le formulaire de consentement à la vaccination. Pour cette raison, la vaccination de ce jeune, qui ne peut consentir lui-même, doit être complétée avec une dose de Gardasil 9®. Si un nouveau consentement est obtenu des parents, ce jeune recevra alors une dose de Cervarix®.

**34. Est-ce que le vaccin peut être offert gratuitement aux jeunes qui sont en 4<sup>e</sup> ou en 5<sup>e</sup> secondaire?**

Si la vaccination a été amorcée en 3<sup>e</sup> secondaire, elle peut être complétée gratuitement en 4<sup>e</sup> ou en 5<sup>e</sup> secondaire.

**35. Quel vaccin doit-on administrer lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil 9®?**

Dans le cadre du programme de vaccination contre les VPH, la mise à jour de la vaccination d'un jeune qui a reçu une seule dose de Gardasil 9® doit se faire avec le Cervarix®. S'il y a pénurie de Cervarix® ou si ce vaccin est contre-indiqué selon le *Protocole d'immunisation du Québec*, le Gardasil 9® peut être utilisé.

**36. Peut-on vacciner un jeune qui a une infection par les VPH connue?**

Oui. Ce jeune peut être vacciné selon le même calendrier, car il est peu probable qu'il ait été exposé à tous les types de VPH inclus dans les vaccins.

**37. Si un HARSAH commence sa vaccination à l'âge de 26 ans, peut-il la poursuivre même s'il aura plus de 26 ans au moment de l'administration des doses subséquentes?**

Oui. Un homme qui était admissible à la vaccination au moment de l'administration de la première dose peut poursuivre sa vaccination gratuitement.

**38. Un HARSAH qui demande à se faire vacciner doit-il avoir une preuve qu'il a effectivement des relations sexuelles avec des hommes?**

Non. Aucune preuve n'est exigée. La vaccination doit être offerte à tous les hommes âgés de 26 ans ou moins qui mentionnent avoir ou qui prévoient avoir des relations sexuelles avec des hommes.

**39. Doit-on commencer la vaccination d'un HARSAH âgés de 26 ans ou moins qui ne complétera peut-être pas sa vaccination?**

Oui. Il est cependant essentiel de l'informer que la protection optimale pourrait n'être obtenue que si les deux ou trois doses prévues au calendrier de vaccination selon l'âge sont administrées.

**40. Peut-on vacciner une personne transgenre?**

Oui. Les personnes transgenres âgées de 26 ans ou moins devraient se voir offrir le vaccin gratuitement.

**41. Est-ce qu'un homme admissible peut être vacciné gratuitement lors d'une visite dans un service intégré de dépistage et de prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang (SIDEP-ITSS)?**

Oui. Toutefois, contrairement au dépistage des ITSS, la vaccination ne se fait pas de façon anonyme. Les informations en lien avec l'acte vaccinal doivent être consignées dans un dossier médical et saisies dans le registre provincial de vaccination selon les modalités en vigueur.

**42. Où les garçons et les hommes âgés de 9 à 26 ans qui ont ou qui prévoient avoir des relations sexuelles avec des hommes peuvent-ils se faire vacciner gratuitement?**

Ces garçons et ces hommes peuvent se faire vacciner gratuitement au CLSC, dans les cliniques jeunesse, dans les SIDEP-ITSS et dans certaines cliniques médicales en fonction de l'organisation régionale des services de vaccination. Les garçons et les hommes n'ayant pas été vaccinés en 4<sup>e</sup> année du primaire ou dans les milieux énumérés précédemment peuvent se faire vacciner gratuitement lors de la mise à jour de la vaccination en 3<sup>e</sup> secondaire dans le cadre du programme de vaccination en milieu scolaire.

## RÉFÉRENCES

1. QUÉBEC, INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX, *Comparaison des stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus avec le test de détection des virus du papillome humain (test VPH) ou la cytologie gynécologique (test Pap)*, [s. l.], L'Institut, c2017, 58 p. Également disponible en ligne : [www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS\\_Cancer\\_col\\_uterin.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Cancer_col_uterin.pdf).
2. M. DROLET et autres, "Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis", *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 15, n° 5, mai 2015, p. 565-580. doi : 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
3. K. KAVANAGH et autres, "Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study", *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 17, n° 12, 1<sup>er</sup> décembre 2017, p. 1293-1302. doi : 10.1016/S1473-3099(17)30468-1.
4. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *Prévalence des infections au virus du papillome humain (VPH) : résultats de l'étude PIXEL – Portrait de la santé sexuelle des jeunes adultes au Québec, 2013-2014*, [s. l.], L'Institut, 2015, 71 p. Également disponible en ligne : [www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2084\\_prevalence\\_infection\\_virus\\_papillome\\_humain.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2084_prevalence_infection_virus_papillome_humain.pdf).
5. S. BOLLERUP et autres, "Significant Reduction in the Incidence of Genital Warts in Young Men 5 Years Into the Danish Human Papillomavirus Vaccination Program for Girls and Women", *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 43, n° 4, avril 2016, p. 238-242. doi : 10.1097/OLQ.0000000000000418.
6. M. STEBEN et autres, "The early impact of human papillomavirus vaccination on anogenital warts in Québec, Canada", *Journal of Medical Virology*, vol. 90, n° 3, mars 2018, p. 592-598. doi : 10.1002/jmv.24968.
7. P. CAMPISI, *Impact of vaccination on juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis – Surveillance in Canada*. [Résumé d'une communication présentée au congrès Eurogin 2015, du 4 au 7 février 2015, Séville, Espagne].
8. S. HARIRI et autres, "Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States", *Cancer*, vol. 121, n° 16, 15 août 2015, p. 2775-2781. doi : 10.1002/cncr.29266.
9. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, « Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS, mai 2017 », [En ligne], *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, vol. 92, n° 19, 12 mai 2017, p. 241-268. [www.who.int/wer/2017/wer9219/fr/](http://www.who.int/wer/2017/wer9219/fr/).
10. K. CUSCHIERI, *The massive decline of clinically relevant high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection in Scotland*. [Résumé d'une communication présentée à la Microbiology Society Annual Conference 2017, du 3 au 6 avril 2017, Édimbourg, Écosse].
11. L. E. MARKOWITZ et autres, "Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs", *Vaccine*, vol. 36, n° 32, part. A, 6 août 2018, p. 4806-4815. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.01.057.

12. E. HERWEIJER et autres, "Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study", *International Journal of Cancer*, vol. 138, n° 12, 15 juin 2016, p. 2867-2874. doi : 10.1002/ijc.30035.
13. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, « Réunion du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 7-8 juin 2017 », [En ligne], *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, vol. 92, n° 28, 14 juillet 2017, p. 393-402. [[www.who.int/wer/2017/wer9228/fr/](http://www.who.int/wer/2017/wer9228/fr/)].
14. S. K. KJAER et autres, "A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries", *Clinical Infectious Diseases*, vol. 66, n° 3, 1<sup>er</sup> février 2018, p. 339-345. doi : 10.1093/cid/cix797.
15. A. MILTZ et autres, "Systematic Review and Meta-Analysis of L1-VLP-Based Human Papillomavirus Vaccine Efficacy against Anogenital Pre-Cancer in Women with Evidence of Prior HPV Exposure", *PLOS ONE*, 3 mars 2014. doi : 10.1371/journal.pone.0090348.
16. J. M. L. BROTHERTON et P. N. BLOEM, "Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage", *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 47, février 2018, p. 42-58. doi : 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.010.
17. M. LEHTINEN et autres, "Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials", *British Medical Journal*, vol. 7, n° 8, 18 août 2017, p. e015867. doi : 10.1136/bmjopen-2017-015867.
18. M. LEHTINEN et K. SOLDAN, *Impact of national HPV vaccine programs, a decade on*. [Communication présentée au congrès Eurogin 2017, du 8 au 11 octobre 2017, Amsterdam, Pays-Bas].
19. R. SANKARANARAYANAN et autres, "Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study", *The Lancet Oncology*, vol. 17, n° 1, janvier 2016, p. 67-77. doi :10.1016/S1470-2045(15)00414-3.
20. A. R. KREIMER et autres, "Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials", *The Lancet Oncology*, vol. 16, n° 7, juillet 2015, p. 775-786. doi :10.1016/S1470-2045(15)00047-9.
21. A. R. KREIMER et autres, "Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 103, n° 19, 5 octobre 2011, p. 1444-1451. doi :10.1093/jnci/djr319.
22. H. RICHARDSON et autres, "The Natural History of Type-specific Human Papillomavirus Infections in Female University Students", [En ligne], *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 12, n° 6, juin 2003, p. 485-490. [[cebp.aacrjournals.org/content/12/6/485](http://cebp.aacrjournals.org/content/12/6/485)].
23. INSTITUT DE LA STATISTIQUE DU QUÉBEC, *L'Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire 2010-2011*, [s. l.], L'Institut, 2012, *Tome 1 : le visage des jeunes d'aujourd'hui : leur santé physique et leurs habitudes de vie*, 257 p. Également disponible en ligne : [www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/enfants-ados/alimentation/sante-jeunes-secondaire1.pdf](http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/enfants-ados/alimentation/sante-jeunes-secondaire1.pdf).

24. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *Avis sur la vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH)*, [En ligne], [s. l.], L'Institut, 2015, 41 p. [[www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2009\\_vaccination\\_papillome\\_humain\\_hommes.pdf](http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2009_vaccination_papillome_humain_hommes.pdf)].
25. A. GIULIANO et M. STEBEN, *Males and HPV: Burden of Disease and Prevention through Immunization*. [Webinaire organisé par l'International Centre for Infectious Diseases, 6 mai 2015, de 12 h à 13 h, heure avancée de l'Est].
26. A. R. GIULIANO et autres, "The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 17, n° 8, août 2008, p. 2036-2043. doi : 10.1158/1055-9965.EPI-08-0151.
27. J. J. KIM, "Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis", *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, n° 12, décembre 2010, p. 845-852. doi : 10.1016/S1473-3099(10)70219-X.
28. INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, *Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH)*, [En ligne], [s. l.], L'Institut, c2018, 20 p. [[www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2368\\_calendrier\\_vaccination\\_virus\\_papillome\\_humain.pdf](http://www.inspq.gc.ca/sites/default/files/publications/2368_calendrier_vaccination_virus_papillome_humain.pdf)].
29. AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT, "Cervarix - human papillomavirus vaccine [types 16, 18] (recombinant, adjuvanted, adsorbed)", sommaire du Rapport d'évaluation publique européen (EPAR) pour Cervarix. [En ligne], [<https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/cervarix>]. (Consulté le 31 octobre 2018).
30. AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT, "Cervarix - human papillomavirus vaccine [types 16, 18] (recombinant, adjuvanted, adsorbed)", sommaire du Rapport d'évaluation publique européen (EPAR) pour Cervarix à l'intention du public. [En ligne], [[https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cervarix-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cervarix-epar-summary-public_en.pdf)]. (Consulté le 31 octobre 2018).
31. T. PETÄJÄ et autres, "Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) - 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years", *The Journal of Adolescent Health*, vol. 44, n° 1, janvier 2009, p. 33-40. doi : 10.1016/j.jadohealth.2008.10.002.
32. H. FAUST et autres, "Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines", *Vaccine*, vol. 34, n° 13, mars 2016, p. 1559-1565. doi : 10.1016/j.vaccine.2016.02.019.
33. V. GILCA et autres, "Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial", *Vaccine*, vol. 36, n° 46, novembre 2018, p. 7017-7024. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.09.057.
34. R. DE VINCENZO et autres, "Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination", *International Journal of Women's Health*, vol. 6, 2014, p. 999-1010. doi : 10.2147/IJWH.S50365.
35. M. VICHNIN et autres, "An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015", *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 34, n° 9, septembre 2015, p. 983-991. doi : 10.1097/INF.0000000000000793.

36. E. D. MOREIRA et autres, "Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials", *Pediatrics*, vol. 138, n° 2, août 2016, p. e20154387. doi : 10.1542/peds.2015-4387.
37. N. M. SCHELLER et autres, "Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes", *New England Journal of Medicine*, vol. 376, n° 13, 30 mars 2017, p. 1223-1233. doi : 10.1056/NEJMoa1612296.
38. K. A. McINERNEY et autres, "The Effect of Vaccination Against Human Papillomavirus on Fecundability", *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, vol. 31, n° 6, novembre 2017, p. 531-536. doi : 10.1111/ppe.12408.
39. N. M. SCHELLER et autres, "Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System", *Journal of the American Medical Association*, vol. 313, n° 1, 6 janvier 2015, p. 54-61. doi : 10.1001/jama.2014.16946.
40. W. K. YIH et autres, "Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females", *Vaccine*, vol. 34, n° 1, 2 janvier 2016, p. 172-178. doi : 10.1016/j.vaccine.2015.09.087.
41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines*, [En ligne], 2015. [\[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1\]](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002365.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (Consulté le 13 août 2018).
42. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS*, [En ligne], 2015. [\[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002429.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1\]](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002429.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (Consulté le 13 août 2018).
43. B. A. SLADE et autres, "Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine", *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, n° 7, 19 août 2009, p. 750-757. doi : 10.1001/jama.2009.1201.
44. R. P. OJHA et autres, "Guillain-Barre syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccination among vaccine-eligible individuals in the United States", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 10, n° 1, 2014, p. 232-237. doi : 10.4161/hv.26292.
45. N. ANDREWS, J. STOWE et E. MILLER, "No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England", *Vaccine*, vol. 35, n° 13, 23 mars 2017, p. 1729-1732. doi : 10.1016/j.vaccine.2017.01.076.
46. L. GRIMALDI-BENSOUDA et autres, "Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance", *Journal of Autoimmunity*, vol. 79, mai 2017, p. 84-90. doi : 10.1016/j.jaut.2017.01.005.
47. J. GEE et autres, "Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink", *Vaccine*, vol. 29, n° 46, 26 octobre 2011, p. 8279-8284. doi : 10.1016/j.vaccine.2011.08.106.
48. C. CHAO et autres, "Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine", *Journal of Internal Medicine*, vol. 271, n° 2, février 2012, p. 193-203. doi : 10.1111/j.1365-2796.2011.02467.x.
49. L. ARNHEIM-DAHLSTRÖM et autres, "Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study", *British Medical Journal*, vol. 347, 9 octobre 2013, p. f5906. doi : 10.1136/bmj.f5906.

50. M. G. ANGELO et autres, "Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience", *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, vol. 23, n° 5, mai 2014; p. 456-465. doi : 10.1002/pds.3593.
51. G. DECEUNINCK et autres, "Absence of association between Guillain-Barré syndrome hospitalizations and HPV-vaccine", *Expert Review of Vaccines*, vol. 17, n° 1, janvier 2018, p. 99-102. doi : 10.1080/14760584.2018.1388168.
52. Y. L. ERIN et autres, "Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study", *Canadian Medical Association Journal*, vol. 190, n° 21, 28 mai 2018, p. E648-E655. doi : 10.1503/cmaj.170871.