



Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec

DEVIS D'ÉVALUATION

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec

DEVIS D'ÉVALUATION

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Juin 2010

AUTEUR

Comité scientifique ad hoc pour la production de l'avis, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

RÉDACTEURS

Ève Dubé, Direction des risques biologiques et de la santé au travail (DRBST), INSPQ
Bernard Duval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ
Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ
Patricia Goggin, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ
Marie-Hélène Mayrand, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ et Hôpital Saint-Luc, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

COMITÉ SCIENTIFIQUE AD HOC POUR LA PRODUCTION DE L'AVIS

CO-PRÉSIDENTS

Marc Dionne, DRBST, INSPQ

Michel Roy, Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ

MEMBRES

Manon Auger, Département de pathologie, Université McGill
Céline Bouchard, Centre médical Santé Femme
Nicole Boulianne, DRBST, INSPQ
Paul Brassard, Hôpital Royal Victoria
Marc Brisson, Unité de recherche en santé publique, CHUQ-CHUL
Michel Couillard, Laboratoire de santé publique du Québec, INSPQ
François Coutlée, Hôpital Notre-Dame, CHUM
Gaston De Serres, DRBST, INSPQ
Philippe De Wals, DRBST, INSPQ
Anne Dionne, Centre de santé et de services sociaux Champlain
Ève Dubé, DRBST, INSPQ
Bernard Duval, DRBST, INSPQ
Vladimir Gilca, DRBST, INSPQ
Patricia Goggin, DRBST, INSPQ
Maryse Guay, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie/Direction de santé publique
Mélanie Kavanagh, ministère de la Santé et des Services sociaux

Monique Landry, ministère de la Santé et des Services sociaux
Susie Lau, Hôpital général Juif
Renée Maranda-Aubut, Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale/Direction régionale de santé publique
Marie-Hélène Mayrand, DRBST, INSPQ et Hôpital Saint-Luc, CHUM
Carol Morin, Hôpital Saint-Sacrement
Lina Noël, DRBST, INSPQ
Marie Plante, Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ
Isabel Rodrigues, Centre de santé et de services sociaux de Laval, Centre local de service communautaire (CLSC) du Marigot
Zeev Rosberger, Institut de psychiatrie communautaire et familiale
Guy Roy, ministère de la Santé et des Services sociaux
Philippe Sauthier, Hôpital Notre-Dame, CHUM
Chantal Sauvageau, DRBST, INSPQ
Marc Steben, DRBST, INSPQ
Denise Vanasse, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-59418-5 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-59419-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

COLLABORATEURS

AUTRES MEMBRES DU COMITÉ D'IMMUNISATION DU QUÉBEC (CIQ)

Membres actifs

François Boucher, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

Charles Frenette, Hôpital Charles Lemoyne

Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants

Louis Valiquette, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

Membres de liaison

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

Carl Cummings, Association des pédiatres du Québec

Fernand Guillemette, Agence de la santé et des services sociaux de la Mauricie et Centre-du-Québec/Direction de santé publique

Pierre Harvey, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

Membres ex-officio

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, INSPQ

Bruno Turmel, ministère de la Santé et des Services sociaux

AUTRES MEMBRES DU GROUPE VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)

Eliane Franco, Université McGill

France Lavoie, Unité de recherche en santé publique, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)-CHUL

Evelyn Fleury, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

SECRÉTARIAT

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, INSPQ

REMERCIEMENTS

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) tient à remercier tous ceux qui ont contribué à la préparation de ce devis d'évaluation. Il reste disponible pour appuyer les responsables du programme québécois d'immunisation dans la mise en place et l'évaluation de celui-ci.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
1 INTERVENTION (VACCINATION : IMMUNOGÉNÉICITÉ, EFFICACITÉ, SÉCURITÉ).....	3
1.1 Évaluation de l'immunogénicité à court et long terme du vaccin Gardasil co-administré avec le vaccin Twinrix (hépatite A et B).....	3
1.2 Évaluation de l'efficacité des vaccins VPH	5
1.3 Évaluation de l'innocuité des vaccins VPH	6
1.4 Interchangeabilité des vaccins Gardasil et Cervarix	6
2 ÉVALUATION DE L'IMPLANTATION DU PROGRAMME DE VACCINATION VPH (FAISABILITÉ, ACCEPTABILITÉ, COÛT-EFFICACITÉ)	7
2.1 Évaluation des impacts épidémiologiques et économiques du programme de vaccination contre les VPH et des stratégies alternatives de dépistage du cancer du col de l'utérus au Québec	7
2.2 Évaluation des connaissances, des attitudes et des pratiques des professionnels de la santé à l'égard du programme de vaccination contre les VPH (acceptabilité)	8
2.3 Évaluation des connaissances, des attitudes et des comportements de la population à l'égard du programme de vaccination contre les VPH (acceptabilité et couverture vaccinale)	9
2.4 Évaluation de l'implantation du programme de vaccination contre les VPH et des différentes modalités d'organisation du rattrapage	12
3 IMPACTS SUR LE FARDEAU DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH.....	15
3.1 Incidence des précurseurs du cancer du col utérin.....	15
3.2 Fardeau clinique et économique associé au dépistage du cancer du col utérin.....	16
3.3 Prévalence et répartition des VPH dans les cancers du col utérin et précurseurs de ces cancers	17
3.4 Infections génitales par le VPH dans la population féminine générale.....	18
3.5 Fardeau clinique et économique associé au traitement des condylomes anogénitaux	19
3.6 Fardeau clinique et économique associé à la papillomatose respiratoire récidivante (PRR).....	20
BIBLIOGRAPHIE.....	21

INTRODUCTION

Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a formulé en octobre 2007 des recommandations pour l'implantation d'un programme de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec. Le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a annoncé, le 11 avril 2008, qu'un programme de vaccination contre les VPH débiterait dès septembre 2008. Le programme vise les filles de 4^e année du primaire, un rattrapage en 3^e secondaire pour les cinq premières années ainsi qu'une offre de services pour les filles de 4^e et 5^e secondaire, fréquentant l'école ou non, au cours de la première année. Un tel programme a le réel potentiel de réduire l'incidence du cancer du col utérin et celle d'autres maladies attribuables aux VPH. Il s'agit d'un programme complexe qui a des implications financières importantes, des impacts majeurs sur les activités de dépistage du cancer du col utérin et où persistent plusieurs interrogations scientifiques.

Dans ce contexte, l'évaluation du programme de vaccination contre les VPH est à la fois difficile et essentielle. Elle doit se réaliser en collaboration avec de multiples acteurs : des cliniciens, des experts de santé publique et des décideurs, et ce, tant dans les domaines de la vaccination, des infections transmissibles sexuellement que de la cancérologie.

Ce document présente le fruit des travaux du comité scientifique en ce qui a trait à l'élaboration du devis d'évaluation du programme de vaccination contre les VPH.

Une structure à deux niveaux a été mise en place pour élaborer le devis :

Un comité de rédaction composé de six médecins/professionnels de l'INSPQ a rédigé un premier document de travail sous forme de porte-folio de projets à réaliser pour l'évaluation du programme de vaccination.

Un comité scientifique co-présidé par la santé publique (Dr Marc Dionne) et la gynécologie (Dr Michel Roy) a été composé d'une trentaine d'experts impliqués et intéressés par l'évaluation du programme de vaccination contre les VPH, les impacts de la vaccination sur le fardeau des maladies associées aux VPH et les activités de dépistage proprement dites. Ce comité s'est réuni le 31 janvier 2008 pour discuter et bonifier le document de travail élaboré par le comité de rédaction ainsi que pour établir une liste de priorités parmi tous les projets présentés dans le document initial.

Le comité de rédaction, avec l'aide de plusieurs collaborateurs du comité scientifique, a ensuite bonifié le document portant sur le devis d'évaluation durant les mois de février à avril 2008. À la fin du mois d'avril, le devis d'évaluation a fait l'objet d'une consultation élargie auprès des membres du groupe scientifique s'étant réuni le 31 janvier, du Comité d'immunisation du Québec et du Groupe VPH de l'INSPQ. Les commentaires reçus ont été intégrés au document pour constituer la version finale du devis d'évaluation.

Le document initial du devis déposé en avril 2008 était divisé en deux grandes parties, chacune étant structurée en trois sections. La première partie concernait les cibles et projets retenus comme prioritaires et incontournables pour l'évaluation du programme québécois de vaccination contre les VPH avec ses particularités propres. La deuxième partie contenait

tous les autres projets discutés et reconnus comme importants par le comité. Les projets décrits dans ces deux parties sont regroupés en trois sections : 1) Intervention; 2) Implantation et 3) Impacts sur le fardeau des maladies associées aux VPH.

Le document qui suit présente une mise à jour de juin 2010 du devis d'évaluation initialement proposé. Il ne conserve que les projets retenus par le MSSS et en cours de réalisation au Québec. Certains en sont à l'étape de développement du protocole de recherche, d'autres en cours de collecte des données et certains sont complétés.

1 INTERVENTION (VACCINATION : IMMUNOGÉNÉICITÉ, EFFICACITÉ, SÉCURITÉ)

1.1 ÉVALUATION DE L'IMMUNOGÉNÉICITÉ À COURT ET LONG TERME DU VACCIN GARDASIL CO-ADMINISTRÉ AVEC LE VACCIN TWINRIX (HÉPATITE A ET B)

Justification

Les vaccins contenant des PPV L1 se sont avérés immunogènes (capables d'induire une réaction immunitaire) dans différents groupes de population. Lors des études cliniques, les sujets ayant reçu des vaccins VPH ont produit des titres d'anticorps beaucoup plus élevés que les titres observés après les infections naturelles. Cependant, il n'y a pas de standards pour la sérologie VPH⁶ et chacun des deux manufacturiers des vaccins a développé ses propres tests sérologiques. Par conséquent, la comparaison des résultats provenant des études avec différents vaccins n'est pas possible. De plus, la corrélation entre le titre d'anticorps et la protection contre les infections et maladies associées aux VPH demeure non-définie. Les manufacturiers ont défini le seuil de séropositivité pour leurs tests en comparant les titres d'anticorps obtenus après la vaccination à ceux obtenus après une infection naturelle pour le génotype étudié. Les résultats obtenus dans différentes études qui ont utilisé les mêmes tests sont concordants pour le même type de virus, mais ne devraient pas être comparés pour différents types^{7, 8}. Cependant, on peut mesurer et comparer le ratio des titres moyens géométriques (TMG) chez les personnes vaccinées versus les TMG après une infection naturelle. Des données d'immunogénicité sont disponibles pour les femmes de 9-55 ans. Un mois après l'administration de la troisième dose du vaccin, presque toutes les participantes (> 99 %) avaient des anticorps contre les génotypes de VPH contenus dans les vaccins. Les TMG après la vaccination étaient 10 à 1 000 fois plus élevés que les titres observés après une infection naturelle^{9, 10}. Dans les études avec les deux vaccins, les TMG des anti-VPH observés chez les filles de 9-15 ans étaient 2 fois plus élevés que chez les jeunes de 16-26 ans^{11, 12}. Suite à la culmination des titres d'anticorps un mois après la dernière dose, on constate un déclin marqué jusqu'aux mois 18-24, suite à quoi les titres se stabilisent pour une période d'au moins 60-64 mois¹³. En général, le plateau observé cinq ans après la vaccination est plus élevé que les titres observés chez les femmes qui ont fait une infection naturelle, mais des différences importantes ont été observées dans la dynamique des anticorps dirigés contre les différents génotypes de virus inclus dans les vaccins.

Il y a peu de données sur l'immunogénicité après la deuxième dose du vaccin et il n'y a pas de données sur l'interchangeabilité des deux vaccins, sur l'immunogénicité des vaccins VPH administrés simultanément avec le vaccin Twinrix Junior, ou des données d'immunogénicité au-delà de 7 ans. Une étude comparative sur l'immunogénicité des deux vaccins réalisée aux États-Unis montrait des différences dans les réponses immunitaires obtenues après l'administration de deux vaccins approuvés pour l'utilisation clinique au Canada.

Comme la stratégie de vaccination choisie par le Québec s'éloigne de la monographie du produit, il est essentiel d'évaluer l'immunogénicité et la durée de la protection conférées par les vaccins VPH¹⁴. De plus, l'effet de la co-administration du vaccin VPH et Twinrix Junior sur l'immunogénicité des deux vaccins doit être mesuré. La nécessité et l'impact d'une troisième dose du vaccin administrée cinq ans après la première dose doivent également être évalués.

Comme le vaccin Gardasil est retenu pour le programme de vaccination régulier, la durée de la protection contre les types 6 et 11 devrait être évaluée. Cinq ans après la vaccination, environ 10 % de sujets n'avaient pas de titres détectables et entre 14 % et 25 % de sujets séronégatifs n'ont pas répondu à une dose de rappel¹⁵. De plus, une attention spécifique devrait être donnée à la persistance des anticorps contre le génotype 18. Dans la même étude de Olsson *et al.*, 35 % des jeunes femmes n'avaient pas de titres détectables contre le génotype 18 et 3 % des femmes séronégatives n'ont pas répondu à une dose de rappel.

Au moins trois études sur l'immunogénicité de deux doses du vaccin VPH ou Twinrix Junior sont en cours. Cependant, aucune de ces études ne répondra à la question concernant l'immunogénicité des deux vaccins co-administrés au Québec (Gardasil et Twinrix Junior). En général, on ne s'attend pas à une interaction importante entre les deux vaccins, mais des données plus robustes seront nécessaires avant que les filles vaccinées dans le cadre du programme régulier arriveront à la période à risque élevée pour les infections aux VPH et aux hépatites A et B.

Objectif

Comparer l'immunogénicité et l'innocuité des deux doses du vaccin Gardasil et Twinrix Junior co-administrés ou administrés à un mois d'intervalle aux filles de 9-10 ans et l'effet d'une dose du vaccin VPH administré 5, 10 ou 15 ans plus tard.

Projets

Évaluation du programme de vaccination recommandé pour les filles du 4^e primaire

1.1.1 Évaluation de l'immunogénicité et de l'innocuité des vaccins Gardasil et Twinrix Junior co-administrés ou administrés un mois à part conformément au calendrier 0, 6 et 60 mois

Responsable : Vladimir Gilca

1.1.2 Évaluation de l'immunogénicité à long terme des vaccins Gardasil et Twinrix Junior administrés conformément aux calendriers : 0, 6 mois et l'effet d'une dose de rappel donnée 10 ou 15 ans plus tard

Questions à l'étude :

- Est-ce que l'immunogénicité (GMT et la proportion des sujets qui ont séroconverti) après la co-administration du vaccin Gardasil et Twinrix-Junior est équivalente à l'administration séparée de Gardasil et Twinrix Junior?
- Est-ce que l'innocuité (réactions locales et systémiques) après la co-administration du vaccin Gardasil et Twinrix-Junior est équivalente à l'administration séparée de Gardasil et Twinrix Junior?

- Est-ce que l'immunogénicité de deux doses du vaccin Gardasil co-administré avec le vaccin Twinrix-Junior est la même?
- Est-ce que l'immunogénicité de deux doses du vaccin Gardasil co-administré avec le vaccin DCaT et administré un mois à part est la même?

À long terme, les résultats obtenus permettront de tirer des conclusions sur :

- l'effet d'une troisième dose du vaccin VPH donnée à l'âge de 15, 20 ou 25 ans.

Durant cette période de 15 ans, un suivi des manifestations cliniques sera effectué annuellement (de façon similaire à l'étude Hépatite B (HB) long terme; 2008 est l'an 12 de cette étude). Le suivi clinique et de laboratoire pourrait être continué après l'an 15 si nécessaire.

Responsable : Vladimir Gilca

1.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES VACCINS VPH

Justification

L'utilisation du cancer du col utérin comme critère primaire pour mesurer l'efficacité des vaccins anti-VPH dans les études cliniques serait non-éthique et non-faisable parce que le dépistage peut prévenir une proportion importante des cas de cancer par l'identification et le traitement des lésions précancéreuses. De plus, l'intervalle habituel entre l'infection et le cancer est de 10-20 ans¹⁶⁻¹⁸.

Des études populationnelles (post-marketing) ont été initiées dans les pays scandinaves. Ces études à long terme répondront à plusieurs questions sur l'efficacité des vaccins contre le VPH. Cependant, étant donnée les particularités du programme d'immunisation au Québec, il est souhaitable d'initier des études d'efficacité des vaccins VPH.

Un seul projet est présenté qui se veut un complément à l'étude sur l'immunogénicité présentée à la cible 1.1.

Projet

1.2.1 Évaluation de l'efficacité à long terme des vaccins VPH administrés chez les filles de 9-10 ans conformément au calendrier 0, 6, 60 mois et 0, 6 mois¹

Étude de suivi des adolescents et jeunes femmes participantes dans les deux essais cliniques avec deux doses du vaccin Gardasil ou Cervarix (200 sujets) et 400 sujets de l'étude 1.1.1.

Responsables : Vladimir Gilca et Chantal Sauvageau

¹ L'étude de l'immunogénicité à long terme (cible 1.1) pourra compléter ce volet à l'an 10 et 15 de l'étude.

1.3 ÉVALUATION DE L'INNOCUITÉ DES VACCINS VPH

Objectif

Évaluer l'innocuité des vaccins VPH et Twinrix Junior chez les filles de 9-10 ans vaccinées conformément au calendrier à 0, 6 et 60 mois.

Projet

1.3.1 L'innocuité de la co-administration et de l'administration séparée des vaccins VPH et Twinrix

Une cohorte de 400 filles vaccinées avec le vaccin VPH et Twinrix en co-administration ou administrés à un mois d'intervalle recevront des fiches modifiées de déclaration des effets secondaires. Les effets secondaires systémiques et locaux observés dans les deux groupes seront comparés.

Responsables : Vladimir Gilca et Gaston De Serres

1.4 INTERCHANGEABILITÉ DES VACCINS GARDASIL ET CERVARIX

Objectif

Évaluer l'interchangeabilité des vaccins Gardasil (2 doses) - Cervarix (1 dose) chez les filles de 9-10 ans.

Projet

1.4.1 Environ 400 filles vaccinées à l'âge de 9-10 ans avec deux doses de Gardasil seront randomisées 1:1 pour recevoir 4 ans plus tard soit une dose de Gardasil ou Cervarix. L'innocuité et l'immunogénicité du Gardasil et Cervarix seront comparées.

2 ÉVALUATION DE L'IMPLANTATION DU PROGRAMME DE VACCINATION VPH (FAISABILITÉ, ACCEPTABILITÉ, COÛT-EFFICACITÉ)

2.1 ÉVALUATION DES IMPACTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET ÉCONOMIQUES DU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH ET DES STRATÉGIES ALTERNATIVES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS AU QUÉBEC

Justifications

Bien que les études cliniques soient suffisantes pour l'homologation des vaccins, ces études ne peuvent fournir de l'information sur les conséquences épidémiologiques et économiques à moyen et à long terme de l'implantation d'un programme de vaccination. De plus, les études cliniques ne fournissent de l'information que sur la protection individuelle et ne tiennent pas compte des bénéfices supplémentaires dus à l'immunité de groupe.

L'estimé de l'impact sur la maladie d'un éventuel programme de vaccination contre les VPH est considérablement plus complexe que pour la vaccination contre les maladies de l'enfance. Plusieurs facteurs doivent être pris en considération : la multiplicité des manifestations morbides (un des facteurs de complexité majeur), la longue période de latence entre l'infection et le cancer, les inconnues sur l'histoire naturelle de la maladie et sur le remplacement éventuel des VPH suite à la vaccination, les inconnues sur le vaccin lui-même, notamment la durée de la protection conférée par celui-ci ainsi que l'existence des activités de dépistage du cancer du col et leur évolution future.

La modélisation mathématique constitue actuellement la seule façon de prédire les impacts d'un programme de vaccination en fonction des différentes stratégies d'implantation et des différentes valeurs que pourraient prendre les inconnues sur l'histoire naturelle, l'efficacité des vaccins, les couvertures vaccinales atteintes et les coûts de la vaccination. On peut modéliser en fonction des infections persistantes (prévalence), des lésions de bas et haut grade (CIN1, CIN2-3) et des cancers du col utérin. On peut le faire aussi pour les condylomes et les autres cancers associés aux VPH. Des modèles ont été développés au Canada et au Québec^{19, 20}. L'évaluation des impacts épidémiologiques et économiques à court et à long terme du programme québécois de vaccination contre les VPH est primordiale étant donné les particularités du programme de routine en 4^e année (calendrier allongé 0, 6, 60 mois).

Objectifs

Objectifs à court terme :

- Fournir des prédictions sur l'efficacité populationnelle et le rapport coût-efficacité du programme québécois de vaccination contre les VPH (calendrier allongé 0, 6, 60 mois en 4^e année et calendrier 0, 2, 6 mois en 3^e secondaire). Ceci aiderait à établir des cibles d'efficacité à court et long terme pour le programme de vaccination du Québec.
- Évaluer l'efficacité et le ratio coût-efficacité de stratégies alternatives de dépistage contre le cancer du col de l'utérus au Québec en tenant compte des changements épidémiologiques provoqués par la vaccination contre le VPH.

Objectifs à moyen et long terme :

- Avec les données de surveillance, identifier s'il est nécessaire d'ajuster et d'optimiser les stratégies de vaccination et de dépistage (modifier le nombre de doses, changer les algorithmes de dépistage, etc.).

Responsable : Marc Brisson

2.2 ÉVALUATION DES CONNAISSANCES, DES ATTITUDES ET DES PRATIQUES DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ À L'ÉGARD DU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH (ACCEPTABILITÉ)

Justifications

Les professionnels de la santé ont un rôle fondamental à jouer pour assurer le succès continu des programmes de vaccination : leurs recommandations sont l'un des déterminants majeurs des décisions des patients quant à la vaccination²¹. L'efficacité de l'immunisation fait consensus au sein de la communauté scientifique et cette mesure de santé publique est généralement perçue positivement par les professionnels de la santé. Par exemple, plus de 80 % des 762 cliniciens québécois (264 obstétriciens-gynécologues, 338 pédiatres et 160 omnipraticiens) ayant participé au printemps 2006 à une vaste étude portant sur les connaissances, les attitudes et les pratiques à l'égard de la vaccination contre les VPH avaient l'intention de recommander le vaccin VPH à leurs patients²². Toutefois, un certain manque de conviction par rapport à l'immunisation a été observé chez les infirmières vaccinatrices québécoises^{23, 24}. Cette situation a également été documentée pour la vaccination VPH (« Will Canadian nurses support HPV vaccination », soumis pour publication). D'autres professionnels de la santé, du courant des médecines alternatives, ont également été associés à une attitude anti-vaccinaliste, notamment les sages-femmes²⁵ et les chiropraticiens²⁶⁻²⁸. Il est important de mesurer l'impact de l'implantation du programme de vaccination et de ses modalités particulières au Québec (calendrier allongé), sur les connaissances et les attitudes des professionnels de la santé. Il faudra également documenter l'impact des formations offertes aux professionnels sur leurs connaissances et leurs attitudes envers la vaccination contre les VPH. L'on pourra mesurer leur niveau de compréhension des justifications de la stratégie de vaccination choisie (calendrier allongé).

En raison des controverses entourant l'implantation d'un programme de vaccination contre les VPH qu'ont soulevé certains scientifiques, médecins et infirmières²⁹⁻³¹, il est essentiel de comprendre les barrières psychosociales aux pratiques vaccinales, afin de soutenir les professionnels de la santé dans leur rôle de promotion de la vaccination contre les VPH auprès de la clientèle. Il faudra également s'assurer que les vacinateurs et vaccinatrices soient en mesure de répondre aux interrogations et inquiétudes des filles et des adolescentes qui recevront le vaccin et leurs parents.

Objectif

- Évaluer et suivre l'évolution des connaissances et les attitudes des professionnels de la santé envers le programme de vaccination contre les VPH.

Projets

- 2.2.1 Des études psychosociales périodiques seront réalisées auprès des professionnels de la santé pour mesurer l'évolution des connaissances et des attitudes face au programme de vaccination contre les VPH. Les méthodologies développées lors de l'étude réalisée au printemps 2006 auprès de professionnels de la santé de quatre provinces canadiennes²² seront adaptées et réutilisées.**

Responsables et collaborateurs : Ève Dubé, Vladimir Gilca et Chantal Sauvageau

- 2.2.2 L'impact de la formation offerte dans le cadre de l'implantation du programme de vaccination contre les VPH sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des vaccinateurs et vaccinatrices a été évalué. Ce type d'enquête a également permis de documenter les connaissances et les attitudes des répondants par rapport au calendrier allongé. Un court questionnaire a été envoyé aux vaccinateurs et vaccinatrices de quelques régions du Québec, préalablement à la formation et le même questionnaire a été complété dans les deux à trois mois suivant la formation.**

Responsable : Chantal Sauvageau

- 2.3 ÉVALUATION DES CONNAISSANCES, DES ATTITUDES ET DES COMPORTEMENTS DE LA POPULATION À L'ÉGARD DU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH (ACCEPTABILITÉ ET COUVERTURE VACCINALE)**

Justifications

La couverture vaccinale, ou la proportion de la population visée ayant reçu les doses requises d'un vaccin, est le principal indicateur pour évaluer la capacité des programmes de vaccination à atteindre leurs objectifs. Le suivi des couvertures vaccinales permettra également de s'assurer que les interventions reliées à la vaccination sont accessibles à toutes les femmes pour qui le vaccin est recommandé.

De plus, le succès du programme québécois de vaccination contre les VPH, qui cible principalement les préadolescentes, dépend largement de l'intention des parents d'accepter que leurs filles soient vaccinées. De nombreuses études ont illustré que les connaissances des parents sur le VPH étaient insuffisantes ou que ces derniers entretenaient des craintes quant aux conséquences possibles de la vaccination (par exemple, d'encourager la promiscuité sexuelle). Bien que des études aient exploré les attitudes parentales à l'égard de la vaccination contre les VPH, peu l'ont fait dans le contexte québécois.

Objectifs

Déterminer et suivre les couvertures vaccinales contre les VPH, évaluer les variations interrégionales et examiner l'impact de certains facteurs sociodémographiques sur les couvertures vaccinales. Les informations sur les couvertures vaccinales contre les VPH doivent être recueillies pour les individus vaccinés lors :

- Du programme scolaire en 4^e année du primaire;
- De la vaccination de rattrapage ciblée en 3^e année du secondaire.

Projets

2.3.1 Connaissance de la couverture vaccinale dans les groupes ciblés

Ces couvertures vaccinales sont obtenues par la collecte de données agrégées fournies par les directions de santé publique (DSP) à la fin de chaque année scolaire, généralement en juin. Ce système d'évaluation de la couverture vaccinale a fait ses preuves depuis plusieurs années pour les programmes de vaccination scolaire comme celui de l'hépatite B en place depuis 1994. Les données du numérateur sont obtenues à la fin de chaque clinique de vaccination et le dénominateur correspond au nombre d'enfants inscrits dans le niveau scolaire. C'est cette même méthode qui assurera un suivi des couvertures vaccinales pour le VPH. Les données de couverture vaccinale ainsi obtenues peuvent être comparées d'une région à l'autre et d'une année à l'autre, mais ne permettent pas d'analyser les facteurs sociodémographiques en lien avec la couverture vaccinale.

Responsables : MSSS, DSP et centres de santé et de services sociaux (CSSS)

2.3.2 Connaissances, attitudes des parents des filles de 4^e année et facteurs influençant la décision de faire vacciner

Objectifs

- Mesurer les connaissances, les attitudes et les perceptions des parents québécois par rapport aux VPH, au cancer du col utérin et à la vaccination contre les VPH;
- Identifier les facteurs qui influencent la décision des parents québécois d'accepter ou de refuser la vaccination contre les VPH pour leur fille.

Cette étude a comme fondement théorique le modèle des croyances relatives à la santé (*Health Belief Model – HBM*), un modèle qui vise à expliquer les comportements liés à la santé. Ce modèle permettra d'évaluer les multiples facteurs qui peuvent influencer l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les parents (par exemple, la perception des menaces engendrées par les VPH ou la perception des avantages et désavantages de la vaccination).

L'hypothèse est que l'acceptabilité parentale de la vaccination contre les VPH sera associée : (1) aux perceptions de la vulnérabilité de l'enfant aux infections à VPH et de la sévérité des conséquences des infections à VPH; (2) aux bénéfices et barrières perçus à la vaccination contre les VPH (par exemple, la peur des effets secondaires); (3) aux incitations à l'action (le fait, par exemple, de recevoir une recommandation d'un professionnel de la santé) ainsi que (4) aux connaissances sur les VPH, le cancer du col utérin et les infections transmissibles sexuellement (ITS).

Cette étude mesurera donc les variables suivantes : (1) les variables démographiques et socioculturelles; (2) les connaissances sur les VPH et le cancer du col utérin; (3) les connaissances sur la vaccination contre les VPH; (4) les

avantages et désavantages perçus de la vaccination contre les VPH; (5) les perceptions de la vulnérabilité de l'enfant et de la sévérité des conséquences d'une infection à VPH; (6) les expériences d'ITS et de cancer du col utérin antérieures et (7) la perception du stigma associé aux ITS et à la vaccination contre les VPH.

Cette étude nous permettra d'avoir une meilleure compréhension des facteurs qui influencent l'acceptabilité de la vaccination contre les VPH chez les parents québécois. Ces connaissances sont essentielles au développement de stratégies de promotion de la vaccination efficaces et contribueront à faciliter l'implantation de futurs programmes de vaccination.

Responsable : Zeev Rosberger

2.3.3 Cible : Les filles de moins de 18 ans scolaire et hors programme scolaire (secondaire)

Objectifs

- Connaître les facteurs facilitants et les difficultés rencontrées dans l'implantation de la vaccination contre les VPH chez les adolescentes québécoises;
- Évaluer les déterminants de la vaccination VPH chez les adolescentes québécoises :
 - Connaissances, attitudes et comportements par rapport aux VPH, au cancer du col utérin et à la vaccination contre les VPH (ado et leurs parents);
 - Facteurs sociodémographiques.
- Estimer la couverture vaccinale (CV) des adolescentes en milieu hors-scolaire.

Responsable : Maryse Guay

2.3.4 Évaluation de l'impact de la vaccination sur les comportements sexuels et le dépistage

Objectif général

- Décrire les connaissances et les croyances des femmes de 24 ans du Québec concernant les infections par le VPH et leur prévention, ainsi que leur statut vaccinal contre le VPH, leur pratique de dépistage du cancer du col et leurs comportements sexuels.

Objectifs spécifiques

- Évaluer les connaissances des femmes concernant le VPH, notamment son rôle dans la genèse du cancer du col et des condylomes;
- Évaluer leur perception de leur vulnérabilité face à l'infection par le VPH et la survenue d'un cancer du col, ainsi que de leur perception de la gravité de ces infections et de ce cancer;

- Évaluer les connaissances des femmes concernant la vaccination contre le VPH et le dépistage du cancer du col ainsi que leur perception de l'efficacité de ces deux mesures préventives;
- Identifier les principales sources d'information des femmes concernant le VPH, la vaccination et le dépistage du cancer du col, ainsi que leur degré de satisfaction par rapport aux informations qu'elles ont reçues;
- Déterminer le statut vaccinal des femmes contre le VPH, incluant l'âge à la vaccination et le nombre de doses reçues, ainsi que le lieu de vaccination, sachant que cette première cohorte peut avoir accès au vaccin moyennant paiement;
- Décrire les pratiques sexuelles des femmes, incluant l'âge du début des relations sexuelles, le nombre de partenaires sexuels à vie, l'utilisation du condom lors de la dernière relation sexuelle et l'utilisation d'autres méthodes contraceptives;
- Décrire le comportement des femmes concernant le dépistage du cancer du col, incluant l'âge au début et la fréquence des examens.

Responsables et collaborateurs : Philippe De Wals, Marilou Kiely, Chantal Sauvageau et Ève Dubé

2.3.5 Influence de la vaccination sur les comportements sexuels et le dépistage

Objectifs

- Déterminer les protocoles optimaux de vaccination dans différents contextes socioéconomiques et sociosexuels, afin d'assurer l'immunité populationnelle contre les VPH, documenter les déterminants de l'acceptation et du refus de la vaccination des adolescentes et de leurs parents et évaluer les impacts potentiels du vaccin contre les VPH sur la sexualité des adolescentes (notamment transition vers une sexualité active, nombre de partenaires et usage de méthodes préventives).

Responsables : Johanne Otis et Marc Steben

2.4 ÉVALUATION DE L'IMPLANTATION DU PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LES VPH ET DES DIFFÉRENTES MODALITÉS D'ORGANISATION DU RATTRAPAGE

Justification

En septembre 2008, le ministère de la Santé et des Services sociaux a commencé à offrir gratuitement le vaccin contre les VPH aux jeunes filles de la 4^e année du primaire et de la 3^e année du secondaire, s'inscrivant ainsi dans le calendrier de vaccination existant en milieu scolaire. Les filles âgées de moins de 18 ans qui ne peuvent être vaccinées en troisième année du secondaire parce qu'elles ne fréquentent pas l'école peuvent avoir accès gratuitement au vaccin. De plus, les filles qui ont dépassé ce niveau de scolarité mais qui ont

moins de 18 ans peuvent elles aussi, qu'elles fréquentent ou non l'école, bénéficier du vaccin gratuitement selon les modalités déterminées dans chaque région².

La vaccination de rattrapage, qui s'adresse aux adolescents hors du milieu scolaire et aux jeunes adultes, constitue un véritable défi pour l'organisation des services. En effet, les services de vaccination pour les adultes et les adolescents sont presque inexistants en-dehors des programmes exécutés en milieu scolaire (hépatite B et rappel dCaT). Il n'y a donc pas actuellement au Québec de système organisé de vaccination des adolescents et des adultes. Il n'y a pas de modalités d'évaluation de routine possible, à l'exception des enquêtes ponctuelles de couvertures vaccinales.

Objectif

- Évaluer l'implantation du programme de vaccination scolaire et de la vaccination de rattrapage, en déterminer les obstacles et les facteurs facilitant et, s'il y a lieu, identifier des modes novateurs d'organisation des services de vaccination des adolescents et des adultes.

Projets

- 2.4.1 Une enquête auprès d'un échantillon représentatif de l'ensemble des vaccinateurs et vaccinatrices est en cours de réalisation, afin de documenter les aspects organisationnels (barrières et facteurs facilitants) entourant l'implantation du programme scolaire de vaccination contre les VPH. Cette enquête permettra également d'explorer les modes d'organisation de la vaccination de rattrapage à privilégier, leurs obstacles et les facteurs qui les ont facilités. Cette enquête fournira de l'information utile pour améliorer le programme de vaccination contre les VPH au fil du temps et lors de l'implantation de nouveaux programmes.**

Responsable : Maryse Guay

- 2.4.2 Une enquête a été réalisée dans la région de la Capitale-Nationale. Cette enquête documente l'offre de services de vaccination aux adolescents et adultes, les attentes de cette population et des stratégies innovatrices pour augmenter l'accessibilité aux services de vaccination. Cette démarche sera utile aussi pour les autres vaccins de l'adulte, homologués ou sur le point de l'être (zona, rappel coqueluche, hépatite, etc.).**

Responsable : Chantal Sauvageau

- 2.4.3 Une enquête provinciale a également permis de décrire les services de vaccination offerts actuellement en pharmacie et les déterminants de cette offre ainsi qu'à connaître les intentions des pharmaciens quant à l'offre future de services de vaccination dans leur milieu.**

Responsable : Chantal Sauvageau

² Programme de vaccination dès la prochaine rentrée scolaire – Du nouveau pour la prévention de l'infection par le virus du papillome humaine. En ligne : <http://communiqués.gouv.qc.ca/gouvqc/communiqués/GPQF/Avril2008/11/c4740.html>.

3 IMPACTS SUR LE FARDEAU DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH

Cible générale

Évaluation de l'impact de la vaccination contre le VPH sur le fardeau de la maladie et sur le dépistage.

3.1 INCIDENCE DES PRÉCURSEURS DU CANCER DU COL UTÉRIN

Problématique et données disponibles

La vaccination contre le VPH devrait réduire l'incidence des états précurseurs confirmés à la pathologie (CIN2/3). Cette cible est un paramètre plus précoce que l'incidence du cancer pour mesurer l'impact de la vaccination, et en ce sens constitue le paramètre central pour évaluer l'efficacité du programme de vaccination. De plus, ces précurseurs, à eux seuls, constituent une source de morbidité importante en termes de suivi et de traitement. Une diminution de leur incidence pourra donc en elle même être considérée comme une mesure d'efficacité du programme.

Le fait qu'il n'existe pas de système actuellement disponible permettant de réaliser le monitoring de la fréquence des précurseurs confirmés par la pathologie constitue un défi de taille.

Objectif

- Établir un système pour le monitoring de l'incidence des états précurseurs du cancer du col utérin avant le déploiement du programme de vaccination et après, sur une base périodique.

Projets (méthodes ou activités)

3.3.1 L'établissement d'un système de monitoring amène la question de la structuration des activités de dépistage qui simplifierait ce suivi à une activité « de routine » à l'intérieur d'un programme de dépistage. Par ailleurs, la mise en place d'une approche organisée faciliterait l'utilisation rationnelle des nouvelles technologies et l'expérimentation de nouvelles approches de dépistage chez les femmes vaccinées, comme des algorithmes allégés qui sont essentiels au bon rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination VPH.

À défaut d'établir un tel système à l'échelle provinciale avant le déploiement du programme de vaccination, nous proposons le projet suivant :

Établissement d'une zone de démonstration en Estrie. Cette région a été sélectionnée, car un registre de vaccination y est déjà fonctionnel et la presque totalité des femmes de cette région qui auront une biopsie l'auront au CHUS. Les dossiers patients du CHUS étant informatisés, il sera possible (après obtention des approbations éthiques nécessaires) de relier la base de données de vaccination à celle de pathologie, afin d'évaluer au niveau individuel l'impact de la vaccination sur l'incidence des précurseurs du cancer du col utérin.

Nous prévoyons pouvoir développer une deuxième zone de démonstration à court terme dans la région de la Capitale-Nationale (Québec). Un registre de vaccination est également fonctionnel dans cette région. Il y a quelques laboratoires de pathologie desservant la population de cette région, mais une restructuration est en cours et le nombre pourrait être réduit. Il deviendra alors plus simple d'effectuer le même genre d'analyse que celle décrite pour l'Estrie.

Responsables : Marie-Hélène Mayrand et Patricia Goggin

3.2 FARDEAU CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE ASSOCIÉ AU DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

Problématique et données existantes

Depuis l'introduction du test de Pap pour le dépistage des anomalies cytologiques il y a plus d'une trentaine d'années, une réduction importante de l'incidence et de la mortalité due au cancer du col utérin a été observée. Cependant, le dépistage exige des ressources importantes et comporte des inconvénients pour les femmes.

Avec la vaccination contre le VPH, l'incidence des infections causées par les types inclus dans les vaccins devrait diminuer rapidement, ainsi que leurs conséquences à plus ou moins long terme (cytologies anormales, précurseurs du cancer du col utérin et cancers). Le nombre d'interventions diagnostiques (colposcopies) et thérapeutiques devrait aussi diminuer. Des algorithmes simplifiés devront être proposés aux femmes vaccinées et évalués. Il faudra donc constamment réévaluer la situation et ajuster les interventions en conséquence pour garantir la meilleure efficacité sur le plan des services. Cette réévaluation devra tenir compte des innovations technologiques en matière de dépistage.

Actuellement, il n'y a pas de données validées disponibles sur les interventions de dépistage (nombre, interventions subséquentes après un résultat anormal, etc.), car il n'y a pas de système d'information permettant de comptabiliser toutes les opérations de dépistage et de suivi.

Par ailleurs, toute évaluation du fardeau clinique et économique relié au dépistage doit prendre en compte la possibilité de changements prochains au niveau des algorithmes et des tests utilisés. En effet, la proportion de résultats anormaux est affectée par la stratégie de dépistage, notamment l'âge des personnes dépistées, puisque les infections par le VPH et les anomalies cytologiques sont fréquentes chez les jeunes femmes. En deuxième lieu, la cytologie est un test peu reproductible qui pourrait le devenir encore moins après la vaccination. En raison de ces caractéristiques, certains proposent de remplacer le test Pap par le test de VPH en dépistage primaire et d'utiliser la cytologie plutôt comme un outil de tri. Afin que l'évaluation ne soit pas désuète ou décalée par rapport aux pratiques ayant cours, il nous apparaît indispensable d'évaluer le fardeau clinique et économique relié à ces nouvelles technologies.

Objectifs

- Documenter le fardeau clinique associé aux opérations de dépistage et de suivi des cas anormaux avant le déploiement de la vaccination;
- Réévaluer périodiquement ce fardeau (aux 2 à 3 ans initialement);
- Effectuer les analyses économiques pertinentes, en se basant sur l'information recueillie en 1) et 2).

Projets

- 3.2.1 Les deux zones de démonstration décrites à la cible 3.1 seront utilisées. À nouveau, il sera possible (après obtention des approbations éthiques nécessaires) de relier les bases de données de vaccination (Estrie et Québec) à celle de cytologie, afin d'évaluer au niveau individuel l'impact de la vaccination sur l'incidence des tests de dépistage (cytologie) anormaux. En Estrie, il sera possible de comptabiliser le nombre et le type de procédures survenant à la suite d'une cytologie anormale. Après la réorganisation des services de pathologie dans la région de Québec, ce même type d'analyse sera possible. Une analyse du fardeau économique se greffera à l'analyse du fardeau clinique.**

L'utilisation de la cytologie en milieu liquide dans ces 2 zones de démonstration permettrait d'utiliser de manière concomitante le test VPH et ainsi d'évaluer le fardeau clinique et économique associé à ce type de dépistage. Toutefois, cette mesure sera traitée à l'intérieur des travaux visant à optimiser le dépistage du cancer du col utérin.

Responsable : Marie-Hélène Mayrand et Patricia Goggin

3.3 PRÉVALENCE ET RÉPARTITION DES VPH DANS LES CANCERS DU COL UTÉRIN ET PRÉCURSEURS DE CES CANCERS

Justification

Au niveau international, on estime que la presque totalité des états précurseurs et des cancers du col utérin sont causés par des VPH oncogènes. On évalue que 70 % des cancers et 50 % des précurseurs sévères (CIN 2/3) sont associés aux types 16 et 18. Toutefois, ces proportions varient substantiellement d'une région à l'autre. Il n'existe aucune donnée québécoise à ce sujet et la détection du VPH et le génotypage ne font pas partie des outils employés de routine par les cliniciens pour confirmer le diagnostic de ces cancers ou des précurseurs.

Comme les vaccins contre le VPH incluent un nombre limité de génotypes dans leur fabrication, il est essentiel de connaître la prévalence et la répartition des différents génotypes de VPH, afin de mieux estimer l'impact potentiel de la vaccination sur leur incidence. De plus, la répétition de ces analyses sur une base périodique va permettre de vérifier la substitution possible d'un type par l'autre, après la vaccination.

Objectifs

- Documenter la fréquence relative des différents génotypes de VPH dans les cancers du col utérin;
- Documenter la fréquence relative des différents génotypes de VPH dans les précurseurs du cancer du col utérin.

Projets

A long terme, les cancers du col étant traités dans un nombre restreint de centres tertiaires en gynéco-oncologie, il sera possible d'effectuer un recrutement prospectif des patientes avec cette pathologie. Un génotypage sera effectué sur les spécimens histologiques des femmes qui y consentiront. L'information sur la vaccination antérieure sera obtenue par questionnaire et vérifiée dans le dossier médical. À plus court terme, le projet suivant sera réalisé :

3.3.1 Dans les zones de démonstration décrites en 3.1 et 3.2, un génotypage sera effectué sur un échantillon de spécimens histologiques confirmant un état précurseur de cancer et sur tous les cas de cancers pour lesquels un consentement de la patiente sera obtenu, sur une période limitée.

Responsable : Marie-Hélène Mayrand et Patricia Goggin

3.4 INFECTIONS GÉNITALES PAR LE VPH DANS LA POPULATION FÉMININE GÉNÉRALE

Justifications

Les prévisions de l'impact de la vaccination au niveau de la population reposent actuellement sur des hypothèses, comme le risque d'acquérir une infection par le VPH. La prévalence et la répartition des génotypes dans la population sont des données essentielles pour la modélisation. Toutes les données disponibles au Québec sur la prévalence des infections VPH et de la répartition des génotypes proviennent d'échantillons de convenance. Pourtant, des données populationnelles sont essentielles pour comprendre l'épidémiologie de la maladie et le risque de substitution des types après la vaccination. Si la plupart des études de prévalence réalisées au Canada portent sur des femmes qui sont vues dans un contexte de dépistage du cancer du col utérin, on voit émerger à d'autres endroits de vraies enquêtes populationnelles réalisées auprès de femmes sélectionnées de façon aléatoire et utilisant des techniques d'auto-prélèvements, afin de minimiser les biais associés à l'utilisation des services. Pour le moment, il n'y a pas de tests suffisamment valides et acceptables pour réaliser de telles enquêtes chez les hommes.

Projet

Le but du projet est de développer et valider une approche pour mesurer, sur une base populationnelle et de façon répétée, la prévalence et la répartition des différents génotypes du VPH, au niveau génital chez les femmes.

Objectifs

- Évaluer la faisabilité de constituer un échantillon le plus aléatoire possible de jeunes femmes dans la communauté avec l'aide d'une firme de sondage;

- Évaluer les connaissances et le comportement des jeunes femmes en rapport avec le VPH et le dépistage du cancer du col utérin par le test Pap, afin de comparer les caractéristiques de cet échantillon par rapport aux données d'enquête sur le dépistage;
- Évaluer la faisabilité d'obtenir des spécimens cervico-vaginaux auto-prélevés pour mesurer la prévalence des infections au VPH chez ces jeunes femmes, ainsi que la qualité des prélèvements obtenus;
- Comparer deux techniques de génotypage sur un nombre restreint de cas (environ 300), soit le test Linear Array (déjà approuvé au Canada) et le test mis au point au Laboratoire national de microbiologie de Winnipeg, pour établir la méthode la plus performante et la plus efficiente, lorsqu'appliquée à un grand nombre de sujets;
- Estimer les facteurs de risque associés avec un test VPH positif;
- Évaluer la faisabilité d'appliquer les méthodes testées pour la surveillance de l'évolution des infections VPH sur une base populationnelle plus large.

Responsable : Patricia Goggin

3.5 FARDEAU CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE ASSOCIÉ AU TRAITEMENT DES CONDYLOMES ANOGÉNITAUX

Le vaccin Gardasil™ assure une protection additionnelle contre les génotypes 6 et 11, en plus des génotypes 16 et 18, couverts également par le vaccin bivalent Cervarix™. Les génotypes 6 et 11 sont responsables de la plupart (> 90 %) des condylomes anogénitaux. Ils peuvent aussi provoquer à l'occasion une affection sévère des voies respiratoires, la papillomatose laryngée récidivante (voir cible 3.10 pour cette maladie).

Contrairement aux cancers anogénitaux, la période d'incubation des condylomes est beaucoup plus courte (de quelques semaines à quelques mois), ce qui en fait l'indicateur de résultat le plus précoce après le déploiement de la vaccination. Dans les essais cliniques portant sur le Gardasil™, environ 1 % des femmes du groupe placebo avaient contracté des condylomes par année³². Selon des études par modélisation, la majorité des économies précoces liées à la vaccination contre le VPH serait attribuable à la prévention des infections causées par les génotypes 6 et 11¹⁹.

Au Québec, les condylomes ne font pas partie des MADO et il n'y a pas de code d'actes spécifique pour leur traitement, sauf pour ce qui est des condylomes anaux où un code d'acte spécifique existe. Les complications (hospitalisations, décès) sont inhabituelles. Au Canada, seul le Manitoba dispose de données populationnelles, établies en combinant plusieurs données (actes médicaux, médicaments, etc.). Des données sur le fardeau psychosocial seront recueillies dans le cadre du projet de recherche pancanadien PISCES, auquel des chercheurs et des cliniciens du Québec participent.

Une bonne compréhension du fardeau clinique et économique associés aux condylomes est essentielle pour évaluer l'efficacité du programme de vaccination utilisant le vaccin quadrivalent et pour déterminer le rapport coût-utilité différentiel (en années de vie ajustées pour la qualité ou QALY) du vaccin quadrivalent, par rapport au vaccin bivalent.

L'épidémiologie des infections causées par les types 6 et 11, symptomatiques ou non, comme la prévalence des infections par groupe d'âge, pourra par ailleurs être estimée à partir du projet sur la prévalence des infections dans la population (cible 3.4)

Objectifs

- Estimer l'incidence des cas cliniques dans la population;
- Estimer le fardeau économique correspondant pour la période précédant la vaccination (< 2007) et répéter les mesures de fardeau annuellement.

Responsable : A déterminer

3.6 FARDEAU CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE ASSOCIÉ À LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RÉCIDIVANTE (PRR)

Problématique et données disponibles

La papillomatose respiratoire récidivante comprend une forme adulte, et une forme infantile, transmise lors de l'accouchement quand une femme est porteuse d'une infection génitale par le VPH. Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment associés à cette maladie. Si la maladie n'est pas très fréquente (67 nouveaux cas en 10 ans dans un hôpital universitaire de Toronto), elle peut nécessiter des traitements répétés et entraîner occasionnellement le décès. Le fardeau clinique et économique associé à chaque cas peut donc être très élevé. Il s'agit d'un élément de plus à prendre en considération dans le calcul du rapport coût-utilité différentiel (en années de vie ajustées pour la qualité ou QALY) du vaccin quadrivalent, par rapport au vaccin bivalent.

On ne connaît pas l'incidence ou la prévalence de la maladie au Québec. Pour la forme infantile, un projet pan-canadien est envisagé par des cliniciens pour la mise en commun des données, afin d'établir l'incidence populationnelle et le fardeau clinique associé à cette pathologie (Dr Paolo Campisi, de Toronto, responsable, communication personnelle le 10 janvier 2008). Le vaccin quadrivalent étant retenu pour au moins la première année du programme de vaccination, les délais pour observer un impact sur le fardeau seront affectés par le degré de rattrapage chez les adolescentes plus âgées et pourraient être assez courts (5-10 ans), car selon l'étude faite à Toronto, près des deux tiers des enfants affectés étaient le premier enfant de la famille (donc nés de mères relativement jeunes).

Objectifs

- Évaluer le fardeau clinique et économique de la PRR au Québec en période pré-vaccination et ensuite à chaque 5 ans.

Responsable : ce projet étant possiblement en voie de réalisation par des partenaires extérieurs de l'Unité de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine; des modalités de collaboration demeurent à établir pour ne pas dédoubler les efforts.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Poland, G. A., Jacobson, R. M., Koutsky, L. A., Tamms, G. M., Railkar, R., Smith, J. F., *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(5):601-10.
- 2 Stanley, M. HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(2):279-93.
- 3 Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F. X., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., *et al.* 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;369:2161-70.
- 4 Joura, E. A., Leodolter, S., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., Koutsky, L. A., *et al.* Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369(9574):1693-702.
- 5 Stanley, M. Prophylactic HPV Vaccines. *J Clin Pathol.* 2007;60(9):961-5.
- 6 Pagliusi, S. R., et Teresa Aguado, M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine.* 2004;23(5):569-78.
- 7 Ferguson, M., Heath, A., Johnes, S., Pagliusi, S., et Dillner, J. Results of the first WHO international collaborative study on the standardization of the detection of antibodies to human papillomaviruses. *Int J Cancer.* 2006;118(6):1508-14.
- 8 Bryan, J. HPV Vaccine Facts - Can't See the Forest Through the Trees. *Hum Vaccin.* 2007;3(6):e1-e2.
- 9 Villa, L. L., Ault, K. A., Giuliano, A. R., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., *et al.* Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine.* 2006;24(27-28):5571-83.
- 10 Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C., Ferris, D. G., Jenkins, D., Schuind, A., *et al.* 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;364(9447):1757-65.
- 11 Block, S. L., Nolan, T., Sattler, C., Barr, E., Giacoletti, K. E., Marchant, C. D., *et al.* Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics.* 2006;118(5):2135-45.
- 12 Pedersen, C., Petaja, T., Strauss, G., Rumke, H. C., Poder, A., Richardus, J. H., *et al.* Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007;40(6):564-71.
- 13 Harper, D. M., Franco, E. L., Wheeler, C., Moscicki, A. B., Romanowski, B., Roteli-Martins, C. M., *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.

- 14 Bolduc, D., Boulianne, N., Deceuninck, G., De Wals, P., Douville-Fradet, M., Fortin, E., *et al.* Impact of the Immunization Program with a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the Province of Québec. Canada. Présentation au Comité consultatif national sur l'immunisation, Février 2007.
- 15 Olsson, S. E., Villa, L. L., Costa, R. L., Petta, C. A., Andrade, R. P., Malm, C., *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007;25(26):4931-9.
- 16 Lai, C. H., Huang, H. J., Hsueh, S., Chao, A., Lin, C. T., Huang, S. L., *et al.* Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1999-2006.
- 17 Lehtinen, M., Pawlita, M., Zumbach, K., Lie, K., Hakama, M., Jellum, E., *et al.* Evaluation of antibody response to human papillomavirus early proteins in women in whom cervical cancer developed 1 to 20 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):48-55.
- 18 Moscicki, A. B., Schiffman, M., Kjaer, S., et Villa, L. L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S42-51.
- 19 Brisson, M., Van de Velde, N., De Wals, P., et Boily, M. C. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine*. 2007;25(29):5399-408.
- 20 Marra, F., Gunther, O., Ogilvie, G., Marra, C. A., Pourbohloul, B., Ehlen, T., *et al.* A Dynamic Model Determine Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Boys within Canada [Abs]. *ISSTD*. 2007.
- 21 Lagarde, F. Summary of Public Opinion on Immunization in Canada, Public Health Agency of Canada; 2005, 19 p.
- 22 Duval, B., Gilca, V., McNeil, S., Dobson, S., Money, D., Gemmill, I. M., *et al.* Vaccination against human papillomavirus: A baseline survey of Canadian clinicians' knowledge, attitudes and beliefs. *Vaccine*. 2007;25(45):7841-7.
- 23 Dionne, M., Boulianne, N., Duval, B., Lavoie, F., Laflamme, N., Carsley, J., *et al.* Manque de conviction face à la vaccination chez certains vaccinoteurs québécois. *Rev can santé publique*. 2001;92(2):100-4.
- 24 Comité sur l'immunisation du Québec. L'infirmière et la vaccination : constats et recommandations. Québec, Institut national de santé publique du Québec; 2005, 97 p.
- 25 Lee, T., Saskin, R., McArthur, M., et McGeer, A. Beliefs and practices of Ontario midwives about influenza immunization. *Vaccine*. 2005;23(13):1574-8.
- 26 Busse, J. W., Kulkarni, A. V., Campbell, J. B., et Injeyan, H. S. Attitudes toward vaccination: a survey of Canadian chiropractic students. *Can Med Ass J*. 2002;166(12):1531-4.
- 27 Colley, F. C., et Haas, M. A survey of immunology and immunization education in chiropractic colleges. *J Nippon Med Sch*. 1998;6(4):141-5.
- 28 Pless, R. Chiropractic students' attitudes about vaccination: a cause for concern? *Can J Med Ass*. 2002;166(12):1544-5.
- 29 Lippman, A., Melnychuk, R., Shimmin, C., et Boscoe, M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ*. 2007;177(5):484-7.

- 30 Nisker, J. Letters, Vaccination against human papillomavirus. *CMAJ*. 2007;177(2):1526.
- 31 Bouchard, L. Virus du papillome humain et cancer du col : des réserves majeures. *Nouvelles @ Université de Montréal*. 2007;Courrier du lecteur : En ligne.
- 32 Garland, S. M., Hernandez-Avila, M., Wheeler, C. M., Perez, G., Harper, D. M., Leodolter, S., et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43.

