

La vaccination,
la meilleure protection

Septembre 2020 |

Vaccination contre les virus du papillome humain (VPH)

Information à l'intention des vaccinateurs



20-291-03W

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, 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, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-87762-2 (6^e édition, 2020)

ISBN 978-2-550-69088-7 (1^{re} 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, 2020

TABLE DES MATIÈRES

INFECTIONS PAR LES VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)	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
FARDEAU DES MALADIES ASSOCIÉES AUX VPH	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
EFFICACITÉ DE LA VACCINATION	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
PROGRAMME DE VACCINATION	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. Pourquoi le programme de vaccination scolaire contre les VPH est-il modifié?	11
10. Est-ce que les enfants seront adéquatement protégés contre les VPH avec ce nouveau calendrier?	11
11. Quelles sont les personnes visées par le programme québécois de vaccination contre les VPH?	12
12. Pourquoi le programme de vaccination est-il offert en milieu scolaire?	13
13. Quelle est la CV contre les VPH en milieu scolaire?	14
14. Pourquoi la vaccination des garçons a-t-elle été implantée plus tardivement que celle des filles?	14
15. Est-ce que la vaccination est offerte gratuitement aux HARSAH?	15
VACCINS	16
16. Quels vaccins ont été utilisés depuis l'implantation du programme de vaccination contre les VPH au Québec?	16
17. 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 [®] ?	17
18. Est-ce qu'un tel calendrier mixte est homologué et utilisé ailleurs dans le monde?	17
19. Quel devrait être l'ordre d'administration des vaccins?	18
20. La durée de protection sera-t-elle la même que celle qui est conférée par l'administration de deux doses d'un même vaccin?	18
21. Pourquoi le Cervarix [®] n'était-il pas administré aux garçons auparavant?	18
SÉCURITÉ VACCINALE	18
22. Les vaccins contre les VPH sont-ils sécuritaires?	18

SITUATIONS PARTICULIÈRES.....	21
23. Doit-on reprendre la vaccination d'un enfant qui a reçu une dose de vaccin contre les VPH à huit ans?.....	21
24. Que doit-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive deux doses de Gardasil 9® en milieu scolaire?.....	21
25. Combien de doses doit-on administrer à une fille ou à un garçon en 4 ^e année du primaire qui est immunodéprimé ou infecté par le VIH?	21
26. Un enfant qui n'a pas été vacciné à l'école parce qu'il était absent le jour de la vaccination ou que son parent avait refusé la vaccination peut-il se faire vacciner en CLSC?	21
27. Y a-t-il un rattrapage en 3 ^e année du secondaire?	22
28. Est-il possible d'offrir la vaccination avant la 3 ^e année du secondaire aux garçons et aux filles n'ayant pas reçu de vaccin contre les VPH en 4 ^e année du primaire?	22
29. Est-ce qu'un enfant en 4 ^e année du primaire peut recevoir la dose de vaccin VPH-2 avant la 3 ^e année du secondaire?	22
30. Est-ce qu'un jeune qui a reçu une dose de VPH-9 en 3 ^e année du secondaire et qui recevra une dose de VPH-2 en 4 ^e année du secondaire sera considéré comme adéquatement protégé?	22
Oui. Le report de la dose de vaccin VPH-2 en 4 ^e année du secondaire n'entraîne pas une moins bonne protection.	22
31. Est-ce qu'on peut offrir la vaccination à un jeune qui était dans une autre province ou un autre pays en 4 ^e année du primaire?.....	22
32. Combien de doses doit recevoir un jeune qui a reçu sa première dose avant l'âge de 18 ans?	23
33. 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 utilisé de 2008 à 2016)? .	23
34. Que peut-on recommander à une personne déjà vaccinée avec le vaccin quadrivalent qui souhaite recevoir le vaccin nonavalent afin d'être protégée contre les cinq types de VPH de plus?	23
35. Peut-on administrer un vaccin contre les VPH pendant la grossesse?	23
36. Quel vaccin doit-on administrer pour la deuxième dose d'un jeune qui n'a reçu qu'une seule dose de vaccin avant 2018?.....	23
37. Est-ce que le vaccin peut être offert gratuitement à un garçon qui est en 4 ^e ou en 5 ^e année du secondaire?.....	23
38. Quel vaccin doit-on offrir lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil 9® avant l'âge de 18 ans?.....	24
39. Peut-on vacciner un jeune qui a une lésion par les VPH connue?.....	24
40. 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? 24	
41. Un HARSAH qui demande à se faire vacciner doit-il avoir une preuve qu'il a effectivement des relations sexuelles avec des hommes?	24
42. Doit-on commencer la vaccination d'un HARSAH âgé de 26 ans ou moins qui ne complétera peut-être pas sa vaccination?	24

43. Peut-on vacciner une personne transgenre?	24
44. 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)?.....	24
45. 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?	25
RÉFÉRENCES.....	26

INFECTIONS PAR LES VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (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 VPH¹. Les autres cancers associés aux VPH sont les cancers de la sphère anogénitale (anus, vulve, vagin, pénis) et les cancers de la sphère oropharyngée (gorge). Les VPH peuvent aussi causer des condylomes (verruves anogénitales) et la papillomatose respiratoire récidivante (PRR).

Les infections par les VPH sont généralement acquises 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. Une personne peut être infectée 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?

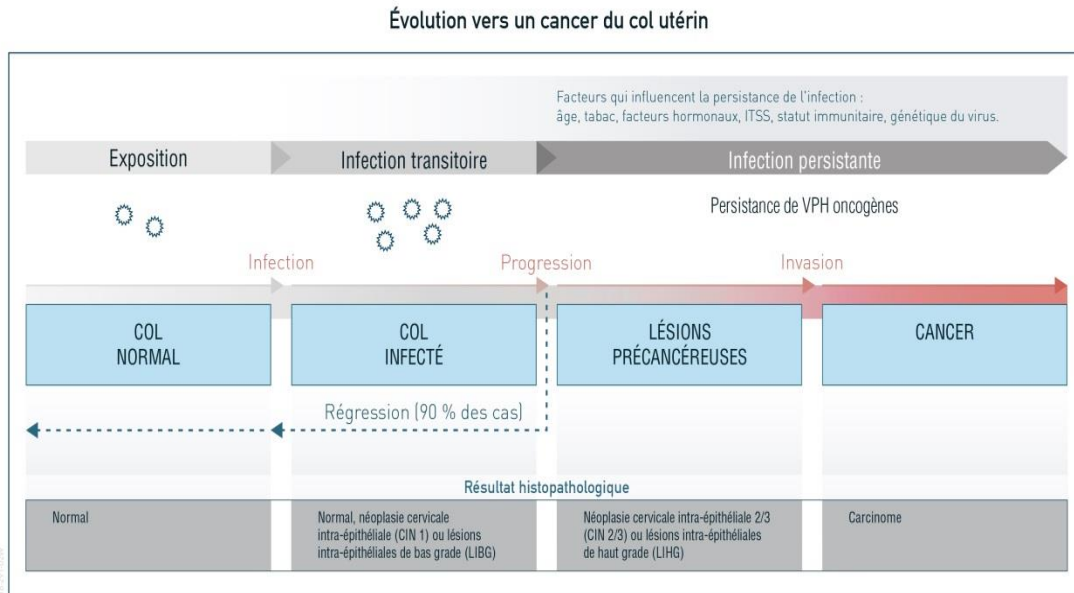
L'évolution naturelle d'une infection par les VPH vers un cancer du col utérin a été particulièrement étudiée. Elle est moins bien connue en ce qui concerne les autres cancers.

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 utérin¹.

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.
- 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/edocs/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 exiger 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">- De 90 à 99 % des cancers du col de l'utérus- 80 % des lésions précancéreuses du col de l'utérus- De 65 à 70 % des cancers de la vulve- De 70 à 75 % des cancers du vagin- De 85 à 90 % des cancers de l'anus- De 50 à 60 % des cancers du pénis- De 60 à 70 % des cancers de l'oropharynx
6 et 11	<ul style="list-style-type: none">- 85 % des condylomes

Un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), publié en 2019, donne plus d'information sur le fardeau des maladies associées aux VPH. Ce rapport peut être [consulté en ligne : *Portrait de l'incidence et de la mortalité des cancers associés aux virus du papillome humain \(VPH\) : mise à jour de l'incidence 2008-2010 et de la mortalité 2008-2012.*](#)

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

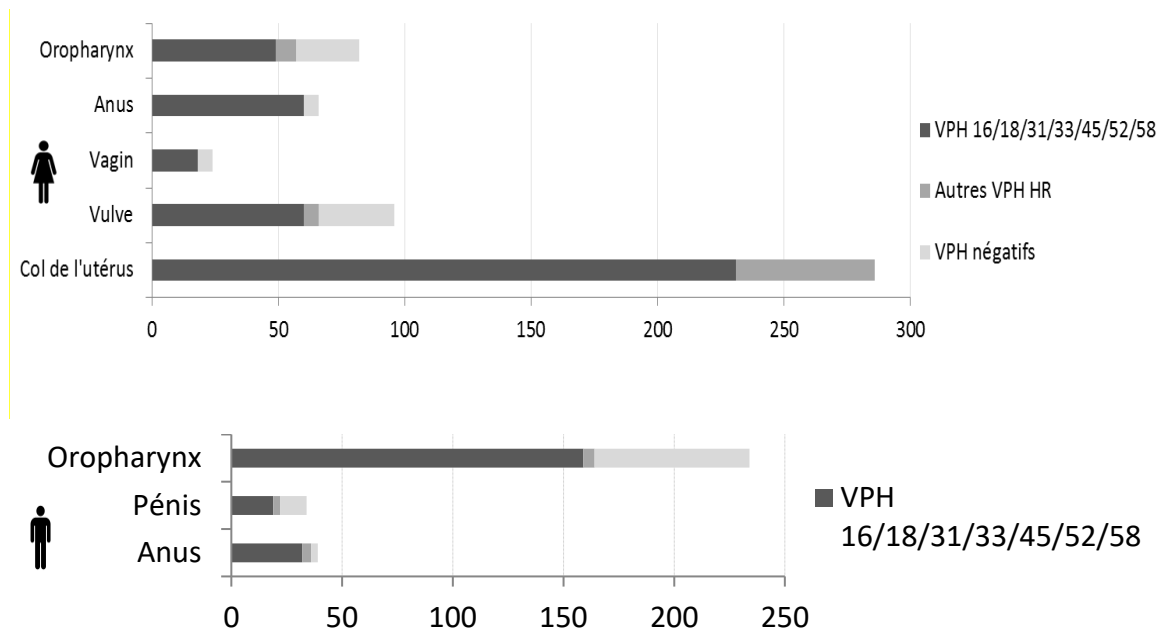
Cancers

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)¹.

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

Figure 2. Nombre de cas annuel moyen par siège de cancer selon le sexe, selon la proportion estimée de cancers associés aux VPH couverts ou non par la vaccination contre les VPH



Source : C. SAUVAGEAU et autres, *Portrait de l'incidence et de la mortalité des cancers associés aux virus du papillome humain (VPH) : mise à jour de l'incidence 2008-2010 et de la mortalité 2008-2012*, [En ligne], [s. l.], Institut national de santé publique du Québec, c2019, 47 p. www.inspq.qc.ca/publications/2492.

Lésions précancéreuses du col utérin et tests de dépistage anormaux

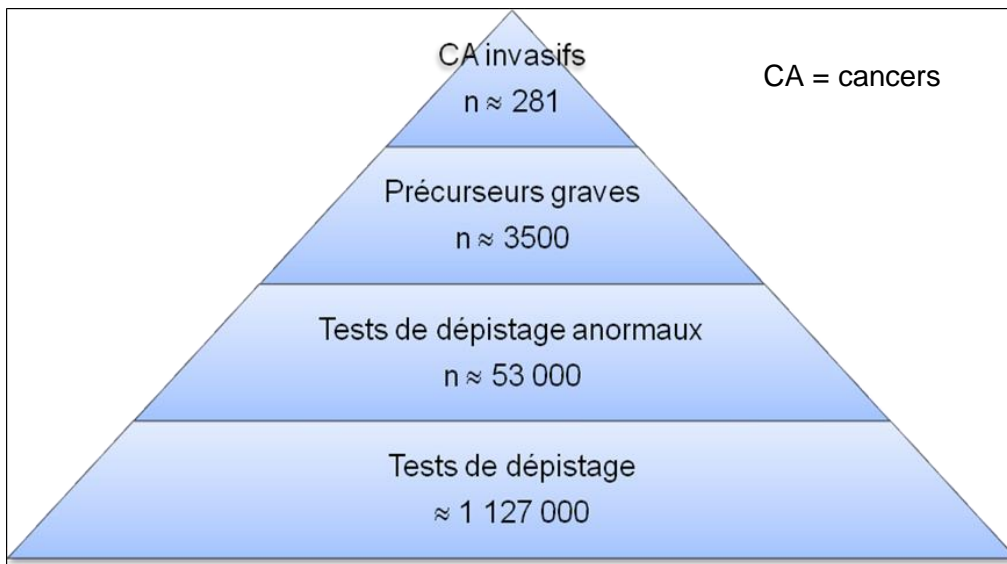
Pour chaque cas de cancer du col utérin, on estime qu'il existe de 15 à 20 fois plus de lésions intraépithéliales de haut grade (LIHG) et encore un plus grand nombre de lésions intraépithéliales de bas grade (LIBG) ou de lésions indéterminées.

Les 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 des conséquences 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 1 test de Pap au cours des 3 dernières années.

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.qc.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 les effets attendus de la vaccination dépassent maintenant largement la prévention des cancers du col utérin.

EFFICACITÉ DE LA VACCINATION

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

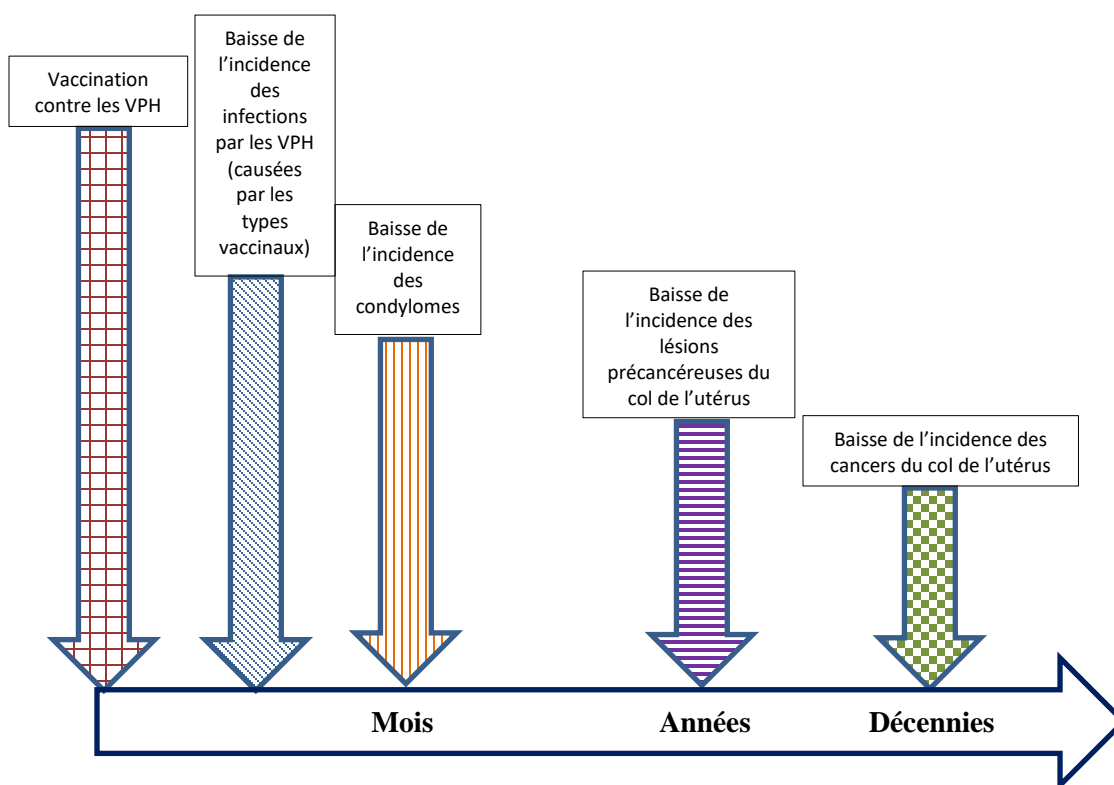
Il existe trois vaccins contre les VPH homologués au Canada : le Gardasil®, qui n'est plus distribué, le Gardasil 9® et le Cervarix®.

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®	X	X	X	X					
Gardasil 9®	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cervarix®			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*, vol. 36, n° 36, 28 août 2018, p. 5416-5423. doi : 10.1016/j.vaccine.2017.07.113.

Infections par les VPH

Dans une revue systématique et méta-analyse ainsi que dans une mise à jour publiée en juin 2019^{2,3}, 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 %⁴.

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 sexuelles⁵.

Condylomes

La revue systématique et méta-analyse citée précédemment³ 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 qui ont été publiées plus récemment, permettent de croire à une immunité de groupe⁶.

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 %)⁷. La baisse observée chez les hommes était probablement due à une protection indirecte conférée par la vaccination des filles, car 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 vaccination⁸.

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 VPH⁹⁻¹⁵.

Les études qui ont comparé l'incidence des LIHG en fonction du nombre de doses reçues ont montré que deux doses de vaccin administrées à deux mois d'intervalle étaient un peu moins efficaces que trois doses¹². Toutefois, cet effet disparaissait lorsque l'intervalle entre les doses était de cinq mois ou plus.

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 vaccinées¹⁵.

Lésions précancéreuses du col utérin existant 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^{16, 17}. 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.

La vaccination contre les VPH n'a pas d'effet thérapeutique (guérison) pour les lésions précancéreuses déjà existantes.

Deux avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à ce sujet peuvent être consultés en ligne :

- [Vaccination contre les virus du papillome humain \(VPH\) des femmes vues en colposcopie](#)
- [Groupes supplémentaires qui pourraient être visés par une vaccination gratuite contre les virus du papillome humain \(VPH\)](#)

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 chez les filles non vaccinées, et aucun cas n'a été trouvé chez les filles vaccinées^{18, 19}.

Calendrier à une dose de vaccin

Des études de phase 3²⁰⁻²² et plusieurs études de phase 4 ont montré qu'une seule dose de vaccin contre les VPH procurait une protection contre les maladies attribuables aux VPH²³⁻²⁸. Certaines études de phase 4 ont montré qu'un calendrier à une dose avait une efficacité plus faible qu'un calendrier à deux ou à trois doses. Cependant, plusieurs de ces études de phase 4 avaient une capacité limitée à mesurer l'efficacité selon le nombre de doses. En effet, dans plusieurs études, le groupe recevant une ou deux doses était plus âgé et avait commencé à avoir des relations sexuelles à un plus jeune âge. Les études plus récentes qui portent sur des personnes vaccinées à un plus jeune âge, avant le début de l'activité sexuelle, et qui ont utilisé une période tampon pour réduire l'inclusion d'infections déjà présentes au moment de la vaccination ont montré peu ou pas de différences entre les calendriers à une, à deux ou à trois doses.

Les études à ce sujet se poursuivent et devraient fournir au cours des prochaines années de meilleures données sur l'efficacité d'une seule dose de vaccin contre les VPH²⁶.

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 vaccin¹⁷.

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

- du fardeau important 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 en ligne :

- [Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec](#)
- [La vaccination contre les VPH au Québec : mise à jour des connaissances et propositions du comité d'experts](#)
- [La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain \(VPH\) au Québec : deux ou trois doses?](#)
- [Vaccination contre les virus du papillome humain \(VPH\) des femmes vues en colposcopie](#)
- [Avis sur la vaccination contre les virus du papillome humain \(VPH\) des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes \(HARSAH\)](#)
- [Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain \(VPH\)](#)
- [Groupes supplémentaires qui pourraient être visés par une vaccination gratuite contre les virus du papillome humain \(VPH\)](#)

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 aux taux d'anticorps 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 qui est recommandé initialement par le fabricant. C'est pourquoi les interventions font l'objet d'évaluations et que les ajustements nécessaires sont apportés, le cas échéant.

9. Pourquoi le programme de vaccination scolaire contre les VPH est-il modifié?

Avec la pandémie de la COVID-19, la deuxième visite prévue en 4^e année du primaire a dû être reportée chez la majorité des enfants à la suite de la fermeture des écoles en mars 2020. Le 19 juin 2020, le CIQ a donc recommandé la modification du calendrier de vaccination scolaire afin qu'une seule visite soit effectuée en 4^e année du primaire.

Ainsi, depuis le 1^{er} septembre 2020, le calendrier de vaccination contre les VPH des enfants ayant fait leur 4^e année du primaire à partir de 2019 comprend une dose de VPH-9 en 4^e année du primaire et une dose de VPH-2 en 3^e année du secondaire.

Pour les autres groupes d'âge ainsi que pour les personnes qui pourraient moins bien répondre à la vaccination, les calendriers de vaccination demeurent inchangés. Les calendriers de vaccination contre les VPH peuvent être consultés dans le [Protocole d'immunisation du Québec](#).

10. Est-ce que les enfants seront adéquatement protégés contre les VPH avec ce nouveau calendrier?

Le CIQ juge que la protection conférée par un calendrier avec un intervalle de 60 mois entre les doses (intervalle correspondant au temps écoulé entre la 4^e année du primaire et la 3^e année du secondaire) n'est pas inférieure à celle que fournit un calendrier avec un intervalle de 6 mois entre les doses.

Le risque de faire une infection aux VPH est très faible entre la 4^e année du primaire et la 3^e année du secondaire. En effet, une étude longitudinale québécoise menée auprès de 3 356 filles recrutées à l'âge de 14-15 ans entre 2013 et 2016 a montré que 13 % ont déclaré avoir eu des relations sexuelles. De ce nombre, moins de 2 % des filles sexuellement actives avaient une infection aux VPH (tous types de VPH), et aucune infection persistante (6 mois) aux types vaccinaux n'a été observée au cours du suivi.

Par ailleurs, une seule dose de vaccin contre les VPH assure une bonne protection contre la maladie clinique à court et à moyen terme.

Des études d'immunogénicité ont également montré des résultats similaires à la suite d'un calendrier à 6 mois, à 12 mois ou à 5 ans entre les doses de vaccin.

11. 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
2008	Filles de la 4 ^e année du primaire
	Filles de la 3 ^e année du secondaire (fin du rattrapage en juillet 2013 et mise à jour en continu du statut vaccinal par la suite)
	Filles âgées de 14 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur 1 ^{re} dose)
	Filles âgées de 9 à 13 ans (de la 5 ^e année du primaire à la 2 ^e année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH (ex. : début de l'activité sexuelle)
	Filles âgées de 9 à 17 ans des communautés autochtones
2010	Femmes âgées de 18 à 26 ans immunodéprimées ou infectées par le VIH
2014	Garçons et hommes âgés de 9 à 26 ans immunodéprimés ou infectés par le VIH
Janvier 2016	HARSAH âgés de 26 ans et moins
Septembre 2016	Garçons de la 4 ^e année du primaire et garçons ayant fait leur 4 ^e année du primaire depuis l'année scolaire 2016-2017
Septembre 2018	Garçons en 3 ^e 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 ^e année du primaire à la 2 ^e année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH (ex. : début de l'activité sexuelle)
	Garçons âgés de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur 1 ^{re} dose) qui fréquentent les centres jeunesse, qui sont des jeunes de la rue ou qui sont sous la protection de la jeunesse

12. Pourquoi le programme de vaccination est-il offert en milieu scolaire?

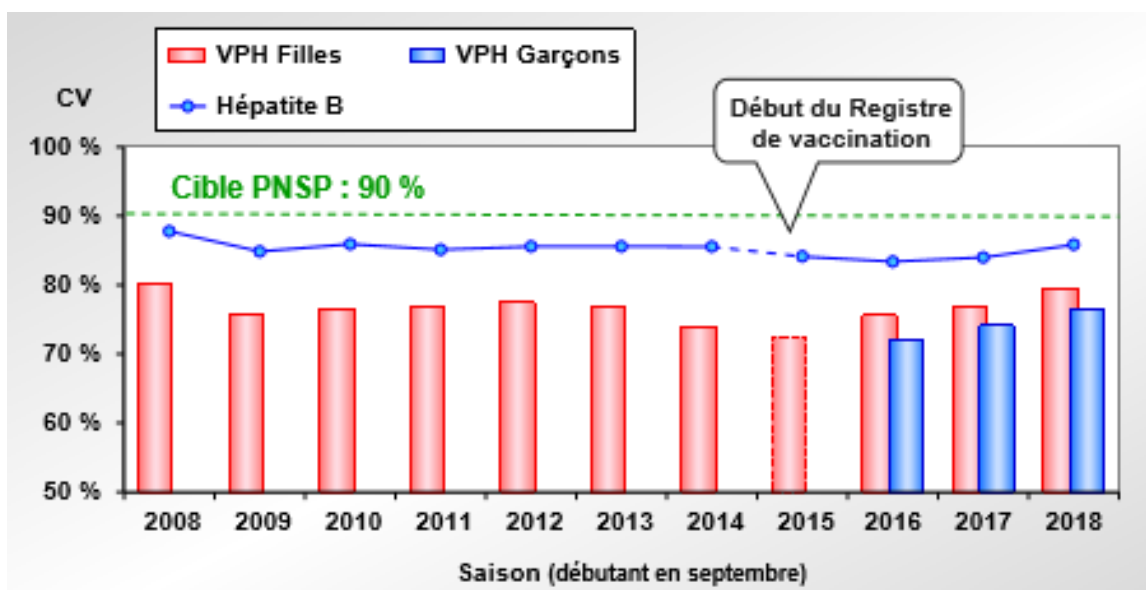
La réponse immunitaire induite par la vaccination contre les VPH est maximale à la préadolescence. Les vaccins contre les VPH sont approuvés pour ce groupe d'âge, sur la base d'études rigoureuses, et les arguments suivants justifient le choix que le Québec a fait :

- Chez les jeunes âgés de 9 à 17 ans, la réponse immunitaire après 2 doses données à au moins 6 mois d'intervalle est comparable à celle qui est observée avec un calendrier à 3 doses chez les adultes, groupe pour lequel l'efficacité clinique a été démontrée. Des études d'immunogénicité ont montré des résultats similaires pour un calendrier 0-60 mois et un calendrier 0-6 mois.
- Les titres d'anticorps obtenus à la suite de la vaccination sont nettement supérieurs à ceux qui sont induits par les infections naturelles par les VPH.
- La vaccination est à sa pleine efficacité lorsqu'elle est administrée avant le début des relations sexuelles :
 - Les jeunes sont infectés rapidement après le début des relations sexuelles²⁹. 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 partenaires⁵;
 - Dans l'Enquête québécoise sur la santé des jeunes du secondaire 2010-2011, 37 % des élèves du secondaire âgés de 14 ans et 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)³⁰;
 - 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 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^e année du primaire et en 3^e année du secondaire. Jumeler la vaccination contre les VPH avec un programme déjà existant a permis une meilleure efficacité;
 - Les programmes de vaccination en milieu scolaire sont moins coûteux que d'autres types d'offres de vaccination.

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

La figure suivante présente la CV contre l'hépatite B et les VPH chez les élèves de la 4^e année du primaire depuis l'implantation du programme québécois de vaccination contre les VPH en 2008. Le bulletin [Flash Vigie](#) publié à l'automne de chaque année présente l'information concernant les modalités de collecte et d'interprétation des données de CV. En plus des données présentées dans la figure suivante, le numéro de septembre 2019 montrait que 90 % des filles de la 3^e année du secondaire avaient reçu au moins une dose de vaccin contre les VPH.

Figure 5. CV contre l'hépatite B et les VPH chez les élèves de la 4^e année du primaire, Québec, saisons 2008 à 2018



Note : Pour les saisons 2008 à 2014, la CV concerne uniquement les élèves de classe régulière. À partir de la saison 2015, elle concerne tous les élèves de la 4^e année du primaire.

Sources : DVS, à partir des données colligées par les directions de santé publique (de 2008-2009 à 2014-2015); Infocentre, extractions du 13 février 2017 (2015-2016), du 8 septembre 2017 (2016-2017), du 11 septembre 2018 (2017-2018) et du 11 septembre 2019 (2018-2019).

14. 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. Depuis le mois de septembre 2016, la vaccination est aussi offerte aux garçons en milieu scolaire.

Cette modification du programme a fait suite à un avis du CIQ³¹, qui recommandait l'ajout de la vaccination en milieu scolaire des garçons en 4^e 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 diminuer 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 plus particulièrement chez les HARSAH, étaient plus importantes que ce que l'on connaissait antérieurement³².

Une étude longitudinale et multicentrique³³ a démontré que les niveaux d'anticorps produits après une infection par les VPH étaient plus faibles 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'âge³³.

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 infectés². Ainsi, dans un souci d'équité, la vaccination contre les VPH est offerte aux garçons en 4^e année du primaire depuis septembre 2016 et aux garçons en 3^e année du secondaire dans le cadre de la mise à jour du statut vaccinal depuis septembre 2018.

15. Est-ce que la vaccination est offerte gratuitement aux HARSAH?

Depuis le 1^{er} janvier 2016, la vaccination contre les VPH est offerte gratuitement aux HARSAH âgés de 26 ans et 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 plus particulièrement chez les HARSAH, étaient plus importantes que ce que l'on connaissait antérieurement. Une étude a également démontré qu'il pouvait être coût-efficace d'offrir une vaccination ciblée aux HARSAH³⁴.

Comme la vaccination des filles procure une protection indirecte aux garçons hétérosexuels et qu'elle n'offre habituellement aucune protection indirecte aux HARSAH, le CIQ a recommandé la vaccination pour ces hommes³¹.

VACCINS

16. 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 : – Prévention par la vaccination des maladies attribuables aux virus du papillome humain au Québec – Avis de l'Institut national de santé publique du Québec : les vaccins contre le virus du papillome humain
2013	Gardasil®	2 doses (0 et 6 mois) Avis du CIQ : La vaccination des pré-adolescents contre les virus du papillome humain (VPH) au Québec : deux ou trois doses? 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 : Avis sur le calendrier de vaccination contre les virus du papillome humain (VPH)
2020	Gardasil 9® et Cervarix®	1 dose de Gardasil 9® (en 4 ^e année du primaire) suivie de 1 dose de Cervarix® 60 mois plus tard (en 3 ^e année du secondaire)

17. 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 CIQ³⁵.

Différentes études, dont certaines réalisées par des chercheurs québécois^{36, 37}, 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 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[®] aux jeunes ayant reçu une dose de Gardasil 9[®], une croissance de trois à neuf fois des titres moyens géométriques (TMG) d'anticorps contre les VPH 31, 33, 45 et 52 était observée. Les TMG d'anticorps contre le VPH 58 étaient déjà assez élevés après la dose de Gardasil 9[®] et ont augmenté 1,5 fois après l'administration du Cervarix[®]. Ces données montrent que le Cervarix[®] procure une protection croisée contre des types de VPH qu'il n'inclut pas.

Ces études ont aussi démontré qu'après l'administration de 1 dose de Cervarix[®], 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 2 doses de Gardasil 9[®]. 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 montrent qu'une seule dose de vaccin assure une protection contre les VPH comparable à celle qu'assurent deux ou trois doses.

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.

18. 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.

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

L'ordre d'administration du Gardasil 9[®] et du Cervarix[®] ne semble pas avoir d'impact sur la séroconversion (présence d'anticorps) 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[®] 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.

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

Les différents vaccins contre les VPH protègent pendant plusieurs années. Les données d'efficacité populationnelle les plus longues portent sur les vaccins Gardasil[®] (vaccin quadrivalent) et Cervarix[®]. Une étude finlandaise menée auprès de 3 000 filles vaccinées entre 7 et 12 ans a démontré une stabilité du niveau d'anticorps jusqu'à 12 ans après la vaccination, laissant entrevoir une protection de longue durée³⁸. Pour tous les calendriers de vaccination, même pour ceux qui comprennent deux ou trois doses d'un même vaccin, la protection à plus long terme est inconnue, mais on estime qu'elle devrait durer plusieurs décennies.

21. Pourquoi le Cervarix[®] n'était-il pas administré aux garçons auparavant?

Le fabricant du Cervarix[®] n'a pas fait les démarches pour que ce vaccin soit homologué au Canada pour une utilisation chez les garçons. Au Canada, le Cervarix[®] est homologué chez les filles et les femmes âgées de 9 à 45 ans.

Par contre, ce vaccin est homologué en Europe pour la vaccination des garçons et des filles âgés de 9 ans et plus. De plus, des données scientifiques, incluant celles d'une étude réalisée par des chercheurs québécois^{36, 37}, montrent que ce vaccin est sécuritaire et qu'il provoque une réponse immunitaire semblable chez les filles et les garçons. Depuis septembre 2018, la Norvège utilise un calendrier à deux doses de Cervarix[®] autant chez les garçons que chez les filles.

SÉCURITÉ VACCINALE

22. 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^{10, 14, 39-41}.

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^{42, 43}. 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 grossesse³⁶. 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 grossesse⁴¹. Se basant sur le suivi de plus de 92 000 grossesses, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) l'a également confirmé¹⁴. 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 les femmes non vaccinées⁴⁴.

Sclérose en plaques et maladies démyélinisantes

Une étude incluant près de 4 millions de femmes, dont 800 000 ayant 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 d'autres maladies démyélinisantes⁴⁵⁻⁴⁷.

Événements thromboemboliques veineux

Des chercheurs américains et les auteurs d'un récent rapport de l'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^{14, 48}.

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

L'European Medicines Agency a réalisé une revue des données disponibles dans le but de clarifier davantage certains aspects liés à la sécurité des vaccins contre les VPH⁴⁹. 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'European Medicines Agency a conclu qu'il n'existait pas de lien de causalité entre les vaccins contre les VPH et la survenue de ces deux syndromes⁵⁰. Après avoir révisé les études disponibles, l'OMS en est arrivée à la même conclusion¹⁴.

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 primaire¹⁴.

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-immunes⁵¹⁻⁵⁸.

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 exclu¹⁴.

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 vaccination⁵⁹.

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 VPH⁶⁰.

Syndrome de fatigue chronique

Une récente étude effectuée auprès d'environ 70 000 filles n'a pas démontré de risque augmenté de syndrome de fatigue chronique après la vaccination contre les VPH⁶¹.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

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

Le programme de vaccination contre les VPH en milieu scolaire débute en 4^e année du primaire, et ce, peu importe l'âge de l'enfant. Ainsi, pour un enfant immunocompétent qui a reçu une première dose de vaccin à l'âge de huit ans, la vaccination doit se poursuivre selon le calendrier de vaccination régulier à deux doses. La 2^e dose sera administrée en 3^e année du secondaire.

24. Que doit-on répondre à un parent qui désire que son enfant reçoive deux doses de Gardasil 9[®] en milieu scolaire?

Dans le cadre du programme de vaccination gratuite contre les VPH en milieu scolaire, les enfants se voient offrir une dose de Gardasil 9[®] en 4^e année du primaire et une dose de Cervarix[®] en 3^e année du secondaire. 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[®]. Un parent peut toutefois faire vacciner son enfant avec deux doses de Gardasil 9[®] auprès de son CLSC ou de son médecin. Cependant, la deuxième dose de Gardasil 9[®] ne sera pas gratuite.

25. Combien de doses doit-on administrer à une fille ou à un garçon en 4^e 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[®]. Chez les jeunes de 9 à 13 ans, les intervalles entre les doses sont de 6 et 12 mois, tandis que les intervalles sont de 2 et 6 mois pour les jeunes âgés de 14 à 17 ans.

26. Un enfant qui n'a pas été vacciné à l'école parce qu'il était absent le jour de la vaccination ou que son 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 étant en 4^e année du primaire ou ayant fait leur 4^e année du primaire depuis 2016-2017, aux garçons âgés de 9 à 13 ans (de la 5^e année du primaire à la 2^e année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH (ex. : début de l'activité sexuelle), aux garçons âgés de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur première dose) qui fréquentent les centres jeunesse, qui sont des jeunes de la rue ou qui sont sous la protection de la jeunesse, 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 ainsi qu'aux HARSAH âgés de 26 ans et moins.

27. Y a-t-il un rattrapage en 3^e année du secondaire?

Non. Il n'y a pas de rattrapage en 3^e année du secondaire, mais, lors de la mise à jour du statut vaccinal en 3^e secondaire, la vaccination sera offerte aux garçons et aux filles n'ayant pas été préalablement vaccinés (ex. : en 4^e année du primaire ou après). La 2^e dose sera aussi offerte en 3^e année du secondaire aux garçons et aux filles ayant reçu une seule dose de vaccin contre les VPH en 4^e année du primaire.

28. Est-il possible d'offrir la vaccination avant la 3^e année du secondaire aux garçons et aux filles n'ayant pas reçu de vaccin contre les VPH en 4^e année du primaire?

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 HARSAH âgés de 26 ans et moins ainsi que pour les garçons étant en 4^e année du primaire ou ayant fait leur 4^e année du primaire depuis 2016-2017. Depuis septembre 2018, la vaccination est également offerte gratuitement aux garçons âgés de 9 à 13 ans (de la 5^e année du primaire à la 2^e année du secondaire) à risque élevé d'exposition aux VPH (ex. : début de l'activité sexuelle) et aux garçons âgés de 9 à 17 ans (moins de 18 ans au moment de leur première dose) qui fréquentent les centres jeunesse, qui sont des jeunes de la rue ou qui sont sous la protection de la jeunesse.

La vaccination contre les VPH peut se faire, selon les modalités prévues localement, dans une clinique de vaccination au CLSC ou en milieu scolaire en 3^e année du secondaire. Le suivi pour la deuxième dose (au minimum cinq mois après la 1^{re} dose) peut ensuite se faire, selon les modalités prévues localement, en CLSC ou en milieu scolaire en 3^e ou en 4^e année du secondaire.

29. Est-ce qu'un enfant en 4^e année du primaire peut recevoir la dose de vaccin VPH-2 avant la 3^e année du secondaire?

Oui. Un enfant peut recevoir gratuitement la dose de vaccin VPH-2 avant d'arriver en 3^e année du secondaire. Cette situation devrait être exceptionnelle et ne devrait pas être appliquée à la majorité des enfants qui n'ont pas atteint la 3^e année du secondaire.

30. Est-ce qu'un jeune qui a reçu une dose de VPH-9 en 3^e année du secondaire et qui recevra une dose de VPH-2 en 4^e année du secondaire sera considéré comme adéquatement protégé?

Oui. Le report de la dose de vaccin VPH-2 en 4^e année du secondaire n'entraîne pas une moins bonne protection.

31. Est-ce qu'on peut offrir la vaccination à un jeune qui était dans une autre province ou un autre pays en 4^e année du primaire?

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

32. Combien de doses doit 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 doit recevoir une dose additionnelle pour compléter sa vaccination, même s'il est âgé de 18 ans ou plus lors de la deuxième dose.

33. 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 utilisé de 2008 à 2016)?

La mise à jour de la vaccination contre les VPH en 3^e secondaire se fait avec une dose de Gardasil 9®. Le Gardasil® n'est plus distribué au Québec.

34. Que peut-on recommander à une personne déjà vaccinée avec le vaccin quadrivalent 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. Une dose de vaccin nonavalent donnée à des personnes ayant reçu le vaccin quadrivalent procure une bonne réponse immunitaire contre les neuf types de VPH inclus dans le vaccin nonavalent. Le fabricant recommande de vacciner avec trois doses (ou deux doses selon l'âge). Toutefois, cette vaccination additionnelle n'est pas gratuite.

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

Les données montrent qu'il n'y a pas de risque accru pour la mère ou le fœtus lorsque la vaccination est réalisée pendant la grossesse. La vaccination contre les VPH n'est pas recommandée durant la grossesse¹⁴. Toutefois, si le vaccin contre les VPH est administré par inadvertance pendant la grossesse, aucune intervention particulière n'est recommandée et la personne peut être rassurée.

36. Quel vaccin doit-on administrer pour la deuxième dose d'un jeune qui n'a reçu qu'une seule dose de vaccin avant 2018?

Avant 2016, les parents ont donné leur consentement pour l'administration de deux doses de Gardasil® ou de Gardasil 9® (depuis 2016). La deuxième dose de vaccin se fera avec une dose de Gardasil 9®. Si le jeune a reçu le Gardasil 9® comme première dose et qu'un nouveau consentement est obtenu pour le calendrier mixte, ce jeune recevra alors une dose de Cervarix® pour sa deuxième dose.

37. Est-ce que le vaccin peut être offert gratuitement à un garçon qui est en 4^e ou en 5^e année du secondaire?

Si la vaccination a été amorcée en 3^e année du secondaire (l'offre aux garçons en 3^e année du secondaire a débuté en 2018), la dose manquante peut être offerte gratuitement en 4^e ou en 5^e année du secondaire.

38. Quel vaccin doit-on offrir lors de la mise à jour de la vaccination d'un jeune ayant reçu une seule dose de Gardasil 9® avant l'âge de 18 ans?

La vaccination de ce jeune doit être complétée avec une dose de Cervarix®.

39. Peut-on vacciner un jeune qui a une lésion par les VPH connue?

Oui. Ce jeune peut être vacciné selon le même calendrier. La vaccination ne traitera pas la lésion existante, mais aidera à prévenir les infections subséquentes qu'il pourrait avoir. De plus, il est peu probable que ce jeune ait été exposé à tous les types de VPH inclus dans les vaccins.

40. 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.

41. 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 et moins qui mentionnent avoir ou qui prévoient avoir des relations sexuelles avec des hommes.

42. Doit-on commencer la vaccination d'un HARSAH âgé 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.

43. Peut-on vacciner une personne transgenre?

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

44. 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.

45. 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, dans certaines cliniques médicales en fonction de l'organisation régionale des services de vaccination et en milieu scolaire, soit en 4^e année du primaire ou en 3^e année du secondaire.

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.
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. M. DROLET et autres, "Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis", *The Lancet*, 26 juin 2019. doi : 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
4. 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^{er} décembre 2017, p. 1293-1302. doi : 10.1016/S1473-3099(17)30468-1.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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].
9. 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.
10. 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/.
11. T. PALMER et autres, "Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study", *British Medical Journal*, vol. 365, n° 8194, 6 avril 2019, p. 17-19. doi : 10.1136/bmj.l1161.

12. 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.
13. 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.
14. 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/].
15. 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^{er} février 2018, p. 339-345. doi : 10.1093/cid/cix797.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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].
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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, partie A), 6 août 2018, p. 4806-4815. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.01.057.
24. J. M. BROTHERTON et autres, *One dose of human papillomavirus vaccine is as effective as three for prevention of high-grade cervical lesions: national cohort study*. [Communication présentée à la 32st International Papillomavirus Conference, du 2 au 6 octobre 2018, Sydney, Australie].

25. M. SAFAEIAN et autres, "Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial", *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 110, n° 2, 1^{er} février 2018, p. 205-212. doi : 10.1093/jnci/djx158.
26. KREIMER "Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies." *Vaccine*. vol. 36, no 32, partie A, 6 août 2018, p. 4774-4782. doi : 10.1016/j.vaccine.2017.12.078.
27. P. BASU, *Efficacy of single dose of 4-valent HPV vaccine: Updated results of indian study*. [Communication présentée au congrès Eurogin 2018, du 2 au 5 décembre 2018, Lisbonne, Portugal].
28. F. VERDOODT, C. DEHLENDORFF et S. K. KJAER, "Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study", *Clinical Infectious Diseases*, 20 mars 2019. doi : 10.1093/cid/ciz239.
29. 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].
30. 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.
31. 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].
32. 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].
33. 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.
34. 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.
35. 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].
36. 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.
37. 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,

- 12 novembre 2018, p. 7017-7024. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.09.057.
38. H. ARTEMCHUK et autres, "Long-term Antibody Response to Human Papillomavirus Vaccines: Up to 12 Years of Follow-up in the Finnish Maternity Cohort", *Journal of Infectious Diseases*, vol. 219, n° 4, 15 février 2019, p. 582-589. doi : 10.1093/infdis/jiy545.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. M. T. FABER et autres, "Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy", *Vaccine*, vol. 37, n° 2, 7 janvier 2019, p. 265-271. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.11.030.
44. 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.
45. 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.
46. J. SKUFCA et autres, "The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland", *Vaccine*, vol. 36, n° 39, 18 septembre 2018, p. 5926-5933. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.06.074.
47. A. MEGGIOLARO, G. MIGLIARA et G. LA TORRE, "Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, vol. 14, n° 5, 2018, p. 1266-1274. doi : 10.1080/21645515.2017.1423155.
48. 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.
49. 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 (Consulté le 13 août 2018).
50. 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 (Consulté le 13 août 2018).
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. T. M. SCHURINK-VAN'T KLOOSTER et autres, "No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls", *Vaccine*, vol. 36, n° 45, 29 octobre 2018, p. 6796-6802. doi : 10.1016/j.vaccine.2018.09.019.